

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 15, №1

2016



КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

УДК 616.12-008.331.1-055.1:616.611-07

СОПОСТАВЛЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ, ОПРЕДЕЛЁННЫХ РАЗНЫМИ МЕТОДАМИ, У МУЖЧИН ПРИЗЫВНОГО ВОЗРАСТА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ© Переверзева Е.В.¹, Гулько А.Ю.¹, Вабищевич Ю.Э.¹, Вэлком М.О.²,
Переверзев В.А.¹¹Белорусский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 220116, Минск, пр-т Дзержинского, 83²Федеральный медицинский центр, Нигерия, 560221, Инагуа, штат Баелса

Резюме: у группы мужчин призывного возраста (18-27 лет), обследованных по протоколу «Артериальная гипертензия» и не страдающих первичными заболеваниями почек, оценена скорость клубочковой фильтрации пробой Реберга-Тареева и путем расчета по формулам Сокcroft-Gault, MDRD, СКD-EPI с дальнейшим сопоставлением полученных результатов. На избранной группе обследованных не имеют достоверных различий только средние значения скорости клубочковой фильтрации, рассчитанные по Ребергу и по Сокcroft-Gault – как исходные, так и стандартизированные на 1,73 м². Показатели скорости клубочковой фильтрации, рассчитанные по MDRD, СКD-EPI, были занижены по сравнению с результатом пробы Реберга-Тареева на 15,5% и 10,0% соответственно, а по сравнению с рассчитанной величиной по формуле Сокcroft-Gault на – 16,0% и 10,4%. Для определения скорости клубочковой фильтрации у больных артериальной гипертензией 1 степени с коротким анамнезом заболевания лучше применять традиционные методы – пробу Реберга-Тареева или формулу Сокcroft-Gault.

Ключевые слова: скорость клубочковой фильтрации, формулы расчета MDRD, СКD-EPI

COMPARISON OF DIFFERENT METHODS OF GLOMERULAR FILTRATION RATES IN MILITARY AGE MALES WITH ARTERIAL HYPERTENSIONPereverzeva E.V.¹, Gulko A.Yu.¹, Vabishevich Yu.E.¹, Welcome M.O.², Pereverzev V.A.¹¹Belarusian State Medical University, Republic of Belarus, 220116, Minsk, Ave Dzerzhinsky, 83²Federal Medical Centre, 560221, Yenagoa, Bayelsa State, Nigeria

Summary: glomerular filtration rate was investigated in group of young men of military age (18-27 years) with various tests. The individuals did not have any primary diseases of the kidney according to a medical protocol “Arterial hypertension”: Rehberg test, Cockcroft-Gault formula, MDRD formula, MDPvD formula, CKD-EPI formula with comparison of the received results. The study showed that the values obtained with the Rehberg and Cockcroft-Gault had no significant differences. In the studied group, there was no significant difference in the mean values of glomerular filtration rate calculated only by Rehberg and Cockcroft-Gault – at the initial and when standardized by 1.73 m². Indicators of glomerular filtration rate calculated by the MDRD, CKD-EPI were reduced compared with the result of the Rehberg-Tareev by 15.5% and 10.0%, respectively, whereas when compared with the values calculated by the Cockcroft-Gault formula, it was reduced by 16.0% and 10.4%, respectively. To determine glomerular filtration rates in 1st degree hypertensive patients with a short history of the disease, traditional methods such as Rehberg-Tareev test or the Cockcroft-Gault formula are more beneficial.

Key words: glomerular filtration rate, Cockcroft-Gault formula, MDRD, CKD-EPI

Введение

Согласно национальному руководству по кардиологии (2015) «всем больным артериальной гипертензией (АГ) необходимо определять уровень креатинина в сыворотке крови и рассчитывать скорость клубочковой фильтрации (СКФ), так как поражение почек при АГ является сильным и часто встречающимся предиктором сердечно-сосудистых заболеваний и смертности» [6]. Рассчитывать СКФ можно по результатам выполнения пробы Реберга-Тареева [5] после

определения уровней креатинина мочи и плазмы крови или же по формулам на основе только одного установления содержания креатинина в плазме крови [3, 4, 6]. Широко известная для расчётов СКФ формула Cockcroft-Gault [7, 8] учитывает наряду с уровнем креатинина в крови также возраст, массу тела и пол пациента. В последние годы широко рекомендуются для использования в кардиологической практике сокращённые формулы расчёта СКФ: MDRD, СКD-EPI [3, 6, 9]. Если первые две формулы расчёта СКФ (по Ребергу-Тарееву и по Cockcroft-Gault) взяты из фамилий авторов их предложивших, то две последние формулы MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) и СКD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) взяты из названий исследований, которые проводились в нефрологии и при которых были разработаны эти новые формулы. Имеются убедительные доказательства того, что расчёт СКФ по сокращённым формулам (MDRD, СКD-EPI) неприемлем в следующих ситуациях [1, 4]: 1) размеры тела и мышечная масса пациента резко отклоняются от средних величин (культуристы, пациенты с ампутацией конечностей); 2) выраженные истощение и ожирение (ИМТ <15 и >40 кг/м²); 3) беременность; 4) заболевания скелетной мускулатуры (миодистрофии); 5) параличи/ парезы конечностей; 6) вегетарианская диета; 7) быстрое снижение функции почек (острый или быстропрогрессирующий нефритический синдром); 8) лабораторные исследования с целью решения вопроса о дозировке нефротоксичных препаратов; 9) принятие решения о начале заместительной почечной терапии; 10) состояние после пересадки почки.

Обратим внимание на тот факт, что при составлении сокращённых формул данные были получены на обследованных дальнего зарубежья; последнее может иметь значение при использовании этих формул на этносах, не включённых в исходное исследование [4]. Нам представлялось интересным провести сравнение показателей СКФ, рассчитанных разными методами для группы жителей молодого возраста Республики Беларусь.

Целью исследования явилось сопоставление показателей СКФ, определённых разными методами, у лиц призывного возраста с коротким анамнезом АГ, не имеющих первичных заболеваний почек и признаков почечной недостаточности по данным пробы Реберга-Тареева. Для решения поставленной цели были определены следующие задачи:

1. Зафиксировав СКФ, рассчитанную традиционным методом Реберга-Тареева у лиц призывного возраста, провести перерасчёт СКФ₁ на 1,73 м².
2. Рассчитать СКФ у лиц призывного возраста по формуле Cockcroft-Gault. Провести перерасчёт СКФ₂ на 1,73 м².
3. Рассчитать СКФ₃ у лиц призывного возраста по формуле MDRD (мл/мин/1,73 м²).
4. Рассчитать СКФ₄ у лиц призывного возраста по формуле СКD-EPI (мл/мин/1,73 м²).
5. Провести сравнение СКФ, рассчитанных по Cockcroft-Gault, по MDRD (мл/мин/1,73 м²), по СКD-EPI (мл/мин/1,73 м²) с СКФ₁, рассчитанной традиционным методом по Ребергу-Тарееву, принимая его как наиболее точный для избранной однородной группы обследованных мужского пола, не имеющих почечной недостаточности.

Методика

В процессе выполнения работы был проведен анализ историй болезни; все пациенты осматривались и опрашивались. Данные, необходимые для обработки в соответствии с заявленными задачами включали для каждого пациента: пол, возраст, рост, массу тела, уровень креатинина крови, результат расчёта пробы Реберга-Тареева, диагноз. Для подтверждения обоснованности диагноза в рабочих таблицах учитывались: уровень микроальбуминурии, некоторые данные суточного мониторирования артериального давления, липидограмма, индекс массы тела, данные анамнеза.

В качестве инструментов исследования использовались известные формулы расчёта СКФ [1, 5]: формула Cockcroft-Gault; формула MDRD (мл/мин/1,73 м²); формула СКD-EPI (мл/мин/1,73 м²). Для обеспечения корректности сравнения рассчитанную по формуле Cockcroft Gault СКФ стандартизировали на 1,73 м² площади тела, так как в формулах MDRD и СКD-EPI подразумевается такая стандартизация. С целью унификации единиц измерения был проведен перевод показателей креатинина плазмы из мкмоль/литр в мг/децилитр по общеизвестной формуле – там, где требовалось. Структура использованных сокращённых формул для расчёта СКФ приведена ниже.

1) Формула Cockcroft-Gault (мл/мин) [1,5]:

$$\text{СКФ} = (140 - \text{возраст}_{\text{годы}}) \times (\text{МТ}_{\text{кг}}) \times 0,85 \text{ (для женщин)} / (\text{креатинин}_{\text{мкмоль/л}} \text{ПК}) \times 0,8$$

, где: МТ – масса тела; ПК – плазма крови.

Формулы стандартизации СКФ по Cockcroft-Gault на 1,73 м² площади тела [1,5]:

$$\text{СКФ}_{\text{стандартная (мл/мин/1,73 м}^2)} = \text{СКФ}_{\text{исходная (мл/мин)}} \times 1,73 / S$$

, где S – площадь тела (м²); $S = 0,007184 \times \text{рост}_{(\text{см})}^{0,725} \times \text{масса тела}_{(\text{кг})}^{0,425}$

2) Формула MDRD_(мл/мин/1,73 м²) [1,5]:

$$\text{СКФ} = 186,3 \times (\text{креатинин}_{\text{мг/дл плазмы крови}})^{-1,154} \times (\text{возраст}_{\text{годы}})^{-0,203} \times 1,212 \text{ (для негроидов)} \times 0,742 \text{ (для женщин)}$$

Формула перевода показателей креатинина плазмы из «мкмоль/л» в «мг/децилитр»:

$$\text{креатинин}_{\text{мкмоль/л}} / 88,4 = \text{креатинин}_{\text{мг/децилитр}}$$

3) Формула СКD-EPI (мл/мин/1,73 м²) [1]:

$$\text{СКФ} = a \times [\text{креатинин}_{\text{мкмоль/л плазмы крови}} / b]^c \times 0,993^{\text{возраст, годы}}$$

Коэффициенты формулы СКD-EPI зависят от пола и уровня креатинина плазмы крови (табл. 1).

Таблица 1. Значения коэффициентов формулы СКD-EPI

Пол	a	b	c, зависит от креатинина плазмы	
			≤62 мкмоль/л	>62 мкмоль/л
Женщины	144	61,9	-0,329	-1,209
Мужчины	141	79,6	-0,411	-1,209

Выбор вышеупомянутых формул, для которых требовался единственный лабораторный показатель – уровень креатинина крови – обеспечил доступность проведения сравнения на избранной группе пациентов. Для расчётов СКФ применены электронные таблицы Excel. Статистическая обработка и анализ результатов проведены традиционными методами математической статистики с применением коэффициента Стьюдента [2].

В исследование было включено 32 мужчины, обследованных по программе «АГ». Средний возраст обследованных – 22,7 года (от 18 до 27 лет). Диагноз консилиума: АГ I степени – 30 человек, АГ II степени – 2 человека. Микроальбуминурия у обследованных не обнаружена. Избыток массы тела зарегистрирован у 10 человек. Нарушение жирового обмена I степени выявлено у 6 человек. Других сопутствующих заболеваний у обследованных лиц по данным историй болезней не имелось. В группу исследования не включались пациенты, для которых расчёт СКФ по формулам является некорректным. Параметры исключения из исследования (в контексте работы с лицами призывного возраста) были следующими: 1) резкое отклонение от средних величин размеров тела и мышечной массы пациента (культуристы); 2) выраженные истощение и ожирение (ИМТ <15 и >40 кг/м²); 3) применение обследуемым вегетарианской диеты.

Результаты исследования и их обсуждение

Для оценки СКФ разработаны и используются различные методы [1, 2, 4-6], причём к эталонным относят клиренсовые методы с применением введения экзогенных веществ. Последние должны обладать необходимыми, оптимальными характеристиками (выводиться из крови только путем клубочковой фильтрации, не подвергаться реабсорбции или секреции в почечных канальцах). Так проводится оценка почечной фильтрации по скорости выведения инулина, 51Cr-ЭДТА, 125 I-йоталамата или йогексола. Внедрение методик в рутинную клиническую практику ограничено их сложностью, необходимостью условия внутривенного введения чужеродных для организма веществ, а также высокой стоимостью.

Расчёт СКФ с использованием только уровня эндогенного креатинина – проба Реберга-Тареева относится к клиренсовым экспресс-методам и обладает преимуществом простоты выполнения, так как не требует внутривенного введения исследуемого вещества [5]. Как известно, образующийся в мышцах креатинин выводится из крови у здорового человека преимущественно путем клубочковой фильтрации, не подвергаясь обратному всасыванию или секреции в почечных канальцах. Оценка СКФ на основе измерения уровней креатинина плазмы крови и креатинина

мочи при учёте рассчитанного минутного диуреза в течение многих лет являлась и остаётся общепринятой; формула СКФ по Ребергу-Тарееву (V плазмы крови в минуту):

$$\text{СКФ} = U \times V / P$$

, где: U – креатинин мочи; V – минутный диурез; P – креатинин плазмы крови.

Как показали наши исследования СКФ у испытуемых определенная методом Реберга-Тареева составила $126,8 \pm 5,43$ мл/мин (рис.), а при её стандартизации на $1,73 \text{ м}^2$ – $105,7 \pm 3,6$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$. Недостатком пробы Реберга-Тареева является, прежде всего, искажение результата на поздних стадиях почечной недостаточности, когда креатинин начинает секретироваться в почечных канальцах [1, 4]. Дополнительным неудобством для пациента является необходимость сбора мочи, выделяемой в течение суток; нарушение правил сбора мочи часто приводит к ошибочному результату [1, 4, 5]. Но у здоровых людей или больных без почечной недостаточности для точного определения СКФ метод Реберга-Тареева остается актуальным [1, 5].

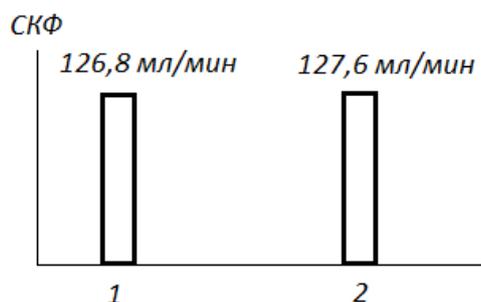


Рис. Показатели скорости клубочковой фильтрации (СКФ), определенные с помощью пробы Реберга-Тареева (1) и рассчитанные по формуле Cockcroft-Gault (2)

Национальные рекомендации по диагностике и лечению АГ приводят формулу Cockcroft-Gault для расчёта СКФ [3, 6]. Формула предложена в 1976 г.; она проста и широко используется [1, 7, 8]; за столь длительный срок выявлены и недостатки методики [1, 4]. За прошедшее время обнаружено, что формула Cockcroft-Gault не вполне надёжно отражает СКФ у лиц с мальнутрицией, у вегетарианцев, у больных с ампутированными конечностями, у обездвиженных, например, при повреждении спинного мозга. Неточность результата вероятна также при нарушении жирового обмена, у имеющих гипертрофированную соматическую мускулатуру, при чрезмерном употреблении мяса или пищевых добавок с креатином, а также у лиц с лабильной функцией почек и у пожилых пациентов. Формула Cockcroft-Gault, тем не менее, применяется в рутинной практике до настоящего времени [1, 5]. В частности, она остаётся методом выбора для расчёта СКФ при решении вопроса о дозировках вводимых препаратов, а также при диагностике поражения почек при АГ [1, 3, 6].

Результаты проведенного исследования на молодых пациентах мужского пола с коротким анамнезом АГ 1 и 2 степени без поражения почек (нет микроальбуминурии) показывают отсутствие у них различий между показателями СКФ, определенными пробой Реберга-Тареева и рассчитанными по формуле Cockcroft-Gault (рис.). Эти факты указывают на целесообразность применения формулы Cockcroft-Gault для рутинного расчёта СКФ при АГ у молодых пациентов с коротким анамнезом заболевания. Однако АГ нередко коморбидно с переизбытком, с нарушением жирового обмена, с пожилым возрастом. Поэтому потребность в обеспечении клиницистов более надёжным экспресс-методом определения СКФ сохраняется, как и интерес к его поиску.

Известно ещё несколько формул расчёта СКФ. Они применяются для классификации хронической болезни почек (ХБП). ХБП отражает наличие повреждения почки и/или характеристику СКФ. Причём критериями ХБП являются: наличие маркёров повреждения почки более 3-х месяцев (или любые маркёры необратимого структурного повреждения, выявленные однократно) со снижением или без снижения СКФ; либо снижение СКФ менее 60 мл/мин длительностью более 3-х месяцев с наличием повреждения почки или без него [1, 4]. В нижеприведенной классификация ХБП K/DOQI 2006 года (табл. 2) первая стадия ХБП не констатирует снижение уровня СКФ, а только указывает на наличие болезни почек. Широко используемые в настоящее время для диагностики ХБП являются следующие экспресс-формулы: MDRD, СКД-EPI [1, 4]. Эти же методы экспресс-расчёта СКФ рекомендуются для применения и в кардиологической практике [3, 6].

Таблица 2. Классификация хронической болезни почек K/DOQI 2006 г. [1, 4]

Стадия	Характеристика	СКФ мл/мин /1,73 м ²
1	Повреждение почек с нормальной или повышенной СКФ	>90
2	Повреждение почек с лёгким снижением СКФ	60-89
3	Умеренное снижение СКФ	30-59
4	Выраженное снижение СКФ	15-29
5	Почечная недостаточность	<15

Формула MDRD получена в клиническом исследовании Modification of Diet in Renal Disease. Она даёт недостаточную точность расчетов в области значений 60-90 мл/мин/1,73 м²), в связи с чем нередко применяется её модификация – формула MDPvD [1, 4]. Наши исследования (табл. 3) показали, что у молодых пациентов с коротким анамнезом АГ 1 и 2 степени без микроальбуминурии (т.е. без поражения почек) СКФ, рассчитанная по формуле MDRD составляет менее 90 мл/мин/1,73м² и соответствует 2-й стадии ХБП (табл. 2). Расчёт СКФ по формуле MDRD у этих молодых пациентов занижал её показатели на 15,5% (p<0,001) к результатам пробы Реберга-Тареева и на 16,0% (p<0,001) к показателю СКФ, рассчитанному по Cockcroft-Gault. Таким образом, наши исследования подтверждают представления [1, 4] о недостаточной точности расчётов СКФ в области 60-90 мл/мин/1,73м² по формуле MDRD и предпочтительности использования формулы Cockcroft-Gault у молодых пациентов АГ с коротким анамнезом заболевания.

Ещё одной широко используемой в настоящее время экспресс-формулой расчёта СКФ является формула СКД-EPI (расшифровка аббревиатуры – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Она рекомендуется к применению как наиболее пригодный в амбулаторной и клинической практике скрининговый метод оценки СКФ, в том числе у больных с АГ [6, 9]. Результаты наших исследований (табл. 3) показали меньшую точность определения СКФ по формуле СКД-EPI по сравнению с формулой её расчёта по Cockcroft-Gault у молодых пациентов с АГ 1 и 2 степени с коротким анамнезом заболевания. Различия показателей СКФ рассчитанных по формуле Cockcroft-Gault с референтным методом Реберга-Тареева составило всего 0,6% (т.е. различий не было), а по экспресс-формуле СКД-EPI эта разница достигала -10,0% (p<0,025) (табл. 3).

Таблица 3. Показатели скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов с артериальной гипертензией, полученные при выполнении пробы Реберга-Тареева, и рассчитанные у этих же пациентов при помощи экспресс-формул

№	Методики расчёта СКФ	СКФ, М±m	Достоверность различий к СКФ (1 или 2)		% от СКФ ₁	% от СКФ ₂
1	Проба Реберга-Тареева (в пересчёте на мл/мин/1,73м ²) – СКФ ₁	105,7±3,6	-	-	100	-
2	Формула Cockcroft-Gault (в пересчёте на мл/мин/1,73м ²) – СКФ ₂	106,3±2,8	t ₂₋₁ =0,110	p>0,05	100,6	100
3	Формула MDRD – СКФ ₃ (мл/мин/1,73м ²)	89,3±2,1*▲	t ₃₋₁ =3,905 t ₃₋₂ =4,816	p<0,001 p<0,001	84,5*	84,0▲
4	Формула СКД-EPI – СКФ ₄ (мл/мин/1,73м ²)	95,2±2,4*▲	t ₄₋₁ =2,431 t ₄₋₂ =2,846	p<0,05 p<0,025	90,0*	89,6▲

Примечания: * – достоверность различий по отношению к СКФ₁, рассчитанной по методу Реберга-Тареева; ▲ – достоверность различий по отношению к СКФ₂, рассчитанной по формуле Cockcroft-Gault

Из вышеизложенного следует, что рутинное применение формул расчёта СКФ (MDRD, СКД-EPI), составленных для пациентов с длительным анамнезом заболеваний почек и, соответственно с наличием ХБП, не целесообразно для точного определения фильтрационной функции почек во всей популяции. На избранной нами ограниченной группе обследованных молодого возраста, не имеющих патологии почек, определён показан, что рассчитанная по формулам MDRD, СКД-EPI скорость клубочковой фильтрации не отражает (достоверно занижает) функциональное состояние почек, которое было определено пробой Реберга-Тареева. Можно полагать, что при необходимости точной оценки СКФ у здоровых лиц и пациентов с коротким анамнезом АГ (без патологии почек) следует избегать применения MDRD, СКД-EPI формул и предпочесть либо

экспресс-расчёт по Cockcroft Gault – там, где нет ограничений для применения; либо провести пробу Реберга-Тареева.

Вывод

При необходимости точной оценки СКФ у молодых пациентов АГ 1 или 2 степени с коротким анамнезом заболевания (без патологии почек) лучше применять традиционные методы – пробу Реберга-Тареева или формулу Cockcroft-Gault, так как использование новых экспресс-формул расчёта СКФ MDRD и СКД-EPI занижает результаты фильтрационной функции почек на 10,0-16,0%.

Литература

1. Бова А.А. Хроническая почечная недостаточность и хроническая болезнь почек: соотношение терминов // Военная медицина. – 2012. – №1. – С. 25-34.
2. Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика. – СПб.: Фолиант, 2006. – 432 с.
3. Оганов Р.Г., Мамедов М.Н. Национальные клинические рекомендации / Всероссийское научное общество кардиологов. – М., 2009. – 389 с.
4. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А. и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению // Клиническая нефрология. – 2012. – №4. – С. 4-26.
5. Царёв В.П. Лабораторный практикум по пропедевтике внутренних болезней. – Мн.: БГМУ, 2004. – 114 с.
6. Шляхто Е.В., Конради А.О., Звартау Н.Э. Артериальная гипертензия // Кардиология: национальное руководство / под ред. Е. В. Шляхто. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа. 2015. – С. 382-398.
7. Cockcroft D.W, Gault M.H. Prediction of creatine clearance from serum creatinine // Nephron. – 1976. – V.16, N1. – P. 31-41.
8. Gault M.H. et al. Predicting glomerular function from adjusted serum creatinine // Nephron. –1992. – N2. – P. 249-256.
9. Matsushita K., Mahmodi B.K., Woodward M. et al. Comparison of the risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate // JAMA. – 2012. – V.307. – P. 1941-1951.

Информация об авторах

Переверзева Елена Вячеславовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Белорусского государственного медицинского университета. E-mail: PereverzevVA@bsmu.by

Гулько Анастасия Юрьевна – студентка 4 курса лечебного факультета Белорусского государственного медицинского университета. E-mail: anastasia_gulko@list.ru

Вабищевич Юлия Эдуардовна – студентка 4 курса лечебного факультета Белорусского государственного медицинского университета. E-mail: julia2880061@mail.ru

Вэлком Мэнизибэя Осайн – кандидат медицинских наук, врач Федерального медицинского центра г. Инагуа (Нигерия, штат Баелса). E-mail: menimed1@yahoo.com

Переверзев Владимир Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии Белорусского государственного медицинского университета. E-mail: PereverzevVA@bsmu.by