



В. В. Вельков

Нормоальбуминуриновая диабетическая нефропатия: патогенез, биомаркеры, интерпретация

В. В. Вельков

АО «ДИАКОН», г. Пушкино, Московская область

Normoalbuminurinic diabetic nephropathy: pathogenesis, biomarkers, interpretations

V. V. Velkov, DIAKON Co., Pushchino, Russia

Резюме

Краткий обзор, посвященный рассмотрению так называемого нормоальбуминуринового (или неальбуминуринового) пути развития диабетической нефропатии (ДН). Излагаются основные результаты исследований, проведенных в последние десятилетия, на основании которых установлено, что:

- развитие микроальбуминурии нельзя рассматривать как необходимую и необратимую стадию ДН, так как на практике часто происходят спонтанные ремиссии к нормоальбуминурии;
- несмотря на то, что наличие микроальбуминурии и скорость ее прогрессирования действительно связаны с развитием и прогрессированием ДН, отсутствие микроальбуминурии (то есть нормоальбуминурия) не обязательно означает, что у пациента отсутствует прогрессирующее падение гломерулярной и тубулярной функции;
- микроальбуминурия, как таковая, не имеет чувствительности и специфичности, достаточной для диагностики ДН и для прогнозирования ее исходов.

Полагается, что нормоальбуминуриновый путь ДН может быть связан:

- с преобладающими макрососудистыми повреждениями (макроангиопатией) и (или);
- с повторными или с предшествовавшими ненормализованными эпизодами острого повреждения почек (ОПП), пусть даже и имевшими относительно мягкую тяжесть;
- с тубулоинтерстициальными повреждениями;

Альбуминуриновый путь ДН может быть связан:

- с классической манифестацией диабетической микроангиопатии и
- с типичными гломерулярными повреждениями.

Особо рассматриваются методы диагностики нормоальбуминуриновой и протеинуриновой ДН с помощью биомаркеров цистатина С и NGAL, оценивающих гломерулярную и тубулярную функции, а также диагностические характеристики преклинической болезни почек и субклинического острого повреждения почек.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, диабетическая нефропатия, микроальбуминурия, нормоальбуминурия, цистатин С, NGAL.

Summary

The brief review of studies dedicated to so called normoalbuminurinic (or nonalbuminurinic) pathway of diabetic nephropathy (DN) development. The results of such studies carried out during the last decades demonstrated that: 1) the development of microalbuminuria can no longer be viewed as a committed and irreversible stage of DN, as spontaneous remission is now reported as a common occurrence; 2) although both the absolute level and rate of change of microalbuminuria are linked to the development and progression of DN the absence of microalbuminuria or its progression to proteinuria does not signify that an individual patient is safe from a progressive decline in glomerular function; 3) microalbuminuria on its own lacks the necessary sensitivity or specificity to accurately predict kidney outcomes for patients with diabetes.

It is believed that: 1) nonalbuminurinic pathway might be related to macroangiopathy and/or be the consequence of repeated and/or unresolved episodes of acute kidney injury, even of mild degree and might be related with tubulointerstitial lesions; 2) albuminurinic pathway would be a classical manifestation of diabetic microangiopathy and would be associated with typical glomerular lesions.

The methods of diagnostics of normoalbuminurinic and proteinurinic DN with the usage of biomarkers Cystatin C and NGAL evaluating glomerular and tubular functions and diagnostics characteristics of preclinical kidney disease and subclinical acute kidney injury are specially reviewed.

Key words: chronic kidney disease; diabetic nephropathy; microalbuminuria, normoalbuminuria, cystatin C, NGAL.

Наверяд ли специалиста нужно убеждать в том, насколько важна ранняя диагностика диабетической нефропатии (ДН). Действительно, ДН — это путь, который не только ведет к терминальным стадиям ренальных заболеваний (ТСРЗ) но и к тяжелым сердечно-сосудистым осложнениям, серьезность которых такова, что на ранних стадиях ДН вероятность умереть от острых коронарных событий в 5–10 раз выше, чем вероятность дожить до терминальных стадий ренальных заболеваний (ТСРЗ) [1]. Каковы же самые первые признаки

развития ДН? Ранние исследования показали, что у большинства пациентов с сахарным диабетом первого типа (СД1) в течение 6–14 лет сначала возникает микроальбуминурия, которая затем переходит в макроальбуминурию. Дальнейшие исследования привели к концепции, согласно которой развитие ДН проходит пять стадий [2].

1. Гиперфилтрация: повышение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), связанное с нефромегалией и, возможно, с транзиторным повышением скорости экскреции альбумина (СЭА).

2. Молчащая (silent) ДН: СКФ и СЭА возвращаются к норме, при этом довольно часто имеют место нормоальбуминурия, транзиторные эпизоды микроальбуминурии; большинство (примерно две трети) пациентов с СД в течение жизни остаются на этой стадии.
3. Начальная (incipient) ДН: примерно треть пациентов прогрессируют в третью стадию, которая характеризуется персистирующей микроальбуминурией.
4. Явная (overt) ДН: микроальбуминурия прогрессирует в макроаль-

буминурию, развивается гипертензия, начинает снижаться СКФкр (рассчитываемая по сывороточному креатинину).

5. ТСРЗ, снижение СКФ приводит к необходимости пожизненной ренальной заместительной терапии. Утяжеление альбуминурии идет параллельно с прогрессированием ретинопатии [2].

Однако в конце девяностых и в начале нулевых стали накапливаться факты, не согласующиеся с такой картиной прогрессирования ДН. И количество таких фактов все нарастало. Так, в результате длительного исследования (4 706 лиц наблюдались в течение 18 лет) выявилось, что только у 29% пациентов с установленным СД1 развивалась микроальбуминурия, и только треть из них прогрессировала до персистирующей макроальбуминурии, а другая треть спонтанно возвращалась к нормоальбуминурии [3].

А среди 1 171 пациента с СД2, как это было показано в другом наблюдении, только 13% имели серьезно сниженную СКФ (< 60 мл/мин./1,73 м²), а у 30% не было ни альбуминурии, ни ретинопатии [4].

В другом, более позднем исследовании (1 439 пациентов с СД2, наблюдение 19 лет) было установлено, что: 1) спонтанная ремиссия к нормоальбуминурии происходит у 40% больных, 2) у 30% пациентов с СД2 и с ДН снижение СКФ происходит при нормоальбуминурии [5].

В целом результаты исследований, проведенных за последние десятилетия, привели к серьезному пересмотру механизмов развития ДН [6]. Причиной такого пересмотра являются изменения картины типичного течения ДН, происходящие в результате терапии СД. На фоне такой терапии картина развития ДН (по крайней мере в индустриальных странах, где проводились исследования) сильно изменилась и привела к отказу от представлений о том, что: 1) микроальбуминурия неизбежно ведет к макроальбуминурии и 2) падение СКФ начинается только после макроальбуминурии. В настоящее время из-за терапии СД ремиссия (или регрессия) ми-

кроальбуминурии является общей закономерностью течения ДН при СД обоих типов, при этом частота такой ремиссии значительно перевешивает случаи прогрессирования к протеинурии, и более того, снижение СКФ часто может происходить до альбуминурии и даже независимо от нее [6].

Возникает вопрос, если это все правда, можно ли тогда считать альбуминурию и СКФ (согласно креатинину) надежными маркерами для диагностики и мониторинга ДН? Или нужны новые биомаркеры?

Цистатин С — маркер гломерулярной и тубулярной функции

Это маленький белок с молекулярной массой 13 kDa, входящий в семейство ингибиторов цистеиновых протеиназ. Он необходим для регуляции нормальных физиологических процессов путем ингибирования активностей протеиназ, которые и являются мишенями его действия. Исследования показали, что цистатин С: 1) с постоянной скоростью синтезируется всеми клетками, содержащими ядра, и поступает в кровь, 2) полностью (100%) фильтруется в клубочках, 3) полностью (100%) метаболизируется в проксимальных канальцах и ими не секретировать [обзоры 7–10].

Цистатин С в сыворотке — маркер гломерулярной функции

Сывороточные уровни s-цистатина С (s — serum, сыворотка) обусловлены:

1. постоянной скоростью его синтеза, практически не зависящей от возраста, пола, веса;
2. постоянной скоростью его выведения из организма, которая зависит преимущественно от ренальных функций;

Чем тяжелее ренальная патология, тем хуже цистатин С фильтруется в почках и тем выше его уровень в крови. Однократное измерение уровня цистатина С в крови позволяет с помощью специальных формул рассчитывать значения СКФ [7–10].

Многочисленные исследования показали, что цистатин С — более чувствительный маркер ренальной функции, чем креатинин, особенно в случаях умеренного снижения СКФ, происходящего в так называемой «слепой зоне креатинина» (creatinine blind area) при снижении СКФ от 90 до 60 мл/мин./1,73 м². В этом диапазоне пропорциональности между уровнями креатинина и истинными значениями СКФ, измеряемыми по экзогенному маркеру, нет. Мета-анализ показал, что цистатин С дает более точное приближение к реальным значениям СКФ, чем креатинин. Так, коэффициент корреляции концентрации цистатина С с СКФ (по экзогенному маркеру) составлял 0,92 против 0,74 для креатинина. Значения AUC ROC для цистатина С составляли 0,93 против 0,84 для креатинина [11].

Принципиально важно, что однократное измерение s-цистатина С позволяет рассчитывать СКФ согласно специальным разработанным формулам, наиболее применяемой из которых является формула Хоука (Ноек):

$$\text{СКФ (мл/мин./1,73 м}^2\text{)} = 80,35 / \text{цистатин С (мг/л)} - 4,32 \text{ [12].}$$

В целом как маркер СКФ s-цистатин С значительно превосходит s-креатинин и клиренс креатинина, так как способен:

- диагностировать самые ранние изменения СКФ (гиперфильтрацию при гипертензии и диабетической нефропатии и ранние стадии гипофильтрации);
- отслеживать быстрые изменения СКФ при развитии ОПП;
- точно оценивать ренальные функции у педиатрических и гериатрических пациентов;
- прогнозировать сердечно-сосудистые и другие осложнения функции почек [7–10].

Референтные уровни цистатина С в сыворотке (мг/л): мужчины — 0,50–0,96; женщины — 0,57–0,96; дети младше одного месяца — 1,37–1,89; 1–12 месяцев — 0,73–1,17; старше года — 0,51–0,95 [7–10].

Цистатин С в моче — маркер тубулярной дисфункции

Ранее полагалось, что в значимых количествах *u*-цистатин С (*u*-urinary) в моче обнаруживаться не должен. В дальнейшем было установлено, что при нарушении тубулярной функции концентрации *u*-цистатина С могут возрастать до 200 раз, особенно при развитии острого повреждения почек (ОПП) [7–10].

В целом согласно многочисленным исследованиям: 1) повышенный уровень *u*-цистатина С — маркер нарушения эффективности реабсорбции в проксимальных канальцах; 2) верхний референсный предел для *u*-цистатина С не зависит от пола, возраста.

Референсные уровни цистатина С в моче (мг/л): в норме — $0,096 \pm 0,044$; при тубулярных заболеваниях — $4,31 \pm 3,85$; при гломерулярных заболеваниях — $0,106 \pm 0,133$ [7–10].

NGAL — ранний маркер острого повреждения почек

NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin) — липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, или липокалин 2. При различных острых патологических состояниях синтезируется в разных органах и выходит в кровоток. Функции NGAL: 1) стимулирование пролиферации поврежденных клеток, в особенности эпителиальных и 2) противодействие бактериальным инфекциям (является бактериостатиком). В норме NGAL стимулирует дифференцировку и структурную реорганизацию ренальных эпителиальных клеток. При развитии ренальных заболеваний уровни NGAL в сыворотке постепенно возрастают и коррелируют с тяжестью патологии [13–15]. При развитии ОПП: 1) повышается синтез NGAL в печени, легких, нейтрофилах, макрофагах и других клетках иммунной системы; 2) в сыворотке повышаются уровни *s*-NGAL; 3) повышенные уровни *s*-NGAL поступают в почки и реабсорбируются в проксимальных канальцах. Функция *s*-NGAL, поступившего в почки, — это ограничение и (или) уменьшение тяжести повреждений в проксимальных канальцах.

Параллельно в дистальных частях нефрона в течение нескольких часов после их повреждения происходит локальный массовый синтез NGAL *de novo* и выход его в мочу. Функции NGAL в моче (*u*-NGAL), синтезированного в почках при ОПП: 1) стимулирование выживания и пролиферации клеток в дистальном сегменте, обычно подвергающихся апоптозу при ОПП; 2) антиинфекционное бактериостатическое действие на дистальный уrogenитальный тракт [13–15].

В целом *s*-NGAL и *u*-NGAL — ранние маркеры развития ОПП разной этиологии. Четко и многократно показано, что при повреждении ренальных канальцев происходит повышение уровня *s*-NGAL в 7–16 раз, а *u*-NGAL в 25–1 000 раз! Комплексное измерение *s*-NGAL и *u*-NGAL дает весьма ценную, специфичную и, самое главное, своевременную прогностическую информацию о развитии ОПП [13–15].

Так какой же вклад в развитие новых представлений о ДН внесли эти новые маркеры?

***u*-цистатин С — лучший эндогенный маркер СКФ, особенно при ДН**

Действительно, при гипергликемии расчет СКФ_{цис} (согласно уровням *s*-цистатина С) является более точным, чем по креатинину (СКФ_{кр}). Так, при наблюдении пациентов с СД2 их распределили по группам согласно терциям HbA_{1c}: 1) $\leq 9,0\%$; 2) $9,1\text{--}10,8\%$; 3) $>10,8\%$. У пациентов всех трех групп сравнивались значения СКФ (мл/мин./1,73м²), определенные согласно: 1) уровням экзогенного изотопного маркера, 2) по формулам СКФ_{кр} (Cockcroft-Gault и MDRD) и 3) по СКФ_{цис}. У всех пациентов СКФ_{изотоп} составляла $93,1 \pm 34,1$ мл/мин./1,73м², СКФ_{цис} — $83,5 \pm 33,2$; СКФ MDRD — $74,8 \pm 31,3$; по Cockcroft-Gault — $68,8 \pm 38,6$; Таким образом, наиболее точным было определение СКФ_{цис}, особенно при HbA_{1c} выше 10,8%, при этом уровне гипергликемии значения СКФ_{изотоп} и СКФ_{цис} полностью совпадали [16]. Для оценки ренальной функции у пациентов с СД2 и с избыточным весом наиболее точным является расчет СКФ по простой формуле (100/сывороточный цистатин С) [17, 18].

***Повышение s*-цистатина С связано с утяжелением инсулинорезистентности, развитием метаболического синдрома и СД и с последующим ухудшением ренальной функции**

Как показывают недавние исследования — повышение *s*-цистатина С, начиная от нормы и до пограничного уровня, связано с повышением степени инсулинорезистентности (ИР) и рисков неблагоприятных исходов. Более того, как оказалось (при наблюдении 1 502 лиц в течение 16 лет), повышение *s*-цистатина С предсказывает развитие метаболического синдрома (МС) и увеличение количества его факторов. Так, при *s*-цистатине С во второй, третьей и четвертой квартили риски развития МС составляли: 1,00 (0,71–1,40); 1,48 (1,06–2,07) и 1,91 (1,37–2,68) соответственно [19]. Существенно, что при повышении *s*-цистатина количество факторов МС у пациентов повышается линейно [20].

Аналогичная картина наблюдается и при СД. При наблюдении пациентов с СД1, находившихся на интенсивной инсулиновой терапии и имевших пониженную скорость утилизации глюкозы, (согласно которой и оценивали степень ИР), оказалось, что уровни *s*-цистатина С (мг/л) при пониженной скорости утилизации глюкозы составляли 0,59 против 0,46 у пациентов с нормальной утилизацией глюкозы [21]. В другом исследовании у 478 пациентов с СД2 измерялись степень ИР с помощью определения индекса НОМА-IR, а также гомоцистеин, липопротеин (а), высокочувствительный С-реактивный белок, фибриноген, отношение альбумин/креатинин (ОАК) и СКФ_{кр}. После поправок на возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ) и СКФ_{кр} было установлено, что повышение НОМА-IR-индекса связано с повышенными уровнями *s*-цистатина С, составлявшими (мг/л, квартили): $1,16 \pm 0,15$; $1,40 \pm 0,13$; $1,49 \pm 0,13$ и $2,00 \pm 0,17$. При этом повышение *s*-цистатина С было пропорциональным количеству факторов МС у данного пациента и составляло: 1) при наличии одного фактора МС — $1,08 \pm 0,06$; 2) двух факторов — $1,19 \pm 0,04$; 3) трех факторов — $1,20 \pm 0,04$; 4) четырех факторов — $1,23 \pm 0,04$ и 5) пяти факторов МС — $1,37 \pm 0,05$. Также была показана положительная корреляция

между цистатином С, гомоцистеином, липопротеином (а), высокочувствительным С-реактивным белком, фибриногеном, ОАК и отрицательная корреляция с СКФкр [22].

Крайне существенно, что по мере повышения s-цистатина С, ИР и утяжеления МС падает гломерулярная функция. Более того, согласно текущим представлениям, развитие МС и ХБП является дорогой с двусторонним движением. Развитие МС довольно часто приводит к ХБП, а у пациентов с исходно диагностированными ХБП весьма часто впоследствии выявляется МС. Так, при анализе базы данных о 7800 лицах, имевших нормальную ренальную функцию и наблюдавшихся 21 год, выявилось, что наличие МС связано с риском развития хронической болезни почек (ХБП), составляющим 2,6 (1,68–4,03) [23]. С другой стороны, недавний мета-анализ 11 исследований, включавших наблюдение 30 146 лиц, установил, что при наличии третьей стадии ХБП (СКФкр ниже 60 мл/мин./1,73 м²) риск развития МС составляет 1,55 (1,34–1,80). Возможные механизмы развития ХБП при МС, как полагается, включают: ИР, оксидативный стресс, повышение уровней провоспалительных цитокинов, повышенную продукцию профибротических факторов, избыточный рост соединительной ткани, повышение тяжести микроваскулярных повреждений, ренальную ишемию [24].

s-цистатин С — предиктор неблагоприятных исходов при ХБП

Показательны результаты масштабного многоцентрового наблюдения, длившегося 4,7 года и включавшего 11 901 пациентов, входивших в исследования Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) и Cardiovascular Health Study (CHS). Все пациенты были распределены на группы с СКФкр ниже 60 мл/мин./1,73 м² и СКФцис ниже 60 мл/мин./1,73 м². Данные значения СКФкр и СКФцис считались диагностическим для ХБП.

В итоге в когорте MESA диагноз «ХБП» имели: согласно СКФкр — 9% индивидов; согласно СКФцис — 2%; согласно СКФкр+цис — 4%; а в ко-

горте CHS: согласно СКФкр — 12%; согласно СКФцис — 4% и согласно СКФкр+цис — 13%.

Риски смертности у лиц без исходных ХБП составляли:

- в когорте MESA: согласно СКФкр — 0,8 (0,5–1,26); согласно СКФцис — 3,23 (1,84–5,67), согласно СКФкр+цис — 1,93 (1,27–2,92);
- в когорте CHS: согласно СКФкр — 1,09 (0,98–1,21), согласно СКФцис — 1,78 (1,53–2,08) и согласно СКФкр+цис — 1,74 (1,58–1,93) соответственно.

Сходные закономерности наблюдались для рисков ССЗ, сердечной недостаточности и неблагоприятных исходов при ренальной недостаточности. Полагается, что у пациентов с установленными ХБП s-цистатин С выявляет лиц с наивысшими значениями рисков сердечно-сосудистых и ренальных осложнений [25].

s-цистатин С также является предиктором микрососудистых осложнений СД.

Чем выше s-цистатин С, тем выше риск тяжелой диабетической ретинопатии

Весьма показательно наблюдение 544 пациентов с СД2 (средняя длительность СД2 8,75 ± 6,43 года). Все пациенты были разделены на группы согласно квартилям цистатина С в диапазоне 0,8–1,3 мг/л. Оказалось, что у 52,8% пациентов диабетической ретинопатии (ДРТ) выявлено не было; у 31,76% была диагностирована ДРТ без снижения остроты зрения (ДРТ без СОЗ), но с наличием мягкой и умеренной непролиферативной РТ; у 15,41% пациентов была диагностирована ДРТ со снижением остроты зрения (ДРТ с СОЗ), включая наличие тяжелой непролиферативной или пролиферативной ретинопатии. Оптимальный пограничный уровень цистатина С (мг/л) для выявления ДРТ с СОЗ составил 1,25 (специфичность 87,6%). Существенно, что у пациентов с s-цистатином С в верхней квартили (≥ 1,3 мг/л) по сравнению с уровнем в нижней (квартили ≥ 0,8 мг/л) риск тяжелой ДРТ был повышен в 11 (!) раз, а риск смертности в 18 (!) раз. Полагается, что «цистатин С это эффективный и недорогой сывороточный показа-

тель, с помощью которого следует проводить скрининг пациентов с возможной ретинопатией со снижением остроты зрения и предотвращать развитие слепоты в диабетической популяции» [26].

Чем выше s-цистатин С, тем выше риск диабетической периферической нейропатии

При наблюдении 937 пациентов с СД2 оказалось, что у лиц с диабетической периферической нейропатией (ДПН) средние уровни s-цистатина С (мг/л) составляли: 1,3 (1,1–1,5) против 1,0 (0,9–1,3) у лиц без ДПН. Риски развития ДПН составляли: при s-цистатине С в первой квартили — 1,0, во второй — 1,753 (1,055–2,9121), в третьей — 2,463 (1,445–4,917), в четвертой — 5,867 (2,075–16,589). Оптимальный пограничный уровень s-цистатина С для выявления ДПН у мужчин составлял 1,25 мг/л и 1,05 мг/л у женщин. Полагается что «цистатин С может быть потенциальным биомаркером ДПН при СД2» [27].

Итак, s-цистатин — это индикатор гломерулярной дисфункции, ранний маркер развития нормоальбуминуриной ДН и предиктор ее макрососудистых и микрососудистых неблагоприятных исходов. Однако как показывают многочисленные исследования, при развитии ХБП, в особенности нормоальбуминуриной ХБП, сначала происходит повреждение канальцев и только потом клубочков [28].

Какую роль именно тубулярные нарушения играют в развитии ДН? Как они связаны с гломерулярными? Следует ли их диагностировать?

U-цистатин С выявляет ранние тубулярные повреждения

Действительно, при наблюдении 343 пациентов с ожирением и МС оказалось, что значения отношения u-цистатин С / u-креатинин у лиц с МС были весьма повышены и составляли (мг/г кр): 0,82 ± 0,07 против 0,61 ± 0,02 у лиц без МС; при этом уровни s-цистатина С составляли (мг/л): 0,86 ± 0,02 против 0,78 ± 0,03 соответственно. Доля выявленных ХБП при МС составляла 19,5% против 5,4% у лиц без МС; значения СКФкр при МС составляли 81,7 ± 1,7

мл/мин. против $85,4 \pm 2,2$ без МС; уровни HbA1c при МС составляли $6,98 \pm 0,1\%$ против $5,99 \pm 0,1$ без МС. Полагается, что чем больше у пациента компонентов МС, тем выше значения отношения u -цистатин С / u -креатинин и тем тяжелее тубулярные повреждения [29].

В специальном исследовании наблюдались пациенты с СД2 ($n = 332$), среди которых были пациенты с нормоальбуминурией ($n = 210$), с микроальбуминурией ($n = 83$) и с макроальбуминурией ($n = 42$). Показано, что у пациентов с СД2 уровни u -цистатина С и s -цистатина С могут быть маркерами ренальной дисфункции уже при нормоальбуминурии. При развитии ДН уровни u -цистатина С и s -цистатина С повышались и достигали высоких значений уже до микроальбуминурии. Авторы полагают, что «измерение уровней цистатина С в сыворотке и моче — это полезный, практичный и неинвазивный метод для выявления ренальных нарушений при СД2, особенно у пациентов с нормоальбуминурией» [30].

Насколько динамика u -цистатина отражает прогрессирование тубулярной дисфункции при СД2 с ДН? В исследовании входили 237 пациентов с СД2, наблюдение длилось 29 (13–44) месяцев. Измеряли соотношение u -цистатин С / u -креатинин (u -цис / u -кр). Показано, что повышенные значения u -цис / u -кр достоверно связано с падением СКФкр (MDRD), при этом также и в группе пациентов с СКФкр ≥ 60 мл/мин./ $1,73\text{м}^2$. На более высокими уровни u -цис / u -кр (верхняя терциль) были у пациентов с быстрым падением СКФкр до значений, характерных для ХБП третьей стадии. Риск прогрессирования к ХБП третьей стадии при u -цистатине С в верхней терцили составлял 7,26. В целом, как полагают авторы, «при ДН u -цистатин С — это предиктор прогрессирования нарушения тубулярной функции, независимый от уровней s -цистатина С, характеризующих гломерулярную дисфункцию» [31].

Гиперфльтрация при СД

Действительно, на ранних стадиях СД1 происходит развитие ренальной гипертрофии и, как результат, гипер-

фльтрации. Так, при наблюдении (в течение $9,5 \pm 4,4$ лет) пациентов с СД1 и с исходными нормальными ренальными функциями было показано, в частности, что увеличенный исходный объем почек ($312,8 \pm 52,6$ против $281,4 \pm 46,1$ против $236,8 \pm 41,6$ мл/мин./ $1,73\text{м}^2$) был повышен у пациентов, предрасположенных к микроальбуминурии и к последующему более быстрому падению СКФ. Полагается, что развитие гипертрофии почек предшествует гиперфльтрации [32]. В более позднем исследовании при наблюдении (в течение 3,1 года) пациентов с гипертензией и СД1 оказалось, что у исходно нормоальбуминуриных лиц с гиперфльтрацией (СКФцис выше 115 мл/мин./ $1,73\text{м}^2$) микроальбуминурия развивалась чаще, чем при исходной нормофльтрации. Авторы полагают, что «для предсказания развития микроальбуминурии на ранних стадиях гипертензии гиперфльтрация, рассчитываемая согласно СКФцис, является более чувствительным индикатором, чем клиренс креатинина» [33].

В целом чем выше гиперфльтрация, тем тяжелее будущее течение ДН. Через несколько лет после начала гиперфльтрации ренальная функция еще больше ухудшается, что манифестируется как «нормофльтрация», хотя, разумеется, о реальном возвращении функции почек к норме и речи быть не может. Далее начинается гипофльтрация [34].

***s*-цистатин С диагностирует гиперфльтрацию и ранее развитие гипофльтрации**

Гиперфльтрация, как уже говорилось, является ранним признаком ДН. Наличие гиперфльтрации приводит к более быстрому ухудшению ренальных функций, чем при исходной нормофльтрации. Патологический «тубулоцентрический» механизм гиперфльтрации, как полагается, связан с нарушением тубуло-гломерулярной обратной связи, вызываемой повышением реабсорбции в проксимальных канальцах [34–36].

В большинстве исследований значениями гиперфльтрации считают те, которые находятся в диапазоне от 125 до 145 мл/мин./ $1,73\text{м}^2$ [34–36].

Скорость падения СКФцис в диапазоне «нормофльтрации» (90–60 мл/мин./ $1,73\text{м}^2$) — индикатор развития ХБП

В специальном исследовании у 30 пациентов с СД2 в течение четырех лет определяли СКФ с помощью io -таламата и s -цистатина С. При серийных определениях СКФ (каждые шесть месяцев) было обнаружено, что предиктором падения СКФ является не только высокий исходный уровень гиперфльтрации, но и значения дельты СКФ в интервале от ~ 150 мл/мин./ $1,73\text{м}^2$ (гиперфльтрация) до 80 мл/мин./ $1,73\text{м}^2$ (нормофльтрация), определяемые с помощью экзогенного маркера и s -цистатина С, но не креатинина. Определение СКФкр (MDRD) не выявляло ни гиперфльтрации, ни снижения СКФ в зоне нормофльтрации. Авторы полагают, что «при СД2 серийные измерения СКФцис точно выявляют тенденцию падения ренальной функции у лиц с исходно нормальной или повышенной СКФ» [37].

СКФцис выявляет нормоальбуминурических пациентов с риском развития ДН

В относительно раннем исследовании пациентов с СД1 и с исходными нормоальбуминурией или микроальбуминурией было обнаружено, что снижение ренальной функции, оцениваемое как падение СКФцис $> 3,3\%$ в год имело место у 9% лиц с нормоальбуминурией и у 31% лиц с микроальбуминурией [38]. Затем при наблюдении в течение 4–8 лет пациентов с СД1 и с исходными нормоальбуминурией или микроальбуминурией серийные измерения s -креатинина и s -цистатина С (проводимые каждые шесть месяцев) и расчет значений СКФкр–цис показали, что прогрессирующее падение СКФ (по крайней мере на $3,3\%$ в год) имело место у 10% пациентов с нормоальбуминурией и у 32% с микроальбуминурией. Существенно, что исходные уровни креатинина с риском падения СКФ связаны не были. Авторы заключили, что «снижение ренальных функций при СД1 начинается при нормоальбуминурии. Изменение скорости экскреции аль-

бумина (СЭА), появление микроальбуминурии и ее прогрессирование к макроальбуминурии происходят параллельно с ранним снижением ренальной функции» [39].

В другом недавнем исследовании при наблюдении детей (средний возраст 13,1 лет) с СД1 показано, что повышение s-цистатина С связано со снижением ренальной функции, и, что важно, при этом уровни s-цистатина С не имели корреляции с микроальбуминурией. Авторы полагают, что «s-цистатин С может быть дополнительным тестом, назначаемым для выявления ранних стадий ДН при нормоальбуминурии» [40].

Что касается СД2, то еще в 1992 и 1994 годах было установлено, что у 20–30% пациентов ренальная недостаточность наблюдается уже при нормоальбуминурии [41, 42]. Более того, в последующих исследованиях было показано, что при СД2 количество случаев неальбуминуриного ренального повреждения обычно составляет около 40% [43, 44], но может достигать и 70% [45]. Весьма показательным является пятнадцатилетнее наблюдение 1132 пациентов с СД2, исходно имевших нормальный креатинин и не имевших альбуминурии. Показано, что ДН развилась у 67,1% больных, при этом в течение всего периода наблюдения у 50,8% пациентов была нормоальбуминурия, а микроальбуминурия развилась только у 16% больных [46].

В недавнем исследовании в течение двух лет наблюдали 79 госпитализированных пациентов с СД2, имевших тяжелую ренальную дисфункцию (СКФкр ниже 30 мл/мин./1,73м²). Как оказалось, 21,8% пациентов имели нормоальбуминурию, 20,5% — микроальбуминурию и 57,7% — макроальбуминурию. Нормоальбуминуриновые пациенты были преимущественно женщинами с низким статусом курения, с более высокими показателями ИМТ, более высокими общим холестерином и Х-ЛПНП, более низкими значениями HbA1c и сывороточного креатинина. Авторы сделали вывод, что «около 20% пациентов преимущественно женского пола с тяжелым ренальным заболеванием, связанным с СД2, имеют нормальную экскрецию альбумина в мочу» [47].

Аналогичные результаты были получены при наблюдении в течение четырех лет пациентов с СД2, когда сравнивались результаты расчета СКФ по s-цистатину С и по изменению иоталамата. Снижение ренальной функции определялось как падение СКФиоталамат $\geq 3,3\%$ в год. Затем пациентов наблюдали еще 17,8 лет до появления ТСРЗ и летальных исходов. В первой фазе исследования выяснилось, что снижение ренальной функции имело место: 1) у 32% лиц с исходной нормоальбуминурией, 2) у 42% лиц с исходной микроальбуминурией и 3) у 74% лиц с исходной макроальбуминурией. У 41% всех лиц со сниженной ренальной функцией в течение 10 лет наблюдалось развитие ТСРЗ и, что существенно, развитие ТСРЗ также имело место у 15% лиц без предшествовавшего снижения ренальных функций. Что принципиально, при СД2 падение СКФ часто происходило до развития макроальбуминурии, а прогрессирование к ТСРЗ сильно зависело от утяжеления макроальбуминурии [48].

В недавно опубликованных результатах наблюдения 742 амбулаторных больных СД2 все пациенты были разделены на четыре группы согласно значениям СКФкр (мл/мин./1,73м²): группа А — СКФкр ≥ 80 ; группа Б — 5080; группа В — 2050; группа Г — < 20 . Установлено, что уровни цистатина С в моче и в сыворотке (мг/л) повышались пропорционально падению СКФ и составляли для u-цистатина С и s-цистатина С: в группе А — $0,00 \pm 0,00$ и $0,71 \pm 0,22$ соответственно; в группе Б — $3,78 \pm 0,52$ и $0,81 \pm 0,35$, в группе В — $5,23 \pm 0,90$ и $2,81 \pm 0$, в группе Г — $8,23 \pm 1,74$ и $4,21 \pm 0,64$ соответственно. Авторы пришли к выводу, что «при развитии СД2 ренальные повреждения сначала затрагивают канальцы и только потом клубочки, вот почему ранние стадии ДН часто связаны с нормоальбуминурией» [49].

В уже упоминавшемся исследовании [30] при наблюдении пациентов с СД2 оказалось, что у лиц с нормоальбуминурией уровни цистатина С в сыворотке и в моче были независимо от других лабораторных показателей положительно связаны с понижением СКФкр до 60

мл/мин./1,73м². Авторы полагают, что «уровни цистатина С в сыворотке и в моче могут быть маркерами ренальной дисфункции у пациентов с СД2 и нормоальбуминурией» [30].

И наконец, большое семилетнее наблюдение (2001–2008) 2798 пациентов с СД обоих типов и 15 743 лиц без СД. Нормоальбуминуриновая ДН была выявлена у 9,7% лиц с СД, а неальбуминуриновая ХБП у 4,3% лиц без СД. При этом 51,8% лиц с пониженной СКФкр имели нормоальбуминурию [50].

В целом, представления о том, что ДН может быть неальбуминуриновой, выглядят весьма убедительно.

Что такое неальбуминуриновые (nonalbuminuric) ренальные повреждения

Итак, при развитии ДН: 1) появление и утяжеление альбуминурии и снижение СКФ происходят раздельно и 2) в большой степени, независимо друг от друга, 3) на определенных стадиях развитие альбуминурии и снижение СКФ могут перекрываться (идти параллельно) и 4) суммировать свой патофизиологический вклад в утяжеление ДН. Принципиально, что как снижение СКФ, так и альбуминурия — сильные факторы риска коронарных событий, однако именно альбуминурия является более сильным предиктором летальности и прогрессирования к ТСРЗ, чем снижение СКФ [51].

Таким образом, существование альбуминуриного и неальбуминуриного путей развития ДН означает, что «наличие/отсутствие альбуминурии не способно предсказывать развитие ДН и ее прогрессирование к ТСРЗ» [52] и поднимает важные теоретические и практические вопросы: каковы патогенетические механизмы этих двух путей ДН? Как их наличие должно влиять на диагностику и мониторинг ДН и на принятие клинических решений?

Результаты проведенных исследований позволяют сделать следующие предварительные заключения:

- неальбуминуриновый путь ДН может быть связан: 1) с превалирующими макрососудистыми повреждениями (макроангиопатией) и (или) 2) с повторными или

с ненормализованными предшествовавшими эпизодами острого повреждения почек (ОПП), пусть даже и имевшими относительно мягкую тяжесть, 3) с тубулоинтерстициальными повреждениями;

- альбуминуриный путь ДН может быть связан: 1) с классической манифестацией диабетической микроангиопатии и 2) с типичными гломерулярными повреждениями [6, 53, 54].

Исследования этих путей привели к тому, что для описания развития СД1 был предложен новый клинический признак «раннее снижение ренальной функции» (early renal function decline) которое: 1) происходит примерно у 23% пациентов при нормоальбуминурии и до начала микроальбуминурии и 2) не обязательно приводит к макроальбуминурии [55].

Так, при наблюдении в течение 14 лет 1 439 пациентов с СД1 у 6,18% из них была выявлена ХБП третьей стадии (СКФкр ниже 60 мл/мин./1,73 м²); у 24% пациентов значения скорости экскреции альбумина (СЭА) составляли менее 30 мг за 24 часа; у 16% пациентов в период до развития третьей стадии ХБП развилась микроальбуминурия (СЭА 30–300 мг за 24 часа). Существенно, что микроальбуминурия имела слабую связь со снижением СКФ. Что касается макроальбуминурии, то она была сильно связана с повышением скорости падения СКФ (5,7% в год против 1,2% в год при СЭА менее 30 мг за 24 часа и с риском падения СКФ ниже 60 мл/мин./1,73 м², составляющим 15,5). Авторы полагают, что «макроальбуминурия — сильный предиктор снижения СКФ и риска ее падения ниже 60 мл/мин./1,73 м². Однако «скрининг с помощью только определения СЭА приводит к невыявлению 24% случаев сниженной СКФ» [55].

Таким образом, для дискриминации между альбуминуриновым и неальбуминуриновым фенотипами ДН необходимы раннее: 1) определение СКФцис, 2) выявление тубулярного повреждения (измерение u-цистатина С или u-NGAL) и 3) выявление микроальбуминурии и макроальбуминурии [6, 53, 53].

Ключевым в этой рекомендации является слово «раннее». В данном контексте «раннее» значит «преклиническое».

Преклиническая хроническая болезнь почек

Этот новый термин появился в 2006 году, когда были опубликованы результаты наблюдения в течение 9,3 лет 3 659 пожилых лиц, исходно не имевших известных заболеваний почек, и имевших исходную СКФкр ≥ 60 мл/мин./1,73 м², при этом среднее значение СКФкр составляло 83 мл/мин./1,73 м², а средняя концентрация s-цистатина С 1,0 мг/л, что ниже верхнего предела его нормы (выше 1 мг/л). Результаты показали [56, 57], что у лиц, исходно не имевших ренальной дисфункции, повышение цистатина С на одно значение, соответствующее стандартному отклонению (SD = 0,18 мг/л) имело сильную связь:

- с риском общей смертности, отношение рисков (ОР) — 1,33 (1,25–1,4);
- с сердечно-сосудистой смертностью, ОР — 1,42 (1,30–1,54);
- с не сердечно-сосудистой смертностью, ОР — 1,26 (1,17–1,36);
- со случаями сердечной недостаточности, ОР — 1,28 (1,17–1,40);
- с риском инсульта, ОР — 1,22 (1,08–1,38) и
- с риском инфарктом миокарда, ОР — 1,20 (1,06–1,36).

Принципиально, что повышенные уровни креатина такими предиктивными характеристиками не обладали и предсказывали только сердечно-сосудистую смерть.

Таким образом, прекиническое заболевание почек характеризует лиц:

- без клинических заболеваний почек;
- с СКФ по креатинину ≥ 60 мл/мин./1,73 м²;
- с повышенным уровнем s-цистатина С $\geq 1,0$ мг/л.

Именно «у таких лиц s-цистатин С выявляет „прекиническую“ стадию дисфункции почек, которая сывороточным креатинином не выявляется» [56, 57].

В целом прекиническое заболевание почек независимо от других факторов обуславливает риск разви-

тия клинических заболеваний почек и риск развития ССЗ. Полагается, что «s-цистатин С может быть рекомендован для рутинного скрининга прекинических и клинических заболеваний почек и для оценки риска их сердечно-сосудистых осложнений у мужчин старше 55 лет и у женщин старше 60 лет» [58].

Диагностический уровень СКФцис для прекинической болезни почек — 85 мл/мин./1,73 м²

Исследований, направленных на выяснение диагностических показателей прекинической болезни почек, проделано вполне достаточно. Вот что показал мета-анализ 11 исследований, включавших наблюдение 90 755 индивидов общей популяции и пяти исследований, включавших наблюдение 2 960 пациентов с ХБП, средняя длительность наблюдений 7,7 лет [59]:

- в общей популяции количество индивидов с СКФцис ниже 60 мл/мин./1,73 м² составляло 13,7 против 9,7% индивидов с СКФкр ниже 60 мл/мин./1,73 м²;
- диагностический пограничный уровень для диагностики ХБП составлял:
- СКФцис ниже 85 мл/мин./1,73 м², а не ниже 60 мл/мин./1,73 м² (СКФкр) [59].

К каким практическим последствиям приводит определение СКФцис для коррекции оценки рисков неблагоприятных исходов (летальность, сердечно-сосудистые события, ТСРЗ), традиционно проводимых согласно СКФкр?

У лиц с «нормальной» СКФкр, составлявшей 60–89 мл/мин./1,73 м², значения СКФцис менее 85 мл/мин./1,73 м² у 14% лиц повысили риск неблагоприятных исходов на 57%.

А у лиц с СКФкр, составлявшей 45–59 мл/мин./1,73 м², определение СКФцис у 42% пациентов лиц снизило риск неблагоприятных исходов на 34%. Особо отметим, что определение СКФцис не приводило к достоверной реклассификации риска ТСРЗ, определяемого с помощью СКФкр. В целом снижение значений СКФцис и СКФцис+кр

ниже пограничного уровня ниже 85 мл/мин./1,73 м² линейно связано с повышением риска кумулятивной смертности и сердечно-сосудистых событий. Авторы полагают, что «несомненно, цистатин С выявляет важный преคลินิกский период снижения ренальной функции до того, когда оно сможет быть диагностировано с помощью только креатинина, длительность такого преคลินิกского периода может составлять 10–20 лет» [59]. Утверждается также, что «тестирование пациентов с преклинически ХБП с помощью определения СКФцис приведет к значительной реклассификации рисков, что, в свою очередь, должно привести к более обоснованной и эффективной терапии, к профилактике осложнений и к снижению экономических затрат» [59].

s-Цистатин С — маркер преклинической ренальной патологии при гипертензии

Многочисленные исследования показали, что пациенты со скрытыми ХБП (occult CKD), невыявляемыми с помощью креатинина, но которые диагностируются с помощью s-цистатина С или измерения ОАК, тем не менее имеют высокий риск смертности и ТСРЗ. Так, наблюдение в течение четырех лет 2925 гипертензивных лиц, не имевших исходного СД, показало, что у индивидов с СКФкр выше 60 мл/мин./1,73 м² наличие ХБП диагностировалось при СКФцис до 60 мл/мин./1,73 м² или при ОАК, составлявшем по крайней мере 30 мг/г. В итоге такие «скрытые» ХБП были диагностированы у 25 % гипертензивных пациентов без СД. Среди пациентов старше 65 лет определение СКФцис выявило 8,9 % лиц со скрытыми ХБП. Повышение возраста на 10 лет повышало наличие скрытой ХБП, выявляемой согласно СКФцис, с отношением рисков, составлявшим 3,0. В целом в США среди пожилых гипертензивных лиц, не имеющих СД, измерение s-цистатина С и определение ОАК выявляет до 25 % лиц со скрытой ХБП, которые с помощью креатинина не выявляются [60].

Нормоальбуминуриновая диабетическая тубулопатия

С чем наиболее сильно связано развитие ренальной дисфункции? С повреждениями клубочков или канальцев? Полагается, что протеинурия может быть результатом как гломерулярных, так и тубулоинтерстициальных повреждений. При протеинурии эпителиальные клетки проксимальных канальцев приобретают провоспалительные и профибротические характеристики и синтезируют различные цитокины и другие регуляторные белки, которые еще в большей степени усиливают прогрессирование интерстициального воспаления и фиброз. Исследование молекулярных механизмов этих процессов привело к пониманию того, что именно повреждение канальцев в первую очередь связаны с ранними стадиями ДН и к специальному термину «диабетическая тубулопатия» [61, 62].

Если это так, то тубулярные маркеры должны повышаться еще при нормоальбуминурии. Так, уровни s-NGAL и u-NGAL измерялись у 50 пациентов с СД1, не имевших клинических признаков нефропатии, контрольная группа 35 здоровых лиц. Уровни s-NGAL у пациентов составляли (нг/мл) 193,7 (103,2–405,4) против 46,4 (39,8–56,2) в контроле, уровни u-NGAL 25,5 (14,2–40,2) против 6,5 (2,9–8,5) соответственно. Оптимальный пограничный уровень u-NGAL для выявления нормоальбуминуриновой диабетической тубулопатии составил 9 нг/мл, значение AUC ROC 0,956, чувствительность 100,0 %, специфичность 80,0 %. Авторы полагают, что «уровни u-NGAL у пациентов с СД1 повышаются перед микроальбуминурией и u-NGAL является маркером нормоальбуминуриновой ДН с хорошей чувствительностью и специфичностью» [63].

Весьма показательны результаты исследования, в котором пять лет наблюдались 50 детей с СД1 (возраст 13,8±4,0 года). Повышенные уровни u-NGAL были у 12 из 38 нормоальбуминуриновых пациентов (31,6%) и у 9 из 12 микроальбуминуриновых (75%). Уровни u-NGAL (нг/мл) составляли: контроль — 5,66±5,08; нормоальбуминурия при СД1—15,69±23,25; микроальбуминурия — 39,14±33,98 [64].

Однако ренальные маркеры диагностируют не только нормоальбуминуриновую диабетическую тубулопатию, но и нормоальбуминуриновую преддиабетическую тубулопатию. В специальном исследовании наблюдался 91 пациент, из которых 61 имел СД2, а у 30 был установлен преддиабет. При нормоальбуминурии средние уровни маркеров составляли: u-NGAL (нг/мл), преддиабет — 18,13±12,44, диабет — 15,52±11,55; u-цистатин С (нг/мл) — 124,90±84,5 — преддиабет и 87,28±57,40 — диабет. Авторы полагают, что «в развитии нефропатии наиболее важную роль играет повреждение канальцев. Повышенные уровни u-NGAL и u-цистатина С происходит как на ранних стадиях ДН, так и при преддиабетической нефропатии» [65].

На поздних стадиях ДН велик риск развития ОПП. В США, например, именно ДН в 45 % случаях приводит к ОПП [66], в европейских странах — в 30–35 % случаев [67].

Можно ли оценить риск развития ОПП? Как и насколько заблаговременно? Но сначала несколько слов о новых терминах.

Чем ОПП «лучше», чем ОПН?

С недавних пор, вместо термина «острая почечная недостаточность» (ОПН) применяется термин «острое почечное повреждение» (ОПП). Почему? Полагается, что термин «ОПП» обозначает ренальное повреждение (injury или damage), но не обязательно ренальную дисфункцию. Ренальное повреждение уже может выявляться с помощью новых маркеров, но ренальная дисфункция классическими методами (креатинин, альбумин) еще не манифестируется. Почки, как известно, имеют большой резерв гломерулярной функции, поэтому наличие дисфункции становится очевидным только после того, когда повреждается более 50 % ренальной массы. Таким образом, при развитии ренальной дисфункции снижение СКФкр может быть достаточно поздним событием [68].

Ныне с помощью тубулярных маркеров возможна ранняя диагностика ОПП, когда нарушения гломерулярной функции, оцениваемые креатинином, еще не обнару-

живаются. Именно наличие только тубулярного повреждения при отсутствии видимой гломерулярной дисфункции согласно креатинину и привело к появлению еще одного нового термина «субклинического ОПП». А это, в свою очередь, привело к отказу от традиционной концепции, согласно которой ренальная дисфункция имеет место только тогда, когда есть видимое нарушение фильтрационной функции. Новое понимание концепции ОПП включает в себя два критерия, первый связан с повреждением, которое еще не приводит к снижению ренальной функции, а второй уже с развившейся ренальной дисфункцией. Иначе говоря, повреждение уже есть, но дисфункции пока нет.

Большое количество исследований, включавших наблюдения тысяч пациентов, убедительно показали: ценность новых тубулярных маркеров не только в том, что они диагностируют ОПП раньше, чем креатинин [69], но в первую очередь в том, что они диагностируют повреждение почек при отсутствии манифестируемой ренальной дисфункции [70, 71].

Основное принципиальное отличие ОПП от ОПН в том, что, во-первых, у ОПП есть субклиническая фаза и, во-вторых, что ОПП, в отличие от ОПН, это потенциально обратимая патология. Такая новая концепция может сильно изменить традиционные подходы к диагностике, эпидемиологии, профилактике и лечению ренальных заболеваний. Исследований по диагностике субклинической фазы ОПП проведено достаточно много.

Раннее развитие тубулярной дисфункции: преклиническое ОПП

Согласно статистике, ОПП происходит у 20–30% госпитализированных пациентов, независимо от других клинических факторов ОПП сильно связано с высокой морбидностью и смертностью. Затраты, связанные с терапией ОПП, весьма высоки [72].

Можно ли выявить преклинические стадии развития ОПП? Текущая концепция диагностики ОПП основана на повышении s-креатинина, падении СКФкр и на снижении выхода мочи, что свидетельствует

об утрате экскреторной ренальной функции. И хотя такой диагноз и имеет прогностическое значение [73], он сильно запаздывает и манифестируется обычно через 24–72 часа после того, как реально происходит резкое падение СКФ, определяемое по экзогенному маркеру. Новые маркеры, отражающие тубулярную дисфункцию, позволяют решить эту проблему. Эти маркеры — u-цистатин С (29–31) и, в особенности, u-NGAL [74].

NGAL выявляет субклиническое ОПП

Весьма показателен мета-анализ 10 проспективных исследований, включавших наблюдение 2322 критически больных пациентов, преимущественно с кадиоренальным синдромом, у которых измерялись уровни NGAL (в сыворотке и в моче) и креатинина (в сыворотке). Все пациенты были разделены на группы, имеющие повышенные (+) или нормальные (–) уровни этих маркеров. Оказалось, что:

- 1296 лиц (55,8%) были NGAL (–)/кр (–); внутригоспитальная смертность составляла 4,8%;
- 445 лиц (19,2%) были NGAL (+)/кр (–); внутригоспитальная смертность 12,4%;
- 107 лиц (4,6%) были NGAL (–)/кр (+); внутригоспитальная смертность 8,4%;
- 474 лица (20,4%) были NGAL (+)/кр (+); внутригоспитальная смертность 14,7%.

Основное открытие: при одновременном измерении s-NGAL или u-NGAL и креатинина комбинация «повышенный NGAL и нормальный креатинин» [(NGAL (+)/кр (–)] выявляет примерно на 40% больше пациентов с развивающимся ОПП, чем только кр (+). При этом измерение NGAL как в сыворотке, так и в моче давало сходную картину по отношению к тяжести исходов.

Полагается, что повышенный уровень NGAL выявляет тубулярные повреждения, которые в течение нескольких дней предшествуют резкому падению ренальной функции, а повышенный креатинин свидетельствует об уже наступившей утрате экскреторных функций.

Авторы считают, что «при отсутствии диагностического повышения сывороточного креатинина NGAL выявляет пациентов с вероятным субклиническим ОПП, у которых повышен риск неблагоприятных исходов (смертность, длительность пребывания в ОИТ, необходимость в заместительной терапии). Концепция и диагностическая формулировка ОПП могут нуждаться в пересмотре» [74].

В итоге в редакционных статьях, недавно опубликованных в международных журналах, подчеркивается, что у 15–20% ренальных пациентов, у которых, согласно креатинину, ОПП нет, в действительности имеется острое тубулярное повреждение, приводящее к ОПП и затем к неблагоприятным исходам. При этом особо подчеркивается, что «при терапии критически больных пациентов оценка того, является ли пациент стабильным или вскоре у него разовьется острая утрата гломерулярной экскреторной функции, должна проводиться несколько раз в день». Все это, по мнению авторов, подтверждает необходимость общего пересмотра концепции и диагностических критериев ОПП путем включения в них измерения маркера тубулярного повреждения [75, 76].

Должны ли измениться клинические рекомендации по диагностике ренальных заболеваний? И что делать, пока они все еще прежние? Как говорится в известной русской поговорке, «как судить будем, по закону или по справедливости?».

Справедливости ради отметим, что текущие международные рекомендации предписывают определять s-цистатин С для подтверждения диагноза ХБП, поставленного только на основании СКФкр менее 60 мл/мин./1,73м² и при отсутствии альбуминурии и повышения других маркеров повреждения почек [77]. Специально отметим, что в США количество лиц с СКФкр в диапазоне 45–59 мл/мин./1,73м² и с отсутствием альбуминурии составляет 4% от всего населения и 54% от пациентов с СКФкр < 60 мл [78]. Тестирование таких лиц с помощью определения СКФцис должно привести к значительной реклассификации их

диагнозов, к более обоснованной эффективной терапии, к профилактике осложнений и к снижению экономических затрат [59].

Заключение. «Что бывает, когда диабетика не читают учебник»

Итак, за последние десятилетия терапия сахарного диабета сильно изменила течение ДН и, надо надеяться, теперь изменит не только наши представления о патогенезе ДН, но и практику ее диагностики, мониторинга и терапии. Вкратце, ключевые изменения в картине течения ДН таковы.

1. При ДН, связанной с СД1, только у трети пациентов развивается микроальбуминурия, только одна треть из них прогрессирует до персистирующей макроальбуминурии, другая треть спонтанно возвращаются к нормоальбуминурии и, более того, не все пациенты с микроальбуминурией прогрессируют до макроальбуминурии.
2. При ДН, связанной с СД2, у 30% пациентов снижение СКФ происходит при нормоальбуминурии, а у 40% пациентов с микроальбуминурией имеет место спонтанная ремиссия к нормоальбуминурии. Причина этих изменений, как полагается, терапия СД: в частности, отсутствие протеинурии, несмотря на явно сниженную ренальную функцию, может быть вызвано использованием ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и препаратами, контролирующими артериальное давление, что замедляет прогрессирование ДН, уменьшает протеинурию и стабилизирует ренальную функцию. Лица со сниженной ренальной функцией и нормоальбуминурией могли иметь протеинурию в прошлом, но за счет терапии стали нормоальбуминуриновыми [79].
3. При ДН появление и утяжеление альбуминурии и снижение СКФ происходят раздельно и в большой степени независимо друг от друга.
4. На определенных стадиях развитие альбуминурии и снижение СКФ могут перекрываться (идти параллельно) и суммировать свой патофизиологический вклад в утяжеление ДН.

5. Альбуминуриновый путь ДН может быть связан: а) с классической манифестацией диабетической микроангиопатии и 2) с типичными гломерулярными повреждениями.
6. Неальбуминуриновый (нормоальбуминуриновый) путь ДН может быть связан: а) с превалирующими макрососудистыми повреждениями (макроангиопатией) и (или) б) с повторными или с предшествовавшими ненормализованными эпизодами ОПП, пусть даже и имевшими относительно мягкую тяжесть, в) с тубулоинтерстициальными повреждениями (диабетической тубулопатией).
7. «Сначала канальцы, потом клубочки». Именно тубулопатия — самая ранняя стадия ДН, которая ведет: а) сначала к гиперфилтрации, б) потом к ухудшению гломерулярной функции (что манифестируется как «возвращение к нормофилтрации»), потом в) к гипофилтрации и т.д.; чем выше была гиперфилтрация, тем ниже будет СКФ.
8. Для диагностики ДН необходимы новые маркеры: а) цистатин С, измеряемый в крови (маркер гломерулярной функции) и в моче (маркер тубулярной дисфункции) и б) NGAL, измеряемый в крови и в моче — ранний маркер острого повреждения почек.
9. Цистатин С выявляет нормоальбуминурических пациентов с риском развития ДН, гиперфилтрацию и раннюю гипофилтрацию, является маркером преклинической хронической болезни почек.
10. NGAL — маркер тубулярной дисфункции, выявляет нормоальбуминурических пациентов с риском развития ДН и субклиническое ОПП.

Более подробную информацию можно найти в недавних обзорах [6, 34, 53, 75, 76, 80], один из которых прямо так и называется: «Непротеинуриновая диабетическая нефропатия: что бывает, когда диабетика не читают учебник» [79].

Благодарности. Автор благодарит кандидата биологических наук Соловьеву И. В. (АО «ДИАКОН») за помощь в работе над текстом.

Список литературы

1. Foley RN, Murray AM, Li S, Herzog CA et al. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:489–95.
 2. Mogensen CE Microalbuminuria, blood pressure and diabetic renal disease: origin and development of ideas. *Diabetologia* 1999; 42:263–285.
 3. Hovind P, Tarnow L, Rossing P, et al. Predictors for the development of microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 1 diabetes: inception cohort study. *BMJ*. 2004;328(7448):1105.
 4. Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G et al. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2003; 289: 3273–3277.
 5. Molitch ME, Steffes M, Sun W et al. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Development and progression of renal insufficiency with and without albuminuria in adults with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial and the epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care*. 2010;33: 1536–43.
 6. Pugliese G. Updating the natural history of diabetic nephropathy. *Acta Diabetol*. 2014;51(6):905–15.
 7. Вельков В. В. Цистатин С: новые возможности и новые задачи для лабораторной диагностики. Часть 1. Клинико-лабораторный консилдум. *Научно-практический журнал*. 2010, 5, (36), 23–31.
 8. Вельков В. В. Цистатин С: новые возможности и новые задачи для лабораторной диагностики. Часть 2. Клинико-лабораторный консилдум. *Научно-практический журнал*. 2011, 1, (37), 27–38.
 9. Вельков В. В. Цистатин С: новые возможности и новые задачи для лабораторной диагностики. Часть 3. Клинико-лабораторный консилдум. *Научно-практический журнал*. 2011, 2, (38), 31–39.
- [http://www.diakonlab.ru/files/Docs/SciArticles/Cystatin_C_Rev_Site\(2\).pdf](http://www.diakonlab.ru/files/Docs/SciArticles/Cystatin_C_Rev_Site(2).pdf).
10. Shlipak MG, Mattes MD, Peralta CA. Update on cystatin C: incorporation into clinical practice. *Am J Kidney Dis*. 2013 Sep;62(3):595–603.
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3755100/pdf/nihms483055.pdf>.
11. Dhanidharka V. R., Kwon C., Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am. J. Kidney Dis*. 2002; 40: 221–226.
 12. Hoek FJ, Kemperman FA, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(10):2024–31.
 13. Вельков В. В. NGAL — «ренальный тропонин», ранний маркер острого повреждения почек: актуальность для нефрологии и кардиохирургии. *Клинико-лабораторный консилдум*, *Научно-практический журнал*. 2011, № 4 (40), 24–43.
 14. Haase-Fielitz A I, Haase M, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury: a critical evaluation of current status. *Ann Clin Biochem*. 2014; 51 (Pt 3):335–51.
 15. Singer E, Markó L, Paragas N et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: pathophysiology and clinical applications. *Acta Physiol (Oxf)*. 2013;207(4):663–72.
 16. Oh SJ, Lee JI, Ha WC et al. Comparison of cystatin C- and creatinine-based estimation of glomerular filtration rate according to glycaemic status in Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2012;29(7):121–5.
 17. Bevc S, Hojs R, Ekart R et al. Simple cystatin C formula for estimation of glomerular filtration rate in overweight patients with diabetes mellitus type 2 and chronic kidney disease. *Exp Diabetes Res*. 2012; 2012:179849.
 18. Jeon YL, Kim MH, Lee WI et al. Cystatin C as an early marker of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Clin Lab*. 2013;59(11-12):1221–9.

19. Magnusson M, Hedblad B, Engström G et al. High levels of cystatin C predict the metabolic syndrome: the prospective Malmö Diet and Cancer Study. *J Intern Med*. 2013;274(2):192–9.
20. Surendar J, Indulekha K, Aravindhan V, et al. Association of cystatin-C with metabolic syndrome in normal glucose-tolerant subjects (CURES-97). *Diabetes Technol Ther*. 2010;12(11):907–12.
21. Uruska A, Araszkievicz A, Zozulinska-Ziolkiewicz D et al. Does serum cystatin C level reflect insulin resistance in patients with type 1 diabetes? *Clin Biochem*. 2014;47(13–14):1235–8.
22. Lee SH, Park SA, Ko SH et al. Insulin resistance and inflammation may have an additional role in the link between cystatin C and cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus patients. *Metabolism*. 2010;59(2):241–6.
23. Nashar K, Egan BM. Relationship between chronic kidney disease and metabolic syndrome: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2014;7:421–35.
24. Prasad GV. Metabolic syndrome and chronic kidney disease: Current status and future directions. *World J Nephrol*. 2014;3(4):210–9.
25. Peralta CA, Katz R, Sarnak MJ et al. Cystatin C identifies chronic kidney disease patients at higher risk for complications. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(1):147–55.
26. He R, Shen J, Zhao J et al. High cystatin C levels predict severe retinopathy in type 2 diabetes patients. *Eur J Epidemiol* 2013, 28, 9, 775–8.
27. Hu Y, Liu F, Shen J et al. Association between serum cystatin C and diabetic peripheral neuropathy: a cross-sectional study of a Chinese type 2 diabetic population. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(5):641–8.
28. Singh DK, Winocour P, Farrington K. Mechanisms of disease: the hypoxic tubular hypothesis of diabetic nephropathy. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2008;4(4):216–26.
29. Satoh-Asahara N, Suganami T, Majima T, et al. Urinary cystatin C as a potential risk marker for cardiovascular disease and chronic kidney disease in patients with obesity and metabolic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(2):265–73.
30. Jeon YK, Kim MR, Huh JE et al. Cystatin C as an early biomarker of nephropathy in patients with type 2 diabetes. *J Korean Med Sci*. 2011;26(2):258–63.
31. Kim SS, Song SH, Kim JJ et al. Urinary cystatin C and tubular proteinuria predict progression of diabetic nephropathy. *Diabetes Care*. 2013;36(3):656–61.
32. Zerbini G, Bonfanti R, Meschi F et al. Persistent renal hypertrophy and faster decline of glomerular filtration rate precede the development of microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2006;55(9):2620–5.
33. Palatini P, Benetti E, Zanier A, et al. Cystatin C as predictor of microalbuminuria in the early stage of hypertension. *Nephron Clin Pract*. 2009;113(4):309–14.
34. Вельков В. В., Новые представления о диабетической нефропатии: гиперфилтрация, прерывистая микроальбуминурия, солевой парадокс. Медицинский алфавит. Современная лаборатория, 2013, 5–23.
http://diakonlab.ru/vse_novosti/actual_scinews/diabeticheskaya_nefropatiya_v_treh_izmereniyah_giperfiltratsiya_albumin_kreatinin/.
35. Helal I, Fick-Bronsahan GM, Reed-Gitomer B et al. Glomerular hyperfiltration: definitions, mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8(5):293–300.
36. Palatini P. Glomerular hyperfiltration: a marker of early renal damage in pre-diabetes and pre-hypertension. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(5):1708–14.
37. Perkins BA, Nelson RG, Ostrander BE et al. Detection of renal function decline in patients with diabetes and normal or elevated GFR by serial measurements of serum cystatin C concentration: results of a 4-year follow-up study. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(5):1404–12.
38. Perkins BA, Ficociello LH, Ostrander BE et al. Microalbuminuria and the risk for early progressive renal function decline in type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(4):1353–61.
39. Krolewski AS, Niewczas MA, Skupien J et al. Early progressive renal decline precedes the onset of microalbuminuria and its progression to macroalbuminuria. *Diabetes Care*. 2014;37(11):226–34.
40. Papadopoulou-Marketou N, Skevaki C, Kostneria I et al. NGAL and cystatin C: two possible early markers of diabetic nephropathy in young patients with type 1 diabetes mellitus: one year follow up. *Hormones (Athens)*. 2015;14(2):232–40.
41. Lane PH, Steffes MW, Mauw SM. Glomerular structure in IDDM women with low glomerular filtration rate and normal urinary albumin excretion. *Diabetes* 1992, 41:581–586.
42. Tsalamandris C, Allen TJ, Gilbert RE et al., Sinha A, Panagiotopoulos S, Cooper ME, Jerums G (1994) Progressive decline in renal function in diabetic patients with and without albuminuria. *Diabetes* 43:649–655.
43. Kramer CK, Leitao CB, Pinto LC, et al. Clinical and laboratory profile of patients with type 2 diabetes with low glomerular filtration rate and normoalbuminuria. *Diabetes Care* 2007; 30: 1998–2000.
44. Dwyer JP, Parving HH, Hunsicker LG, et al. Renal dysfunction in the presence of normoalbuminuria in type 2 diabetes: results from the DEMAND study. *Cardiorenal Med* 2012, 2:1–10
45. Rodriguez-Poncelas A, Garre-Olmo J, Franch-Nadal J, et al. (2013) RedGDPS Study Group Prevalence of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes in Spain: PERCEDIME2 study. *BMC Nephrol*. 2013, 14:46.
46. Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, Adler AI, Holman RR; UKPDS Study Group (2006) Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes*. 2006, 55:1832–1839.
47. Boronati M, García-Cantón C, Quevedo V, et al. Non-albuminuric renal disease among subjects with advanced stages of chronic kidney failure related to type 2 diabetes mellitus. *Ren Fail*. 2014;36(2):166–70.
48. Pavkov ME, Knowler WC, Lemley KV et al. Early renal function decline in type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(11):78–84.
49. Rao X, Wan M, Qiu C et al. Role of cystatin C in renal damage and the optimum cut-off point of renal damage among patients with type 2 diabetes mellitus. *Exp Ther Med*. 2014;8(3):887–892.
50. Mottl AK, Kwon KS, Mauw M et al. Normoalbuminuric diabetic kidney disease in the U.S. population. *J Diabetes Complications*. 2013;27:123–127.
51. de Boer IH, Steffes MW Glomerular filtration rate and albuminuria: twin manifestations of nephropathy in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2007, 18:1036–1037.
52. Caramori ML, Fioretto P, Mauw M The need for early predictors of diabetic nephropathy risk: is albumin excretion rate sufficient? *Diabetes* 2000;49:1399–1408.
53. Currie G, McKay G, Delles C. Biomarkers in diabetic nephropathy: Present and future. *World J Diabetes*. 2014;5(6):763–76.
54. Mora-Fernández C, Domínguez-Pimentel V, de Fuentes MM et al., Diabetic kidney disease: from physiology to therapeutics. *J Physiol*. 2014;592(PT 18):3997–4012.
55. Molitch ME, Steffes M, Sun W et al. Development and progression of renal insufficiency with and without albuminuria in adults with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial and the epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1536–43.
56. Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ et al. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann Intern Med*. 2006;145(4):237–46.
57. Shlipak MG, Praught ML, Sarnak MJ., Update on cystatin C: new insights into the importance of mild kidney dysfunction. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15: 270–275.
58. Shlipak MG. Cystatin C: research priorities targeted to clinical decision making. *Am J Kidney Dis* 2008; 51:358–61.
59. Shlipak MG, Matsushita K, Ärnlöv J et al. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *N Engl J Med*. 2013;369(10):932–43.
60. Peralta CA, Weekley CC, Li Y et al. Occult chronic kidney disease among persons with hypertension in the United States: data from the National Health and Nutrition Surveys 1988–1994 and 1999–2002. *J Hypertens*. 2013;31(6):1196–202.
61. Tang SC, Leung JC, Lai KN. Diabetic tubulopathy: an emerging entity. *Contrib Nephrol*. 2011;170:124–34.
62. Tang SC, Lai KN. The pathogenic role of the renal proximal tubular cell in diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(8):3049–56.
63. Lacquaniti A, Donato V, Pintaudi B et al. “Normoalbuminuric” diabetic nephropathy: tubular damage and NGAL. *Acta Diabetol*. 2013;50(6):935–42.
64. Hafez MH, El-Mougy FA, Makar SH et al. Detection of an earlier tubulopathy in diabetic nephropathy among children with normoalbuminuria. *Iran J Kidney Dis*. 2015;9(2):126–31.
65. Garg V, Kumar M, Mahapatra HS, et al. Novel urinary biomarkers in pre-diabetic nephropathy. *Clin Exp Nephrol*. 2015 Jan 30.
66. Ritz E, Rychlik I, Locatelli F, Halimi S. End-stage renal failure in type 2 diabetes: A medical catastrophe of worldwide dimensions. *Am J Kidney Dis*. 1999; 34: 795–808.
67. Atkins RC. The epidemiology of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2005;67:14–18.
68. Ronco C, Kellum JA, Haase M. Subclinical AKI is still AKI. *Crit Care*. 2012;16(3):313.
69. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, et al. NGAL Meta-analysis Investigator Group: Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009, 54:1012–1024.
70. Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A et al. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: a multicenter pooled analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol* 2011, 57:1752–1761.
71. Nickolas TL, Schmidt-Ott KM, Canetta P et al. Diagnostic and Prognostic Stratification in the Emergency Department Using Urinary Biomarkers of Nephron Damage. A Multicenter Prospective Cohort Study. *J Am Coll Cardiol* 2012, 59:246–255.
72. Chertow GM, Burdick E, Honour M, et al. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3365–70.
73. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, et al. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med* 2006;34:1913–7.
74. Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A et al. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury a multicenter pooled analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(17):1752–61.
75. Haase M, Kellum JA, Ronco C. Subclinical AKI — an emerging syndrome with important consequences. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8(12):735–9.
76. Bagshaw SM. Subclinical acute kidney injury: a novel biomarker-defined syndrome. *Crit Care Resusc*. 2011; 13(3):201–3.
77. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1–150.
78. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet* 2012;379:165–80.
79. Dwyer JP, Lewis JB. Nonproteinuric diabetic nephropathy: when diabetics don't read the textbook. *Med Clin North Am*. 2013;97(1):53–8.
80. Tonolo G, Cherchi S. Tubulointerstitial disease in diabetic nephropathy. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014;21:7:107–15.

