

БИОХИМИЯ

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Захарова Н.О., Булгакова С.В., Тренева Е.В., Николаева А.В., Романчук П.И., Нестеренко С.А.

ОСОБЕННОСТИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ У ЛИЦ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 443099, Самара, Россия

Демографическая ситуация в последние десятилетия характеризуется прогрессирующим увеличением доли лиц старших возрастных групп как в развитых странах мира, так и в Российской Федерации. Основной вклад в заболеваемость и смертность людей старше 60 лет вносят болезни системы кровообращения (БСК). Раннему развитию и прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) способствует дисфункция почек, зачастую развивающаяся на фоне происходящих с возрастом морфологических изменений в почках, получивших название «старческой почки». Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у пожилых пациентов не является обязательным и в большинстве случаев происходит в результате существующего патологического процесса. Сочетанное влияние изменения СКФ и сердечно-сосудистой патологии на прогноз пациентов старшего возраста остается малоизученным, что определяет актуальность исследования течения хронической болезни почек (ХБП) у гериатрических пациентов.

Ключевые слова: старение; хроническая болезнь почек; скорость клубочковой фильтрации; креатинин; мочевины; цистатин С.

Для цитирования: Захарова Н.О., Булгакова С.В., Тренева Е.В., Николаева А.В., Романчук П.И., Нестеренко С.А. Особенности определения и прогностическое значение скорости клубочковой фильтрации у лиц старших возрастных групп с сердечно-сосудистой патологией. Клиническая лабораторная диагностика. 2020; 65 (2): 77-83. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-2-77-83>

Zakharova N.O., Bulgakova S.V., Treneva E.V., Nikolaeva A.V., Romanchuk P.I., Nesterenko S.A.

SPECIFICITY OF ESTIMATION AND PROGNOSTIC VALUE OF GLOMERULAR FILTRATION RATE IN OLDER AGE GROUPS WITH CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

Samara State Medical University, 43099, Samara, Russia

The demographic situation in recent decades has been characterized by a progressive increase in the proportion of older age groups in both developed countries and the Russian Federation. The main contribution to morbidity and mortality of people over 60 years of age is made by diseases of the circulatory system. Early development and progression of cardiovascular diseases contributes to kidney dysfunction, often developing against the background of morphological changes occurring with age in the kidneys, called "senile kidney". Reduction of glomerular filtration rate in elderly patients is not mandatory and in most cases occurs as a result of an existing pathological process. The combined effect of changes in GFR and cardiovascular disease on the prognosis of older patients remains poorly understood, which determines the relevance of the study of chronic kidney disease in geriatric patients.

Key words: aging; chronic kidney disease; glomerular filtration rate; creatinine; urea; cystatin C.

For citation: Zakharova N.O., Bulgakova S.V., Treneva E.V., Nikolaeva A.V., Romanchuk P.I., Nesterenko S.A. Specificity of estimation and prognostic value of glomerular filtration rate in older age groups with cardiovascular pathology. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2020; 65 (2): 77-83 (in Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-2-77-83>

For correspondence: Treneva E.V., Ph.D. (Medicine), associate professor of the chair of geriatrics and age-related endocrinology; e-mail: eka1006@yandex.ru

Information about authors:

Zakharova N.O., <http://orcid.org/0000-0001-7501-830X>

Bulgakova S.V., <http://orcid.org/0000-0003-0027-1786>

Treneva E.V., <http://orcid.org/0000-0003-0097-7252>

Nikolaeva A.V., <http://orcid.org/0000-0003-5168-5481>

Romanchuk P.I., <http://orcid.org/0000-0002-0603-1014>

Nesterenko S.A., <http://orcid.org/0000-0003-1478-016X>

Conflict of interests. The authors declare the absence of conflict of interests.

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 15.11.2019

Accepted 19.11.2019

Для корреспонденции: Тренева Екатерина Вячеславовна, канд. мед. наук, доцент каф. гериатрии и возрастной эндокринологии; e-mail: eka1006@yandex.ru

Важнейшим демографическим феноменом на рубеже XX– XXI веков явилось глобальное увеличение продолжительности жизни населения и, как следствие, адекватный рост доли пожилых людей в общей популяции населения стран всего мира. Так, в 1950 г. лица в возрасте 60 лет и старше составляли 8% мирового населения, в 2000 г. – уже 10%, а в 2050 г., по прогнозам ООН, их доля достигнет 21%. К 2020 г. впервые в истории численность людей в возрасте 60 лет и старше превысит численность детей младше 5 лет [1].

В России доля лиц старше 60 лет на 1 января 2016 г. составила 20,3%, к 2025 г. ожидается рост до 23,9 %, а к 2050 г. – до 28,8%. Самарская область повторяет общероссийские тенденции: на начало 2018 г. все население составило 3 193 514 человек, из них пожилых людей – 733 728 человек (мужчины старше 60 лет и женщины старше 55 лет), что составляет 23 % от всего взрослого населения [2].

Однако если системы здравоохранения не вырабатывают эффективных стратегий решения проблем, встающих перед стареющим мировым населением, растущее бремя хронических заболеваний окажет глубокое воздействие на качество жизни пожилых людей [3]. В процессе старения увеличивается вероятность возникновения многих болезней, развивается полиморбидность. Наличие хронических заболеваний зачастую затрудняет диагностику, лечение и утяжеляют прогноз пациента.

Для старения характерны изменения, приводящие к формированию «старческой почки» [4]. К морфологическим изменениям почек относятся: уменьшение размеров почек, снижение эффективного почечного кровотока в кортикальном слое, гиалиноз клубочков и склеротические изменения в интерстиции, изменения в канальцах атрофического характера. Это сопровождается снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ). В соответствии с Национальными рекомендациями (2012 г.) СКФ в пределах 60–89 мл/мин/1,73 м² считается возрастной нормой для лиц в возрасте 65 лет и старше [5, 6].

Часть исследователей считают возрастное снижение СКФ доброкачественным явлением, «возрастной нормой», не имеющим большого клинического значения. Другие авторы утверждают, что снижение СКФ у пожилых пациентов происходит в результате существующего патологического процесса в почках. С возрастом почки подвергаются изменениям, которые обусловлены сдвигами в системе кровообращения. У 80-летнего человека от 30 до 40% нефронов склерозированы. У лиц старшего поколения почти на 50% уменьшается объем гломерулярной фильтрации, плазменный почечный кровоток, концентрационная способность почек. Общеизвестно, что пороговым значением для СКФ, свидетельствующим о снижении функции почек для пожилых пациентов является показатель 60 мл/мин/1,73 м² [4].

Распространенность хронической болезни почек увеличивается по мере старения организма: дисфункция почек выявляется у 6–14 % взрослого населения и у 20 % - 56 % в популяции старших возрастных групп [7]. Поражение почек вносит свой «отрицательный вклад» в развитие и прогрессирование сердечно-сосудистой патологии [8]. По данным многочисленных проспективных исследований даже незначительное снижение функции почек ассоциировано с увеличением риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смерти. Распространенность ХБП среди лиц пожилого возраста высока, но точных

данных об истинной распространенности додиализных стадий ХБП недостаточно [9].

У пожилых людей существующие почечные заболевания и инволютивные процессы формируют «мультиморбидную» почку старческого возраста, которая склонна к быстрому прогрессирующему течению [10].

ХБП у пожилых часто развивается на фоне имеющихся болезней системы кровообращения. Повышение артериального давления играет ведущую роль в развитии дисфункции почек. Доказано, что уже при высоком, нормальном артериальном давлении и АГ 1 степени начинает формироваться гипертоническая нефропатия. Взаимосвязь дисфункции почек и изменений сердечно-сосудистой системы (ССС) получила название кардиоренального синдрома [8, 11].

Диагноз и степень тяжести ХБП определяется величиной СКФ и показателями альбуминурии/протеинурии. В зависимости от уровня СКФ различают 5 стадий ХБП: 5 стадия- менее 15 мл/мин/1,73 м², 4 стадия-15–29 мл/мин/1,73 м², 3А стадия – 45–59 мл/мин/1,73 м², 3Б стадия - 30–44 мл/мин/1,73 м², 2 стадия -60–89 мл/мин/1,73 м², 1 стадия - СКФ более 90 мл/мин/1,73 м². Деление 3 стадии на две подстадии связано с различным прогнозом. Считается, что при 3А стадии выше риск летальных сердечно-сосудистых осложнений, а при 3Б стадии более вероятно развитие терминальной почечной недостаточности [12].

«Золотым стандартом» расчета СКФ во всем мире является расчет по уровню креатинина. Определение СКФ по разным расчетным формулам представляет определенный интерес у людей старших возрастных групп, так как понятие возрастной нормы до конца не сформулировано в гериатрической практике и требует дополнительных исследований [13].

Таким образом, вопрос о «нормальности» снижения СКФ у пожилых людей до настоящего времени является спорным. Вопрос о разработке доступной и достоверной расчетной методике определения СКФ, особенно у пациентов старших возрастных групп, является весьма актуальным, так как оценка функции почек необходима не только для стратификации степени тяжести ХБП, но и для прогнозирования ее исходов.

Цель исследования - с помощью различных методик определения СКФ оценить функциональное состояние почек и его динамику у пациентов старческого возраста, страдающих ишемической болезнью сердца, стенокардией напряжения II функционального класса по классификации Канадской ассоциации кардиологов, в сочетании с гипертонической болезнью III стадии, хронической сердечной недостаточностью 2 функционального класса по NYHA с додиализными стадиями ХБП.

Материал и методы. Для решения поставленной цели на базе ГБУЗ «Самарский областной клинический госпиталь для ветеранов войн» было проведено проспективное исследование 135 человек: 69 мужчин (51,1%) и 66 женщин (48,9%) в возрасте от 75 до 90 лет (средний возраст $83,2 \pm 0,70$ лет) с додиализной стадией ХБП. Больные наблюдались в среднем $24,2 \pm 0,93$ месяца. Период наблюдения состоял из трех этапов. На первом этапе пациентам проводилось клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. Второй этап выполнялся через 12–14 мес после включения пациентов в исследование, третий этап - через 24–36 мес после начала исследования. Данные этапы включали клинико-лабораторное обследование, выявление раз-

вившихся за период наблюдения сердечно-сосудистых осложнений, оценку функции почек, эффективности гипотензивной терапии.

Критерием включения пациентов в исследование было наличие ХБП, диагноз которой выставлялся согласно рекомендациям Научного общества нефрологов России (2012 г.) на основании данных визуализирующих методов исследования - ультразвукового исследования (УЗИ) и/или компьютерной томографии (КТ) почек, определения альбуминурии/протеинурии, СКФ по формуле СКД-ЕРІ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) в пределах от 15 до 90 мл/мин/1,73м² [14]. При ультразвуковом исследовании критериями повреждения почек являлись: уменьшение размеров почек, расширение чашечно-лоханочной системы, уменьшение кортико-медуллярной дифференцировки, деформация чашечек, наличие кист, конкрементов.

К критериям исключения из исследования относились: системные заболевания с поражением почек; терминальная и острая и почечная недостаточность; единственная почка; стенокардия напряжения IV функционального класса по классификации Канадской ассоциации кардиологов; сахарный диабет, онкологические заболевания, инфаркт миокарда; хроническая сердечная недостаточность III-IV ФК (по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации – NYHA), все формы фибрилляции предсердий, бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких.

Все пациенты получали терапию согласно Российским клиническим рекомендациям и протоколам.

Исследуемую группу (1) составили лица старческого возраста – 131 пациент в возрасте от 75 до 89 лет и 4 долгожителя в возрасте 90 лет. Пациенты были разделены на 4 подгруппы по уровню СКФ, рассчитанному по уравнению СКД-ЕРІ по креатинину сыворотки крови (2009 г., модификация 2011 г.). Группу контроля (2) составили 33 пациента (СКФ - 60 мл/мин/1,73 м² и выше, средний уровень СКФ 69,82 ± 1,74 мл/мин/1,73 м²), т.е. с 1 и 2 стадиями ХБП, возраст пациентов 75-89 лет: 17 мужчин (51,52 %) и 16 женщин (48,48%) (средний возраст 81,82 ± 0,76 лет); 2 группу составили 33 пациента с 3А стадией ХБП: 17 мужчин (51,52%) и 16 женщин (48,48%) (СКФ 45-59 мл/мин/1,73 м² (средний уровень 52,58 ± 0,72 мл/мин/1,73м²), в возрасте 75-89 лет (средний возраст 83,58 ± 0,72 лет).

В 3 группу были включены 35 пациентов с 3Б стадией ХБП в возрасте 78-88 лет (средний возраст 83,69 ± 0,46 лет). СКФ у них соответствовала 30-44 мл/мин/1,73 м² (средний уровень 40,20 ± 0,67 мл/мин/1,73м²), из них 18 мужчин (51,43%) и 17 женщин (48,57%). 4 группу составили 34 пациента старческого возраста 75-90 лет, средний возраст - 83,76 ± 0,81 лет, СКФ в данной группе - 15-29 мл/мин/1,73 м² (средний уровень 24,44 ± 0,79 мл/мин/1,73м²), что соответствует 4 стадии ХБП, из них 17 мужчин (50 %) и 17 женщин (50 %). Соотношение мужчин и женщин во всех группах было 1:1 или 1:1,06. Разница по возрастному составу между группами не достоверны ($p_{1-2} = 0,295$, $p_{1-3} = 0,232$, $p_{1-4} = 0,205$, $p_{2-3} = 0,999$, $p_{2-4} = 0,998$, $p_{3-4} = 1,0$).

Всем обследуемым измеряли массу тела и рост с помощью медицинских весов и медицинского ростомера с точностью до 0,1 кг. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле Кетле. Биохимические показатели крови изучались на анализаторе ChemWell (Awareness Technology, США), реактивом Human (Германия). Иссле-

дование креатинина крови выполняли по методу Яффе с щелочным пикратом (нормальные значения до 123 мкмоль/л), мочевины - иммуноферментным методом. Определение цистатина С проводили с помощью реактива BioVendor (Чешская Республика).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного обеспечения: SPSS 21 (лицензия № 20130626-3). В качестве описательных статистик представлены среднее арифметическое и его ошибка ($M \pm m$) или стандартное отклонение ($M \pm SD$). Критическое значение уровня значимости принимали равным 0,05.

Для оптимальной оценки функционального состояния почек у пациентов старческого возраста в каждой группе обследованных больных был проведен сравнительный анализ различных расчетных методик определения СКФ по 2 формулам по креатинину крови (MDRD, СКД-ЕРІcr), по формуле для КК по К-Г, по 3 формулам по цистатину С сыворотки крови (СКД-ЕРІcys, Hoek F.J. и соавт. [15] и 1 уравнению по двум параметрам - креатинину и цистатину С (СКД-ЕРІcr+cys). Были получены следующие показатели СКФ:

по формуле Hoek F.J. [15] по цистатину С - 55,33 ± 23,08 мл/мин/1,73м²
(22,7-129 мл/мин/ 1,73м²;
по уравнению MDRD - 51,25 ± 19,35 мл/мин/1,73м²
(16-110 мл/мин/ 1,73м²);
по формуле Stevens L.A. [16] по цистатину С – 54,79 ± 24,5
мл/мин/1,73м² (17,4 - 125,8 мл/мин /1,73 м²;
по формуле СКД-ЕРІcr – 46,50 ± 17,72 мл/мин/1,73м²
(15-90 мл/мин/1,73м²);
по формуле СКД-ЕРІcys – 47,03 ± 22,37 мл/мин/1,73м²
(17,1-104,8 мл/мин/1,73м²);
по формуле для КК по К-Г - 41,27 ± 15,82 мл/мин/1,73м² (9,7-110 мл/мин/1,73м²);
по формуле СКД-ЕРІcr+cys - 43,73 ± 20,38 мл/мин/1,73 м² (14,8-96,4 мл/мин/1,73м²).

Результаты. Показатели креатинина крови у обследованных имели средние значения 124,48 ± 49,37 мкмоль/л (59-288 мкмоль/л, ДИ 95% 116,07-132,88 мкмоль/л), показатели цистатина С - 1,54 ± 0,56 мг/л (0,66 - 2,78 мг/л, ДИ 95% 1,43-1,63 мг/л).

Полученные результаты СКФ у всех обследованных пациентов, рассчитанные с помощью семи уравнений, выявили, что максимальные значения СКФ для всей выборки пациентов старческого возраста получены по формулам Hoek F.J. и соавт. [15] и Stevens L.A. и соавт. [16]. Наименьшие показатели СКФ были выявлены при использовании формулы для КК по К-Г, что привело в переклассификации стадии ХБП в сторону утяжеления у 33 (50%) пациентов с 2-3А стадиями ХБП. Показатель СКФ по уравнению MDRD был выше (51,25), чем по любой формуле СКД-ЕРІ. Оценивая результаты трех формул СКД-ЕРІ наибольшие значения СКФ получены по формуле СКД-ЕРІcys (47,03) а наименьшие результаты - при использовании двух параметров - креатинина и цистатина С (43,73), по формуле СКФ, СКД- ЕРІcr-46,51. Полученные нами результаты определения СКФ у обследованных больных в каждой из групп сравнения по всем 7 уравнениям представлены в таблице, а по формуле MDRD, 3 уравнениям СКД-ЕРІ и КК К-Г, приведенного к площади поверхности тела, на рис. 1.

Из анализа таблицы и рис. 1 видно, что распределение показателей СКФ, полученное для всей выборки, сохра-

няется только в первых двух группах пациентов, т.е. при 1-3А стадиях ХБП, и изменяется при СКФ ниже 45 мл/мин/1,73 м². У пациентов с 3Б ст. ХБП распределение уравнений по убыванию СКФ представлено следующим образом: наибольшее значение СКФ получено по формуле Ноек F.J. и соавт. [15], СКФ по формуле MDRD больше, чем по формуле Stevens L.A. и соавт. [16], СКФ по СКD-EPIcr ниже, чем по формуле MDRD, показатели СКФ по СКD-EPIcys и КК К-G близки между собой, самые низкие значения СКФ получены по формуле СКD-EPIcr+cys.

Что касается пациентов с 4 ст. ХБП, максимальные показатели СКФ, рассчитанные по цистатину С по формулам Ноек F.J. и соавт. [15] и Stevens L.A. и соавт. [16], ниже показателей СКФ по формуле MDRD, КК по К-G, СКD-EPIcr, СКD-EPIcys, и наименьшие значения СКФ, также, как и в 3 группе, получены по формуле СКD-EPIcr+cys. Показатели СКФ при 3Б-4 ст. ХБП по трем формулам СКD-EPI и формуле К-G сопоставимы между

собой и не требуют реклассификации стадии ХБП у обследованных пациентов. Полученные результаты представлены на рис. 2.

Дисперсионный анализ для всей выборки больных выявил зависимость от пола показателей креатинина (F=57,05, p=0,000), цистатина С (F=10,27, p=0,002), мочевины (F=8,33, p=0,005), СКФ по СКD-EPIcr+cys (F=23,26, p=0,000), причем эти показатели были выше у мужчин. При оценке корреляционной зависимости показателей СКФ у всех обследованных больных мы получили обратную зависимость от возраста, уровня СКФ,

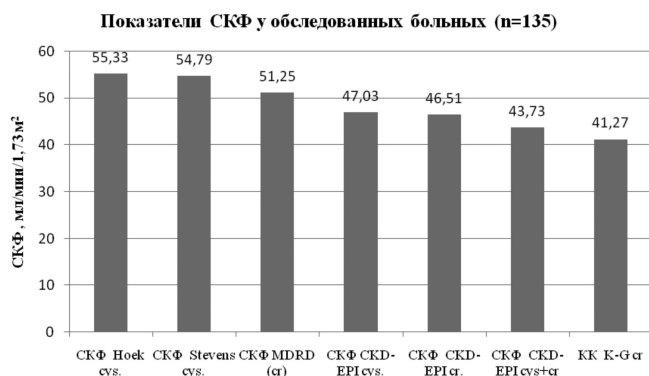


Рис. 1. Показатели скорости клубочковой фильтрации у обследованных больных.

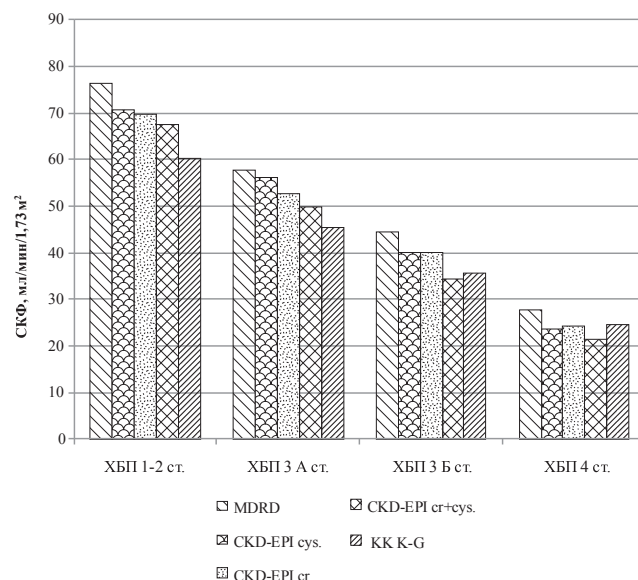


Рис. 2. Показатели СКФ в группах сравнения.

Показатели функции почек у пациентов по группам сравнения (M±m)

Параметры	1 группа СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73м ² (ХБП 1-2 ст.), n=33	2 группа СКФ 45-59 мл/мин/1,73м ² (ХБП3А ст.), n=33	3 группа СКФ 30-44 мл/мин/1,73м ² (ХБП3Б ст.), n=35	4 группа СКФ 15-29 мл мин/1,73м ² (ХБП 4 ст.), n=34
Мочевина, ммоль/л	7,26±0,35	7,55±0,30	8,98±0,39	14,30±0,98
Креатинин, мкмоль/л	79,45±2,59	99,58±2,23	125,54±3,36	191,24±7,6
Мужчины	86,41±2,77	109,57±2,17	141,17±3,23	212,94±8,0
Женщины	72,06±2,02	88,94±1,39	109,00±2,14	169,5±10,6
Цистатин С, мг/л	1,05 ± 0,06	1,19 ± 0,03	1,67 ± 0,05	2,27±0,07
Мужчины	1,13 ± 0,12	1,22 ± 0,05	1,81 ± 0,07	2,35 ± 0,08
Женщины	0,97 ± 0,06	1,15 ± 0,03	1,52 ± 0,06	2,17 ± 0,11
СКФ по цистатину С (Stevens L.A. et al. [16], мл/мин/1,73м ²)	80,11±4,38	64,44±2,50	43,36±1,59	29,43±1,14
СКФ по цистатину С (Hoek F.J. et al. [15], мл/мин/1,73м ²)	78,89±4,00	64,83±2,22	45,28±1,53	31,36±1,11
СКФ MDRD, мл/мин/1,73м ²	76,24±2,24	57,67±0,85	44,60±0,73	27,62±0,92
СКФ СКD-EPI по цистатину С, мл/мин/1,73м ²	70,61±3,83	56,15±2,31	35,99±1,36	23,70±0,93
СКФ СКD-EPI по креатинину, мл/мин/1,73м ²	69,82±1,74	52,58±0,72	40,20±0,67	24,44±0,79
СКФ СКD-EPI по креатинину и цистатину С, мл/мин/1,73м ²	67,65±3,23	49,92±1,32	34,25±1,23	21,38±0,91
КК по К-G, мл/мин/1,73м ²	60,28±2,38	45,44±1,55	35,65±0,84	24,53±0,94

наиболее значимую для КК К-G ($r=-0,406$, $p=0,000$), слабую для СКФ по Hoek F.J. и соавт.[15] ($r = - 0,246$, $p=0,008$) и по Stevens L.A. и соавт.[16] ($r = - 0,247$, $p=0,008$). Показатели возраста не входят в расчет двух последних формул .

Связь показателей СКФ по изученным 7 уравнениям с мочевиной сыворотки крови обратная и значимая (r от $- 0,516$ до $- 0,589$ при $p=0,000$), наиболее сильная у СКФ по СКД-ЕРІсг ($r = - 0,599$, $p=0,000$ по СКД-ЕРІсг+сус ($r = - 0,329$, $p=0,000$). Как и предполагалось, показатели СКФ, рассчитанные по различным уравнениям, сильно коррелируют между собой: высокая зависимость выявлена между СКФ по уравнению Hoek F.J. и соавт. [15] ($r=0,849$, $p=0,000$), по уравнению Stevens L.A. и соавт. [16] ($r=0,845$, $p=0,000$), по СКД-ЕРІсг и по формуле MDRD ($r=0,995$, $p=0,000$), по ККК-G ($r= 0,895$, $p=0,000$), по СКД-ЕРІсгсус ($r=0,856$, $p=0,000$).

Таким образом, по полученным нами результатам можно заключить, что применение простой формулы для КК К-G, приведенного к площади поверхности тела, у пациентов старческого возраста со СКФ менее 45 мл/мин/1,73м² дает показатели СКФ, сопоставимые с полученными по формуле СКД-ЕРІсг, а при 3Б стадии ХБП показывает наиболее близкие значения к показателям СКФ, полученные по формуле СКД-ЕРІсг+сус, которая по данным последних исследований считается наиболее точной формулой для расчета СКФ. При СКФ выше 45 мл/мин/1,73м² формула ККК-G приводит к реклассификации пациентов с утяжелением стадии ХБП.

На втором (через 12-14 мес) и третьем (через 24-36 мес) этапах проводилась оценка функции почек по расчете СКФ по 3 уравнениям по креатинину сыворотки крови: по уравнениям СКД-ЕРІсг, MDRD, по формуле для КК К-G. Первое уравнение рекомендовано для оценки функции почек Национальными рекомендациями Научного общества нефрологов России (2012), второе, как показало наше исследование на первом этапе, завышает показатели СКФ при сравнении с уравнением СКД-ЕРІ, третья формула продемонстрировала значения, близкие к минимальным при СКФ < 45 мл/мин/1,73м² и минимальные значения СКФ для больных с СКФ > 45 мл/мин/1,73м².

Ко второму этапу оценки функции почек дожили 129 больных из 135 включенных в исследование, 6 пациентов в течение 12 мес от начала исследования умерли. На третьем этапе функция почек оценивалась у 119 пациентов. У 9 пациентов был зафиксирован летальный исход в период от 13 до 30 мес наблюдения и одна пациентка выбыла из исследования (в связи с переездом в другой регион). Креатинин сыворотки крови через 12-14 мес составил у всех обследованных пациентов 138,57±14,98 мкмоль/л, через 24-36 мес - 153,91±19,75 мкмоль/л. К завершению исследования у всех обследованных пациентов установлено снижение функции почек, одному из 119 пациентов на 3 этапе начала гемодиализная терапия. Динамика показателей СКФ за период исследования представлена на рис. 3: средние показатели СКФ, рассчитанной по формулам СКД-ЕРІсг, MDR и К-G скорости клубочковой фильтрации снижаются почти параллельно на 3,5±0,41 мл/мин/1,73м², 3,38±0,25 мл/мин/1,73м², 3,02±0,19 мл/мин/1,73м² за год соответственно.

При распределении пациентов по двум группам: СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73м² и СКФ < 60 мл/мин/1,73м², мы обнаружили, что более заметное снижение функции почек к окончанию периода наблюдения в первой (контрольной)

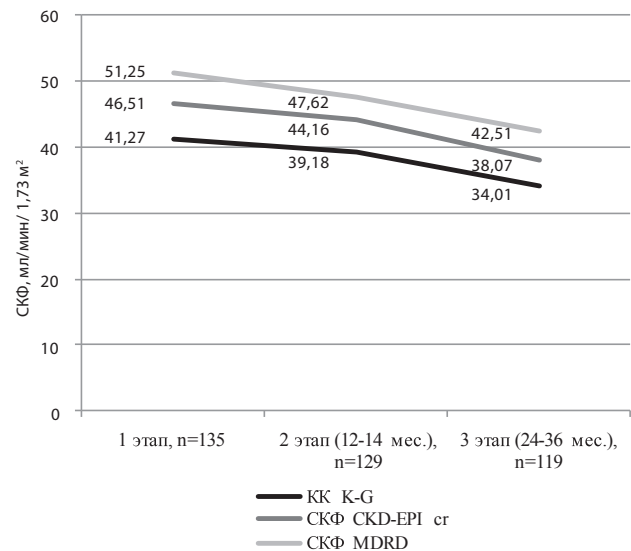


Рис. 3. Динамика СКФ у обследованных пациентов за период исследования.

группе больных с исходно «нормальными» для старческого возраста показателями СКФ. В этой группе зарегистрировано снижение СКФ по трем формулам (MDRD, СКД-ЕРІсг, КК по К-G) за первый год на $16,31 \pm 2,40$ мл/мин/1,73м², $11,45 \pm 2,19$ мл/мин/1,73м², $8,28 \pm 14,33$ мл/мин/1,73м², за весь период наблюдения - на $26,41 \pm 2,90$ мл/мин/1,73м², на $22,38 \pm 2,36$ мл/мин/1,73м² и на $18,06 \pm 2,33$ мл/мин/1,73м² соответственно. Средняя скорость снижения СКФ за год составила по формуле КК по К-G - $7,22 \pm 0,8$ мл/мин/1,73м², по формуле СКД-ЕРІсг - $8,95 \pm 0,94$ мл/мин/1,73м², по формуле MDRD $10,56 \pm 2,1$ мл/мин/1,73м².

Изменения показателей СКФ в группе больных со СКФ < 60 мл/мин/1,73м² за период исследования отличались от изменений СКФ в контрольной группе. Было выявлено незначительное снижение показателей СКФ по всем уравнениям (MDRD, СКД-ЕРІсг, КК К-G), а средняя скорость снижения СКФ соответствовала - $1,83 \pm 1,56$, $1,66 \pm 1,75$ и $1,59 \pm 1,67$ мл/мин/1,73м² в год. Изменения СКФ на 2 и 3 этапах исследования в группах с 3А - 4 ст. ХБП происходили неодинаково.

В течение всего наблюдения снижение СКФ при 3А и 3Б ст. ХБП происходило медленно, также как и в группе со СКФ < 60 мл/мин/1,73м². У больных с 4 стадией ХБП мы выявили к концу первого года исследования незначительное увеличение СКФ по формулам MDRD и СКД-ЕРІсг, стабилизацию СКФ по формуле КК К-G, а к завершению исследования умеренное снижение СКФ по трем уравнениям.

Рассчитанная скорость снижения СКФ за год для исходной 3А ст. ХБП (2 группа) составила по формуле MDRD - $1,84 \pm 0,9$ мл/мин/1,73м², по формуле СКД-ЕРІсг - $1,96 \pm 0,7$ мл/мин/1,73м², по уравнению К-G - $2,18 \pm 0,95$ мл/мин/1,73м², для исходной 3Б стадии - $2,45 \pm 0,68$ мл/мин/1,73 м², $2,07 \pm 0,61$ мл/мин/1,73 м², $1,75 \pm 0,79$ мл/мин/1,73 м² в год, для исходной 4 стадии ХБП - $0,82 \pm 0,25$ мл/мин/1,73 м², $0,76 \pm 0,48$ мл/мин/1,73 м², $1,06 \pm 0,43$ мл/мин/1,73 м², соответственно. Было установлено, что, несмотря на снижение средних значений СКФ, динамика ее показателей внутри каждой группы

неоднородна. Положительная динамика СКФ через 12 мес выявлена у 3 (9,1%) пациентов в контрольной группе и у 4 (12,1%) пациентов во 2 группе с нарастанием СКФ в среднем на 7,02 мл/мин/1,73м² и на 8,71 мл/мин/1,73м².

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что более значимое ухудшение функции почек в течение периода исследования у пациентов старческого возраста наблюдаются в группе с нормальной для их возраста функцией почек (СКФ \geq 60 мл/мин/1,73 м²), которое можно расценивать как быстрое прогрессирование ХБП. Пациенты с исходными 1-2 стадиями ХБП перешли в более тяжелую стадию ХБП за первый год наблюдения. Пациенты с 3А, 3Б и 4 стадиями ХБП, кроме умерших больных и пациента, которому была начата гемодиализная терапия, остались в пределах своей стадии с понижением показателя СКФ за 24-36 месяцев наблюдения по формуле MDRD на $4,56 \pm 1,00$ мл/мин/1,73 м², по формуле СКД-ЕРІс на $4,15 \pm 0,87$ мл/мин/1,73 м², по формуле К-Г на $3,78 \pm 0,93$ мл/мин/1,73 м².

Обсуждение. В ходе нашего исследования мы получили результаты, свидетельствующие о том, что у пациентов старческого возраста СКФ по уравнению MDRD при любой стадии ХБП выше, чем по уравнению СКД- ЕРІс, что совпадает с данными других исследователей [12]. При использовании 2 уравнений с применением только одного показателя – цистатина С [15,16], мы получили у некоторых больных с ХБП 1-2 ст. завышенные показатели СКФ, вплоть до значений выше 115 мл/мин/1,73 м². Однако существует мнение, что у пациентов старших возрастных групп простая формула с одной переменной – цистатином С (СКФ = 100 / цистатин С) сопоставима с формулой СКД – ЕРІс. Опубликованы данные исследований [17], которые при сравнении показателей СКФ у пациентов среднего возраста (44 года) по формулам с цистатином С, в том числе, по формулам Ноек F.J. и соавт. [15] и Stevens L.A. и соавт. [16], с показателями СКФ по формуле СКД – ЕРІс, получили более низкие показатели СКФ при применении формул с цистатином С. Мы же получили противоположные результаты. В нашем исследовании формула Ноек F.J. и соавт. [15]: СКФ = 80,35/цистатин С (мг/л) – 4,32, завышает показатели СКФ по уравнению СКД – ЕРІс более чем на 12 %. Кроме того, мы получили данные, что при СКФ \geq 45 мл/мин/1,73м² применение формулы КК К-Г, приведенной к площади поверхности тела, утяжеляет стадию ХБП. При СКФ < 45 мл/мин/1,73м² достоверных различий при расчете СКФ с применением двух вариантов формул СКД-ЕРІс (сг, сус) нет, а минимальные значения СКФ дает формула СКД-ЕРІс+сус. Следует отметить, что из всех примененных в нашем исследовании уравнений, только формула для КК К-Г, приведенная к площади поверхности тела, учитывает массу тела больного. Следовательно, при потере мышечной массы больного в старческом возрасте и связанным с ней снижением уровня креатинина крови, эта формула не позволяет достоверно оценить функцию почек. Нами выявлена также высокая корреляционная зависимость между показателями СКФ по уравнению СКД-ЕРІс и по формуле MDRD ($r=0,995, p=0,000$), по формуле СКД-ЕРІс+сус ($r=0,904, p=0,000$), по ККК-Г ($r= 0,895, p=0,000$), по СКД-ЕРІсус ($r=0,856, p=0,000$).

Средняя скорость снижения СКФ за год в нашем исследовании для всей выборки больных составила по формуле MDRD $3,5 \pm 0,41$ мл/мин/1,73м² по СКД – ЕРІс – $3,38 \pm 0,25$ мл/мин/1,73м², по ККК-Г – $3,02 \pm 0,19$ мл/

мин/1,73м². Наши данные несколько превышают значения, которые получили другие исследователи при наблюдении за пожилыми пациентами – Δ СКФ за год составила $1,6 \pm 0,3$ мл/мин/1,73 м² [18]. Неожиданно высокие темпы снижения СКФ в течение года мы получили в контрольной группе больных (1-2 ст. ХБП), несмотря на достигнутую стабилизацию САД на уровне, близком к целевому, у большинства больных на фоне гипотензивной терапии. Средняя скорость снижения СКФ за год составила в контрольной группе по формуле MDRD $10,56 \pm 2,1$ мл/мин/1,73м², по СКД – ЕРІс – $8,95 \pm 0,94$ мл/мин/1,73м², по КК К-Г – $7,22 \pm 0,8$ мл/мин/1,73м². Быстрым снижением СКФ одни авторы считают 5 мл/мин/1,73м² в год и более [19], другие – более 3 мл/мин/1,73м² в год [20]. Наши данные значительно превышают эти уровни снижения СКФ только в контрольной группе пациентов, т.е. при 1-2 ст. ХБП. Мы сопоставили результаты нашего исследования с данными G.R. Aitken и соавт. [21], которые наблюдали 474 пациента с 3 Б ст. ХБП в возрасте от 40 до 75 лет в течение более 20 мес и выявили снижение СКФ на 1,9 мл/мин/1,73 м². У пациентов с 3 Б ст. ХБП в нашем исследовании мы получили сходные данные, снижение СКФ за год у них составило по формуле СКД – ЕРІс $2,07 \pm 0,61$ мл/мин/1,73м².

Следовательно, большему риску снижения функции почек подвергаются пациенты, страдающие сердечно-сосудистыми заболеваниями именно с «нормальной» для своего возраста скоростью клубочковой фильтрации. Своевременная диагностика и профилактика ХБП и ее осложнений в старческом возрасте на фоне сердечно-сосудистой патологии имеет большое практическое значение. Особого внимания требуют пациенты с СКФ \geq 60 мл/мин/1,73 м² в связи с наличием у них риска быстрого снижения функции почек.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1, 7, 9-13, 15-21
см. REFERENCES)

- Официальный сайт Росстата (2019). Старшее поколение. Доступно по ссылке: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/generation.
- Зорина Е.Н. Старение населения и уровень жизни населения третьего возраста. *Вестник института экономических исследований*. 2017; 4(8): 102-8.
- Тареева И.Е., ред. Нефрология. Руководство для врачей. М.: Медицина; 2000.
- Батюшин М.М., Врублевская Н.С., Терентьев В.П. Прогнозирование течения хронической сердечной недостаточности, осложнившейся развитием почечной дисфункции. *Клиническая нефрология*. 2010; 5: 41-4.
- Крушликова А.С., Стражеско И.Д., Ткачева О.Н. Взаимосвязь факторов сердечно-сосудистого риска и биологии теломер с признаками сосудистого старения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014; 13(3):11-7.
- Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Ефремовцева М.А. Основы кардиоренальной медицины. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
- Мухин Н.А. Нефрология. Национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАР -Медиа; 2018.

REFERENCES

- Global AgeWatch Index 2015. URL: <http://www.helpage.org/global-agewatch/reports/global-agewatch-index-2015-insight-report-summary-and-methodology>.

2. Rosstat (2019) Starshee pokolenie [The Older Generation]. Available at: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/generation. (in Russian)
3. Zorina E.N. Population ageing and living standards of the third age population. *Vestnik instituta ekonomicheskikh issledovaniy*. 2017; 4(8): 102-8. (in Russian)
4. Tareeva I.E., ed. Nephrology. A guide for doctors [Nefrologiya. Rukovodstvo dlya vrachey]. Moscow: Meditsina; 2000. (in Russian)
5. Batyushin M.M., Vrublevskaya N.S., Terent'ev V.P. Prognosis of chronic heart failure complicated by the development of renal dysfunction. *Klinicheskaya nefrologiya*. 2010; 5: 41-6. (in Russian)
6. Kruglikova A.S., Strazhesko I.D., Tkacheva O.N. Correlation of cardiovascular risk factors and telomere biology with signs of vascular aging. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2014; 13(3):11-7. (in Russian)
7. Sharma D., Suri V., Pannu A.K., Attri S.V., Varma N., Kochhar R., Varma S., Kumari S. Patterns of geriatric anemia: A hospital-based observational study in North India. *Family Med. Prim. Care*. 2019; 8(3): 976-80.
8. Kobalava Zh.D., Villeval'de S.V., Efremovtceva M.A. Fundamentals of cardiorenal medicine [Osnovy kardiorenal'noi meditsiny]. Moscow: GEOTARMedia; 2014. (in Russian)
9. Locatelli F., Mazzaferro S., Yee J. Iron Therapy Challenges for the Treatment of Nondialysis CKD Patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2016; 11(7): 1269-80.
10. Qaseem A., Hopkins R.H., Sweet D.E., Starkey M., Shekelle P. Screening, monitoring, and treatment of stage 1 to 3 chronic kidney disease: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann. Intern. Med.* 2013; 159: 835-47.
11. Clementi A., Virzi G.M., Goh C.Y. Cardiorenal syndrome type 4: a review. *Cardiorenal Med.* 2016; 3(1): 63-70.
12. Mok Y., Matsushita K., Sang Y., Ballew S.H., Grams M., Shin S.Y. Association of Kidney Disease Measures with Cause-Specific Mortality: The Korean Heart Study. *PLoS One*. 2016; 11: e 0153429-49.
13. Moyer V.A. Screening for chronic kidney disease: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann. Intern. Med.* 2012; 157: 567-70.
14. Mukhin N.A. Nephrology. National leadership. Brief edition [Nefrologiya. Natsional'noe rukovodstvo]. Moscow: GEOTARMedia; 2018. (in Russian)
15. Hoek F.J., Kemperman F.A., Krediet R.T. 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.
16. Stevens L.A., Viswanathan G., Weiner D.E. Chronic kidney disease and end-stage renal disease in the elderly population: current prevalence, future projections, and clinical significance. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2010; 17(4): 293-301.
17. Formiga F., Ferrer A., Cruzado J.M. Geriatric assessment and chronic kidney disease in the oldest old: the Octabaix study. *Eur. J. Intern. Med.* 2012; 23(6): 534-8.
18. Bowling C.B., O'Hare A.M. Managing older adults with CKD: individualized versus disease-based approaches. *Am. J. Kidney Dis.* 2012; 59(2): 293-302.
19. Kanasaki K., Kitada M., Koya D. Pathophysiology of the aging kidney and therapeutic interventions. *Hypertens. Res.* 2012; 35: 1121-8.
20. Toledo C., Thomas G., Schold J.D. Renal resistive index and mortality in chronic kidney disease. *Hypertension*. 2015; 66(2): 382-8.
21. Aitken G.R., Roderick P.J., Fraser S. Change in prevalence of chronic kidney disease in England over time: comparison of nationally representative cross-sectional surveys from 2003 to 2010. *B. M. J. Open*. 2014; 4(9): e005480.

Поступила 15.11.19

Принята к печати 19.11.19