

© А.В.Смирнов, В.А.Добронравов, И.Г.Каюков, А.М.Есаян, 2007
УДК 616.61-036.12.001.33

А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, И.Г. Каюков, А.М. Есаян

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК: ДАЛЬНЕЙШЕЕ РАЗВИТИЕ КОНЦЕПЦИИ И КЛАССИФИКАЦИИ¹

A.V. Smirnov, V.A. Dobronravov, I.G. Kayukov, A.M. Essaian

CHRONIC KIDNEY DISEASE: FUTHER DEVELOPMENT OF THE CONCEPTION AND CLASSIFICATION

Кафедра пропедевтики внутренних болезней, научно-исследовательский институт нефрологии, кафедра нефрологии и диализа Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, диагностика, классификация, кардио-ренальные взаимоотношения.

Key words: chronic kidney disease, diagnosis, classification, cardio-renal interrelations.

Понятие «хроническая болезнь почек», предложенное в 2002 г. Было с энтузиазмом встречено мировым нефрологическим сообществом [1]. Хотя и не без трудностей, оно все активнее внедряется и в практику отечественного здравоохранения. В то же время пятилетний опыт реализации данной концепции, как любого нового подхода, не мог не привести к постановке некоторых вопросов, ответов на которые действующие представления о ХБП дать не могли. Необходимо отметить, что ведущие специалисты оперативно отреагировали на данные проблемы. Ими был внесен ряд существенных дополнений в концепцию ХБП, которые, на наш взгляд, дали возможность существенно уточнить и углубить ряд аспектов данного понятия, что позволило еще более приблизить его к задачам повседневной практики [2, 3]. В настоящем сообщении мы, в свете литературных и некоторых собственных данных, предполагаем обсудить ряд недавно предложенных дополнений в представления о ХБП, а также изложить свои соображения по дальнейшему совершенствованию этой концепции применительно к практике российской медицины.

Как не раз отмечалось во многих публикациях, результаты которых суммированы в ряде обзоров, к концу XX столетия накопились научные данные, позволившие несколько по-иному, чем прежде, взглянуть на взаимоотношения сердечно-сосудистой и почечной патологии (табл. 1). Одним из первых был установлен факт, что более 50% летальных исходов у больных с терминальной почечной

недостаточностью, получающих заместительную почечную терапию, обусловлен сердечно-сосудистыми причинами [4]. Объяснением этому могли служить грубые нарушения гемодинамики, метаболизма, гормонального обмена, лежащие в основе ускоренного атерогенеза, артериолосклероза и кальцификации сосудов. Однако немного позднее, было установлено, что у лиц с сердечно-сосудистой патологией даже умеренная гиперкреатинемия или небольшое снижение СКФ ассоциируется с увеличением сердечно-сосудистой и общей смертности [5, 6]. Эти данные легли в основу представлений о том, что даже «умеренная почечная недостаточность» ухудшает прогноз у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [7].

При изучении ранних маркеров почечного повреждения у лиц с сердечно-сосудистой патологией было установлено, что даже незначительная альбуминурия в пределах 30–300 мг/сут, которая получила название «микроальбуминурии» (МАУ) ассоциируется с худшим сердечно-сосудистым прогнозом. Считается, что МАУ отражает наличие в организме генерализованной эндотелиальной дисфункции, которая в свою очередь является причиной ускоренного атерогенеза и прогрессирования почечного фиброза [8].

Одним из достижений современной нефрологии явилось научное обоснование положения о том, что механизмы прогрессирования (формирования почечного фиброза) различных нефропатий на определенных этапах идентичны. Данное положение легло в основу разработки ренопротективной стратегии.

Исходя из основной цели ренопротекции – замедление темпов нарастания почечной недоста-

¹ Доложено на Пленуме Правления Научного Общества Нефрологов России. Москва, 17-18 октября 2007 года.

Таблица 1

Научные данные, накопленные к концу XX столетия, и их оценка

Данные	Оценка (выводы)
ТПН у лиц на ЗПТ приводит к нарастанию сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности	• гипervолемия • нарушения минерального обмена • повышение ПТГ • окислительный и воспалительный стресс • ДЛП • атерогенез • АД • артериолосклероз • кальцификация сосудов
Умеренное увеличение Сг сыворотки крови (1,2 мг%) у лиц с ССП ассоциируется с нарастанием сердечно-сосудистой и общей смертности	• Даже «умеренная почечная недостаточность» пациентов с уже сформировавшейся ССП ассоциируется с увеличением риска сердечно-сосудистой и общей смерти
МАУ в общей популяции ассоциируется с повышением риска ССП, а у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями сопровождается нарастанием риска смерти	• МАУ – маркер генерализованной эндотелиальной дисфункции (проницаемости сосудов), а ее появление ведет к акцелерации атерогенеза
Механизмы прогрессирования (формирование почечного фиброза) различных нефропатий на определенных этапах идентичны	• Меры по замедлению процессов прогрессирования (нефро- или ренопротекция) схожи при различных нефропатиях: иАПФ, БРА и др.

Примечание. ТПН – терминальная почечная недостаточность, ЗПТ – заместительная почечная терапия, ПТГ – паратгормон, ДЛП – дислиппротеидемия, АД – артериальная гипертензия, Сг – креатинин, ССП – сердечно-сосудистая патология, МАУ – микроальбуминурия, иАПФ – ингибиторы ангиотензин I-превращающего фермента, БРА – блокаторы (антагонисты) АТ1-рецепторов ангиотензина II.

точности у пациентов с первичной патологией почек – стали изучаться, так называемые «предикторы» прогрессирования ренальной дисфункции. Анализируя их перечень, не трудно заметить явное сходство с традиционными факторами риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (табл. 2).

В конце 90-х годов стали известны результаты крупных многоцентровых фармакологических исследований, проведенных у пациентов с сердечной недостаточностью или у больных с острым инфарктом миокарда. В этих исследованиях изучалась эффективность различных фармакологических препаратов, в том числе, ингибиторов ангиотензин I - превращающего фермента (иАПФ) и антагонистов АТ₁-рецепторов ангиотензина II (блокаторы рецепторов ангиотензина – БРА). Оказалось, что среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, но без первичной почечной патологии, отмеча-

ется очень высокий исходный уровень лиц со сниженной скоростью клубочковой фильтрации, причем иАПФ и антагонисты АТ₁ рецепторов обладают явными ренопротективными свойствами (табл. 3).

Таким образом, к концу XX столетия назрела насущная необходимость создания единой концептуальной модели, которая могла бы:

- Ликвидировать терминологические разногласия в отношении понятий «умеренная почечная недостаточность» и «начальная почечная недостаточность»;
- Отразить единые патогенетические механизмы прогрессирования как первичной, так и вторичной патологии почек;
- Способствовать выработке единого подхода к проведению и к оценке эпидемиологических исследований, направленных на изучение связи ФР с повреждением почек;

Таблица 2

«Предикторы» прогрессирования ренальной дисфункции и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний

Предикторы прогрессирования почечной недостаточности при первичной почечной патологии (гломеруло- и тубулопатии)	Традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний
• Возраст • Мужской пол • Артериальная гипертензия • Гипергликемия • Дислиппротеидемия • Табакокурение • Увеличение активности симпатической нервной системы • Ожирение • Протеинурия • Высокобелковая диета	• Возраст • Мужской пол • Артериальная гипертензия • Сахарный диабет • Дислиппротеидемия • Табакокурение • Стресс • Ожирение

Таблица 3

Состояние функции почек у больных с сердечной недостаточностью или с инфарктом миокарда по данным международных фармакологических исследований

Название исследования	Число обследованных больных	Цель исследования	Среднее значение СКФ мл/мин/1.73 м ²	% пациентов с СКФ менее 60 мл/мин/1.73 м ²
Больные с сердечной недостаточностью				
SOLVD	6630	Эналаприл	70,4	32
DIG	6800	Дигоксин	61,6	46
CIBIS-2	2647	Бисопролол	77,5	33
CHARM	2680	Кандесартан	69	35
Больные с острым инфарктом миокарда				
SAVE	2183	Каптоприл	70	33
VAZANT	14527	Каптоприл		
Вальсартан	70.2	34		

• Проанализировать различные факторы риска с последующей разработкой единой стратегии профилактики поражения почек и сердечно-сосудистой системы.

Решение этих задач представлялось крайне неотложным мероприятием, чтобы не повторить хорошо известный пример из древней мифологии – о Вавилонской башне.

За разработку концептуальной модели взялись члены Национального Почечного Фонда США при поддержке фирмы Amgen®. Образованные комитеты в США K/DOQI [1], а в Европе и других частях мира KDIGO выработали и обосновали концептуальную модель хронической болезни почек [2]. В данной модели предусматривается переход от здорового состояния к терминальной почечной недостаточности и смерти через ряд этапов, включающих увеличение вероятности появления повреждения почек (при наличии факторов риска) и развитие собственно повреждения с последующим снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Таким образом, концептуальная модель ХБП включает следующие моменты:

- Во-первых, саму ХБП, состоящую из повреждения, снижения СКФ и почечной недостаточности (по сути, различные стадии ХБП)
- Во-вторых, ФР возникновения и прогрессирования ХБП, прогрессирования почечной недостаточности и летальных исходов.
- В-третьих, осложнения на каждой из стадий эволюции ХБП, с учетом частоты их развития.
- В-четвертых, характер диагностических, профилактических и лечебных мероприятий на каждом из этапов эволюции ХБП.

Напомним, что ХБП определяют как: «Наличие повреждения почек или снижения уровня функции почек в течение трех месяцев и более, независимо от диагноза» [1].

Примечательны добавления, сделанные коми-

тетом KDIGO в 2004 году, касающиеся больных после трансплантации почки: «Все больные после трансплантации почки, вне зависимости от уровня СКФ, наличия или отсутствия маркеров почечно-го повреждения, относятся к категории ХБП» [2].

Эксперты KDIGO подчеркивают, что определение ХБП не включает указаний на причину почечного заболевания (нозологию) потому, что «идентификация причины почечного заболевания составляет как раз одну из задач выявления ХБП, ее установление может привести к изменениям в лечении ХБП». И лишь в исключительных случаях «диагноз ХБП может быть установлен и без детализации (диагностики) ее причины, так как для диагностики почечного заболевания в одних случаях требуются методы, которые не всегда доступны, а в других – диагноз почечного заболевания не удастся установить, несмотря на тщательное проведенное обследование» [2].

Термин «ХБП» у нас в стране прошел трудный путь лингвистической идентификации от сборного понятия «хронических заболеваний почек», «хронической почечной недостаточности» до настоящего значения. По этим вопросам мы высказывались на страницах печати [9]. На самом деле, понятие «ХБП» является «наднозологическим», до некоторой степени синдромным, поскольку в его основе лежат единые механизмы формирования почечного фиброза при различных нефропатиях. Это и подчеркивается в цитированных выше заключениях экспертов K/DOQI и KDIGO.

Процесс диагностики ХБП, которая, как уже указывалось выше, в концептуальной схеме представлена «повреждением», «снижением СКФ» и «почечной недостаточностью» начинается с установления признаков повреждения почечной паренхимы.

В целом алгоритм диагностики ХБП довольно прост (рис. 1). Необходимо установить маркеры почечного повреждения, которые вне зависимости от уровня СКФ будут подтверждать наличие этого

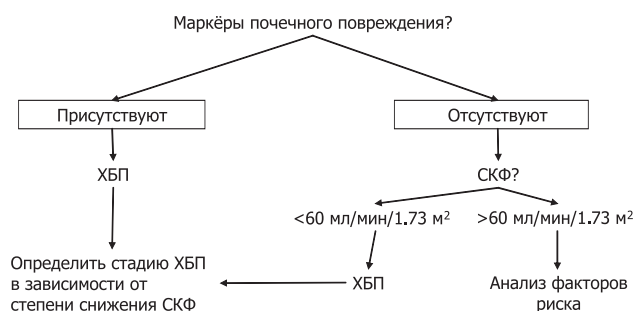


Рис. 1. Алгоритм диагностики ХБП.

состояния. К маркёрам почечного повреждения относят микроальбуминурию, явную протеинурию, изменения в осадке общего анализа мочи, данные визуализирующих методов исследования и т.д. Важно подчеркнуть, что в случаях их отсутствия, в качестве маркёра почечного повреждения может выступать снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73м². При данных значениях СКФ фибротические изменения в почечной паренхиме уже значительны, а масса действующих нефронов по определению М.Я. Ратнер и соавт. [10] снижена, по крайней мере, вдвое. При других значениях СКФ, которые превышают 60, но ниже 90 мл/мин/1,73м², а маркеры почечного повреждения отсутствуют, необходим учет ФР. В этом случае в диагнозе можно отразить степень снижения СКФ. Помимо указанных выше к маркерам повреждения почек можно также отнести изменения в анализах крови и мочи, характерные для «тубулярных синдромов» (почечный тубулярный ацидоз, нефрогенный диабет, синдром Фанкони и т.д.) и патоморфологические изменения при нефробиопсии.

Наиболее ранним и чувствительным признаком повреждения почек у лиц без первичной почечной патологии, например, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, является микроальбуминурия (МАУ – табл. 4).

При оценке МАУ эксперты Европейского комитета KDIGO отдают предпочтение соотношению альбумин/креатинин в утренней порции мочи. Данное соотношение, выраженное в единицах мг/г практически полностью соответствует суточной МАУ в мг за сутки. Нормальными признаются значения <30 мг/г, хотя существуют гендерные различия (см. табл. 4). Показатели альбуминурии, укладываемые в градацию от 30 до 300 мг/г, соответствуют понятию «микроальбуминурии», а свыше 300 мг/г – «макроальбуминурии» или «клинической протеинурии». Эксперты KDIGO указывают на несостоятельность терминов «микроальбуминурия», «макроальбуминурия» и, соглашаясь с их использованием в настоящий момент, предполагают, что в будущем они подлежат отмене или замене.

То, что нижним порогом МАУ был избран уровень экскреции альбумина в 30 мг/г, эксперты KDIGO объясняют следующими причинами:

- Данный уровень примерно в 2-3 раза выше нормальных значений у здоровых людей.
- Более высокие значения крайне редки у мужчин и женщин моложе 40 лет.
- Является надежным и самым ранним маркёром повреждения почек при сахарном диабете (СД), гломерулярных заболеваниях, гипертензии.
- Более высокой МАУ сопутствуют осложнения в виде ускоренного прогрессирования поражения почек, сердечно-сосудистых осложнений вне зависимости от наличия или отсутствия СД.
- Лечение, направленное на уменьшение МАУ сопровождается замедлением прогрессирования, как диабетической, так и недиабетической нефропатий.

Следует также иметь в виду, что предлагаемые градации МАУ с большой достоверностью характеризуют относительный риск ИБС у пациентов с артериальной гипертензией [11]. Кроме

Таблица 4

Критерии оценки альбуминурии (KDIGO)

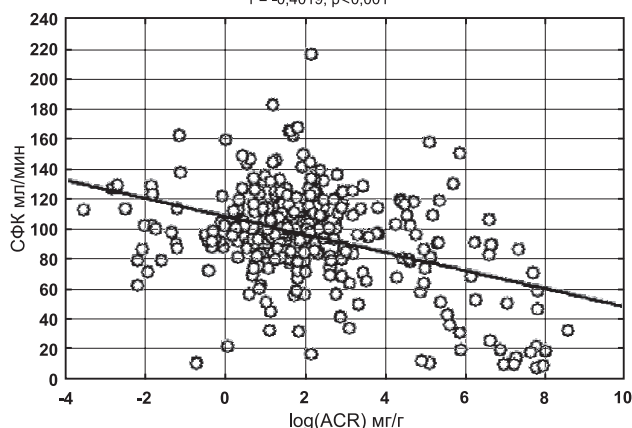
Суточная экскреция альбумина (мг/день)	Концентрация альбумина мг/л	Отношение альбумин/креатин в однократной порции мочи*		Терминология
		мг/ммоль	мг/г	
< 30	< 20	< 3 М: < 2 Ж: < 3	< 30 М: < 20 Ж: < 30	норма
30-300	20-200	3-30 М: 2-20 Ж: 3-30	30-300 М: 20-200 Ж: 30-300	«микроальбуминурия»**
> 300	> 200	> 30 М: > 20 Ж: > 30	> 300 М: > 200 Ж: > 300	«макроальбуминурия»** «клиническая протеинурия»

Примечание: * – предпочтительнее использовать утреннюю порцию мочи; ** – термины не точны и возможно в будущем подлежат отмене.

Корреляция СКФ и МАУ

$$\text{СКФ} = 108,33 - 6,035 \cdot \log \text{ACR}$$

$$r = -0,4019, p < 0,001$$



Доля лиц с дисфункцией почек (СКФ < 90 мл/мин) в зависимости от выраженности альбуминурии (pANOVA < 0.0001) (n=371)

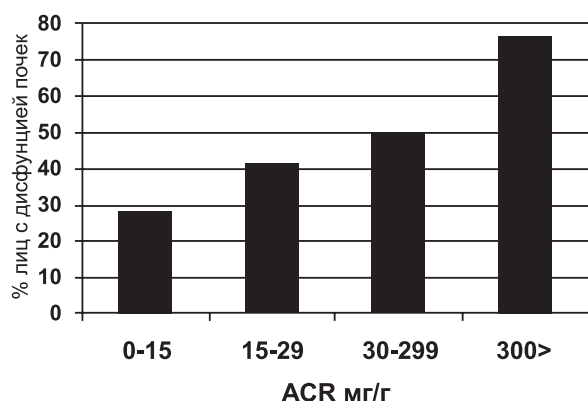


Рис. 2. Микроальбуминурия, как предиктор снижения функции почек в общей популяции (собственные данные).

того, в общей популяции населения, указанные градации МАУ ассоциируются с более широким распространением дисфункции почек, а сама МАУ обнаруживает отрицательную корреляционную зависимость с СКФ, проявляя тем самым предикторную роль в отношении прогноза ухудшения функции почек (рис. 2).

Следующим показателем, входящим в понятие ХБП, является СКФ.

Пороговым значением СКФ, достаточным для постановки диагноза ХБП, даже в отсутствии маркеров почечного повреждения, является ее величина, равная или ниже 60 мл/мин/1,73 м². Эксперты KDIGO считают, что такое значение данного показателя имеет следующие преимущества:

- Составляет примерно половину от нормальной СКФ.
- Характеризует функциональное состояние почек задолго до возникновения «почечной недостаточности», оставляя время для лечения почечно-

го заболевания и предупреждения развития почечной недостаточности.

- Более низкие значения крайне редки у мужчин и у женщин моложе 40 лет.
- Меньшие величины ассоциируются с увеличением частоты осложнений ХБП.
- Вне зависимости от наличия или отсутствия СД более низкие значения СКФ связаны с высокой сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью.

Эксперты, как NKF, так и KDIGO, особо подчеркивают, что «концентрация креатинина сыворотки крови не может использоваться для анализа степени снижения функции почек» без расчета СКФ. Это объясняется тем, что реальные взаимоотношения между концентрацией креатинина плазмы крови и СКФ существенным образом отличаются от идеальной расчетной кривой. Последнее выражается в том, что многие пациенты, особенно пожилые люди, с нормальными значениями креатинина плазмы крови, имеют существенное снижение СКФ до 40 и менее мл/мин/1,73 м². Такое положение иллюстрируется и хорошо известными данными о соответствии концентраций сывороточного креатинина величинам СКФ в зависимости от возраста и пола (табл. 5) [1]. В этой таблице приведены уровни креатинина в сыворотке крови, соответствующие значению СКФ, равному 60 мл/мин (верхняя граница, позволяющая диагностировать наличие ХБП, при отсутствии других признаков повреждения почек).

Исследования, выполненные в нашей клинике, в которых оценивалась стадия ХБП, установленная на основе определения СКФ разными методами, при концентрации креатинина в сыворотке крови, которую до последнего времени принимали за верхнюю границу нормы ($\leq 0,132$ ммоль/л), показали, что при ориентировке только на такой уровень креатинина сыворотки крови, примерно 30% больных с СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² оказываются не учтенными (табл. 6).

Следует заметить, что некоторые пациенты, имеющие «нормальный уровень креатинина кро-

Таблица 5

Концентрации креатинина в сыворотке крови, соответствующие уровню СКФ 60 мл/мин

Возраст	Мужчины мг/дл/мкмоль/л	Женщины мг/дл/мкмоль/л
30	1,47 / 129,9	1,13 / 99,9
40	1,39 / 122,9	1,08 / 95,5
50	1,34 / 118,5	1,03 / 91,1
60	1,30 / 114,9	1,00 / 88,4
70	1,26 / 111,4	0,97 / 85,8
80	1,23 / 108,7	0,95 / 84,0

Таблица 6

Частота выявления стадий ХБП (в %) при оценке СКФ различными методами у пациентов с первичной почечной патологией (n=5943) и уровнем креатинина сыворотки крови $\leq 0,132$ ммоль/л (собственные данные)

Метод определения СКФ	Частота выявления стадии ХБП (%)				
	I	II	III	IV	V
CCr	40,87	36,35	21,27	1,40	0,12
MDRD ₇	16,99	48,73	34,07	0,20	0,00
MDRD _{abbr}	18,16	51,93	29,92	0,00	0,00
Cockcroft-Gault	41,11	39,95	18,73	0,22	0,00
CCr/CUr	13,39	35,81	45,28	5,12	0,40
Итого: X _{средн.}	26,2	42,5	29,9	1,39	0,10

Примечание. CCr – клиренс креатинина, MDRD₇ – седьмой вариант формул для расчета СКФ по результатам исследования MDRD, MDRD_{abbr} – «краткая» формула MDRD, Cockcroft-Gault – расчетная величина клиренса креатинина по формуле D.W. Cockcroft и M.H. Gault, CCr/CUr – сумма клиренсов креатинина и мочевины.

ви», на самом деле уже могут нуждаться в начале ЗПТ (см. табл. 6).

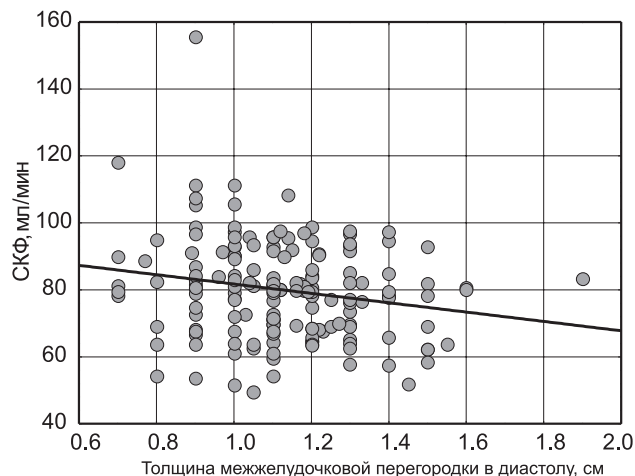
Справедливости ради, обратим внимание и на то, что уровень креатинина в сыворотке (0,132 ммоль/л), принятый нами за «условно нормальный» (см. табл. 6), сейчас уже рассматривается как несколько повышенный. В последние годы прослеживается тенденция к уменьшению границ «нормы» для концентрации сывороточного креатинина. Кроме того, специалисты в области клинической лабораторной диагностики наконец-то начали учитывать гендерные различия в отношении данного параметра. Такой подход следует только приветствовать, однако, на наш взгляд, никакие корректировки «норм» креатинина сыворотки не могут заменить определение величины СКФ тем или иным общепринятым способом.

В общей популяции населения в возрасте 45-74 лет снижение СКФ ниже 60 мл/мин выступает в качестве независимого фактора риска острого инфаркта миокарда (ОИМ), общей и сердечно-сосудистой смертности [12]. По данным анализа, включавшего около 500 000 лиц, нижний порог снижения СКФ, при котором отмечался рост относительного риска сердечно-сосудистой смертности равнялся 75 мл/мин/1,73 м² [13].

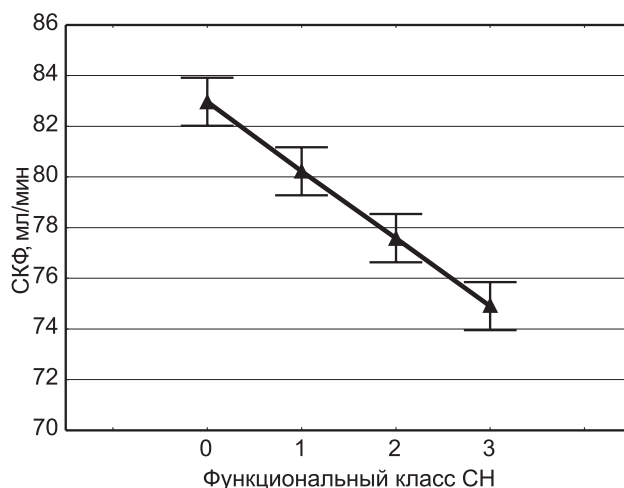
Заметим, что во всех этих случаях речь не идет об «умеренной или начальной почечной недостаточности», уровень креатинина сыворотки крови у всех обследованных при таких значениях СКФ оставался нормальным.

По нашим данным, уровень СКФ у больных с ИБС, документированной по данным коронарографии, определяет некоторые параметры ремодели-

Ремоделирование



ФК сердечной недостаточности



ФК стенокардии

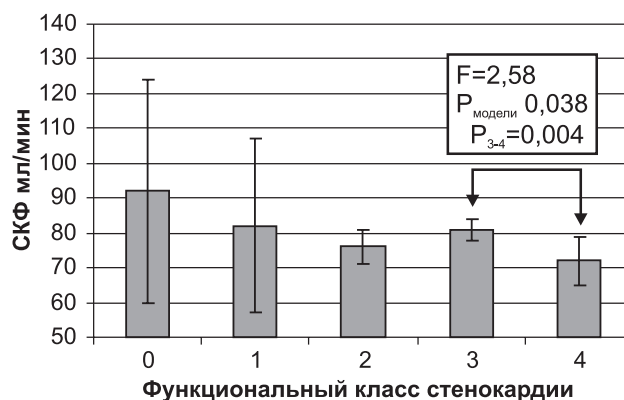


Рис. 3. Связь СКФ у больных с ИБС (n=300) с процессами ремоделирования миокарда (толщина межжелудочковой перегородки в диастолу), выраженностью сердечной недостаточности и с тяжестью стенокардии (собственные данные).

рования сердца, связан с функциональными классами (ФК) сердечной недостаточности и стенокардии (рис. 3).

Результаты наших исследований, также показали, что степень выраженности и распространен-

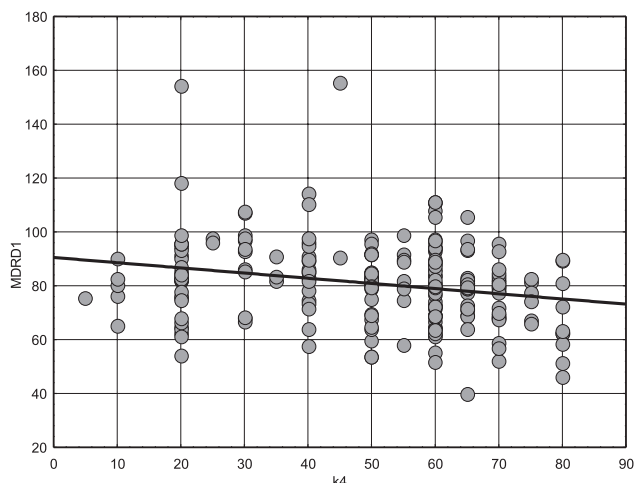
ности коронарного атеросклероза у больных с ИБС (не имеющих каких-либо признаков «первичной» почечной патологии), оцененного с помощью данных коронарографии, находится в обратной зависимости от уровня СКФ (рис. 4). Конечно, и в этом случае не приходится говорить о какой-либо «умеренно-выраженной» почечной недостаточности.

Возвращаясь к классификации ХБП, напомним, что она предполагает градации СКФ, соответствующие определенным стадиям, которых выделяется пять. Только последняя, пятая стадия ХБП получила название «почечной недостаточности», требующей начала ЗПТ. Данная классификация, предложенная экспертами NKF и комитетом K/DOQI, получила дальнейшие уточнения в предложениях комитета KDIGO (табл. 7) [2]. Этот комитет рекомендовал отражать больных после трансплантации (добавление к определению ХБП суффикса «т») и пациентов находящихся на ЗПТ, (добавление суффикса «д»).

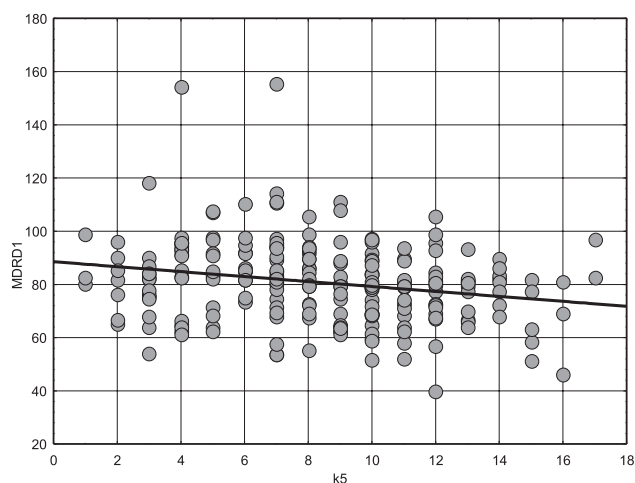
В настоящее время в различных областях земного шара проведены эпидемиологические исследования с целью уточнения распространенности ХБП в разных регионах мира. Сведения о результатах ряда этих разработок можно найти, например, в одном из наших обзоров [14]. Тем не менее, наиболее крупными являются исследования NHANES II и III, проведенные в США. В соответствии с данными этих исследований распространенность ХБП чрезвычайно широка и достигает 13% населения США, что составляет 26 млн человек. Причем, большинство больных относится к первым трем стадиям ХБП (табл. 8).

По нашим данным, хотя и полученным на довольно ограниченном контингенте населения одного из регионов РФ, распространенность ранних стадий ХБП также оказалась весьма значительной и достигала 36% (рис. 5).

А ($r_s = -0.26$ $p < 0.00006$ $n = 228$)



Б ($r_s = -0.23$ $p < 0.0003$ $n = 228$)



Полуколичественная оценка тяжести коронарного атеросклероза (А – по методу D.R.Sullivan; Б – по методу G.G.Gensini).

Рис. 4. Зависимость степени выраженности и распространенности коронарного атеросклероза от уровня СКФ у больных с ИБС [7].

В послании оргкомитета международного дня почки 8 марта 2007 года [16] подчеркиваются три

Таблица 7

Стадии хронической болезни почек (NKF/KDIGO)

Стадия	Описание	Классификация по тяжести		Характер ЗПТ
		СКФ мл/мин /1,73 м ²	дополнительные данные и термины	
1	Почечное повреждение с N или ↑ СКФ	≥ 90	Альбинурия, протеинурия, гематурия	Используется «т», если произведена трансплантация почки (ХБП-т)
2	Почечное повреждение с незначительным ↓ СКФ	60-89	Альбинурия, протеинурия, гематурия	
3	Умеренное снижение СКФ	30-59	Хроническая почечная недостаточность, начальная почечная недостаточность	
4	Выраженное снижение СКФ	15-29	Хроническая почечная недостаточность, выраженная (поздняя) почечная недостаточность	Используется «д» если больной на диализе (ГД, перитонеальный диализ – ХБП-д)
5	Почечная недостаточность	< 15 (или диализ)	Почечная недостаточность, уремия, конечная стадия почечной болезни	

Таблица 8

Распространенность ХБП в США

Стадия ХБП	NHANES II 1988-1994 %	NHANES III 1999-2004%	Отношение 1994/2004	Абсол. число млн
1	1,71	1,78	1,05	3,6
2	2,7	3,24	1,21	6,5
3	5,42	7,69	1,42	15,5
4	0,21	0,35	1,7	0,7
5	Н.о.	Н.о.	Н.о.	Н.о.
Всего	10,0	13,1	1,30	26,3

основных причины, по которым проблема ХБП имеет мировые масштабы.

Послание от международного дня почки 8 марта 2007 года

- **ХБП широко распространена в мире**
 - 13% взрослого населения в США
 - Особенно подвержены пожилые люди, пациенты с ССЗ и лица с ФР ССЗ
- **ХБП имеет серьезные последствия**
 - ↑ риск ССЗ
 - ↑ риск СС осложнений
 - ↑ риск снижения функции почек
- **ХБП поддается лечению**



World Kidney Day
8 March 2007

Этим посланием можно было бы закончить настоящее сообщение, однако остаются открытые вопросы, которые хотелось бы поставить на обсуждение.

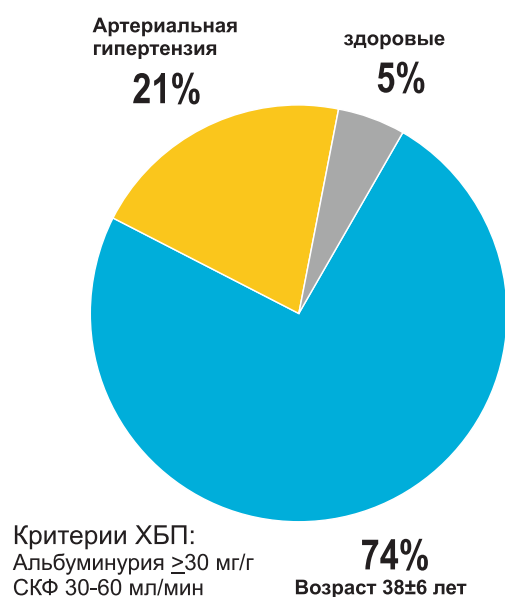


Рис. 5. Распространенность ранних стадий ХБП в РФ у лиц без первичной почечной патологии (n=371) [по 15].

• Первый вопрос: одинаковы ли сердечно-сосудистый и почечный прогнозы в группах лиц с ХБП 3 ст. с СКФ от 59 до 45 мл/мин/1,73 м² и от 44 до 30 мл/мин/1,73 м² (KDIGO, 2005)?

Возвращаясь к данным эпидемиологических исследований в США (см. табл. 8), можно заметить, что между распространенностью третьей и четвертой стадий имеется очень существенный разрыв. Этот разрыв может быть объяснен двояко: во-первых, часть пациентов может погибнуть от сердечно-сосудистых осложнений, не достигнув четвертой стадии. Во-вторых, многие больные могут не перейти в следующую стадию, сохранив функцию почек в прежних пределах, в том числе благодаря ренопротективной терапии. Данный факт указывает на то, что существующая градация СКФ в третьей стадии от 59 до 30 мл/мин уже не может точно характеризовать прогноз больных с ХБП. Так в исследованиях 2004 года A.S.Go и соавт. [17] был отмечен различный прогноз в отношении сердечно-сосудистых событий, госпитализаций и смертности для больных с ХБП с СКФ в пределах 59-45 и 44-30 мл/мин/1,73 м².

Последние данные ретроспективного когортного исследования, проведенного в западной Ирландии и включавшего 1609 пациентов, свидетельствуют о том, что как сердечно-сосудистая, так и общая смертность у больных с ХБП существенно образом определяется градациями СКФ в 30-44 мл/мин/1,73 м² (тогда она выше) и в 45-59 мл/мин/1,73 м² (тогда она ниже) [18]. Именно эти данные, по-видимому, легли в основу предложений по уточнению градаций тяжести ХБП UK Consensus Conference on Early Chronic Kidney Disease [3].

• Следующим вопросом, представляющим большой практический интерес является нижний порог МАУ, определяющий ее предикторную роль в отношении сердечно-сосудистого и почечного прогноза у лиц с различными стадиями ХБП

В последние годы растет число доказательств того, что уровень экскреции альбумина с мочой ниже общепринятых критериев МАУ («lowgrade MA») также ассоциируется с нарастанием риска развития кардиоваскулярных заболеваний и сопровождается повышением уровня общей смертности даже у практически здоровых людей (без наличия сахарного диабета или артериальной гипертензии) [19]. Например, при обследовании 1734 пациентов с умеренной гипертензией было обнаружено, что экскреция альбумина с мочой 2,5-5,0 мкг/мин ассоциировалась, практически, с двукратным нарастанием, скорректированных на возраст,

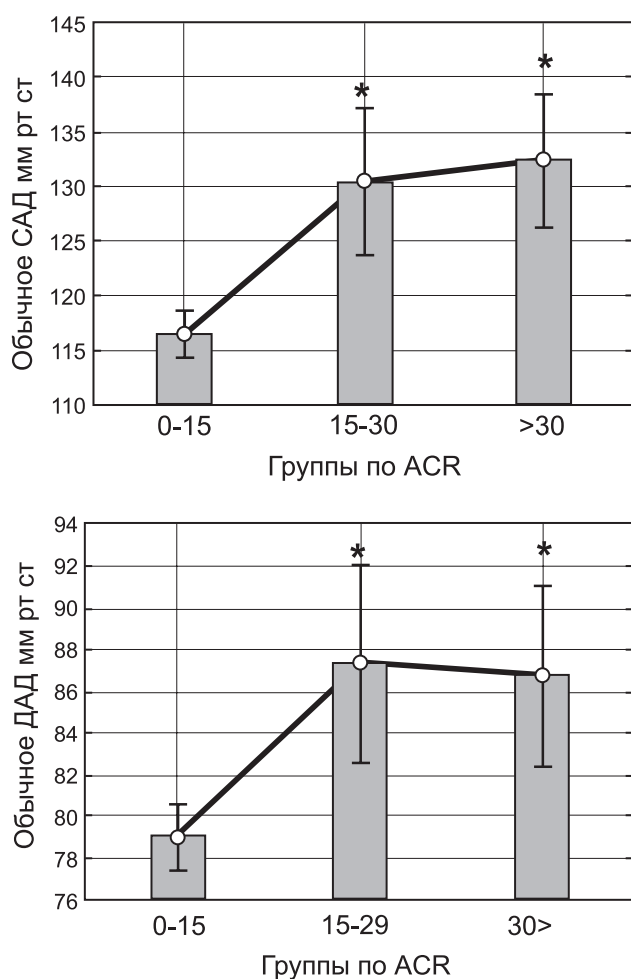


Рис. 6. АД в группах с различной экскрецией альбумина с мочой (собственные данные). Включены только случаи с ACR < 300 мг/г). ACR – отношение альбумин/креатинин (albumin/creatinine ratio), САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление. * – различия по сравнению с группой ACR 0–15 достоверны ($p < 0,01$). Вертикальные линии соответствуют 95% доверительному интервалу.

относительных рисков развития ИБС и наступления смерти [20]. Результаты исследования PREVEND (проспективное наблюдение длительностью 4,2 г), в котором изучались риски развития *de novo* артериальной гипертензии и СД 2 типа [21] в общей популяции показали, что у лиц с уровнем альбуминурии 15–30 мг/сут вероятность появления данных заболеваний в полтора-два раза больше, чем у людей с величиной экскреции альбумина с мочой менее 15 мг/сут. Примерно аналогичные данные были получены и нами в отношении уровня АД (рис. 6).

В конечном итоге, тезис о том, что МАУ «низких степеней» действительно связана с повышением риска нежелательных кардиоваскулярных событий и смерти нашел подтверждение в работе J.P. Forman и B.M. Brenner [22], которые проанализировали результаты ряда крупных популяционных исследований (табл. 9).

Положение о том, что у пациентов с патологией почек протеинурия выступает в качестве основного предиктора прогрессирования заболевания и риск формирования терминальной почечной недостаточности существенно зависит от уровня экскреции белка в настоящее время едва ли кто-то возьмется оспаривать. Однако, завершая обсуждение роли альбуминурии/протеинурии в прогрессировании ХБП и развитии сердечно-сосудистых осложнений, хотелось бы вновь подчеркнуть мысль о том, что даже минимальное нарастание выделения белка с мочой ассоциируется с ухудшением почечного прогноза. Последнее наиболее четко обосновано в отношении диабетической нефропатии, подтверждением чему могут служить и данные, полученные в наших исследованиях (рис. 7).

Как следует из рис. 8, у больных с СД типов 1 и 2 дисфункция почек различной степени может обнаруживаться с высокой частотой при различных уровнях альбуминурии, но протеинурия всегда выступает в качестве мощного фактора, предиктора прогрессирования. В то же время в недиабетической популяции с нормальной или умеренно сниженной СКФ МАУ скорее ассоциируется с нарастанием кардиоваскулярных рисков, чем с прогрессированием почечной недостаточности.

Подводя итоги проведенному выше обсуждению новых веяний в представлениях о ХБП, позволим себе высказать ряд предложений, которые по нашему мнению, могут способствовать дальнейшей адаптации данной концепции к практике отечественного здравоохранения.

Во-первых:

- с учетом имеющихся в литературе данных, представляется целесообразным в качестве маркера почечного повреждения считать нижним порогом МАУ 15 мг/г.

Во-вторых:

- на основании данных последних эпидемиологических исследований и солидаризируясь с мнением участников UK Consensus Conference признать целесообразным в III ст ХБП выделить две подстадии со следующей градацией расчетной СКФ (рСКФ):

А – 45–59 мл/мин/1,73 м²

Б – 30–44 мл/мин/1,73 м²

В-третьих:

- При указании любой стадии ХБП использовать следующие индексы:

«н» – нормоальбуминурия (<15 мг/г)

«м» – микроальбуминурия (15–300 мг/г)

«п» – протеинурия (прогрессирование)

Индекс «н» (нормоальбуминурия; <15 мг/г) указывается в тех случаях, когда диагноз ХБП уста-

Таблица 9

**Риск кардиоваскулярных событий и смерти, ассоциированный
с «нормальным» уровнем альбуминурии [23]**

Исследование	Популяция	Конечная точка	Оценка рисков
HOPE	Установленные сосудистые заболевания или СД плюс один из факторов СС риска n=9043	Смертность от СС -причин, нефатальные инсульт или ОИМ	Риск начинает возрастать, с уровня отношения альбумин/креатинин 1,9 мг/г. Риск возрастает на 6% на каждое увеличение отношения альбумин/креатинин на 4 мг/г.
LIFE	Гипертензия и ГЛЖ n=8206 n=40548	Смертность от СС -причин, нефатальные инсульт или ОИМ	Риск начинает возрастать, с уровня отношения альбумин/креатинин 2,2 мг/г. Риск возрастает на 55% на каждое десятикратное увеличение отношения альбумин/креатинин.
PREVEND	Популяция взрослых жителей г. Гронингена, Нидерланды n=40548	Смертность от СС -причин, смертность от неСС -причин	Риск СС-смертности возрастает на 29% на каждое двукратное увеличение концентрации альбумина в моче (при исследовании утренней порции мочи). Риск неСС-смертности на 12% на каждое двукратное увеличение концентрации альбумина в моче
Copenhagen Community Cohort	Пожилые люди (50-89 лет) без явных признаков сердечной и почечной недостаточности n=626	Смерть от СС -причин, ОИМ, инсульт, ТИА, нестабильная стенокардия, ЗСН	Риск в 2,3 раза выше при отношении альбумин/креатинин >18,4 мг/г, по сравнению с отношением ≤ 18,4 мг/г
Copenhagen City Heart Study	Взрослые без ИБС n=2762	ИБС или смерть	Экскреция альбумина > 6,9 мг/сут ассоциируется с двукратным нарастанием риска по сравнению с уровнем экскреции ≤6,9 мг/сут. Экскреция >21 мг/сут ассоциируется с нарастанием риска в 2,2 раза мг/сут.
Framingham Heart Study Offspring	Взрослые без гипертензии и диабета	Появление гипертензии (согласно критериям JNC-7)	Риск повышения АД возрастает с уровня отношения альбумин/креатинин 1,7 мг/г. Например, величина отношения альбумин/креатинин 1,7-3,8 мг/г ассоциируется с 90-процентным нарастанием риска развития АГ (по сравнению с отношением <1,7 мг/г).
Framingham Heart Study Offspring	Взрослые без гипертензии и диабета n=1568	Смерть от СС-причин, ОИМ, инсульт, ТИА, стенокардия, ЗСН	Экскреция альбумина ≥ 3,9 мг/г креатинина у мужчин и ≥ 7,5 мг/г у женщин ассоциируется с трехкратным нарастанием риска развития негативных кардиоваскулярных событий
Nord-Trondelag Health Study	Взрослые без гипертензии, диабета, ССБ n=1989	Смерть	Экскреция альбумина ≥ 6,7 мг/г креатинина ассоциируется с нарастанием риска смерти в 2,3 раза.

Примечание. СС – сердечно-сосудистый, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ЗСН – застойная сердечная недостаточность, ССБ – сердечно-сосудистая болезнь.

новлен на основании данных визуализирующих методов исследования (поликистоз почек, аномалии развития мочевыводящих путей, уменьшение почек в размерах) или на основании изменений в анализах крови и мочи («тубулярные синдромы»). Отметка о наличии МАУ в заключении о ХБП, с нашей точки зрения, отразит современные подходы к ведению таких больных в отношении высокого риска сердечно-сосудистых осложнений и относительно низкого риска в отношении прогрессирования ХБП. Отметка о наличии протеинурии подчеркнет значение специальных ренопротективных мероприятий и необходимости наблюдения больного у нефролога с целью замедления процессов прогрессирования ХБП и перехода больного в ТПН.

В-четвертых:

Значения суточной протеинурии (отношение протеин/креатинин), имеющие предикторную роль в отношении почечного прогноза, считать следующими:

У больных СД – > 0,5 г/сут

Для прочих случаев ХБП – > 1,0 г/сут

В-пятых:

в полном согласии с экспертами KDIGO использовать при описании диагноза ХБП у пациентов с трансплантированной почкой индекс «т», а у больных на гемодиализе или перитонеальном диализе индекс «д».

Наконец, в-шестых:

• в качестве синонима V ст. ХБП, как эквивалент англоязычного понятия «конечная стадия бо-

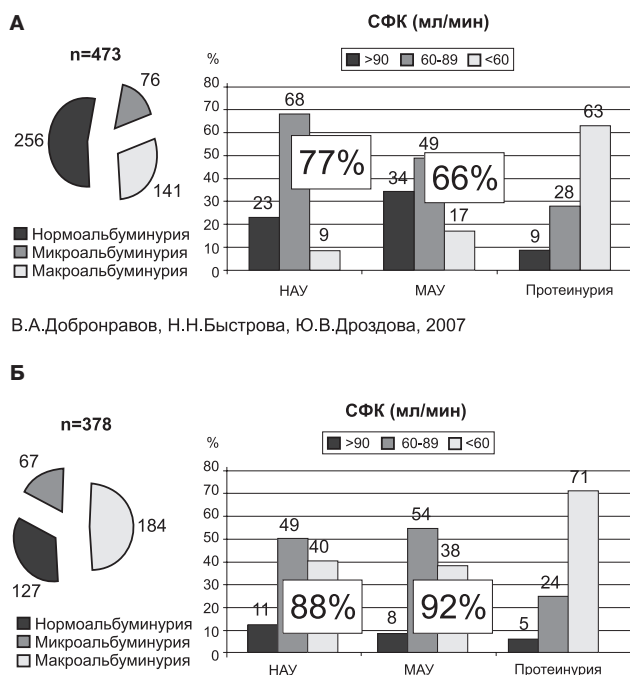


Рис. 7. Стадии ХБП в группах пациентов с СД типа I (А) и типа II (Б) с нормо-, микроальбуминурией и протеинурией (собственные данные).

лезни почек» (end stage renal disease) применять словосочетание «терминальная почечная недостаточность» (ТПН), отказавшись от таких терминов как «терминальная хроническая почечная недостаточность», терминальная стадия хронической почечной недостаточности» и т.д.

С учетом высказанных выше предложений, диагноз может, например, формулироваться следующим образом:

- Аномалия развития мочевыводящих путей (удвоение обоих мочеточников). ХБП II-н или ХБП II-п.
- Сахарный диабет II типа. Диабетическая нефропатия. ХБП II-м или ХБП II-п или ХБП IIIБ-м или ХБП IIIБ-п.
- Гипертоническая болезнь III ст. Риск 3. Гипертонический нефросклероз. ХБП IIIА-м или ХБП IIIА-п.
- Фокально-сегментарный гломерулосклероз. Нефротический синдром. ХБП IIIА-п.
- IgA-нефропатия. Изолированный мочево- вой синдром. ХБП I-п или ХБП IIIБ-п.

Высказанные выше предложения уже были обсуждены на Пленуме Правления Научного Общества Нефрологов России (Москва, 17-18 октября 2007 г.), однако авторы настоящей работы, как и прежде, открыты для дальнейшей конструктивной дискуссии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. National Kidney Foundation KD: Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 [suppl 1]: S1-S266

2. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67(6):2089-20100

3. Archibald G, Bartlett W, Brown A et al. UK Consensus Conference on Early Chronic Kidney Disease – 6 and 7 February 2007. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(9):2455-2457

4. Lindner A, Charra B, Sherrard DJ. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Eng J Med* 1974; 290: 697-701

5. Mann JFE, Gerstein HC, Pogue J et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Int Med* 2001; 134: 629-636

6. McClellan WM, Langston RD, Presley R. Medicare patients with cardiovascular disease have a high prevalence of chronic kidney disease and a high rate of progression to end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1912-1919

7. Смирнов АВ, Седов ВМ, Каюков ИГ и др. Снижение скорости клубочковой фильтрации как независимый фактор риска сердечно-сосудистой болезни. *Нефрология* 2006;10(4): 7-22

8. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005; 9(3): 7-15

9. Смирнов АВ. Хроническая болезнь почек или хроническое заболевание почек? *Нефрология* 2004; 8(1): 101-102

10. Ратнер МЯ, Серов ВВ, Томилиа НА. *Ренальные дисфункции*. Медицина, М., 1977

11. Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S et al. Urinary albumin excretion: an independent predictor of ischemic heart disease. *Thromb Vasc Biol* 1999;19:1992-1997

12. Meisinger C, Döring A, Lwiel H. KORA Study Group. Chronic kidney disease and risk of incident myocardial infarction and all-cause and cardiovascular disease mortality in middle-aged men and women from the general population. *Eur Heart J* 2006; 27(10):1245-1250

13. Vanholder R, Massy Z, Argiles A et al. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(6):1048-1056

14. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ и др. Эпидемиология и социально-экономические аспекты хронической болезни почек. *Нефрология* 2006; 10(1): 7-13

15. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Бодур-Ооржак АШ и др. Эпидемиология и факторы риска хронических болезней почек: региональный уровень общей проблемы. *Тер арх* 2005 (6): 20-27

16. Special announcement a call to action on World Kidney Day, March 8, 2007. *Am J Kidney Dis* 2007; 49(3): 349-351

17. Go AS, Chertow GM, Fan D et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351(13):1296-305

18. Glynn LG, Reddan D, Newell J et al. Chronic kidney disease and mortality and morbidity among patients with established cardiovascular disease: a West of Ireland community-based cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(9):2586-2594

19. Schmieder RE, Schrader J, Zidek W et al. Low-grade albuminuria and cardiovascular risk: what is the evidence? *Clin Res Cardiol* 2007; 96(5):247-257

20. Klausen KP, Scharling H, Jensen G, Jensen JS. New definition of microalbuminuria in hypertensive subjects: association with incident coronary heart disease and death. *Hypertension* 2005;46(1):33-37

21. Brantsma AH, Bakker SJ, Hillege HL et al. Urinary albumin excretion and its relation with C-reactive protein and the metabolic syndrome in the prediction of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28(10):2525-2530

22. Forman JP, Brenner BM. «Hypertension» and «microalbuminuria»: The bell tolls for thee. *Kidney Int* 2006; 69: 22-28

Поступила в редакцию 16.10.2007 г.

Принята в печать 12.11.2007 г.