

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, КЛАССИФИКАЦИЯ, ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Кобалава Ж. Д., Виллевалде С. В., Ефремовцева М. А.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются самой частой причиной смерти при хронической болезни почек (ХБП), а последняя является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии и смерти. Заболевания сердца и почек имеют общие "традиционные" факторы риска (артериальную гипертензию (АГ), сахарный диабет (СД), ожирение, дислипидемию и др.), а при их сочетании действуют и "нетрадиционные" почечные факторы (гипергидратация, анемия, нарушения фосфорно-кальциевого обмена, системное воспаление и гиперкоагуляция), которые также могут оказывать влияние на риск развития и патогенез ССЗ.

Высокая распространенность нарушения функции почек, установленная неблагоприятная прогностическая значимость сниженной СКФ (скорости клубочковой фильтрации) и альбуминурии сделало необходимым разработку единых подходов к ведению пациентов с нарушением функции почек, последняя версия которых была опубликована в 2013г под эгидой KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes). Новые рекомендации KDIGO предлагают классифицировать ХБП не только с учетом категорий СКФ, но и альбуминурии, что позволяет стратифицировать больных ХБП по риску развития осложнений. Основанием для введения новой классификации послужили убедительные данные о том, что риски общей и сердечно-сосудистой смертности, развития ТХПН, остро повреждения почек и прогрессирования ХБП существенно отличаются в зависимости от уровня экскреции альбумина с мочой в любом диапазоне СКФ.

Необходимость раннего выявления нарушений функционального состояния почек и сердца для стратификации риска, определения стратегии и тактики лечения подтверждает также эволюция почечного раздела национальных и международных рекомендаций по артериальной гипертензии (АГ), атеросклерозу, кардиоваскулярной профилактике.

Российский кардиологический журнал 2013, 4 (102): 95-103

Нарушения функции почек часто встречаются у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). ССЗ являются самой частой причиной смерти при хронической болезни почек (ХБП), а последняя является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии и смерти. Заболевания сердца и почек имеют общие "традиционные" факторы риска (артериальную гипертензию (АГ), сахарный диабет (СД), ожирение, дислипидемию и др.), а при их сочетании действуют и "нетрадиционные" почечные факторы (гипергидратация, анемия, нарушения фосфорно-кальциевого обмена, системное воспаление и гиперкоагуляция), которые также могут оказывать влияние на риск развития и патогенез ССЗ.

По данным проспективных исследований, даже незначительное снижение функции почек ассоциировано с увеличением риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смерти. Результаты Фрамингемского исследования свидетельствуют, что распространенность ССЗ у больных со сниженной функциональной способностью почек на 64% выше, чем у лиц с сохранной функцией. Выявлена независимая обратная связь между снижением скорости клубочковой

Ключевые слова: сердечно-сосудистый риск, хроническая болезнь почек, скорость клубочковой фильтрации, альбуминурия.

Российский университет дружбы народов, Москва, Россия.

Кобалава Ж. Д. – д. м.н., профессор, кафедра пропедевтики внутренних болезней, Виллевалде С. В. – д. м.н., профессор, кафедра пропедевтики внутренних болезней, Ефремовцева М. А.* – к. м.н., доцент, кафедра пропедевтики внутренних болезней.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): marinaef56@mail.ru

А/Кр – альбумин/креатинин, АПФ – ангиотензин-превращающий фермент, АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, ДИ – доверительный интервал, ИБС – ишемическая болезнь сердца, Кр – креатинин, МАУ – микроальбуминурия, ОР – отношение рисков, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СД – сахарный диабет, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ТХПН – терминальная хроническая почечная недостаточность, ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХБП – хроническая болезнь почек, ARIC – Atherosclerosis Risk in Communities Study, ACCOMPLISH – Avoiding cardiovascular Events through combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension, KDIGO – Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDOQI – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, MDRD – Modification of Diet in Renal Disease Study, NHANES III – Third National Health and Nutrition Examination Survey, SHARP – Study of Heart and Renal Protection.

Рукопись получена 14.08.2013

Принята к публикации 16.08.2013

фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м² и увеличением риска смерти, сердечно-сосудистых осложнений и госпитализации [1]. В исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) частота новых сердечно-сосудистых осложнений составила 4,8% у больных со 2 стадией ХБП и возростала почти вдвое при 3–4 стадиях. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов на диализе или у реципиентов почечного трансплантата в десятки раз выше, чем в общей популяции. При терминальной хронической почечной недостаточности (ТХПН) частота выявления гипертрофии миокарда левого желудочка и ишемической болезни сердца составляет соответственно около 75 и 40%. Более половины смертей при ТХПН связаны с ССЗ.

В свою очередь, вероятность развития нарушения функции почек у больных с сердечно-сосудистой патологией значительно выше, чем в популяции. По данным регистра NHANESIII (Third National Health and Nutrition Examination Survey), сочетание любых двух факторов сердечно-сосудистого риска приводит к вероятности снижения СКФ <60 мл/мин в 3,7 раза большей, чем при сохранной функции

Таблица 1
Диагностические критерии ХБП* [5]

| | |
|--|---|
| Маркеры почечного повреждения (один или более) | Альбуминурия (скорость экскреции альбумина с мочой ≥ 30 мг/24 час, отношение А/Кр мочи ≥ 30 мг/г (≥ 3 мг/ммоль)) Изменения мочевого осадка Электролитные и другие нарушения при канальцевой патологии Гистологические изменения Структурные изменения при визуализирующих методах исследования Трансплантация почки в анамнезе |
| Снижение СКФ | СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ² (категории СКФ 3а-5) |

Примечание: * – если они сохраняются более 3 месяцев.

Сокращения: СКФ – скорость клубочковой фильтрации, А/Кр – отношение альбумин/креатинин.

Таблица 2
Классификация ХБП по уровню СКФ [5, 11]

| Стадия | Уровень СКФ (мл/мин/1,73 м ²) | Описание |
|--------|---|---------------------------------------|
| C1 | >90 | Высокая или оптимальная |
| C2 | 60–89 | Незначительно сниженная* |
| C3а | 45–59 | Умеренно сниженная |
| C3б | 30–44 | Существенно сниженная |
| C4 | 15–29 | Резко сниженная |
| C5 | <15 | Терминальная почечная недостаточность |

Примечание: * – в отсутствии признаков повреждения почек категории СКФ C1 или C2 не удовлетворяют критериям ХБП.

почек [2]. Даже у пациентов с АД в пределах 130–139/85–89 мм рт.ст. вероятность появления микроальбуминурии (МАУ) увеличивается в 2,13 раза по сравнению с таковой при нормальных значениях АД. Показано, что 33,6% больных, перенесших инфаркт миокарда, соответствуют критериям ХБП 3–5 стадии [3]. При сердечной недостаточности уровень летальности обратно пропорционален СКФ, которая является таким же значимым прогностическим фактором, как и величина фракции выброса левого желудочка или функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA.

Широкая распространенность нарушения функции почек при различных заболеваниях, в том числе не являющихся первично почечными, установленная неблагоприятная прогностическая значимость сниженной СКФ и альбуминурии как в отношении сердечно-сосудистых, так и почечных исходов, делало необходимым разработку единых подходов к ведению пациентов с нарушением функции почек. В 2002г обосновано и введено наднормативное понятие “хроническая болезнь почек”, представлены первые рекомендации по ХБП [4], а в 2013г опубликована их новая версия [5]. Необходимость раннего выявления нарушений функционального состояния почек и сердца для стратификации риска, определения

стратегии и тактики лечения подтверждает также эволюция почечного раздела рекомендаций по артериальной гипертензии (АГ) [6], атеросклерозу [7, 8], кардиоваскулярной профилактике [9], появление совместных рекомендаций Российского научного общества кардиологов и Научного общества нефрологов России по оценке функционального состояния почек и прогнозированию сердечно-сосудистого риска [10].

Определение хронической болезни почек

ХБП отражает наличие повреждения почки и/или характеристику СКФ. ХБП диагностируется на основании выявления анатомического или структурного повреждения почек и/или снижения СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², которые прослеживаются в течение 3 и более месяцев, независимо от их характера и этиологии [5].

Диагностическими критериями ХБП являются: признаки почечного повреждения, выявленные при лабораторном или инструментальном исследовании, и/или снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² (табл. 1).

Маркеры повреждения почки включают в себя альбуминурию; изменения мочевого осадка (гематурию при клубочковой патологии, эритроцитарные цилиндры при пролиферативном гломерулонефрите, лейкоцитарные цилиндры при пиелонефрите или интерстициальном нефрите, канальцевые эпителиальные клетки при паренхиматозных заболеваниях), признаки канальцевых нарушений (канальцевый ацидоз, синдром Фанкони и др.), изменения при гистологическом исследовании (клубочковые заболевания, сосудистые заболевания, тубулоинтерстициальные заболевания, кисты и врожденная патология); изменения при визуализирующих методах исследования (ультразвуковом исследовании, компьютерной томографии, магнито-резонансной томографии, изотопных исследованиях, ангиографии) (поликистоз, дисплазия почек, гидронефроз вследствие обструкции, увеличение почек при инфильтративных заболеваниях, стеноз почечных артерий, маленькие и гиперэхогенные почки); анамнез трансплантации почки [5].

Таким образом, к имеющим ХБП относятся: все пациенты с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² в течение > 3 месяцев, независимо от наличия повреждения почки; все пациенты с повреждением почки, независимо от СКФ.

Внедрение в реальную клиническую практику единых подходов к диагностике ХБП имело важные последствия. За прошедшие десять лет значительно повысилась осведомленность и настороженность врачей различных специальностей в отношении ХБП как значимой проблемы здравоохранения, стратегия популяционного и целевого (в группах риска) скрининга привела к выявлению нарушения функции

Таблица 3

Классификация ХБП по уровню альбуминурии [5]

| Категория | А/Кр мочи | | СЭА (мг/24 час) | Описание |
|-----------|-----------|--------|--------------------|----------------------------------|
| | мг/ммоль | мг/г | | |
| A1 | <3 | <30 | <30 | Норма или незначительно повышена |
| A2 | 3–30 | 30–300 | 30–300 | Умеренно повышена |
| A3 | >30 | >300 | >300 | Значительно повышена* |

Примечание: * – включая нефротический синдром (экскреция альбумина обычно >2200 мг/24 час (А/Кр>2200 мг/г; >220 мг/ммоль)).

Сокращения: СЭА – скорость экскреции альбумина, А/Кр – отношение альбумин/креатинин.

Таблица 4

Формула СКД-EPI, 2009г, модификация 2011г*

| Раса | Пол | Креатинин крови, мг/100 мл | Формула |
|-------------------|---------|-------------------------------|---|
| Азиаты | Женский | ≤0,7 | $151^* (0,993)^{\text{Возраст}^* \cdot \text{Кр}/0,7}^{-0,328}$ |
| Азиаты | Женский | >0,7 | $151^* (0,993)^{\text{Возраст}^* \cdot \text{Кр}/0,7}^{-1,21}$ |
| Азиаты | Мужской | ≤0,9 | $149^* (0,993)^{\text{Возраст}^* \cdot \text{Кр}/0,9}^{-0,412}$ |
| Азиаты | Мужской | >0,9 | $149^* (0,993)^{\text{Возраст}^* \cdot \text{Кр}/0,9}^{-1,21}$ |
| Белые и остальные | Женский | ≤0,7 | $144^* (0,993)^{\text{Возраст}^* \cdot \text{Кр}/0,7}^{-0,328}$ |
| Белые и остальные | Женский | >0,7 | $144^* (0,993)^{\text{Возраст}^* \cdot \text{Кр}/0,7}^{-1,21}$ |
| Белые и остальные | Мужской | ≤0,9 | $141^* (0,993)^{\text{Возраст}^* \cdot \text{Кр}/0,9}^{-0,412}$ |
| Белые и остальные | Мужской | >0,9 | $141^* (0,993)^{\text{Возраст}^* \cdot \text{Кр}/0,9}^{-1,21}$ |

Примечание: * – не приведены формулы для негроидной расы, испаноамериканцев и индейцев.

почек и началу нефропротективной терапии на ранних стадиях, появилась тенденция к снижению количества пациентов с заболеваниями почек, впервые диагностированных на стадии ТХПН и нуждающихся в заместительной терапии. После введения в практику автоматического репортирования лабораториями расчётной СКФ (рСКФ), количество первичных обращений к нефрологам по поводу ХБП (рСКФ <60 мл/мин/1,73 м²) увеличилось на 68,4% (95% доверительный интервал (ДИ), 65,7% –71,2%), особенно среди пациентов с более выраженной дисфункцией почек, женского пола, среднего и старшего возраста, наличием АГ, СД 2 типа и других сопутствующих заболеваний.

Широкая распространенность ХБП продемонстрирована в многочисленных эпидемиологических исследованиях последних лет, проводившихся в различных странах. В общей популяции она составляет: в США от 11,6% до 15,3%, в Китае и Австралии – 14 и 13,4% соответственно, в Испании и Японии достигает 21,3 и 20%. В старших возрастных группах частота ХБП возрастает до 23,4–35,8%, а при наличии сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и/или СД превышает 40%.

Классификация хронической болезни почек

Новые рекомендации KDIGO предлагают классифицировать ХБП не только с учетом категорий СКФ (табл. 2), но и альбуминурии (табл. 3), что позволяет стратифицировать больных ХБП по риску развития

осложнений. Проект национальных рекомендаций по ХБП также предполагает классификацию ХБП по уровню СКФ и альбуминурии [11].

Кроме того, новые рекомендации предполагают разделение 3 стадии ХБП по уровню СКФ на стадии 3а и 3б. Такое разделение целесообразно, поскольку почечный и сердечно-сосудистый прогнозы неодинаковы в группах лиц с ХБП 3 стадии с СКФ от 59 до 45 мл/мин/1,73 м² и от 44 до 30 мл/мин/1,73 м². Если в подгруппе лиц с СКФ от 59 до 45 мл/мин/1,73 м² весьма высоки сердечно-сосудистые риски при умеренных темпах прогрессирования ХБП, то у пациентов с уровнем СКФ в пределах от 44 до 30 мл/мин/1,73 м² риск развития ТПН оказывается выше, чем риск летальных сердечно-сосудистых осложнений.

Основанием для введения классификации ХБП по уровню альбуминурии послужили убедительные данные о том, что риски общей и сердечно-сосудистой смертности, развития ТХПН, острого повреждения почек и прогрессирования ХБП существенно отличаются в зависимости от уровня экскреции альбумина с мочой в любом диапазоне СКФ [12–14]. Анализ имеющихся данных о взаимосвязях между рСКФ, альбуминурией и исходами ХБП в общей популяции, среди пациентов высокого риска и с диагностированной ХБП (всего более миллиона человек) подтвердил ассоциацию низкого уровня СКФ и повышенной мочевого экскреции альбумина с повышением общей и сердечно-сосудистой смертности,

Таблица 5

Изменения диагностических критериев поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний в рекомендациях по артериальной гипертензии

| | 2007г [16] | 2013г [6] |
|--|---|--|
| Поражение органов-мишеней (почечный раздел) | | |
| Незначительное повышение Кр сыворотки | Мужчины: 115–133 мкмоль/л (1,3–1,5 мг/дл); Женщины: 107–124 мкмоль/л (1,2–1,4 мг/дл) | Нет |
| Низкая СКФ или клиренс Кр | <60 мл/мин/1,73 м ² <60 мл/мин | ХБП с р СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м ² |
| Микроальбуминурия | 30–300 мг/24 час или А/Кр в моче: ≥ 22 мг/г (у мужчин) или ≥ 31 мг/г (у женщин) | 30–300 мг/24 час или А/Кр 30–300 мг/г, 3,4–34 мг/ммоль (преимущественно в утренней разовой порции мочи) |
| Ассоциированные клинические состояния. Заболевания почек | | |
| Диабетическая нефропатия | Да | Нет |
| Почечная недостаточность | Кр сыворотки >133 мкмоль/л у мужчин, >124 мкмоль/л у женщин | ХБП с рСКФ <30 мл/мин/1,73 м ² |
| Протеинурия | >300 мг/24 час | >300 мг/24 час |

Сокращения: Кр – креатинин, А/Кр – отношение альбумин/креатинин в моче, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 6

Терапевтические стратегии у больных артериальной гипертензией и нефропатией

| Рекомендации | Класс рекомендаций | Уровень доказательств |
|---|--------------------|-----------------------|
| Следует рассматривать снижение систолического АД <140 мм рт.ст. | IIa | B |
| При наличии явной протеинурии можно рассмотреть снижение систолического АД <130 мм рт.ст. при условии мониторинга изменений рСКФ | IIb | B |
| Блокаторы РААС более эффективны в снижении альбуминурии, чем другие антигипертензивные препараты, и показаны пациентам с АГ при наличии микроальбуминурии или явной протеинурии | I | A |
| Достижение целевого АД обычно требует комбинированной терапии, рекомендуется комбинировать блокаторы РААС с другими антигипертензивными препаратами | I | A |
| Комбинация двух блокаторов РААС, хотя потенциально более эффективна в снижении протеинурии, не рекомендуется | III | A |
| Антагонисты альдостерона не могут быть рекомендованы при ХБП, особенно в комбинации с блокатором РААС, в связи с риском чрезмерного снижения функции почек и гиперкалиемии | III | C |

которая не зависела от основных сердечно-сосудистых факторов риска и возраста [12–14]. Таким образом, расчет СКФ и определение экскреции альбумина с мочой имеют самостоятельное диагностическое и прогностическое значение.

Введение понятия ХБП ни в коем случае не отменяет использование современной нозологической классификации болезней почек, основанной на морфологических изменениях в почках. В диагностическом заключении следует указывать нозологическую форму заболевания с описанием особенностей клинического течения и морфологических изменений (если проводилась биопсия), стадию ХБП как по уровню СКФ, так и альбуминурии.

Оценка функции почек

Исследование концентрации креатинина (Кр) сыворотки является обязательным, но недостаточным методом оценки функции почек, ввиду зависимости от многих факторов (продукции, секреции, внепочечной экскреции). Только у 60% больных

со сниженной СКФ Кр сыворотки повышен (то есть, 40% лиц со сниженной СКФ имеют уровень Кр сыворотки в пределах нормы для данной лаборатории).

Наиболее точным показателем, отражающим функциональное состояние почек, является СКФ, которая может измеряться с применением эндогенных (инулин) и экзогенных маркеров фильтрации, рассчитываться по клиренсу эндогенных маркеров фильтрации (Кр) или по формулам, основанным на сывороточном уровне эндогенных маркеров (Кр, цистатин С). Золотым стандартом измерения СКФ является клиренс инулина, однако его определение, так же, как и определение клиренса экзогенных радиоактивных меток, дорогостояще и труднодоступно в рутинной практике. Разработан ряд альтернативных методов оценки СКФ [10].

Измерение 24-часового клиренса Кр (проба Реберга-Тареева) требует сбора мочи за определенный промежуток времени, что часто сопровождается ошибками и обременительно для пациента. Данный метод оценки СКФ не имеет преимуществ по сравне-

Таблица 7

Рекомендации по проведению гиполипидемической терапии у пациентов с умеренной и тяжелой ХБП (стадии 2–4, СКФ 15–89 мл/мин/1,73 м²) [7]

| Рекомендации | Класс рекомендаций | Уровень доказательств |
|--|--------------------|-----------------------|
| ХБП является эквивалентом ИБС по сердечно-сосудистому риску, поэтому в этой группе пациентов снижение уровня ХС-ЛПНП является основной целью терапии | I | A |
| Снижение уровня ХС-ЛПНП способствует снижению риска развития ССЗ у пациентов с ХБП | Ila | B |
| Следует рассмотреть назначение статинов для замедления прогрессирования почечной дисфункции и предотвращения развития ТХПН, требующей проведения диализа | Ila | C |
| Так как статины оказывают положительное влияние на протеинурию (>300 мг/день), их назначение следует рассмотреть пациентам с ХБП 2–4 стадии | Ila | B |
| При умеренной и тяжелой ХБП статины в качестве монотерапии или в комбинации с другими лекарственными препаратами показаны для достижения уровня ХС-ЛПНП <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл) | Ila | C |

нию с расчетом по формуле. Исключением являются следующие клинические ситуации: беременность, крайние значения возраста и размеров тела, тяжелая белково-энергетическая недостаточность, заболевания скелетных мышц, параплегия и тетраплегия, вегетарианская диета, быстро меняющаяся функция почек, оценка функции почек перед назначением нефротоксичных препаратов [10].

Расчетные формулы СКФ учитывают различные влияния на продукцию Кр, просты в применении, валидированы: их значения достаточно точно совпадают со значениями эталонных методов оценки СКФ. Ранее у взрослых широко использовалась формула Кокрофта-Гаулта (Cockcroft-Gault) для расчета клиренса Кр и формула, полученная в исследовании MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study) для оценки СКФ. Общим недостатком этих формул является их неточность при нормальных или незначительно сниженных значениях СКФ.

В 2009г была предложена новая формула СКД-ЕРІ для расчета СКФ, в которой используются те же параметры, что и в формуле MDRD (элементарные демографические данные – пол, возраст, раса, Кр сыворотки) [15]. Расчет СКФ по этой формуле дает более точные результаты, в том числе и при сохранной функциональной способности почек, сопоставимые с данными, полученными при оценке клиренса ^{99m}Tc-DTPA. Формула разработана на основании базы данных, включающей 8254 больных. Ее точность была проверена на 4014 пациентов из США и Европы и 1022 больных из Китая, Японии и Южной Африки (у японцев и южноафриканцев она давала значительную погрешность). Данная формула является наиболее универсальной и точной из всех, используемых на сегодня. Согласно современным рекомендациям с целью диагностики и классификации ХБП, необходимо рассчитывать СКФ по формуле СКД-ЕРІ [5, 11]. Показатель может быть рассчитан автоматически и представлен в лабораторном отчете. Нужный вариант формулы выбирается в зависимости от расы, пола и уровня Кр сыворотки пациента, что позволяет преодолеть влияние различий в мышечной массе лиц

разного возраста и пола и ошибку, связанную с активацией канальцевой секреции креатинина на поздних стадиях ХБП (табл. 4).

Для расчета СКФ по формуле СКД-ЕРІ можно воспользоваться калькуляторами, представленными в интернете (http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm, http://nkdep.nih.gov/professionals/gfr_calculators/index.htm), специальными приложениями для мобильных телефонов (QxMDCalculator), номограммами.

В качестве альтернативного маркера функционального состояния почек и сердечно-сосудистого риска в последние годы рассматривается цистатин С – белок с низким молекулярным весом, ингибитор протеаз. Цистатин С характеризуется свободной клубочковой фильтрацией и не подвергается канальцевой секреции. Разработаны формулы для расчета СКФ на основании цистатина С. Опубликованы данные, свидетельствующие о превосходстве цистатина С в отношении оценки СКФ, особенно при нормальной и незначительно сниженной СКФ. У пожилых и больных СД цистатин С оказался лучшим предиктором развития сердечной недостаточности по сравнению с уровнем Кр.

Существуют качественные и количественные методы оценки экскреции белка с мочой. Качественное определение экскреции белка с мочой для первоначальной оценки состояния почек выполняют с использованием тест-полосок. У пациентов с положительным тестом (1+ или более) следует оценивать экскрецию белка с мочой количественными методами – соотношение белок/Кр или А/Кр, в течение 3 месяцев. Пациентов с двумя или более положительными количественными тестами с интервалом от одной до двух недель, следует рассматривать как имеющих персистирующую патологическую экскрецию белка с мочой и проводить дальнейшее обследование и лечение. Мониторинг экскреции белка с мочой следует осуществлять количественными методами.

Для количественного определения экскреции альбумина с мочой используются радиоиммунные,

иммуноферментные и иммунотурбидиметрические методы. Сбор образца мочи за определенное время неудобен, может быть сопряжен с ошибками. Альтернативным методом количественной оценки протеинурии служит измерение отношения белок/Кр или А/Кр в произвольном образце мочи. Предпочтительна первая утренняя порция мочи, поскольку она лучше коррелирует с 24-часовой экскрецией белка.

В течение длительного времени в качестве маркера повреждения почек рассматривалась экскреция альбумина с мочой >30 мг/сут, однако в последние годы появились данные, что и более низкие значения альбуминурии ассоциируются с повышением риска общей и сердечно-сосудистой смертности. В связи с этим был предложен термин “альбуминурия низкой степени”, а граница “нормального” значения альбуминурии сместилась ниже 10 мг/сут (или А/Кр <10 мг/г). На Лондонской конференции KDIGO (2010г) для описания градаций мочевого экскреции альбумина было предложено использовать определения “оптимальный” (<10 мг/г), “высоко нормальный” (10–29 мг/г), “высокий” (30–299 мг/г), “очень высокий” (300–1999 мг/г) и “нефротический” (>2000 мг/г) [14]. Однако в рекомендациях 2012г решено было ограничиться тремя категориями альбуминурии (табл. 3) [5]. Использование терминов “нормоальбуминурия”, “микроальбуминурия” и “макроальбуминурия” в настоящее время представляется нежелательным.

Хроническая болезнь почек в современных кардиологических рекомендациях

ХБП рассматривается как независимый фактор риска развития ССЗ и как эквивалент ИБС по риску осложнений. В соответствии с национальными рекомендациями по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2012г) [8], пациенты с ХБП (определяемой по СКФ <60 мл/мин/1,73 м²) относятся к категории очень высокого риска развития смертельных сердечно-сосудистых осложнений, что предполагает соответствующую тактику достижения целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) для данной категории риска.

Европейские рекомендации по сердечно-сосудистой профилактике (2012г) [9] предполагают разделение больных ХБП на категории высокого (СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м²) и очень высокого (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²) риска смертельных сердечно-сосудистых осложнений, что в большей степени отражает современные представления о различном прогнозе больных в зависимости от уровня СКФ.

Для стратификации больных АГ по риску сердечно-сосудистых осложнений необходимо оценить наличие поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний. В новой версии

европейских рекомендаций по АГ 2013г существенно изменен почечный раздел [6]. Так, в рубриках “Поражение органов-мишеней” и “Ассоциированные клинические состояния” исключены диагностические критерии по Кр сыворотки, а критерии по расчетной СКФ заменены на категорию ХБП. При этом ХБП разделена по рубрикам в зависимости от уровня СКФ: пациенты с ХБП и СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м² (3 стадии) относятся к имеющим поражение органов-мишеней, а пациенты с ХБП и СКФ <30 мл/мин/1,73 м² (ХБП 4–5 стадий) – ассоциированные клинические состояния (табл. 5).

Расчет СКФ и определение МАУ у больного АГ являются широко доступными, воспроизводимыми маркерами поражения органов-мишеней с высокой прогностической значимостью, выгодным соотношением “стоимость-эффективность” [6]. В соответствии с новыми рекомендациями, всем больным АГ рекомендуется измерение Кр сыворотки и расчет СКФ (IB), оценка белка в моче с использованием тест-полоски (IB). Микроальбуминурию следует оценивать в разовой порции мочи по отношению А/Кр (IB) [6].

Общие принципы ведения пациентов с хронической болезнью почек

Для предотвращения осложнений и замедления прогрессирования ХБП необходимо воздействовать на основные модифицируемые факторы риска – высокие уровни АД и протеинурию, плохой метаболический контроль СД, ожирение, дислипидемию, курение, анемию, нарушение фосфорно-кальциевого обмена.

В международных рекомендациях 2012–2013гг сформулированы новые целевые уровни АД у больных с ХБП [6, 17]. У пациентов с ХБП независимо от наличия СД необходимо достигать следующих целей лечения: предотвращения сердечно-сосудистых событий (наиболее частого осложнения ХБП) и предотвращения или, по крайней мере, замедления дальнейшего ухудшения функции почек. Данные относительно целевого уровня АД у больных ХБП скудны и неопределенны [18]. Наблюдательные исследования свидетельствуют о наличии прямой взаимосвязи между АГ и ХБП/ТХПН. В мета-анализе исследований у больных недиабетической нефропатией прогрессирование ХБП коррелировало с достигнутым АД, при этом наименьшая скорость прогрессирования ХБП наблюдалась у пациентов с уровнем систолического АД в диапазоне 110–119 мм рт.ст. [5, 32]. Однако данные наблюдательных исследований не подтверждаются результатами крупных рандомизированных исследований с вмешательством. Так, в трех исследованиях, в которых больные ХБП (почти все без СД) были рандомизированы для достижения более низкого (<125 –130 мм рт.ст.) и более высокого

(<140 мм рт.ст.) целевого уровня систолического АД, не выявлено различий между группами по риску развития ТХПН или смерти [19–21]. В двух из трех этих исследований при длительном наблюдении отмечена тенденция к более низкой частоте событий, более очевидная в подгруппе больных с протеинурией [22, 23]. В мета-анализах исследований, изучавших различные целевые уровни АД у больных с ХБП, не удалось продемонстрировать преимуществ достижения более низкого целевого уровня АД в отношении снижения риска сердечно-сосудистых или почечных исходов [24, 25].

Таким образом, в настоящее время с позиций доказательной медицины у пациентов с диабетической и недиабетической нефропатией уровень целевого систолического АД составляет <140 мм рт.ст., а при наличии явной протеинурии можно рассматривать достижение целевого уровня АД <130 мм рт.ст. при условии мониторинга динамики СКФ. Целевой уровень диастолического АД составляет <90 мм рт.ст.

Снижение протеинурии признается терапевтической целью на основании данных рандомизированных клинических исследований, сообщающих о связи изменений экскреции альбумина с мочой с риском почечных и сердечно-сосудистых осложнений. Однако, в настоящее время мы не располагаем данными исследований, сравнивающих режимы более или менее агрессивного снижения протеинурии в отношении почечных или сердечно-сосудистых исходов. Убедительно показано, что блокаторы РААС более эффективны в снижении альбуминурии по сравнению с плацебо или другими антигипертензивными препаратами у больных с диабетической и недиабетической нефропатией, ССЗ [26], а также эффективны в предотвращении МАУ [27, 28].

Достижение целевого АД обычно требует использования комбинированной терапии [29]. В исследовании ACCOMPLISH (Avoiding cardiovascular Events through combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) комбинация ингибитора АПФ с блокатором кальциевых каналов по сравнению с комбинацией ингибитора АПФ с тиазидным диуретиком была более эффективна в отношении предотвращения удвоения Кр сыворотки, но менее эффективна в отношении профилактики протеинурии [30]. Комбинация двух блокаторов РААС, хотя и более эффективна в снижении протеинурии, не рекомендуется [31, 32]. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, особенно в комбинации с блокаторами РААС, не рекомендуются при ХБП, учитывая риск снижения функции почек и гиперкалиемии.

Основные терапевтические стратегии у больных АГ с нефропатией суммированы в таблице 6 [6].

Рекомендации по гиполипидемической терапии у больных ХБП суммированы в таблице 7. В соответ-

ствии с национальными и международными рекомендациями по атеросклерозу первичной целью лечения пациентов с ХБП является достижение целевого уровня ХС-ЛПНП [7, 8].

В соответствии с европейскими рекомендациями по сердечно-сосудистой профилактике 2012г (в которых больные ХБП разделены на категории высокого и очень высокого риска смертельных сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от уровня СКФ), целевой уровень ХС-ЛПНП составляет <2,5 ммоль/л для больных ХБП с СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м² и <1,8 ммоль/л для больных ХБП с СКФ <30 мл/мин/1,73 м² [9].

Достижение целевого уровня ХС-ЛПНП у большинства пациентов очень высокого риска возможно при использовании двух стратегий лечения: высоких доз статинов или применения комбинированной гиполипидемической терапии (статины+эзетимиб). Сниженная СКФ рассматривается как фактор риска развития миопатии, кроме того, при назначении медикаментозной терапии необходимо учитывать путь элиминации препарата и необходимость коррекции дозы статина в зависимости от пути выведения. Эти факторы свидетельствуют о осторожности в отношении высоких доз статинов у пациентов с нарушением функции почек и обосновывают использование комбинированной терапии с использованием низкой дозы статина и эзетимиба в лечении пациентов с ХБП.

Мета-анализы рандомизированных исследований, проведенных у больных без ХБП свидетельствуют, что терапия статинами снижает риск крупных коронарных осложнений (инфаркта миокарда или коронарной смерти), ишемических инсультов и коронарной реваскуляризации примерно на 20% при снижении уровня ХС-ЛПНП на каждый 1 ммоль/л [33, 34]. У пациентов с СКФ >60 мл/мин/1,73 м² влияние статинов на частоту сердечно-сосудистых осложнений, вероятно, не зависит от почечной функции. Однако, при СКФ <30 мл/мин/1,73 м² увеличивается риск неатеросклеротических сердечно-сосудистых осложнений – нарушений ритма сердца и сердечной недостаточности.

Крупнейшим исследованием больных ХБП, в котором оценивалась эффективность и безопасность комбинации симвастатина с эзетимибом стало исследование SHARP (Study of Heart and Renal Protection) [35]. В рандомизированное двойное слепое исследование было включено 9270 больных с ХБП (3023 – на диализе и 6247 – без него) и отсутствием указаний на инфаркт миокарда или коронарную реваскуляризацию в анамнезе. 4650 больных получали комбинированную терапию симвастатином с эзетимибом, 4620 пациентов – плацебо. Больные были рандомизированы для комбинированной терапии симвастатином (20 мг) с эзетимибом (10 мг)

и плацебо. За период наблюдения (медиана 4,9 года) уровень ХС-ЛПНП в группе симвастатина с эзетимибом снизился, в среднем, на 0,85 ммоль/л (при приверженности лечению примерно 2/3 больных); число основных атеросклеротических осложнений (несмертельного инфаркта миокарда, коронарной смерти, негеморрагического инсульта, любой артериальной реваскуляризации) уменьшилось на 17% (526 (11,3%) и 619 (13,4%)); отношение рисков (ОР) составило 0,83; 95% ДИ – 0,74–0,94; $p=0,0021$).

Комбинированная липидмодифицирующая терапия была безопасной. Группы симвастатина/эзетимиба и плацебо не различались по частоте миопатии (9 (0,2%) и 5 (0,1%)), гепатита (21 (0,5%) и 18 (0,4%)), образования желчных камней (106 (2,3%) и 106 (2,3%)), рака (438 (9,4%) и 439 (9,5%), $p=0,89$), смертности от любой несердечно-сосудистой причины (668 (14,4%) и 612 (13,2%), $p=0,13$) [35].

Литература

- Go A. S., Chertow G. M., Fan D., et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351:1296–305.
- Prevalence of low glomerular filtration rate in nondiabetic Americans: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) *J Am SocNephrol* 2002; 13 (5):1338–49.
- Anavekar N. S., McMurray J. J., Velazquez E. J. et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351:1285–95.
- National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (Suppl 1): S1–266.
- KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int. Supplement* 2013; 3:1–150.
- 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension *Eur Heart J* – doi:10.1093/eurheartj/ehf151.
- ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *EurHeartJ* 2011; 32:1769–818.
- Diagnostics and correction of impaired lipid metabolism for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian guidelines. V revision. Moscow, 2012. <http://cardioline.ru/uploads/Full%20Guidelines.pdf>. Russian (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. В пересмотр. Москва, 2012 г. <http://cardioline.ru/uploads/Full%20Guidelines.pdf>).
- European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) *Eur Heart J* 2012; 33,1635–701.
- Functional condition of kidneys and forecasting of cardiovascular risk. Guidelines of VNOK and NONR. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2008; 7 (6). Supplement 3. Russian. (Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. Рекомендации ВНОК и НОНР. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7 (6). Приложение 3).
- National guidelines. Chronic kidney disease: basic positions, definition, diagnostics, screening, approaches to prevention and treatment. Project. <http://j.nephrol.ru/ckd/09.10.2011>. Russian (Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные положения, определение, диагностика, скрининг, подходы к профилактике и лечению. Проект. <http://j.nephrol.ru/ckd/09.10.2011>).
- Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010; 375 (9731):2073–81.
- Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, van der Velde M, Matsushita K, Coresh J et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int* 2011; 79 (12):1341–52.
- Levey A. S., de Jong P. E., Coresh J. et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011; 80 (1):17–28.
- Levey A. S., Stevens L. A., Schmid C. H. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150:604–12.
- 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2007; 28,1462–536.
- KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int (Suppl.)* 2012; 2 (5):1–85.
- Lewis J. B. Blood pressure control in chronic kidney disease: is less really more? *J Am SocNephrol* 2010; 21:1086–92.
- Klahr S., Levey A. S., Beck G. J. et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330:877–84.
- Wright J. T. Jr., Bakris G., Greene T. et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002; 288:2421–31.
- Ruggenti P., Perna A., Loriga G. et al. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365:939–46.
- Sarnak M. J., Greene T., Wang X. et al. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 2005; 142:342–351.
- Appel L. J., Wright J. T. Jr., Greene T. et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2010; 363:918–29.
- Arguedas J. A., Perez M. I., Wright J. M. Treatment blood pressure targets for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD004349.
- Upadhyay A., Earley A., Haynes S. M., et al. Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. *Ann Intern Med* 2011; 154:541–8.
- Kunz R., Friedrich C., Wolbers M., et al. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008; 148:30–48.
- Haller H., Ito S., Izzo J. L. Jr. et al. ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 364:907–17.
- Ruggenti P., Fassi A., Ilieva A. P. et al. Effects of verapamil added-on trandolapril therapy in hypertensive type 2 diabetes patients with microalbuminuria: the BENEDICT-B randomized trial. *J Hypertens* 2011; 29:207–16.
- Wald D. S., Law M., Morris J. K. et al. Combination therapy vs. monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009; 122:290–300.
- Bakris G. L., Serrafidis P. A., Weir M. R. et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375:1173–81.
- Parving H. H., Brenner B. M., McMurray J. J. V. et al. Cardiorenal endpoints in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367:2204–13.
- ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358:1547–59.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366:1267–78.

34. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376:1670–81.
35. Baigent C, Landray MJ, Reith C et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011; 377 (9784):2181–92.
36. Instruction for medical use of the drug Inegy. http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_41541.htm Russian (Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ИНЕДЖИ. http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_41541.htm).
37. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update. *Am J Kidney Dis*. 2012; 60 (5):850–86.

Chronic kidney disease: definition, classification, diagnostics, and treatment

Kobalava Zh.D., Villevalde S. V., Efremovtseva M. A.

Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of death in patients with chronic kidney disease (CKD). At the same time, CKD is an independent risk factor of CVD and mortality. CVD and CKD share common conventional risk factors (such as arterial hypertension, diabetes mellitus, obesity, and dyslipidemia). The combination of CVD and CKD is associated with such non-conventional renal risk factors as hyperhydration, anemia, phosphorus and calcium metabolism disturbances, systemic inflammation, and hypercoagulation, which can also influence the development and pathogenesis of CVD.

High prevalence of renal dysfunction and adverse prognostic role of reduced glomerular filtration rate (GFR) and albuminuria justified the development of the universal therapeutic strategy for CKD patients. The latest version of these recommendations was published in 2013, as a part of the KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) initiative. The latest KDIGO recommendations classify CKD not only by GFR categories, but also by albuminuria levels, which provides an opportunity to stratify patients by their

complication risk. The new classification is based on the evidence demonstrating that the risks of total and cardiovascular mortality, acute renal damage, and CKD progression substantially differ by the levels of urinary albumin excretion, regardless of GFR values.

The need for early diagnostics of renal and cardiovascular dysfunction, in order to stratify risk levels and define the therapeutic strategy and tactics, is also reflected by the updates of the national and international recommendations on arterial hypertension, atherosclerosis, and cardiovascular prevention.

Russ J Cardiol 2013, 4 (102): 95-103

Key words: cardiovascular risk, chronic kidney disease, glomerular filtration rate, albuminuria.

Russian University of People's Friendship, Moscow, Russia.