

Основные положения проекта рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов и научного общества нефрологов России по оценке функционального состояния почек у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями или с повышенным риском их развития

В.С. Моисеев¹, Н.А. Мухин², Ж.Д. Кобалава¹, С.В. Виллевальде¹, М.А. Ефремовцева¹,
Л.В. Козловская², Ю.В. Котовская¹, В.В. Фомин², С.А. Шальнова³

¹Российский университет дружбы народов; ²Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова; ³ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологии. Москва, Россия

Outline of the Project Recommendations on renal function assessment in patients with cardiovascular disease or elevated cardiovascular risk. Russian Societies of Cardiology and Nephrology

Moiseev V.S.¹, Mukhin N.A.², Kobalava Zh.D.¹, Villevaude S.V.¹, Efremovtseva M.A.¹,
Kozlovskaya L.V.², Kotovskaya Yu.V.¹, Fomin V.V.², Shalnova S.A.³

Russian University of People's Friendship; I.M. Sechenov Moscow Medical Academy; State Research Center for Preventive Medicine, Federal Agency on High Medical Technologies. Moscow, Russia

Введение

Нарушения функции почек встречаются часто у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ): артериальной гипертонией (АГ), особенно в сочетании с сахарным диабетом (СД), сердечной недостаточностью (СН) и др. Вовлечение почек при многих заболеваниях, в т.ч. исходно не считающихся нефропатиями, делает необходимой разработку унифицированных подходов к ведению пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН), особенно в плане раннего предупреждения и лечения ее осложнений, например, анемии, нарушений фосфорно-кальциевого обмена, существенно ухудшающих прогноз других заболеваний.

Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) рассматривают в качестве маркера неблагоприятного прогноза распространенных в популяции заболеваний, прежде всего ССЗ, что вполне соответствует утвердившейся концепции кардиоренальных взаимоотношений [1–3]. Нарушения функции почек являются важным фактором риска (ФР) развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Сердечно-сосудистая смертность в 10–30 раз выше

у пациентов, находящихся на гемодиализе, чем в общей популяции. Результаты эпидемиологических и популяционных исследований свидетельствуют о том, что даже самые ранние субклинические нарушения функции почек являются независимым ФР сердечно-сосудистых событий и смерти, а также повторных событий у пациентов с ССЗ [4].

Частота умеренного, потенциально обратимого или, по крайней мере, стабилизируемого снижения СКФ значительно превосходит частоту терминальной хронической почечной недостаточности (ТХПН).

Назначение медикаментозной терапии способно снизить риск развития ССО и почечных осложнений, замедлить прогрессирование нарушения функции почек. Сохранение субклинических нарушений функции почек на фоне лечения, даже при достижении контроля ФР, например артериального давления (АД), и регрессе других органных поражений, может отрицательно сказываться на прогнозе пациента. Таким образом, оценка функционального состояния почек важна для выбора профилактических и терапевтических мероприятий [National

Таблица 1

Факторы, влияющие на концентрацию креатинина в сыворотке

Фактор	Эффект	Механизм/комментарий
Возраст	Снижает	Уменьшение образования креатина вследствие возрастного снижения мышечной массы
Женский пол	Снижает	Более низкая мышечная масса по сравнению с мужчинами
Вегетарианская диета	Снижает	Уменьшение образования креатина
Потребление мяса	Увеличивает	Транзиторное увеличение образования Кр, как правило, нивелирующееся транзиторным увеличением СКФ
Развитая мускулатура	Увеличивает	Большая мышечная массы ± увеличение потребления белка с пищей
Недостаточное питание/неразвитая мускулатура/ампутации	Снижает	Сниженная мышечная масса ± низкое поступление белка с пищей
Ожирение	Не изменяет	Избыточное количество жировой ткани без увеличения мышечной массы не увеличивает продукцию Кр
Триметоприм, циметидин, фибраты (за исключением гемфиброзила)	Увеличивают	Снижение канальцевой экскреции Кр
Цефалоспорины	Увеличивают	Взаимодействие с солями пикрата

Kidney Foundation. Clinical Practice Guidelines for chronic kidney disease — 2007 KDOQI [5].

Целями настоящих рекомендаций являются: определение наиболее обоснованных с точки зрения доказательной медицины и применимых в широкой клинической практике методов оценки функции почек; гармонизация национальных рекомендаций с международными руководствами; стандартизация (унифицирование) терминологии для характеристики функционального состояния почек.

Основная область применения рекомендаций — оценка функционального состояния почек у пациентов с ССЗ или повышенным риском их развития с целью стратификации пациентов по риску и выбора медикаментозной терапии.

Основные определения

С целью характеристики функционального состояния почек предлагается использовать следующие термины [6–8].

Хроническая болезнь почек (ХБП) отражает наличие почечного повреждения и/или характеристику СКФ.

Критерии ХБП:

- Почечное повреждение ≥ 3 месяцев, со снижением СКФ или без него, определяемое как
 - патологические отклонения или
 - маркеры повреждения, включая изменения в анализах крови и мочи или при визуализирующих исследованиях;
- СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² ≥ 3 месяцев, с почечным повреждением или без него.

Почечное повреждение — это структурные или функциональные отклонения со стороны почек. Первоначально они могут иметь место при нормальной СКФ, но со временем могут привести к ее снижению. Маркеры почечного повреждения включают в себя изменения в составе крови и мочи и в результатах визуализирующих исследований. Все лица с почечным повреждением независимо от уровня СКФ рассматриваются как имеющие ХБП.

Таким образом, к лицам, имеющим ХБП, относятся:

- все пациенты с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² в течение ≥ 3 месяцев независимо от наличия почечного повреждения;
- все пациенты с почечным повреждением, независимо от СКФ.

ТХПН диагностируют при СКФ < 15 мл/мин/1,73 м².

Методы оценки функции почек

Для оценки функции почек определяют креатинин (Кр) сыворотки, СКФ, оценивают экскрецию альбумина (Ал) с мочой.

Креатинин сыворотки

Исследование концентрации Кр сыворотки является обязательным методом лабораторного исследования. В виду зависимости его концентрации от ряда факторов (таблица 1), определение Кр сыворотки недостаточно для оценки функции почек. Концентрация Кр сыворотки зависит от продукции, секреции, внепочечной экскреции Кр.

Кр представляет собой ангидрид креатина, образующийся в организме в результате отщепления остатка фосфорной кислоты от креатинфосфата; является одним из конечных продуктов азотистого обмена и постоянной составной частью мочи.

Образование креатинина. Кр, циркулирующий в крови, образуется в мышечной ткани. Средняя скорость образования Кр выше у мужчин, у молодых, у лиц негроидной расы. Это приводит к различиям в концентрациях Кр сыворотки в зависимости от возраста, пола и расы. Мышечное истощение сопровождается снижением образования Кр, что связано с более низкой концентрацией Кр сыворотки, чем можно было бы ожидать по уровню СКФ, у пациентов с белково-энергетической недостаточностью при ХБП. На образование Кр влияет также употребление мяса, т. к. в процессе его приготовления доля креатина переходит в Кр. Поэтому у пациентов на низкобелковой (вегетарианской) диете Кр сыворотки ниже, чем можно было бы ожидать, исходя из уровня СКФ.

Методы измерения и расчета СКФ

Методы	Комментарии
Измерение СКФ с применением эндогенных (инулин) и экзогенных маркеров фильтрации	Сложно Дорого Труднодоступно Вариабельность 5–20 %
Расчет СКФ по клиренсу эндогенных маркеров фильтрации (Кр) – проба Реберга-Тареева	Обременительно Высокая вероятность ошибок В настоящее время не рекомендуется для оценки функции почек
Расчет СКФ по формулам, основанным на сыровоточном уровне эндогенных маркеров (Кр, цистатин С)	Валидированы

Секреция креатинина. Кр свободно фильтруется в клубочках, но также секретируется в проксимальных канальцах. Следовательно, количество Кр, экскретированного в мочу, является суммой профильтрованного и секретированного Кр. Клиренс Кр систематически завышает СКФ. Это завышение составляет ~ 10-40 % у здоровых лиц, однако выше и более непредсказуемо у пациентов с ХБП. Секреция Кр ингибируется некоторыми распространенными лекарственными препаратами, например, циметидином и триметопримом.

Внепочечная экскреция креатинина. У лиц с нормальной функцией почек внепочечная экскреция Кр минимальна, у пациентов с ХБП она увеличивается из-за деградации Кр, вызванной избыточным ростом бактерий в тонком кишечнике. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек до двух третей общей суточной экскреции Кр может происходить за счет его внепочечной элиминации.

При нормальном сыровоточном Кр возможны значительные колебания СКФ, особенно у пожилых. По мере старения уменьшаются мышечная масса и клиренс Кр. При этом сыровоточный уровень остается неизменным, что не означает неизменную функцию почки.

Таким образом, повышенный уровень Кр сыворотки не является чувствительным показателем сниженной СКФ. Только у 60 % больных со сниженной СКФ определяют повышенный Кр сыворотки; иными словами 40 % лиц со сниженной СКФ имеют содержание Кр сыворотки в пределах нормы для данной лаборатории.

Скорость клубочковой фильтрации и клиренс Кр

Наиболее точным показателем, отражающим функциональное состояние почек, является СКФ. СКФ может измеряться с применением эндогенных (инулин) и экзогенных маркеров фильтрации, рассчитываться по клиренсу эндогенных маркеров фильтрации (Кр) или по формулам, основанным на сыровоточном уровне эндогенных маркеров (Кр, цистатин С) (таблица 2).

Определение клиренса эндогенных и экзогенных маркеров фильтрации. Золотым стандартом измерения СКФ является клиренс инулина, который в стабильной концентрации присутствует в плазме, физиологически

инертен, свободно фильтруется в клубочках, не секретируется, не реабсорбируется, не синтезируется, не метаболизируется в почках. Определение клиренса инулина, также как и клиренса экзогенных радиоактивных меток (^{125}I -иоталамата и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ДТПА) дорогостоящее и труднодоступно в рутинной практике. Разработан ряд альтернативных методов оценки СКФ.

Проба Реберга-Тареева. 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 в сравнении с расчетом СКФ по формуле. Исключением является определение СКФ у лиц с необычной диетой или отклонениями в мышечной массе, поскольку эти факторы не принимались во внимание при создании формул. Использование Кр сыворотки для оценки СКФ предполагает наличие стабильного состояния пациента. Поэтому результаты будут ненадежными, если уровень СКФ быстро меняется, например при острой почечной недостаточности (ПН), если мышечная масса необычно велика или мала (у атлетов или истощенных лиц), если потребление креатина с пищей необычно велико или мало (у лиц, употребляющих пищевые добавки с креатином или у вегетарианцев).

Таким образом, проба Реберга-Тареева может дать лучшую оценку СКФ, чем расчетные методы в следующих клинических ситуациях:

- Беременность
- Крайние значения возраста и размеров тела
- Тяжелая белково-энергетическая недостаточность
- Заболевания скелетных мышц
- Паралегия и тетралегия
- Вегетарианская диета
- Быстро меняющаяся функция почек
- Перед назначением нефротоксичных препаратов

Расчетные методы оценки СКФ/клиренса креатинина. Формулы для расчета СКФ учитывают различные влияния на продукцию Кр, они просты в применении, валидированы. У взрослых наиболее широко используются формула Кокрофта-Голта (Cockcroft-Gault) [9] и формула, полученная в иссле-

Таблица 3

Сравнительная характеристика формул Кокрофта-Голта и MDRD

Расчетная формула	Кокрофта-Голта	MDRD
Публикация, (n набл.)	1976г (n=249)	1999г (n=1628)
Характеристика группы	Мужчины с клиренсом Кр 30–130 мл/мин	Пациенты с нарушенной функцией почек
Стандартизация по площади поверхности тела	нет	есть
Учитывает расовую принадлежность	нет	да
Комментарий	Систематически завышает клиренс Кр (не учитывает канальцевую секрецию).	Обладает наибольшей точностью.
	Менее точна у пожилых и лиц с ожирением.	Занижает СКФ в популяции без нарушения функции почек.

довании MDRD (The Modification of Diet in Renal Disease Study) [10] (таблица 3).

Формула Кокрофта-Голта (мл/мин)

$$\text{СКФ} = \frac{88 \cdot (140 - \text{возраст, годы}) \cdot \text{масса тела, кг}}{72 \cdot \text{Кр сыворотки, мкмоль/л}}$$

$$\text{СКФ} = \frac{(140 - \text{возраст, годы}) \cdot \text{масса тела, кг}}{72 \cdot \text{Кр сыворотки, мг/дл}}$$

для женщин результат умножают на 0,85.

Формула MDRD (мл/мин/1,73 м²)

$$\text{СКФ} = 186 \cdot (\text{Кр сыворотки, мг/дл})^{-1,154} \cdot (\text{возраст, годы})^{-0,203}$$

для женщин результат умножают на 0,742;

для лиц негроидной расы результат умножают на 1,210

Преимущества формулы MDRD состоят в том, что она выведена на основании определения почечного клиренса ¹²⁵I-иоталамата у большой группы пациентов европеоидной и негроидной рас, с широким диапазоном заболеваний почек. Формула позволяет оценить СКФ, стандартизованную по площади поверхности тела. Существует 2 варианта формулы MDRD: полная и сокращенная. Для расчета СКФ по полной (оригинальной) формуле требуется ряд биохимических показателей наряду с сывороточным Кр. Напротив, при использовании сокращенной формулы MDRD необходимы только демографические данные (пол, возраст, раса) и уровень Кр сыворотки. Результаты, полученные при применении обеих формул, сопоставимы. С использованием формулы MDRD возможны автоматический расчет СКФ в лаборатории и внесение результатов в лабораторный отчет. Расчеты также можно выполнить, используя доступные в Интернете калькуляторы: (http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr_calculator.cfm., http://www.nkdep.nih.gov/professionals/gfr_calculators).

Формула MDRD валидирована для пациентов среднего возраста с ХБП (средняя СКФ – 40 мл/мин/1,73 м²) выходцев с Кавказа, с / без диабетической нефропатии, пациентов после трансплантации почки, афро-американцев без заболеваний почек. Формула не валидирована для детей (< 18 лет), беременных, пожилых (> 70 лет) и других этнических групп, лиц с нормальной функцией почек.

Основным недостатком является недостаточная точность расчета СКФ по формуле MDRD у пациентов с нормальной или незначительно сниженной функцией почек. При скрининге использование формулы MDRD завышает количество пациентов с ХБП. Не установлена точность формулы у больных ССЗ. Однако у пациентов с дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) продемонстрировано, что СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², рассчитанная по формуле MDRD, является независимым ФР летального исхода. Формулой MDRD, позволяющей оценить СКФ у больных с СН, вероятно, может пользоваться у пациентов с другими ССЗ.

Формула Кокрофта-Голта была разработана для оценки клиренса Кр, а не для СКФ. Клиренс Кр завышает СКФ; следовательно, формулы, оценивающие клиренс Кр, завышают СКФ при измерении истинного значения Кр. Формула разработана на группе мужчин; для женщин предложен корректирующий коэффициент. В исследовании MDRD, оценившем формулу Кокрофта-Голта в одной лаборатории, формула Кокрофта-Голта завышала СКФ на 23 %. Формула Кокрофта-Голта завышает клиренс Кр при уровне < 60 мл/мин.

Таким образом, обе формулы позволяют выявить незначительные нарушения функции почек даже при нормальном уровне Кр. Общим недостатком этих формул является их неточность при нормальных или незначительно сниженных значениях СКФ [11].

Цистатин С

В качестве альтернативного маркера функционального состояния почек и сердечно-сосудистого риска в последние годы рассматривается цистатин С, белок с низкой молекулярной массой, ингибитор протеаз. Цистатин С характеризуется свободной клубочковой фильтрацией, не подвергается канальцевой секреции. Разрабатываются формулы для расчета СКФ на основании уровня цистатина С [12]. В ряде исследований показана эквивалентность цистатина С и Кр в оценке функции почек. Также приводились данные, свидетельствующие о превосходстве цистатина С в отношении оценки СКФ, особенно при нормальной и незначительно

Таблица 4

Типичные причины ложных результатов рутинного измерения общего белка или альбумина в моче

	Ложноположительные	Ложноотрицательные
Баланс жидкости	Дегидратация ↑ концентрацию белка в моче	Избыточная гидратация ↓ концентрацию белка в моче
Гематурия	↑ количество белка в моче**	
Физические упражнения	↑ экскрецию белка (особенно Ал) с мочой	
Инфекции	Инфекция мочевых путей может вызвать продукцию белка микроорганизмом и в результате реакции на него	
Белки помимо Ал		Обычно не взаимодействуют так сильно, как Ал, с реагентами на тест-полосках
Лекарства*	Крайне щелочная реакция мочи (pH>8) может окрашивать реагенты на тест-полоске, ложно указывая на белки	

Примечание: * или другие обстоятельства, значимо ощелачивающие мочу; ** гематурия связана с присутствием белков, которые можно выявить чувствительными методами. Тест-полоски с несколькими зонами реагентов измеряют гемоглобин, тем самым указывая на гематурию как причину альбуминурии/протеинурии.

сниженной СКФ [13]. У пожилых больных цистатин С оказался лучшим предиктором развития СН по сравнению с уровнем Кр. Однако образование цистатина С также не является строго постоянным, а среди факторов, влияющих на его концентрацию, указывают возраст, пол, рост, вес, курение, сывороточный уровень СРБ, терапию стероидами, ревматоидный артрит. Следовательно, в настоящее время нельзя считать доказанным преимущества определения цистатина С для оценки СКФ.

Экскреция белка с мочой

В норме экскреция общего белка с мочой у взрослых составляет 50 мг/сут., Ал — 10 мг/сут. Персистирующая повышенная экскреция белка обычно является маркером почечного повреждения. В моче можно обнаружить как фильтруемые белки (α_1 -, α_2 -, β_2 -микроглобулины, лизоцим), так и образующиеся в мочевом тракте (белок Тамм-Хорсфала). Экскреция определенных типов белка зависит от типа почечного повреждения. Увеличенная экскреция Ал служит чувствительным маркером почечного повреждения при СД, гломерулярных болезнях и АГ. При отсутствии инфекции мочевыводящих путей и лихорадки повышенная экскреция Ал с мочой, как правило, отражает патологию клубочкового аппарата почек.

Скорость экскреции Ал с мочой значительно возрастает в вертикальном положении, после физической нагрузки, при повышенном потреблении белков с пищей, при беременности, лихорадке, у больных с инфекцией мочевыводящих путей и СН, а также некоторыми другими заболеваниями (таблица 4).

Распространенность альбуминурии варьирует в зависимости от возраста, наличия или отсутствия СД. Для всех возрастов распространенность выше у лиц с СД. В общей популяции воспроизводимую альбуминурию различной степени обнаруживают приблизительно у четверти обследованных, при этом лишь у четверти людей с альбуминурией удается установить ее причину (СД, АГ).

Методы определения. Существуют качественные и количественные методы оценки экскреции белка с мочой.

Качественное определение экскреции белка с мочой выполняют с использованием тест-полосок для первоначальной оценки функции почек. У пациентов с положительным тестом (1+ или более) следует оценивать экскрецию белка с мочой количественными методами — соотношение белок/Кр или Ал/Кр, в течение 3 месяцев. Пациентов с ≥ 2 положительными количественными тестами, с интервалом от одной до двух недель следует рассматривать как имеющих персистирующую патологическую экскрецию белка с мочой; проводить их дальнейшее обследование и лечение. Мониторинг экскреции белка с мочой следует осуществлять количественными методами.

Для количественного определения экскреции Ал с мочой используются радиоиммунные, иммуноферментные и иммунотурбидиметрические методы. Определяется количество экскретируемого Ал за сутки, скорость экскреции, отношение Ал/Кр в произвольном образце мочи. Возможно использование аппаратов для экспресс-диагностики “NemoCue”.

Измерение экскреции белка за 24 ч долгое время считалось “золотым стандартом” для количественной оценки протеинурии. По данным некоторых исследований экскрецию белка следует измерять в собранной за ночь порции мочи. Сравнение экскреции белка при ночном и дневном сборе мочи позволяет выявить ортостатическую протеинурию.

Сбор образцов мочи за определенное время неудобен, и может быть сопряжен с ошибками. Концентрация белка в произвольных пробах мочи является грубым показателем скорости экскреции белка; на нее также влияет степень гидратации. Альтернативным методом количественной оценки протеинурии служит измерение отношения содержания белка или Ал к содержанию

Таблица 5

Определения альбуминурии и протеинурии

	Метод определения	Норма	МАУ	Альбуминурия или клиническая протеинурия
Протеинурия	Суточная экскреция	<300 мг/сут.		>300 мг/сут.
	Тестовые полоски	<30 мг/дл		>30 мг/дл
	Отношение белок/Кр	<200 мг/г		>200 мг/г
Альбуминурия	Суточная экскреция	<30 мг/сут.	30–300 мг/сут.	>300 мг/сут.
	Тестовые полоски	<3 мг/дл	>3 мг/дл	>250 мг/г (М)
	Отношение Ал/Кр (в зависимости от пола*)	<17 мг/г (М) <25 мг/г (Ж)	17–250 мг/г (М) 25–355 мг/г (Ж)	>355 мг/г (Ж)

Примечание: использование одинаковых значений для мужчин и женщин приводит к гипердиагностике поражений почек у женщин.

Рекомендации Американской ассоциации диабета определяют разграничивающие значения между нормой, МАУ и протеинурией 30 мг/г и 300 мг/г независимо от пола.

Кр в нефиксированном по времени произвольном образце мочи. Соотношения белок/Кр и Ал/Кр в моче дают точную оценку экскреции белков и Ал с мочой и не подвержены влиянию гидратации. Предпочтительна первая утренняя порция мочи, поскольку она лучше коррелирует с 24-часовой экскрецией белка. Если первая утренняя порция мочи недоступна, приемлем произвольный образец мочи.

Диагностические критерии микроальбуминурии (МАУ) и протеинурии. В зависимости от метода определения, диагностическими считают следующие показатели белка (таблица 5). Поскольку экскреция Кр у мужчин выше, чем у женщин, уровни отношения Ал/Кр в моче у мужчин ниже, чем у женщин. Прогностическое значение МАУ в отношении развития ССО позволило предложить термин “альбуминурия низкой степени”, диктующий необходимость определения уровня экскреции Ал с мочой.

Классификация хронической болезни почек

Классификация ХБП основана на величине СКФ, рассчитанной по формуле MDRD, и наличии почечного повреждения (таблицы 6 и 7) [6,14–16]. Расчет СКФ по формуле MDRD рекомендуется в качестве классифицирующего показателя функционального состояния почек, т.к.

— формула MDRD наиболее надежно валидирована для оценки СКФ у взрослых,

— для расчета СКФ этим методом используются легко доступные параметры (элементарные демографические данные и Кр сыворотки),

— показатель может быть рассчитан автоматически и представлен в лабораторном отчете.

Скрининг пациентов для выявления нарушения функции почек

Для диагностики ХБП у взрослых пациентов с ССЗ или повышенным риском их развития необходимо рассчитать СКФ по формуле MDRD и опре-

Таблица 6

Стадии хронической болезни почек

Стадия ХБП	Описание	СКФ (мл/мин/1,73 м ²)
1	Почечное повреждение с нормальной или повышенной СКФ	≥90
2	Почечное повреждение с незначительно сниженной СКФ	60–89
3	Умеренное снижение СКФ	30–59
4	Выраженное снижение СКФ	15–29
5	ПН	<15 (или диализ)

Таблица 7

Стадии хронической болезни почек в зависимости от наличия почечного повреждения

СКФ, мл/мин/1,73 м ²	С почечным повреждением*		Без почечного повреждения	
	с АГ	без АГ	с АГ	без АГ
≥ 90	1	1	АГ без ↓ СКФ	Норма
60–89	2	2	АГ со ↓ СКФ	↓ СКФ**
30–59	3	3	3	3
15–29	4	4	4	4
<15 (или диализ)	5	5	5	5

Примечание: * – почечное повреждение определяется как патологические отклонения или маркеры повреждения, включая изменения в анализах крови и мочи или при визуализирующих исследованиях; ** – может быть нормальным для младенцев и пожилых лиц; затененная область соответствует ХБП.

Таблица 8

Рекомендации и уровень доказанности по выявлению нарушения функции почек у взрослых пациентов с ССЗ или повышенным риском их развития

Рекомендации	Класс и уровень доказанности
Для оценки СКФ следует использовать формулу MDRD. Значения рассчитанной таким образом СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ² следует считать патологическими	I, B
Для скрининга на наличие почечного повреждения следует использовать отношение Ал/Кр в моче. Значения отношения Ал/Кр > 30 мг/г следует считать патологическими	IIA, B
У всех взрослых пациентов с ССЗ или повышенным риском их развития следует рассчитать СКФ по формуле MDRD и определить отношение Ал/Кр в моче для выявления ХБП	IIA, C

делить отношение Ал/Кр в моче (таблица 8) [17]. Для пациентов с установленной ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической СН (ХСН), с ФР развития ХБП и ССЗ (АГ, СД) рекомендуется обязательная оценка обоих показателей. При определении патологического значения хотя бы одного из показателей, необходимо повторить исследование через 3 мес. ХБП диагностируется при подтверждении патологического значения хотя бы одного из них.

Рекомендуется следующий алгоритм для выявления нарушения функции почек:

- определить уровень Кр сыворотки и рассчитать СКФ по MDRD. Если расчетная СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² — повторить исследование через 3 мес. или ранее;
- в случайной порции мочи определить отношение Ал/Кр. Если отношение Ал/Кр > 30 мг/г — повторить исследование через 3 мес. или ранее;
- выполнить визуализирующие исследования для уточнения наличия почечного повреждения;
 - если значения СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² и/или отношение Ал/Кр > 30 мг/г сохраняются, по крайней мере, 3 мес.:
 - диагностируется ХБП,
 - показано лечение в соответствии с рекомендациями;
 - если оба исследования отрицательные, то их следует повторять ежегодно;
 - если СКФ < 30 мл/мин/1,73 м², или быстро снижается, или отношение Ал/Кр > 300 мг/г, пациента следует направить к нефрологу.

Выявление почечного повреждения

У пациентов с ХБП следует оценить наличие почечного повреждения. МАУ/протеинурия являются чувствительными показателями гломерулярной патологии. Для обнаружения других типов ХБП необходимо исследовать осадок мочи (возможно, тест-полосками на эритроциты и лейкоциты) и выполнить визуализирующие исследования: ультразвуковое исследование (УЗИ), внутривенная урография, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, радиоизотопная ренография. Общий анализ мочи и УЗИ почек являются полезными неинвазивными методами диагностики почечного повреждения.

Ведение пациентов с ХБП и мониторинг функции почек

Коррекция АД и общие принципы ведения пациентов с ХБП

План ведения пациентов с ХБП учитывает стадию нарушения функции почек (таблицы 9 и 10) [6].

ХБП и ССЗ имеют ряд общих потенциально модифицируемых ФР; наиболее важные среди них — АГ и СД. Для предупреждения/замедления прогрессирования ХБП строгий контроль АД и гликемии имеют ключевое значение. Целевым уровнем АД у пациентов с ХБП 3–5 стадии следует считать <130/80 мм рт.ст., при наличии протеинурии целесообразно достижение более жесткого контроля АД <125/75 мм рт.ст. [18–21].

Таблица 9

План клинических действий в зависимости от стадии ХБП

Стадия ХБП	Описание	СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	Действия*
	Группа риска	≥90 с ФР ХБП	Скрининг Коррекция ФР ХБП и ССЗ
1	Почечное повреждение с нормальной или повышенной СКФ	≥90	Диагностика и лечение причин почечного повреждения
2	Почечное повреждение с незначительно сниженной СКФ	60–89	Оценить прогрессирования
3	Умеренное снижение СКФ	30–59	Выявление и лечение осложнений
4	Выраженное снижение СКФ	15–29	Подготовка к ЗПТ
5	ПН	<15 (или диализ)	ЗПТ

Примечания: * действия на каждой последующей стадии включают действия на предыдущей; ЗПТ — заместительная почечная терапия.

Таблица 10

Тактика ведения пациентов в зависимости от степени снижения СКФ

	Снижение СКФ после начала терапии ИАПФ или АРА II от исходного			
	0–15 %	15–30 %	30–50 %	>50 %
Коррекция дозы	нет	нет	↓ в 2 раза	отмена
Интервалы мониторингования СКФ	По уровню СКФ	Однократно через 10–14 дней. Если СКФ по-прежнему ↓ на 15–30 % – мониторингование по уровню СКФ	Каждые 5–7 дней, пока СКФ в пределах 30 % от исходного уровня	Каждые 5–7 дней, пока СКФ в пределах 15 % от исходного уровня
Оценка причин ↓ СКФ	нет	нет	да	да

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА) являются препаратами, для которых доказана способность замедлять прогрессирование ХБП.

Терапию ИАПФ и АРА у больных с гипотонией – систолическое АД (САД) < 90 мм рт.ст., концентрацией калия > 5 ммоль/л, уровнем Кр сыворотки > 221 мкмоль/л (2,5 мг/дл) следует начинать с осторожностью. Назначение ИАПФ и АРА II пациентам с ХБП требует мониторингования функции почек (таблица 11). Транзиторное снижение СКФ в начале лечения является ожидаемым. Снижение СКФ > 30 % от исходного уровня требует коррекции дозы. ИАПФ и АРА II отменить при уровне Кр сыворотки > 265 мкмоль/л (3 мг/дл) или при его повышении > 50 % от исходного, а также при гиперкалиемии (> 6 ммоль/л).

Коррекция анемии [22, 23]Выявление и оценка степени тяжести анемии.

– Уровень гемоглобина (Hb) следует контролировать у всех больных с ХБП не реже 1 раза в год;

– диагноз анемии устанавливается на основании снижения концентрации Hb согласно критериям ВОЗ:

- < 130 г/л для мужчин
- < 120 г/л для женщин;

– тяжесть анемии оценивается на основании:

• Клинического анализа крови: определение количества эритроцитов и ретикулоцитов, концентрации Hb, среднее содержание Hb (МСН), среднее количество эритроцитов (МСV), среднее содержание Hb в эритроцитах (МСНС), общего

количества лейкоцитов и лейкоцитарной формулы, общего количества тромбоцитов, скорость оседания эритроцитов (СОЭ);

• уровня сывороточного ферритина и насыщения сывороточного трансферрина (TSat).

Целевые значения Hb.

• У пациентов с ХБП Hb должен быть ≥ 110 г/л.

• В настоящее время недостаточно данных, чтобы рекомендовать поддерживать уровень Hb ≥ 130 г/л у больных ХБП, получающих терапию эритропоэз-стимулирующими препаратами (ЭСП).

• Не рекомендуется поддерживать уровень Hb > 120 г/л у больных с тяжелой сердечно-сосудистой патологией – III-IV функциональных классов ХСН по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA).

• Не желательно добиваться повышения уровня Hb > 120 г/л у больных СД 2 типа (СД-2), особенно при сопутствующем поражении периферических сосудов.

• Возможно, для больных с хроническими заболеваниями легких допустимы более высокие значения Hb.

Лечение анемии.

– Всем больным с ХБП, уровнем Hb < 110 г/л и отсутствием других причин для развития анемии (кроме почечной дисфункции), показано лечение ЭСП:

• выбор начальной и коррекция последующих доз ЭСП должны определяться для каждого больного индивидуально с учетом уровня, целевого значения и скорости повышения Hb, а также клинической картины заболевания;

Таблица 11

Рекомендованные интервалы мониторингования побочных эффектов ИАПФ и АРА II после начала терапии, увеличения дозы или достижения целевого АД

	Начало терапии /увеличение дозы			Достижение целевого АД/ неизменная доза		
	4–12	2–4	≤ 2	24–48	12–24	4–12
Интервал, недель						
АД мм рт.ст.	≥ 120	110–119	< 110	120–129	110–119	< 110
СКФ, мл/мин/1,73м ²	≥ 60	30–59	< 30	≥ 60	30–59	< 30
Раннее снижение СКФ, %	< 15	15–30	> 30	< 15	< 15	≥ 15
К, мэкв/л	≤ 4,5	4,6–5,0	> 5	≤ 4,5	4,6–5,0	> 5

Изменение дозы липид-снижающих препаратов с учетом уровня СКФ

Препарат	Изменение дозы препарата в соответствии с уровнем СКФ (мл/мин/1,73 м ²)			Примечание
	60–90	15–59	< 15	
Аторвастатин	Нет	Нет	Нет	
Флувастатин	Нет данных	Нет данных	Нет данных	
Ловастатин	Нет	↓ до 50 %	↓ до 50 %	
Правастатин	Нет	Нет	Нет	
Симвастатин	Нет данных	Нет данных	Нет данных	
Никотиновая кислота	Нет	Нет	↓ до 50 %	34 % экскретируется почками
Холестирамин	Нет	Нет	Нет	Не всасывается
Безафибрат	↓ до 50 %	↓ до 25 %	Избегать	Может ↑ Кр
Клофибрат	↓ до 50 %	↓ до 25 %	Избегать	Может ↑ Кр
Ципрофибрат	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Может ↑ Кр
Фенофибрат	↓ до 50 %	↓ до 25 %	Избегать	Может ↑ Кр
Гемифиброзил	Нет	Нет	Нет	Может ↑ Кр

• уровень Hb при лечении ЭСП должен контролироваться ежемесячно;

• способ введения ЭСП следует определять стадией ХБП, эффективностью, безопасностью и классом применяемого ЭСП.

– Лечение препаратами железа:

• у пациентов на додиализной стадии ХБП и, находящихся на перитонеальном диализе, препараты железа могут назначаться per os или в/в, для пациентов, находящихся на гемодиализе, в/в введение предпочтительнее;

• для коррекции терапии препаратами железа необходимо контролировать показатели обмена железа, уровень Hb и дозы ЭСП.

– Вводимые дозы препаратов железа должны позволять поддерживать:

• для диализных пациентов – ферритин сыворотки > 200 нг/мл и TSat > 20 %;

• для недиализных пациентов и, находящихся на перитонеальном диализе;

• ферритин сыворотки > 100 нг/мл и TSat > 20 %;

• уровень сывороточного ферритина не должен превышать 100 нг/мл.

Коррекция дислипидемии (ДЛП) [24]

Выявление ДЛП.

Все больные ХБП должны быть обследованы на наличие ДЛП с определением липидного профиля (ЛП) натошак: общий холестерин (ОХС), липопротеины низкой плотности (ЛНП), липопротеины высокой плотности (ЛВП) и триглицериды (ТГ).

Лечение ДЛП.

Больным > 18 лет ХБП стадии 5 и уровнем ТГ натошак $\geq 5,65$ ммоль/л показана коррекция образа жизни и, при необходимости, препараты, снижающие содержание ТГ.

Больным > 18 лет ХБП стадии 5 и уровнем ЛНП $\geq 2,59$ ммоль/л, показана терапия для снижения ЛНП до < 2,59 ммоль/л.

Больным > 18 лет с ХБП стадии 5 и уровнем ЛНП < 2,59 ммоль/л, ТГ натошак $\geq 2,26$ ммоль/л

и холестерином-не-ЛВП (ХСЛВП) $\geq 3,36$ ммоль/л, показана терапия для снижения ХС-не-ЛВП до < 3,36 ммоль/л.

При использовании липид-снижающих препаратов у больных с нарушением функции почек требуется коррекция доз с учетом СКФ (таблица 12).

Функция почек в особых ситуациях

Артериальная гипертензия

Первичная АГ. Несмотря на доступные сегодня возможности антигипертензивной терапии (АГТ), среди причин стойкого ухудшения функции почек в общей популяции лидирующие позиции сохраняет первичная АГ. Снижение СКФ до уровня < 60 мл/мин в течение ~ 14 лет наблюдения регистрируется у 14,6 % пациентов, страдающих АГ. Гипертоническая нефропатия почти всегда формируется параллельно с поражением других органов-мишеней: уменьшение величины клиренса эндогенного Кр на одно стандартное отклонение сопряжено с повышением риска гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) и атеросклеротического поражения сонных артерий на 43 %.

Незначительное повышение Кр сыворотки – 115–133 мкмоль/л (1,3–1,5 мг/дл) у мужчин, 107–124 мкмоль/л (1,2–1,4 мг/дл) у женщин, СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² и/или МАУ относит пациента к категории высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [18,19]. У больных АГ выявление этих отклонений является признаком субклинического поражения органов-мишеней (ПОМ). Кр сыворотки > 133 мкмоль/л (1,5 мг/дл) у мужчин, > 124 мкмоль/л (1,4 мг/дл) у женщин, снижение СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² и/или протеинурия (отношение Ал/Кр > 300 мг/г) свидетельствуют об очень высоком риске развития ССО.

Повышенное нормальное АД (130–139/85–89 мм рт.ст.) предрасполагает к развитию МАУ: вероятность ее у этой категории пациентов увеличивается в 2,13 раза по сравнению со строго нормо-

тензивными. Рост среднего АД на 10 мм рт.ст. увеличивает риск возникновения МАУ в 1,41 раза, САД — в 1,27 раза, диастолического АД (ДАД) — в 1,29 раза. Повышение АД, особенно САД, является одной из наиболее значимых популяционных детерминант МАУ. У пациентов с АГ, не сочетающейся с инсулинорезистентностью (ИР) или СД-2, МАУ отражает гипертоническое поражение почек, конечным этапом которого станет глобальный нефроангиосклероз. У больных АГ следует отслеживать динамику МАУ при назначении АГТ. МАУ необходимо оценить после достижения адекватного контроля АД.

АГ при стенозе почечных артерий.

Атеросклеротическая реноваскулярная гипертензия (РВГ) — атеросклеротический стеноз почечных артерий — ишемическая болезнь почек (ИБП) занимает заметное место в структуре причин необратимого ухудшения почечной функции, особенно у пожилых. Больным атеросклеротической РВГ присуще сочетание сердечно-сосудистых ФР; характерна высокая частота курения. “Почечные” неблагоприятные последствия курения не исчерпываются только атеросклеротическим поражением почечных артерий: у курильщиков наблюдают неблагоприятную перестройку внутрипочечной гемодинамики с генерализованным нарушением микроциркуляции (МЦ), активацию процессов фиброгенеза и тромбогенеза в структурах ткани почки; поэтому курение рассматривают самостоятельным ФР ХБП.

Метаболический синдром

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что именно сердечно-сосудистые ФР являются ключевыми с точки зрения формирования предрасположенности к стойкому ухудшению функции почек. Скринингу на наличие умеренной ПН подлежат те лица, у которых необходим прицельный поиск ССЗ, особенно у страдающих МС, который увеличивает вероятность развития ХБП не менее чем в 2,6 раза. Изучение взаимосвязей ХБП с МС позволяет утверждать, что высокая распространенность снижения СКФ в общей популяции определяется главным образом нефропатиями обменного генеза — диабетической, уратной, ассоциированной с ожирением, а также гипертоническим нефроангиосклерозом. Факторы, приводящие к их развитию, во многом связаны с особенностями образа жизни; их своевременное и, по возможности, полное устранение — один из основных подходов к глобальной профилактике ХПН. Ожирение, особенно абдоминальное, — самостоятельный ФР необратимого ухудшения функции почек: рост индекса массы тела (ИМТ) на 10 % увеличивает вероятность стойкого уменьшения СКФ в 1,27 раза.

Хроническая сердечная недостаточность

Хорошо известна высокая частота снижения СКФ при ХСН. Само по себе ухудшение фильтра-

ционной функции почек при ХСН увеличивает риск смерти у больных как с умеренным, так и с выраженным снижением фракции выброса (ФВ) ЛЖ. При сниженной систолической функции ЛЖ риск смерти пациентов при наличии ПН возрастает в 3,8 раза, при неизменной систолической функции — в 2,9 раза. В когорте лиц, включенных в три ветви хорошо известного исследования CHARM (Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity), снижение СКФ увеличивало частоту смерти и госпитализаций, связанных с ХСН.

У больных с ХСН нередко наблюдают дальнейшее нарастание уровня сывороточного Кр после назначения ИАПФ. Именно нарушение функции почек в наибольшей степени ограничивает возможность применения этого класса препаратов у больных с ХСН, что всегда приводит к значительному снижению эффективности лечения последней, особенно с позиции улучшения долгосрочного прогноза. Следует подчеркнуть высокий риск дальнейшего ухудшения функции почек при ХСН, обусловленной назначением ИАПФ в больших дозах без должного контроля Кр и калия сыворотки, передозировкой петлевых или тиазидных диуретиков, применением некоторых антибактериальных препаратов, рентген-контрастных агентов, а также нестероидных противовоспалительных препаратов, что делает необходимым мониторинг СКФ при ХСН.

При выраженных нарушениях сократимости миокарда ЛЖ снижение СКФ, как правило, совпадает с появлением другого неблагоприятного маркера — роста концентрации натрийуретических пептидов в плазме.

Острый коронарный синдром (ОКС) и инфаркт миокарда (ИМ)

При анализе большой (n=130099) группы пожилых больных острым ИМ (ОИМ) было установлено, что смертность в течение первого года среди больных с сохранной функцией почек составляет 24 %; при умеренном (Кр сыворотки 1,5–2,4 мг/дл) нарушении функции почек — 46 %; при величине сывороточного Кр 2,5–3,9 мг/дл — 66 % (p<0,001 при сравнении с пациентами без нарушений функции почек). Таким образом, умеренное снижение функции почек увеличивает риск смерти в течение первого года с момента развития ОИМ в ~ 2 раза. Смертность в период госпитализации, обусловленной ОИМ, не превышает 2 % в группе без ПН, но увеличивается уже в 3 раза при умеренном снижении клиренса Кр, а при ТХПН — в 15 раз. Результаты объединенного анализа регистров больных ОИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ исследования: Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI-10, TIMI-14 и InTIME-II) свидетельствуют о том, что стойкое ухудшение функции почек обуславливает рост частоты сердечно-сосудистой смер-

ти на 52 %. Смертность больных ОИМ в течение первых 30 дней при наличии умеренного нарушения функции почек более чем в 4 раза превосходила таковую у пациентов с нормальным Кр —16,1 % vs 3,4 % ($p<0,001$). Нарастание сывороточной концентрации Кр на $\geq 0,5$ мг/дл в течение суток в период госпитализации, связанной с ОИМ, существенно увеличивает риск смерти в течение последующих 12 мес.

Стойкое снижение СКФ ухудшает прогноз и при остром коронарном синдроме (ОКС). По данным канадского регистра GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) ($n=11774$) у больных ОИМ с подъемом сегмента ST, не Q-ИМ и нестабильной стенокардией, СКФ в диапазоне 30–60 мл/мин увеличивала риск смерти в 2,09 раза; при СКФ <30 мл/мин вероятность неблагоприятного исхода возрастала в ~ 4 раза.

При ОКС без подъема ST ($n=13307$) у пациентов, участвовавших в исследованиях TIMI, сниженная СКФ способствовала росту смертности в течение первых 30 дней на 19 %, в течение первых 6 мес. — на 16 %. Увеличение частоты смерти при ОКС у больных с нарушением функции почек может быть частично связано с неадекватными обследованием и лечением — им значительно реже, чем пациентам с нормальным Кр сыворотки, проводят коронароангиографию и при выписке из стационара назначают аспирин и β -адреноблокаторы (β -АБ).

ПН предрасполагает к неблагоприятным исходам процедур реваскуляризации миокарда. Смертность после аортокоронарного шунтирования (АКШ) в группе со сниженной СКФ на 44 % выше

по сравнению с пациентами с сохранной почечной функцией. Анализ больных ($n=483914$), подвергшихся АКШ в течение 3,5 лет (07.2000г– 12.2003г) свидетельствует о том, что интраоперационная смертность при наличии стойкого ухудшения функции почек возрастает более чем в 7 раз. Последнее способствует также развитию острого нарушения мозгового кровообращения в послеоперационном периоде. Влияние СКФ на смертность больных, перенесших АКШ, остается значимым при сниженной ФВ ЛЖ и при длительном (>15 лет) наблюдении за ними.

Заключение

Высокая распространенность стойкого снижения СКФ и неблагоприятный общий прогноз, свойственный этой категории лиц, определяют необходимость раннего выявления и, по возможности, предупреждения ХПН. Очевидна актуальность попыток популяционного подхода к профилактике прогрессирующего необратимого ухудшения функции почек и связанных с ним осложнений, прежде всего, ССО. Констатация снижения СКФ требует активного отношения к предрасполагающим факторам, которые во многом аналогичны известным при ССЗ. Добиться увеличения продолжительности активной жизни этой категории больных возможно лишь при устранении обменных нарушений, курения, АГ, при постоянном приеме лекарственных препаратов, если необходимо — патогенетическом лечении диагностированных хронических нефропатий.

Основные клинические исследования у больных с нарушением функции почек

Название исследования	Дизайн, длительность наблюдения	Группа наблюдения	Режимы лечения	Основной результат
Недиабетическое нарушение функции почек				
AASK African American Study of Kidney Disease and Hypertension	Двойное слепое, 3 года	Гипертоническая нефропатия и протеинурия, $n=1094$ (афро-американцы), исходно СКФ 20–65 мл/мин на 1,73 м ²	Амлодипин 5–10 мг/сут. Рамиприл 2,5–10 мг/сут. Метопролола сукцинат 50–200 мг/сут. Целевой уровень среднего АД в ≤ 92 мм рт.ст. или 102–107 мм рт.ст.	Преимущество ИАПФ по сравнению с АК и недостаточная эффективность β -АБ по сравнению с ИАПФ и АК в отношении замедления прогрессирования ПН у пациентов с гипертонической нефропатией и протеинурией. Не отмечено дополнительных благоприятных эффектов более жесткого контроля АД
COOPERATE Combination treatment of angiotensin II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease	Двойное слепое, одноцентровое, 3 года	Недиабетическое нарушение функции почек, $n=301$, 18–70 лет, Кр сыворотки 133–398 мкмоль/л или СКФ 20–70 мл/мин на 1,73 м ²	Трандолаприл 4 мг/сут. Лозартан 100 мг/сут. Трандолаприл 4 мг/сут. + лозартан 100 мг/сут.	Комбинированная терапия лозартаном и трандолаприлом безопасна и замедляет прогрессирование недиабетической ПН сопоставимо с монотерапией лозартаном или трандолаприлом.
ESPIRAL Effects of antihypertensive treatment on progression of renal insufficiency	Открытое, 3 года	Недиабетическое нарушение функции почек (гломерулонефрит 31 %, нефросклероз 26 %, поликистоз почек 19 %), $n=241$, Кр 1,5–4,0 мг/дл и АД $\geq 140/90$ мм рт.ст.	Фозиноприл 10–30 мг/сут. Нифедипин GITS 30–60 мг/сут.	Преимущество ИАПФ по сравнению с АК в отношении замедления скорости прогрессирования ПН

Основные клинические исследования у больных с нарушением функции почек (продолжение)

Название исследования	Дизайн, длительность наблюдения	Группа наблюдения	Режимы лечения	Основной результат
NEPHROS	Открытое, 2 года	Недиабетическая нефропатия и АГ, n=158	Рамиприл 1,25–5 мг/сут. Фелодипин 2,5–5 мг/сут. Рамиприл 1,25–5 мг/сут. + фелодипин 2,5–5 мг/сут. дополнительно к исходной терапии диуретиками и β-АБ	Преимущество добавления комбинации ИАПФ и АК по сравнению с фелодипином.
REIN The Ramipril Efficacy In Nephropathy	Двойное слепое, плацебо-контролируемое, 3 года	Недиабетическая нефропатия и АГ, n=352 пациента, с протеинурией ≥ 1 г/сут. и клиренсом Кр 20–70 мл/мин.	Рамиприл 1,25–5 мг/сут. Плацебо	ИАПФ замедляет прогрессирования ПН.
VVANNTT Verapamil versus amlodipine in proteinuric non-diabetic nephropathies treated with trandolapril	Двойное слепое, 12 мес.	Недиабетическая нефропатия, протеинурия ≥ 2 г/сут., Кр < 3 мг/дл или клиренс Кр ≤ 20 мл/мин, АД > 125/75 мм рт.ст.	Трандолаприл 2 мг/сут. + верапамила 180 мг/сут. Трандолаприл 2 мг/сут. + амлодипин 5 мг/сут.	Дополнительное назначение АК к ИАПФ не приводит к увеличению антипротеинурического эффекта
Диабетическое нарушение функции почек				
IDNT Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial	Двойное слепое, плацебо-контролируемое, 2,6 года	Диабетическая нефропатия, n=1715	Ирбесартан 75–300 мг/сут. Амлодипин 2,5–10 мг/сут. Плацебо	АД-независимый нефропротективный эффект АРА II
RENAAL Reduction of End Points In NIDDM (Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus) with Angiotensin II Antagonist Losartan	Двойное слепое, плацебо-контролируемое, 3,4 (2,3–4,6) года	СД-2 и нефропатия, n=1513	Лозартана 50–100 мг/сут. Плацебо	АРА II замедляет прогрессирование нарушения функции и уменьшает риск госпитализаций по поводу СН
IRMA II Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study II	Двойное слепое, плацебо-контролируемое, 2 года	СД-2, МАУ, АГ, n=590	Ирбесартан 150 мг/сут. Ирбесартан 300 мг/сут. Плацебо	АД-независимый, дозо-зависимый нефропротективный эффект АРА II
MICRO-HOPE Microalbuminuria, Cardiovascular and Renal Outcomes in the Heart Outcomes Prevention Evaluation	Двойное-слепое, плацебо-контролируемое, 4 года	СД-2 с и без нефропатии, n=3577 Исходно МАУ n=1140	Рамиприл 10 мг/сут. Плацебо	Эффективность ИАПФ в предупреждении развития и прогрессирования нефропатии у больных СД-2
CALM Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria study	Двойное слепое, 24 недели	АГ, СД-2 и МАУ n=199	Кандесартан 16 мг/сут. Лизиноприл 20 мг/сут. Кандесартан 16 мг/сут. + лизиноприл 20 мг/сут.	Двойная блокада ренин-ангиотензиновой системы более эффективна в отношении снижения АД и уменьшения МАУ у больных СД-2
MARVAL Microalbuminuria Reduction with Valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure independent effect.	Двойное слепое с активным контролем, 24 недели	СД-2 и МАУ n=332	Валсартан 80 мг/сут. Амлодипин 5 мг/сут.	АД-независимый нефропротективный эффект АРА II. Преимущество АРА II по сравнению с АК
NESTOR Natrilix SR vs Enalapril Study in Type 2 Diabetic Hypertensives with Microalbuminuria	Двойное слепое, 52 недели	СД-2, АГ и воспроизводимая МАУ n=570	Индапамид SR 1,5 мг/сут. Эналаприл 10 мг/сут.	Сопоставимая эффективность тиазидоподобного диуретика и ИАПФ в отношении снижения МАУ
BENEDICT Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial	Двойное слепое, плацебо-контролируемое, 3 года	СД-2 и АГ без МАУ n=1204	Трандолаприл 2 мг/сут. Верапамил 180 мг/сут. Трандолаприл 2 мг/сут. + верапамил 180 мг/сут. Плацебо	ИАПФ в монотерапии и в комбинации с АК снижает риск развития МАУ у больных СД-2 и АГ
Диабетическое и недиабетическое нарушение функции почек				
AIPRI The Angiotensin-converting-enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study	Двойное слепое, плацебо-контролируемое, 3 года	Недиабетическое и диабетическое нарушение функции почек n=583, исходный уровень Кр от 1,5 до 4,0 мг/дл и клиренс Кр (в 24-часовой порции мочи) 30–60 мл/мин.	Беназеприл 10 мг/сут. Плацебо	ИАПФ замедляет прогрессирование нарушения функции почек различного происхождения. Антипротеинурический эффект ИАПФ

Название исследования	Дизайн, длительность наблюдения	Группа наблюдения	Режимы лечения	Основной результат
MDRD The Modification of Diet in Renal Disease	Проспективное, рандомизированное, 2,2 года	Недиабетическое и диабетическое нарушение функции почек n=840, исходный уровень Кр сыворотки 1,2–7,0 мг/дл (106–619 мкмоль/л) для женщин и 1,4–7,0 мг/дл для мужчин (124–619 мкмоль/л) или клиренс Кр < 70 мл/мин. 724 пациента (86 %) имели АГ.	Обычный контроль АД (среднее АД ≤ 107 мм рт.ст. для пациентов ≤ 60 лет и ≤ 113 мм рт.ст. для пациентов > 60 лет). Строгий контроль АД (среднее АД ≤ 92 мм рт.ст. для пациентов ≤ 60 лет и ≤ 98 мм рт.ст. для пациентов > 60 лет).	Протеинурия – независимый ФР прогрессирования ПН. Преимущество более жесткого контроля АД для замедления прогрессирования протеинурии

Литература

- Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. Кардиоренальный синдром (почечный фактор и повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний). Клин фармакол тер 2002; 11(3): 16–8.
- Мухин Н.А., Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. и др. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. Тер архив 2004; 6: 39–46.
- Мухин Н.А. Снижение скорости клубочковой фильтрации – общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза Тер архив 2007; 6: 5–10.
- Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Hypertension 2003; 42: 1050–65.
- Vassalotti JA, Stevens LA, Levey AS. Testing for chronic kidney disease: a position statement from the National Kidney Foundation. Am J Kidney Dis 2007; 50(2): 169–80.
- 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.
- Moe S, Drueke T, Cunningham J, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 2005; 67: 2089–100.
- European Best Practice Guidelines for Haemodialysis. Part I. Nephrol Dial Transplant 2002; 17(Suppl 7): 7–15.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976; 16: 31–41.
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med 1999; 130: 461–70.
- Stevens AL, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing Kidney Function – Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate. N Engl J Med 2006; 354: 2473–83.
- Seliger SL, DeFilippi C. Role of Cystatin C as a Marker of Renal Function and Cardiovascular Risk Medscape 26 Oct 2006. www.medscape.com
- Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. Am J Kidney Dis 2002; 40: 221–6.
- Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. Проблема хронической болезни почек в современной медицине. Артер гипертенз 2006; 12(3): 185–93.
- Шилов Е.Н., Фомин В.В., Швецов М.Ю. Хроническая болезнь почек. Тер архив 2007; 6: 75–8.
- Томилина Н.А., Бигбов Б.Т. Эпидемиология хронической почечной недостаточности и новые подходы к классификации и оценке тяжести хронических прогрессирующих заболеваний почек. Тер архив 2005; 6: 87–92.
- Brosius FC III, Hostetter TH, Kelepouris E. et al. AHA Science advisory on detection of kidney disease in patients with or at increased risk of cardiovascular disease. Circulation 2006; 114: 1083–7.
- Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Приложение к журналу Кардиоваск тер профил 2004; 4.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2007; 25: 1105–87.
- National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis 2007; 49 (Suppl 2): S1–180.
- K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2004; 43(5 Suppl 1): S1–290.
- Locatelli F, Aljamo P, Barany P, et al. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant 2004; 19(Suppl 2): ii1–47.
- National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis 2006; 47(Suppl 3): S1–146.
- K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis 2003; 41(Suppl 4): S1–92.

Поступила 06/05–2008