

Проблема хронической болезни почек в современной медицине

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

Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия.

Резюме

В обзоре представлена концепция хронической болезни почек (ХБП) в современной нефрологии. Обсуждаются новые данные о структуре факторов риска развития дисфункции почек и кардиоренальных отношениях. Подчеркивается необходимость одновременного проведения мероприятий по кардио- и ренопротекции.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, факторы риска, кардиоренальный континуум, превентивный подход.

The problem of chronic kidney disease in current medicine

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

Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences.

Resume

The review describes a conception of chronic kidney disease (CKD) in contemporary nephrology. Recent data on risk factors of renal dysfunction development and cardiorenal relations are discussed. It is emphasized the need of combine prevention of cardiovascular disease and CKD progression.

Key words: chronic kidney disease, risk factors, cardiorenal continuum, prevention.

Основания появления концепции хронической болезни почек. До последнего времени отсутствовали не только общепринятые рубрики различных стадий прогрессирования патологического процесса в почках, приводящего к тем или иным нарушениям их функции, но и одинаково понимаемая терминология в данной области. Особенно актуальной эта проблема была для зарубежных (англоязычных) нефрологов, которые для обозначения понятий, связанных с незначительным или умеренным снижением функции почек использовали около двух десятков терминов.

Активно разрабатываемый в современной нефрологии превентивный подход помимо создания целого комплекса мер потребовал выработки и новых ориентиров, которые позволяли бы правильно выбирать те или иные вмешательства соответственно этапу развития заболевания [1]. Как мы уже сообщали ранее [2], все это требовало выработки общего языка, в котором давались бы принятые всем нефрологическим сообществом трактовки самых основополагающих понятий клинической нефрологии. Было необходимо выделить критерии, позволяющие по сходным принципам оценивать тяжесть заболевания, функциональное состояние почек, прогноз и планировать те или иные лечебные воздействия. Общепризнанная трактовка тяжести поражения почек требовалась и для решения медико-социальных и медико-экономических проблем. Только на основе единых подходов и единой терминологии можно проводить адекватную оценку заболеваемости и распространенности тех или иных болезней, составлять соответствующие региональные и национальные регистры пациентов и на

этой основе рассчитывать потребность в соответствующих методах лечения, а также планировать необходимые затраты.

Решение этих проблем было предложено в начале XXI века Национальным Почечным Фондом США (National Kidney Foundation – NKF) в результате аналитической работы большой группы экспертов, включая специалистов в области нефрологии, детской нефрологии, эпидемиологии, клинической лабораторной диагностики, диетологии, социальной деятельности, геронтологии, а также семейной медицины. Был проведен анализ многочисленных публикаций по вопросам диагностики и лечения заболеваний почек, прогностической роли ряда показателей, терминологических понятий и предложено понятие *хронической болезни почек* (ХБП – chronic kidney disease – CKD).

Определение и классификация ХБП. Согласно определению под ХБП понимают «наличие повреждения почек или снижения уровня функции почек в течение трех месяцев или более, независимо от диагноза» [3]. Критерии диагноза ХБП достаточно просты и включают: 1) наличие морфологических признаков изменений почек или соответствующих изменений при лабораторных или визуализирующих методах исследования; 2) снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м² в течение трех и более месяцев, вне зависимости от наличия или отсутствия других признаков повреждения почек.

Предложенная NKF классификация ХБП включает пять стадий в зависимости от выраженности снижения функции почек (таблица).

КЛАССИФИКАЦИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК (NKF)

Стадия	Характеристика	СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	Рекомендуемые мероприятия
-	Повышенный риск ХБП	≥ 90	Регулярный скрининг ХБП, мероприятия по снижению риска
I	Поражение почек с нормальной или повышенной СКФ	≥ 90	+ Диагностика и лечение основного заболевания для замедления темпов прогрессирования и снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений
II	Повреждение почек с умеренным снижением СКФ	60-89	+ Оценка скорости прогрессирования
III	Средняя степень снижения СКФ	30-59	+ Выявление и лечение осложнений
IV	Выраженная степень снижения СКФ	15-29	+ Подготовка к заместительной почечной терапии
V	Почечная недостаточность	< 15 или ЗПТ	+ заместительная почечная терапия (при наличии осложнений)

Примечание. ЗПТ – заместительная почечная терапия.

Оценка тяжести (стадия) ХБП осуществляется по величине снижения уровня СКФ – параметра наиболее полно и просто (в виде одного конкретного числового значения) отражающего глобальную функцию почек. СКФ – не только показатель, характеризующий процесс образования гломерулярного ультрафильтрата и вторичной мочи, его снижение отчетливо сопряжено с развитием и прогрессированием и экскреторных и неэкскреторных проявлений почечной дисфункции.

Концентрация креатинина в сыворотке крови или СКФ? Важно отметить и то, что именно расчетная СКФ должна быть использована для диагностики ХБП по международным рекомендациям, но не более привычная многим практическим врачам концентрация сывороточного креатинина (Scr) [3], что связано с нелинейным характером зависимости Scr от уровня СКФ. При высоких значениях СКФ даже значительные колебания этого параметра должны вызывать сравнительно небольшие изменения Scr. На практике это проявляется, в частности, тем, что значения Scr, соответствующие границам нормы, могут ассоциироваться со снижением СКФ более чем на 50% [4].

«Золотым стандартом» измерения СКФ, по-прежнему, остаются трудоемкие клиренсовые методики. Вместе с тем, для широкой практической работы вполне могут быть использованы и весьма простые способы расчета клиренса креатинина или СКФ, позволяющие обходиться только измерениями сывороточных показателей без сбора суточной мочи. Обоснованным считается применение формул D. W. Cockcroft и M. H. Gault [5] или MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) [6]. Последняя позволяет оценивать величину СКФ, исходя из концентраций креатинина, мочевины и альбумина в сыворотке крови, возраста, пола и расы пациента. Предложен и упрощенный вариант уравнения MDRD, который требует знания только концентрации сывороточного креатинина, возраста, пола и расы больного.

ХБП, терминальная почечная недостаточность и «конечная стадия болезни почек» (end-stage renal

disease). Очевидно, что принятие концепции ХБП должно резко ограничить применение термина «хроническая почечная недостаточность». В классификации NKF словосочетание «почечная недостаточность» осталось только в качестве синонима V стадии ХБП (см. таблицу). В то же время в англоязычной нефрологической литературе большое распространение получило название «конечная стадия болезни почек» (*end-stage renal disease*), поэтому было признано целесообразным сохранить возможность употребления этого термина. Этим словосочетанием обозначают случаи, подвергающиеся терапии различными методами диализа или с помощью трансплантации вне зависимости от уровня функции почек [3]. Эквивалентом термина «конечная стадия болезни почек» является широко употребляемое в отечественной медицине понятие «терминальная почечная недостаточность» (ТПН), которое должно включать больных, как уже получающих ЗПТ, так и пациентов с V стадией ХБП, которым заместительное лечение еще не начато или которым оно не проводится в силу организационных проблем.

ХБП и этиология повреждения почек. Понятие ХБП является надпочечным, однако не отменяет этиологического подхода к диагностике и терапии конкретного заболевания почек [3]. С другой стороны, ХБП не является формальным объединением хронических повреждений почек различной природы, как нередко полагают некоторые критики данной концепции. Причины выделения этого понятия гораздо глубже. Они базируются на единстве основных патогенетических механизмов прогрессирования патологического процесса в почечной ткани, общности многих факторов риска развития и прогрессирования заболевания и вытекающих отсюда способов терапии, первичной и вторичной профилактики. При этом особое внимание уделяется так называемым «неммунным» факторам (функционально-адаптивным, метаболическим и др.). Такие механизмы в той или иной степени действуют при хронических поражениях почек любой этиологии, значимость их

возрастает по мере уменьшения количества действующих нефронов, и именно эти факторы во многих случаях, в большей степени, чем этиология исходного процесса, определяют прогноз дисфункции почек [7-10].

В практическом отношении следует понимать, что в случае наличия определенного диагноза почечной патологии, например, «гломерулонефрит» или «диабетический гломерулосклероз», добавление к диагнозу аббревиатуры ХБП служит для уточнения представления о степени выраженности дисфункции почек. В случае же временной неопределенности конкретных причин повреждения почек или отсутствия возможности/необходимости установить этиологический диагноз, употребление термина «ХБП» с уточнением стадии позволяет определить подходы к оценке прогноза и объему лечебных мероприятий.

Эпидемиологические аспекты ХБП. Согласно данным World Health Report 2000 и Global Burden Disease (GBD) project заболевания почек и мочевых путей ежегодно приводят к смерти примерно 850000 человек и обеспечивают 15010167 случаев стойкой утраты трудоспособности и занимают только 12-е место как причина смерти и 17-е как причина стойкой утраты трудоспособности. При этом есть все основания полагать, что истинная распространенность и заболеваемость хронической болезнью почек, по крайней мере, в несколько раз недооценена [11]. Так, в исследовании NHANES [12] было продемонстрировано, что распространенность дисфункции почек достигает 5% в общей популяции. Дальнейший анализ этой проблемы (исследование NHANES III и данные USRDS) показал, что среди 15625 лиц в возрасте 20 лет и более, вошедших в программу, распространенность ХБП составила 11%. При экстраполяции этих данных на население США число больных с ХБП составляет 19.2 млн. человек (!). Из них у 3.3% отмечалась ХБП I стадии (персистирующая альбуминурия с нормальной СКФ), 3.0% – ХБП II стадии (персистирующая альбуминурия и СКФ 60-89 мл/мин), 4.3% – ХБП III стадии (СКФ 30-59 мл/мин). 0.4 % популяции по данным USRDS имеют 4 и 5 стадии ХБП, из них 400,000 находятся в непосредственной близости от диализа, а 300,000 уже получают ЗПТ [13].

Результаты этого исследования также продемонстрировали, что помимо АГ и СД, одним из ключевых предикторов развития ХБП является возраст, а у каждого десятого старше 65 лет даже в отсутствие повышения АД и гипергликемии определяется ХБП III-V стадий [13]. В целом, можно полагать, что характерное для развитых стран общее постарение населения и увеличение числа больных с системной сосудистой патологией существенно сказывается на увеличении распространенности ХБП [14], а расчеты показывают, что до 40% взрослого населения имеет повышенный риск развития почечной дисфункции [15].

Значительная распространенность ХБП касается и других регионов планеты, в том числе, европейского континента [16], Австралии [17], Японии [18]. Опубликованы результаты первых исследований по скринингу ХБП в РФ, продемонстрировавшие, что данная проблема актуальна и для национального здравоохранения [19-22].

Рост распространенности ХБП неизбежно ведет к увеличению числа больных, получающих ЗПТ [14]. По

некоторым оценкам к концу прошлого столетия около миллиона человек во всем мире получали лечение тем или иным видом диализа, а число больных, нуждающихся в начале этой терапии, составляло, примерно, четверть миллиона в год [23].

При этом предполагается, что число больных, достигающих ТПН, возрастает почти экспоненциально [24], а количество больных на ЗПТ к 2010 году достигнет 2000000. Организационные и финансовые проблемы стали серьезными даже для высокоразвитых стран. Расходная часть бюджета Medicare, направляемая на обеспечение ЗПТ, достигает 5%, тогда как доля этих пациентов составляет всего 0,7% от общего числа больных, охваченных данной системой [25]. В Европе в 1994 г. доля общего бюджета здравоохранения, направляемая на обслуживание пациентов на ЗПТ, варьировалась от 0,7% до 1,8%, а доля больных с ТПН от 0,022% до 0,04% от общей численности населения [26].

Факторы риска ХБП. В концепции ХБП важное значение придается определению факторов риска развития и прогрессирования хронического патологического процесса в почечной ткани. Только при учете таких факторов, оценки их значимости и модифицируемости можно эффективно осуществлять меры первичной и вторичной профилактики хронических заболеваний почек. Существенное влияние на развитие и прогрессирование хронических заболеваний почек в той или иной популяции может оказать ряд факторов. К ним относятся распространенность некоторых инфекций, прием ряда лекарственных препаратов, алкоголь и курение, состояние окружающей среды, климат, характер и традиции питания, генетические особенности популяций и др. [1, 2, 27-29]. Однако, наиболее интересным является то, что многие факторы, ассоциирующиеся с развитием дисфункции почек, одновременно являются и «традиционными» сердечно-сосудистыми факторами риска, среди которых – артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), мужской пол, дислипидемия, ожирение, метаболический синдром, табакокурение.

Сахарный диабет и артериальная гипертензия. Диабетическая нефропатия является, пожалуй, наиболее изученной моделью повреждения почек на фоне системных метаболических и сосудистых изменений у больных СД, детально описана и не требует здесь специального обсуждения. Вместе с тем, следует подчеркнуть, что это состояние – одна из лидирующих причин развития ТПН [30].

Роль артериальной гипертензии (АГ), как одного из важнейших факторов риска развития и механизма прогрессирования ХБП в настоящее время также не вызывает сомнений. Однако, не только тяжелая, неконтролируемая гипертензия может приводить к развитию гломерулосклероза и смерти больных от почечной недостаточности, как это традиционно было принято считать [31]. В недавно законченных крупномасштабных исследованиях HOT (Hypertension Optimal Treatment Study) и INSIGHT (Intervention as a Goal in Hypertension Treatment) было установлено, что умеренное снижение функции почек (клиренс креатинина < 60 мл/мин, что соответствует III стадии ХБП; см. табл.) у больных с адекватно контролируемой эссенциальной гипертензией отмечается в 13- 30% случаев [32, 33]. Даже «высоконормальное артериальное давление» сопряжено с высо-

ким риском развития ХБП [34]. Поэтому неудивительно, что в США ассоциированная с АГ ТПН является второй по частоте причиной начала ЗПТ, а прирост таких случаев с 1990 по 2001 год составил 50% [35].

В целом же, следует отметить, что постоянный рост заболеваемости ТПН на фоне СД и АГ в последние три декады привел к резкому изменению этиологической структуры популяции больных, получающих лечение диализом и трансплантацией почки. Поражения почек, связанные с системной сосудистой патологией прочно занимают лидирующие позиции при стабильном и относительно низком вкладе в заболеваемость ЗПТ иной почечной патологии [36].

Мужской пол. В настоящее время не осталось никаких сомнений в том, что существуют отчетливые гендерные различия в отношении артериальной гипертензии, распространенности ряда заболеваний почек, течения ХБП и состава больных получающих ЗПТ [37-39]. В конечном итоге, суммарные данные известных клинических и экспериментальных разработок однозначно свидетельствуют о том, что ТПН у мужчин прогрессирует быстрее, чем у женщин [40], хотя, в целом, причина таких отличий ясна далеко не окончательно [37, 40].

Ожирение. В последние годы установлено, что ожирение является независимым фактором риска, предсказывающим развитие терминальной почечной недостаточности в общей популяции [41]. Кроме того, ожирение, особенно, если оно ассоциируется с гипертензией, увеличивает и вероятность выявления и более ранних стадий ХБП [42]. Данные многочисленных экспериментальных исследований связывают развитие гломерулосклероза при ожирении с гиперфильтрацией в нефроне [43]. Возможно, этим объясняется наличие положительной корреляционной зависимости между индексом массы тела и СКФ, выявляемой в эпидемиологических исследованиях [44]. С другой стороны, лечебные меры, направленные на снижение массы тела, приводят к нормализации СКФ [44, 45].

Дислиппротеидемия. Гиперлипидемия ухудшает прогноз любого почечного заболевания, а гиполипидемическая терапия способствует сохранению функции почек [46]. Однако, лишь в последнее время внимание исследователей было обращено на изучение связи между дислиппротеидемией и функциональным состоянием почек у лиц без первичной патологии этого органа. В эпидемиологических исследованиях было установлено, что гиперхолестеринемия [47], гипертриглицеридемия [48] и низкие значения холестерина липопротеидов высокой плотности [47] являются независимыми предикторами снижения функции почек в общей популяции условно здоровых людей.

Метаболический синдром. Вероятность развития ХБП, очевидно, должна возрастать при сочетании нескольких факторов риска. Данное положение, находит подтверждение, например, при метаболическом синдроме. Оказалось, что распространенность ХБП (СКФ < 60 мл/мин) в общей популяции увеличивалась с 0,9%, в случае наличия одного фактора риска, до 9,2%, если присутствовали все пять признаков метаболического синдрома. Соответственно этому распространенность микроальбуминурии возрастала с 4,9% до 20,1% [15]. С другой стороны, имеются данные, свидетельствующие о том,

что значение метаболического синдрома, как одного из потенциальных условий появления ХБП наиболее существенно у сравнительно молодых (моложе 60 лет) людей [49].

Табакокурение. Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что курение это дозозависимый фактор риска снижения СКФ и появления микроальбуминурии [50]. При этом негативное влияние курения на состояние почек имеет место, как у мужчин, так и женщин [34]. Однако, наиболее ярко этот эффект проявляется у курящих гипертоников [51].

Сердечно-сосудистая система и ХБП: кардиоренальный континуум. И в теоретическом и в практическом плане интересен еще один вопрос: о причинно-следственных связях между заболеваниями почек и патологией сердечно-сосудистой системы.

Одним из важных оснований для существенной переоценки взаимоотношений между поражениями почек и сердечно-сосудистой системы послужили данные, впервые полученные в 1974 году и продемонстрировавшие, что более 50% летальных исходов у больных на гемодиализе обусловлено сердечно-сосудистыми осложнениями. В основе этих осложнений лежало атеросклеротическое поражение сосудов [52]. Современные данные говорят о том, что почти 45% летальных исходов в этой популяции пациентов обусловлены поражениями сердечно-сосудистой системы, причем 20% из них представлены острым инфарктом миокарда [35]. Риск смерти вследствие сердечно-сосудистых заболеваний у гемодиализных больных в десятки раз выше, чем в общей популяции [53], что, очевидно, указывает на резкое ускорение процессов сосудистого повреждения у пациентов, получающих ЗПТ. Считается, что причиной этого могут быть дислиппротеидемия, окислительный и воспалительный стрессы, изменения гемодинамики и прочие факторы так или иначе связанные с уремией, или с самой гемодиализной процедурой [54, 55].

Высокая частота кардиоваскулярных заболеваний у больных с V ст. ХБП привлекла внимание к проблеме поражения сердечно-сосудистой системы у больных с начальным и умеренным снижением СКФ, когда уровень креатинина в сыворотке крови "нормален" или только незначительно повышен. В данном плане интересен опыт крупных популяционных исследований. В одном из них (Cardiovascular Heart Study) было установлено, что у лиц 65 лет и старше умеренное снижение функции почек сопровождалось увеличением распространенности артериальной гипертензии (с 36% до 55%), ИБС (с 13% до 26%), сердечной недостаточности (с 3% до 8%). При этом увеличивалась как общая, так и de novo сердечно-сосудистая заболеваемость [56]. В исследовании ARIC (The Atherosclerosis risk in Communities), включавших лиц в возрасте 45- 64 лет, наличие ХБП ассоциировалось с увеличением распространенности ИБС (с 4,4% до 11%), цереброваскулярных заболеваний (с 4,4% до 10%) и сахарного диабета (с 13% до 24%) [56]. Итоги другого проспективного популяционного исследования, проведенного в датском городе Noerg, показали, что у лиц в возрасте от 50 до 75 лет риск сердечно-сосудистой летальности увеличивался на 26% на каждые 5 мл/мин снижения СКФ. Это соответствует почти

двукратному увеличению смертности от сердечно-сосудистой патологии при снижении базальной СКФ на 20 мл/мин [57]. Наконец, недавно опубликованы результаты швейцарских исследователей (SAPALDIA – Swiss Cohort Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adult). Это наблюдение показало значительное увеличение частоты встречаемости факторов риска развития кардиоваскулярной патологии, как у мужчин, так и женщин, при снижении СКФ или увеличении уровня сывороточного креатинина [58].

Существуют и другие доказательства важной роли состояния почек в детерминации вероятности развития кардиоваскулярных осложнений у больных, не имеющих явной первичной ренальной патологии. В частности J. Segura и соавт. [59] нашли, что снижение клиренса креатинина менее 60 мл/мин ассоциируется с отчетливым увеличением нежелательных сердечно-сосудистых последствий у пациентов с эссенциальной гипертензией. Приведенные данные согласуются и с результатами ряда других исследований, подтвердивших, что ухудшение функционального состояния почек у гипертензивных больных связано с ухудшением сердечно-сосудистого прогноза [60].

В свою очередь, анализ результатов исследования HOPE навел на мысль о нарастании кардиоваскулярных рисков у больных с сосудистым атеросклерозом по мере повышения уровня сывороточного креатинина [60]. Аналогичным образом, имеющиеся сведения дают основания полагать, что, по крайней мере, ближайший прогноз у больных с различными вариантами острого коронарного синдрома зависит от исходного состояния функции почек [61–63].

Обнаружено также, что вероятность развития сердечной недостаточности после острого инфаркта миокарда во многом определяется более низкими исходными величинами СКФ [64].

Другим фактором, способствовавшим существенно пересмотру представлений о взаимосвязях между заболеваниями почек и кардиоваскулярной системы, явилось накопление сведений о том, что распространенность и заболеваемость сердечно-сосудистой патологией в популяции почечных больных значительно выше, чем это можно было бы ожидать, исходя из воздействия традиционных для кардиологии факторов риска. Это позволяет расценивать сам факт снижения функции почек в качестве причины ускоренного развития изменений сердечно-сосудистой системы. Последнее обстоятельство, по-видимому, объясняется теми метаболическими и гемодинамическими сдвигами, которые сопутствуют развитию почечной дисфункции и которые обеспечивают в такой ситуации преобладание других факторов риска атерогенеза, называемых в кардиологии нетрадиционными: альбуминурия/протеинурия, системное воспаление, оксидативный стресс, анемия, гипергомоцистеинемия [54].

Протеинурия считается одним из важнейших предикторов прогрессирования ХБП. С другой стороны, показано, что наличие протеинурии в сочетании или без сочетания со снижением СКФ существенно увеличивает летальность у больных перенесших острый инфаркт миокарда [65]. Однако современные данные говорят о том, что наиболее ранним признаком поражения гломе-

рулярного барьера при некоторых заболеваниях, которые в конечном итоге могут привести к почечной недостаточности, например, эссенциальной АГ и СД, задолго до снижения СКФ, является микроальбуминурия (МАУ) [66].

По данным крупных многоцентровых исследований оказалось, что МАУ выявляется у 20–30% лиц с артериальной гипертензией (PREVEND, LIFE), у 25–40% пациентов с диабетом I или II типа (AUSDIAB, DEMAND) и даже у 5–7% лиц в общей популяции условно здорового населения (PREVEND, HAND, AUSDIAB) [54]. Развитие МАУ связано практически со всеми компонентами метаболического синдрома [67] и отмечается при табакокурении [68]. Предполагают, что МАУ отражает наличие в организме генерализированной эндотелиальной дисфункции, лежащей в основе как увеличения риска возникновения и прогрессирования атеросклероза, так и поражения почек с развитием почечной недостаточности [69]. В настоящее время интенсивно изучается вопрос о том, в какой мере микроальбуминурия в общей популяции населения отражает риск формирования ХБП, включая стадию почечной недостаточности. Однако, уже практически нет сомнений в том, что наличие МАУ является грозным признаком и требует начала мероприятий по рено- и кардиопротекции [54].

Воспаление. В настоящее время С-реактивный протеин (С-РП) рассматривается как важный фактор, способствующий развитию кардиоваскулярной патологии [70,71]. Вместе с тем, С-РП считается ранним маркером почечной дисфункции [72], а более высокий уровень этой молекулы ассоциируется с меньшими величинами СКФ у больных с ХБП [73, 74]. В то же время воспалительные реакции, особенно в тубулоинтерстициальном пространстве почек, играют решающую роль в прогрессировании ХБП, даже у больных с неиммунными нефропатиями [75]. Однако роль С-РП в оценке прогноза эволюции ХБП и эффективности проводимой терапии нуждается в уточнении [72].

Анемия. Анемия, как предиктор развития гипертрофии левого желудочка [75] и ИБС [76] ассоциируется с ухудшением качества жизни, ростом кардиоваскулярных осложнений и увеличением частоты госпитализаций у пациентов с ХБП [75]. Развивающаяся вследствие угнетения секреции эритропоэтина и ухудшения снабжения костного мозга железом [77] анемия способствует повышению нагрузки на сердце за счет тахикардии и увеличения ударного объема, что в свою очередь вызывает почечную вазоконстрикцию и задержку жидкости. В конечном итоге формируется замкнутый порочный патогенетический круг, описанный как «кардиоренальный анемический синдром», в котором ЗСН, ХБП и анемия взаимно усугубляют друг друга [78]. В связи с этим, можно ожидать, что лечение анемии должно замедлять прогрессирование как почечных, так и кардиоваскулярных повреждений. Определенные свидетельства в пользу оправданности данного предположения, действительно, были получены в ряде контролируемых и неконтролируемых разработок [75,78].

Гипергомоцистеинемия рассматривается в качестве *потенциального* фактора риска развития атеросклероза, инфаркта миокарда и инсульта в общей популяции, а также становления синдрома «эндотелиальной клеточ-

ной дисфункции» [79-81]. С другой стороны, результаты ряда исследований показали, что усугубление тяжести ХБП ассоциируется с нарастанием частоты выявления гипергомоцистеинемии [82]. Кроме того, есть основания полагать, что гипергомоцистеинемия, сама по себе, может гломерулярные и тубулярные повреждения [83,84].

Описание отдельных звеньев прочной цепи, определяющей неразрывные патогенетические взаимосвязи между повреждениями почек и сердечно-сосудистой системы, можно было бы продолжать и далее. В данном контексте стоит упомянуть активацию внутрипочечной ренин-ангиотензиновой-альдостероновой системы, оксидативный стресс, увеличение синтеза асимметричного диметиларгинина, гиперурикемию, натрийуретические факторы разного происхождения и др. [54, 85].

Таким образом, взаимоотношения дисфункции почек и изменений сердечно-сосудистой системы носят многогранный характер и выстраиваются по типу обратной связи. В этом контексте, с одной стороны, почка может выступать как орган-мишень для действия большинства известных факторов, связанных с сердечно-сосудистыми изменениями; с другой – активно вмешиваться в формирование системных метаболических и сосудистых патологических процессов, являясь активным генератором и традиционных, и нетрадиционных факторов риска, тем самым, замыкая сложный патогенетический круг, определяющий судьбу таких пациентов. Подобный взгляд на взаимообусловленность патологических процессов в сердечно-сосудистой системе и почках, двунаправленность действия факторов риска, клиническая предсказуемость конечных результатов такого сочетания, с одной стороны, позволяет представлять данные взаимоотношения как непрерывную цепь событий, составляющих *кардио-ренальный континуум* [54]

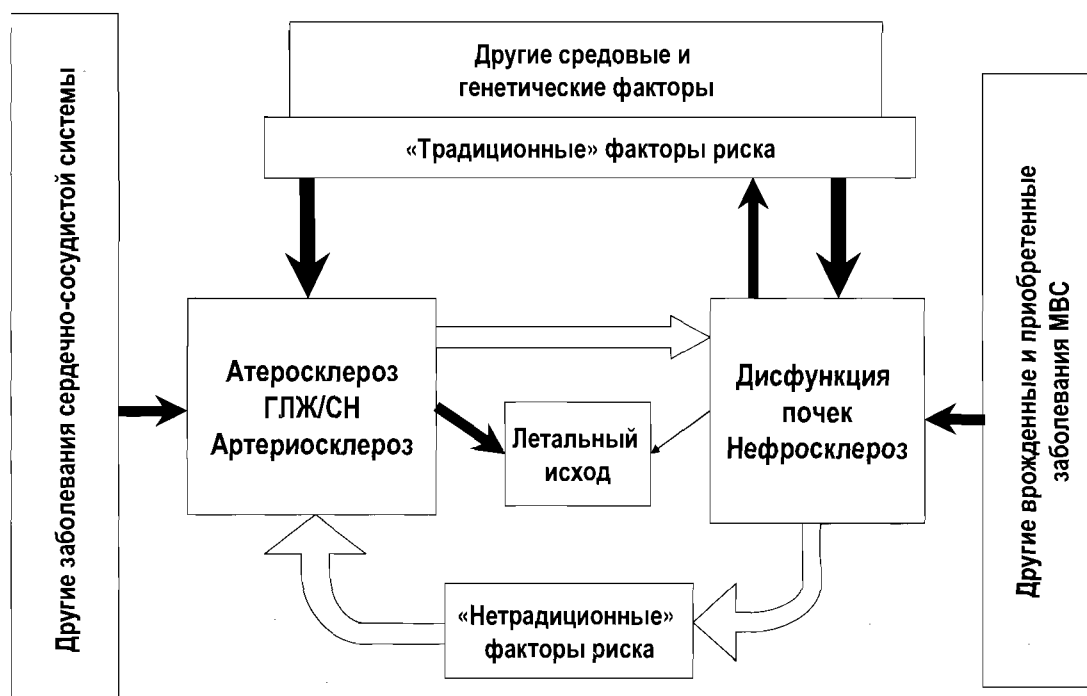
(рисунок), с другой – открывает дополнительные перспективы первичной и вторичной профилактики не только сердечно-сосудистых заболеваний, но и ХБП.

Принципы превентивности и интеграции в современной нефрологии. Уточнение механизмов патогенеза и роли факторов риска дало возможность разработать вполне обоснованные схемы консервативной терапии и подходы к профилактике, позволяющие, в какой-то мере, предупреждать и достаточно эффективно контролировать течение болезни, реально отдалять начало ЗПТ, уменьшать количество летальных осложнений [86-94]. Сейчас появились и несомненные доказательства того, что адекватная почечная терапия у некоторых категорий больных заметно снижает расходы из-за отдаления начала ЗПТ [87.].

Очевидно, что подход, направленный на предупреждение каких-либо негативных последствий любой патологии, является, по сути, превентивным подходом. В этом смысле современную нефрологию в значительной ее части можно считать превентивной. Важно отметить, что принципы превентивной нефрологии (кроме ренопротекции) в своей большей части справедливы и для пациентов, получающих ЗПТ.

Превентивный подход может быть реализован по трем основным направлениям – ренопротекция, кардиопротекция и ранняя коррекция метаболических нарушений, возникающих при развитии дисфункции почек. Такой подход позволяет добиваться увеличения длительности додиализного этапа течения ХБП за счет замедления темпов прогрессирования почечной недостаточности, *снижения смертности от сердечно-сосудистых причин и улучшения эффективности терапии ХБП на этапе лечения методами ЗПТ.*

Рисунок. Схема кардиоренального континуума
(ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, СН – сердечная недостаточность, МВС – мочевыделительная система)



Особо следует подчеркнуть значимость кардиопротекции в современной превентивной нефрологии, поскольку результаты, как мы уже отмечали ранее, сердечно-сосудистая заболеваемость у почечных больных намного выше, чем в общей популяции, а большинство из них погибает задолго до развития ТПН.

Весьма важно понимать, что, казалось бы, разные направления превентивной нефрологии и кардиологии тесно перекликаются друг с другом, а одни и те же мероприятия по контролю факторов риска могут иметь двойной положительный эффект. Так, коррекция метаболических и гемодинамических изменений – гликемии, дислипидемии, урикемии, АГ, анемии и пр. – может приводить к снижению риска развития, темпов прогрессирования и сердечно-сосудистой, и почечной дисфункции. Это касается также и назначения определенной фармакотерапии, например, с использованием плейотропных эффектов ингибиторов АПФ, блокаторов АТ1-рецепторов, кальциевых каналов и статинов.

С другой стороны, результативность сочетанных мероприятий по рено- и кардиопротекции, в значительной мере зависит от взаимодействия врачей различных заинтересованных специальностей, в первую очередь, кардиологов, нефрологов и врачей общей практики. Именно такой интегративный подход к решению описанных в данной статье проблем современной медицины, наряду с повышением квалификации врачей в смежных дисциплинах, представляется наиболее перспективным и, в конечном итоге, должен привести к дальнейшему снижению почечной и сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Литература

- Смирнов АВ, Каюков ИГ, Есаян АМ и др. Превентивный подход в современной нефрологии. *Нефрология* 2004; 8(3): 7-14
- Смирнов АВ, Есаян АМ, Каюков ИГ. Хроническая болезнь почек: на пути к единству представлений. *Нефрология* 2002; 6(4): 11-17
- National Kidney Foundation KD: Clinical practice guidelines for chronic Kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 [Suppl 1]: S1-S266
- Walser M. Assessing renal function from creatinine measurements in adults with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(1): 23-31
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16(1): 31-41
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine; a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999; 130(8): 461-470
- Есаян АМ. Тканевая ренин-ангиотензиновая система почки. Новая стратегия нефропротекции. *Нефрология* 2002; 6(3): 8-16
- Каюков ИГ, Есаян АМ, Кучер АГ, Ермаков ЮА. Роль функционально-гемодинамических механизмов в прогрессировании хронического гломерулонефрита. *Нефрология* 1998; 2(1): 7-13
- Смирнов АВ. Дислипидемии и проблемы нефропротекции. *Нефрология* 2002; 6(2): 8-14
- Рентц Дун Б, Андерсон Ш, Бреннер Б. Гемодинамические основы прогрессирования почечных болезней. Современная нефрология. II международный нефрологический семинар. М., 1997; 162-172
- Schiepati A, Remuzzi G. Chronic renal disease as a public health problem: Epidemiology, social and economic implications. *Kidney Int* 2005; 68 [Suppl 98]: S7-S10
- Jones CA, McQuillan GM, Kusek JW et al. Serum creatinine levels in the US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 992-999
- Coresh J, Astor BC, Greene T et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(1): 1-12
- Locatelli F, Del Vecchio L, Pozzoni P. The importance of early detection of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 [Suppl 11]: 2-7
- Chen J, Munter P, Hamm LZ et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in US adults. *Ann Intern Med* 2004; 140: 167-174
- Verhave JC, Gansevoort RT, Hillege HL et al., for the PREVEND Study Group. An elevated urinary albumin excretion predicts de novo development of renal function impairment in general population. *Kidney Int* 2004; 66 [Suppl. 92]: S18-S21
- Atkins RC. The epidemiology of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 67 [Suppl 94]: S14-S18
- Iseki K, Iseki C, Ikemmiya Y et al. Risk of development end-stage renal disease in a cohort mass screening. *Kidney Int* 1996; 49: 800-805
- Добронравов ВА, Смирнов АВ, Драгунов СВ и др. Эпидемиология хронической болезни почек в Вологодской области. *Нефрология* 2004; 8(1): 36-41
- Добронравов ВА, Смирнов АВ, Драгунов СВ и др. Эпидемиология хронической почечной недостаточности в Северо-Западном регионе России: на пути к созданию регистра хронической почечной болезни. *Тер арх* 2004; 76(9): 57-61
- Смирнов АВ, Добронравов ВА, Бодур-Ооржак АШ и др. Эпидемиология и факторы риска хронических болезней почек: региональный уровень общей проблемы. *Тер арх* 2005; (6): 20-27
- Смирнов АВ, Добронравов ВА, Бодур-Ооржак АШ и др. Распространенность и заболеваемость поздними стадиями хронической болезни почек в Республике Тыва. *Нефрология* 2005; 9(4): 25-29
- Moeller S, Gioberge S, Brown G. ESRD patients in 2001: Global overview of patients, treatment modalities and development trends. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 2071-2076
- Jones CA, Krolewski AS, Rogus J et al. Epidemic of end-stage renal disease in people with diabetes in the United States population: do we know the cause? *Kidney Int* 2005; 67(5): 1684-1691
- United States Renal Data System. Annual data report, 2004
- De Vecchi AF, Drratwa M, Weidemann ME. Healthcare system and end-stage renal disease (ESRD) therapies – an international review. Costs and reimbursement/funding of ESRD therapies. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 [Suppl 6]: 31-41
- Мухин НА, Балкаров ИМ, Мойсеев ВС и др. Хронические прогрессирующие нефропатии и образ жизни современного человека. *Тер арх* 2004; 76(9): 5-10
- Chi-Yuan Hsu, Lin F, Vittinghoff E, Shlipac MG. Racial differences in the progression from chronic renal insufficiency to end-stage renal disease in the United State. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2902-2907
- McClellan WM, Flanders WD. Risk factors for progressive chronic kidney disease. *J Am Soc Nephro* 2003; 14: S65-S70
- Добронравов ВА. Эпидемиология диабетической нефропатии: общие и региональные проблемы. *Нефрология* 2002; 6(1): 16-22
- Perera GA. Hypertensive vascular disease: description and natural history. *J Chron Dis* 1955; 1: 33-42
- Ruelope ZM, Salvetti A, Jamerson K et al. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOJ) study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 218-225
- Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with

long-acting calcium-channel blocker or diuretic in International Nifedipine GITS study: Intervention as a goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356(9228): 366-372

34. Haroun NK, Jaar BG, Hoffman SC et al. Risk factors for chronic kidney disease: a prospective study of 23,534 men and women in Washington County, Maryland. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2934-2941

35. United States Renal Data System. Annual data report, 2001

36. United States Renal Data System. Annual data report, 2002

37. Reyes D, Lew SQ, Kimmel PL. Gender differences in hypertension and kidney disease. *Med Clin North Am* 2005; 89(3): 613-630

38. Iseki K, Nakai S, Shinzato T et al. Increasing gender difference in the incidence of chronic dialysis therapy in Japan. *Ther Apher Dial* 2005; 9(5): 407-411

39. Eriksen BO, Ingebretsen OC. The progression of chronic kidney disease: a 10-year population-based study of the effects of gender and age. *Kidney Int* 2006; 69 (2): 375-382

40. Lemos CCS, Mandarin-de-Lacerda A, Dorigo D et al. Chronic renal failure in male and female rats. *J Nephrol* 2005; 18(4): 368-373

41. Stengel B, Tarver-Carr ME, Powe NR et al. Lifestyle factors, obesity and the risk of chronic kidney disease. *Epidemiology*. 2003;14(4): 479-487

42. Kramer H, Luke A, Bidani A et al. Obesity and prevalent and incident CKD: the hypertension detection and follow-up program. *Am J Kidney Dis* 2005; 46(6): 587-594

43. de Jong PE, Verhave JC, Pinto-Siestma SJ et al. Obesity and target organ damage: the kidney. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26 [Suppl 4]: S21-S24

44. Verhave JC, Hillege HZ, Burgerhof GM et al. The association between atherosclerotic risk factors and renal function in the general population. *Kidney Int* 2005; 67: 1967-1973

45. Краснова ЕА, Моисеев СВ, Фомин ВВ. Нефрологические аспекты проблемы ожирения. *Клин мед* 2005; 83(4): 9-14

46. Fried ZF, Orchard TJ, Kasiske BZ. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* 2001; 59: 260-269

47. Schaeffner ES, Kurth T, Curhan GC et al. Cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2084-2091

48. Muntner P, Coresh J, Smith JC et al. Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study. *Kidney Int* 2000; 58: 293-301

49. Tanaka H, Shiohira Y, Uezu Y et al. Metabolic syndrome and chronic kidney disease in Okinawa, Japan. *Kidney Int* 2006; 69(2):369-374

50. Pinto-Siersma SJ, Mulder J, Janssen WM et al. Smoking is related to albuminuria and abnormal renal function in nondiabetic persons. *Ann Intern Med* 2000; 133:585-591

51. Warmoth L, Regalado MM, Simoni J et al. Cigarette smoking enhances increased urine albumin excretion as a risk factor for glomerular filtration rate decline in primary hypertension. *Am J Med Sci* 2005; 330(3): 111-119

52. Linder A, Charka B, Sherrazd DJ, Scribner BH. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Eng J Med* 1974. 290: 679-701

53. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9 [Suppl 12]: S16-S23

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

55. Кутырина ИМ, Руденко ТЕ, Дзигоева МЮ. Ремоделирование сосудов при хронической почечной недостаточности. *Клин мед* 2005;(2): 16-21

56. Majunath G, Tighionart H, Ibrahim H et al. Level of kidney function as a risk factors for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 47-55

57. Henry RM, Kostense PJ, Bos G et al. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: the Hoorn Study. *Kidney Int* 2002; 62: 1402-1407

58. Nitsch D, Dietrich DF, von Eckardstein A et al. Prevalence of renal impairment and its association with cardiovascular risk factors in a general population: results of the Swiss SAPALDIA study. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(4): 935-944

59. Segura J, Campo C, Ruilope LM. Effect of proteinuria and glomerular filtration rate on cardiovascular risk in essential hypertension. *Kidney Int Suppl*. 2004 (92):S45-9.2004

60. Mann JFE. Cardiovascular risk in patients with mild renal insufficiency: implication for the use of ACE inhibitors. *La Presse Medicale* 2005; 34(18): 1303-1308

61. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001;134: 629-636

62. Al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K et al. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 106: 974-980

63. McCullough PA, Soman SS, Shah SS et al. Risks associated with renal dysfunction in patients in the coronary care unit. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(3): 679-684

64. Hillege HL, van Gilst VH, van Veldhuisen DJ et al. Randomized trial. Accelerated decline and prognostic impact of renal function after myocardial infarction and the benefit of ACE inhibition: the CAST randomized trial. *Eur Heart J* 2003; 24: 412-420

65. Tonelli M, Jose P, Curhan G et al. Proteinuria, impaired kidney function, and adverse outcomes in people with coronary disease: analysis of previously conducted randomized trial. *BMJ* 2006; 332(7555): 1426-1432

66. Ritz E, Dikow R, Ruilope LM. Renal dysfunction as a cardiovascular risk factor. *Curr Hypertens Rep* 2002; 4: 365-368

67. Halimi JM, Forhan A, Balkan B et al. Ig microalbuminuria an integrated risk marker for cardiovascular disease and insulin resistance in both men and women? *J Cardiovasc Risk* 2001; 8: 139-146

68. Orth SR. Smoking and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1663-1672

69. Stuvelling EM, Bakker SJ, Hilleg HX et al. Biochemical risk markers: a novel area for better prediction of renal risk? *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 497-508

70. Bassuk SS, Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: clinical importance. *Curr Probl Cardiol* 2004; 29: 439-493

71. Anavekar NS, Pfeffer MA. Cardiovascular risk in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2004; 66 [Suppl 92]: S11-S15

72. Zoccali C. Biomarkers in chronic kidney disease: utility and issues towards better understanding. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14 (6):532-537

73. Annuk M, Soveri I, Zilmer M et al. Endothelial function, CRP and oxidative stress in chronic kidney disease. *J Nephrol*. 2005;18(6):721-726

74. Romao JE Jr, Haiashi AR, Elias RM et al. Positive acute-phase inflammatory markers in different stages of chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2006; 26(1): 59-66

75. Locatelli F, Pozzoni P, Del Vecchio L. Epidemiology of chronic kidney disease in Italy: Possible therapeutical approaches. *J Nephrol* 2003; 16: 1-10

76. Muntner P, He J, Astor BC et al. Traditional and nontraditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease: results from the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:529-538

77. Stuvelling EM, Hillege HL, Bakker SJ et al. C-reactive protein is associated with renal function abnormalities in a non-diabetic population. *Kidney Int* 2003; 63:654-661

78. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A. The role of anemia in the progression of congestive heart failure. Is there a place for erythropoietin and intravenous iron? *J Nephrol*. 2004;17(6):749-761

79. Добронравов ВА, Жлоба АА, Трофименко ИИ. Гипергомоцистеинемия как системная проблема с точки зрения нефролога. Нефрология 2006; 10(2): 7-17

80. Yang F, Tan H-M, Wang H. Hyperhomocysteinemia and atherosclerosis. Acta Physiol Sin 2005; 57(2): 103-114

81. Goligorsky MS. Endothelial cell dysfunction: can't live with it, how to live without it. Am J Physiol Renal Physiol 2005; 288: 871-880

82. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Голубев РВ и др. Распространенность гипергомоцистеинемии в зависимости от стадии хронической болезни почек. Нефрология.2005;9(2):48-52

83. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Неворотин АИ и др. Гомоцистеин вызывает повреждения не только клубочкового, но и канальцевого отдела нефрона (экспериментальное исследование) Нефрология.2005;9(3): 81-87

84. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Неворотин АИ и др. Гипергомоцистеинемия усугубляет повреждения нефрона при экспериментальной хронической почечной недостаточности. Нефрология 2004; 9(4): 67-74

85. Мухин НА, Моисеев ВС, Кобалава ЖД и др. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. Тер арх 2004; (6):39-46

86. Есаян АМ. Тканевая ренин-ангиотензиновая система почки. Новая стратегия нефропротекции. Нефрология 2002; 6(3): 8-16

87. Burgess ED, Carides GW, Gerth WC et al. Losartan reduces the costs associated with nephropathy and end-stage renal disease from type 2 diabetes: Economic evaluation of the RENAAL study from Canadian perspective. Can J Cardiol 2004; 20(6): 613-618

88. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001; 345: 861-869 88. Ruilope LM, Segura J. Losartan and other angiotensin II antagonists for nephropathy in type 2 diabetes mellitus: a review of the clinical trial evidence. Clin Ther 2003; 25(12): 3044-3064 13

89. Fouque D, Wang P, Laville M, Boissel JP. Low protein diets delay end-stage renal disease in non-diabetic adults with chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant 2000; 15: 1986-1992

90. Hayashi T, Suzuki A, Shoji T et al. Cardiovascular effect of normalizing the hematocrit level during erythropoietin in predialysis patients with chronic renal failure. Am J Kidney Dis 2000; 35: 250-256

91. Jafar TH, Schmid CH, Landa M et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. Ann Intern Med 2001; 135: 73-87;

92. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001; 345: 851-860;

93. Locatelli F, Del Vecchio L. How long can dialysis be postponed by low protein diet and ACE inhibitors? Nephrol Dial Transplant -1999; 1360-1364;

94. Locatelli F, Del Vecchio L, D'Amico M, Andrulli S. Is it the agent or the pressure level that matters for renal protection in chronic nephropathies? J Am Soc Nephrol 2002; 13 [Suppl. 18