

ХРОНИЧЕСКАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК: СООТНОШЕНИЕ ТЕРМИНОВ

Кафедра военно-полевой терапии в ВМедФ в УО «БГМУ»

В статье изложены вопросы классификации, диагностики хронической болезни почек. Дано современное понимание проблемы соотношения понятий хроническая болезнь почек и хроническая почечная недостаточность.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность.

А. А. Бова

CHRONIC FAILURE OF KIDNEYS AND CHRONIC ILLNESS OF KIDNEY: THE CONTEMPORARY SENSE OF PROBLEMS

In article has described the questions of classification and diagnostics of chronic illness of kidneys. Demonstrated the contemporary sense of problems and definitions between chronic illness of kidneys and chronic failure of kidneys.

Key words: chronic failure of kidneys.

В последние годы отмечается тенденция к снижению количества больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН), причиной которой являются первичные заболевания почек, такие как гломерулонефрит. В то же время значительно возросло количество больных, у которых ХПН обусловлена артериальной гипертензией, сахарным диабетом. При этом диагностика почечной недостаточности зачастую осуществляется в далеко зашедших стадиях, когда уже необходимо проведение гемодиализа и прогноз у больного значительно хуже. За последние 15-20 лет количество больных получающих заместительную почечную терапию возросла в 4-5 раз [10]. Так в Беларуси сегодня работает 38 отделений гемодиализа и потребность в этих отделениях возрастает. Отмечается неуклонный рост ХПН в мире. По данным популяционных регистров распространенность ХПН составляет около 10%. При этом термин ХПН трактуется очень широко. С одной стороны, понятие «ХПН» соответствует необратимому состоянию почечной ткани (нефросклерозу) и уровню скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м², с другой — в классификациях ХПН данный термин объединяет изменения функции почек на всех стадиях прогрессирующей нефропатии, в том числе и на

ранних. В существующих классификация ХПН одноименным стадиям соответствуют различные уровни креатинина, мочевины крови и СКФ. Кроме того, сам термин «ХПН» ассоциируется со сморщенной почкой, почечной смертью и гемодиализом. В то же время ранние стадии ХПН обратимы, а на более поздних стадиях можно замедлить или стабилизировать функцию почек.

Для унификации подходов к оценке стадии хронических заболеваний почек в странах Европы и США ассоциациями нефрологов, трансплантологов и врачей гемодиализа — NKF/KDOQI (NationalKidneyFoundation/KidneyDisease-OutcomesQualityInitiative) в 2002 г. принята классификация хронической болезни почек [10, 11]. Эксперты рабочей группы NKF преследовали ряд целей по созданию концепции ХБП: определение понятия ХБП и ее стадий; выбор лабораторных показателей, адекватно характеризующих течение ХБП; изучение связи между степенью нарушения функции почек и осложнениями ХБП; стратификация факторов риска прогрессирования ХБП и возникновения сердечно-сосудистых заболеваний.

В 2005 г. самая авторитетная организация — KDIGO (KidneyDiseases:ImprovingGlobalOutcomes) — подтвердила инициативу K/DOQI широкого использования тер-

Таблица 1. Критерии ХБП (K/DOQI, 2006)

<p>1. Повреждение почек ≥ 3 месяцев, определяемое как структурные или функциональные нарушения почек с наличием или без снижения СКФ, которое проявляется одним из признаков: изменения мочи или визуальных тестов, морфологические нарушения.</p> <p>или</p> <p>2. СКФ <60 мл/мин/1,73 м² в течение >3 месяцев с наличием или без признаков повреждения почек.</p>
--

мина ХБП. В МКБ-10 ХБП не классифицируется. Вместе с тем в международной классификации ICD-9-CM, начиная с 1 октября 2005 г., всем пяти стадиям ХБП присвоены свои коды. Критерии определения ХБП у взрослых

и детей идентичны [5, 6, 7].

ниа почек (поликистоз, гипоплазия почек, синдром Фанкони).

- Первичные поражения сосудов: АГ, стеноз почечных артерий.

- Обструктивные нефропатии: мочекаменная болезнь, опухоли мочеполовой системы.

- Лекарственные поражения почек (ненаркотические анальгетики, нестероидные противовоспалительные и другие препараты).

- Токсические нефропатии (свинцовая, кадмиевая, кремниевая, алкогольная).

Патогенез

Большинство хронических заболеваний почек имеют единый механизм прогрессирования. В результате гибели части нефронов, обусловленной основным заболеванием (гломерулонефрит, сахарный диабет, сосудистый гломерулосклероз и пр.), в оставшихся непораженными нефронах развиваются компенсаторные структурные и функциональные изменения. Эти изменения представлены внутриклубочковой гипертензией, гиперfiltrацией, гипертрофией нефронов в результате активации внутрипочечной (тканевой) ренин-ангиотензиновой системы.

На ранних этапах формирования почечной недостаточности отмечается снижение функционального резерва почки, в частности, уменьшение способности к росту СКФ в ответ на белковую нагрузку. На этом этапе течение почечной дисфункции бессимптомно. Дальнейшая потеря функционирующих нефронов (до 30% от нормы) приводит к более выраженным нарушениям функции почек-повышению концентрации азотистых метаболитов (мочевины, креатинина), нарушению баланса электролитов, анемии и т.д.

Классификация

У пациентов с наличием заболеваний, вызывающих повреждение почек, или признаками повреждения почек оценивают СКФ и соответствующую стадию ХБП (таблица 3).

Показатель СКФ на уровне 90 мл/мин/1,73 м² принят как нижняя граница нормы. Состояния со СКФ в диапазоне от 60 до 89 мл/мин/1,73 м² при отсутствии

признаков повреждения почек классифицируют как «снижение СКФ», которое целесообразно отразить в диагнозе. Легкое снижение СКФ у пожилых лиц без инициирующих факторов риска ХБП расценивается как возрастная норма.

Таблица 2. Основные факторы риска ХБП (K/DOQI, 2002, 2006)

Факторы	Примеры
Предрасполагающие	Пожилкой возраст. Семейный анамнез.
Иницирующие	Диабет. Артериальная гипертензия. Иммунные заболевания. Системные инфекции. Инфекции мочевыводящих путей. Мочевые камни. Обструкция нижних мочевыводящих путей. Токсичные лекарства.
Прогрессирования	Артериальная гипертензия. Гипергликемия. Дислипидемия. Курение. Выраженная протеинурия.

и детей идентичны [5, 6, 7].

Определение и критерии

Хроническая болезнь почек определяется как повреждение почек или снижение функции почек в течение трех месяцев или более независимо от диагноза. Современные критерии ХБП приведены в таблице 1 [8, 9].

Этиология

Выделяют факторы риска развития ХБП, которые делят на предрасполагающие, инициирующие повреждение почек и влияющие на скорость прогрессирования (таблица 2) [3, 4].

Заболевания, приводящие к ХБП

- Заболевания клубочков (хронический гломерулонефрит), канальцев и ин-терстиция (хронический тублоинтерстициальный нефрит, в том числе пиелонефрит).

- Диффузные болезни соединительной ткани (системная красная волчанка, системная склеродермия, узел-

Таблица 3. Классификация хронической болезни почек (K/DOQI, 2006)

Стадия	Характеристика	СКФ мл/мин/1,73 м ²	Рекомендуемые мероприятия
1	Повреждение почек с нормальной или \uparrow СКФ	≥ 90	Лечение основного заболевания, замедление темпов \downarrow СКФ, снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний.
2	Повреждение почек с легким \downarrow СКФ	60-89	+ оценка скорости прогрессирования.
3	Умеренное \downarrow СКФ	30-59	+ выявление и лечение осложнений.
4	Выраженное \downarrow СКФ	15-29	+ подготовка к заместительной терапии.
5	Почечная недостаточность	<15	Почечная заместительная терапия.

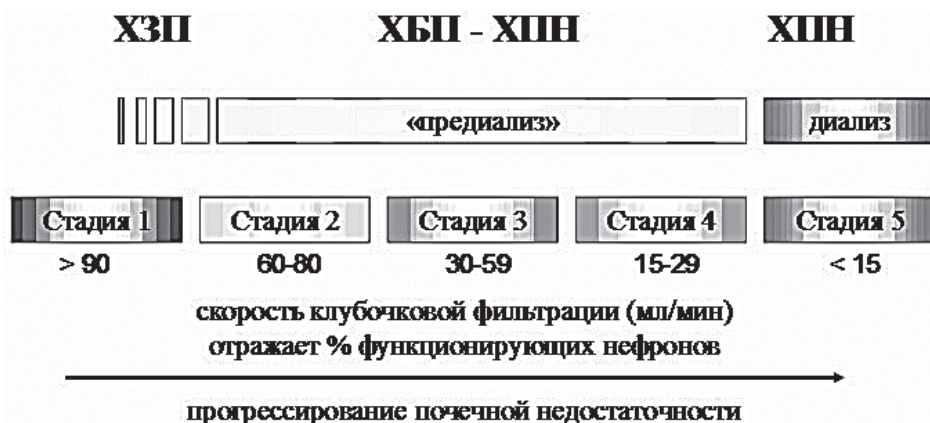


Рис. 1. Этапы прогрессирования ХБП

Когда в течение 3 и более месяцев СКФ не достигает 60 мл/мин/1,73 м² независимо от того, имеются ли при этом другие признаки нефропатии, следует диагностировать ХБП соответствующей стадии.

Этапы прогрессирования ХБП можно представить в следующем виде (рис. 1)

Следует еще раз обратить внимание, что стадии ХБП определяются согласно СКФ, а не креатинина крови. Это связано с тем, что креатинин крови начинает увеличиваться, когда СКФ уменьшается наполовину от нормальной (рисунок 2).

У пациентов с ХПН начинается компенсаторная секреция креатинина канальцами, что в норме не происходит. То есть, гиперкреатининемия наблюдается при наличии свыше 50% неработающих нефронов. Кроме того, отличия между клиническими лабораториями в калировке креатинина достигают 20%. Потому предлагается вообще отказаться от широкой практики рутинного определения СКФ (пробы Реберга-Тареева) в виду более корректного определения уровня клубочковой фильтрации по данным креатинина крови с учетом массы тела и возраста пациента или менее доступного проведения радионуклидного определения СКФ при проведении реносцинтиграфии.

Формулировка диагноза

Концепция ХБП расширяет понятие «хроническая почечная недостаточность» за счет оценки начальных стадий заболеваний почек, что позволяет начать превентивные мероприятия раньше, замедлить прогрессирование ПН и снизить нарастающую частоту терминальной ПН.

Поскольку нынешняя Международная классификация болезней (МКБ) была рекомендована для использования в 1994 году, то соответственно в официальном русском переводе классификации нет рубрики ХБП. Однако в октябре 2007 года Всемирная организация здравоохранения существенно уточнила рубрику N18.

В целях сохранения общепринятой структуры диаг-

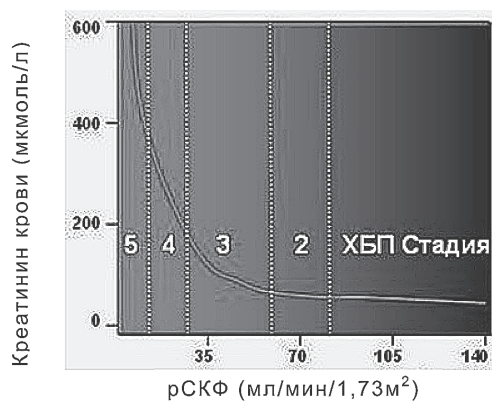


Рис. 1. Этапы прогрессирования ХБП

Понятие ХБП, не связанное с нозологическим диагнозом, не только не отменяет нозологического подхода к диагностике заболевания, но в ряде случаев подчеркивает его значимость. Наличие ХБП несет в себе вероятность развития неблагоприятных исходов, что оценивается рисками. Основные риски при ХБП — это прогрессирование почечного процесса с развитием ХПН. Раннее выявление ХБП позволяет замедлить прогрессирование нефропатии, а в ряде случаев даже предотвратить утрату функции почек. Более того, снижение клубочковой функции может быть восстановлено или замедлено при длительном использовании органопротекторной терапии.

Возможность утраты функции почек — важнейший момент в понимании термина «хроническая болезнь почек». Однако, в определении ХБП существуют две группы критериев. Согласно первой группе наличие мочевого синдрома, морфологические или анатомические изменения являются основанием для постановки диагноза за ХБП. И если результаты нефробиопсии или уменьшенные размеры почек — это очевидные критерии ХБП, то наличие мочевого синдрома несет различную прогностическую значимость. Наиболее неблагоприятным симптомом является наличие протеинурии, которая рассматривается в современной нефрологии как нефротоксический фактор. Именно поэтому в отличие от эритроцитурии протеинурия любой степени, начиная с микроальбуминурии, подлежит медикаментозному лечению.

ноза рекомендуется диагноз ХБП указывать после основного заболевания. Кодировка болезни устанавливается в соответствии с МКБ по основному заболеванию, а при невозможности выявления последнего-рубриками N18.1-9.

В случае проведения диализа или трансплантированной почки рекомендуют делать соответствующие отметки в диагнозе, например, «стадия 5D» или «стадия 3T» соответственно.

Примеры некоторых распространенных клинических диагнозов, основанные на российских рекомендациях и согласованные ведущими специалистами и практикующими врачами приведены в таблице 4 [1, 2].

ХБП может быть как самостоятельным диагнозом, так и обобщающим термином. Постановка диагноза ХБП проводится независимо от причинного заболевания, при этом подразумевается вероятность дальнейшего прогрессирования процесса даже при отсутствии снижения уровня СКФ на момент впервые выявленного заболевания почек.

★ В помощь войсковому врачу

Таблица 4. Примеры формулировок клинического диагноза

Диагноз	МКБ
Хронический гломерулонефрит, мочевого синдром, ХБП 2 стадия.	N03.9
Хронический гломерулонефрит, мембрано-пролиферативный, нефротический синдром, обострение, ХБП 3 стадия.	N03.5
Сахарный диабет 2 типа, тяжелое течение, декомпенсация. Осложнение: ХБП 4 стадия.	E11.2
Артериальная гипертензия, III степени, риск 4. Осложнения: ХСН I ФК. Снижение СКФ (64 мл/мин/1,73 м ² , 25.04.08).	I3
Артериальная гипертензия, II степени, риск 2 Осложнение: ХБП 2 стадия.	I12.0
Системная красная волчанка, подострое течение, активность II степени, полиартрит, правосторонний экссудативный плеврит, мембрано - пролиферативный гломерулонефрит, ХБП 4 стадия.	M32
Хронический тубулоинтерстициальный нефрит, вызванный парацетамолом, ХБП 2 стадия.	N14
Хроническая болезнь почек, неуточненная, 4 стадия.	N18.9

Наличие СКФ менее 60 мл/мин без клинико-лабораторных признаков почечного заболевания свидетельствует о большой вероятности прогрессирования заболевания в терминальную стадию ХБП. Это значение скорости клубочковой фильтрации выбрано ввиду соответствия данного уровня гибели более 50% нефронов. При этом креатинин крови может находиться в пределах верхней границы нормы. Для выявления ХБП следует применять формулы расчета СКФ, так как она является интегральным показателем функции почек.

Термин и классификация ХБП приняты не только в США, но и во многих других странах. В 2005 году на втором съезде нефрологов Украины утверждены термины «хроническая болезнь почек» для взрослых пациентов и «хроническое заболевание почек» для детей. Эта терминология носит собирательный характер и сходна с такими понятиями, как например, ИБС или ХНЗЛ. Целесообразность использования «ХБП» в качестве диагноза несколько отличается для общей практики и специалистов. Так, в разъяснении определения и классификации ХБП Levey A.S. с соавт. было отмечено, что врачам общей практики не целесообразно включать название заболевания почек в диагноз ХБП. Врач общей практики, гипертензиолог, диабетолог чаще диагностируют ХБП без нозологической верификации, заменяя известное ранее понятие «нефропатии». Нефрологом, прежде всего, подразумевается, что ХБП, как правило, прогрессирует с развитием ХПН. Именно понимание прогрессирования почечного процесса, его необратимости легли в основу терминологического выделения «хроническая болезнь почек», а не «хроническое заболевание почек». Вместе с тем, в детском возрасте возможно обратное развитие хронического повреждения почек и восстановление функции органа, в связи с чем в приказе МЗ Украины №365 от 20.07.05. используется термин «ХЗП». Классификация поддержана VI съездом Всероссийского научного об-

щества нефрологов (в 2005 г.) и 17-18 ноября 2007 года в г. Москве — Пленумом правления научного общества нефрологов России. Данная классификация предложена к ознакомлению и распространению в РФ. Сейчас проводится работа по подготовке приказа МЗ РФ об официальном переходе на новую классификацию всех медицинских и социальных служб.

Говоря о ХБП, име-

ются в виду разные по этиологии и патогенезу заболевания почек (например, гломерулонефрит и диабетическая нефропатия), которые объединяют, как минимум, два фактора: во-первых, единые неиммунные механизмы прогрессирования процесса и, во-вторых, однотипные подходы к ренопротекции.

Каким образом соотносятся термины и стадии ХБП и ХПН? Использование термина ХБП предполагает исключение термина ХПН, однако Российским научным обществом нефрологов предлагается сохранить термин ХПН для терминальной (диализной) стадии ХБП. Кроме того, в переходный период на новую классификацию ХБП возможно использование обеих классификаций.

По определению, хроническая болезнь почек устанавливается при выявлении признаков поражения почки (структурные или функциональные нарушения) длительно — 3 месяцев и более. Отличие классификации ХБП от ХПН в том, что для оценки стадии ХБП используется единственный показатель оценки почечной функции — скорость клубочковой фильтрации (СКФ), который точнее отражает функцию почек, чем креатинин, поскольку при его подсчете учитывается влияние пола, возраста, массы тела.

Использование понятия ХБП не противоречит включению в него заболеваний почек с разной функцией почек: от нормальной (I стадия) до резко сниженной (V стадия).

Маркеры повреждения почек

Хроническое повреждение почек определяется как структурные аномалии почек, которые могут привести к снижению почечной функции. Экспертами предложены лабораторные и визуальные маркеры повреждения

Таблица 5. Оценка протеинурии и альбуминурии (K/DOQI, 2002)

Показатель	Исследование мочи	Норма	Микроальбуминурия	Альбуминурия/протеинурия	
Белок	24-часовая экскреция	<300 мг/сут	-	>300 мг/сут	
	Произвольная порция -полоска	<30 мг/г	-	>30 мг/дл	
	Белок/креатинин в произвольной порции	<200 мг/г	-	>200 мг/г	
Альбумин	24-часовая экскреция	<30 мг/сут	30-300 мг/сут	>300 мг/сут	
	Произвольная порция -полоска	<3 мг/дл	>3 мг/дл		
	Альбумин/креатинин в произвольной порции	м.	<17 мг/г	17-250 мг/г	>250 мг/г
		ж.	<25 мг/г	25-355 мг/г	>355 мг/г

Таблица 6. Расчетные формулы оценки клиренса креатинина и СКФ

Вариант	Формула расчета СКФ				
СКД-ЕРІ (мл/мин/1,73 м ²)	$a \times (\text{креатинин плазмы (мкмоль/л)/b})^c \times (0,993)^{\text{возраст}}$				
	Пол	a	b	c, зависит от креатинина плазмы	
	Женщины	144	61,9	≤ 62 мкмоль/л	> 62 мкмоль/л
	Мужчины	141	79,6	-0,411	-1,209
MDPvD (мл/мин/1,73 м ²)	$32788 * [\text{креатинин плазмы (мкмоль/л)}]^{-1,154} * \text{возраст}^{-0,203} * 0,742$ (для женщин)				
Cockroft-Gault (мл/мин)	$1,228 * [140 - \text{возраст}] * \text{вес тела (кг)} * 0,85$ (для женщин) креатинин плазмы (мкмоль/л)				
Площадь тела (м ²)	$0,007184 \times \text{рост (см)}^{0,725} \times \text{вес (кг)}^{0,425}$ используется для стандартизации СКФ в формуле Cockroft-Gault: (СКФ/площадь тела)* 1,73				

Примечание: 1 мг/дл креатинина плазмы = 88,4 мкмоль/л.

почек, используемые для постановки диагноза ХБП (K/DOQI, 2002).

К лабораторным маркерам относятся протеинурия, гематурия, лейкоци-турия, цилиндрурия.

Протеинурия является ранним и чувствительным маркером почечного повреждения при многих нефропатиях. При этом основным белком мочи, как правило, является альбумин с малым молекулярным весом (таблица 5).

Альбуминурия. В норме у взрослых экскреция альбумина с мочой составляет <30 мг/сут. Микроальбуминурия (30-300 мг/сут) является ранним маркером повреждения почек. В связи с вариативностью альбуминурии необходимо получить не менее двух положительных тестов из трех (UKRA, 2011).

Соотношение концентрации белка (альбумина) к концентрации креатинина в одной и той же порции мочи устраняет влияние изменения концентрации мочи, которые в равной мере воздействуют на концентрацию в моче белка и креатинина. Установлено, что величина отношения концентрации белка к концентрации креатинина в первой утренней порции мочи наиболее тесно коррелирует с уровнем ночной протеинурии, тогда как его значения в середине первой половины дня больше отражают суточную протеинурию. У пациентов с диабетом отношение альбумин/креатинин может быть использовано для выявления и мониторинга диабетической нефропатии (SIGN, 2008). Для пациентов без диабета можно использовать отношение белок/креатинин для диагностики и оценки риска прогрессирования заболевания. Оценка отношения белок/креатинин ненадежна у пациентов с очень большой или малой мышечной массой.

При выявлении микрогематурии требуется исключить инфекцию мочевых путей, а у пациентов после 40 лет-рак почки. Если микрогематурия сопровождается протеинурией и снижением СКФ, то высока вероятность гломерулярного или сосудистого поражения почек.

Визуальные маркеры повреждения почек определяются при инструментальном исследовании:

- ультразвуковое исследование-изменение размеров почек, повышение эхогенности, объемные образования, камни, нефрокальциноз, кисты;

- компьютерная томография-обструкция, опухоли, кисты, камни пузыря и мочеточников, стеноз а. renalis;
- изотопная скintiграфия-асимметрия функции, размеров почек.

Повреждение почек может проявляться также клинико-лабораторными синдромами:

- нефротический синдром-протеинурия >3,5 г/сут, гипоальбуминемия, гиперлипидемия, отеки;

- нефритический синдром-гематурия, эритроцитарные цилиндры, протеинурия >1,5 г/сут, отеки, АГ;

- тубулоинтерстициальный синдром-снижение плотности мочи, электролитные нарушения, протеинурия <1,5 г/сут.

Оценка функции почек

В общетерапевтической практике функция почек обычно оценивается с помощью следующих методов:

- Скорость клубочковой фильтрации.
- Расчетные формулы.
- Клиренс креатинина.
- Креатинин плазмы крови.
- Цистатин С.

Скорость клубочковой фильтрации

Для быстрой оценки и мониторинга функции почек рекомендуют оценивать величину СКФ, которая достаточно информативно отражает состояние почек. Между уровнем СКФ и наличием тех или иных проявлений или осложнений ХБП существует тесная связь. Вместе с тем, снижение СКФ до 20-30 мл/мин/1,73 м² обычно не проявляется клиническими симптомами.

При выявлении сниженной СКФ необходимо повторить тест через 2 недели, а затем через >90 дней для оценки стабильности изменений показателя (UKRA,2011).

Необходимо отметить, что использование СКФ, как основной меры тяжести ХБП, а не более привычного многим практическим врачам сывороточного креатинина, предпочтительнее, т.к. взаимоотношения между концентрацией креатинина и СКФ не линейны. Поэтому на ранних стадиях хронических заболеваний почек, при очень близких значениях уровней сывороточного креатинина, величины СКФ могут различаться почти в два раза. В этой связи СКФ следует рассматривать как более чувствительный показатель функционального состояния почек.

При хронических нефропатиях снижение СКФ отражает уменьшение числа действующих нефронов, то есть является показателем сохранности массы функционирующей почечной паренхимы. Вместе с тем, расчетная СКФ недостаточно точно отражает концентрацию уремических токсинов (Elout S., et al., 2011).

В широкой практике используют простые расчетные методы оценки СКФ (таблица 6). В целом расчетная СКФ менее надежна в 1-2 стадиях ХБП, когда возможны гиперфильтрация и гипертрофия действующих нефронов, что и поддерживает нормальный уровень суммарной СКФ. Среди методов расчета СКФ рекомендуют форму-

★ В помощь войсковому врачу

Таблица 7. Интервалы мониторинга АД, СКФ и калия плазмы при лечении ИАПФ или БРА (K/DOQI, 2006)

Показатель	АД систолическое, мм рт. ст.	≥ 120	<120
	СКФ, мл/мин/1,73 м ²	≥ 60	<60
	Ранее ↓СКФ, %	<15	≥ 15
	Калий плазмы, ммоль/л	≤ 4,5	>4,5
Интервал	После начала/повышения дозы ИАПФ/БРА	4-12 нед	≤ 4 нед
	После достижения целевого АД и стабилизации дозы	6-12 мес	1-6 мес

лу MDRD, однако в настоящее время наиболее точной считается оценка расчетной СКФ по формуле СКD-EPI (Levey A.S., et al., 2009).

Расчетный клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Голта пока считается стандартом в коррекции доз лекарственных препаратов.

Лучше рассчитывать СКФ в лаборатории, а не с помощью СКФ-калькуляторов, т.к. с каждым набором реактивов для оценки креатинина плазмы дается фактор коррекции показателя.

За 12 ч до оценки креатинина плазмы пациент не должен принимать мясо, а также следует отменить препараты, влияющие на концентрацию креатинина, например, триметоприм, который секретируется канальцами и может конкурировать с креатинином.

Оценка СКФ по клиренсу креатинина (лучше инулина, который не секретируется канальцами) предпочтительнее, чем вышеописанные расчетные формулы, в начальных стадиях ПН, при быстром изменении функции почек, кахексии или ожирении, заболеваниях мышц, параличах, диете с ограничением или избытком креатина, приеме нефротоксичных препаратов, диализе.

Креатинин плазмы крови

Общепринятая оценка нормы креатинина плазмы крови отсутствует. Уровень креатинина существенно зависит от пола (у женщин на 15% ниже), расы, веса тела, хронических заболеваний, диеты (вегетарианцы или обильное употребление мяса) и это снижает диагностическую ценность метода.

Цистатин С

Цистатин С-ингибитор цистеин-протеазы, вырабатываемый всеми ядро-содержащими клетками и поступающий в кровоток с постоянной скоростью. Низкий молекулярный вес позволяет свободно фильтроваться в клубочках, далее цистатин С практически полностью реабсорбируется без канальцевой секреции и катаболизируется.

У пациентов без нарушения функции почек уровень цистатина С составляет 0,50-0,95 мг/л (коэффициент перевода в нмоль/л = 75).

ХБП — синдром, поэтому необходимо выявление его причины. В анамнезе у 90% больных ХБП выявляются хронические заболевания почек: гипертоническая нефропатия, злокачественная АГ, стеноз почечной артерии, гломерулонефрит, тубуло-интерстициальный нефрит, хронический пиелонефрит, поражение почек при системных заболеваниях соединительной ткани (системная красная волчанка, склеродермия, узелковый периартериит, гранулематоз Вегенера, геморрагический васкулит), диабетическая нефро-

патия, амилоидоз почек, подагрическая нефропатия; врожденные заболевания почек, в том числе поликистоз почек, гипоплазия почек, синдром Олпорта, синдром Фанкони, миеломная болезнь, длительная обструкция мочевыводящих путей, мочекаменная болезнь, гидронефроз.

Клиническое обследование на ранних стадиях (I-II и даже III) часто не выявляет каких-либо клинических признаков ХБП.

Поэтому необходимо исследование СКФ у пациентов с подозрением на ХБП. На более поздних необратимых стадиях выявляются изменения, характерные для ХПН.

Темпы прогрессирования при заболеваниях почек различаются. При хроническом гломерулонефрите (ХГН) темпы относительно стабильны: ХГН смешанный имеет ускоренные темпы прогрессирования (3-5 лет); ХГН латентный, гипертонический — медленные (11 — 13 лет). Самостоятельное изменение темпов прогрессирования — нарастание или замедление, наблюдается редко-при активизации заболевания или под влиянием терапии, что позволяет использовать их для оценки эффективности консервативной терапии и обнаружения факторов, влияющих на них. Хронический гломерулонефрит и диабетический гломерулосклероз имеют средние темпы прогрессирования; медленные темпы — латентный ГН, поликистоз, мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит, подагрическая нефропатия, гипертоническая нефропатия [1, 2].

Оценка темпов прогрессирования. Абсолютные значения концентрации креатинина в плазме по мере прогрессирования ХПН нарастают гиперболически, что затрудняет анализ этой зависимости. В то же время величина, обратная креатинемии ($1/P_{cr}$) находится в обратной линейной зависимости от продолжительности ХПН у 60-90% больных. Обычно этот показатель используется для расчета прогнозирования темпов падения почечной функции. Однако, стабильная линейная зависимость обнаруживается лишь при СКФ менее 60 мл/мин [Есаян А.М., 1995; Becker G. J. и соавт., 1994], что ограничивает использование этого показателя на дозотемическом периоде. Для оценки скорости прогрессирования можно использовать показатели 5-ти, 10-

Таблица 8. Дозы антидиабетических препаратов при ХБП (K/DOQI, 2007, с дополнениями)

Класс	Препараты	Дозы на 3-4 стадии ХБП
Препараты сульфонилмочевины	Глибенкламид	Не показан
	Глипизид	Не меняется
	Гликвидон	Не меняется
	Гликлазид	Не меняется
	Глимепирид	Начало с 1 мг/сут
Тиазолидинионы	Росиглитазон	Не меняется
Бигуаниды	Метформин	Противопоказан при креатинине плазмы >124 мкмоль/л (ж), >133 мкмоль/л (м)
		Не меняется
Глиниды	Репаглинид	Начало с 60 мг перед едой
	Натеглинид	Начало с 60 мг перед едой
Ингибиторы альфа-глюкозидазы	Акарбоза	Не рекомендуют при креатинине плазмы >176 мкмоль/л
Инсулин		Доза снижается на 25%

тилетней выживаемости, темпы прироста креатинина или падения СКФ, темпы нарастания индекса склероза в нефробиоптатах, время удвоения уровня креатинина или достижения конечной точки, соответствующей терминальной стадии ХБП.

Кроме определения уровня СКФ, необходимо рассчитывать индивидуальную скорость прогрессирования ХБП, расчет которой производится различными методами, в том числе, по методу Mitch и соавт. по показателям величины, обратной уровню креатинина плазмы ($1/P_{cr}$). Для оценки темпов прогрессирования ХБП за короткий период (полгода, год, 2-3 года) удобен подсчет по следующей формуле:

$\Delta \text{СКФ мл/мин/год} = (\text{СКФ}_2 - \text{СКФ}_1) \text{ мл/мин} / T^* \text{ мес} \times 1/12 \text{ мес}$

$\Delta \text{СКФ мл/мин/год}$ — скорость снижения СКФ в мл/мин за 1 год

$\text{СКФ}_1 \text{ мл/мин}$ — скорость клубочковой фильтрации при первом обращении пациента

$\text{СКФ}_2 \text{ мл/мин}$ — скорость клубочковой фильтрации при втором обращении пациента

$T^* \text{ мес}$ — период времени между двумя обращениями

Прогрессирование ХБП на ранних стадиях определяется патогенетическим механизмом основного заболевания почек, в дальнейшем важную роль начинают играть гемодинамические и метаболические факторы. Усугубляют нарушение функции и инфекции, обструкция мочеточника, беременность, аллергические реакции.

Факторы и механизмы прогрессирования:

I. Основное заболевание почек (воспаление, гипергликемия, лекарственное или иное поражение почек).

II. Гемодинамические:

— артериальная гипертензия *

— внутриклубочковая гипертензия /гиперфильтрация

*

— повышенная белковая нагрузка*

— анемия*

III. Метаболические.

— протеинурия*

— гиперлипидемия*

— гипергликемия*

— гиперурикемия

— метаболический ацидоз

— гиперлипидпероксидация

— дизэмбриогенез

IV. Интеркуррентные факторы: инфекции, обструкция мочеточника, беременность, аллергические реакции, ятрогенные факторы, гипонатриемия, гипокалиемия, гиповолемия, дегидратация, кровопотеря.

* — факторы прогрессирования, доказанные в рандомизированных клинических испытаниях

Белковая нагрузка у здоровых лиц способна повысить КФ на 30 %, т.е., привести к гиперфильтрации. Однако, длительная гиперфильтрация в сохранившихся нефронах приводит к необратимым изменениям структуры и функции нефронов, ускоряет прогрессирование ХПН, увеличивает внутриклубочковое давление и кровоток, усугубляя повреждение клубочков. Уменьшение белка в диете предупреждает развитие протеинурии и

гломерулосклероза у больных со сниженной массой действующих нефронов, при диабетической нефропатии, гломерулонефрите.

По мере снижения КФ прогрессирование диабетической нефропатии связано с артериальной гипертензией. Так, у больных диабетической нефропатией при уровне артериального давления (АД) 130/85 мм рт.ст. СКФ снижается на 2-3 мл/мин/год, 140/90 мм рт.ст. — на 10 мл/мин/год, 160/90 мм рт.ст. — до 12 мл/мин/год. Темпы снижения СКФ при хроническом гломерулонефрите также зависят от уровня артериального давления: при АД 140/90 мм рт.ст. и протеинурии более 1 г/сут СКФ снижается на 9 мл/мин/год, поэтому до терминальной ХПН проходит 7-10 лет. Если среднее АД равно 90 мм рт.ст. (120/65 мм рт.ст.), СКФ снижается только на 3 мл/мин/год и до терминальной ХПН проходит 20-30 лет. Однако не повышение системного АД, а клубочковая гиперфузия и повышение внутриклубочкового давления ответственны за почечное повреждение.

При впервые выявленном снижении функции почек необходимо исключить острую почечную недостаточность, для которой характерна взаимосвязь с этиологическим фактором, часто-олигоанурия (85%), отсутствие гипертрофии левого желудочка, выраженной анемии. Почки увеличены в размерах или не изменены, эхогенность паренхимы почек понижена или нормальна. При быстро прогрессирующем гломерулонефрите снижение функций почек вплоть до терминальной стадии происходит в течение 6-12, реже 24 мес. В обоих случаях для дифференциальной диагностики следует использовать и временной критерий, а именно, длительность заболевания более или менее 3 месяцев. При ХБП снижение СКФ обычно происходит постепенно, годами, часто незаметно.

Лечение

Замедление прогрессирования ПН

Основная цель лечения пациентов с ХБП-замедление темпов прогрессирования ПН и отдаление времени начала заместительной почечной терапии. Достижение этой цели, наряду с лечением основного заболевания, требует проведения целого комплекса мероприятий:

· Контроль гипертензии с достижением АД <130/80 мм рт. ст.

· Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА).

· Контроль гликемии у пациентов с диабетом, добиваясь HbA1c <7%.

· Отказ от курения.

Широко используют ИАПФ, которые снижают внутриклубочковую гипертензию и гиперфильтрацию, расширяя выносящие артериолы клубочков. Длительное лечение ИАПФ позволяет сохранить фильтрационную функцию почек и замедлить темпы снижения СКФ, независимо от наличия АГ. Препараты оказались эффективными даже при тяжелой ХБП с уровнем креатинина 440-530 мкмоль/л. В случае непереносимости ИАПФ рекомендуют БРА, которые могут замедлить развитие микроальбуминурии (ROADMAP).

Комбинация ИАПФ и БРА, по-видимому, в большей степени снижает протеинурию, чем каждый препарат в отдельности, однако чаще вызывает гипотензию и ме-

☆ В помощь войсковому врачу

нее эффективно замедляет прогрессирование болезни почек (Kunz R., et al., 2008; ONTARGET).

При недиабетической ХБП препараты, блокирующие ренин-ангиотензиновую систему, недостаточно эффективны при 1-3 стадиях и рекомендуются в случае протеинурии $>0,5$ г/сут (KDOQI, 2004; UKRA, 2007; Cochrane Reviews, 2011).

ИАПФ и БРА замедляют прогрессирование диабетической ХБП с микроальбуминурией даже при отсутствии АГ (RENAAL, IDNT, CSG trial of Captopril). Необходимо титровать ИАПФ и БРА до умеренных и высоких доз, добиваясь снижения альбуминурии (ROAD, IRMA 2).

После начала лечения ИАПФ отмечают повышение креатинина плазмы, коррелирующее с замедлением прогрессирования ХБП. Лечение ИАПФ можно продолжить при снижении СКФ $<30\%$ от исходного в течение 4 мес после начала лечения и гиперкалиемии $\geq 5,5$ ммоль/л (K/DOQI, 2006).

Низкобелковая диета (0,6-0,8 г/кг) назначается при 4-5 стадиях ХБП и помогает снизить фильтрационную нагрузку на почки. При этом потребление белка 0,6 г/кг не снижает смертность и время начала диализа, по сравнению с дозой 0,8 г/кг (Bruno C, et al., 2009).

Пациенты с ХБП, в том числе на 5 стадии, чаще всего умирают от сердечно-сосудистых заболеваний. Более того, ХБП является большим фактором риска сердечно-сосудистых катастроф. Поэтому уже на ранних стадиях ХБП необходимо проводить активное лечение дислипидемии, АГ, ожирения, гипергликемии, отказаться от курения и увеличить физические нагрузки.

При дислипидемии с повышенным уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности показано назначение статинов, которые снижают риск сосудистых заболеваний и, возможно, замедляют прогрессирование ХБП. Целью лечения является достижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности в плазме $<1,8$ ммоль/л (ESC/EAS, 2011).

Верапамил, сулодексид и статины не имеют достаточно надежных доказательств эффективного замедления темпов снижения СКФ.

У пациентов с ХБП повышен риск острого снижения СКФ при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов [включая селективные], аминогликозидов, циклоспорина, ванкомицина, внутривенном введении рентгенконтрастных препаратов.

Синдромальное лечение

Артериальная гипертензия

Коррекция АД замедляет наступление терминальной ПН и снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний. Важное значение для снижения АД и протеинурии имеет ограничение в диете соли (до 3 г/сут или натрия до 1,2 г/сут) (HONEST).

Целью антигипертензивной терапии является поддержание систолического АД на уровне 120-139 мм рт. ст., диастолического АД <90 мм рт. ст. (UKRA, 2011). В случае протеинурии >1 г/сут есть основание считать целевым систолическое АД на уровне 120-129 мм рт. ст., диастолическое АД <80 мм рт. ст.

Следует избегать гипотензии, т.к. снижение систолического АД <110 мм рт. ст. может увеличить прогрессирование ХБП (AIPRD; K/DOQI, 2004; UKRA, 2007).

На стадии ПН, как правило, монотерапия не приводит к стабилизации уровня АД, поэтому рекомендуется комбинированная терапия антигипертензивными препаратами, относящимися к различным группам. Наряду с ИАПФ и БРА можно назначить бета-блокаторы, диуретики, альфа-блокаторы, антагонисты кальция. Необходимо учитывать коррекцию дозы препаратов, выводящихся почками.

Гипергликемия

Диабетическая нефропатия развивается у 20-40% пациентов с диабетом в среднем через 5-7 лет после появления признаков протеинурии. Диабетическая нефропатия является ведущей причиной терминальной ПН (40-50% всех случаев), при которой проводится диализ или трансплантация почки. В этой связи ежегодно проводят контроль альбуминурии и СКФ у пациентов с диабетом 1 типа через 5 лет от начала заболевания, а с диабетом 2 типа сразу после установления диагноза.

Хороший контроль гликемии снижает риск и замедляет развитие диабетической нефропатии (DCCT, UKPDS). Однако эффективность интенсивного контроля гликемии при нефропатии с выраженной протеинурией не доказана.

На ранних стадиях диабетической нефропатии возможно продолжение лечения пероральными сахароснижающими препаратами, а на поздних предпочтительнее инсулинотерапия. Целью лечения диабета - достижение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) $<7\%$. Особенности коррекции доз сахароснижающих препаратов представлены в таблице 8.

Отеки

При отеках необходим регулярный контроль веса утром после туалета. Рекомендуется диета с ограничением натрия $<2,4$ г/сут (соли соответственно <6 г/сут). Заменители соли содержат большое количество калия и не рекомендуются при ХБП.

Для устранения задержки жидкости применяют диуретики: на 1-3 стадиях ХБП можно использовать однократно тиазидовые препараты, на 4-5 стадиях показаны петлевые диуретики 1-2 раза в сутки (KDOQI, 2006). У пациентов со СКФ <30 мл/мин/1,73 м² могут потребоваться большие дозы петлевых диуретиков, а калийсберегающие препараты опасны вследствие гиперкалиемии. Диуретики следует использовать с осторожностью при комбинации с ИАПФ/БРА, т.к. возможно выраженное снижение внутриклубочкового давления и развитие острой почечной недостаточности.

При нефротическом синдроме, несмотря на массивную потерю белка, содержание в пище белка животного происхождения не должно превышать 0,8 г/кг. При снижении концентрации альбумина в крови $<2,5$ г/л рекомендуют ин-фузии бессолевого альбумина 1 г/кг*сут.

Анемия

Анемия часто наблюдается у больных ПН, ассоциируется с повышенной смертностью, вызывает ухудшение течения сопутствующих заболеваний (ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность) и снижает качество жизни.

Частично причиной анемии может быть дефицит железа, связанный с укорочением жизни эритроцитов,

нарушением всасывания, кровопотерей. На додиализной стадии уровень ферритина <25 мг/л у мужчин и <12 мг/л у женщин свидетельствует о вкладе дефицита железа в развитии анемии. Для лечения применяют препараты железа из расчета 200 мг элементарного железа в сутки в течение 6 месяцев.

Выраженная анемия связана со сниженным синтезом почечного эритро-поэтина-гормона, обеспечивающего эритропоэз. При назначении эритропоэтина нужно тщательно взвесить риск (АГ, гиперкалиемия, тромбозы) и пользу (повышение качества жизни, отказ от гемотрансфузий). При неконтролируемой АГ и выраженной ишемической болезни сердца лечение эритропоэтином противопоказано.

Лечение эритропоэтином может быть назначено лишь при уровне гемоглобина ниже 100 г/л и в случае превышения этого порога прием препарата рекомендуют прекратить (FDA, 27.06.2011).

На фоне лечения эритропоэтином усиливается дефицит железа сыворотки крови, поэтому для более эффективного лечения терапию эритропоэтином целесообразно сочетать с железосодержащими препаратами.

Метаболические нарушения

Развитие ПН характеризуется гиперкалиемией вследствие снижения почечной экскреции калия. Поэтому рекомендуется исключение продуктов, богатых калием (бананы, курага, цитрусовые, изюм, картофель). В тех случаях, когда гиперкалиемия угрожает полной остановкой сердца (>6,5 ммоль/л) вводят внутривенно в течение 5 минут 10 мл 10% раствор глюконата кальция или 10 ед инсулина в 60 мл 40% глюкозы или бикарбонат натрия 8,4% 40 мл. Наиболее эффективен для устранения жизнеопасной гиперкалиемии гемодиализ.

При гиперфосфатемии ограничивают продукты, богатые фосфором (рыба, сыр, гречка), вводят препараты, связывающие фосфор в кишечнике (карбонат кальция). Для лечения гипокальциемии и профилактики гиперпаратиреоза назначают карбонат кальция 0,5-1 г внутрь 3 раза в сутки с едой, а при неэффективности-активные метаболиты витамина D (кальцитриол).

В случае развития гиперпаратиреоза (гиперкальциемия, повышение щелочной фосфатазы, кальциноз сосудов) назначают активные метаболиты витамина D, при необходимости удаляют гиперплазированные паративидные железы.

Следует отметить, что в настоящее время исследования не показывают очевидной пользы лечения нарушений фосфорно-кальциевого обмена и костной структуры (K/DOQI, 2009).

Уремия

Энтеросорбенты способны в небольшой степени связывать токсические продукты в кишечнике и выводить их из организма. В качестве энтеросорбентов можно использовать энтеродез, полифепан. При использовании энтеросорбентов необходимо помнить, что их назначают натощак и через 1,5-2 часа после приема основных лекарственных препаратов.

Важно следить за регулярностью действия кишечника, при необходимости – назначать слабительные средства (лактолоза) или производить очистительные клизмы.

При СКФ <15 мл/мин/1,73 м² требуется ограничение белка до 0,6 г/кг массы тела. Только в случае сочетания ХБП и нефротического синдрома допустимо потребление белка в объеме 0,8 г/кг массы тела.

При соблюдении низкобелковой диеты у больных пониженного питания могут возникнуть проблемы, связанные с катаболизмом собственных белков. В таких случаях рекомендуются кетонные аналоги аминокислот (кетостерил), которые в организме ферментативно преобразуются в соответствующие L-аминокислоты, расщепляя при этом мочевины.

Лечение экстракорпоральное

В настоящее время существуют три метода заместительной терапии больных, имеющих терминальную стадию ПН: гемодиализ, перитонеальный диализ и трансплантация почки.

Экстракорпоральное лечение показано при 5 стадии ХБП, характеризующейся СКФ <15 мл/мин/1,73 м² (KDOQI, 2006; ERA, 2002). По-видимому, нецелесообразно начинать диализ ранее, чем СКФ достигнет уровня 6-10 мл/мин (ERA., 2002; CANUSA, 1996; IDEAL, 2010).

В случаях гиперкалиемии, резистентных отеков, гиперфосфатемии, гипер-или гиповолемии, метаболического ацидоза, анемии, неврологических нарушений (энцефалопатия, нейропатия), потери веса, перикардита, плеврита, гастроинтестинальных симптомов, стойкой АГ заместительную терапию можно начинать при СКФ >15 мл/мин/1,73 м². Нежелательно откладывать лечение до состояния со СКФ <6 мл/мин/1,73 м².

Гемодиализ является наиболее распространенным методом заместительной терапии. Этот аппаратный метод очищения крови проводится 3 раза в неделю и требует постоянного прикрепления пациента к диализному центру. В настоящее время развиваются методы диализа на дому с помощью портативных устройств и мобильных медицинских бригад.

Подготовка к гемодиализу начинается у пациентов с прогрессирующей ХБП уже на 4 стадии и проводится специалистом. До начала гемодиализа необходима коррекция анемии, нарушений кальциевого и фосфорного обмена, иммунизация против вирусного гепатита В.

Перитонеальный диализ не требует стационарного лечения и сосудистого доступа, обеспечивает более стабильные показатели системной и почечной гемодинамики, но нередко осложняется перитонитом. Процедура проводится ежедневно несколько раз в сутки.

Трансплантация почки является наиболее эффективным методом заместительной терапии, позволяет добиться полного излечения на период функционирования трансплантата и обеспечивает лучшую выживаемость, по сравнению с диализом. Вместе с тем, трансплантация почки требует оперативного вмешательства, лечения цитостатиками, нередко осложняется инфекциями и достаточно дорогая.

Тактика ведения

В лечении пациентов с ХБП участвуют терапевты, нефрологи, специалисты по заместительной терапии. Терапевт в поликлинике или стационаре проводит скрининг ХБП у пациентов, которые имеют (УКРА, 2011):

- Сахарный диабет.

☆ В помощь войсковому врачу

- Артериальную гипертензию.
- Сердечную недостаточность.
- Атеросклероз коронарных, церебральных или периферических сосудов.
- Неясную анемию.
- Семейный анамнез ХБП 5 стадии или наследственного заболевания почек.
- Структурное поражение почек, камни почек, гипертрофию простаты.
- Полисистемное заболевание с вовлечением почек.
- Длительный прием нефротоксичных лекарств, например, нестероидных противовоспалительных препаратов.

В случаях, когда врач не может оценить СКФ, то можно ориентироваться на уровень креатинина плазмы.

Литература

1. ВНОК/НОН. Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. В кн.: Национальные клинические рекомендации. М: Силицея-Полиграф; 2008. с. 77 – 98.

2. A report with consensus statements of the International Society of Nephrology 2004 Consensus Workshop on Prevention of Progression of Renal Disease, Hong Kong, June 29, 2004. *Kidney Int Suppl* 2005; 94:S2 – S7.

3. Canadian Society of Nephrology. Care And Referral Of Adult Patients With Reduced Kidney Function. Position Paper. 2006.

4. Clinical Practice Guidelines for the Detection, Monitoring and Care, of Patients with Chronic Kidney Disease. UK Renal Association. 5th Edition, 2009 – 2011.

5. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International* 2005; 67:2089 – 2100.

6. European Renal Association. European Best Practice Guidelines for Haemodialysis. When to refer to a nephrology clinic. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:9 – 10.

7. European Renal Association. European Best Practice Guidelines for Haemodialysis. When to start dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:10 – 11.

8. European Renal Association. Revised European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19.

9. ICD-10 Cumulative Updates 1996-2008. February 2009. Available from: <http://www.who.int/classifications/icd/OfficialWHOupdatesCombined1996-2008VOLUME1.pdf>.

10. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *American Journal of Kidney Diseases* 2002; 39:2.

11. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Managing Dyslipidemia in Chronic Kidney Disease. 2003.

Поступила 03.01.2012 г.