

А.А. Бова

## ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК КАК НЕЗАВИСИМЫЙ ФАКТОР РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

Военно-медицинский факультет в УО «БГМУ»

*Хроническая болезнь почек является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии и смерти. Необходимо оценивать функцию почек у больных с сердечно-сосудистой патологией.*

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, скорость клубочковой фильтрации.

А.А. Bova

## CHRONIC KIDNEY DISEASE AS AN INDEPENDENT RISK FACTOR FOR CARDIOVASCULAR DISEASE

*Chronic kidney disease is an independent risk factor for cardiovascular disease and death. It is necessary to estimate function of kidneys at patients with cardiovascular pathology.*

**Key words:** chronic kidney disease, glomerular filtration rate (GFR).

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются самой частой причиной смерти при хронической болезни почек (ХБП), а последняя является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии и смерти.

Заболевания сердца и почек имеют общие “традиционные” факторы риска (артериальную гипертензию (АГ), СД, ожирение, дислипидемию и др.), а при их сочетании действуют и “нетрадиционные” почечные факторы (гипергидратация, анемия, нарушения фосфорно-кальциевого обмена, системное воспаление, гиперкоагуляция), которые также могут оказывать влияние на развитие и прогрессирование ССЗ [4,8].

По данным многочисленных проспективных исследований, даже незначительное снижение функции почек ассоциировано с увеличением риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смерти. Результаты Фремингемского исследования свидетельствуют, что распространенность ССЗ в популяции больных со сниженной функцией почек на 64% выше, чем у лиц с сохранной функцией. Выявлена независимая обратная связь между снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и увеличением риска смерти, сердечно-сосудистых осложнений и госпитализаций. В исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) частота новых сердечно-сосудистых осложнений составила 4,8% у больных со 2 стадией ХБП и возросла почти вдвое при 3–4 стадиях. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов на диализе или у реципиентов почечного трансплантата в десятки раз выше, чем в общей популяции. Более половины смертей при терминальной хронической почечной недостаточности (ТХПН) связаны с ССЗ [1,5].

В свою очередь, вероятность развития нарушения функции почек у больных с ССЗ значительно выше, чем в популяции. По данным регистра NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey), сочетание любых двух факторов сердечно-сосудистого риска приводит к вероятности снижения СКФ <60 мл/мин в 3,7 раза большей, чем при сохранной функции почек. Даже у пациентов с АД в пределах 130–139/85–89 мм рт.ст. вероятность появления микроальбуминурии (МАУ) увеличивается в 2,13 раза по сравнению с таковой при нормальных значениях АД. 33,6% больных, перенесших инфаркт миокарда, имеют ХБП 3–5 стадии. При сердечной недостаточности уровень летальности обратно пропорционален СКФ, которая является таким же значимым прогностическим фактором, как и величина фракции выброса левого желудочка или функциональный класс по NYHA [2,3].

Сочетанная патология у больных ХСН, формирующая поражение почек (рис. 1).

В существующих рекомендациях Европейских обществ, РОК пересмотрены подходы к выявлению ХБП [6,7,9].

Существенные изменения претерпел почечный раздел рекомендаций по АГ, нарушениям липидного обмена, кардиоваскулярной профилактике, появились первые совместные рекомендации Российского общества кардиологов и Научного общества нефрологов России по оценке функционального состояния почек и прогнозированию сердечно-сосудистого риска. В 2009г была создана европейская рабочая группа по кардиоренальной медицине (EURECA-m — European Renal and Cardiovascular Medicine), основной целью которой является организация совместной работы научно-исследовательских центров и специалистов различного профиля по изучению актуальных вопросов этой новой области медицины, а также разработка образовательных программ для врачей и пациентов [10].

ХБП - социально-экономическая стратегия, сутью которой является разработка единых подходов к своевременной диагностике, профилактике и лечению пациентов с заболеванием почек.

ХБП - это признаки любого поражения почек, которое может прогрессировать до терминальной почечной недостаточности.

ХБП - это понятие не нозологическое, а в большей степени, синдромное, ориентируясь на которое можно оценить почечную функцию по СКФ, риск ее необратимого ухудшения и спланировать лечебные мероприятия. Причины развития ХБП включают большой спектр заболеваний (рис. 2).

На сегодняшний день многочисленными исследованиями установлено, что прогрессирование любых хронических заболеваний почек, независимо от их природы, определяется действием совокупности одних и тех же клеточных и молекулярных механизмов, которые с биологической точки зрения представляют собой комплекс реакций, направленных на репарацию тканей организма в ответ на их повреждение. Иными словами, независимо от причины, вызвавшей поражение почек (аутоиммунный или инфекционный воспалительный процесс, метаболические нарушения, интоксикации и т.д.), механизм повреждения почечной ткани развивается однотипно вплоть до развития терминальной стадии ХПН. За последние десятилетия накопилось множество доказательств того, что неблагоприятные исходы хронического заболевания почек можно предотвратить или отсрочить соответствующими вмешательствами на ранних стадиях, независимо от его причины.

Накопленные к середине 1990-х годов знания явились базой для создания концепции ХБП. В это время было обращено вни-

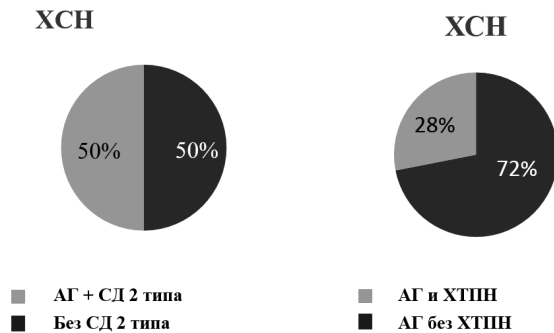


Рис. 1. Формирование патологии почек при сочетанной патологии.

мание на то, что у нефрологических пациентов с выраженным необратимым снижением функции почек можно замедлить прогрессирование заболевания и утрату функционального состояния почек путем проведения нефропротективной терапии, позволяющей отсрочить потребность в ЗПТ и снизить частоту терминальной ХПН.

Для разработки оптимальной стратегии ведения пациентов с прогрессирующим снижением функции почек требовались единые, одобренные всеми нефрологами мира, рекомендации. На тот момент также остро стояла проблема лечения пациентов ЗПТ, поскольку стало очевидно, что диализные службы во всем мире, несмотря на открытие новых центров диализа не справляются с постоянно растущим количеством пациентов с терминальной почечной недостаточностью. Так, среди населения США распространенность терминальной почечной недостаточности с 1992 по 2002 г увеличилась с 0,6 до 1,1%; расходы на лечение больных терминальной ХПН увеличились с 5,1 до 7,1% бюджета Medicare. В 2010 году расходы на лечение больных с терминальной стадией ХПН составили около 28 млрд. долларов. В странах ЕС только на обеспечение диализа ежегодно расходуется 2 % бюджета здравоохранения.

Для решения этих, а также ряда сопутствующих, проблем под эгидой Консультативного Совета Инициативы Качества Лечения Заболевания Почек (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative - K/DOQI) Национального Почечного Фонда США (National Kidney Foundation - NKF) была создана Рабочая Группа, в которую вошли эксперты в области взрослой и детской нефрологии, эпидемиологии, лабораторного дела, питания, геронтологии, семейной медицины и социальные работники.

Итогом работы этой группы явилось создание в 2002 году рекомендаций, в первой части которых содержались определение и классификация по стадиям нового наднозологического понятия «хроническая болезнь почек».

Таким образом, инициатива K/DOQI, первоначально имевшая своей целью повышение качества ЗПТ, в начале XXI века, отвечая на вызовы возрастающей потребности в ЗПТ, обратилась к преддиализному этапу ХПН, задачей которого стало замедление прогрессирования утраты функции почек и предотвращение осложнений.

Согласно разработанным рекомендациям под ХБП следует понимать наличие любых маркеров повреждения почек, сохраняющихся в течение более трех месяцев, вне зависимости от нозологического диагноза. Такими маркерами являются:

1. Отклонения в составе крови или мочи (например, гиперкреатининемия или протеинурия).
2. Любые необратимые структурные изменения почек, выявленные однократно при прижизненном морфологическом исследовании или с помощью методов визуализации.
3. Снижение показателя скорости клубочковой фильтрации

(СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, вне зависимости от наличия других признаков повреждения почек.

Современная концепция ХБП была сформулирована в начале 80-х гг. В.М. Brenner и соавт.

В основе ХБП лежат универсальные неспецифические механизмы, приводящие к гломерулосклерозу, тубулоинтерстициальному склерозу, нефрофиброзу (рис. 3).

#### Необходимость использования термина ХБП

- Рост распространенности поражения почек в рамках СД, АГ, атеросклеротического поражения почечных артерий, когда точная морфологическая верификация диагноза затруднительна
  - Единый неспецифический механизм формирования и прогрессирования нефросклероза, как правило, с исходом в ХПН
  - Единые подходы в нефропротекции уже на начальной стадии ХБП
- Запоздалая диагностика поражения почек при латентном течении заболевания, делает невозможным своевременную профилактику ХПН, и в конечном итоге приводит к повышенной потребности в дорогостоящих методах лечения (диализ, трансплантация).

Диагностические критерии ХБП представлено в табл. 1.

#### Определение стадий ХБП основано на оценке СКФ

Следует знать, что:

- Уровень креатинина, превышающий референтные значения безусловно свидетельствует о нарушении функции почек: (ХПН=ХБП С3 ст.);
- Во многих случаях при нормальных значениях креатинина СКФ может быть существенно снижена.

#### Методы определения СКФ

- Клиренсовые методики (инулин, ЭДТА, 125I-йоталамат или йогексол);
- Проба Реберга-Тареева (по клиренсу эндогенного креатинина);
- Формула Кокрофта-Голта(1976г.);
- Формула MDRD (Modification of Diet in Renal Disease, 1999 г.);
- Формула СКД-EPI (Levey A.S. и соавт., 2009г.)

Расчетные формулы СКФ представлены в таблице 2 и 3.

В 2009г была предложена новая формула СКД- EPI (табл. 3) для расчета СКФ, в которой используются те же параметры, что и в формуле MDRD (табл. 2) (элементарные демографические данные — пол, возраст, раса, и Кр сыворотки). Расчет СКФ по этой формуле дает более точные результаты, в том числе и при сохранной функциональной способности почек, сопоставимые с данными, полученными при оценке клиренса <sup>125</sup>Tc-DTPA. Формула разработана на основании базы данных, включающей 8254 больных. Ее точность была проверена на 4014 пациентов из США и Европы и 1022 больных из Китая, Японии и Южной Африки (у японцев и южноафриканцев она давала значительную погрешность). Данная формула является наиболее универсальной и точной из всех, используемых на сегодня. Согласно современным рекомендациям с целью диагностики и классификации ХБП, необходимо рассчитывать СКФ по формуле СКД-EPI. Показатель может быть рассчитан автоматически и представлен в лабораторном отчете. Нужный вариант формулы выбирается в зависимости от расы, пола и уровня Кр сыворотки пациента, что позволяет преодолеть влияние различий в мышечной массе лиц разного возраста и пола и ошибку, связанную с активацией канальцевой секреции креатинина на поздних стадиях.

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

В качестве альтернативного маркера функционального состояния почек и сердечно-сосудистого риска в последние годы рассматривается цистатин С — белок с низким молекулярным весом, ингибитор протеаз. Цистатин С характеризуется свободной клубочковой фильтрацией и не подвергается канальцевой секреции. Разработаны формулы для расчета СКФ на основании цистатина С. Опубликованы данные, свидетельствующие о превосходстве цистатина С в отношении оценки СКФ, особенно при нормальной и незначительно сниженной СКФ. У пожилых и больных СД цистатин С оказался лучшим предиктором развития сердечной недостаточности по сравнению с уровнем Кр. Сравнительная характеристика методов определения СКФ представлена в таблице 4.

После введения в практику автоматического репортирования лабораториями расчётной СКФ (рСКФ), количество первичных обращений к нефрологам по поводу ХБП (рСКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) увеличилось на 68,4% (95% доверительный интервал (ДИ), 65,7% —71,2%), особенно среди пациентов с более выраженной дисфункцией почек, женского пола, среднего и старшего возраста, наличием АГ, СД 2 типа и других сопутствующих заболеваний. Классификация ХБП по СКФ представлена в табл. 5.

Отражение ХБП в МКБ-10 представлено в таблице 6.

Оценка альбуминурии в утренней порции мочи является рутинным методом исследования (табл.7).

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



Рис. 2. Причины развития ХБП самые разные

Таблица 1. Диагностические критерии ХБП\*

1.	Маркеры почечного повреждения: Альбуминурия (скорость экскреции альбумина с мочой >30 мг/24 час, отношение А/Кр мочи >30мг/г (43 мг/ммоль))
2.	Изменения мочевого осадка: Электролитные и другие нарушения при канальцевой патологии
3.	Гистологические изменения
4.	Структурные изменения при визуализирующих методах исследования
5.	Трансплантация почки в анамнезе. Снижение СКФ: СКФ <60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (категории СКФ 3а-5)

Примечание: \* - если они сохраняются более 3 месяцев.  
Сокращения: СКФ - скорость клубочковой фильтрации, А/Кр - отношение альбумин/креатинин.

**Современная концепция ХБП была сформулирована в начале 80-х гг. В.М. Brenner и соавт.**

**В основе ХБП лежат универсальные неспецифические механизмы, приводящие к гломерулосклерозу, тубулоинтерстициальному склерозу, нефрофиброзу.**



Рис. 3. Современная концепция ХБП.

Таблица 2. Уравнение для расчета СКФ СКД-EPI 2009 г. модификация (MDRD) 2011г.

<b>Белые и остальные</b> , для женщин (креатинин $\leq 0,7$ ) $144 \times (0,993)^{\text{возраст}} \times (\text{SCr}/0,7)^{-3,28}$
<b>Белые и остальные</b> , для женщин (креатинин $>0,7$ ) $144 \times (0,993)^{\text{возраст}} \times (\text{SCr}/0,7)^{-1,210}$
<b>Белые и остальные</b> , для мужчин (креатинин $\leq 0,9$ ) $141 \times (0,993)^{\text{возраст}} \times (\text{SCr}/0,7)^{-0,412}$
<b>Белые и остальные</b> , для мужчин (креатинин $>0,9$ ) $141 \times (0,993)^{\text{возраст}} \times (\text{SCr}/0,7)^{-1,210}$

Для афроамериканцев, испаноамериканцев, азиатов формула корректируется.

Таблица 3. Формула СКД-EPI, 2009г, модификация 2011 г\*

Раса	Пол	Креатинин крови, мг/100 мл	Формула	
Азиаты	Женский	$<0,7$	$151^* (0,993)^{\text{возраст}} \times \text{Кр}/0,7$	-0,328
Азиаты	Женский	$>0,7$	$151^* (0,993)^{\text{возраст}} \times \text{Кр}/0,7$	-1,21
Азиаты	Мужской	$\leq 0,9$	$149^* (0,993)^{\text{возраст}} \times \text{Кр}/0,9$	-0,412
Азиаты	Мужской	$>0,9$	$149^* (0,993)^{\text{возраст}} \times \text{Кр}/0,9$	-1,21
Белые и остальные	Женский	$\leq 0,7$	$144^* (0,993)^{\text{возраст}} \times \text{Кр}/0,7$	-0,328
Белые и остальные	Женский	$>0,7$	$144^* (0,993)^{\text{возраст}} \times \text{Кр}/0,7$	-1,21
Белые и остальные	Мужской	$<0,9$	$141^* (0,993)^{\text{возраст}} \times \text{Кр}/0,9$	0,412
Белые и остальные	Мужской	$>0,9$	$141^* (0,993)^{\text{возраст}} \times \text{Кр}/0,9$	-1,2

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

Таблица 4. Сравнительная характеристика методов

Метод	Достоинства и недостатки
1. Клиренсовые методики (инулин, ЭДТА, 125I-йоталамат или йогексол);	1. Высокая точность, но технически сложны и дороги;
2. Проба Реберга-Тареева (по клиренсу эндогенного креатинина);	2. Приемлемая точность, относительная трудоемкость;
3. Формула Кокрофта-Голта (1976 г.);	3. Может завышать истинные значения СКФ, у 6-х с ХПН, ожирением.
4. Формула MDRD (1999 г.);	4. Технически проста.
5. Формула СКД-EPI (2011 г.);	5. Может занижать истинное значение СКФ у пациентов с нормальной СКФ. Требует умения пользования расчетной программой.

белка с мочой и проводить дальнейшее обследование и лечение. Мониторинг экскреции белка с мочой следует осуществлять количественными методами.

Для количественного определения экскреции альбумина с мочой используются радиоиммунные, иммуноферментные и иммунотурбидиметрические методы. Сбор образца мочи за определенное время неудобен, может быть сопряжен с ошибками. Альтернативным методом количественной оценки протеинурии служит измерение отношения белок/Кр или А/ Кр в

произвольном образце мочи. Предпочтительна первая утренняя порция мочи, поскольку она лучше коррелирует с 24-часовой экскрецией белка.

В течение длительного времени в качестве маркера повреждения почек рассматривалась экскреция альбумина с мочой  $>30$  мг/сут, однако в последние годы появились данные, что и более низкие значения альбуминурии ассоциируются с повышением риска общей и сердечно-сосудистой смертности. В связи с этим был предложен термин "альбуминурия низкой степени", а граница "нормального" значения альбуминурии сместилась ниже 10 мг/сут (или А/ Кр  $<10$  мг/г). На Лондонской конференции KDIGO (20 Юг) для описания градаций мочевого экскреции альбумина было предложено использовать определения "оптимальный" ( $<10$  мг/г), "высоко нормальный" (10–29 мг/г), "высокий" (30–299 мг/г), "очень высокий" (300–1999 мг/г) и "нефротический" ( $>2000$  мг/г). Однако в рекомендациях 2012г решено было ограничиться тремя категориями альбуминурии (табл. 3). Использование терминов "нормоальбуминурия", "микроальбуминурия" и "макроальбуминурия" в настоящее время представляется нежелательным.

Новые рекомендации KDIGO предлагают классифицировать ХБП не только с учетом категорий СКФ (табл. 5), но и альбуминурии (табл. 7), что позволит стратифицировать больных ХБП по риску развития осложнений.

Кроме того, новые рекомендации предполагают разделение 3 стадии ХБП по уровню СКФ на стадии 3а и 3б. Такое разделение целесообразно, поскольку почечный и сердечно-сосудистый прогнозы неодинаковы в группах лиц с ХБП 3 стадии с СКФ от 59 до 45 до 22 мл/мин/1,73 м и от 44 до 30 мл/мин/1,73 м. Если в подгруппе лиц с СКФ от 59 до 45 мл/мин/1,73 м весьма высоки сердечно-сосудистые риски при умеренных темпах прогрессирования ХБП, то у пациентов с уровнем СКФ в пределах от 44 до 30 мл/мин/1,73 м риск развития ТПН оказывается выше, чем риск летальных сердечно-сосудистых осложнений.

Основанием для введения классификации ХБП по уровню альбуминурии послужили убедительные данные о том, что риски общей и сердечно-сосудистой смертности, развития ТХПН, острого повреждения почек и прогрессирования ХБП существенно отличаются в зависимости от уровня экскреции альбумина с мочой в любом диапазоне СКФ. Анализ имеющихся данных о взаимосвязях между рСКФ, альбуминурией и исходами ХБП в общей популяции, среди пациентов высокого риска и с диагностированной ХБП (всего более миллиона человек) подтвердил ассоциацию низкого уровня СКФ и повышенной мочевого экскреции альбумина с повышением общей и сердечно-сосудистой смертности, которая не зависела от основных сердечно-сосудистых факторов риска и возраста. Таким образом, расчет СКФ и определение экскреции альбумина с мочой имеют самостоятельное диагностическое и прогностическое значение.

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

Пример формулировки диагноза: Артериальная гипертензия 3 ст. Риск 4 Гипертонический нефросклероз ХБП С3а А3.

**Основные показания к амбулаторной консультации нефролога**

- Впервые выявленная (подтвержденная повторно) протеинурия, альбуминурия  $>30$  мг/сут(мг/г);
- Гематурия;
- СКФ  $<60$  мл/мин/1,73 м.кв.;

- Повышение креатинина или мочевины крови;
- АГ впервые выявленная в возрасте старше 60-ти или моложе 40-ка лет; резистентная АГ;
- Канальцевые нарушения;
- Синдром Фанкони

**Основные показания к стационарному обследованию в нефрологическом отделении**

- Олигурия (диурез менее 500 мл/сут), анурия
- Быстропрогрессирующее снижение функции почек (удвоение креатинина за 2 месяца)
- Впервые выявленное снижение СКФ  $\leq 30$  мл/мин или креатинин  $\geq 250$  мкмоль/л для мужчин и  $200$  мкмоль/л для женщин
- Протеинурия более  $1$  г/л впервые выявленная
- Нефротический синдром (протеинурия более  $3$  г/сут, гипоальбуминемия)

**Хроническая болезнь почек в современных кардиологических рекомендациях**

ХБП рассматривается как независимый фактор риска развития ССЗ и как эквивалент ИБС по риску осложнений. В соответствии с Российскими рекомендациями по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2012г), пациенты с ХБП (определяемой по СКФ  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) относятся к категории очень высокого риска развития смертельных сердечно-сосудистых осложнений, что предполагает соответствующую тактику достижения целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) для данной категории риска.

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

Для стратификации больных АГ по риску сердечно-сосудистых осложнений необходимо оценить наличие поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний. В новой версии европейских рекомендаций по АГ 2013г существенно изменен почечный раздел. Так, в рубриках "Поражение органов-мишеней" и "Ассоциированные клинические состояния" исключены диагностические критерии по Кр сыворотки, а критерии по расчетной СКФ заменены на категорию ХБП. При этом ХБП разделена по рубрикам в зависимости от уровня СКФ: пациенты с ХБП и СКФ  $30-60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (3 стадии) относятся к имеющим поражение органов - мишеней, а пациенты с ХБП и СКФ  $<30$  мл/мин/1,73 (ХБП 4-5 стадий) - ассоциированные клинические состояния.

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

**Принципы лечения ХБП**

I. Базовая этиотропная и патогенетическая терапия основного заболевания (АГ, СД, пиелонефрит, ТИН. ХГН и т.п.)

II. Универсальные принципы ренопротекции:

- Нормализация АД
- Ограничение поваренной соли до  $3,0$  г/сут.
- Комбинация гипотензивных препаратов:  
иАПФ/БРА+диуретик+альфа-блокатор  
иАПФ/БРА+диуретик+β-адреноблокатор иАПФ/

Таблица 5. Классификация ХБП по уровню СКФ

Стадия	Уровень СКФ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	Описание
C1	$>90$	Высокая или оптимальная
C2	$60-89$	Незначительно сниженная*
C3a	$45-59$	Умеренно сниженная
C3b	$30-44$	Существенно сниженная
C4	$15-29$	Резко сниженная
C5	$<15$	Терминальная почечная недостаточность

Таблица 6. Соответствие стадии ХБП и МКБ-10, 2007 г.

Стадия ХБП	Код МКБ-10
C1	№18.1
C2	№18.2
C3a	№18.3
C3b	№18.3
C4	№18.4
C5	№18.5
Неуточненная	№18.9

Таблица 7. Классификация ХБП по уровню альбуминурии.

Категория	А/Кр мочи	СЭА	Описание
	мг/ммоль		
A1	$<3$	$<30$	Норма или незначительно повышена
A2	$3-30$	$30-300$	Умеренно повышена
A3	$>30$	$>300$	Значительно повышена*

Примечание: \* - включая нефротический синдром (экскреция альбумина обычно  $>2200$  мг/24 час (А/Кр $>2200$  мг/г;  $>220$  мг/моль)).

Сокращения: СЭА - скорость экскреции альбумина, А/Кр - отношение лбумин/креатинин.

- БРА+диуретик+антагонисты кальциевых каналов
- Снижение протеинурии до минимального уровня - иАПФ/БРА
- Торможение нефрофиброза - иАПФ/БРА
- Коррекция метаболических нарушений, в т.ч. гиперлипидемии, гиперурикемии
- Коррекция анемии

**Общие принципы ведения пациентов с хронической болезнью почек**

В международных рекомендациях 2012–2013 гг. сформулированы новые целевые уровни АД у больных с ХБП. У пациентов с ХБП независимо от наличия СД необходимо достигать следующих целей лечения: предотвращения сердечно-сосудистых событий (наиболее частого осложнения ХБП) и предотвращения или, по крайней мере, замедления дальнейшего ухудшения функции почек. Данные относительно целевого уровня АД у больных ХБП скудны и неопределенны. Наблюдательные исследования свидетельствуют о наличии прямой взаимосвязи между АГ и ХБП/ТХПН. В мета-анализе исследований у больных недиабетической нефропатией прогрессирование ХБП коррелировало с достигнутым АД, при этом наименьшая скорость

Таблица 8. Терапевтические стратегии у больных артериальной гипертонией и нефропатией

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

Таблица 9. Рекомендации по проведению гиполипидемической терапии у пациентов с умеренной и тяжелой ХБП (стадии 2-4, СКФ 15-89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>)

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

прогрессирования ХБП наблюдалась у пациентов с уровнем систолического АД в диапазоне 110–119 мм рт.ст. Однако данные наблюдательных исследований не поддерживаются результатами крупных рандомизированных исследований с вмешательством. Так, в трех исследованиях, в которых больные ХБП (почти все без СД) были рандомизированы для достижения более низкого (<125–130 мм рт.ст.) и более высокого (<140 мм рт.ст.) целевого уровня систолического АД, не выявлено различий между группами по риску развития ТХПН или смерти. В двух из трех этих исследований при длительном наблюдении отмечена тенденция к более низкой частоте событий, более очевидная в подгруппе больных с протеинурией. В мета-анализах исследований, изучавших различные целевые уровни АД у больных с ХБП, не удалось продемонстрировать преимуществ достижения более низкого целевого уровня АД в отношении снижения риска сердечно-сосудистых или почечных исходов.

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

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

предотвращении МАУ.

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

Основные терапевтические стратегии у больных АГ с нефропатией суммированы в таблице 8.

Рекомендации по гиполипидемической терапии у больных ХБП суммированы в таблице 9. В соответствии с международными рекомендациями по атеросклерозу первичной целью лечения пациентов с ХБП является достижение целевого уровня ХС-ЛПНП.

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

Достижение целевого уровня ХС-ЛПНП у большинства пациентов очень высокого риска возможно при использовании двух стратегий лечения: высоких доз статинов или применения комбинированной гиполипидемической терапии (статин + эзетимиб). Сниженная СКФ рассматривается как фактор риска развития миопатии, кроме того, при назначении медикаментозной терапии необходимо учитывать путь элимина-

ции препарата и необходимость коррекции дозы статина в зависимости от пути выведения. Эти факторы свидетельствуют о настороженности в отношении высоких доз статинов у пациентов с нарушением функции почек и обосновывают использование комбинированной терапии с использованием низкой дозы статина и эзетимиба в лечении пациентов с ХБП.

Мета-анализы рандомизированных исследований, проведенных у больных без ХБП свидетельствуют, что терапия статинами снижает риск крупных коронарных осложнений (инфаркта миокарда или коронарной смерти), ишемических инсультов и коронарной реваскуляризации примерно на 20% при снижении уровня ХС-ЛПНП на каждый 1 ммоль/л<sup>2</sup>.

У пациентов с СКФ >60 мл/мин/1,73 м влияние статинов на частоту сердечно-сосудистых осложнений, вероятно, не зависит от почечной функции. Однако, при СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> увеличивается риск неатеросклеротических сердечно-сосудистых осложнений — нарушений ритма сердца и сердечной недостаточности.

Крупнейшим исследованием больных ХБП, в котором оценивалась эффективность и безопасность комбинации симвастатина с эзетимибом стало исследование SHARP (Study of Heart and Renal Protection). В рандомизированное двойное слепое исследование было включено 9270 больных с ХБП (3023 - на диализе и 6247 - без него) и отсутствием указаний на инфаркт миокарда или коронарную реваскуляризацию в анамнезе. 4650 больных получали комбинированную терапию симвастатином с эзетимибом, 4620 пациентов — плацебо. Больные были рандомизированы для комбинированной терапии симвастатином (20 мг) с эзетимибом (10 мг) и плацебо. За период наблюдения (медиана 4,9 года) уровень ХС-ЛПНП в группе симвастатина с эзетимибом снизился, в среднем, на 0,85 ммоль/л (при приверженности лечению примерно 2/3 больных); число основных атеросклеротических осложнений (несмертельного инфаркта миокарда, коронарной смерти, негеморрагического инсульта, любой артериальной реваскуляризации) уменьшилось на 17% (526 (11,3%) и 619 (13,4%); отношение рисков (ОР) составило 0,83; 95% ДИ - 0,74-0,94; p=0,0021).

Рекомендации по проведению гиполипидемической терапии у пациентов с умеренной и тяжелой ХБП (стади 2-4, СКФ 15-89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) представлена в табл. 9.

Таким образом, в клинической практике необходимо

выделение в диагнозе больных с сердечно-сосудистой патологией функционального состояния почек с расчетом СКФ и альбуминурии, что будет способствовать внесению корректив в проводимое лечение и улучшению прогноза.

### Литература

1. *National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification.* Am J Kidney Dis 2002; 39 (Suppl 1): S1-266.
2. *KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease.* Kidney Int. Supplement 2013; 3:1-150.
3. *2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension* Eur Heart J - doi: 10.1093/eurheartj/eh151.
4. *ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias.* EurHeartJ 2011; 32:1769— 818,
5. *Diagnosics and correction of impaired lipid metabolism for the prevention and treatment of atherosclerosis.* Russian guidelines. V revision. Moscow, 2012. <http://cardioline.ru/uploads/Full%20Guidelines.pdf>. Russian (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. V пересмотр. Москва, 2012 г. <http://cardioline.ru/uploads/Full%20Guidelines.pdf>).
6. *European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012)* Eur Heart J 2012; 33, 1635-701.
7. *Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC et al, Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis.* Lancet 2010; 375 (9731):2073-81.
8. *Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, van der Velde M, Matsushita K, Coresh J et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts.* Kidney Int 2011; 79 (12): 1341-52.
9. *KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease.* Kidney Int (Suppl.) 2012; 2 (5):1-85.
10. *National Kidney Foundation. KDool Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update.* Am J KidneyDis. 2012; 60 (5):850-86.

Поступила 6.01.2014 г.