

Ж.Д. КОБАЛАВА,  
М.А. ЕФРЕМОВЦЕВА,  
С.В. ВИЛЛЕВАЛЬДЕ

РУДН, Москва

## Хроническая болезнь почек и сердечно-сосудистый риск

*В 2002 году Национальным Почечным Фондом (США)/National Kidney Foundation (USA) был предложен термин «хроническая болезнь почек» и опубликованы рекомендации по выявлению, классификации и стратификации риска для этой гетерогенной патологии. Особенностью этих рекомендаций была возможность выявления дисфункции почек и оценки ее тяжести даже в том случае, если неизвестны причина заболевания и морфологические изменения почек, что нередко встречается в нефрологии. В настоящее время эта новая диагностическая концепция принята во всем мире.*

**Д**анные, полученные при эпидемиологических исследованиях, проведенных в США и Европе, позволяют предположить, что распространенность ХБП в мире в настоящее время составляет не менее 5%. Учитывая прогрессирующее течение большинства заболеваний почек, рост заболеваемости сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми болезнями, которые сегодня являются основной причиной развития ХБП и терминальной почечной недостаточности (ТХПН), высококу

стоимость заместительной почечной терапии, ХБП является значимой социально-экономической проблемой как в развитых, так и в развивающихся странах.

**Хроническая болезнь почек** (ХБП) диагностируется на основании анатомического или структурного повреждения почек (альбинурия/протеинурия, изменение осадка мочи, признаки патологии почек при инструментальном обследовании) и/или снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ)  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, которые прослеживаются в течение 3 и более месяцев, независимо от его характера и этиологии (1).

**Диагностика.** Таким образом, все пациенты, у которых в течение по крайней мере 3 месяцев отмечается снижение СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, либо признаки почечной патологии, независимо от уровня СКФ, имеют ХБП.

Определение МАУ и расчет СКФ имеют самостоятельное и взаимодополняющее диагностическое значение, отражая протеинурический и непротеинурический механизмы прогрессирования нефропатии при АГ с и без СД, а совместное их применение позволяет

идентифицировать больных с патогенетически различными путями развития почечного повреждения на субклинической стадии (2, 3, 4).

**Оценка функции почек.** Наиболее точным показателем, отражающим функциональное состояние почек, является СКФ, позволяющая оценить степень сохранности (утраты) массы действующих нефронов (МДН). СКФ может измеряться с применением эндогенных и экзогенных маркеров фильтрации, рассчитываться по клиренсу эндогенных маркеров фильтрации (креатинин) или по формулам, основанным на сывороточном уровне эндогенных маркеров (креатинин, цистатин С).

Формулы для расчета СКФ учитывают различные влияния на продукцию креатинина, они просты в применении, их значения достаточно точно совпадают со значениями эталонных методов оценки СКФ. Расчет СКФ в качестве классифицирующего показателя функционального состояния почек в настоящее время чаще всего проводится по формуле MDRD, поскольку она наиболее надежно позволяет оценить СКФ у взрослых, а для расчета СКФ этим методом используются легкодоступные параметры (элементарные демографические данные и креатинин сыворотки), что позволяет рассчитать этот показатель автоматически непосредственно в лаборатории. Допустимо также использование формулы Кокрофта–Голта, однако следует учитывать, что результат в этом случае может оказаться несколько завышенным в сравнении с истинным значением СКФ.

*Формула MDRD (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>):*  
СКФ\* = 175 × (креатинин сыворот-

**Предложенная в последние годы нефропротективная, а, учитывая наличие общих потенциально модифицируемых факторов риска и патогенетических механизмов прогрессирования, и кардиопротективная стратегия включает в себя несколько обязательных моментов: нормализацию АД, снижение или обратное развитие МАУ и протеинурии, компенсацию сахарного диабета, коррекцию анемии, дислипидемии и фосфорно-кальциевого обмена, а также предупреждение острого снижения функции почек.**

**Таблица 1. Определение альбуминурии и протеинурии**

| Параметры оценки | Метод определения            | Норма         | МАУ             | Альбуминурия или клиническая протеинурия |
|------------------|------------------------------|---------------|-----------------|--|
| Протеинурия      | Суточная экскреция           | < 300 мг/сут. | –               | > 300 мг/сут.                            |
|                  | Тестовые полоски             | < 30 мг/дл    | –               | > 30 мг/дл                               |
|                  | Отношение белок/креатинин    | < 200мг/г     | –               | 200мг/г                                  |
| Альбуминурия     | Суточная экскреция           | < 30 мг/сут.  | 30-300 мг/сут.  | > 300 мг/сут.                            |
|                  | Тестовые полоски             | < 3 мг/дл     | > 3 мг/дл       | –  |
|                  | Отношение альбумин/креатинин | < 17мг/г (М)  | 17-250 мг/г (М) | > 250мг/г (М)                            |
|                  |                              | < 25 мг/г (Ж) | 25-355 мг/г (Ж) | > 355 мг/г (Ж)                           |

**Примечание:** Использование одинаковых значений для мужчин и женщин приводит к гипердиагностике поражений почек у женщин. Рекомендации Американской ассоциации диабета определяют разграничивающие значения между нормой, МАУ и протеинурией 30 и 300 мг/г независимо от пола; Рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества по АГ определяют диагностические значения МАУ как суточную экскрецию альбумина с мочой 30-300 мг/сут. или отношение альбумин/креатинин в произвольной порции мочи > 22 мг/г у мужчин и > 31 мг/г у женщин.

ки, мг/дл)<sup>-1,154</sup> × (возраст, годы)<sup>-0,203</sup>;  
 СКФ\* = 175 × (креатинин сыворотки, мкмоль/л/88,4)<sup>-1,154</sup> × (возраст, годы)<sup>-0,203</sup>

\* Для женщин результат умножают на 0,742, для лиц негроидной расы результат умножают на 1,210.

Формула Кокрофта–Голта (мл/мин):

Клиренс креатинина\* = 88 × (140 - возраст, годы) × масса тела, кг/72 × креатинин сыворотки, мкмоль/л;

Клиренс креатинина\* = (140 - возраст, годы) × масса тела, кг/72 × креатинин сыворотки, мг/дл

\* Для женщин результат умножают на 0,85.

Расчеты СКФ по приведенным выше формулам можно выполнить, используя доступные в Интернете калькуляторы: [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).

Общим недостатком приведенных формул является их неточность при нормальных или незначительно сниженных значениях СКФ. В последнее время предложена новая формула СКД-EPI для расчета СКФ, разработанная группой по изучению эпидемиологии ХБП (США), в которой используются те же параметры, что и в формуле MDRD. Расчет СКФ по этой формуле дает более точные результаты, в том числе и при сохранной функциональной способности почек (5).

Формула СКД-EPI (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>):  
 Для мужчин

СКФ\* = 141 × min(Scr\*\*/0,9,1)<sup>-0,4111</sup> ×

max(Scr\*\*/0,9,1)<sup>1,298</sup> × 0,993<sup>Возраст</sup>

Для женщин

СКФ\* = 144 × min(Scr\*\*/0,7,1)<sup>-0,329</sup> × max(Scr\*\*/0,7,1)<sup>-1,298</sup> × 0,993<sup>Возраст</sup>

\* Для лиц негроидной расы результат умножают на 1,159.

\*\* Креатинин сыворотки, мг/дл.

При беременности, крайних значениях возраста и размеров тела, тяжелой белково-энергетической недостаточности, пара- и тетраплегиях, вегетарианской диете, быстро меняющейся функции почек и перед назначением нефротоксичных препаратов расчетный метод определения СКФ не позволяет достоверно оценить функцию почек, вследствие чего необходимо определять клиренс креатинина по его концентрации в крови и моче.

**Экскреция белка с мочой.** В норме экскреция белка с мочой у взрослых составляет 50 мг/сут., альбумина – 10 мг/сут.

Повышенная экскреция альбумина является чувствительным маркером повреждения почки при СД и АГ и, при отсутствии инфекции мочевыводящих путей и лихорадки, отражает патологию клубочкового аппарата почек, трактовать результаты исследования экскреции белка с мочой следует с учетом результатов общего анализа мочи.

Для первоначальной оценки допускается качественное определение экскреции альбумина с мочой с использованием тест-полосок. У пациентов с положительным тестом (1+ или более) следует оценивать экскрецию количественными методами в течение 3 месяцев. Пациентов с двумя или более положительными количественными тестами с интервалом от одной до двух недель следует рассматривать как имеющих персистирующую патологическую экскрецию белка с мочой и проводить дальнейшее

**Таблица 2. Стадии ХБП в зависимости от наличия повреждения почек**

| СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> | С повреждением почек* |        | Без повреждения почек |        |
|---------------------------------|-----------------------|--------|-----------------------|--------|
|                                 | с АГ                  | без АГ | с АГ                  | без АГ |
| > 90                            | 1                     | 1      | АГ без ↓СКФ           | Норма  |
| 60-89                           | 2                     | 2      | АГ с ↓СКФ             | ↓СКФ** |
| 30-59                           | 3                     | 3      | 3                     | 3      |
| 15-29                           | 4                     | 4      | 4                     | 4      |
| < 15 (или диализ)               | 5                     | 5      | 5                     | 5      |

**Примечание:** В России термин «хроническая почечная недостаточность» (ХПН) сохраняется за III и IV стадиями ХБП, «терминальная ХПН» (ТХПН) соответствует V стадии ХБП для пациентов на ЗПТ и для нуждающихся в ней.

\* Повреждение почек определяется как патологические отклонения или маркеры наличия повреждения, включая изменения в анализах крови и мочи или при визуализирующих исследованиях.

\*\* Может быть нормальным для младенцев и пожилых лиц.

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

В зависимости от метода определения, диагностическими считаются уровни альбумина/белка, представленные в таблице 1. Прогностическое значение МАУ в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений столь велико, что был введен термин «альбуминурия низкой степени», нацеливающий на необходимость определения уровня экскреции альбумина с мочой (б).

После выявления ХБП необходимо уточнить стадию заболевания по классификации KDOQI, основываясь на функциональном состоянии почек и выявленной патологии (таблица 2).

МАУ, протеинурия и снижение СКФ < 60 мл/мин являются также и независимыми факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в связи с чем пациенты с патологией почек относятся к группе максимального сердечно-сосудистого риска.

Введение понятия ХБП ни в коем случае не отменяет использование современной нозологической классификации болезней почек, основанной на морфологических изменениях в почках. Формулировка диагноза должна начинаться с указания нозологической формы заболевания с описанием особенностей клинического течения и указанием морфологических изменений (если проводилась биопсия), а функциональное состояние почек необходимо обозначать как стадию ХБП.

**Этиология.** Причины развития ХБП многообразны, поскольку это понятие включает в себя любую по-

чечную патологию, проявления которой сохраняются на протяжении 3 и более месяцев. Факторы риска развития ХБП по многим позициям совпадают с факторами риска развития сердечно-сосудистой патологии, важнейшими из них являются артериальная гипертензия и такие метаболические нарушения, как гипергликемия, дислипидемия, гиперурикемия и ожирение, кроме того не последнюю роль в повреждении почек играют лекарственные воздействия (анальгетики, НПВС, нефротоксичные антибиотики, рентгенконтрастные препараты).

**Патогенез.** На начальных стадиях ХБП патогенетические механизмы развития почечного повреждения имеют свои, этиологически обусловленные особенности, однако по мере снижения активности процесса и уменьшения массы действующих нефронов включаются такие неспецифические механизмы прогрессирования заболевания, как активация локальной РАС, гиперfiltrация и внутриклубочковая гипертензия, гипоперфузия и гипоксия интерстиция, протеинурия, экспрессия цитокинов, влияние метаболических факторов, приводящие к развитию гломеруло- и тубулоинтерстициального склероза и снижению функции почек.

**Клиническая картина.** На ранних стадиях ХБП клиническая картина определяется проявлениями заболевания, которое привело к хронизации почечного процесса, на III стадии появляются клинические признаки снижения функции почек, прежде всего артериальная гипертензия и нефрогенная анемия, на IV и V стадиях ХБП появляются клинические признаки уремии.

Следует помнить, что хрониче-

ские заболевания почек часто протекают латентно, без каких-либо клинических проявлений, а клиническая оценка основывается, главным образом, на лабораторном обследовании и диагностических визуализирующих тестах. Тем не менее, тщательно собранный анамнез часто дает ключи к правильному диагнозу.

### ХБП И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ РИСК

Введение в клиническую практику «наднозологического» понятия «хроническая болезнь почек» было вызвано широкой и все возрастающей распространенностью этой патологии, наличие которой является одним из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений во всем мире. По данным различных популяционных регистров и исследований (NHFNES III, Okinawa Study, PREVENT, Swiss SAPALDIA study и др.), распространенность почечной патологии в США, Европе и Японии составляет 10-13%, достигая в группах высокого риска 20%. При этом рост числа больных с почечной патологией в последние годы происходит за счет их вторичного поражения в рамках АГ и СД (7, 8, 9).

Смерть, обусловленная сердечно-сосудистыми заболеваниями, в 10-20 раз чаще встречается среди больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН), чем в популяции. В тоже время среди пациентов с 1-3 стадией ХБП вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений в 25-100 раз выше, чем риск развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ТХПН).

На ТХПН частота выявления гипертрофии левого желудочка и ИБС составляет около 75% и 40% соответственно, а примерно у половины пациентов с ТХПН развивается инфаркт миокарда в течение двух лет от начала диализа. Даже незначительное снижение функциональной способности почек ассоциируется с повышенным сердечно-сосудистым риском независимо от других факторов риска. Так, по данным ис-

**Только своевременное выявление лиц с высоким риском развития ХБП и больных на ранних ее стадиях, воздействие на модифицируемые факторы риска и адекватная нефро- и кардиопротективная терапия с участием специалистов различного профиля позволит остановить рост популяции больных с почечной дисфункцией и снизить потребность в заместительной почечной терапии.**

**Таблица 3. План клинических действий в зависимости от стадии ХБП**

| Стадия ХБП | Описание  | СКФ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) | Действия*                                      |
|------------|---|-----------------------------------|--|
| 0          | Группа риска                                      | > 90 с ФР ХБП                     | Скрининг. Коррекция ФР ХБП и ССЗ               |
| 1          | Повреждение почки с нормальной или повышенной СКФ | > 90                              | Диагностика и лечение причин повреждения почки |
| 2          | Повреждение почки с незначительно сниженной СКФ   | 60-89                             | Оценить прогрессирования                       |
| 3          | Умеренное снижение СКФ                            | 30-59                             | Выявление и лечение осложнений                 |
| 4          | Выраженное снижение СКФ                           | 15-29                             | Подготовка к ЗПТ                               |
| 5          | ТХПН  | < 15 (или диализ)                 | ЗПТ  |

\* Действия на каждой последующей стадии включают действия на предыдущей.

следования NIPPON DATA90, риск сердечно-сосудистой смерти для жителей Японии, не имевших ранее сердечно-сосудистых заболеваний, возрастает обратно пропорционально уровню СКФ, и при СКФ < 30 мл/мин в 5,5 раза превышает таковой при сохранной функции почек.

В тоже время вероятность развития почечной дисфункции у больных с сердечно-сосудистой патологией значительно выше, чем в популяции. По данным регистра NHANES III, сочетание любых двух факторов сердечно-сосудистого риска приводит к вероятности развития ХБП со снижением 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. (повышенное нормальное) вероятность появления МАУ увеличивается в 2,13 раза в сравнении с пациентами с нормальными значениями АД. В исследовании RIUMA у пациентов с эссенциальной гипертензией без каких-либо сердечно-сосудистых осложнений, умеренное снижение СКФ приводило к удвоению риска кардиальной смерти (10).

Почечная дисфункция ассоциируется также с более частым развитием осложнений и повышением риска сердечно-сосудистой смерти при остром коронарном синдроме, инфаркте миокарда, фибринолитической терапии, чрескожном вмешательстве на коронарных артериях и аорто-коронарном шунтировании. При сердечной недостаточности уровень летальности обратно пропорционален скорости клубочковой фильтрации (СКФ), которая является таким же значимым прогностическим фак-

тором, как и величина ФВ левого желудочка или функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA (11, 12).

В настоящее время во всех странах отмечается неуклонный рост количества больных с терминальной почечной недостаточностью, что объясняется, прежде всего, достижениями медицины XX века в лечении сахарного диабета, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, увеличением продолжительности жизни и ожирением. За период с 1988 по 2004 гг. распространенность ХБП в США выросла с 10 до 13% как за счет пациентов с 1-2 стадией (с 4,4% до 5,0%), так и в связи с увеличением количества больных с 3-4 стадией ХБП (с 5,0% до 8,0%), а по данным USRDS (US Renal Data System), уже к 2010 году количество больных в США, нуждающихся в заместительной почечной терапии, превысит 650 тысяч человек (13).

Основываясь на результатах многочисленных популяционных исследований, можно с уверенностью говорить о существовании тесной связи кардиоренальных взаимодействий и таких обменных нарушений, как гипергликемия, дислипидемия, ожирение и гиперурикемия, а также о ведущей их роли в сочетании с АД в формировании постоянно увеличивающейся популяции больных с сердечно-сосудистой и почечной патологией (14-18).

### НЕФРО- И КАРДИОПРОТЕКТИВНАЯ СТРАТЕГИЯ

Лечение больных с ХБП направлено на торможение прогрессирования заболевания и предупрежде-

ние развития сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, на начальных стадиях ХБП кроме нефропротективной терапии при высокой активности почечного процесса часто возникает необходимость в проведении этиотропного или патогенетического лечения, на стадии ТХПН показана заместительная почечная терапия.

При составлении плана ведения пациентов с ХБП необходимо учитывать стадию заболевания (таблица 3).

Предложенная в последние годы нефропротективная, а, учитывая наличие общих потенциально модифицируемых факторов риска и патогенетических механизмов прогрессирования, и кардиопротективная стратегия включает в себя несколько обязательных моментов: нормализацию АД, снижение или обратное развитие МАУ и протеинурии, компенсацию сахарного диабета, коррекцию анемии, дислипидемии и фосфорно-кальциевого обмена, а также предупреждение острого снижения функции почек.

**Коррекция артериального давления.** В настоящее время убедительно доказано первостепенное значение достижения целевого АД для замедления нарушения функции почек у больных с ХПН, микроальбуминурией и протеинурией. Целевым уровнем АД у пациентов с ХБП является АД < 130/80 мм рт. ст., при наличии протеинурии целесообразно достижение более жесткого контроля АД < 125/75 мм рт. ст., хотя в последнее время имеются данные о возможном повышении риска смерти у пациентов с ХБП и очень низкими значениями АД (19). 

В тоже время исследование ADVANCE представило важные аргументы в пользу рекомендаций достижения более жесткого контроля АД у больных СД для улучшения почечных исходов, показав отсутствие J-образной кривой при достижении САД < 110 мм рт. ст. (20).

Такие исследования, как AIPRI, EUROPA, PROGRESS, REIN, ADVANCE показали, что ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) при длительном приеме приводят к предотвращению и уменьшению МАУ и протеинурии, а также замедляют прогрессирование ХПН и снижают риск развития сердечно-сосудистых осложнений как у пациентов с СД, так и без него. В других исследованиях (CALM, CHARM, ELITE, IDNIT, RENAAL, Val-HeFT, VALUE, COOPERATE) подтвердились предположения о том, что блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА II) также обладают нефро- и кардиопротективными свойствами, а также обсуждается эффективность совместного применения препаратов этих двух групп.

Для достижения целевого АД могут быть использованы все классы антигипертензивных препаратов, при этом подавляющему большинству пациентов требуется комбинированная терапия. Все пациенты с ХБП, при отсутствии противопоказаний, должны получать ИАПФ или БРА II независимо от уровня АД (уровень доказанности А), большинству требуется также диуретическая терапия (уровень доказанности А). Выбор третьего препарата зависит от наличия сопутствующих состояний и показаний для назначения того или иного класса (уровень доказанности В).

Результаты исследований с использованием БРА II и их фармакоэкономический анализ показали, что назначение этого класса препаратов пациентам с СД 2 типа, диабетической нефропатией и АГ является жизнеспасающим, экономически обоснованным шагом по сравнению с традиционной антигипертензивной терапией (21).

Есть данные, поддерживающие назначение антагонистов рецепторов ангиотензина II в более высоких дозах, чем традиционно используемые для снижения АД, с целью обеспечения максимальной нефропротекции и уменьшения протеинурии у больных СД (22).

Следует помнить, что у пациентов с ХБП 4-5 стадий (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) необходима коррекция стартовой дозы ИАПФ и некоторых БРА II.

Нефропротективный потенциал ИАПФ реализуется через гемодинамические и негемодинамические эффекты. Первые связаны с высокой антигипертензивной эффективностью этого класса препаратов, их способностью расширять выносящую артериолу и тем самым снижать внутриклубочковое давление, оказывать натрийуретическое и антипротеинурическое действие. Негемодинамические нефропротективные эффекты ИАПФ связаны с улучшением функции эндотелия, снижением проницаемости клубочковой мембраны, повышением деградации и снижением экспансии матрикса, интерстициального фиброза, противовоспалительными эффектами с уменьшением макрофагально-моноцитарной инфильтрации и гломерулярного накопления иммунных комплексов, уменьшением образования проколлагена (23).

Нефропротективный эффект антагонистов кальция длительное время дискутировался из-за различия эффектов дигидропиридиновых и недигидропиридиновых антагонистов кальция в отношении структурно-функционального состояния почек. Недигидропиридиновый антагонист кальция верапамил, будучи эффективным антигипертензивным препаратом, оказывает минимальный эффект на внутриклубочковое давление за счет способности влиять как на приносящую, так и выносящую артериолу, в то же время для этого препарата описаны антипролиферативные эффекты.

Таким образом, можно предположить, что назначение комбинации ИАПФ и верапамила может обладать дополнительными ренопротективными свойствами. В исследовании PROCOPA у пациентов, имеющих протеинурию на фоне первичного заболевания почек, адекватные дозы антигипертензивных препаратов обеспечивали существенное снижение АД. Однако, только режимы лечения, включающие ИАПФ, уменьшали протеинурию, при этом комбинация трандолаприла с верапамилем обладала наиболее выраженным эффектом. Установлено, что при равном уровне контроля АД комбинация ИАПФ и недигидропиридинового антагониста кальция у больных с АГ и диабетической протеинурической нефропатией обеспечивает большую ренопротекцию по сравнению с назначением этих препаратов в отдельности.

Комбинация трандолаприла и верапамила эффективно снижает высокое АД и альбуминурию у пациентов с СД 2 типа, не отвечающих на монотерапию ИАПФ (24, 25).

В исследовании BENEDICT комбинация верапамил SR/трандолаприл и монотерапия трандолаприлом сопровождалась достоверным замедлением развития МАУ у больных с СД 2 типа (26).

**Коррекция дислипидемии.** Диагностика и коррекция дислипидемии у пациентов с ХБП проводится в соответствии с рекомендациями по профилактике и лечению ате-

**Для достижения целевого АД могут быть использованы все классы антигипертензивных препаратов, при этом подавляющему большинству пациентов требуется комбинированная терапия. Все пациенты с ХБП, при отсутствии противопоказаний, должны получать ИАПФ или БРА II независимо от уровня АД (уровень доказанности А), большинству требуется также диуретическая терапия (уровень доказанности А). Выбор третьего препарата зависит от наличия сопутствующих состояний и показаний для назначения того или иного класса (уровень доказанности В).**

росклероза, поскольку данные о влиянии гиполипидемических препаратов на частоту сердечно-сосудистых событий у больных с нарушенной функцией почек противоречивы (27).

Согласно опубликованным результатам исследования A to Z (Aggrastat-to-Zocor Trial) у больных с острым коронарным синдромом (ОКС), снижение комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки при назначении высокой дозы симвастатина не зависело от СКФ.

Недавний мета-анализ 27 исследований с участием 39704 пациентов показал, что статины могут незначительно уменьшать протеинурию и замедлять темп снижения СКФ, особенно у пациентов с сердечно-сосудистой патологией (28).

Крупные исследования FIELD и DIAS по изучению эффективности фенофибрат у больных СД 2 типа показали способность препарата уменьшать скорость прогрессирования нарушения функции почек и развитие альбуминурии (29, 30).

В то же время исследование 4D, оценивавшее эффективность применения аторвастатина у больных с 5 стадией ХБП, не продемонстрировало снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений на фоне лечения в сравнении с плацебо у больных, находящихся на гемодиализе, а в исследовании AURORA отмечено снижение частоты коронарных событий в группе розувастатина только у больных с диабетом (31, 32).

**Диагностика и коррекция анемии.** Снижение функции почек ассоциируется с развитием анемии, требующей своевременной диагностики и коррекции с использованием эритропоэз-стимулирующих препаратов (ЭСП) и препаратов железа. Анемия является прогностически неблагоприятным фактором как в отношении сердечно-сосудистых заболеваний, так и почечной патологии, что обусловлено развитием тканевой гипоксии и фиброза. Кроме того, анемия может приводить к усугублению внутригломерулярной гипертензии и протеинурии через симпатическую стимуляцию и активацию РАС с увеличением ОЦК и

венозного возврата на фоне повышенной ретенции натрия.

В настоящее время недостаточно данных, чтобы рекомендовать поддерживать уровень гемоглобина  $\geq 130$  г/л у больных ХБП, получающих ЭСП. Для больных с ХСН III-IV функциональных классов по классификации NYHA, также как и для пациентов с СД, учитывая результаты исследований CREATE, TREAT и CHOIR, по соображениям сердечно-сосудистой безопасности не рекомендуется стремиться к значениям гемоглобина  $\geq 120$  г/л. Ожидается, что исследование REDHF позволят оценить соотношение риска и пользы лечения анемии с помощью ЭСП у пациентов с ХБП в сочетании с СД и ХСН соответственно (33).

К сожалению, в настоящее время количество пациентов с ХБП, получающих терапию, направленную на адекватную коррекцию сердечно-сосудистого риска, значительно ниже, чем в популяции, менее 50% из них получают в соответствующих ситуациях комбинированную терапию аспирином,  $\beta$ -блокаторами, ИАПФ, БРА и статинами.

Потенциальными причинами такой «субтерапевтической» тактики являются опасения еще больше ухудшить функцию почек, а также токсические эффекты препаратов вследствие сниженного их клиренса.

Прежде всего, это относится к назначению ИАПФ и БРА пациентам с выраженным снижением СКФ, у которых такая терапия может привести к клинически значимому ухудшению функции почек и опасному уровню гиперкалиемии, повышение сывороточного калия может быть вызвано и применением антагонистов альдостерона. Однако при осторожной титрации доз под контролем сывороточных значений креатинина, калия и СКФ ИАПФ и БРА могут быть использованы с хорошим эффектом в лечении пациентов с ХБП при условии, что уровень креатинина не повысится более чем

на 30% и стабилизируется в течение 2 месяцев, а калий будет не выше 5,6 ммоль/л. Что касается назначения антагонистов альдостерона пациентам с сердечной недостаточностью и ХБП, то для уменьшения вероятности развития опасной для жизни гиперкалиемии необходим тщательный отбор больных (критериями исключения являются креатинин более 2,5 мг/дл и калий выше 5 ммоль/л) и мониторинг уровня сывороточного калия (34).

Кроме того, несмотря на широкую распространенность ХБП и ассоциированный с ней высокий сердечно-сосудистый риск, она часто остается недиагностированной, а пациенты даже не подозревают о наличии у них этой патологии. По результатам исследования NHANES

К сожалению, в настоящее время количество пациентов с ХБП, получающих терапию, направленную на адекватную коррекцию сердечно-сосудистого риска, значительно ниже, чем в популяции, менее 50% из них получают в соответствующих ситуациях комбинированную терапию аспирином,  $\beta$ -блокаторами, ИАПФ, БРА и статинами. Потенциальными причинами такой «субтерапевтической» тактики являются опасения еще больше ухудшить функцию почек, а также токсические эффекты препаратов вследствие сниженного их клиренса.

видно, что осведомленность о заболевании за пять лет повысилась только у пациентов с 3 стадией ХБП с 4,7% в 1999-2000 гг. до 9,2% в 2003-2004 гг. (35, 36).

### СКРИНИНГ И ПРОФИЛАКТИКА

Скрининг ХБП в популяции является одним из основных путей первичной и вторичной профилактики этого заболевания, основными задачами врача при этом являются выделение лиц на ранних стадиях развития заболевания почек, а также имеющих факторы риска развития ХБП и включение их в

группы высокого риска, используя в качестве маркеров патологии ИМТ и объем талии, МАУ, уровень холестерина, глюкозы, мочевой кислоты, креатинина с расчетом СКФ. Ноергер Т. et al. в своей работе показали, что ежегодный скрининг на МАУ с последующим назначением соответствующей терапии при положительном результате, экономически эффективен у пациентов старше 50 лет, страдающих СД и АГ, т.е. в группах риска

развития ХБП, и неэффективен у лиц, не страдающих этими заболеваниями (37).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема ХБП и ассоциированного с ней сердечно-сосудистого риска является в настоящее время одной из наиболее актуальных тем нефрологии, кардиологии и эндокринологии, стимулируя научные исследования в смежных областях и способствуя рождению новых ме-

дицинских специальностей. Только своевременное выявление лиц с высоким риском развития ХБП и больных на ранних ее стадиях, воздействие на модифицируемые факторы риска и адекватная нефро- и кардиопротективная терапия с участием специалистов различного профиля позволит остановить рост популяции больных с почечной дисфункцией и снизить потребность в заместительной почечной терапии. 

## Литература

- National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39 (Suppl 1): 1-266.
- Jong P.E., Halbesma N., Gansevoort R.T. Screening for early chronic kidney disease – what method fits best? *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21: 2358-2361.
- Maclsaac R.J., Jerums G. Albuminuric and non-albuminuric pathways to renal impairment in diabetes. *Minerva Endocrinol.* 2005; 30(3): 161-77.
- Rosolowsky E.T., Niewczas M.A., Focicello L.H. et al. Between hyperfiltration and impairment: demystifying early renal functional changes in diabetic nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008; 82 (Suppl 1): 46-53.
- Stevens L.A., Schmid C.H., Zhang Y.L. et al. Development and validation of GFR-estimating equations using diabetes, transplant and weight. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25: 449-457.
- Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. Рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов и Научного общества нефрологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7(6). Приложение 3. <http://www.cardiosite.ru>
- Prevalence of low glomerular filtration rate in nondiabetic Americans: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13(5): 1338-1349.
- Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2003; 108: 2154-2169.
- National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2007; 49 (Suppl 2): 1-180.
- Middleton R.J., Foley R.N., Hegarty J. et al. The unrecognized prevalence of chronic kidney disease in diabetes. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21: 88-92.
- McCullough P.A., Li S., Jurkovic T.C. et al. CKD and cardiovascular disease in screened high-risk volunteer and general populations: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004 // *Am J Kidney Dis.* 2008; 51 (4 Suppl 2): 38-45.
- Collins A.J., Vassalotti J.A., Wang C. et al. Who should be targeted for CKD screening? Impact of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis.* 2009; 53(3 Suppl 3): 71-7.
- Foley R., Murray A., Li S. et al. Chronic Kidney Disease and the Risk for Cardiovascular Disease, Renal Replacement, and Death in the United States Medicare Population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 489-495.
- Segura J., Garcia-Donair J., Praga M. et al. Chronic kidney disease as a situation of high added risk in hypertensive patients. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17 (Suppl 2): 136-140.
- Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. The effects of diabetes on the risks of major cardiovascular diseases and death in the Asia-Pacific region. *Diabetes Care.* 2003; 26: 360-366.
- Wilson P., D'Agostino Rb., Parise H. et al. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation.* 2005; 112: 3066-3072.
- Despres J.-P. Abdominal obesity: the most prevalent cause of the metabolic syndrome and related cardiometabolic risk. *Eur Heart J.* 2006; 8 (suppl. B): 4-12.
- Мухин Н.А., Балкаров И.М., Моисеев В.С. и др. Хронические прогрессирующие нефропатии и образ жизни современного человека. *Тер. арх.* 2004; 9: 5-10.
- K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2004; 43(5 Suppl 1): S1-290.
- ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007; 370: 829-40.
- Boersma C., Atthobari J., Gansevoort R.T. et al. Pharmacoeconomics of angiotensin II antagonists in type 2 diabetic patients with nephropathy: implications for decision making. *Pharmacoeconomics.* 2006; 24(6): 523-35.
- Hollenberg N.K., Parving H-H., Viberti G. et al. Albuminuria response to very high-dose valsartan in type 2 diabetes mellitus. *J Hypertens.* 2007; 25: 1921-6.
- Eurich D.T., Majumdar S.R., Tsuyuki R.T., Johnson J.A. Reduced mortality associated with the use of ACE inhibitors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004; 27: 1330-1334.
- The PROCOPA Study Group. Dissociation Between Blood Pressure Reduction and Fall in Proteinuria in Primary renal Disease: a Randomized Double-Blind Trial. *Journal of Hypertension.* 2002; 20: 729-731.
- Rubio-Guerra A.F., Trevino-Gomezharper C., Rodriguez-lopez L. et al. Renoprotective effects of the combination Trandolapril/Verapamil in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Clin Drug Invest.* 2002; 22 (8), 541-546.
- Ruggenenti P., Fassi A., Bruno S. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2004; 351(19): 1941-1951.
- K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41 (Suppl 4): S1-92.
- Sandhu S., Wiebe N., Fried L.F., Tonelli M. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17: 2006-16.
- Ansquer J.C., Foucher C., Rattier S. et al. DAIS Investigators. Fenofibrate reduces progression to microalbuminuria over 3 years in a placebo-controlled study in type 2 diabetes: results from the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Am J Kidney Dis.* 2005; 45(3): 485-93.
- Keetch A., Simes R.J., Barter P. et al. FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet.* 2005; 366(9500): 1849-61.
- Holdaas H., Jardine A.G., Schmieider R. et al. Rosuvastatin Lowers Cardiac Events in Diabetic Patients Receiving Hemodialysis A Subgroup Analyses from the Aurora Trial 2009. abstract; <http://www.asn-online.org>
- Wanner C., Krane V., Marz W. et al. Atorvastatin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Undergoing Hemodialysis. *N Engl J Med.* 2005; 353: 238-48.
- National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2006; 47(Suppl3): S1-146.
- Bakris G.L., Weir M.R. Angiotensin-converting enzyme inhibitor associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Arch Intern Med.* 2000; 160: 685-93.
- Minutolo R., Nicola L.D., Mazzaglia G. et al. Detection and awareness of moderate to advanced CKD by primary care practitioners: a cross-sectional study from Italy. *Am J Kidney Dis.* 2008; 52: 444-453.
- Coresh H., Byrd-Holt D., Astor B.C. et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 180-188.
- Hoerger T.J., Wittenborn J.S., Segel J.E. et al. A health policy model of CKD: 2. The cost-effectiveness of microalbuminuria screening. *Am J Kid Dis.* 2009; 55(3): 463-473.