

© А.В.Смирнов, В.А.Добронравов, И.Г.Каюков, А.Г.Кучер, Ф.А.Тугушева, И.И.Трофименко, И.Ю.Панина, 2008
УДК 616.61-008.64-036.92-07-08:378.961(470.23-2)

*А.В. Смирнов¹, В.А. Добронравов¹, И.Г. Каюков¹, А.Г. Кучер¹,
Ф.А. Тугушева¹, И.И. Трофименко¹, И.Ю. Панина¹*

РЕКОМЕНДАЦИИ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ИНСТИТУТА
НЕФРОЛОГИИ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА им. акад. И.П. ПАВЛОВА:
ОПРЕДЕЛЕНИЕ, КЛАССИФИКАЦИЯ, ДИАГНОСТИКА И ОСНОВНЫЕ
НАПРАВЛЕНИЯ ПРОФИЛАКТИКИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК
У ВЗРОСЛЫХ

*A.V. Smirnov, V.A. Dobrobravov, I.G. Kayukov, A.G. Kucher, F.A. Tugusheva,
I.I. Trofimenko, I.Yu. Panina*

RECOMMENDATIONS OF THE RESEARCH INSTITUTE OF NEPHROLOGY
OF ST.PETERSBURG MEDICAL UNIVERSITY NAMED AFTER I.P.PAVLOV:
DEFINITION, CLASSIFICATION, DIAGNOSTICS AND MAIN TRENDS OF
PROPHYLACTICS OF CHRONIC KIDNEY DISEASE IN ADULTS

¹ Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, определение, классификация, диагностика, профилактика, лечение.

Key words: chronic kidney disease, determination, classification, diagnostics, prophylactics, treatment.

Предисловие

Понятие хронической болезни почек (ХБП), впервые предложенное в 2002 г. группой экспертов Национального Почечного Фонда США (National Kidney Foundation – NKF) быстро получило признание в мировом медицинском сообществе. Эта концепция, основанная на простых и ясных принципах, дала врачам (причем не только, и не столько, нефрологам) надежный инструмент для выявления почечной патологии и выбора тактики ведения таких больных. Существенно, что на основе концепции ХБП появилась возможность сопоставлять результаты различных исследований или, что более важно, сравнивать данные, например, о распространенности хронической почечной патологии в различных странах и регионах. Впервые с введением концепции ХБП врачи-нефрологи, даже не знающие иностранных языков, получили возможность «разговаривать» друг с другом. Понятие ХБП довольно быстро и благожелательно было принято и в России. При этом многие из авторов настоящих рекомендаций од-

ними из первых выступили в качестве сторонников и пропагандистов данной концепции. Уже в конце 2002 г. в журнале «Нефрология» была опубликована статья А.В. Смирнова, А.М. Есаяна и И.Г. Каюкова «Хроническая болезнь почек: на пути к единству представлений» [Нефрология 2002; 6(4): 11-17]. В ней излагались основные мотивы, предрасполагающие к принятию и внедрению концепции ХБП в практику отечественного здравоохранения, и показывалась несостоятельность, существовавших до настоящего времени подходов к стратификации тяжести хронической почечной дисфункции, принятых в России. Несколько позже на основе концепции ХБП нами были внесены предложения, позволяющие распространить принципы превентивного подхода, общепринятого в современной кардиологии, на нефрологию [Смирнов АВ, Каюков ИГ, Есаян АМ и др. Превентивный подход в современной нефрологии. Нефрология 2004; 8(3): 7-14].

Мы смогли подтвердить значительную распространенность ХБП в ряде регионов нашей страны [Смирнов АВ, Добронравов ВА, Бодур-Ооржак АШ и др. Эпидемиология и факторы риска хронических болезней почек: региональный уровень общей проблемы. Тер арх 2005; 77(6): 20-27] и обратили внимание на важное социально-экономическое значение этой проблемы [Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ и др. Эпиде-

Каюков И.Г. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого 17, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии; тел.: 8(812)-346-39-26; факс: 8(812)-234-91-91; E-mail: kaukov@nephrolog.ru

миология и социально-экономические аспекты хронической болезни почек. *Нефрология* 2006; 10(1): 7-13].

Значительная часть наших усилий в отношении развития концепции ХБП была сосредоточена на вопросе кардиоренальных взаимоотношений. На основе анализа литературных сведений и собственного опыта изучения данной проблемы нами сформулированы представления о кардиоренальном континууме [Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардио-ренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005;9(3):7-15], которые получили дальнейшее развитие в ряде разработок [Смирнов АВ, Седов ВМ, Лхаахуу Од-Эрдэнэ, Каюков ИГ и др. Снижение скорости клубочковой фильтрации как независимый фактор риска сердечно-сосудистой болезни. *Нефрология* 2006; 10(4):7-17].

Немалое внимание уделялось нами разработке ряда патогенетических аспектов ХБП [Кучер АГ, Каюков ИГ, Есаян АМ, Ермаков ЮА. Влияние количества и качества белка в рационе на деятельность почек. *Нефрология* 2004; 8(2): 14-34; Тугушева ФА, Зубина ИМ, Митрофанова ОВ. Оксидативный стресс и хроническая болезнь почек. *Нефрология* 2007; 11 (3): 29-34; Панина ИЮ, Румянцев АШ, Менишутина МА и др. Особенности функции эндотелия при хронической болезни почек. Обзор литературы и собственные данные. *Нефрология* 2007; 11(4): 28-46 и др.], а также подходов к ренопротекции [Кучер АГ, Каюков ИГ, Григорьева НД, Васильев АН. Лечебное питание на различных стадиях хронической болезни почек. *Нефрология и диализ* 2007].

Пропагандируя и развивая концепцию ХБП, мы всегда старались идти в ногу со временем, тщательно изучая передовой мировой опыт. Особенно это касается уточнения представлений о стратификации тя-

жести, значимости тех или иных факторов риска инициации и прогрессирования и индексации различных вариантов данного состояния [Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ, Есаян АМ. Хроническая болезнь почек: дальнейшее развитие концепции и классификации. *Нефрология* 2007; 11(4): 7-17].

Внедрение в практику отечественного здравоохранения концепции ХБП требовало появления краткого и доступного руководства для врачей, освещающего различные стороны данного вопроса. В качестве первого шага к разрешению этой проблемы, на основе накопленного нами опыта и были разработаны настоящие Рекомендации. Они просмотрены несколькими ведущими отечественными специалистами и тщательно прорецензированы А.М. Шутовым (медицинский факультет Ульяновского государственного университета) и М.М. Батюшиным (Ростовский государственный медицинский университет), которым мы выражаем искреннюю признательность. Они внесли ряд весьма ценных замечаний и предложений, большинство из которых нами с глубокой благодарностью принято.

Однако в настоящее время назрел вопрос о создании Национальных Рекомендаций по ХБП, как это сделано во многих развитых странах. На необходимость разработки и принятия таких Рекомендаций обратил внимание Пленум Правления Научного Общества Нефрологов России (Москва, 17-18 октября 2007 г.). В настоящее время на уровне экспертов идет обсуждение данного проекта, в основу которого во многом легли Рекомендации научно-исследовательского института нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова.

Авторы

ВВЕДЕНИЕ

В современной медицине до последнего времени отсутствовали не только общепринятые рубрикации различных стадий прогрессирования патологического процесса в почках, приводящего к тем или иным нарушениям их функции, но и одинаково понимаемая терминология в данной области. Активно разрабатываемый превентивный подход в современной нефрологии потребовал выработки простых критериев и универсальной классификации, позволяющих оценивать степень дисфункции почек, прогноз и четко планировать те или иные лечебные воздействия [1,2]. Общепризнанная трактовка тяжести поражения почек требовалась и для решения медико-социальных и медико-экономических проблем. Только на основе единых подходов и единой терминологии можно проводить адекватную оценку заболеваемости и распространенности тех или иных болезней, составлять соответствующие региональные и национальные регистры пациентов и на этой базе рассчитывать потребность в соответствующих методах лечения,

а также планировать необходимые финансовые затраты.

Исторически первая попытка решения данных проблем была инициирована в начале XXI столетия Национальным Почечным Фондом США (National Kidney Foundation – NKF) при участии большой группы экспертов (комитет K/DOQI-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative), которая включала специалистов в области нефрологии, эпидемиологии, клинической лабораторной диагностики, диетологии, социальной деятельности, геронтологии, а также семейной медицины. Проведенный анализ многочисленных публикаций по вопросам диагностики и лечения заболеваний почек, прогностической роли ряда показателей, терминологических понятий лег в основу концепции *хронической болезни почек* (ХБП – chronic kidney disease – CKD) [3]. В дальнейшем в разработке данной концептуальной модели принимали участие эксперты Европейской Почечной Ассоциации – Европейской Ассоциации Диализа и Трансплантации (ERA-EDTA) [4] и комитета KDIGO (Kidney Disease:

Improving Global Outcomes) [5], а понятие и классификация ХБП получила признание и широкое распространение в мировой медицине. Проблему ХБП, начиная с 2003 г., неоднократно обсуждали на различных форумах отечественных нефрологов, в связи с чем Пленум Правления Научного Общества Нефрологов России (Москва, 17-18 октября 2007 г), детально проанализировав данные вопросы, счел необходимым разработку соответствующих Национальных Рекомендаций.

Раздел I. Хроническая болезнь почек, как важная медицинская и социальная проблема

Рекомендация 1

Внедрение концепции ХБП в практическую работу службы национального здравоохранения следует рассматривать как важный стратегический подход к снижению сердечно-сосудистой и общей смертности, увеличению продолжительности жизни населения, а также к снижению расходов на госпитальное лечение осложнений дисфункции почек и проведение заместительной почечной терапии.

Комментарий

В ряде крупных популяционных исследований показано, что даже начальное снижение функции почек, когда уровень креатинина в сыворотке крови «нормален» или только незначительно повышен, сопровождается резким увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. В одном из них (Cardiovascular Heart Study) было установлено, что у лиц 65 лет и старше умеренное снижение функции почек сопровождалось увеличением распространенности артериальной гипертензии (с 36% до 55%), ИБС (с 13% до 26%), сердечной недостаточности (с 3% до 8%). При этом увеличивалась как общая, так и сердечно-сосудистая заболеваемость *de novo* [6]. В исследовании ARIC (The Atherosclerosis risk in Communities), включавшем лиц в возрасте 45-64 лет, наличие почечной дисфункции ассоциировалось с увеличением распространенности ИБС (с 4,4% до 11%), cerebro-васкулярных заболеваний (с 4,4% до 10%) и сахарного диабета (с 13% до 24%) [6]. Итоги другого проспективного популяционного исследования, проведенного в датском городе Ноорн, показали, что у лиц в возрасте от 50 до 75 лет риск сердечно-сосудистой летальности увеличивался на 26% на каждые 5 мл/мин снижения СКФ. Это соответствует почти двукратному увеличению смертности от сердечно-сосудистой патологии при снижении базальной СКФ на 20 мл/мин [7]. Результаты швейцарских исследователей (SAPALDIA – Swiss Cohort Study on Air Pollution and Lung Diseases in

Adult) показали значительное увеличение частоты встречаемости факторов риска развития кардиоваскулярной патологии, как у мужчин, так и женщин при снижении СКФ [8].

Существуют и другие доказательства важной роли состояния почек в детерминации вероятности развития кардиоваскулярных осложнений у больных, не имеющих явной первичной ренальной патологии. В частности J. Segura и соавт. [9] нашли, что снижение клиренса креатинина менее 60 мл/мин ассоциируется с отчетливым увеличением нежелательных сердечно-сосудистых последствий у пациентов с артериальной гипертензией. Приведенные данные согласуются и с результатами ряда других исследований, подтвердивших, что ухудшение функционального состояния почек при артериальной гипертензии связано с ухудшением сердечно-сосудистого прогноза [10].

Другим фактором, способствовавшим существовавшему пересмотру представлений о взаимосвязях между патологией почек и кардиоваскулярной системы, явилось накопление сведений о том, что сердечно-сосудистая заболеваемость в популяции почечных больных значительно выше, чем это можно было бы ожидать, исходя из воздействия традиционных для кардиологии факторов риска. Все перечисленные данные позволяют расценивать сам факт снижения функции почек в качестве причины ускоренного развития патологии сердечно-сосудистой системы [11].

Последнее обстоятельство, по-видимому, объясняется теми метаболическими и гемодинамическими сдвигами, которые сопутствуют развитию почечной дисфункции и которые обеспечивают в такой ситуации преобладание нетрадиционных факторов риска атерогенеза: альбуминурия/протеинурия, системное воспаление, оксидативный стресс, анемия, гипергомоцистеинемия [12].

Таким образом, взаимоотношения дисфункции почек и изменений сердечно-сосудистой системы носят многогранный характер и выстраиваются по типу обратной связи. В этом контексте, с одной стороны, почка может выступать как орган-мишень для действия большинства известных факторов, связанных с сердечно-сосудистыми изменениями; с другой – активно вмешиваться в формирование системных метаболических и сосудистых патологических процессов, являясь активным генератором и традиционных, и нетрадиционных факторов риска. Таким образом, замыкается сложный патогенетический круг, определяющий судьбу таких пациентов. Подобный взгляд на взаимообусловленность патологических процессов в сердечно-сосудистой системе и почках, дву-

направленность действия факторов риска, клиническая предсказуемость конечных результатов такого сочетания, с одной стороны, позволяет представлять данные взаимоотношения как непрерывную цепь событий, составляющих *кардио-ренальный континуум* [12], с другой – открывает дополнительные перспективы первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и ХБП.

Не менее важно то, что нефрология является весьма затратной отраслью здравоохранения [13]. Наибольшая часть расходов приходится на проведение заместительной почечной терапии (ЗПТ). По некоторым оценкам во всем мире на программы диализа в начале 2000-х годов ежегодно уходило 70-75 миллиардов \$. При сохранении текущих темпов прироста распространенности терминальной почечной недостаточности к 2010 г. расходы, связанные с ЗПТ, могут достигнуть 1 триллиона \$ (!) [13].

В странах Евросоюза, где распространенность ЗПТ составляет в среднем 664/млн населения лечение одного больного обходится более чем в 22000 \$ в год. В США затраты на ведение одного пациента на регулярном гемодиализе превышают 52000 \$ в год, а стоимость лечения больного с трансплантированной почкой составляет около 18500 \$ в год. При этом расходная часть бюджета системы Medicare, направляемая на обеспечение ЗПТ, достигает 5%, тогда как доля этих пациентов составляет всего 0,7% от общего числа больных, охваченных данной системой. В Европе в 1994 г. часть общего бюджета здравоохранения, направляемая на обслуживание пациентов на ЗПТ, варьировала от 0,7% в Соединенном Королевстве до 1,8% в Бельгии. При этом, доля больных с терминальной почечной недостаточностью (ТПН) в первом случае составляла 0,022%, а во втором 0,04% от общей численности населения [13].

Объем средств, затрачиваемых на оказание помощи нефрологическим больным, в первую очередь, получающим ЗПТ, естественно зависит от социально-экономической ситуации в конкретной стране или даже регионе. Кроме того, понятно, что общая сумма затрат должна быть тесно связана с распространенностью ЗПТ. При этом расходы развитых и развивающихся стран, очевидно, не сопоставимы. В странах бывшего социалистического блока, особенно если включить в рассмотрение республики бывшего СССР, доступность ЗПТ была крайне низкой. Однако во многих этих государствах в 90-е годы прошлого века, в том числе и в России, в данном плане был достигнут существенный прогресс [13].

Проведение ЗПТ требует очень высоких зат-

рат, поэтому становится очевидной целесообразность поиска подходов, не вредящих пациенту, но снижающих расходы. Одним из таких направлений может быть проведение мер по ренопротекции. Понятно, что если удастся отодвинуть начало ЗПТ, то затраты на ее выполнение могут уменьшиться. Результаты международного мультицентрового исследования RENAAL, в котором изучалось влияние лозартана на течение диабетической нефропатии у пациентов с инсулин-независимым сахарным диабетом показали, что в целом за 4 года на каждых 100 пациентах можно «сэкономить» от 1502855 до 528591 \$ (за счет отдаления начала ЗПТ) [13]. Экономическую эффективность раннего выявления данного состояния косвенно подтверждает и опыт стран Азиатско-Тихоокеанского Региона (АТР), который, правда, относится к детской популяции. В ряде государств АТР действуют программы «скрининга мочи у детей для предотвращения хронической болезни почек». Суть этих программ сводится к обследованию школьников разных возрастных групп путем выполнения элементарного анализа мочи (с помощью диагностических «полосок»), позволяющего выявлять гематурию и протеинурию. Раннее выявление аномалий состава мочи дает основания для дальнейшего углубленного обследования, назначения соответствующего лечения и выбора мер вторичной профилактики. Именно с таким подходом японские педиатры-нефрологи связывают тот факт, что в их стране число детей и молодых людей, которым ежегодно начинают ЗПТ, примерно вдвое ниже, чем, например, в США. Данная точка зрения подтверждается и результатами, полученными на Тайване, где реализация программы скрининга мочи у школьников началась в 1990 г. На этом острове число детей в возрасте 6-15 лет, которым требовалось начало диализа, снизилось с 19 на млн населения в 1992 г. до 8 на млн в 1997 [13].

Последнее подтверждает необходимость не только раннего выявления этих стадий заболевания, но и проведения специальных эпидемиологических исследований. На основе результатов таких разработок в последующем можно прогнозировать уровень затрат на лечение пациентов с ХБП.

Раздел II. Определение, критерии диагноза и классификация хронической болезни почек

Рекомендация 2.1

Под ХБП следует понимать наличие любых признаков повреждения почек, персистирующих в течение трех и более месяцев вне зависимости от нозологического диагноза.

Комментарий

3-месячное ограничение в качестве временно-го параметра определения ХБП было выбрано потому, что в данные сроки острые варианты развития дисфункции почек, как правило, завершаются выздоровлением, а хронические проявляются стойкими клинико-морфологическими признаками патологического процесса.

ХБП – понятие наднозологическое, но не является формальным объединением хронических повреждений почек различной природы. Причины выделения этого понятия гораздо глубже. Они базируются на единстве основных патогенетических механизмов прогрессирования патологического процесса в почечной ткани (табл. 1), общности многих факторов риска развития и прогрессирования заболевания (см. табл. 6,7) при повреждении почек разной этиологии и вытекающих отсюда способов первичной и вторичной профилактики.

Следует подчеркнуть, что понятие ХБП, в первую очередь, направлено на необходимость выявления факта персистирующего повреждения почек и оценки их глобальной функции. В то же время, оно, ни в коей мере, не отменяет этиологического

подхода к диагностике и терапии конкретного заболевания почек.

Более того, в любом случае ХБП следует стремиться к идентификации конкретной этиологической причины (или причин) развития повреждения почек [3]. Термин ХБП с уточнением ее стадии целесообразно указывать в диагнозе после описания нозологической формы основного почечного заболевания и его проявлений.

В отдельных случаях диагноз ХБП может быть установлен без детализации (диагностики) ее причины до проведения окончательной диагностики или когда диагноз почечного заболевания не удастся установить, несмотря на тщательно проведенное обследование [5]. При временной неопределенности конкретных причин повреждения почек или отсутствия возможности/необходимости установить этиологический диагноз, употребление термина «ХБП» с уточнением стадии позволяет определить подходы к оценке прогноза и объему лечебных мероприятий (см. раздел IV).

Рекомендация 2.2

Диагноз ХБП следует устанавливать на основании следующих критериев:

1) наличие любых клинических маркеров повреждения почек, включая изменения состава мочи и крови, подтвержденных с интервалом не менее 3 месяцев;

2) любые маркеры необратимых структурных изменений органа, выявленные однократно при прижизненном морфологическом исследовании органа или при его визуализации;

3) снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) $< 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ в течение трех и более месяцев, вне зависимости от наличия других признаков повреждения почек.

Комментарий

Диагностика ХБП может базироваться на выявлении любых морфологических и клинических маркеров почечного повреждения. К лабораторным маркерам почечного повреждения можно отнести альбуминурию, протеинурию, изменения в осадке мочи, данные биохимических анализов крови и мочи, изменения при функциональных методах исследования, характерные для нарушения тех или иных парциальных функций почек (рис. 1). В соответствии с определением для диагностики ХБП необходимо подтверждение наличия этих маркеров, как минимум, с 3-месячным интервалом. Такой же интервал необходим для подтверждения снижения уровня СКФ $< 60 \text{ мл/мин}$, как критерия ХБП.

При этом для диагностики ХБП достаточно

Таблица 1

Общие механизмы прогрессирования хронических заболеваний почек

Группы	Факторы
Функционально-адаптивные механизмы	Гиперперфузия и гиперфльтрация в клубочках Внутриклубочковая гипертензия Гиперперфузия почек Гипоксия интерстиция Нарушения почечного транспорта белка (протеинурия) Активация РААС
Структурно-клеточные адаптивные механизмы	Увеличение диаметра капилляров клубочка Гипертрофия структур почек Дисбаланс между синтезом и деградацией матрикса соединительной ткани почек Гломерулосклероз Тубуло-интерстициальный склероз
Изменения экспрессии медиаторов клеточного и структурного повреждения	Цитокины Факторы роста Пептиды (макромолекулы)
Метаболические и эндокринные механизмы	Высокое потребление белка Дислиппротеидемия Нарушения минерального обмена Гиперпаратиреозидизм Гиперурекимия Гипергомоцистеинемия Анемия
Врожденные и генетические факторы	Врожденное уменьшение количества нефронов Полиморфизм генов, контролирующей экспрессию нефротропных биологически активных веществ

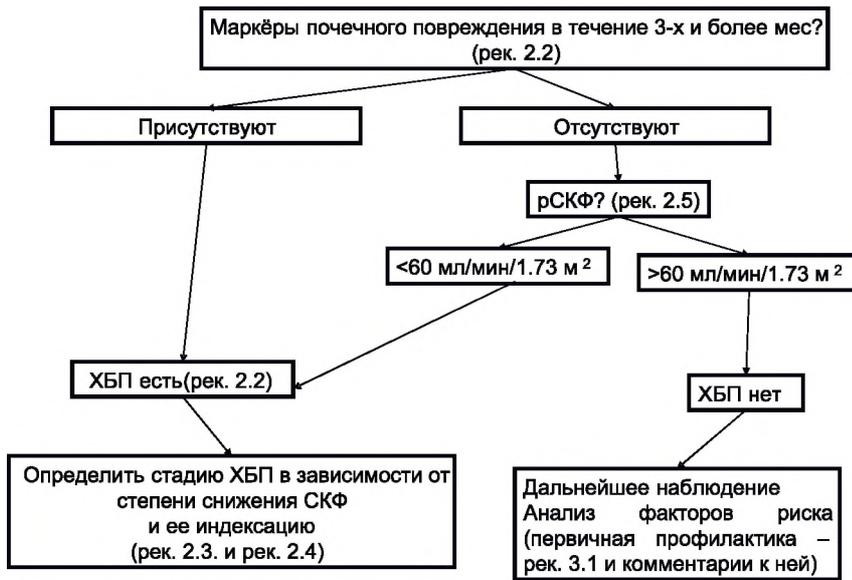


Рис. 1. Алгоритм диагностики ХБП.

однократного исследования в том случае, если на наличие необратимых структурных изменений органа недвусмысленно указывают данные инструментальных визуализирующих или прижизненных морфологических методов.

Вместе с тем, для ранних (1-3) стадий ХБП характерно бессимптомное течение, а явные клинико-лабораторные изменения, так же как и изменения картины органа при его визуализации, как правило, указывают на далеко зашедший процесс. С другой стороны, в рутинной клинической практике при отсутствии любых других признаков хронического повреждения почек СКФ и уровень суточной альбуминурии (или ее эквивалент) являются единственными показателями, позволяющими исключить или подтвердить наличие субклинического течения ХБП. Это особенно касается медленно развивающихся почечных процессов, таких как сосудистые поражения почек и принципиально важно, поскольку вторичная профилактика прогрессирования ХБП (см. раздел IV) наиболее эффективна на ее ранних стадиях

Одновременная оценка двух основных показателей – СКФ и альбуминурии/протеинурии – занимает центральное место в первичной диагностике ренальной дисфункции также и потому, что эти показатели используются для определения

прогноза, контроля течения и/или темпов прогрессирования на фоне терапии.

Рекомендация 2.3

ХБП следует разделять на стадии/подстадии в зависимости от значений скорости клубочковой фильтрации (табл. 2).

Комментарий

Оценка тяжести (или стадии) ХБП осуществляется по величине снижения уровня СКФ – параметра наиболее полно и просто (в виде одного конкретного числового значения) характеризующего глобальную функцию почек. СКФ – показатель, отражающий количество действующих нефронов и суммарный объём их работы, в том числе связанной с выполнением неэкскреторных функций.

Новым подходом, в сравнении с исходной классификацией [3] является выделение в 3 стадии ХБП двух подстадий (NKF/KDOQI). Такое разделение целесообразно, поскольку почечный и сердечно-сосудистый прогнозы не одинаковы в группах лиц с ХБП 3 ст. с СКФ от 59 до 45 мл/мин/1,73 м² и от 44 до 30 мл/мин/1,73 м². Если в подгруппе лиц с СКФ от 59 до 45 мл/мин/1,73 м² весьма высоки сердечно-сосудистые риски при умеренных темпах прогрессирования ХБП, то у пациентов с градацией СКФ в пределах от 44 до 30 мл/мин/1,73 м² риск развития ТПН оказывается выше, чем риск летальных сердечно-сосудистых осложнений [5, 14,15].

Как указывают эксперты NKF и KDIGO, понятие ХБП ограничивает использование таких терминов, как «почечная недостаточность» и «хроническая почечная недостаточность». Как известно, в англоязычной нефрологической литературе большое распространение получил термин «конечная стадия болезни почек» («end-stage renal disease»), поэтому экспертами NKF было признано целесообразным сохранить возможность его употребления в практической работе [3]. Эквивалентом термина

Таблица 2

Стадии ХБП в зависимости от уровня СКФ

Стадия ХБП	1	2	3		4	5
			А	Б		
СКФ, мл/мин	≥90	60-89	45-59	30-44	15-29	<15 или диализ
Описание	Нормальная функция	Начальное снижение	Умеренное снижение		Выраженное снижение	ПН*

*ПН – почечная недостаточность.

«конечная стадия болезни почек» является широко распространенное в отечественной медицине понятие «терминальная по-

Таблица 3

Индексация стадий ХБП

Стадия ХБП	1	2	3		4	5
			А	Б		
Индекс прогрессирующей (протеинурии)	Н М П	Н М П	Н М П	Н М П	Н М П	-
Индекс ЗПТ	Т	Т	Т		Т	Т/Д

«Н» – нормоальбуминурия (определяется как альбуминурия <15 мг/сутки или <15 мг/г креатинина мочи); «М» – микроальбуминурия (определяется как альбуминурия 15-299 мг/сутки или 15-299 мг/г креатинина мочи); «П» – протеинурия определяется как 1) альбуминурия ≥ 300 мг/сутки или ≥ 300 мг/г креатинина мочи или 2) протеинурия 500 мг /сутки или ≥ 500 мг мг/г креатинина мочи).

чечная недостаточность» (ТПН). ТПН должна включать больных, как уже получающих диализ, так и пациентов с 5-й стадией ХБП, которым заместительное лечение еще не начато. При этом следует отказаться от таких терминов, как «терминальная хроническая почечная недостаточность», «терминальная стадия хронической почечной недостаточности и т.д. [16].

Рекомендация 2.4

В пределах каждой из первых четырех стадий ХБП целесообразна их индексация в зависимости от выраженности альбуминурии/протеинурии – нормоальбуминурия (Н), микроальбуминурия (М) и протеинурия (макроальбуминурия) (П), а для случаев ЗПТ следует указывать ее вид – диализ (Д), трансплантация почки (Т) (табл. 3).

Комментарий

Уровень экскреции альбумина/белка с мочой является важным физиологическим показателем и клиническим симптомом, поскольку отражает состояние проницаемости гломерулярного барьера и реабсорбционную ёмкость проксимальных канальцев.

Мочу для определения уровня альбуминурии/протеинурии можно собирать, как за определенный интервал времени (обычно за сутки), так и при однократном мочеиспускании (обычно утренняя порция). В последнем случае, необходимо рассчитывать соотношение альбумин мочи/креатинин мочи [5]. Этот показатель, выраженный

ный в мг альбумина /г креатинина практически со 100%-ой чувствительностью и специфичностью соответствует значениям мочевой экскреции альбумина за сутки, выраженной в мг.

Индексация 1-й – 4-й стадий ХБП в зависимости от уровня альбуминурии/протеинурии является существенным дополнением классификации, позволяющим в компактной форме иметь важную информацию для оценки прогноза течения ХБП и планирования лечебно-профилактических мероприятий.

Микроальбуминурия (МАУ) – выделение с мочой количеств альбумина, не превышающих 300 мг/сутки (или 300 мг/г) (табл. 4). МАУ может быть выявлена только с помощью специальных методов исследования (тест-полосок «сухой химии» – полуколичественно, нефелометрически/турбидиметрически – количественно). В случаях МАУ, обычные биохимические способы оценки протеинурии в разовых порциях мочи дают отрицательные результаты, а при исследовании суточной мочи экскреция белка не превышает 500 мг. Таким образом, при отсутствии клинически явной протеинурии исследование мочи на альбумин позволяет определять относительно ранние стадии хронического поражения почек.

Современные данные свидетельствуют о том, что МАУ является наиболее ранним и достаточно распространенным признаком поражения гломерулярного барьера при ряде заболеваний, например, сердечно-сосудистых и сахарного диабета (СД) [17]. В крупных многоцентровых исследованиях (PREVEND, LIFE) МАУ обнаруживали у 20–30% лиц с артериальной гипертензией, у 25–40% пациентов с диабетом типов 1 или 2 (AUSDIAB, DEMAND) и у 5–7% условно здоровых лиц в общей популяции (PREVEND, HAND, AUSDIAB) [18]. Развитие МАУ связано практически со всеми компонентами метаболического синдрома [19] и отмечается при табакокурении [20]. Считается, что МАУ отражает наличие в организме генерализированной эндотелиальной дисфункции, лежащей в основе развития атеросклероза [16]. Общие принятые градации альбуминурии с большой до-

товерностью характеризуют относительный риск ИБС у пациентов с артериальной гипертензией [21].

Какой уровень альбуминурии следует считать нормальным? Длитель-

Критерии альбуминурии

Экскреция альбумина, мг/сут	Концентрация альбумина, мг/л	Отношение альбумин/креатинин в разовой порции мочи		Терминология
		мг/ммоль	мг/г	
<15	<10	<1,5	<15	Норма «Микроальбуминурия» «Макроальбуминурия», «клиническая протеинурия»
15-300	10-200	1,5-30	15-300	
>300	>200	>30	>300	

Таблица 4

ное время, таким уровнем считали мочевую экскреция альбумина <30 мг/сутки. Однако в последние годы растет число доказательств того, что уровень экскреции альбумина с мочой ниже принятой границы нормы («lowgrade МА») также ассоциируется с нарастанием риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сопровождается повышением уровня общей смертности, даже у практически здоровых людей (без наличия сахарного диабета или артериальной гипертензии) [22,23].

Результаты исследования PREVEND (проспективное наблюдение длительностью 4,2 года), в котором изучались риски развития артериальной гипертензии и СД типа 2 в общей популяции *de novo* [24], показали, что при альбуминурии в диапазоне 15-29 мг/сутки вероятность появления данных заболеваний в полтора-два раза больше, чем у людей с величиной экскреции альбумина с мочой менее 15 мг/сут. Аналогичные данные были получены и в отношении уровней АД [16].

В конечном итоге, тезис о том, что МАУ «низкой степени», действительно связана с повышением риска нежелательных сердечно-сосудистых событий и смерти нашел подтверждение в работе J.P. Forman и В.М. Brenner [25], которые проанализировали результаты ряда крупных популяционных исследований. Поэтому в настоящее время стоит признать целесообразным в качестве маркера почечного повреждения считать верхним порогом нормальных значений мочевого альбумина (т.е. нормоальбуминурией) 15 мг/сут (или $15 \frac{\text{мг альбумина}}{\text{г креатинина}}$), а не 30 мг/сут (30 мг/г) как предлагалось ранее (см. табл. 4).

Значение суточной протеинурии (или отношение протеин/креатинин в разовой порции мочи), имеющее предикторную роль в отношении почечного прогноза, составляет > 0,5 г/сутки [26]. В настоящее время не вызывает сомнений то, что уровень протеинурии является не только симптомом ренальной дисфункции, но и независимым фактором риска дальнейшего снижения СКФ у пациентов с почечными повреждениями различной этиологии [27–35].

Таким образом, индекс «н» в классификации ХБП указывает на относительно низкие риски прогрессирования дисфункции почек и сердечно-сосудистой патологии (отсутствие дополнительных рисков прогрессирования дисфункции почек и сердечно-сосудистой патологии); индекс «м» у больного с ХБП указывает на существенное увеличение риска сердечно-сосудистых событий при относительно низком риске прогрессирования дисфункции почек; индекс «п» означает наличие протеинурии и указывает на высокую вероятность

прогрессирования и почечной и сердечно-сосудистой патологии.

Эксперты KDIGO указывают на несостоятельность терминов «микроальбуминурия», «макроальбуминурия» и, соглашаясь с их использованием в настоящий момент, предполагают, что в будущем они подлежат отмене или замене [5].

Термин ХБП должен указываться в диагнозе после описания нозологической формы и проявлений основного почечного заболевания. С учетом, высказанных выше предложений, диагноз может, например, формулироваться следующим образом:

- Аномалия развития почек: удвоение чашечно-лоханочной системы справа. ХБП 2-н.
- Сахарный диабет, тип 2. Диабетическая нефропатия. ХБП 3Б-п.
- Гипертоническая болезнь III ст. Риск 3. Гипертонический нефросклероз. ХБП 3А-м.
- Фокально-сегментарный гломерулосклероз. Нефротический синдром. ХБП 3А-п.
- IgA-нефропатия. Изолированный мочево́й синдром. ХБП 1-п.

Рекомендация 2.5

Для диагностики ХБП в широкой клинической практике следует применять расчетные значения СКФ (рСКФ); использование только концентрации креатинина сыворотки крови с целью оценки функции почек не рекомендуется

Комментарий

Несмотря на то, что «золотым стандартом» измерения СКФ, по-прежнему, остаются трудоемкие клиренсовые методики для широкой практической работы вполне могут быть использованы и весьма простые способы расчета клиренса креатинина или СКФ, позволяющие обходиться только измерениями сывороточных показателей без сбора суточной мочи. Допустимым считается применение формулы D.W. Cockcroft и M.H. Gault [36]:

$$Scr = [(140 - Bz) \times MT \times 1,73] / 72 \times Scr \times Sm$$
полученное значение у женщин следует умножить на 0,85,

где: Bz – возраст, г; MT – масса тела, кг; Scr – концентрация креатинина в сыворотке крови, мг/100 мл, Sm – площадь поверхности тела конкретного индивидуума.

При использовании системы СИ более удобны следующие представления уравнения D.W. Cockcroft и M.H. Gault.

Для мужчин:

$$Scr = \frac{1,23 \times [(140 - \text{возраст, годы}) \times \text{масса тела, кг}]}{\text{креатинин сыворотки крови, мкмоль/л}}$$

Для женщин:

$$Scr = \frac{1,05 \times [(140 - \text{возраст, годы}) \times \text{масса тела, кг}]}{\text{креатинин сыворотки крови, мкмоль/л}}$$

Формула Cockcroft-Gault предсказывает именно клиренс креатинина (а не СКФ!) и выведена с помощью регрессионного анализа данных обследования 249 пациентов с концентрацией креатинина в сыворотке крови от 0,99 до 1,78 мг/100 мл (87 – 158) мкмоль/л. Поэтому уравнение Cockcroft-Gault не следует применять у пациентов со снижением СКФ менее 30 мл/мин. Значения клиренса креатинина, рассчитанные по уравнению Cockcroft-Gault, должны приводиться к стандартной площади поверхности тела. При этом площадь поверхности тела конкретного индивидуума (Sm) может определяться по формулам D. Dubois, E.F. Dubois:

$$Sm (m^2) = 0,007184 \times MT^{0,425} \times PT^{0,725}$$

или E. Gehan, S.L. George:

$$Sm (m^2) = 0,0235 \times MT^{0,51456} \times PT^{0,42246},$$

где: MT – масса тела, кг; PT – рост, см.

Более обоснованным считается применение уравнений, выведенных на основе результатов исследования MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) [37]. Один из вариантов этих уравнений позволяет оценивать величину СКФ исходя из концентраций креатинина, мочевины и альбумина в сыворотке крови, возраста, пола и расы пациента:

$$СКФ_{MDRD7}, \text{ мл/мин/1,73 м}^2 = 170 \times (Scr \times 0,0113)^{-0,999} \times B3^{0,176} \times (Sur \times 2,8)^{-0,17} \times AL^{0,318},$$

где: Scr – концентрация креатинина в сыворотке крови, мкмоль/л, $B3$ – возраст, годы, Sur – концентрация мочевины в сыворотке крови, ммоль/л, AL – концентрация альбумина в сыворотке крови, г/дл. У женщин полученную величину следует умножить на 0,762; у чернокожих пациентов – на 1,18.

Предложен и упрощенный вариант уравнения MDRD, который требует знания только концентрации сывороточного креатинина, возраста, пола и расы больного [38]:

$$СКФ, \text{ мл/мин/1,73 м}^2 = 186 \times (Scr)^{-1,154} \times (B3)^{-0,203} \times (0,742_{\text{ж}}) \times (1,210_{\text{аа}}),$$

где: Scr – мг/100 мл = Scr мкмоль/л: 88,4; $B3$ – возраст, г; $_{\text{ж}}$ – женщины; $_{\text{аа}}$ – афроамериканцы.

Представленные выше методы оценки СКФ, основанные на данных исследования MDRD, показали хорошее соответствие результатам определения этого параметра с помощью референтного способа (клиренса ^{125}I -йоталамата). При этом, существенным преимуществом таких подходов является то, что они были получены на основе обследования большой группы пациентов (более 500 человек) с разной степенью нарушения функции почек [37]. С практических позиций существенной разницы между значениями СКФ, рассчитанными по обоим вариантам уравнений MDRD, нет.

Любое измерение концентрации креатинина в сыворотке крови должно дополняться определением рСКФ. Такой образ действий с 2006 г. принят в Великобритании [39] и ряде других стран.

Однако существуют ситуации, в которых использование расчетных методов оценки СКФ не приемлемо:

- Пациенты старше 80 лет
- Нестандартные размеры тела (пациенты с ампутацией конечностей)
- Выраженное истощение или ожирение
- Заболевания скелетной мускулатуры
- Паралегия и квадрилегия
- Вегетарианская диета
- Быстрое снижение функции почек (острый и быстро прогрессирующий нефритические синдромы, острая почечная недостаточность)
- Лечение нефротоксичными препаратами
- При решении вопроса о начале заместительной почечной терапии.

В таких обстоятельствах необходимо воспользоваться, как минимум, стандартным измерением клиренса эндогенного креатинина или другими клиренсовыми методами.

Необходимо также помнить, что формулы Cockcroft-Gault и MDRD неприменимы у детей. У них, согласно клиническим рекомендациям NKF СКФ рассчитывают по формулам Schwartz или Counahan [3].

Раздел III. Факторы риска и скрининг хронической болезни почек

Рекомендация 3.1.

Все взрослые пациенты с наличием сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета, и наличием других факторов риска ХБП должны подвергаться скринингу с определением СКФ и отношения альбумин/креатинин мочи.

Комментарий

Существенное влияние на развитие и прогрессирование хронических заболеваний почек в той или иной популяции может оказать целый ряд фак-

Таблица 5

Факторы риска развития ХБП

Немодифицируемые	Модифицируемые
Пожилой возраст Мужской пол Исходно низкое число нефронов (низкая масса тела при рождении) Расовые и этнические особенности Наследственные факторы (в том числе семейный анамнез по ХБП)	Диабет Артериальная гипертензия Аутоиммунные болезни Хроническое воспаление/оксидативный стресс Инфекции и конкременты мочевых путей Обструкция нижних мочевых путей Лекарственная токсичность Высокое потребление белка и соли Дислипидемия Табакокурение Ожирение/метаболический синдром Гипергомоцистеинемия Беременность

Таблица 6

Факторы прогрессирования ХБП

Немодифицируемые	Модифицируемые
Пожилой возраст Мужской пол Исходно низкое число нефронов (низкая масса тела при рождении) Расовые и этнические особенности	Персистирующая активность основного патологического процесса Высокие уровни -системного АД -протеинурии Плохой метаболический контроль СД Ожирение/метаболический синдром Дислипидемия Табакокурение Анемия Метаболический ацидоз Хроническое воспаление/оксидативный стресс Беременность Нарушения кальций-фосфорного обмена (гиперпаратиреоз) Высокобелковая диета и повышенное потребление натрия с пищей

торов. К ним относятся распространенность некоторых инфекций, прием ряда лекарственных препаратов, алкоголь и курение, состояние окружающей среды, климат, характер и традиции питания, генетические особенности популяции и др. [1,2, 40–42]. Однако наиболее интересно то, что многие факторы, ассоциирующиеся с развитием дисфункции почек, одновременно являются и «традиционными» сердечно-сосудистыми факторами риска, среди которых АГ, СД, возраст, мужской пол, дислипидемия, ожирение, метаболический синдром, табакокурение.

С другой стороны результаты многочисленных исследований показывают, что нетрадиционные факторы кардиоваскулярного риска (анемия, хроническое воспаление, гипергомоцистеинемия, увеличение синтеза асимметричного диметиларгини-

на, оксидативный стресс, активация ренин-ангиотензин-альдостероновая системы, стресс, гиперурикемия, натрийуретические факторы разного происхождения и др.) ассоциируются, а возможно причинно обусловлены прогрессирующей дисфункцией почек [12, 43, 44].

В «концептуальной модели» хронической болезни почек NKF и KGIGO предпринята попытка классифицировать ФР [5]. Выделены следующие группы таких факторов. Во-первых, ФР, повышающие восприимчивость почечной паренхимы к повреждающим агентам. Во-вторых, ФР инициации повреждения почечной ткани. Затем, ФР прогрессирования почечного повреждения и, наконец, ФР ТПН, которые имеют значение для вопросов профилактики у больных, получающих ЗПТ. Однако с практической точки зрения, такое деление представляется не идеальным. Провести четкую грань, например, между факторами инициации и прогрессирования ХБП невозможно. Авторы данных Рекомендаций считают целесообразным принять следующую градацию факторов риска, выделив немодифицируемые и модифицируемые ФР и разделив их на факторы развития и факторы прогрессирования ХБП (табл. 5, 6). Хотя отчетливо дифференцировать факторы развития от факторов прогрессирования и в данном случае не представляется возможным.

Раздел IV. Основные подходы к профилактике хронической болезни почек**Рекомендация 4.1**

Основой первичной профилактики ХБП является раннее выявление, устранение или минимизация факторов риска ее развития.

Комментарий

Подходы к первичной профилактике ХБП неотделимы от мероприятий по ее скринингу и выявлению факторов риска. Однако нетрудно заметить, что часть факторов риска развития ХБП (пожилой возраст, семейный анамнез по ХБП, уменьшение массы почечной паренхимы; низкий вес при рождении; расовые и этнические отличия – см. табл. 5) относятся к немодифицируемым. Поэтому основой первичной профилактики ХБП является скрининг данного состояния, диспансерное наблюдение представителей групп риска и медицинские рекомендации по контролю модифицируемых ФР.

Рекомендация 4.2

Вторичная профилактика ХБП должна быть одновременно направлена на предупреждение развития сердечно-сосудистой патологии и отдаление сроков появления почечной не-

достаточности за счет торможения, стабилизации или регресса основного патологического процесса в почках, а также раннего выявления и оптимального контроля факторов риска прогрессирования почечной дисфункции и кардиоваскулярных осложнений.

Комментарий

Выраженная активность основного патологического процесса в почечной ткани остается одной из основных причин, определяющих высокую скорость прогрессирования ХБП. Данное положение, очевидно, наиболее справедливо для «первичных» заболеваний почек и подтверждает необходимость энергичной этиопатогенетической терапии таких болезней. Как уже отмечалось выше, понятие ХБП, являясь наднозологическим, не отменяет нозологического подхода к диагностике и лечению данного состояния. При этом лечение, включающее этиотропную и патогенетическую терапию заболевания, приведшего к ХБП, должно основываться на принципах доказательной медицины.

Диабетическая нефропатия является, пожалуй, наиболее изученной моделью, детально описана и не требует специального обсуждения. Вместе с тем, следует подчеркнуть, что диабетическая нефропатия – одна из лидирующих причин развития ТПН [45]. С другой стороны, результаты исследования DOCCТ продемонстрировали позитивное влияние строгого гликемического контроля на фоне «интенсивной» инсулинотерапии на уровни микро- и макроальбуминурии по сравнению с «обычным» режимом назначения инсулина [46]. При «интенсивном» лечении (уровень HbA1c 7%) по сравнению с «обычной» тактикой (уровень HbA1c 7,9%) достижение «микроваскулярных конечных точек», включая почечную недостаточность, уменьшалось на 25% [47]. Японские исследователи наблюдали 110 пациентов с СД типа 2 в течение 6 лет и обнаружили, что при режиме «множественных инъекций инсулина» проявления прогрессирования диабетической нефропатии наблюдаются в 6,6% случаев по сравнению с 28% при «обычном режиме инсулинотерапии» [48]. Результаты этой же работы показали, что целевым уровнем, предотвращающим развитие и прогрессирование ДН, является значение HbA1c < 6,5% [48].

Роль артериальной гипертензии (АГ), как одного из важнейших факторов риска развития и механизма прогрессирования ХБП в настоящее время также не вызывает сомнений. Однако не только тяжелая, неконтролируемая гипертензия может приводить к развитию гломерулосклероза и смерти больных от почечной недостаточности, как это традиционно было принято считать [49]. В круп-

номасштабных исследованиях НОТ (Hypertension Optimal Treatment Study) и INSIGHT (Intervention as a Goal in Hypertension Treatment) было установлено, что умеренное снижение функции почек (клиренс креатинина < 60 мл/мин, что соответствует III стадии ХБП; см. табл.1) у больных с адекватно контролируемой эссенциальной гипертензией отмечается в 13- 30% случаев [50,52]. Даже высокие уровни нормального артериального давления («высоконормальное артериальное давление») сопряжены с повышенным риском развития ХБП [52]. Поэтому неудивительно, что в США ТПН, ассоциированная с АГ, является второй по частоте причиной начала ЗПТ, а прирост таких случаев с 1990 по 2001 год составил 50% [53].

В целом же следует отметить, что постоянный рост заболеваемости ТПН на фоне СД и АГ в последние три декады привел к резкому изменению этиологической структуры популяции больных, получающих лечение диализом и трансплантацией почки. Поражения почек, связанные с сосудистой патологией прочно занимают лидирующие позиции при стабильном и относительно низком вкладе в структуру ТПН другой почечной патологии [54].

Дислипидемия, ожирение и метаболический синдром. Гиперлипидемия ухудшает прогноз любого почечного заболевания, а гиполипидемическая терапия способствует сохранению функции почек [55]. Однако лишь в последнее время внимание исследователей было обращено на изучение связи между дислипидемией и функциональным состоянием почек у лиц без первичной патологии этого органа. В эпидемиологических исследованиях было установлено, что гиперхолестеринемия [56], гипертриглицеридемия [57] и низкие значения холестерина липопротеидов высокой плотности [56] являются независимыми предикторами снижения функции почек в общей популяции условно здоровых людей.

Вероятность развития ХБП, очевидно, должна возрастать при сочетании нескольких факторов риска. Данное положение находит подтверждение, например, при метаболическом синдроме. Оказалось, что распространенность ХБП (СКФ < 60 мл/мин) в общей популяции увеличивалась с 0,9%, в случае наличия одного фактора риска, до 9,2% если присутствовали все пять признаков метаболического синдрома. Соответственно этому распространенность микроальбуминурии возрастала с 4,9% до 20,1% [58]. С другой стороны, имеются данные, свидетельствующие о том, что значение метаболического синдрома, как одного из потенциальных условий появления ХБП наиболее существенно у сравнительно молодых (моложе 60 лет) людей [59].

Кроме того, результаты последних сообщений свидетельствуют о том, что значения индекса массы тела (ИМТ) >25 кг/м² ассоциируются с нарастанием риска развития ТПН при длительном наблюдении у молодых людей, даже при отсутствии у них специфической почечной патологии, артериальной гипертензии и сахарного диабета [60]. Наконец, следует иметь в виду, что гемодинамические сдвиги в почках (нарастание СКФ и фильтрационной фракции) отмечались у молодых здоровых людей с ИМТ $25 \geq$ кг/м² только при высоком потреблении соли [61].

Оксидативный стресс и хроническое воспаление. Оксидативный стресс (ОКСТР) – это повреждение тканей в результате избыточного образования свободно-радикальных окислительных компонентов и недостаточности механизмов антиоксидантной защиты (АОЗ). Среди нормальных метаболитов клетки, обладающих окислительными свойствами главное место, несомненно, принадлежит так называемым «активным формам кислорода» (АФК), к которым относятся супероксиданион, перекись водорода, оксид азота, пероксинитрит, гидроксильный радикал, гипохлорная кислота. Физиологический смысл образования АФК состоит в том, что данные реакции являются составной частью неспецифической защитной системы организма против патогенов, микроорганизмов, опухолевых клеток. Однако в патологических условиях нормальные клетки организма также могут стать мишенью АФК [62]. Реакциям свободно-радикального окисления (СРО) с участием АФК подвергаются аминокислоты, белки, углеводы, однако наиболее чувствительны к СРО липиды: в первую очередь, ненасыщенные жирные кислоты (НЖК), как свободные, так и в составе фосфолипидов (ФЛ) [62].

ОКСТР является атрибутом и важной причиной развития сердечно-сосудистых и других осложнений ТПН [63]. В настоящее время имеются и свидетельства и того, что ОКСТР выявляется уже на самых ранних стадиях развития ХБП, причем в такой ситуации он может ускорять атерогенез [62,64].

В настоящее время показано, что маркеры воспаления, такие как С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухолей- α (ФНО- α) и другие имеют прогностическое значение в отношении развития сердечно-сосудистой патологии [65-67]. Высокие уровни маркеров воспаления ассоциируются с плохим сердечно-сосудистым прогнозом у пациентов с ХБП, получающих лечение гемодиализом [68,69].

Вместе с тем СРБ может выступать в качестве раннего маркера почечной дисфункции [70,71],

а его уровень в крови обратно коррелирует с величиной СКФ у больных с ХБП [72,73]. Воспалительная реакция, особенно в тубулоинтерстициальном пространстве почек, играют решающую роль в прогрессировании ХБП, даже у больных с неиммунными нефропатиями [74,75]. Однако роль СРБ в оценке прогноза ХБП и эффективности проводимой терапии нуждается в уточнении [70]. Для оценки роли воспаления в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистой и почечной патологии исследуется «высокочувствительный СРБ» (high-sensitivity C-RP), для определения которого используются специальные методы.

В настоящее время существует много косвенных и прямых доказательств того, что ОКСТР и воспаление являются взаимосвязанными между собой процессами, которые индуцируют и усиливают друг друга, образуя замкнутый патогенетический круг [62,76,77].

Анемия. Анемия, как предиктор развития гипертрофии левого желудочка [78] и ИБС [79], ассоциируется с ухудшением качества жизни, ростом сердечно-сосудистых осложнений и увеличением частоты госпитализаций у пациентов с ХБП [78]. Развивающаяся вследствие угнетения секреции эритропоэтина, и ухудшения снабжения костного мозга железом анемия способствует повышению нагрузки на сердце за счет тахикардии и увеличения ударного объема, что в свою очередь вызывает почечную вазоконстрикцию и задержку жидкости. В конечном итоге формируется замкнутый порочный патогенетический круг, описанный как «кардиоренальный анемический синдром», в котором застойная сердечная недостаточность (ЗСН), ХБП и анемия взаимно усугубляют друг друга [80]. В связи с этим, можно ожидать, что лечение анемии должно замедлять прогрессирование, как почечных, так и сердечно-сосудистых повреждений. При этом следует иметь в виду, что с учетом так называемых «плейотропных» эффектов эритропоэтина можно рассчитывать на его рено- и кардиопротекторные эффекты, независимо от влияния данного гормона на эритропоэз [81].

Табакокурение. Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что курение является фактором риска снижения СКФ и появления микроальбуминурии [82]. При этом негативное влияние курения на состояние почек имеет место как у мужчин, так и у женщин [52]. Однако наиболее ярко этот эффект проявляется у курящих гипертоников [83]. Результаты недавнего исследования, выполненного в России, также показали, что у курящих пациентов с коронарной болезнью сердца без явных признаков «первичной почечной патологии» ве-

личины СКФ оказываются достоверно ниже, чем у никогда не куривших больных [84].

Диета. Хорошо известно, что высокое потребление белка (в первую очередь животного) ассоциируется со своеобразными гемодинамическими сдвигами в почках, которые выражаются в снижении почечного сосудистого сопротивления, нарастании почечного кровотока и гломерулярной ультрафильтрации. На этом фоне уменьшается коэффициент гломерулярной ультрафильтрации (Kf). Снижение Kf в данных условиях рассматривается в качестве реакции, призванной ограничить неконтролируемый рост СКФ в отдельном нефроне. Понятно, что в такой ситуации уменьшение величины Kf должно приводить к усугублению интрагломерулярной гипертензии. Очевидно такие изменения могут способствовать усугублению почечных повреждений по гемодинамическому механизму [85,86].

Однако влияние значительного количества протеинов в рационе на состояние почек не исчерпывается только гемодинамическими эффектами. Например, на фоне повышенного потребления белка наблюдается нарастание конечных продуктов гликирования, которые запускают сложный каскад реакций, включающий генерацию активных форм кислорода. Последние, в свою очередь, активируют сигнальные пути митоген-активируемых протеинкиназ, протенкиназы С и активаторов транскрипции. Это сопровождается нарастанием экспрессии провоспалительных (NF- κ B, моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1, фактора некроза опухоли- α) и профибротических (трансформирующего фактора роста- β , фактора роста соединительной ткани, фактора роста тромбоцитарного происхождения) субстанций. В такой ситуации происходит трансформация канальцевых клеток в миофибробласты, что в конечном итоге приводит к тубулярной атрофии и фиброзу интерстиция. Свой вклад в формирование почечных повреждений в условиях высокого потребления белка вносит усугубление ацидоза и активация эндотелина-1 [87,88].

Необходимо отметить, что вопрос о взаимоотношениях между потреблением белка и состоянием почек крайне сложен [89,90]. По-видимому, такие взаимосвязи определяются не только количеством, но и качеством пищевого протеина. Есть основания считать, что растительные белки оказывают меньшую нагрузку на почки, чем животные. При этом протеины сои (даже при высоком потреблении белка) оказывают, возможно, не только меньшее негативное влияние на почечную гемодинамику, но и обладают кардиопротективным и антисклеротическим действием [86,87,91].

Среди других особенностей рациона, могущих выступать в качестве факторов почечных рисков, следует отметить потребление соли. Хорошо известно, что высокий уровень поступления хлорида натрия с пищей четко ассоциирован с развитием и прогрессированием артериальной гипертензии, которая, в свою очередь, служит важным детерминантом повреждения почек и сердца. Однако повреждающее действие высокосолевого рациона на органы-мишени не исчерпывается ее влиянием на системную гемодинамику и может реализовываться через механизмы, не связанные напрямую с ростом системного АД [61,92-94].

В частности, на фоне высокого потребления соли усиливаются эффекты ангиотензина II и альдостерона. Кроме того, при значительном содержании хлорида натрия в рационе в эндотелии почек и аорты выявлялось нарастание экспрессии трансформирующего фактора роста- β , хорошо известного профибротического цитокина [92,93]. У лиц с избыточной массой тела высокий уровень поступления натрия с пищей определяет развитие гиперфильтрации в клубочках [61].

Нарушения гомеостаза кальция и фосфора и проявления вторичного гиперпаратиреоза прогрессируют по мере снижения СКФ. При этом критическим значением СКФ, при котором начинает наблюдаться подавление активности 1 α -гидроксилазы в почках, повышение сывороточной концентрации неорганического фосфора, уменьшение концентрации кальция в сыворотке крови и нарастание уровня парат-гормона (ПТГ) считается 60 мл/мин/1,73м². Эти изменения не только вызывают развитие остеодистрофии, но и способствуют кальцификации сосудов и мягких тканей и увеличивают уровень сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности на более поздних стадиях ХБП [95]. Имеются данные о том, что длительная терапия дериватами кальцитриола приводит к улучшению сердечно-сосудистой выживаемости пациентов на гемодиализе. Механизм позитивного эффекта связан с ингибированием кальцитриолом активности РААС на генном уровне. Получены и первые свидетельства того, что назначение кальцитриола ассоциируется с регрессом гипертрофии и улучшением сократительной способности миокарда [96,97].

Экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что *метаболический ацидоз* также может играть роль в прогрессировании ХБП. При уменьшении числа действующих нефронов, каждый из них вынужден экскретировать больше кислот, главным образом, в виде аммония. Гипераммониегенез также может быть следствием

Таблица 7

**Подходы к профилактике хронической
болезни почек**

Стадия	Рекомендуемые мероприятия
Наличие факторов риска развития ХБП	Регулярный скрининг ХБП, мероприятия по снижению риска
1	Диагностика и лечение основного заболевания для замедления темпов прогрессирования и снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений
2	+ Оценка скорости прогрессирования
3 А и В	+ Выявление и лечение осложнений
4	+ Подготовка к заместительной почечной терапии
5	Заместительная почечная терапия

нарастания интратубулярного катаболизма из-за увлечения поступления белка в каналы у больных с протеинурией. Локальная аккумуляция аммония может непосредственно активировать систему комплемента, вызывая вторичные тубулоинтерстициальные повреждения [98,99]. Кроме того, следует учитывать возможные негативные системные последствия ацидоза, в частности его воздействие на костную систему [100]. Как уже указывалось выше, высокобелковое питание (особенно с преобладанием в рационе животных протеинов) может усугублять ацидоз [88].

Наконец, в настоящее время *лекарственная нефротоксичность* становится одним из важных факторов инициации и прогрессирования ХБП. Особенно значимы в данном плане последствия непрерывного нарастания числа рентгеноконтрастных процедур. Накопленные к настоящему времени данные однозначно свидетельствуют о том, что даже кратковременное транзитное ухудшение функции почек после введения рентгеновского контраста ассоциируются с ухудшением почечного и сердечно-сосудистых прогнозов и нарастанием уровня общей смертности [101–103].

В целом подходы к профилактике ХБП должны основываться на концептуальной модели развития и прогрессирования данного состояния (табл. 7).

Рекомендация 4.2.1

Пациентам с ХБП и наличием артериальной гипертензии в обязательном порядке назначается антигипертензивная терапия с целью нормализации АД.

Рекомендация 4.2.2

Пациентам с ХБП и наличием МАУ или протеинурии необходима антипротеинурическая терапия, вне зависимости от наличия или отсутствия артериальной гипертензии.

Комментарий

В процессе антигипертензивной терапии ХБП следует стремиться к достижению целевых уровней АД. При этом целевыми уровнями АД в большинстве случаев считается <130/80 мм рт. ст. [104–108]. Однако при клинически явной протеинурии (>0,5 г/сут) целевой уровень АД понижается до <125/75 мм рт. ст. Тем не менее представленные выше целевые уровни АД, не относятся к пациентам, перенесшим острый инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения, лечение АГ у которых должно проводиться в соответствии с действующими отечественными или международными рекомендациями [109] или к больным с ХБП, начиная с 3Б стадии. У последних целевые уровни АД должны индивидуализироваться, как правило, в границах 130–140 мм рт. ст. для систолического и 80–90 мм рт. ст. – для диастолического. Для достижения целевых уровней артериального давления может использоваться достаточно широкий спектр современных антигипертензивных препаратов (см. рекомендацию 4.2.3 и комментарий к ней).

Значительное число наблюдений показало, что снижение АД замедляет скорость прогрессирования ХБП [110–113]. Результаты одного из метаанализов дали основания полагать, что темпы снижения СКФ уменьшаются на 0,18 мл/мин/1,73м²/мес на каждые 10 мм рт. ст. снижения среднего артериального давления [110]. Результаты исследования MDRD показали, что скорость прогрессирования ХБП определяется взаимоотношениями между уровнем среднего АД и величиной суточной протеинурии [114]. Результаты метаанализа, включавшего 11 контролируемых рандомизированных исследований (всего 1860 пациентов с заболеваниями почек недиабетической природы) позволили утверждать, что наименьший риск прогрессирования ХБП отмечается при уровнях систолического АД 110–119 мм рт. ст. и величине протеинурии не более 1,0 г/сут.

Рекомендация 4.2.3

У пациентов с ХБП в качестве одной из базисных фармакологических групп антигипертензивных и антипротеинурических препаратов следует применять ингибиторы ангиотензин I-превращающего фермента (иАПФ) или блокаторы АТ₁ – рецепторов ангиотензина II (БРА), за исключением ситуаций, когда их применение противопоказано или связано с развитием выраженных побочных эффектов.

Комментарий

Необходимость применения данных медикаментов определяется тем, что препараты обоих

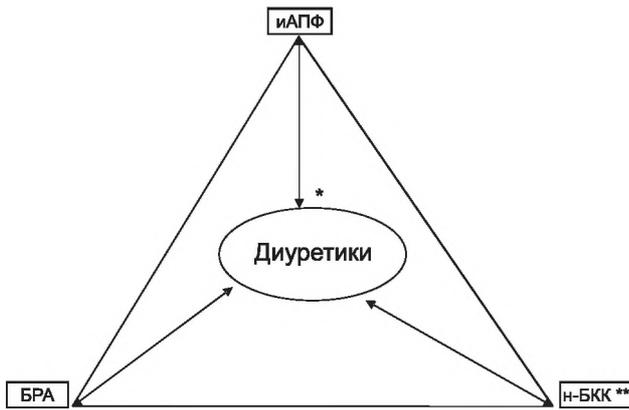


Рис. 2. «Треугольник» антигипертензивной терапии при ХБП. н-БКК – недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов; * – при ХБП 1,2 – тиазидовый диуретик, при ХБП 3А ст. – тиазидовый или петлевой диуретик, при ХБП 3Б и 4 ст. – петлевой диуретик, ** – при сопутствующей доброкачественной гиперплазии предстательной железы замена на α_1 -блокатор, при наличии ИБС – замена на β -блокатор.

классов проявляют рено- и кардиопротекторные свойства, независимые от их воздействия на системную гемодинамику.

Следует иметь в виду, что достичь целевых уровней артериального давления при использовании монотерапии крайне сложно. Обычно для решения данной задачи приходится применять комбинацию из двух и более лекарств с разными механизмами действия.

В целом, антигипертензивная терапия ХБП может строиться по принципам треугольника (рис. 2).

При неудовлетворительном контроле АД с использованием схем, представленных на рис. 2. возможно использование следующих подходов: (иАПФ/БРА + диуретик) + β -блокатор + дигидропиридиновый БКК + агонист имидазолиновых рецепторов длительного действия.

Применение тиазидов бесперспективно в плане достижения как гипотензивного, так и диуретического эффектов у пациентов с 3Б и большими стадиями ХБП.

Таким образом, выбирая вариант антигипертензивной терапии для пациента с ХБП, стоит иметь в виду, что при протеинурии $< 1,0$ г/сут клубочковая фильтрация снижается в среднем на 3–4 мл/мин/год, при протеинурии $> 3,0$ г/сут – на 7–14 мл/мин/год. Чем выраженнее протеинурия, тем коррекция АД оказывает более значимый ренопротективный эффект [114].

В качестве основных антипротеинурических лекарств (и одновременно антигипертензивных препаратов, а также средств рено- и кардиопротекции) при ХБП применяются иАПФ и БРА. Назначение представителей этих фармакологических групп обязательно в 3 ст. ХБП независимо от уров-

ня АД. В то же время данные препараты во многих ситуациях должны назначаться и на более ранних стадиях ХБП.

Результаты ряда контролируемых мультицентровых исследований (EUCLID, REIN, MICROHOPE, AIPRI, RENAAL, IDNT, IRMA-2, NIDDM и др.) подтвердили, что иАПФ и БРА действительно являются препаратами, которые могут реально замедлить скорость прогрессирования ХБП и снизить вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений [2].

При этом в использовании данных лекарств у больных с ХБП существует два подхода. Согласно первому в рено- и кардиопротекции при ХБП в качестве препаратов первого ряда должны использоваться иАПФ, а БРА могут применяться только при недостаточной эффективности ингибиторов ангиотензин I-превращающего фермента в качестве альтернативы или в комбинации с ними. Второй рассматривает оба вида препарата, как равноправные и выбор применения того или иного из них в качестве средства первой линии остается за лечащим врачом. Кроме того, накоплено достаточно много данных, указывающие на то, что сочетанное применение иАПФ и БРА может оказаться более эффективным, чем применение представителей этих фармакологических групп по отдельности [115].

иАПФ и (или) БРА следует назначать всем больным на ранних стадиях развития подавляющего большинства нефропатий при наличии МАУ или протеинурии при любом уровне АД, поскольку они оказывают ренопротективное действие вне зависимости от системного гипотензивного эффекта. Тем не менее, если уровень АД на фоне их применения не достигает оптимального ($< 130/80$ мм рт. ст. – см. выше), необходимо присоединение гипотензивных средств других фармакологических групп. Клиническим предиктором эффективности ренопротективного действия препаратов является частичная ($< 2,5$ г/сут) или полная ($< 0,5$ г/сут) ремиссия протеинурии через несколько недель или месяцев после начала приема медикаментов. При наличии избыточного веса (индекс массы тела > 27 кг/м²) необходимо добиться снижения массы тела, что усиливает антипротеинурический эффект препаратов. В 3 и 4 ст. ХБП назначение ингибиторов АПФ следует проводить на фоне малобелковой диеты: 0,8-0,7-0,6 г/кг массы тела, что увеличивает антипротеинурический (ренопротективный) эффект иАПФ, при этом необходим контроль за состоянием нутриционного статуса больного, чтобы не допустить потери мышечной массы.

При недостаточном антипротеинурическом

эффекте может быть использована комбинация иАПФ и БРА или дополнение иАПФ н-БКК.

Рекомендация 4.2.4

У пациентов с ХБП целесообразна ранняя коррекция метаболических нарушений, связанных с ренальной дисфункцией.

Комментарий

Среди подходов к коррекции метаболических нарушений, в настоящее время определенное значение могут иметь *лечебное питание, коррекция дислипидемии, анемии, нарушений кальций-фосфорного гомеостаза.*

Одним из подходов, имеющим определенные доказательства в плане замедления прогрессирования ХБП и профилактики ряда метаболических осложнений почечной недостаточности, является лечебное питание (ЛП). В реальной практике лечения больных в додиализных стадиях ХБП используется довольно много вариантов диетических предписаний, связанных с ограничением поступления белка с пищей. Однако результаты применения малобелковых диет (0,6–0,8–1,0 г белка/кг массы тела/сут) в плане замедления прогрессирования ХБП оказались неоднозначными [116–120].

С другой стороны есть немало свидетельств того, что включение в МБД смеси эссенциальных аминокислот и их кетоаналогов («кетостерил») приводит к замедлению прогрессирования ХБП [121–123]. Наконец, опыт многолетнего использования МБД с включением соевого изолята SUPRO 760 (0,3–0,4 г белка/ кг/ИМТ/сут на основе обычных продуктов питания плюс соевый изолят из расчета 0,3–0,2 г белка/кг/ИМТ/сут), свидетельствует о том, что такие рационы могут замедлить прогрессирование ХБП, по крайней мере, у части больных [86].

Коррекция анемии. Как уже указывалось выше, анемия является одним из независимых факторов прогрессирования ХБП и развития сердечно-сосудистых осложнений при данном состоянии. Наконец, уровень гемоглобина в значительной мере определяет прогноз у пациентов с ХБП уже получающих ЗПТ. В связи с этим возникло вполне обоснованное предположение о целесообразности начала коррекции анемии на ранних стадиях ХБП. Однако следует иметь в виду, что результаты масштабных разработок (CHOIR, CREATE и ряда других) привели скорее к противоположному выводу [124–126]. Поэтому коррекцию анемии в 1–4 ст. ХБП следует проводить строго по показаниям в соответствии с Национальными Рекомендациями по коррекции почечной анемии [127].

Коррекция дислипидемии. Целесообразность

применения гиполипидемических препаратов у больных ХБП определяется необходимостью замедления атерогенеза и прогрессирования почечного фиброза. В этих случаях вопрос о назначении гиполипидемической терапии, и в частности статинов, как наиболее эффективных и безопасных препаратов, должен решаться положительно [128].

Коррекция нарушений кальций-фосфорного гомеостаза. Нарушения гомеостаза кальция и фосфора и проявления вторичного гиперпаратиреоза прогрессируют по мере снижения СКФ. При этом критическим значением СКФ, при котором начинает наблюдаться подавление активности 1α -гидроксилазы в почках, повышение сывороточной концентрации неорганического фосфора, уменьшение концентрации кальция в сыворотке крови и нарастание уровня ПТГ считается 60 мл/мин/1,73м². Эти изменения не только вызывают развитие остео дистрофии, но и способствуют кальцификации сосудов и мягких тканей и увеличивают уровень сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности на более поздних стадиях ХБП [95]. Однако доказательства эффективности профилактики нарушений кальций-фосфорного гомеостаза на ранних стадиях ХБП пока ограничены. Целесообразным считается проведение таких мероприятий в 4-5 ст. ХБП [129].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накопленные к настоящему времени сведения однозначно подтверждают, что проблема ХБП весьма актуальна не только для здравоохранения и медицины, но и для общества в целом. Несмотря на то, что существующая концептуальная модель не свободна от ряда внутренних противоречий и многие ее аспекты нуждаются в уточнении, необходимость внедрения концепции ХБП в практику отечественного здравоохранения не вызывает сомнений. Только на такой основе можно добиться снижения общей и сердечно-сосудистой смертности и увеличения продолжительности жизни населения, а также уменьшения расходов на госпитальное лечение пациентов с почечной патологией и проведение заместительной почечной терапии.

Следует признать целесообразным в будущем разработку Национальных Рекомендаций по конкретным аспектам ведения пациентов с ХБП на разных ее стадиях, как это было сделано ранее в отношении почечной анемии [127].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Смирнов АВ, Есаян АМ, Каюков ИГ. Хроническая болезнь почек: на пути к единству представлений. *Нефрология* 2002; 6(4): 11-17

2. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Есаян АМ и др. Превентивный подход в современной нефрологии. *Нефрология* 2004; 8(3): 7-14
3. National Kidney Foundation KD: Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 [Suppl 1]: S1-S266
4. European Best Practice Guidelines, Expert Group on Hemodialysis, European Renal Association. Section I. Measurement of renal function, when to refer and when to start dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 [suppl 7]: 7-15
5. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67(6): 2089-20100
6. Majunath G, Tighionart H, Ibrahim H et al. Level of kidney function as a risk factors for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 47-55
7. Henry RM, Kostense PJ, Bos G et al. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: the Hoorn Study. *Kidney Int* 2002; 62: 1402-1407
8. Nitsch D, Dietrich DF, von Eckardstein A et al. Prevalence of renal impairment and its association with cardiovascular risk factors in a general population: results of the Swiss SAPALDIA study. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(4): 935-944
9. Segura J, Campo C, Ruilope LM. Effect of proteinuria and glomerular filtration rate on cardiovascular risk in essential hypertension. *Kidney Int* 2004; [Suppl 92]:S45-9.2004
10. Mann JFE. Cardiovascular risk in patients with mild renal insufficiency: implication for the use of ACE inhibitors. *La Presse Medicale* 2005; 34(18): 1303-1308
11. Myllymaki J, Syrjanen J, Helin H et al. Vascular diseases and their risk factors in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(7):1876-1882
12. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005; 9(3): 7-15
13. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ и др. Эпидемиология и социально-экономические аспекты хронической болезни почек. *Нефрология* 2006; 10(1): 7-13
14. Go AS, Chertow GM, Fan D et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351(13):1296-305
15. Glynn LG, Reddan D, Newell J et al. Chronic kidney disease and mortality and morbidity among patients with established cardiovascular disease: a West of Ireland community-based cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(9): 2586-2594
16. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ, Есаян АМ. Хроническая болезнь почек: дальнейшее развитие концепции и классификации. *Нефрология* 2007; 11(4): 7-17
17. Stuveling EM, Bakker SJ, Hillege HX et al. Biochemical risk markers: a novel area for better prediction of renal risk? *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 497-508
18. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Бодур-Ооржак АШ и др. Эпидемиология и факторы риска хронических болезней почек: региональный уровень общей проблемы. *Тер арх* 2005; 77(6): 20-27
19. Halimi JM, Forhan A, Balkan B et al. Ig microalbuminuria an integrated risk marker for cardiovascular disease and insulin resistance in both men and women? *J Cardiovasc Risk* 2001; 8: 139-146
20. Orth SR. Smoking and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1663-1672
21. Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S et al. Urinary albumin excretion: an independent predictor of ischemic heart disease. *Thromb Vasc Biol* 1999; 19:1992-1997
22. Schmieder RE, Schrader J, Zidek W et al. Low-grade albuminuria and cardiovascular risk: what is the evidence? *Clin Res Cardiol* 2007; 96(5): 247-257
23. Klausen KP, Scharling H, Jensen G, Jensen JS. New definition of microalbuminuria in hypertensive subjects: association with incident coronary heart disease and death. *Hypertension* 2005; 46(1): 33-37
24. Brantsma AH, Bakker SJ, Hillege HL et al. Urinary albumin excretion and its relation with C-reactive protein and the metabolic syndrome in the prediction of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(10): 2525-2530
25. Forman JP, Brenner BM. «Hypertension» and «microalbuminuria»: The bell tolls for thee. *Kidney Int* 2006; 69: 22-28
26. Saweirs WWM, Goddard J. What are the best treatment for early chronic disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 [Suppl 9]: ix31-ix39
27. Hunsicker LG, Adler S, Caggiola A, England BK, Greene T, Kusek JW, Rogers NL, Teschan PE. Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int* 1997; 51: 1908-1919
28. Remuzzi G, Ruggenti, P, Benigni A. Understanding the nature of renal disease progression. *Kidney Int* 1997; 51: 2-15
29. Rossing P, Hommel E, Smidt U, Parving H. Reduction in albuminuria predicts a beneficial effect on diminishing the progression of human diabetic nephropathy during antihypertensive treatment. *Diabetologia* 1994; 37: 511-516
30. Locatelli F, Del Vecchio L, D'Amico M, Andrulli S. Is it the agent or the blood pressure level that matters for renal protection in chronic nephropathies? *J Am Soc Nephrol* 2002; 13[Suppl 3]: S196-S201
31. Mann JF, Gerstein HC, Yi QL et al. HOPE Investigators: Progression of renal insufficiency in type 2 diabetes with and without microalbuminuria: Results of the Heart Outcomes and Prevention Evaluation (HOPE) randomized study. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 936-942
32. Verhave JC, Hillege HL, Burgerhof JG, Gansevoort RT, de Zeeuw D, de Jong PE; PREVENT Study Group. The association between atherosclerotic risk factors and renal function in the general population. *Kidney Int* 2005; 67: 1967-1973
33. Lewis E, Hunsicker L, Clarke W et al. Collaborative Study Group: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-860
34. Brenner B, Cooper M, de Zeeuw D et al. RENAAL Study Investigators: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-869
35. Stevens LA, Greene T, Levey AS. Surrogate end points for clinical trials of kidney disease progression. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1(4): 874-884
36. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16(1): 31-41
37. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine; a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999; 130(8): 461-470
38. Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GJ. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: A0828
39. Rodger RSC, Williams B. Consensus conference on early chronic kidney disease. Foreword. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 [suppl 9]: ix:1
40. Мухин НА, Балкаров ИМ, Моисеев ВС и др. Хронические прогрессирующие нефропатии и образ жизни современного человека. *Тер арх* 2004; 76(9): 5-10
41. Chi-Yuan Hsu, Lin F, Vittinghoff E, Shlipac MG. Racial differences in the progression from chronic renal insufficiency to end-stage renal disease in the United State. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2902-2907
42. McClellan WM, Flanders WD. Risk factors for progressive chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: S65-S70
43. Мухин НА, Моисеев ВС, Кобалава ЖД и др. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. *Тер арх* 2004; (6):39-46
44. Есаян АМ. Тканевая ренин-ангиотензиновая система почки. Новая стратегия нефропротекции. *Нефрология* 2002; 6(3): 8-16
45. Добронравов ВА. Эпидемиология диабетической нефропатии: общие и региональные проблемы. *Нефрология* 2002; 6(1):16-22

46. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329(14):977-986
47. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352(9131): 837-853
48. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28(2): 103-117
49. Perera GA. Hypertensive vascular disease: description and natural history. *J Chron Dis* 1955; 1: 33-42
50. Ruelope ZM, Salvetti A, Jamerson K et al. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 218-225
51. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with long-acting calcium-channel blocker or diuretic in International Nifedipine GITS study: Intervention as a goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356(9228): 366-372
52. Haroun NK, Jaar BG, Hoffman SC et al. Risk factors for chronic kidney disease: a prospective study of 23,534 men and women in Washington County, Maryland. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2934-2941
53. United States Renal Data System. Annual date report, 2001
54. United States Renal Data System. Annual date report, 2002
55. Fried ZF, Orchard TJ, Kasiske BZ. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* 2001; 59: 260-269
56. Schaeffner ES, Kurth T, Curhan GC et al. Cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2084-2091
57. Muntner P, Coresh J, Smith JC et al. Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study. *Kidney Int* 2000; 58: 293-301
58. Chen J, Munter P, Hamm LZ et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in US adults. *Ann Intern Med* 2004; 140: 167-174
59. Tanaka H, Shiohira Y, Uezu Y et al. Metabolic syndrome and chronic kidney disease in Okinawa, Japan. *Kidney Int* 2006; 69(2): 369-374
60. Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 2006 3;144(1): 21-28
61. Krikken JA, Lely AT, Bakker SJ, Navis G. The effect of a shift in sodium intake on renal hemodynamics is determined by body mass index in healthy young men. *Kidney Int* 2007; 71(3): 260-265
62. Тугушева ФА, Зубина ИМ, Митрофанова ОВ. Оксидативный стресс и хроническая болезнь почек. *Нефрология* 2007; 11 (3): 29-34
63. Vaziri ND. Oxidative stress in uremia: nature, mechanisms, and potential consequences. *Semin Nephrol* 2004; 24(5): 469-473
64. Zalba G, Fortuoco A, Diez J. Oxidative stress and atherosclerosis in early chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2686-2690
65. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 23 342(12): 836-843
66. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000;101(15):1767-1772
67. Pai JK, Pischon T, Ma J et al. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med* 2004; 351(25):2599-2610; 60; 61
68. Owen WF, Lowrie EG. C-reactive protein as an outcome predictor for maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54(2):627-636
69. Pereira BJ, Shapiro L, King AJ et al. Plasma levels of IL-1 beta, TNF alpha and their specific inhibitors in undialyzed chronic renal failure, CAPD and hemodialysis patients. *Kidney Int* 1994; 45(3):890-896
70. Bassuk SS, Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: clinical importance. *Curr Probl Cardiol* 2004; 29: 439-493
71. Keller CR, Odden MC, Fried LF et al. Kidney function and markers of inflammation in elderly persons without chronic kidney disease: the health, aging, and body composition study. *Kidney Int* 2007; 71(3): 239-244
72. Anavekar NS, Pfeffer MA. Cardiovascular risk in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2004; 66 [Suppl 92]: S11- S15
73. Zoccali C. Biomarkers in chronic kidney disease: utility and issues towards better understanding. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14 (6):532-537
74. Annuk M, Soveri I, Zilmer M et al. Endothelial function, CRP and oxidative stress in chronic kidney disease. *J Nephrol* 2005; 18(6):721-726
75. Romao JE Jr, Haiashi AR, Elias RM et al. Positive acute-phase inflammatory markers in different stages of chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2006; 26(1): 59-66
76. Yoon JW, Pahl MV, Vaziri ND. Spontaneous leukocyte activation and oxygen-free radical generation in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2007; 71(2):167-172
77. Hurl WH, Cohen JJ, Harrington JT et al. Atherosclerosis and uremic retention solutes. *Kidney Int* 2004; 66(4):1719-1731
78. Locatelli F, Pozzoni P, Del Vecchio L. Epidemiology of chronic kidney disease in Italy: Possible therapeutical approaches. *J Nephrol* 2003; 16: 1-10
79. Muntner P, He J, Astor BC et al. Traditional and nontraditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease: results from the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:529-538
80. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A. The role of anemia in the progression of congestive heart failure. Is there a place for erythropoietin and intravenous iron? *J Nephrol* 2004;17(6):749-761
81. Шутов АМ, Саенко ЮВ. Плейотропные кардиопротективные эффекты эритропоэтина. *Нефрология* 2006; 10(4): 18-22
82. Pinto-Siersma SJ, Mulder J, Janssen WM et al. Smoking is related to albuminuria and abnormal renal function in nondiabetic persons. *Ann Intern Med* 2000; 133:585-591
83. Warmoth L, Regalado MM, Simoni J et al. Cigarette smoking enhances increased urine albumin excretion as a risk factor for glomerular filtration rate decline in primary hypertension. *Am J Med Sci* 2005; 330(3): 111-119
84. Смирнов АВ, Седов ВМ, Лхаахуу Од-Эрдэнэ, Каюков ИГ и др. Снижение скорости клубочковой фильтрации как независимый фактор риска сердечно-сосудистой болезни. *Нефрология* 2006; 10(4): 7-17
85. Кучер АГ, Каюков ИГ, Есаян АМ, Ермаков ЮА. Влияние количества и качества белка в рационе на деятельность почек. *Нефрология* 2004; 8(2): 14-34
86. Кучер АГ, Каюков ИГ, Григорьева НД, Васильев АН. Лечебное питание на различных стадиях хронической болезни почек. *Нефрология и диализ* 2007
87. Uribarri J, Tuttle KR. Advanced glycation end products and nephrotoxicity of high-protein diets. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 1(6):1293-1299
88. Wesson DE, Nathan T, Rose T, Simoni J, Tran RM. Dietary protein induces endothelin-mediated kidney injury through enhanced intrinsic acid production. *Kidney Int* 2007 71(3):210-217
89. Lentine K, Wrone EM. New insights into protein intake and progression of renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13(3): 333-336
90. Pecoits-Filho R. Dietary protein intake and kidney disease in Western diet. *Contrib Nephrol* 2007;155:102-112
91. Sacks FM, Lichtenstein A, Van Horn L et al. Soy protein, isoflavones, and cardiovascular health: a summary of a

- statement for professionals from the American Heart Association Nutrition Committee. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26(8):1689-1692
92. Ritz E. Salt—friend or foe? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(8): 2052-2056
93. Ritz E, Dikow R, Morath C, Schwenger V. Salt—a potential 'uremic toxin'? *Blood Purif* 2006; 24(1): 63-66
94. Burnier M, Phan O, Wang Q. High salt intake: a cause of blood pressure-independent left ventricular hypertrophy? *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(9): 2426-2429
95. Goodman WG, London G, Amann K et al. Vascular calcification in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43(3): 572-579
96. Shoji T, Shinohara K, Kimoto E et al. Lower risk for cardiovascular mortality in oral 1 α -hydroxy vitamin D₃ users in a haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(1):179-184
97. Xiang W, Kong J, Chen S et al. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288(1):E125-132
98. Nath KA, Hostetter MK, Hostetter TH. Pathophysiology of chronic tubulo-interstitial disease in rats. Interactions of dietary acid load, ammonia, and complement component C3. *J Clin Invest* 1985; 76(2):667-675
99. Tang S, Sheerin NS, Zhou W, Brown Z, Sacks SH. Apical proteins stimulate complement synthesis by cultured human proximal tubular epithelial cells. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10(1): 9-76
100. Disthabanchong S, Radinahamed P, Stitchantrakul W, Hongeng S, Rajatanavin R. Chronic metabolic acidosis alters osteoblast differentiation from human mesenchymal stem cells. *Kidney Int* 2007; 71(3): 201-209
101. Каюков ИГ, Смирнов АВ, Добронравов ВА. Рентгеноконтрастная нефропатия. *Нефрология* 2007; 11(3): 93-101
102. Волгина ГВ. Контраст-индуцированная нефропатия: патогенез, факторы риска, стратегия профилактики (часть I). *Нефрология и диализ* 2006; 8(1): 69-77
103. Волгина ГВ. Контраст-индуцированная нефропатия: патогенез, факторы риска, стратегия профилактики (часть II). *Нефрология и диализ* 2006; 8(2): 176-183
104. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, King AJ, Klahr S, Massry SG, Seifert JL. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995; 15; 123(10):754-762
105. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: S1-S290
106. Joint Speciality Committee on Renal Medicine of the Royal College of Physicians and the Renal Association atRCoGP. Chronic Kidney Disease in adults: UK guidelines for management and referral. Royal College of Physicians, London: 2006
107. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289(19): 2560-2572
108. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, Davis M, McInnes GT, Potter JF, Sever PS, McG Thom S; British Hypertension Society. Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004-BHS IV. *J Hum Hypertens* 2004; 18(3): 139-185
109. Summary of the 2007 European Society of Hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESC) guidelines for the management of arterial hypertension. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3(6):783-795
110. Maki DD, Ma JZ, Louis TA, Kasiske BL. Long-term effects of antihypertensive agents on proteinuria and renal function. *Arch Intern Med* 1995; 155(10):1073-1080
111. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD, MacAllister RJ. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005; 366 (9502): 2026-2233
112. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, de Zeeuw D, Shahinfar S, Toto R, Levey AS; AIPRD Study Group. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139(4): 244-252
113. He J, Whelton PK. Elevated systolic blood pressure and risk of cardiovascular and renal disease: overview of evidence from observational epidemiologic studies and randomized controlled trials. *Am Heart J* 1999; 138(3 Pt 2): 211-219
114. Peterson JC, Adler S, Burkart JM et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995; 123(10):754-762
115. MacKinnon M, Shurraw S, Akbari A et al. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease: a systematic review of the efficacy and safety data. *Am J Kidney Dis* 2006; 48(1): 8-20
116. Klahr S, Levey AS, Beck GJ et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330(13):877-884
117. Hansen HP, Tauber-Lassen E, Jensen BR, Parving HH. Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2002 Jul; 62(1):220-228
118. Meloni C, Morosetti M, Suraci C, Pennafina MG, Tozzo C, Taccone-Gallucci M, Casciani CU. Severe dietary protein restriction in overt diabetic nephropathy: benefits or risks? *J Ren Nutr* 2002; 12(2): 96-101
119. Pijls LT, de Vries H, van Eijk JT, Donker AJ. Protein restriction, glomerular filtration rate and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56(12):1200-1207
120. Meloni C, Tatangelo P, Cipriani S et al. Adequate protein dietary restriction in diabetic and nondiabetic patients with chronic renal failure. *J Ren Nutr* 2004; 14(4):208-213
121. Mitch WE. Dietary therapy in CKD patients – the current status. *Am J Nephrol* 2005; 25[suppl.1]: 7-8
122. Prakash S, Pande DP, Sharma S et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy of ketodiet in predialytic chronic renal failure. *Ren Nutr* 2004; 14(2): 89-96
123. Teschan PE, Beck GJ, Dwyer JT et al. Effect of a ketoacid-aminoacid-supplemented very low protein diet on the progression of advanced renal disease: a reanalysis of the MDRD feasibility study. *Clin Nephrol* 1998; 50(5):273-283
124. Macdougall IC, Temple RM, Kwan JT. Is early treatment of anaemia with epoetin-alpha beneficial to pre-dialysis chronic kidney disease patients? Results of a multicentre, open-label, prospective, randomized, comparative group trial. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(3):784-93
125. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, Burger HU, Scherhag A; CREATE Investigators. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355(20): 2071-2084
126. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D; CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355(20): 2085-2098
127. Национальные Рекомендации по лечению анемии. М., 2007
128. Смирнов АВ. Дислипидемии и проблемы нефропротекции. *Нефрология* 2002; 6(2): 8-14
129. Joint Speciality Committee on Renal Medicine of the Royal College of Physicians and the Renal Association atRCoGP. Chronic Kidney Disease in adults: UK guidelines for identification, management and referral. Royal College of Physicians, London: 2006

Поступила в редакцию 11.01.2008 г.

Принята в печать 17.04.2008 г.