

© А.В.Смирнов, А.М.Есаян, И.Г.Каюков, А.Г. Кучер, В.А.Добронравов, Ф.А.Тугушева, 2004
УДК 616.613-036.12-003

*А.В. Смирнов, А.М. Есаян, И.Г. Каюков, А.Г. Кучер, В.А. Добронравов,
Ф.А. Тугушева¹*

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЗАМЕДЛЕНИЮ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

*A.V. Smirnov, A.M. Essaian, I.G. Kayukov, A.G. Kucher, V.A. Dobronravov,
F.A. Tugusheva*

CURRENT APPROACHES TO RETARDED PROGRESSION OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета, Россия

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, прогрессирование, диагностика, лечение.
Key words: chronic kidney disease, progression, diagnosis, treatment.

ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире сейчас увеличивается количество больных с хронической почечной патологией. Это прежде всего связано с ростом заболеваемости сахарным диабетом (СД), старением населения и, соответственно, с увеличением числа пациентов с повреждениями почек сосудистой природы.

Уточнение патогенеза прогрессирования хронических заболеваний почек, выявление факторов риска их возникновения и развития в последнее время способствовало разработке обоснованных схем консервативной терапии, позволяющих эффективно контролировать течение болезни, реально отдалить начало заместительной почечной терапии (ЗПТ) или уменьшать количество летальных осложнений.

Такой подход требует выработки новых ориентиров. Они должны содействовать своевременному выявлению факторов риска развития и прогрессирования хронических нефропатий, адекватному применению мер профилактики и правильному выбору терапевтических вмешательств.

Национальным Почечным Фондом США (National Kidney Foundation – NKF) на основе работ большой группы экспертов предложено понятие *хронической болезни почек* (ХБП – chronic kidney disease – CKD). Оно основано на ряде критериев (табл. 1).

¹ Современные подходы к замедлению прогрессирования хронической болезни почек. Пособие для врачей. Авторы: д.м.н. А.В. Смирнов, д.м.н. А.М. Есаян, д.м.н. И.Г. Каюков, д.м.н. А.Г. Кучер., д.м.н. В.А. Добронравов, д.м.н. Ф.А. Тугушева; под ред. д.м.н. А.В. Смирнова. Утверждено на заседании секции по урологии Ученого совета МЗ РФ от 2003 г. Протокол № 6 от 9 октября 2003 года.

ХБП может быть определена, как «наличие повреждения почек или снижения уровня функции почек в течение трех месяцев или более, независимо от диагноза».

Понятие «ХБП» не отменяет нозологического подхода к диагностике и особенностям терапии конкретного заболевания почек, послужившего причиной ее развития. По тяжести ХБП делится на пять стадий (табл. 2). Очень важно, что отдельно выделяются факторы риска развития и прогрессирования ХБП (см. табл. 2). По нашему мнению, целесообразно выделять немодифицируемые и потенциально модифицируемые факторы риска (табл. 3). Существенно, что при оценке тяжести состояния больного и прогноза ХБП даже немодифицируемые факторы риска должны быть приняты во внимание (см. табл. 3). Принципиально, что некоторые обстоятельства, например артериальная гипертензия (АГ), могут выступать как факторы риска появления, так и прогрессирования уже имеющейся ХБП.

Как видно из табл. 2, тяжесть (стадия) ХБП оценивается по величине снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Этот параметр в виде одного числового значения характеризует функциональное состояние почек. Между уровнем СКФ и наличием тех или иных проявлений или осложнений хронических заболеваний почек имеются тесные взаимосвязи.

Тем не менее диагностика ХБП, выявление ее осложнений, оценка прогноза и эффективности терапии, направленной на замедление прогрессирования болезни, невозможна без использования ряда показателей (см. Описание метода).

Таблица 1

Критерии определения хронической болезни почек

Критерии	Описание
1.	Повреждение почек продолжительностью ≥ 3 мес., которое проявляется в виде структурных или функциональных нарушений деятельности органа со снижением или без снижения СКФ. Данные повреждения манифестируют либо патоморфологическими изменениями почечной ткани, либо сдвигами в составе крови или мочи, а также изменениями при использовании методов визуализации структуры почек.
2.	СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ² в течение трех и более месяцев, при наличии или отсутствии других признаков повреждения почек.

Примечание: СКФ - скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 2

Классификация хронической болезни почек (NKF, USA)

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

Таблица 3

Факторы риска прогрессирования хронических заболеваний почек

Факторы риска	
немодифицируемые	потенциально модифицируемые
<ul style="list-style-type: none"> • возраст • мужской пол • раса • генетические факторы • врожденное уменьшение количества нефронов 	<ul style="list-style-type: none"> • активность основного заболевания - протеинурия • уменьшение количества функционирующих нефронов - гипертрофия - гиперфильтрация - внутригломерулярная гипертензия • системная артериальная гипертензия • увеличение активности симпатической нервной системы • высокобелковая диета • дислиппротеидемия • нефродепозиты кальция, фосфора, уратов • сопутствующие заболевания (факторы) - инфекции - обструкция мочевыводящих путей - ожирение - беременность - анальгетики и нефротоксины • табакокурение

ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДА

Определение величины СКФ показано всем индивидуумам с наличием факторов риска развития ХБП (табл.3) и пациентам с любой нозологической формой почечной паренхиматозной патологии. Противопоказания к применению метода отсутствуют.

Расчет скорости прогрессирования ХБП показан для выработки индивидуального прогноза и последующей оценки потребностей у населения конкретного региона в нефрологической помощи. Противопоказаний не имеет.

Измерение протеинурии в разовой порции мочи,

оценка суточной протеинурии и исследование отдельных белковых фракций мочи и микроальбуминурии (МАУ) показано всем больным с любой стадией ХБП и противопоказаний не имеет.

Исследование фракций липопротеинов (ЛП), холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ) сыворотки крови показано всем пациентам на любой стадии развития ХБП и противопоказаний не имеет.

Исследование параметров системы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ) крови показано пациентам с ХБП и нарушениями липидного метаболизма и противопоказаний не имеет.

Суточное мониторирование артериального давления (АД) необходимо для обоснования показаний к лечению, выбора рациональной терапии и оценки эффективности лечения. Противопоказаний не имеет.

Малобелковая диета (МБД) показана практически всем больным с ХБП во II–IV стадиях. Противопоказания – инфекционные осложнения или хирургические вмешательства. Относительные противопоказания – протеинурия более 10 г/сутки и тяжелая степень белково-энергетической недостаточности (БЭН). Соевые изоляты не используются при редких случаях возникновения индивидуальной непереносимости.

Лабораторные, антропометрические, функциональные и расчетные методы оценки состояния питания показаны для всех получающих МБД и противопоказаний не имеют.

Лекарственная терапия.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) показаны всем пациентам с ХБП I–IV стадий для нормализации АД, уменьшения протеинурии и замедления темпов снижения функции почек. ИАПФ противопоказаны при гиперчувствительности, двухстороннем сужении почечных артерий или одностороннем сужении артерии единственной функционирующей почки, беременности, кормлении грудью, выраженной гиперкалиемии (>6 ммоль/л).

Применение антагонистов AT_1 -рецепторов ангиотензина II (AT_{1R}) имеет те же показания, что и ИАПФ. Возможно, комбинированное применение ИАПФ и AT_{1R} противопоказано при гиперчувствительности, беременности, кормлении грудью.

Блокаторы кальциевых каналов (БКК). У пациентов с диабетической нефропатией (ДН) верапамил показан как препарат второго ряда в случае недостаточного снижения протеинурии и АД на фоне применения ИАПФ. Противопоказания к применению – гиперчувствительность, артериальная гипотензия, атриовентрикулярная блокада, выраженная брадикардия и сердечная недостаточность, синдром слабости синусового узла, синдром WPW, острый инфаркт миокарда, стеноз устья аорты, беременность, грудное вскармливание.

Гиполипидемические препараты. Сопутствующие ИБС или сахарный диабет у пациентов с ХБП – абсолютные показания к назначению гиполипидемической терапии даже при нормальном липидном профиле сыворотки крови. В остальных случаях ориентируются на уровень липидов и ЛПД плазмы крови. Гиполипидемические препараты в этих ситуациях показаны: при уровне общего ХС сыворотки крови > 240 мг/дл (6,21 ммоль/л). ТГ

сыворотки – выше 200 мг/дл (2,26 ммоль/л); ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) – выше 160 мг/дл (4,14 ммоль/л); при уменьшении концентрации ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) ниже 40 мг/дл (1,04 ммоль/л). Препаратами выбора являются статины.

При недостаточном гиполипидемическом эффекте монотерапии статинами (например, при нефротическом синдроме) их можно комбинировать с секвестрантами желчных кислот. Преимущественными показаниями к назначению фибратов или производных никотиновой кислоты являются гипертриглицеридемия и/или гипоальфахолестеринемия.

Для всех основных групп гиполипидемических препаратов абсолютным противопоказанием являются хронические заболевания печени в активной фазе (гепатит, цирроз). Недопустима комбинация статинов с фибратами из-за возможного развития рабдомиолиза, миоглобинурии и острого тубулярного некроза.

Никотиновая кислота и ее производные противопоказаны при подагре и сахарном диабете. Фибраты не следует использовать при выраженной почечной недостаточности (креатинин сыворотки крови более 0,3 ммоль/л). Секвестранты желчных кислот применяют в основном в комбинации со статинами для усиления гипохолестеринемического эффекта.

МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ МЕТОДА

Для определения величин клинико-лабораторных показателей используют следующие приборы: анализаторы биохимические «Хитачи 900», модель «Хитачи 917, 912, 902» (Берингер Маннгейм, Германия, № гос. регистрации 97/590), анализатор биохимический «COBAS MIRA PLUS» (Ф.ХОФФМАНН-ЛА РОШ, Швейцария, № гос. регистрации 97/1378), аппарат для электрофореза «BTS 235» (BioSystems, Испания, № гос. регистрации 96/404), приборы автоматизированные лабораторные для электрофореза белков сыворотки крови на ацетате целлюлозы серии ЭЛЬФОСКАН: ELPHOSCAN 2000, ELPHOSCAN MINI PLUS, ELPHOSCAN MINI в комплекте с расходными материалами и принадлежностями (Sarstedt AG & Co., Германия, № гос. регистрации 8/2002 15.01.02), денситометр «Электрофрисис» (КАЙРОН ДИАГНОСТИКС Лтд, Великобритания, № гос. регистрации 96/1065), дозаторы пипеточные 1–12-канальные «ФИНПИПЕТ» (Лабсистемс, Финляндия, № гос. регистрации 97/351), центрифуга лабораторная рефрижераторная ЦРЗ-6 (АО «Биофизическая аппаратура», г. Москва, № гос. ре-

гистрации 95/17-156). В работе используют следующие наборы химических реактивов: набор контрольных материалов и стандартных образцов (БЕРИНГЕР МАННХАЙМ, Германия, № гос. регистрации 96/59), набор контрольных растворов белков мочи (АО «Медлакор», СПб, № гос. регистрации 95/311-20-1), наборы диагностические Био-Ла-Тест для клинико-диагностических лабораторий (Лакхем интернейшнл, Чешская Республика, № гос. регистрации 96/177), наборы реагентов диагностические, в том числе для определения креатинина, мочевины, ХС, ТГ (Хоспитекс Диагностикс, Швейцария, № гос. регистрации 96/96), наборы реагентов для фотометрического определения ХС липопротеинов низкой и высокой плотности и ферритина в сыворотке крови (PLIVA-Lachema, a.s., Чехия, № гос. регистрации 1184/2001 23.10.01), тест-полоски диагностические Medi-Test (для определения pH мочи, белка, глюкозы, билирубина, кетонов в моче и др.) (Берингер Маннхайм ГмбХ, Германия, № гос. регистрации 96/242), тест-полоски для экспресс диагностики: «Гемо-Глюкотест 20-800р», «Диабур-тест 5000», «Кето-Диабур тест 5000», «Кетур-тест», «Комбур-9-тест», «Микраль-тест-П» (Берингер Маннхайм ГмбХ, Германия, № гос. регистрации 96/654).

Для выполнения суточного мониторинга артериального давления и ЭКГ используется аппарат «CARDIOTENS» (МЕДИТЕКС, Венгрия, № гос. регистрации 97/888).

Состояние питания оценивается на основе лабораторных показателей, определяемых с применением ряда приборов: анализатор биожидкостей флюоресцентно-фотометрический «Флюорат-02 АБФФ-ДХ» (ТОО НПФ аналитического приборостроения «Люмекс», СПб, № гос. регистрации 97/17-163), анализатор биохимический калориметрический АБК-01 (Гос НИИ биологического приборостроения, Москва, № гос. регистрации 97/17-159), гемоглобинометр фотоэлектрический (АО НИКИ МЛТ, СПб, № гос. регистрации 83/1010-73), микроскоп для клинической лабораторной диагностики «Микмед-2» (АО ЛОМО, СПб, № гос. регистрации 98/219-148).

Для оценки антропометрических параметров используются весы медицинские РП-150МГ-02 (АО «Прибордеталь», г.Орехово-Зуево, Московская область, № гос. регистрации 97/17-21-2), весы электронные медицинские с механическим ростометром ТРПМ-200-1 (АО фирма «Медтехника», Новосибирск, № гос. регистрации 98/219-8-2), динамометр кистевой ДК-25; ДК-50; ДК-100; ДК-140 (АО ВНИИМП-ВИТА, АО «Нижнетагильский МИЗ», № гос. регистрации 86/1027-66).

В качестве пищевых добавок при назначении

МБД используются изолят из соевых бобов SUPRO-760 (гигиеническое заключение от МЗ РФ № 77.99.9.916П.7583.12.99 от 16.12.99 г.) или смесь незаменимых аминокислот и их кетоаналогов – Кетостерил («Fresenius», Германия, № гос. регистрации 011683/11.02.2000 г.).

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

1. Беназеприл (лотензин) табл. по 10 мг; уп. контурн. яч.; №013878/01-2002, 29.03.2002 от Novartis Pharma (Италия)

2. Каптоприл (капотен) табл. 25 мг; уп. контурн. яч. 14 пач. картон. 2; №000041/01-2001, 29.01.2001 от Акрихин (Россия); код EAN:4601969001075.

3. Лизиноприл (диротон) табл. 10 мг; уп. контурн. яч. 14 кор. 1; №011426/01-1999, 12.10.1999 от Gedeon Richter (Венгрия); код EAN:5997001359334

4. Рамиприл (корприл) капс. 1,25 мг; бл. 10 кор. 1; №011905/01-2000, 27.04.2000 от Ranbaxy (Индия); код EAN:4601764001348

5. Фозиноприл моноприл табл. 10 мг; бл. 10 кор. 1; №012700/01-2001, 19.02.2001 от Bristol-Myers Squibb (Италия); постав.: Bristol-Myers Squibb (США)

6. Эналаприл (ренитек) табл. 10 мг; № гос.регистрации 014039/01-2002, 27.05.2002 от MSD (Нидерланды); постав. MSD (Швейцария); код EAN:8711141348051

Антагонисты АТ₁-рецепторов ангиотензина II.

1. Ирбесартан (апровель) табл. 150 мг; бл. 14 кор. 1; №014945/01-2003, 28.04.2003 от Sanofi-Winthrop Industrie (Франция); постав.: Sanofi-Synthelabo (Франция); код EAN:3582910000402

2. Кандесартан (атаканд) табл. 4 мг, 8 мг, 16 мг; № гос. регистрации 014373/01-2002, 13.09.2002 от AstraZeneca (Швеция); постав.: AstraZeneca (Великобритания); произв.: Astra (Швеция); код EAN:7321838721374

3. Лозартан (козаар) табл.п.о. 50 мг; № гос. регистрации 013242/01-2001, 30.07.2001 от MSD (Нидерланды); постав.: MSD (Швейцария)

4. Валсартан (диован) капс. 80 мг, 160 мг; № гос. регистрации 009703, 26.08.1997(АНН.1998) от Ciba-Geigy (Швейцария); код EAN:7680538359004.

Блокаторы кальциевых каналов. Верапамил (верапамил гидрохлорид) («Ай-Си-Эн Октябрь», Россия, № гос. регистрации 84/881/16).

Гиполипидемические препараты.

1. Квестран, порошок; № гос.регистрации 006956, 04.01.1996, Bristol-Meyers Squibb (Италия).

2. Холестан, капс. 480 мг; № гос.регистрации 001852.И.360.07.200, 18.07.2000, П.Т.Дами Сирвана (Индонезия).

3. Ловастатин, табл. 40 мг; № гос.рестрации 002234/01-2003, 25.02.2003, Макиз-Фарма (РФ).

4. Мевакор, табл. 40 мг; № гос.регистрации 013709/01-2002, 11.02.2002, MSD (Нидерланды).

5. Медостатин, табл. 20 мг; № гос.регистрации 012832/01-2001, 23.03.2001, Medochemie (Кипр).

6. Симвастатин, конт. 50 мг; № гос.регистрации 014101/01-2002, 13.06.2002, Biogal (Венгрия).

7. Зокор, табл. 20 мг; № гос.регистрации 013094/01-2001, 22.06.2001, MSD (Нидерланды).

8. Правастатин, меш. 5 мг; № гос.регистрации 013794/01-2002, 04.03.2002, Chemo Iberica (Испания).

9. Липостат, табл. 40 мг; № гос.регистрации 012175/01-2000, 31.07.2000, Bristol-Myers Squibb (Франция).

10. Лескол, табл. 40 мг; № гос.регистрации 011859/01-2000, 17.04.2000, Novartis Farmaceutica (Испания).

11. Никотиновая кислота, табл. 01 г; № гос.регистрации 98/183/4, Эхо НПК (РФ).

12. Гемфиброзил; № гос.регистрации 007114, 29.02.1996, Plantex Chemicals (Нидерланды).

13. Липантил, капс. 200 мг; № гос.регистрации 013707/01-2002, 26/02/2002, Laboratoires Fournier (Франция).

14. Нормолип, капс. 300 мг; № гос.регистрации 003051, 08.06.1993, Sun Pharmaceutical Industries Ltd (Индия).

15. Безалип, табл. 200 мг; № гос.регистрации 008200, 05.06.1997, Boehringer (Германия).

16. Безамидин, табл. 200 мг; № гос.регистрации 007305, 10.09.1996, KRKA (Словения).

Вместо указанных выше приборов, наборов реактивов, медицинских препаратов и пищевых добавок допустимо использовать их аналоги, разрешенные к применению в медицинской практике и выпускаемые серийно.

ОПИСАНИЕ МЕТОДА

Оценка СКФ в диагностике ХБП в современной практической нефрологии чаще всего базируется на определении клиренса креатинина (Scr), которое требует сбора мочи за определенный интервал времени и получения пробы венозной крови.

Предложено несколько других доступных в практике вариантов оценки СКФ. В частности, полусумма клиренсов креатинина и мочевины (Cscr) и способ Cockcroft-Gault (СКФ_{CG}).

Особого внимания заслуживает уравнение, выведенное в ходе международного мультицентрового исследования: Modification of Diet in Renal Disease Study (MDRD) и включающее ряд легкодоступных лабораторных показателей. Эти показатели определяют на основе однократного забора пробы венозной крови:

$$\text{СКФ}_{\text{MDRD}} (\text{мл/мин}) = 170 \times (\text{Scr} \text{ Ч } 0,0113)^{-0,999} \times \text{ВЗ}^{0,176} \times (\text{Sur} \times 2,8)^{-0,17} \times \text{АЛ}^{0,318} (1),$$

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

Методы оценки скорости прогрессирования ХБП. Расчет индивидуальной скорости прогрессирования ХБП производится по методу Mitch и соавт. по показателям величины, обратной уровню креатинина плазмы ($1/S_{\text{cr}}$). Необходимо наблюдение пациента в течение 6 и более месяцев и измерение $1/S_{\text{cr}}$ за период наблюдений не менее 4 раз. Определяется зависимость данной величины от продолжительности ХБП во времени, выраженной в месяцах методом наименьших квадратов. По тангенсу угла, составляемого полученной кривой и осью X (месяцы), рассчитывается скорость снижения $1/S_{\text{cr}}$ в среднем за 1 месяц.

Скорость прогрессирования ХБП можно оценить также:

- по среднемесячной динамике снижения расчетной величины СКФ;
- по времени удвоения уровня Scr (месяцы).

Количественные методы определения белка в моче. Определение концентрации белка проводят в утренней порции мочи или в моче, собранной пациентом за сутки (без добавления консервантов). Рекомендовано использовать: 1. Унифицированный метод Брандберга–Робертса–Стольниковой. 2. Унифицированный метод с сульфосалициловой кислотой. 3. Унифицированный биуретовый метод.

Электрофорез белков мочи. Белки мочи разделяют на подложке в соответствии с их зарядом и размером под действием электрического тока с последующим выявлением с помощью красителя. При необходимости строгой идентификации индивидуальных белков проводят электрофорез с использованием специфических антител (иммуноэлектрофорез или иммунофиксация).

Количественное определение альбумина в моче. Используют: 1. Электрофоретическое разделение белков мочи с последующим расчетом содержания альбумина в единицах концентрации. 2. Иммунофорез белков мочи. 3. Полуколичественный метод выявления микроальбуминурии с помощью тест-полосок, в котором сочетаются хроматографические иммунологические процессы.

Определение суточной потери белка. Определяют объем мочи, выделенной пациентом за сутки. В моче определяют концентрацию белка. Затем

рассчитывают количество белка, которое содержится во всем объеме выделенной за сутки мочи. При невозможности сбора мочи в течение суток используют метод оценки суточной протеинурии путем экстраполяции результатов разового анализа мочи. При этом в разовой пробе мочи определяют общее содержание белка и креатинина, а затем вычисляют их соотношение в мг/мг, которое приблизительно равно суточной экскреции белка с мочой в г/сутки в расчете на стандартную площадь поверхности тела.

Количественное определение содержания липопротеинов (ЛП) в сыворотке и плазме крови. Предварительно окрашенные ЛП подвергают электрофорезу в колонке, заполненной 4 слоями полиакриламидного геля. Затем фореграммы денситометрируют.

Количественное определение содержания в сыворотке крови триглицеридов, холестерина (ХС) и α -холестерина. Используют стандартные наборы реактивов для выполнения унифицированных энзиматических колориметрических методов. В случае определения α -ХС в сыворотке предварительно с помощью гепарина и солей марганца осаждают и удаляют центрифугированием β - и пре- β -ЛП, после чего в надосадке содержание ХС определяют любым унифицированным методом.

Количественное определение величин отдельных параметров системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты крови. Для определения концентраций отдельных показателей системы ПОЛ (диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид, основания Шиффа) и АОЗ (α -токоферол, восстановленные сульфгидрильные группы, активность защитных антиоксидантных ферментов – каталаза, супероксиддисмутазы, пероксидазы) применяют колориметрические методики с использованием сертифицированных химических реагентов, имеющих гриф «чистый для анализа» или «хроматографически чистый».

Лекарственная терапия

Применение ИАПФ. Ингибируя АПФ, ИАПФ подавляют образование ангиотензина II (АП II), а также уменьшают деградацию брадикининов и простагландинов. Они эффективны в замедлении темпов прогрессирования ХБП, вызванной разными причинами (ДН, гломерулонефриты и др.). Препараты данного класса также снижают смертность от кардиальной патологии у пациентов с I–IV стадиями ХБП. ИАПФ приводят к достоверному обратному развитию гипертрофии миокарда левого желудочка.

Ренопротективный эффект ИАПФ объясняется как их гипотензивным действием, так и способ-

ностью снижать тонус отводящей артериолы, что приводит к уменьшению внутриклубочкового давления. Снижая внутриклубочковое давление, ИАПФ также уменьшают протеинурию, которая сама по себе является фактором риска прогрессирования ХБП. Подавление аутокринных и паракринных эффектов АП II с помощью ИАПФ, в свою очередь, препятствует развитию фиброза клубочков и интерстиция.

Жесткий контроль АД позволяет существенно замедлить темпы прогрессирования ХБП. При этом так называемым «целевым» уровнем для таких пациентов принято считать АД $\sim 125/75$ мм рт.ст., (АД_{ср} ~ 92 мм рт.ст.).

К нежелательным побочным эффектам ИАПФ относятся сухой кашель, сыпь, ангионевротический отек, гиперкалиемия, токсическое поражение печени, а также анемия.

В таблице 4 представлены основные ИАПФ, применяемые в нефрологии, и режим их дозирования.

Применение антагонистов АТ₁р. АТ₁р блокируют действие АП II, но не оказывают влияния на кининазную активность. Поэтому, обладая всеми вышеперечисленными терапевтическими свойствами ИАПФ, они лишены большинства нежелательных побочных эффектов, характерных для предыдущей группы препаратов (кроме гиперкалиемии).

Значительная стоимость антагонистов АТ₁р, заставляет их использовать, в основном, в качестве резерва при возникновении осложнений терапии ИАПФ (табл. 5). Кроме того, при недостаточной эффективности последних возможно комбинированное применение ИАПФ и АТ₁р.

Применение БКК целесообразно при недостаточной коррекции АД на фоне терапии ИАПФ (за исключением короткодействующих дигидропиридиновых производных – нифедипина). Комбинированная терапия ИАПФ и верапамилом обладает рядом преимуществ перед монотерапией ИАПФ при протеинурической стадии ДН. Верапамил назначают в дозе 80 – 240 мг в два-три приема в сутки.

Уменьшение перфузионного давления в клубочках под влиянием ИАПФ, АТ₁р и недигидропиридиновых БКК приводит и к уменьшению протеинурии, которая наряду с АГ является независимым фактором прогрессирования ХБП. Критерием эффективного уменьшения внутриклубочкового давления является уменьшение протеинурии на 30-40% от исходной. Это должно быть ориентиром для наращивания доз указанных групп препаратов независимо от достигнутого уровня АД.

Целесообразность применения гиполипидемических препаратов у больных ХБП определя-

Таблица 4

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, наиболее часто применяемые у больных с ХБП

Препарат	Дозы		% выведения через почки	Дозировка при нарушенной функции почек (% от обычно применяемой дозы)		
	начальная	максимальная		СКФ>50 мл/мин	СКФ10-50 мл/мин	СКФ<10 мл/мин
Беназеприл	10 мг/сут.	80 мг/сут.	20	100	75	25-50
Каптоприл	6,25-25 мг 3 раза в день	100 мг 3 раза в день	35	100	75	50
Лизиноприл	2,5 мг/сут.	20 мг/сут.	80	100	50-75	25-50
Рамиприл	2,5 мг/сут.	10 мг 2 раза в день	15	100	50-75	25-50
Фозиноприл	10 мг/сут.	40 мг 2 раза в день	20	100	100	75
Эналаприл	5 мг/сут.	20 мг 2 разав день	45	100	75	50

Таблица 5

Антагонисты АТ₁-рецепторов, наиболее часто применяемые у больных с ХБП

Препарат	Дозы препарата		% выведения через почки	Дозировка при нарушенной функции почек (% от обычно применяемой дозы)		
	начальная	максимальная		СКФ>50 мл/мин	СКФ10-50 мл/мин	СКФ<10 мл/мин
Ирбесартан	150 мг/сут.	300 мг/сут.	20	100	100	100
Кандесартан	16 мг/сут.	32 мг/сут.	33	100	100	50
Лозартан	50 мг/сут.	100 мг/сут.	13	100	100	100
Валсартан	80 мг/сут.	160 мг 2 раза в день	7	100	100	100

ется необходимостью замедления атерогенеза и коррекции дислипидемии (ДЛП), непосредственно способствующей интенсификации склеротических процессов в почечной паренхиме. Тем не менее, у больных ХБП при назначении гиполипидемической терапии необходим индивидуальный подход. При назначении статинов пациента с СД даже при нормальном содержании липидов в плазме крови рассчитывают, в частности, и на их антипролиферативный и антиоксидантный эффекты. При иммунной патологии почек (гломерулонефрит), следует оценить шансы на успех основной патогенетической терапии (глюкокортикоиды, цитостатики), так как в случае ремиссии показатели липидного обмена, как правило, возвращаются к базальным значениям. Существенными моментами могут быть данные о наличии ИБС, сформировавшейся до развития почечной патологии, а также присутствие других классических факторов риска (курение, избыточный вес, нарушение толерантности к углеводам). В этих случаях вопрос о назначении гиполипидемической терапии, и в частности статинов как наиболее эффективных и безопасных препаратов, решается положительно.

Ловастатин и симвастатин при ХБП обычно назначают однократно в сутки с вечерним приемом пищи, начиная с малых доз (10-20 мг), с постепенным увеличением дозы до оптимальной, но не более 80 мг/сут. В силу того, что правастатин и флувастатин не являются пролекарствами и не требуют предварительной активации в печени, лечение ими начинают с дозы 5 мг/сут. и увеличивают ее

максимально до 40 мг/сут. (табл. 6). При выраженной гипертриглицеридемии и/или гипоальфахолестеринемии в ряде случаев используют фенофибраты или никотиновую кислоту. Однако данные препараты не нашли широкого применения у больных с ХБП.

Лечебное питание. Назначение МБД наиболее приемлемым представляется при клиренсе креатинина 50-60 мл/мин и концентрации сывороточного креатинина 0,18-0,20 ммоль/л. (ХБП II -III ст.). В данной ситуации суммарное потребление белка должно соответствовать 0,6 г/кг массы тела и обеспечивается с обычными продуктами питания. При снижении СКФ до 25-30 мл/мин или достижения концентрации сывороточного креатинина 0,4-0,5 ммоль/л, (III – IV ст. ХБП) целесообразно уменьшить потребление белка в виде обычных продуктов до 0,4 г/кг массы тела в сутки. При этом обязательно назначаются пищевые добавки (SUPRO 760, кетостерил), способствующие, по крайней мере, поддержанию нейтрального азотистого баланса. *В данном случае, общее потребление белка не должно быть менее 0,6 /кг массы тела.*

При использовании МБД 60% от общего потребления протеина должны составлять белки, содержащие все незаменимые аминокислоты в сбалансированных пропорциях.

Энергетическая ценность рациона должна составлять 35-40 ккал/кг массы тела в сутки. 50-55% потребления энергии следует обеспечивать за счет углеводов, 30-35% – жиров. Рекомендуются высокое содержание полиненасыщенных жиров и ограничение продуктов с большим содержанием

Таблица 6

Основные группы гиполипидемических препаратов, применяемых в лечении ХБП

Классы	Препараты, суточная доза	Гиполипидемический эффект	Побочные эффекты	Противопоказания
Секвестранты желчных кислот	Холестирамин 4-16 г	ЛПН-ХС↓ 15-30% ЛПВ-ХС - 3-5% ТГ↔	Запоры, расстройства ЖКТ, нарушение всасывания других медикаментов	Полная обструкция желчевыводящего протока, системная дисбеталипопротеидемия, ТГ>200мг%
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) *	Зокор (симвастатин) 10-40 мг Лескол (флувастатин) 5-40 мг Липримар (аторвастатин) 10-40 мг	ЛПН-ХС ↓ 18-55% ЛВП-ХС ↑ 5-15% ТГ↓ 7-30%	Миопатия, увеличение активности трансаминаз	Заболевания печени в активной стадии (гепатиты, цирроз). Взаимодействие с некоторыми препаратами **
Никотиновая кислота и ее производные	Никобид Темпулес 0,5-2 г Сло-Ниацин 0,5-2 г Эндурацин 0,5-2 г	ЛПН-ХС ↓ 5-25% ЛВП-ХС ↓ 15-35% ТГ↓ 20-50%	Гипергликемия, гиперурикемия, расстройства ЖКТ, гепатотоксичность, эритема	Хронические заболевания печени, подагра, сахарный диабет
Фибраты (производные фиброевой кислоты)	Лопид (гемфиброзил) 0,6-1,2 г Липантил (фенофибрат) 0,4 г (форма ретард 0,25 г)	ЛПН-ХС ↓ 5-20% ЛВП-ХС ↑ 10-20% ТГ ↓ 10-50%	Миопатия, диспептические расстройства, камни желчного пузыря	Тяжелые хронические болезни печени, почечная недостаточность (креатинин более 0,3 ммоль/л)

Примечания: * - ГМГ-КоА-редуктаза – 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктаза, ** - циклоспорин, макролиды, антигрибковые препараты.

холестерина, преимущественное потребление сложных, а не простых углеводов.

Потребление натрия следует индивидуализировать в соответствии с уровнем АД (2000-6000 мг/сут.). Необходимость в ограничении поступления калия с пищей возникает при превышении нормального уровня концентрации этого макроэлемента в сыворотке крови (обычно не ранее III стадии ХБП).

Возможность коррекции фосфорно-кальциевых нарушений только диетическими методами сомнительна. Тем не менее количество потребляемого фосфора ограничивается до 800-1000 мг/сут. Потребность в кальции составляет не менее 1500 мг/сут. При некорректируемой диетой гиперфосфатемии показано применение фосфорсвязывающих препаратов (карбонат кальция).

Потребность в большинстве витаминов у пациентов с I-III степенями ХБП обычно соответствует таковой для здоровых. В поздних стадиях ХБП (IV-V) противопоказаны добавления витаминов А и С. Доза последнего ограничивается 100 мг/сут. Потребность в фолиевой кислоте составляет 0,4-0,6 мг/сут. Результаты попыток применения активных форм витамина D₃ (кальцитриол, альфакальцидиол) на додиализных этапах ХБП сомнительны и в настоящее время к повсеместному использованию эти препараты рекомендованы быть не могут.

При использовании МБД категорически нельзя допускать развития белково-энергетической недостаточности. Для оценки состояния питания перед назначением и в ходе проведения МБД используют следующие показатели.

Лабораторные данные. Концентрации альбумина, креатинина, мочевины, холестерина, трансферрина сыворотки крови. Содержание гемоглобина, абсолютного количества лимфоцитов в периферической крови. Желательно исследование концентрации преальбумина и аминокислотного профиля плазмы. Нормы показателей и выраженность БЭН приведены в табл. 7.

Антропометрические показатели. Измерения: роста и массы тела, кожно-жировых складок, окружности плеча, вычисление по формулам ростовесовых показателей, отклонения массы тела больного от рекомендуемой, абсолютной и % жировой массы, активной массы тела, окружности мышц плеча, индекса массы тела.

Рост тела измеряется ростомером, масса тела – на медицинских весах. Толщина кожно-жировых складок измеряется калипером, который позволяет проводить измерения при стандартно задаваемом давлении 10 г/мм² с точностью до 0,5 мм. Окружность плеча измеряется сантиметровой лентой. Кожно-жировые складки измеряются над трицепсом, бицепсом, на уровне нижнего угла правой лопатки и в правой паховой области на 2 см выше середины пупартовой связки.

Расчет жировой массы тела производится по методу Durnin-Womersley:

$$D = MT \times (4,95/P-4,5) (2),$$

где D – жировая масса тела, в кг; MT – общая масса тела, в кг; P – плотность тела (г/мл), вычисляемая по формулам, зависящим от пола и возраста (табл. 8).

Таблица 7

**Степени недостаточности питания
в зависимости от величины лабораторных
показателей**

Показатели	Норма	Легкая	Средняя	Тяжелая
Альбумин, г/л	35-40	35-30	30-25	<25
Трансферрин, г/л	2	2,0-1,8	1,8-1,6	<1,6
Абсолютное число лимфоцитов, (10 ⁹ /л)	1,8	1,8-1,5	1,5-0,9	<0,9

Таблица 8

Расчет плотности тела

Возраст	Мужчины	Женщины
17-19	P=1.1620-0.0630×(logS)	P=1.1549-0.0678×(logS)
20-29	P=1.1631-0.0632×(logS)	P=1.1599-0.0717×(logS)
30-39	P=1.1422-0.0544×(logS)	P=1.1423-0.0632×(logS)
40-49	P=1.1620-0.0700×(logS)	P=1.1333-0.0612×(logS)
>50	P=1.1715-0.0779×(logS)	P=1.1339-0.0645×(logS)

Примечание: S – сумма кожных складок (в мм).

Таблица 9

**Степени недостаточности питания
в зависимости от РМТ и ИМТ**

Показатели	Нормы	Легкая	Средняя	Тяжелая
(МТ/РМТ)×100%	90-100	90-80	80-70	<70
Индекс Кетле (кг/м ²)	26,0-19,0	18,9-17,5	17,4-15,5	<15,5

Примечания: МТ – масса тела, ИМТ – индекс массы тела, РМТ – рекомендуемая масса тела.

Процентное содержание жира в организме определяется по формуле:

$$\text{Жир}(\%) = D \times 100\% / \text{МТ} \quad (3),$$

где: D – общее количество жира в организме, в кг, МТ – масса тела, в кг.

Нормальным или желательным содержанием жира в организме взрослого человека является диапазон от 9 до 24%.

Активная масса тела определяется путем вычитания жировой массы от общей.

Окружность мышц плеча в см (ОМП) определяется следующим образом:

$$\text{ОПМ} = \text{ОП} - 0,314 \times \text{КЖСТ} \quad (4),$$

где: ОП – обхват на уровне середины плеча (см), КЖСТ – кожно-жировая складка над трицепсом (мм) в месте измерения обхвата. Рекомендуемая масса тела (РМТ) определяется по формуле Европейской ассоциацией диетологов: для женщин – 45 кг на первые 152 см роста и по 0,9 кг на каждый см сверх 152 см; для мужчин – 48 кг на первые 152 см роста и по 1,1 кг на каждый сантиметр сверх 152 см.

Процент отклонения массы тела больного от рекомендуемой вычисляется по формуле:

$$\text{МТ}_1 \times 100\% / \text{МТ}_2 \quad (5),$$

где МТ₁ – масса тела больного, МТ₂ – рекомендуемая масса тела.

На основании величин массы тела (МТ), ре-

комендуемой массы тела (РМТ) и индекса Кетле (индекса массы тела – ИМТ) оценивается степень недостаточности питания (табл. 9).

Индекс массы тела (ИМТ) или индекс Кетле:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост}^2 \text{ (м)} \quad (6).$$

Для оценки ежедневного потребления белков, жиров, углеводов, витаминов, общей калорийности рациона пациенты в течение недели заполняют пищевые дневники, где указывается качественный и количественный состав потребляемой ими пищи. Для расчета абсолютных и относительных (на кг массы тела) показателей потребления питательных веществ используются таблицы содержания питательных веществ в продуктах питания, или существующие сейчас компьютерные программы.

Наиболее простым функциональным тестом является динамометрия кистей рук. Оптимальные показатели для мужчин выше 40 кг, для женщин – 28 кг.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗУЕМОГО МЕТОДА

Сопоставление результатов определения величины СКФ с помощью традиционного измерения клиренса креатинина (при суточном сборе мочи) и расчета по формуле (1 – СКФ_{MDRD}) проведено у 229 пациентов с ХБП. Концентрация креатинина в сыворотке крови варьировала от 0,07 до 0,79 ммоль/л, возраст – от 14 до 80 лет.

Во всей группе больных не наблюдалось достоверных различий между средними значениями СКФ, измеренными на основе Ccr и MDRD (53,3 + 2,1 и 55,6 + 4,2 мл/мин; p > 0,1). Выявлена высоко достоверная корреляция между величинами СКФ, оцененными двумя способами (r = + 0,799; p < 0,0001).

У 52 пациентов с IgA-нефропатией результаты определения СКФ различными способами были сопоставлены с выраженностью морфологических изменений в почечной ткани. Тяжесть поврежденной структуры почек оценивалась по данным светооптического анализа почечных нефробиоптатов с применением международно признанных шкал Lee и Naas. При использовании шкалы Lee и коэффициента ранговой корреляции Кендела (τ) оказалось, что выраженность поражений клубочков негативно связана с оценкой СКФ по MDRD (τ = -0.332; p = 0,0005). Близкие взаимосвязи имели место и при применении шкалы Naas (τ = -0.227; p = 0,017). Следует отметить, что между выраженностью паренхиматозных повреждений почек при любых двух оценках и уровнем СКФ, измеренным другими методами, упомянутыми выше (см. «Описание метода»), достоверных корреляций обнаружено не было.

Результаты основных терапевтических вмешательств.

При применении ИАПФ время удвоения S_{cr} у больных с ХБП и достигнутым целевым уровнем АД составило $41,8 \pm 4,2$ мес., тогда как у пациентов с более высокими среднесуточными цифрами АД время удвоения S_{cr} равнялось только $22,9 \pm 2,9$ месяца ($p=0,003$).

Антипротеинурический эффект ИАПФ и АТ₁р. Результаты обследования 82 пациентов с различными стадиями ХБП, выполненного в нашей клинике, показали, что для эффективного снижения протеинурии необходимо не только достижение целевого уровня АД но и достаточное снижение АД ночью (на 10–20% от дневного уровня АД_{ср}), которое регистрировалось методом суточного кардиомониторирования. Существенных различий в выраженности антипротеинурического действия ИАПФ и АТ₁р не обнаружено.

Влияние монотерапии ИАПФ и комбинированной терапии ИАПФ и верапамилом на прогрессирование ДН. Проведено открытое проспективное исследование у больных с ДН. Лечение каптоприлом получали 28 человек, комбинированную терапию (каптоприл и верапамил) – 27 больных. Кумулятивная функциональная выживаемость, рассчитанная по развитию начальной азотемии или удвоению креатинина сыворотки крови за период наблюдения, показала, что терапия каптоприлом и верапамилом более эффективна в отношении замедления темпов прогрессирования ДН по сравнению с монотерапией каптоприлом (рис.1). Кроме того, сочетание ИАПФ и верапамила приводило к более существенному снижению протеинурии (рис.2).

Рациональная диетотерапия хронической болезни почек. Под наблюдением находились 150 больных с ХБП в додиализном периоде (III–IV ст.), разделенные на три равные группы в зависимости от содержания белка в суточном рационе. Первую – составили пациенты, получающие комбинированную МБД с соевым изолятом (0,6 белка на кг РМТ в сутки; 0,4 г/кг с обычным рационом плюс 0,2 г/кг в виде соевого изолята SUPRO 760); вторую – стандартную МБД без добавок (0,6 г/кг РМТ белка в сутки); третью – свободный рацион (около 0,9 г/кг РМТ белка в сутки).

Наблюдение проводилось на протяжении 26 ± 3 месяца. Скорость прогрессирования ХБП оценивалась по величине прироста креатининемии (S_{cr}).

В первой группе прирост S_{cr} практически отсутствовал. Во второй – креатининемия оставалась относительно стабильной в течение 14 месяцев, после чего отмечено нарастание S_{cr} . В третьей – со второго месяца наблюдения происхо-

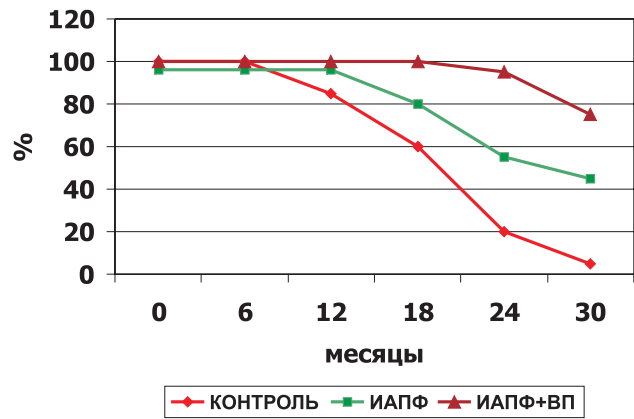


Рис. 1. Функциональная выживаемость больных диабетической нефропатией при монотерапии каптоприлом (ИАПФ), комбинированной терапии каптоприлом и верапамилом (ИАПФ+ВП) и в контрольной группе ($p < 0,01$ логранк тест).

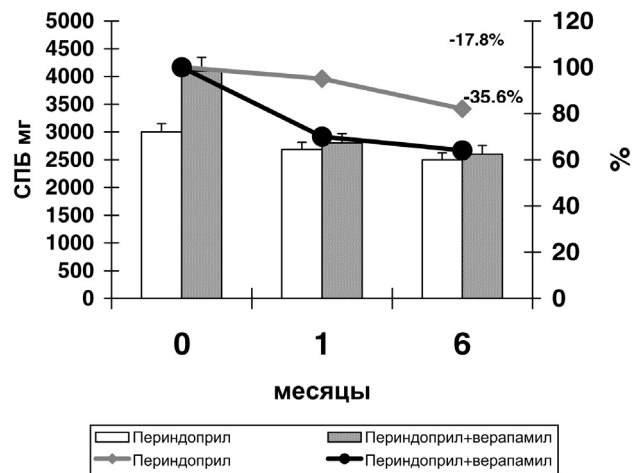
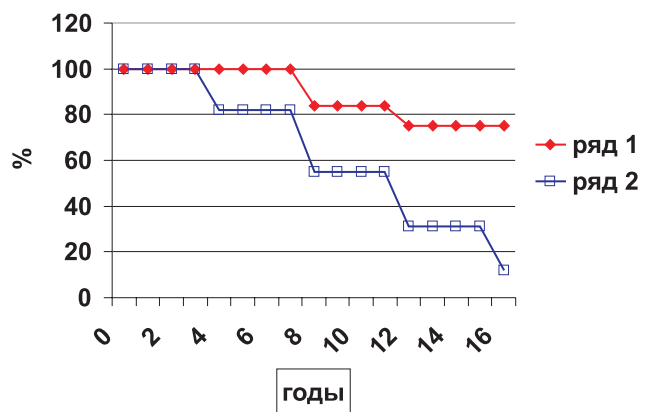


Рис. 2. Динамика суточной протеинурии у больных диабетической нефропатией при монотерапии периндоприлом и комбинированной терапии периндоприлом и верапамилом ($p=0,023$).



1 – нормолипидемия (уровень ТГ = $1,26 \pm 0,04$ ммоль/л ($n=23$))
2 – гиперлипидемия (уровень ТГ = $2,28 \pm 0,14$ ммоль/л ($n=18$))

Рис. 3. Актуальная выживаемость больных мезангиально-пролиферативным гломерулонефритом с нормо- и гиперлипидемией (Смирнов А. В., Добронравов В. А., 1994).

дилось повышение S_{cr} . В среднем отмечены статистически достоверные различия между показателями этой и первых двух выборок.

Сопоставление двух первых групп больных по темпам изменения C_{cr} также показало, что скорость прогрессирования ХБП во второй группе достоверно выше. Полученные результаты, несомненно, свидетельствуют об отчетливом замедлении прогрессирования ХПН у пациентов на МБД по сравнению с больными, получающими диету без ограничения белка. В то же время МБД с соевым изолятом в данном плане явно более эффективной, чем стандартная.

Длительное, в течение 2,5 лет, использование больными с ХБП в додиализном периоде малобелковых диет не приводило к развитию отрицательного азотистого баланса, который, как известно, способствует ускорению прогрессирования заболеваний почек.

Гиполипидемическая терапия. Результаты наших длительных исследований однозначно указывают, что ДЛП ассоциируется с более низкой актуальной выживаемостью больных мезангиально-пролиферативным гломерулонефритом (рис. 3).

Использование статинов у больных ХБП позволяет снизить уровень общего ХС плазмы крови на 27-28%, ЛНП-ХС также на 27-28%, понизить содержание апопротеина в плазме крови на 18-29%. Показано, что применение ловастатина в суточной дозе 20-60 мг в течение 12 месяцев при невоспалительных нефропатиях (фокально-сегментарный гломерулосклероз, мембранозный гломерулонефрит, нефросклероз) сопровождалось положительной ди-

намикой основных показателей: активности: протеинурии, гипоальбуминемии, гиперлипидемии, отеков.

Коррекция нарушений в системе перекисное окисление липидов-антиоксидантная защита у больных с хронической болезнью почек. При обследовании 373 больных с ХБП показано, что у пациентов имеется стимуляция ПОЛ и истощение факторов АОЗ крови. Так, в плазме уровень диеновых конъюгатов составил в среднем 2,79 DE/мл, что в 1,5 раза больше значений у доноров ($p < 0,05$), а в эритроцитах происходило накопление конечного метаболита ПОЛ – малонового диальдегида (28,8 по сравнению с 22,9 нмоль/мг липидов у здоровых людей, $p < 0,05$). В то же время, количество восстановленных тиоловых групп плазмы составило всего 65% от значений у доноров (0,500 мкмоль/мл, $p < 0,05$). В группе из 35 пациентов были проведены две схемы антиоксидантной терапии, длительностью по 4 недели, несколько отличающиеся по дозам и сочетанию препаратов. На первом этапе обеих программ терапии больным назначался ежедневно в/в 30% раствор тиосульфата натрия в течение 14 дней. В течение 3-й и 4-й недели пациентам вводили по 1 мл 10% масляного раствора токоферола 2 раза в сутки в/м. Терапия привела к снижению уровней диеновых конъюгатов плазмы и малонового диальдегида эритроцитов практически до нормальных значений.

Поступила в редакцию 09.10.2003 г.