

Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска**

Рабочая группа по подготовке текста рекомендаций

Сопредседатели: академик РАМН Моисеев В.С. (Москва), академик РАМН Мухин Н.А. (Москва).

Члены рабочей группы: проф. Кобалава Ж.Д. (Москва), доц. Виллевальде СВ. (Москва), доц. Ефремовцева М.А. (Москва), проф. Козловская Л.В. (Москва), проф. Котовская Ю.В. (Москва), доц. Фомин В.В. (Москва), проф. Шальнова С.А. (Москва).

Состав комитета экспертов ВНОК по разработке рекомендаций

проф. Агеев Ф.Т. (Москва), проф. Арутюнов Г.П. (Москва), проф. Бойцов С.А. (Москва), проф. Борисов И.А. (Москва), проф. Волкова Э.Г. (Челябинск), проф. Галявич А.С. (Казань), проф. Глезер М.Г. (Москва), проф. Гринштейн Ю.И. (Красноярск), проф. Добронравов В.А. (Санкт-Петербург), проф. Драпкина О.М. (Москва), д.м.н. Дупляков Д.В. (Самара), проф. Ермоленко В.М. (Москва), акад. РАМН Карпов Р.С. (Томск), проф. Карпов Ю.А. (Москва), проф. Кисляк О.А. (Москва), проф. Козловская Н. Л. (Москва), проф. Конради А.О. (Санкт-Петербург), проф. Кутырина И.М. (Москва), проф. Лопатин Ю.М. (Волгоград), чл.-корр. РАМН Маколкин В.И. (Москва), проф. Мареев В.Ю. (Москва), акад. РАМН Мартынов А.И. (Москва), проф. Моисеев СВ. (Москва), проф. Небиеридзе Д.В. (Москва), проф. Недогода СВ. (Волгоград), акад. РАМН Никитин Ю.П. (Новосибирск), акад. РАМН Оганов Р.Г. (Москва), проф. Остроумова О.Д. (Москва), проф. Ощепкова Е.В. (Москва), проф. Подзолков В.И. (Москва), проф. Поздняков Ю.М. (Жуковский), акад. РАМН Покровский А.В. (Москва), проф. Смирнова В. (Санкт-Петербург), проф. Терещенко С.Н. (Москва), проф. Томилина Н.А. (Москва), проф. Хирманов В.Н. (Санкт-Петербург), проф. Чазова И.Е. (Москва), проф. Чихладзе Н.М. (Москва), проф. Шестакова М.В. (Москва), проф. Шилов Е.В. (Москва), чл.-корр. РАМН Шляхто Е.В. (Санкт-Петербург), проф. Шулутко Б.И. (Санкт-Петербург), проф. Якусевич В.В. (Ярославль), проф. Якушин С.С. (Рязань).

Общества

Всероссийское научное общество кардиологов;
Научное общество нефрологов России»

* Составлены на основании рекомендаций Национального Почечного Фонда (NKF K-DOQI) и соответствующих разделов международных и национальных рекомендаций по артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, профилактике и лечению атеросклероза

** Рекомендации опубликованы в журнале «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» 2008; 7 (6), Приложение 3.

1. Введение

Почки — составная и значительная часть микроциркуляторной системы организма, важный орган метаболизма и гуморальной регуляции различных процессов. Естественным образом почки влияют на формирование сердечно-сосудистой патологии и страдают при различных сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ).

Нарушения функции почек часто встречаются у пациентов с ССЗ: артериальной гипертонией (АГ), особенно в сочетании с сахарным диабетом (СД), сердечной недостаточностью (СН) и др. Вовлечение почек при многих заболеваниях, в т.ч. исходно не считающихся почечными, делает необходимой разработку единых подходов к ведению пациентов с выявленной хронической почечной недостаточностью (ХГШ), особенно в плане раннего предупреждения и лечения ее осложнений: анемии, нарушений фосфорно-кальциевого обмена, существенно ухудшающих прогноз других заболеваний.

Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) рассматривается в качестве маркера неблагоприятного прогноза распространенных в популяции заболеваний, прежде всего ССЗ, что вполне соответствует утвердившейся концепции кардиоренальных взаимоотношений. В последние годы обосновано и введено надназологическое понятие «хроническая болезнь почек» [1—3].

Нарушения функции почек являются важным фактором риска (ФР) развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Сердечно-сосудистая смертность в 10—

30 раз выше у пациентов на гемодиализе, чем в общей популяции. Результаты эпидемиологических и популяционных исследований свидетельствуют о том, что даже самые ранние субклинические нарушения функции почек являются независимым и ФР ССО и смерти, а также повторных осложнений у пациентов с ССЗ [4].

Частота умеренного, потенциально обратимого или, по крайней мере, стабилизируемого снижения СКФ значительно превосходит частоту терминальной почечной недостаточности (ТПН).

Назначение медикаментозной терапии способно снизить риск развития ССО и почечных осложнений, замедлить прогрессирование нарушений функции почек. Сохранение субклинических нарушений функции почек на фоне лечения, даже при достижении контроля ФР, например, артериального давления (АД), и регрессе других органических поражений, может отрицательно сказываться на прогнозе пациента. Таким образом, оценка функционального состояния почек важна для выбора профилактических и терапевтических мероприятий [5].

Целями настоящих рекомендаций являются: определение наиболее обоснованных с точки зрения доказательной медицины и применимых в широкой клинической практике методов оценки функции почек для стратификации по риску и выбора медикаментозной терапии; гармонизация национальных рекомендаций с международными руководствами; стандартизация терминологии для характеристики функционального состояния почек.

2. Основные определения

С целью характеристики функционального состояния почек предлагается использовать следующие термины [5—12].

Хроническая болезнь почек (ХБП) отражает наличие повреждения почки и/или характеристику СКФ.

Критерии ХБП:

- Повреждение почки > 3 месяцев, со снижением СКФ или
- СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² > 3 месяцев, с наличием повреждения почки или без него.

Повреждение почки — это структурные или функциональные отклонения со стороны почек. Первоначально они могут выявляться при нормальной СКФ, но со временем могут привести к ее снижению. Маркеры повреждения почки включают в себя отклонения от нормы показателей, характеризующих функцию почек: в результатах биохимического анализа крови — концентрация креатинина (Кр), калия сыворотки; анализа мочи — эритроцитурия, лейкоцитурия, микроальбуминурия (МАУ), протеинурия; визуализирующих исследований — изменения со стороны чашечно-лоханочной системы, кисты почек, камни и др. при ультразвуковом исследовании (УЗИ), внутривенной урографии, компьютерной томографии (КТ) и др. Все лица с повреждением почки независимо от уровня СКФ рассматриваются как имеющие ХБП.

Таким образом, к имеющим ХБП относятся:

- все пациенты с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² в течение > 3 мес, независимо от наличия повреждения почки;
- все пациенты с повреждением почки, независимо от СКФ.

Терминальная хроническая почечная недостаточность (ТХПН) СКФ < 15 мл/мин/1,73 м²

3. Методы оценки функции почек

Для оценки функции почек применяют определение Кр сыворотки, СКФ, оценку экскреции альбумина (Ал) с мочой. Оценка экскреции Ал с мочой дает представление о состоянии гломерулярного фильтра и дисфункции эндотелия почечных капилляров.

3.1. Креатинин сыворотки

Исследование концентрации Кр сыворотки является обязательным методом лабораторного исследования. Ввиду зависимости от ряда факторов (таблица 1), определение концентрации Кр сыворотки является недостаточным для оценки функции почек. Концентрация Кр сыворотки зависит от продукции, секреции, внепочечной экскреции Кр.

Кр представляет собой ангидрид креатина, образующийся в организме в результате отщепления остатка фосфорной кислоты от креатинфосфата; является одним из конечных продуктов азотистого обмена и постоянной составной частью мочи.

Образование креатинина. Кр, циркулирующий в крови, образуется в мышечной ткани. Средняя скорость образования Кр выше у мужчин, у молодых, лиц негроидной расы. Это приводит к различиям в концентрациях Кр сыворотки в зависимости от возраста, пола и расы. Мышечное истощение сопровождается снижением образования Кр, что приводит к более низкой концентрации Кр сыворотки, чем можно было бы ожидать по уровню СКФ, у пациентов с белково-энергетической недостаточностью при ХБП. На образование Кр влияет также употребление мяса, т. к. в процессе приготовления мяса доля креатина переходит в Кр. Поэтому у пациентов, находящихся на низкобелковой (вегетарианской) диете, Кр сыворотки ниже, чем можно было бы ожидать, исходя из уровня СКФ.

Таблица 1. Факторы, влияющие на концентрацию Кр в сыворотке

Фактор	Эффект	Механизм/комментарий
Возраст	Снижает	Уменьшение образования креатина вследствие возрастного снижения мышечной массы

Женский пол	Снижает	Более низкая мышечная масса по сравнению с мужчинами
Вегетарианская диета	Снижает	Уменьшение образования креатина
Потребление мяса	Увеличивает	Транзиторное увеличение образования Кр, как правило, нивелирующееся транзиторным увеличением СКФ
Развитая мускулатура	Увеличивает	Большая мышечная массы ± увеличение потребления белка с пищей
Недостаточное питание/неразвитая мускулатура/ампутации	Снижает	Сниженная мышечная масса ± низкое поступление белка с пищей
Ожирение	Не изменяет	Избыточное количество жировой ткани без увеличения мышечной массы не увеличивает продукцию Кр
Триметоприм, циметидин, фибраты (за исключением гемфиброзила и фенофибрата)	Увеличивают	Снижение канальцевой экскреции Кр
Цефалоспорины	Увеличивают	Взаимодействие с солями пикрата

Секреция креатинина. Кр свободно фильтруется в клубочках, но также и секретируется в проксимальных канальцах. Следовательно, количество Кр, экскретированного в мочу, является суммой профильтрованного и секретированного Кр. Клиренс Кр (ККр) систематически превышает СКФ, иными словами, величина ККр всегда выше СКФ. Эти различия составляют от 10% до ~ 40% у здоровых лиц, но больше и более непредсказуемы у пациентов с ХБП. Секреция Кр ингибируется некоторыми распространенными лекарственными препаратами, например, циметидином и триметопримом.

Внепочечная экскреция креатинина. У лиц с нормальной функцией почек внепочечная экскреция Кр минимальна. У пациентов с ХБП она увеличивается из-за деградации Кр, вызванной избыточным ростом бактерий в тонком кишечнике. У больных с тяжелым снижением функции почек до двух третей общей суточной экскреции Кр может происходить за счет его внепочечной элиминации.

При нормальном сывороточном Кр возможны значительные колебания СКФ, особенно у пожилых. По мере старения уменьшаются и мышечная масса, и ККр. При этом сывороточный уровень остается прежним, но это не означает неизменную функцию почки.

Таким образом, повышенный Кр сыворотки не является чувствительным показателем сниженной СКФ. Только у 60% больных со сниженной СКФ, Кр сыворотки повышен. Иначе говоря, 40% лиц со сниженной СКФ имеют уровень Кр сыворотки в пределах нормы для данной лаборатории.

3.2. Скорость клубочковой фильтрации и клиренс креатинина

Наиболее точным показателем, отражающим функциональное состояние почек, является СКФ. СКФ может измеряться с применением эндогенных (инулин) и экзогенных маркеров фильтрации, рассчитываться по клиренсу эндогенных маркеров фильтрации (Кр) или по формулам, основанным на сывороточном уровне эндогенных маркеров (Кр, цистатин С) (таблица 2).

Таблица 2. Методы измерения и расчета СКФ

Методы	Комментарии
Измерение СКФ с применением эндогенных (инулин) и экзогенных маркеров фильтрации	Сложно Дорого Труднодоступно Вариабельность 5—20%
Расчет СКФ по клиренсу эндогенных маркеров фильтрации (Кр) — проба Реберга-Тареева	Обременительно Высокая вероятность ошибок В настоящее время не рекомендуется для оценки функции почек. Применение ограничено особыми ситуациями
Расчет СКФ по формулам, основанным на сывороточном уровне эндогенных маркеров (Кр, цистатин С)	Валидированы

Определение клиренса эндогенных и экзогенных маркеров фильтрации. Золотым стандартом измерения СКФ является клиренс инулина, который в стабильной концентрации присутствует в плазме, физиологически инертен, свободно фильтруется в клубочках, не секретировается, не реабсорбируется, не синтезируется, не метаболизируется в почках. Определение клиренса инулина, также как и клиренса экзогенных радиоактивных меток (¹²⁵I-иоталамата и ^{99m}Tc-DTPA) дорогостояще и труднодоступно в рутинной практике. Разработан ряд альтернативных методов оценки СКФ.

Проба Реберга-Тареева. Измерение 24-часового ККр (проба Реберга-Тареева) требует сбора мочи

за определенный промежуток времени, что часто сопровождается ошибками и обременительно для пациента. Данный метод оценки СКФ не имеет преимуществ в сравнении с расчетом по формуле. Исключением является определение СКФ у лиц с необычной диетой или отклонениями в мышечной массе, поскольку эти факторы не принимались во внимание при разработке формул. Использование Кр сыворотки для оценки СКФ предполагает стабильное состояние пациента, поэтому результаты будут ненадежными, если уровень СКФ быстро меняется — при острой почечной недостаточности (ОПН), если мышечная масса необычно велика или мала — у атлетов или истощенных лиц, или если потребление креатина с пищей необычно велико или мало — лиц, употребляющих пищевые добавки с креатином или у вегетарианцев. Таким образом, проба Реберга-Тареева может дать лучшую оценку СКФ, чем расчетные методы в следующих клинических ситуациях:

- Беременность
- Крайние значения возраста и размеров тела
- Тяжелая белково-энергетическая недостаточность
- Заболевания скелетных мышц
- Паралегия и тетралегия
- Вегетарианская диета
- Быстро меняющаяся функция почек
- Перед назначением нефротоксичных препаратов

Расчетные методы оценки СКФ и ККр. Формулы для расчета СКФ учитывают различные влияния на продукцию Кр, они просты в применении, валидированы: их значения достаточно точно совпадают со значениями эталонных методов оценки СКФ. У взрослых наиболее широко используются формула Кокрофта-Гаулта (Cockcroft-Gault) [13] и формула, полученная в исследовании MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study) [14] (таблица 3).

Формула Кокрофта-Гаулта (мл/мин)

$$СКФ = \frac{88 \times (140 - \text{возраст, годы}) \times \text{масса тела, кг}}{72 \times \text{Кр сыворотки, мкмоль/л}}$$

$$СКФ = \frac{(140 - \text{возраст, годы}) \times \text{масса тела, кг}}{72 \times \text{Кр сыворотки, мкмоль/л}}$$

для женщин результат умножают на 0,85

Формула MDRD (мл/мин/1,73 м²)

$$СКФ = 186 \times (\text{Кр сыворотки, мг/дл})^{-1,154} \times (\text{возраст, годы})^{-0,203}$$

для женщин результат умножают на 0,742

для лиц негроидной расы результат умножают на 1,210

Преимущества формулы MDRD состоят в том, что она выведена на основании определения почечного клиренса ¹²⁵I-иота-ламата у большой группы пациентов как белой, так и негроидной рас,

с широким диапазоном заболевания почек. Формула позволяет оценить СКФ, стандартизованную по площади поверхности тела.

Существует два варианта формулы MDRD: полная и сокращенная. Для расчета СКФ по полной (оригинальной) формуле требуется ряд биохимических показателей наряду с сывороточным Кр. Для использования сокращенной формулы MDRD необходимы только демографические данные (пол, возраст, раса) и уровень Кр сыворотки. Результаты, получаемые при применении обеих формул, сопоставимы.

Поскольку формула MDRD учитывает данные, которые указываются на стандартном бланке заказа (пол и возраст пациента), она может быть внесена в программное обеспечение современного лабораторного оборудования, что делает возможным автоматический расчет СКФ и внесение результатов в лабораторный отчет. Кроме того, расчеты можно выполнить, используя доступные в Интернете калькуляторы: (http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr_calculator.cfm., http://www.nkdep.nih.gov/professionals/gfr_calculators).

Формула MDRD валидирована (т. е. СКФ, полученная с ее помощью, соответствует «золотому стандарту» — значению почечного клиренса |М1-иота-ламата) и может быть использована у пациентов среднего возраста с ХБП (средняя СКФ - 40 мл/мин/1,73 м²) кавказской расы с и без диабетической нефропатии, пациентов после трансплантации почки, афро-американцев без заболеваний почек. Формула не валидирована и ее *не следует использовать* у детей (< 18 лет), беременных, пожилых (> 70 лет) и других этнических групп, а также у людей с нормальной функцией почек. Последнее — недостаточная точность расчета СКФ у пациентов с нормальной юти незначительно сниженной функцией почек — является основным недостатком формулы MDRD. При скрининге использование формулы MDRD завышает количество пациентов сХБП. Не установлена точность формулы у больных ССЗ. Однако у пациентов с дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) продемонстрировано, что СКФ <60 мл/мин/1,73 м², рассчитанная по формуле MDRD, является независимым ФР летального исхода. Формула MDRD, позволяющая оценить СКФ у больных с СН, вероятно, может использоваться и у пациентов с другими ССЗ.

Таблица 3. Сравнительная характеристика формул Кокрофта-Гаулта и MDRD

Расчетная формула	Кокрофта-Гаулта	MDRD
Публикация, n набл.	1976г (n=249)	199г (n=1628)
Характеристика группы	Мужчины с ККр 30-130 мл/мин	Пациенты с нарушенной функцией почек

Стандартизация по площади поверхности тела	нет	есть
Учитывает расовую принадлежность	нет	да
Комментарий	Систематически завышает ККр (не учитывает канальцевую секрецию). Менее точна у пожилых и лиц с ожирением.	Обладает наибольшей точностью. Занижает СКФ в популяции без нарушения функции почек.

Формула Кокрофта-Гаулта была разработана для оценки ККр, а не для СКФ. ККр всегда выше СКФ; следовательно, формулы, оценивающие ККр, могут недооценивать истинное состояние СКФ [15]. Формула разработана в группе мужчин, для женщин предложен корректирующий коэффициент. В исследовании MDRD, крупнейшем исследовании, оценившем формулу Кокрофта-Гаулта в одной лаборатории, она завышала СКФ на 23%. Кроме того, формула Кокрофта-Гаулта завышает ККр при уровне СКФ < 60 мл/мин.

Таким образом, обе формулы позволяют выявить незначительные нарушения функции почек даже при нормальном уровне Кр. Общим недостатком приведенных формул является их неточность при нормальных или незначительно сниженных значениях СКФ.

Цистатин С. В качестве альтернативного маркера функционального состояния почек и сердечно-сосудистого риска в последние годы рассматривается цистатин С — белок с низким молекулярным весом, ингибитор протеаз. Цистатин С характеризуется свободной клубочковой фильтрацией, не подвергается канальцевой секреции. Разрабатываются формулы для расчета СКФ на основании уровня цистатина С [16]. В ряде исследований показана эквивалентность цистатина С и Кр в оценке функции почек. Опубликованы данные, свидетельствующие о превосходстве цистатина С в отношении оценки СКФ, особенно при нормальной и незначительно сниженной СКФ [17]. У пожилых больных цистатин С оказался лучшим предиктором развития СН по сравнению с уровнем Кр. Однако образование цистатина С не является строго постоянным, а среди факторов, влияющих на концентрацию цистатина С, указываются возраст, пол, рост, вес, курение, сывороточный уровень С-реактивного белка (СРБ), терапия стероидами, ревматоидный артрит. Следовательно, в настоящее время нельзя считать доказанными преимущества определения цистатина С для оценки СКФ [18].

3.3. Экскреция белка с мочой

В норме экскреция белка с мочой у взрослых составляет 50 мг/сут., Ал — 10 мг/сут. Персистирующая повышенная экскреция белка обычно является маркером повреждения почки. В моче можно обнаружить как фильтруемые белки (α_1 -, α_2 -, β_2 -микроглобулины, лизоцим), так и образующиеся в мочевом тракте (белок Тамм-Хорсфалля). Экскреция определенных типов белка зависит от типа повреждения почки. Увеличенная экскреция Ал является чувствительным маркером повреждения почки при СД, поражении клубочков и АГ. При отсутствии инфекции мочевыводящих путей и лихорадки повышенная экскреция Ал с мочой, как правило, отражает патологию клубочкового аппарата почек.

Таблица 4. Типичные причины ложных результатов рутинного измерения белка/Ал в моче

	Ложноположительные	Ложноотрицательные
Баланс жидкости	Дегидратация ↑ концентрацию белка в моче	Избыточная гидратация ↓ концентрацию белка в моче
Гематурия	↑ количество белка в моче**	
Физические упражнения	↑ экскрецию белка (особенно Ал) с мочой	
Инфекции	Инфекция мочевых путей может вызвать продукцию белка микроорганизмом	
Другие белки (кроме Ал)		
Лекарства*	Крайне щелочная реакция мочи (pH>8) может способствовать окрашиванию реагентов на тест-полоске, ложно указывая на наличие белка	Обычно не взаимодействуют так сильно, как Ал с реагентами

Примечание: * — или другие обстоятельства, значительно осщелачивающие мочу; ** — гематурия связана с присутствием белков, которые можно выявить чувствительными методами. Тест-полоски с несколькими зонами реагентов измеряют гемоглобин, тем самым указывая на гематурию как причину альбуминурии/протеинурии.

Скорость экскреции Ал с мочой значительно возрастает в вертикальном положении, после физической нагрузки (ФН), при повышенном потреблении белков

с пищей, при беременности, лихорадке, у больных с инфекцией мочевыводящих путей и СН, а также некоторыми другими заболеваниями (таблица 4).

Распространенность альбуминурии варьирует в зависимости от возраста, наличия или отсутствия СД. Для всех возрастов частота альбуминурии выше у лиц с СД. В общей популяции воспроизводимую альбуминурию различной степени находят приблизительно у четверти обследованных, при этом лишь у четверти людей с альбуминурией удается установить ее причину (СД, АГ).

3.3.1. Методы определения экскреции альбумина с мочой

Принимая во внимание то, что существует ряд факторов, приводящих к ложно-положительным или ложноотрицательным результатам тестов на протеинурию/альбуминурию (таблица 4), трактовать результаты исследования экскреции белка с мочой следует с учетом результатов общего анализа мочи.

Существуют качественные и количественные методы оценки экскреции белка с мочой.

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

Стандартные методы, используемые для обнаружения белка в моче (сульфасалициловый, пирогаллоловый), непригодны для выявления МАУ. Не следует заменять обследование на МАУ констатацией наличия следовой протеинурии.

Таблица 5. Определение альбуминурии и протеинурии

	Метод определения	Норма	МАУ	Альбуминурия или клиническая протеинурия
Протеинурия	Суточная экскреция	<300 мг/сут.		>300 мг/сут.
	Тест-полоски	<30 мг/дл		>30 мг/дл
	Отношение белок/Кр	<200 мг/г		>200 мг/г

Альбуминурия	Суточная экскреция	<30 мг/сут.	30-300 мг/сут.	>300 мг/сут.
	Тестовые полоски	<3 мг/дл	>3 мг/дл	
	Отношение Ал/Кр	<17 мг/г(М) <25 мг/г (Ж)	17-250 мг/г (М) 25-355 мг/г (Ж)	>250 мг/г (М) >355 мг/г (Ж)

*Примечание: *Использование одинаковых значений для мужчин и женщин приводит к гипердиагностике поражений почек у женщин. Рекомендации Американской ассоциации диабета определяют разграничивающие значения между нормой, МАУ и протеинурией 30 и 300 мг/г независимо от пола; «Рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества по АГ определяют диагностические значения МАУ как суточную экскрецию Ал с мочой 30-300 мг/сут. или отношение Ал/Кр в произвольной порции мочи >22 мг/г у мужчин и >31 мг/г у женщин [19,20].*

Для количественного определения экскреции Ал с мочой используются радиоиммунные, иммуноферментные и иммунотурбидиметрические методы.

Определяется количество экскретируемого-го Ал за сутки, скорость экскреции Ал, отношение Ал/Кр в произвольном образце мочи. Учитывая высокую диагностическую ценность МАУ, разработаны методы количественной экспресс-диагностики (портативный анализатор Albumin NemoCue, Швеция).

Измерение экскреции белка за 24 ч долгое время считалось «золотым стандартом» для количественной оценки протеинурии. Поданным некоторых исследований экскрецию белка следует измерять в собранной за ночь порции мочи. Сравнение экскреции белка при ночном и дневном сборах мочи позволяет выявить ортостатическую протеинурию.

Сбор образца мочи за определенное время неудобен, может быть сопряжен с ошибками. Концентрация белка в произвольных пробах мочи является грубым показателем скорости экскреции белка, также на нее влияет степень гидратации. Альтернативным методом количественной оценки протеинурии служит измерение отношения белок/Кр или Ал/Кр в нефиксированном по времени произвольном образце мочи. Соотношения белок/Кр и Ал/Кр в моче дают точную оценку экскреции белков и Ал с мочой и не подвержены влиянию гидратации. Предпочтительна первая утренняя порция мочи, поскольку она лучше коррелирует с 24-часовой экскрецией белка. Если первая утренняя порция мочи недоступна, приемлем произвольный образец мочи.

3.3.2. Диагностические критерии микроальбуминурии и протеинурии

В зависимости от метода определения, диагностическими считаются уровни белка, представленные в таблице 5. Поскольку экскреция Кр у мужчин выше, чем у женщин, уровни отношения Ал/Кр в моче у мужчин ниже, чем у женщин. Прогностическое значение МАУ в отношении развития ССО позволило предложить термин «альбуминурия низкой степени», нацеливающий на необходимость определения уровня экскреции Ал с мочой.

4. Диагностические критерии и классификация хронической болезни почек

Классификация ХБП основана на СКФ, рассчитанной по формуле MDRD, и наличии повреждения почек (таблицы 6 и 7). Расчет СКФ по формуле MDRD рекомендуется в качестве классифицирующего показателя функционального состояния почек, т.к.

- формула MDRD наиболее надежно позволяет оценить СКФ у взрослых;
- для расчета СКФ этим методом используются легко доступные параметры (элементарные демографические данные и Кр сыворотки);
- показатель может быть рассчитан автоматически и представлен в лабораторном отчете.

Таблица 6. Стадии ХБП

Стадия ХБП	Описание	СКФ (мл/мин/1,73м ²)
1	Повреждение почки с нормальной или повышенной СКФ	>90
2	Повреждение почки с незначительно сниженной СКФ	60-89
3	Умеренное снижение СКФ	30-59
4	Выраженное снижение СКФ	15-29
5	ТПН	<15 (или диализ)

Таблица 7. Стадии ХБП в зависимости от наличия повреждения почек

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

Примечание: * повреждение почек определяется как патологические отклонения или маркеры наличия повреждения, включая изменения в анализах крови и мочи или при визуализирующих исследованиях; ** может быть нормальным для младенцев и пожилых лиц. Затененная область соответствует ХБП.

Таблица 8. Рекомендации и уровень доказанности по выявлению нарушения функции почек у взрослых пациентов с ССЗ или повышенным риском их развития

Рекомендации	Класс и уровень доказанности
Для оценки СКФ следует использовать формулу MDRD. Значения рассчитанной таким образом СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ² следует считать патологическими	I, B
Для скрининга на наличие почечного повреждения следует использовать отношение Ал/Кр в моче. Значения отношения Ал/Кр > 30 мг/г следует считать патологическими	II a, B
У всех взрослых пациентов с ССЗ или повышенным риском их развития следует рассчитать СКФ по формуле MDRD и определить отношение Ал/Кр в моче для выявления ХБП	II a, C

5. Скрининг пациентов для выявления нарушения функции почек

Для диагностики ХБП у взрослых пациентов с ССЗ или повышенным риском их развития необходимо рассчитать СКФ по формуле MDRD и определить отношение Ал/Кр в моче (таблица 8). Для пациентов с установленной ИБС, хронической СН

(ХСН), с ФР развития ХБП и ССЗ (АГ, СД) рекомендуется обязательная оценка обоих показателей. При выявлении патологического значения хотя бы одного из показателей, необходимо повторить исследование через 3 мес. ХБП диагностируется при подтверждении патологического значения хотя бы одного из них.

5.1. Алгоритм для определения нарушения функции почек

- Определить уровень Кр сыворотки и рассчитать СКФ по MDRD. Если расчетная СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², повторить исследование через 3 мес. или ранее.

- В случайной порции мочи определить отношение Ал/Кр. Если отношение Ал/Кр > 17 мг/г у мужчин или >25мг/г у женщин, повторить исследование через 3 мес. или ранее.

- Выполнить визуализирующие исследования для уточнения наличия почечного повреждения.

- Если значения СКФ < 60 мл/мин/ 1,73 м² и/или отношение Ал/Кр > 17 мг/г у мужчин или >25 мг/г у женщин сохраняются, по крайней мере, 3 мес:

- диагностируется ХБП

- показано лечение в соответствии с рекомендациями.

- Если оба исследования отрицательные, то их следует повторять ежегодно.

- Если СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² или быстро снижается или отношение Ал/Кр >250 мг/г у мужчин или >355 мг/г у женщин, пациента следует направить к нефрологу.

5.2. Диагностика повреждения почек

У пациентов с ХБП следует оценить наличие повреждения почек. МАУ/протеинурия являются чувствительными показателями патологии клубочкового аппарата почек. Для выявления других типов ХБП необходимо исследовать осадок мочи (возможно, тест-полосками на эритроциты и лейкоциты) и выполнить визуализирующие исследования: УЗИ, внутривенная урография, КТ, МРТ, радиоизотопная ренография. Общий анализ мочи и УЗИ почек являются полезными неинвазивными методами для определения повреждения почек.

6. Ведение пациентов с хронической болезнью почек и мониторинг функции почек

6.1. Коррекция артериального давления и общие принципы ведения пациентов с хронической болезнью почек

План ведения пациентов с ХБП учитывает стадию нарушения функции почек (таблица 9) [5-9].

ХБП и ССЗ имеют ряд общих потенциально модифицируемых ФР, наиболее важными среди которых являются АГ и СД. Для предупреждения/замедления прогрессирования ХБП строгий контроль АД имеет ключевое значение. Целевым уровнем АД у пациентов с ХБП 3-5 стадий является АД < 130/80 мм рт. ст., при наличии протеинурии целесообразно достижение более жесткого контроля АД < 125/75 мм рт.ст. [19-21]. Исследование ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease; PreterAx and DiamicroN-MR Controlled Evaluation) представило важные аргументы в пользу рекомендаций достижения более жесткого контроля АД у больных СД-2 для улучшения почечных исходов, показав отсутствие J-образной кривой при достижении САД < 110 мм рт.ст. [28]. Для достижения целевого АД могут быть использованы все классы антигипертензивных препаратов (АЕП), при этом подавляющему большинству пациентов требуется комбинированная терапия. Все пациенты с ХБП должны получать ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II) (уровень доказанности А), большинству пациентов требуется диуретик (уровень доказанности А). Выбор третьего препарата зависит от наличия сопутствующих состояний и показаний для назначения того или иного класса (уровень доказанности В).

ИАПФ и АРА II являются препаратами, для которых доказана способность замедлять прогрессирование ХБП. Все пациенты с ХБП должны получать ИАПФ или АРА II независимо от уровня АД. Диабетическая нефропатия зарегистрирована FDA (Food and Drug Administration) в качестве показания для назначения каптоприла, ирбесартана илозартана [22]. Результаты исследований с использованием АРА II (Приложения 1—3) их фармакоэкономический анализ показали, что назначение этого класса препаратов пациентам

с СД 2 типа (СД-2), диабетической нефропатией и АГ является жизненно важным, экономически обоснованным шагом по сравнению с традиционной антигипертензивной терапией (АГТ) [23]. Есть данные, поддерживающие назначение АРА II в более высоких дозах, чем традиционно используемые для снижения АД, с целью обеспечения максимальной нефропротекции и уменьшения протеинурии у больных СД-2 [24].

Таблица 9. План клинических действий в зависимости от стадии ХБП

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

Примечание: «Действия на каждой последующей стадии включают действия на предыдущей; ЗПТ — заместительная почечная терапия.

Таблица 10. Фармакокинетические показатели ИАПФ и стартовые дозы при нормальной и нарушенной функции почек [25]

Препарат	T _{1/2} , час	Почечная экскреция, %	Стандартная доза, мг/сут./кратность приема	Доза при СКФ 10-30 мл/мин/1,73 м ² , мг/сут./кратность приема
Содержащие сульфгидрильную (SH) группу				
Каптоприл	2	95	25-100/3	6,25-12,5/3
Беназеприл	11	85	2,5-20/2	2,5-10/2
Зофеноприл	4,5	60	7,5-30/2	7,5-30/2
Содержащие карбоксильную группу				
Эналаприл	11	88	2,5-20/2	2,5-20/2

Периндоприл	27-60	75	4-8/1	2-4/1
Рамиприл	8-14	85	2,5-10/1	1,25-5/1
Цилазаприл	8-24	80	2,5-5/1	0,5-2,5/1
Квинаприл	2-4	75	10-40/1	2,5-5/1
Лизиноприл	12	70	2,5-10/1	2,5-5/1
Трандолаприл	16-24	15	1-4/1	0,5-1/1
Спираприл	40	50	3-6/1	3-6/1
Меэкеигярил	III	7	3,75-30/1	3,75-30/1
Содержащие фосфорильную группу				
Фозиноприл	12	50	10-40/1	10-40/1

При снижении СКФ <30 мл/мин/ 1,73 м² требуется коррекция стартовой дозы ИАПФ и некоторых АРА II (таблицы 10,11).

Терапию ИАПФ и АРА II у больных с гипотонией — систолическое АД (САД) < 90 мм рт.ст, уровнями калия > 5 ммоль/л, Кр сыворотки > 221 мкмоль/л (2,5 мг/дл), следует начинать с осторожностью. Назначение ИАПФ и АРА II пациентам сХБП требует мониторинга функции почек (таблицы 12,13). Транзиторное снижение СКФ вначале лечения является ожидаемым. Снижение СКФ > 30% от исходного уровня требует коррекции дозы (таблица 12). ИАПФ и АРА II необходимо отменить при уровне Кр сыворотки > 265 мкмоль/л (3 мг/дл) или при его повышении > 50% от исходного, а также при гиперкалиемии (калий > 6 ммоль/л).

Имеются данные о том, что использовании комбинации ИАПФ и АРА II у больных с выраженной протеинурией может обладать дополнительными преимуществами по сравнению с монотерапией.

Перспективным направлением в области использования блокады ренин-ангиотензиновой

системы влечения больных ХБП является изучение эффективности представителя нового класса АГП — прямых ингибиторов ренина — алискирена, который продемонстрировал выраженное нефропротективное действие при добавлении к АРА II [26].

Диуретики. Влияние диуретиков на прогрессирование нефропатии в крупных, рандомизированных исследованиях не изучалось. У больных АГ и СД-2 с МАУ установлена способность индапамида-ретард снижать МАУ сопоставимо с ИАПФ эналаприлом [27]. Исследование ADVANCE показало, что добавление к стандартной терапии фиксированной комбинации ИАПФ и индапамида позволяет предупредить развитие и прогрессирование почечных осложнений у больных СД независимо от уровня исходного АД [28].

Диуретики требуются большинству пациентов с ХБП для достижения целевого АД (уровень доказанности А). Больным с СКФ >30 мл/мин/1,73 м² показано назначение тиазидных диуретиков однократно в сутки, при СКФ <30 мл/мин/1,73 м² — петлевых диуретиков (фуросемида, торасемида) 1-2 раза в сутки. Тиазидные диуретики неэффективны при СКФ <30 мл/мин/1,73 м²; при наличии отеков может быть назначена комбинация тиазидного и петлевого диуретиков. Калий-сберегающие диуретики должны быть использованы с осторожностью при ХБП 4-5 стадий (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²). У всех пациентов, получающих диуретики, следует мониторировать АД, СКФ и концентрацию калия в сыворотке крови. Интервал повторной оценки указанных параметров зависит от их исходных показателей (таблица 14).

Таблица 11. Фармакокинетические показатели АРА I II необходимость коррекции стартовой дозы при нарушенной функции почек

Препарат	T _{1/2} час	Почечная экскреция, %	Стандартная доза, мг/сут./ кратность приема	Необходимость коррекции стартовой дозы при сниженной функции почек
Валсартан	6-7	30	80-160/1-2	Необходим контроль креатинина сыворотки при ККр < 10 мл/мин
Ирбесартан	11-15	20	150-300/1	Нет
Кандесартан	4/9-29	33	4-16 мг/1	Да 4 мг/сутки при СКФ < 30 мл/мин/ 1,73м ²
Лозартан	2/6-9	43	50-100/1-2	Нет
Олмесартан	14-16	40	20-40/1	Да Снижение стартовой дозы при ККр <30 мл/мин
Телмисартан	9-17	2	40-80/1	Нет
Эпросартан	5-9	37	600-800/1-2	Нет

Таблица 12. Тактика ведения пациентов в зависимости от степени снижения СКФ

Снижение СКФ после начала терапии ИАПФ или АРА II от исходного				
	0-15%	15-30 %	30-50 %	>50%
Коррекция дозы	нет	нет	1 в 2 раза	отмена
Интервалы мониторинга СКФ	По уровню СКФ	Однократно через 10-14 дней. Если СКФ по-прежнему ↓ на 15-30 % — мониторинг по уровню СКФ	Каждые 5-7 дней, пока СКФ в пределах 30 % от исходного уровня	Каждые 5-7 дней, пока СКФ в пределах 15 % от исходного уровня
Оценка причин 1 СКФ	нет	нет	да	да

Таблица 13. Рекомендованные интервалы мониторинга побочных эффектов ИАПФ и АРА II после начала терапии, увеличения дозы или достижения целевого АД

Начало терапии/увеличение дозы Достижение целевого АД/неизменная доза						
Интервал, нед.	4-12	2-4	<2	24-48	12-24	4-12
САД, мм рт.ст.	> 120	110-119	< 110	120-129	110-119	< 110
СКФ, мл/мин/1,73м ²	>60	30-59	<30	>60	30-59	<30
Раннее снижение СКФ, %	< 15	15-30	>30	< 15	< 15	>15
К, мэкв/л	<4,5	4,6-5,0	>5	<4,5	4,6-5,0	>5

Другие препараты. Другие классы АГП могут использоваться для достижения целевого АД в составе комбинированной терапии или при наличии показаний. В ряде исследований показан антипротеинурический эффект антагонистов кальция (АК) как при использовании в монотерапии, так и в комбинации с ИАПФ. Для АК не требуется коррекции дозы при сниженной функции почек, β-адреноблокаторы (β-АБ) могут быть назначены только при наличии показаний: перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), стабильная стенокардия, СИ.

Дополнительно к стандартной терапии ИАПФ, АРАП и диуретиками у больных с ХПН может использоваться моксонидин [41],

6.2. Выявление и коррекция дислипидемии

Диагностика и коррекция ДЛП проводится в соответствии с рекомендациями по профилактике и лечению атеросклероза. При определении нарушения функции почек может потребоваться коррекция доз некоторых статинов и фибратов (таблица 15) [29].

Данные о влиянии статинов на частоту сердечно-сосудистых событий у больных с нарушенной функцией почек противоречивы, поскольку большинство крупных исследований по статинам не включали пациентов с ХБП 4—5 стадий, и сообщения ограничиваются результатом анализа в подгруппах.

Таблица 14. Интервалы для мониторинга АД, СКФ и концентрации калия при назначении тиазидных или петлевых диуретиков

Исходные показатели	САД, мм рт.ст.	>120	<120
	СКФ, мл/мин/1,73 м ²	>60	<60
	Раннее снижение СКФ (%)	<15	>15
	Исходная концентрация К (ммоль/л) для петлевых или тиазидных диуретиков	>4,5	<4,5
	Исходная концентрация К (ммоль/л) для К-сберегающих диуретиков	<4,0	>4,0
Интервалы для мониторинга	После начала терапии или увеличения дозы	4-12 нед.	<4 нед.
	После достижения целевого АД и стабилизации дозы	6-12 мес.	1-6 мес.

Таблица 15. Изменение дозы липид-снижающих препаратов с учетом уровня СКФ

Препарат	Изменение дозы препарата в соответствии с уровнем СКФ (мл/мин/1,73 м ²)			
	60-90	15-59	<15	Примечание
Аторвастатин	Нет	Нет	Нет	
Флувастатин	Нет	Нет	Нет	
Ловастатин	Нет	↓ до 50%	↓ до 50%	
Правастатин	Нет	Нет	Нет	

Симвастатин	Нет	↓ стартовой дозы при ККр < 30 мл/мин	↓ стартовой дозы	Стартовая доза при ККр < 30 мл/мин 5–10 мг/сут.
Розувастатин	Нет	Нет при ККр > 30 мл/мин	Избегать	Противопоказан при ККр < 30 мл/мин
Никотиновая кислота	Нет	Нет	↓ до 50%	34% экскретируется почками
Холестирамин	Нет	Нет	Нет	Не всасывается
Безафибрат	↓ до 50%	↓ до 25%	Избегать	Может ↑ Кр
Клофибрат	↓ до 50%	↓ до 25%	Избегать	Может ↑ Кр
Ципрофибрат	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Может ↑ Кр
Фенофибрат	Нет	↓ до 50% при ККр < 50 мл/мин	Избегать	Может ↑ Кр
Гемфиброзил	Нет	Нет	Нет	Может ↑ Кр

Согласно опубликованным результатам исследования **A to Z** (Aggrastat-to-Zocor Trial) у больных с острым коронарным синдромом (ОКС), снижение комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки при назначении высокой дозы симвастатина не зависело от СКФ [30]. Дополнительный анализ исследования **TNT** (Treating to New Targets) у больных со стабильной ИБС с и без предшествующей ХБП показал эффективность и безопасность агрессивного снижения холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) с использованием аторвастатина 80 мг/сут. для снижения риска развития ССО у больных с ХБП [31]. Было отмечено более выраженное повышение СКФ и меньшая частота снижения СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² у больных, принимавших 80 мг/сут. по сравнению с получавшими 10 мг/сут. [32].

Недавний мета-анализ 27 исследований с участием 39 704 пациентов показал, что статины могут незначительно уменьшать протеинурию и замедляют темп уменьшения СКФ, особенно у пациентов с ССЗ [33].

Крупные исследования **FIELD** (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) и **DAIS** (Diabetes Atherosclerosis Intervention Study) по изучению эффективности фенофибрата у больных СД-2 показали способность препарата уменьшать скорость прогрессирования нарушения функции почек с развитием альбуминурии [39,40].

Однако, единственное крупное исследование, завершившееся к настоящему времени у больных ХБП 5 стадии — **4D** (Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie) не продемонстрировало снижения риска развития ССО при назначении аторвастатина 20 мг/сут. по сравнению с плацебо у больных СД-2, находящихся на гемодиализе, несмотря на существенное снижение уровня ХС ЛНП [34].

Ожидается, что завершение исследований **AURORA** (A study to evaluate the Use of Rosuvastatin in subjects On Regular haemodialysis: an Assessment of survival and cardiovascular events) по эффективности розувастатина у больных ХБП 5 стадии [35] и **SHARP** (Study of Heart and Renal Protection) по эффективности симвастатина-эзетимиба у больных ХБП 4 стадии [36] предоставит более полную информацию по этому вопросу.

В виду очень высокого риска развития ССО при наличии ХБП 2–3 стадий в качестве целевых значений ХС ЛНП рекомендуется достижение уровня < 100 мг/дл и, возможно, более низких целевых значений ХС ЛНП [5]. При более тяжелой ХБП целевые значения ХС ЛНП и целесообразность назначения статинов требуют уточнения.

6.3. Диагностика и коррекция анемии

Выявление сниженной функции почек требует внимания в отношении своевременной диагностики и коррекции анемии. Контроль уровня гемоглобина (НЬ) следует проводить у всех больных ХБП не реже 1 раза в год [37]. Наличие анемии устанавливается при концентрации НЬ < 130 г/л у мужчин и < 120 г/л у женщин. Тяжесть анемии оценивается на основании: клинического анализа крови: определения количества эритроцитов и ретикулоцитов, концентрации НЬ, среднего количества эритроцитов (MCV), среднего содержания НЬ (МСН), среднего содержания НЬ в эритроцитах (МСНС), общего количества лейкоцитов и лейкоцитарной формулы, общего количества тромбоцитов, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), уровня сывороточного ферритина и насыщения сывороточного трансферрина (TSat).

Целевые значения НЬ. Всем больным ХБП, с уровнем НЬ < 100 г/л и отсутствием других причин для развития анемии (кроме почечной дисфункции), показано лечение эритропоэз-стимулирующими препаратами (ЭСП). У пациентов с ХБП НЬ должен быть > 100 г/л. В настоящее время недостаточно данных, чтобы рекомендовать поддерживать НЬ > 130 г/л у больных ХБП, использующих ЭСП.

Не рекомендуется поддерживать уровень $\text{Hb} > 120$ г/л у больных тяжелыми ССЗ с ХСН III-IV функциональных классов (ФК) по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (НУНА). Нежелательно добиваться повышения уровня $\text{Hb} > 120$ г/л у больных СД-2, особенно при сопутствующем поражении периферических сосудов. Возможно, для больных с хроническими заболеваниями легких допустимы более высокие значения Hb .

Лечение анемии. Выбор начальной и коррекция последующих доз ЭСП должны определяться для каждого больного индивидуально с учетом уровня Hb , целевого значения Hb и скорости его повышения, а также клинической картины заболевания. Hb при лечении ЭСП должен контролироваться ежемесячно. Способ введения ЭСП должен определяться стадией ХБП, эффективностью, безопасностью и классом применяемого ЭСП.

7. Функция почек в особых ситуациях

7.1. Артериальная гипертензия

Первичная АГ (Гипертоническая болезнь). Несмотря на доступные сегодня возможности АГТ, среди причин стойкого ухудшения функции почек в общей популяции лидирующие позиции сохраняет первичная АГ. Снижение СКФ до < 60 мл/мин в течение ~ 14 лет наблюдения регистрируется у 14,6% пациентов с АГ. Гипертоническая нефропатия почти всегда формируется параллельно с вовлечением других органов-мишеней: уменьшение величины клиренса эндогенного Кр на одно стандартное отклонение сопряжено с повышением риска гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) и атеросклеротического поражения сонных артерий на 43%.

Незначительное повышение Кр сыворотки (115—133 мкмоль/л (1,3—1,5 мг/дл) у мужчин, 107—124 мкмоль/л (1,2—1,4 мг/дл) у женщин, СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² и/или МАУ относит пациента к категории высокого риска развития ССО. У больных АГ эти отклонения служат признаками субклинического поражения органов-мишеней (ПОМ). Кр сыворотки > 133 мкмоль/л (1,5 мг/дл) у мужчин, > 124 мкмоль/л (1,4 мг/дл) у женщин, снижение СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² и/или протеинурия (отношение $\text{Al/Kp} > 300$ мг/г) свидетельствуют об очень высоком риске развития ССО.

Уже повышенное нормальное АД (130—139/85–89 мм рт.ст.) предрасполагает к развитию МАУ: вероятность ее у этой категории пациентов уве-

личивается в 2,13 раза по сравнению со строго нормотензивными. Увеличение среднего АД на Юмрт. ст. повышает риск возникновения МАУ в 1,41 раза, САД — в 1,27 раза, диастолического АД (ДАД) — в 1,29 раза. Именно повышение АД, особенно САД, является одной из наиболее значимых в популяции детерминант МАУ. У пациентов с АГ, не сочетающейся с инсулинорезистентностью (ИР) или СД-2, МАУ отражает гипертоническое поражение почек, конечным этапом которого является глобальный диффузный нефроангиосклероз. У больных АГ следует мониторировать динамику МАУ при назначении АГТ. МАУ необходимо оценить после достижения адекватного контроля АД.

АГ при стенозе почечных артерий. Атеро-склеротическая реноваскулярная гипертония (РВГ) — атеросклеротический стеноз почечных артерий — ишемическая болезнь почек (ИБП) также занимает заметное место в структуре причин необратимого ухудшения почечной функции, особенно у пожилых. Для больных атеросклеротической РВГ характерно сочетание сердечно-сосудистых ФР, в т.ч. высокая частота курения. «Почечные» неблагоприятные последствия курения не исчерпываются только атеросклеротическим поражением почечных артерий: у курильщиков наблюдают неблагоприятную перестройку внутрипочечной гемодинамики с генерализованным нарушением микроциркуляции (МЦ), активацию процессов фиброгенеза и тромбогенеза в структурах ткани почки. Именно поэтому курение является самостоятельным ФР ХБП.

Наличие стеноза почечных артерий следует подозревать в следующих ситуациях:

- Развитие АГ в возрасте < 30 лет или тяжелая АГ в возрасте > 55 лет (Класс I; уровень доказанности В).
- Быстро прогрессирующая, резистентная или злокачественная АГ (Класс I; уровень доказанности С).
- Вновь развившаяся азотемия или ухудшение функции почек после назначения ИАПФ или АРА II (Класс I; уровень доказанности В).
- Необъяснимая атрофия почки или разница в размерах почек $> 1,5$ см (Класс I; уровень доказанности В).
- Внезапный необъяснимый отек легких (Класс I; уровень доказанности В).
- Необъяснимая ПН, включая случаи начала заместительной терапии (Класс II; уровень доказанности В).

Наличие стеноза почечных артерий мало вероятно в следующих ситуациях:

- Мультисосудистая коронарная болезнь (Класс Iib; уровень доказанности В).
- Необъяснимая СН (Класс II b; уровень доказанности С).
- Рефрактерная стенокардия (Класс Iib; уровень доказанности С).

Обследование при подозрении на стеноз почечной артерии. При АГ-II ст., отсутствии клинических признаков поражения почечной артерии дополнительных исследований не требуется.

Неинвазивные тесты рекомендуются при ДАД > 120 мм рт.ст.; АГ, рефрактерной к стандартной терапии; начале стабильной АГ II-III ст. в возрасте < 20 или > 50 лет; систолическом шуме над областью почечных артерий; ДАДМ05 мм рт.ст. у курильщика, пациента с окклюзирующим поражением артерий других систем: ИБС, цереброваскулярные болезни (ЦВБ), заболевания периферических артерий (ЗПА), или у пациента с необъяснимым стабильным повышением Кр сыворотки; нормализации АД при назначении ИАПФ у пациента с АГ II-III ст., особенно у курильщиков или с недавним началом АГ.

Инвазивные методы исследования. Возможность выполнения артериографии следует рассмотреть: при ДАД > 120 мм рт.ст. с прогрессирующей ХПН; рефрактерной АГ у курильщика; у пациента с признаками окклюзирующего поражения артерий других систем; при прогрессирующей или злокачественной АГ (ретинопатия III или IV ст.); АГ с недавним повышением Кр сыворотки, необъяснимым или транзиторным при назначении ИАПФ; АГ II-III ст. с выявлением асимметричных размеров почек.

Лечение АГ при стенозе почечных артерий. Эффективными препаратами для лечения АГ, ассоциированной с односторонним стенозом почечных артерий, являются: ИАПФ (уровень доказанности А); АРА II (уровень доказанности В); АК (уровень доказанности А). β -АБ также относят к эффективным препаратам для лечения АГ, ассоциированной со стенозом почечных артерий (уровень доказанности А). Хирургическое лечение — чрескожная реваскуляризация разумна у пациентов с фибромаскулярной дисплазией, гемоди-намически значимым стенозом почечных артерий и ускоренным развитием АГ, резистентной или злокачественной АГ, АГ и необъяснимым односторонним уменьшением размеров почки, а также при наличии АГ и непереносимости АГ II (Класс 1а, уровень доказанности В).

7.2. Метаболический синдром

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что именно сердечно-сосудистые ФР являются ключевыми точками зрения формирования предрасположенности к стойкому ухудшению функции почек. Скринингу на наличие умеренной ПН подлежат те же лица, у которых необходим прицельный поиск ССЗ, особенно страдающие МС, который увеличивает вероятность развития ХБП не

менее чем в 2,6 раза. Изучение взаимосвязей ХБП с МС позволяет утверждать, что высокая распространенность снижения СКФ в общей популяции определяется, главным образом, нефропатиями метаболического генеза — диабетического, уратного, ассоциированного с ожирением, а также гипертоническим нефроангиосклерозом. Факторы, приводящие к их развитию, во многом связаны с особенностями образа жизни, их своевременное и, по возможности, полное устранение представляет собой один из основных подходов к глобальной профилактике ХПН. Ожирение, особенно абдоминальное, самостоятельный ФР необратимого ухудшения функции почек: увеличение индекса массы тела (ИМТ) на 10% обуславливает увеличение вероятности стойкого уменьшения СКФ в 1,27 раза.

7.3. Хроническая сердечная недостаточность

Распространенность нарушения функции почек при ХСН по данным различных исследований колеблется от 25% до 60%.

Нарушенная функция почек является важнейшим предиктором неблагоприятного прогноза у больных с ХСН, даже более значимым, чем тяжесть СН и фракция выброса (ФВ) ЛЖ. При СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² риск смертности увеличивается в 2,1 раза, при сниженной систолической функции ЛЖ риск смерти пациентов при наличии ПН возрастает в 3,8 раза, при неизменной систолической функции — в 2,9 раза. При выраженных нарушениях сократимости миокарда ЛЖ снижение СКФ, как правило, совпадает с появлением другого неблагоприятного маркера — роста концентрации натрийуретических пептидов в плазме.

У больных с ХСН нередко прогрессирующее нарастание сывороточного Кр наблюдают после назначения ИАПФ и спиронолактона. Именно нарушение функции почек в наибольшей степени ограничивает применение этих классов препаратов у больных с ХСН, что всегда приводит к значительному снижению эффективности лечения последней, особенно с позиции улучшения долгосрочного прогноза. Следует подчеркнуть высокий риск дальнейшего ухудшения функции почек при ХСН, обусловленной назначением ИАПФ в больших дозах без должного контроля Кр и калия сыворотки, передозировкой петлевых или тиазидных диуретиков, применением некоторых антибактериальных препаратов, рентген-контрастных агентов, а также нестероидных противовоспалительных средств, что делает необходимым мониторинг СКФ при ХСН.

При назначении спиронолактона необходим строгий контроль уровня калия: уровень калия и функция почек должны быть исследованы через 3 дня и 1 неделю после начала терапии и каждый месяц в течение 3 месяцев.

7.4. Острый коронарный синдром и инфаркт миокарда

При анализе большого ($n = 130099$) когорта пожилых больных острым инфарктом миокарда (ОИМ) было установлено, что умеренное снижение функции почек (Кр сыворотки 1,5-2,4 мг/дл) приводит к увеличению риска смерти в течение первого года с момента развития ОИМ почти в 2-3 раза, а при ТХПН — в 15 раз. Результаты объединенного анализа регистров больных ОИМ с подъемом сегмента ST: **TIMI-10B**, **TIMI-14** (Thrombolysis in Myocardial Infarction, Phase 10B, Phase 14) и **InTIME-II** (Intravenous nPA for Treatment of Infarcting Myocardium Early) свидетельствуют о том, что стойкое ухудшение функции почек обуславливает рост частоты сердечнососудистой смерти на 52%. Нарастание концентрации сывороточного Кр на $> 0,5$ мг/дл в течение суток в период госпитализации, связанной с ОИМ, существенно увеличивает риск смерти в течение последующих 12 мес.

Стойкое снижение СКФ значительно ухудшает прогноз и при ОКС. По данным канадского регистра **GRACE** (Global Registry of Acute Coronary Events) — 11774 больных ОИМ с подъемом сегмента ST, не-Q ОИМ и нестабильной стенокардией, СКФ в диапазоне 30—60 мл/мин увеличивала риск смерти в 2,09 раза; при СКФ < 30 мл/мин вероятность неблагоприятного исхода возрастала почти в 4 раза.

При ОКС без подъема ST (13307 пациентов-участников исследованиях TIMI), сниженная СКФ способствовала росту смертности в течение первых 30 дней на 19%, в течение первых 6 мес. — на 16%.

Снижение функции почек предрасполагает к неблагоприятным исходам процедур реваскуляризации миокарда. Интраоперационная смертность при аор-токоронарном шунтировании (АКШ) у больных со стойким ухудшением функции почек возрастает более чем в 7 раз. Влияние СКФ на смертность больных, перенесших АКШ, также остается значимым и при длительном (> 15 лет) наблюдении.

Имеются данные о том, что функция почек может влиять на эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии у больных с ОКС. По результатам крупного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования **OASIS-5** (Organisation to Assess Strategies for Ischaemic Syndromes-5) — 576 центров, 41 страна, 20078 больных с ОКС без стойких

подъемов сегмента ST; 13% пациентов имели СКФ < 58 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$; частота крупных кровотечений была достоверно меньше в группе фондапаринукса, чем энокса-парина — 2,1% vs 4,1%, соответственно, относительный риск (ОР) 0,52 [95% доверительный интервал (ДИ), 0,44-0,61]; различия отмечались во всех квартилях СКФ и были максимальными при наибольшей выраженности почечной дисфункции (СКФ < 58 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$). При этом в этой подгруппе применение фондапаринукса ассоциировалось с меньшей частотой смерти/крупных кровотечений/ИМ/ рефрактерной стенокардии, по сравнению с эноксапарином: 8,8% vs 12,5% — ОР 0,69 [95% ДИ 0,58-0,82] на 9-й день, 12,9% vs 17,6% — ОР 0,71 [95% ДИ 0,62-0,82] на 30-й день, и 21,3% vs 24,7% — ОР 0,83 [95% ДИ 0,74-0,93] через 180 дней. У пациентов со СКФ > 58 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ различия были незначительны. В качестве возможных причин различий обсуждаются фармакокинетические особенности препаратов: эноксапарин первично метаболизируется печенью до низкомолекулярных частиц (десульфация или деполимеризация), почечный клиренс активных или неактивных фрагментов составляет ~ 40% исходной дозы препарата, фондапаринукс экскретируется почками без предварительного разрушения в печени [38].

8. Заключение

Высокая распространенность стойкого снижения СКФ и неблагоприятный общий прогноз, свойственный этой категории лиц, определяют необходимость раннего выявления и, по возможности, предупреждения ХПН. Очевидна актуальность попыток популяционного подхода к профилактике прогрессирующего, необратимого ухудшения функции почек и связанных с ним осложнений, прежде всего, ССО. Констатация снижения СКФ требует активного отношения к предрасполагающим факторам, которые во многом аналогичны факторам, известным при ССЗ. Добиться увеличения продолжительности активной жизни этой категории лиц возможно лишь при устранении нарушений метаболизма, курения, АГ, постоянного приема лекарственных препаратов, при необходимости — патогенетическом лечении установленных хронических нефропатий.

9. Приложения

Приложение 1. Основные клинические исследования у больных с недиабетическим нарушением функции почек

Название исследования	Дизайн, длительность наблюдения	Группа наблюдения	Режимы лечения	Основной результат
AASK African American Study of Kidney Disease and Hypertension	Двойное слепое, 3 года	Гипертоническая нефропатия и протеинурия $n=1094$ (афро-американцы), исходная СКФ 20-65 мл/мин/1,73 м ²	Амлодипин 5— 10 мг/сут. Рамиприл 2,5-10 мг/сут. Метопролола сукцинат 50-200 мг/сут. Целевой уровень среднего АД < 92 мм рт.ст. или 102—107 мм рт.ст.	Преимущество ИАПФ по сравнению с АК и недостаточная эффективность β -АБ по сравнению с ИАПФ и АК в отношении замедления прогрессирования ПН у пациентов с гипертонической нефропатией и протеинурией. Не отмечено дополнительных благоприятных эффектов более жесткого контроля АД
COOPERATE Combination treatment of angiotensin II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease	Двойное слепое, одностороннее, 3 года	Недиабетическое нарушение функции почек, 11=301, 18-70 лет, Кр сыворотки 133— 398 мкмоль/л или СКФ 20—70 мл/мин/1,73 м ²	Трандолаприл 4 мг/сут. Лозартан 100 мг/сут. Трандолаприл 4 мг/сут. + лозартан 100 мг/сут.	Комбинированная терапия лозартаном и трандолаприлом безопасна и замедляет прогрессирование недиабетической ПН сопоставимо с монотерапией лозартаном или трандолаприлом.
ESPIRAL Effects of antihypertensive treatment on progression of renal insufficiency	Открытое, 3 года	Недиабетическое нарушение функции почек (гломерулонефрит 31%, нефросклероз 26%, поликистоз почек 19%). $n=241$, Кр 1,5-4,0 мг/дл и АД $> 140/90$ мм рт.ст.	Фозиноприл 10-30 мг/сут. Нифедипин GITS 30-60 мг/сут.	Преимущество ИАПФ по сравнению с АК в отношении замедления скорости прогрессирования ПН
NEPHROS ReNoprotective Effect of ACE inhibition in chronic renal disease	Открытое, 2 года	Недиабетическая нефропатия и АГ $n=158$	Рамиприл 1,25— 5 мг/сут. Фелодипин 2,5— 5 мг/сут. Рамиприл 1,25-5 мг/сут. + фелодипин 2,5-5 мг/сут. дополнительно к исходной терапии диуретиками и β -АБ	Преимущество добавления комбинации ИАПФ и АК по сравнению с фелодипином.
REIN The Ramipril Efficacy In Nephropathy	Двойное слепое, плацебо-контролируемое, 3 года	Недиабетическая нефропатия (протеинурия > 1 г/сут и ККр 20-70 мл /мин) и АГ $n=352$	Рамиприл 1,25-5 мг/сутки Плацебо	ИАПФ замедляет прогрессирования ПН
REIN-2 Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease	Рандомизированное, открытое, 3 года	Недиабетическая нефропатия (протеинурия > 1 г/сут и ККр < 70 мл/ мин) $n=338$	Все пациенты получали терапию рамиприлом 2,5-5 мг/сут. Обычный контроль АД: ДАД < 90 мм рт.ст. Жесткий контроль АД: $< 130/80$ мм рт.ст. путем дополнительного назначения фелодипина 5-10 мг/сут.	У пациентов, получающих ИАПФ, более интенсивный контроль АД с дополнительным назначением дигидро-пиридинового АК не приводит к замедлению прогрессирования нефропатии

Название исследования	Дизайн, длительность наблюдения	Группа наблюдения	Режимы лечения	Основной результат
PROCOPA	Двойное слепое, 6 месяцев	Первичное заболевание почек, АД > 130/85 мм рт. ст., протеинурия >1 г/сут., ККр >50 мл/мин, п=119	Атенолол 50 мг/сут. Трандолаприл 2 мг/сут. Верапамил SR 240 мг/сут. Верапамил SR 180 мг/сут. + трандолаприл 2 мг/сут.	Преимущество комбинации ИАПФ и недигидропиридинового АК для уменьшения протеинурии

Приложение 2. Основные исследования у больных с диабетическим нарушением функции почек

Название исследования	Дизайн, длительность наблюдения	Группа наблюдения	Режимы лечения	Основной результат
IDNT Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial	Двойное-слепое, плацебо контролируемое, 2,6 года	Диабетическая нефропатия, п=1715	Ирбесартан 75— 300 мг/сут. Амлодипин 2,5— 10 мг/сут. Плацебо	АД-независимый нефропротективный эффект АРА II
RENAAL Reduction of End Points In NIDDM (Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus) with Angiotensin II Antagonist Losartan	Двойное слепое, плацебо-контролируемое, 3,4 (2,3-4,6) года	СД-2 и нефропатия, п=1513	Лозартан 50-100 мг/сут. Плацебо	АРА II замедляет прогрессирование нарушения функции и уменьшает риск госпитализаций по поводу СН
IRMAII Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study II	Двойное слепое, плацебо-контролируемое, 2 года	СД-2, МАУ, АГ, п=590	Ирбесартан 150 мг/сут. Ирбесартан 300 мг/сут. Плацебо	АД-независимый, дозозависимый, нефропротективный эффект АРА II
MICRO-HOPE Microalbuminuria, Cardiovascular and Renal Outcomes in the Heart Outcomes Prevention Evaluation	Двойное слепое, плацебо-контролируемое, 4 года	СД-2 с и без нефропатии, п=3577 Исходно МАУ, п=1140	Рамиприл 10 мг/сут. Плацебо	Эффективность ИАПФ в предупреждении развития и прогрессирования нефропатии у больных СД-2
CALM Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria study	Двойное слепое, 24 недели	АГ, СД-2 и МАУ, п=199	Кандесартан 16 мг/сут. Лизиноприл 20 мг/сут. Кандесартан 16 мг/сут. + лизиноприл 20 мг/сут.	Двойная блокада ренин-ангиотензиновой системы более эффективна в отношении снижения АД и уменьшения МАУ у больных СД-2
MARVAL Microalbuminuria Reduction with Valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure independent effect.	Двойное слепое с активным контролем, 24 недели	СД-2 и МАУ, п=332	Валсартан 80 мг/сут. Амлодипин 5 мг/сут.	АД-независимый нефропротективный эффект АРА II. Преимущество АРА II по сравнению с АК
NESTOR Natrilix SR vs Enalapril Study in Type 2 Diabetic Hypertensives with Microalbuminuria	Двойное слепое, 52 недели	СД-2, АГ и воспроизводимая МАУ, п=570	Индапамид ретард 1,5 мг/сут. Эналаприл 10 мг/сут.	Сопоставимая эффективность тиазидоподобного диуретика и ИАПФ в отношении снижения МАУ

BENEDICT Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial	Двойное слепое, плацебо, контролируемое, 3 года	СД-2, АГ, без МАУ, n=1204	Трандолаприл 2 мг/сут. Верапамил 180 мг/сут. Трандолаприл 2 мг/сут. + верапамил 180 мг/сут. Плацебо	ИАПФ в монотерапии и в комбинации с АК снижает риск развития МАУ у больных СД-2 и АГ
AMADEO Comparison of telMisartan vs losArtat in hypertensive type-2 Diabetic patients with Overt nephropathy.	Двойное слепое, плацебо, контролируемое 52 недели	СД-2, АГ (АД > 130/80 мм рт. ст. на фоне АГТ), диабетическая нефропатия, n=687	Телмисартан 80 мг/сут. Лозартан 100мг/сут. дополнительно к АГТ, не включающей ИАПФилиАРАП	Преимущество телмисартана в отношении уменьшения протеинурии при сопоставимом контроле АД
AVOID Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria In Diabetes)	Двойное слепое, плацебо, контролируемое, 24 недели	АГ, СД-2 и диабетическая нефропатия, n=595.	Дополнительно к предшествующей 14-недельной опти:- -мальной АГТ, включавшей лозартан 100 мг/сут. добавлялся алискирен 150-300 мг/сут. или плацебо	Преимущество ингибитора ренина по сравнению с плацебо в отношении снижения отношения Ал/Кр
DROP The Diovan Reduction Of Proteinuria	Двойное слепое, 30 недель	АГ, СД-2, скорость экскреции Ал с мочой 20-700 мкг/ мин, n=391	Валсартан 160 мг/сут. Валсартан 320 мг/сут. Валсартан 640 мг/сут.	Независимое от АД преимущество высоких дозы для уменьшения протеинурии независимо от снижения АД

Приложение 3. Основные исследования у больных с диабетическим и недиабетическим нарушением функции почек

Название исследования	Дизайн, длительность наблюдения	Группа наблюдения	Режимы лечения	Основной результат
AIPRI The Angiotensin-converting-enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study	Двойное слепое, плацебо-контролируемое, 3 года	Недиабетическое и диабетическое нарушение функции почек n=583, исходный уровень Кр от 1,5 до 4,0 мг/дл и ККр (в 24-часовой порции мочи) 30—60 мл/мин.	Беназеприл 10 мг/сут. Плацебо	ИАПФ замедляет прогрессирование нарушения функции почек различного происхождения. Антипротеин-урический эффект ИАПФ
MDRD The Modification of Diet in Renal Disease	Проспективное, рандомизированное, 2,2 года	Недиабетическое и диабетическое нарушение функции почек n=840, исходный уровень Кр сыворотке 1,2-7,0 мг/дл (106-619 мкмоль/л) для женщин и 1,4-7,0 мг/дл для мужчин (124-619 мкмоль/л) или ККр < 70 мл/мин 724 пациента (86%) имели АГ.	Обычный контроль АД (среднее АД < 107 мм рт.ст. для пациентов < 60 лет и < 113 мм рт.ст. для пациентов > 60 лет) Строгий контроль АД (среднее АД < 92 мм рт.ст. для пациентов < 60 лет и < 98 мм рт.ст. для пациентов > 60 лет).	Протеинурия — независимый ФР прогрессирования ПН. Преимущество более жесткого контроля АД для замедления прогрессирования протеинурии

Приложение 4. Классы и уровни доказанности

Класс I:	Условия, при которых согласно данным исследований и/или общему мнению экспертов выполнение процедур или лечения полезно и эффективно.
Класс II:	Условия, при наличии которых данные исследований противоречивы и имеются различия во мнениях экспертов о полезности /эффективности процедуры или лечения.
Класс II а:	Данные исследований и мнения экспертов склоняются в сторону полезности и эффективности выполнения процедур.
Класс II б:	Полезность и эффективность процедуры или лечения не так хорошо установлены согласно данным исследований или мнениям экспертов.
Класс III:	Условия, при которых согласно имеющимся данным, общему мнению экспертов процедуры не полезны и не эффективны, а в отдельных случаях вредны.

Уровень доказанности А: данные основаны на результатах многоцентровых, рандомизированных, клинических исследований.

Уровень доказанности В: данные основаны на результатах единственного рандомизированного или нерандомизированных исследований.

Уровень доказанности С: данные основаны на общем согласии экспертов.

10. Литература

- Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. Кардиоренальный синдром (почечный фактор и повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний). *Клин фармакол тер* 2002; 11(3): 16-8.
- Мухин НА., Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. и др. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. *Тер архив* 2004; 6: 39—46.
- Мухин НА. Снижение скорости клубочково-вой фильтрации — общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза. *Тер архив* 2007;6:5-10.
- Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension* 2003; 42: 1050— 65.
- National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2007; 49 (Suppl2):S1-180.
- Vassalotti JA, Stevens LA, Levey AS. Testing for chronic kidney disease: a position statement from the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 2007;50(2): 169-80.
- National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice

guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(Suppl 1): S1—266.

- Moe S, Drueke T, Cunningham J, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67: 2089-100.
- Brosius FC III, Hostetter TH, Kelepouris E, et al. AHA Science advisory on detection of kidney disease in patients with or at increased risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2006; 114: 1083-7.
- Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. Проблема хронической болезни почек в современной медицине. *Артер гипертенз* 2006; 12(3): 185-93.
- Шилов Е.Н., Фомин В.В., Швецов М.Ю. Хроническая болезнь почек. *Тер архив* 2007; 6: 75-8.
- Томилина Н.А., Бигбов Б.Т. Эпидемиология хронической почечной недостаточности и новые подходы к классификации и оценке тяжести хронических прогрессирующих заболеваний почек. *Тер архив* 2005; 6: 87—92.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16:31-41.
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-70.
- Stevens AL, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing Kidney Function — Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate. *N Engl J Med* 2006; 354: 2473-83.
- Seliger SL, DeFilippi C Role of Cystatin C as a Marker of Renal Function and Cardiovascular Risk *Medscape* 26 Oct 2006. www.medscape.com
- Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 221-6.
- Menon V, Shlipak MG, Wang X, et al. Cystatin C as a risk factor for outcomes in chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2007; 147(1): 19-27.
- Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). *Кардиоваск тер профил* 2008; 4 (Приложение).
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105-87.
- K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43(5Suppl 1): S1—290.
- www.fda.gov
- Boersma C, Atthobari J, Gansevoort RT, et al. Pharmacoeconomics of angiotensin II antagonists in type 2 diabetic patients with nephropathy: implications for decision making. *Pharmacoeconomics* 2006; 24(6): 523—35.
- Hollenberg NK, Parving H-H, Viberti G, et al. Albuminuria response to very high-dose valsartan in type 2 diabetes mellitus. *J Hypertens* 2007; 25: 1921-6.

25. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 1454-70.
26. Parving H-H, Persson F, Lewis J, et al. for the AVOID Study Investigators. Aliskiren Combined with Losartan in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2008; 358: 2433-46.
27. Marre M, Puig JG, Kokot F, et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. *J Hypertens* 2004; 22: 1613-22.
28. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829-40.
29. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 41 (Suppl 4): S1-92.
30. Mielniczuk LM, Pfeffer MA, Lewis EF, et al. Estimated Glomerular Filtration Rate, Inflammation, and Cardiovascular Events After an Acute Coronary Syndrome. *Am Heart J* 2008; 155(4): 725-31.
31. Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V, et al. TNT (Treating to New Targets) Investigators Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease: the TNT (Treating to New Targets) study. *JACC* 2008; 51(15): 1448-54.
32. Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V, et al. Treating to New Targets Investigators. Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on renal function in patients with coronary heart disease: the Treating to New Targets (TNT) study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2(6): 1131-9.
33. Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, Tonelli M. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2006-16.
34. Wanner C, Krane V, Marz W, et al. Atorvastatin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Undergoing Hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353: 238-48.
35. Fellstrom B, Zannad F, Schmieder R, et al. Effect of rosuvastatin on outcomes in chronic haemodialysis patients — design and rationale of the AURORA study. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2005; 6: 9.
36. Baigent C, Landray MJ. Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Kidney Int* 2003; 63 (Suppl 84): S207-10.
37. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(Suppl 3): S1 —146.
38. Fox KAA, Bassand UP, Mehta SR, et al on behalf of the OASIS 5 Investigators Influence of Renal Function on the Efficacy and Safety of Fondaparinux Relative to Enoxaparin in Non—ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *Arm Intern Med* 2007; 147: 304-10.
39. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9500): 1849-61.
40. Ansquer JC, Foucher C, Rattier S, et al. DAIS Investigators. Fenofibrate reduces progression to microalbuminuria over 3 years in a placebo-controlled study in type 2 diabetes: results from the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Am J Kidney Dis* 2005; 45(3): 485-93.
41. Littlewood KJ, Greiner W, Baum D, Zoellner Y Adjunctive treatment with moxonidine versus nitrendipine for hypertensive patients with advanced renal failure: a cost-effectiveness analysis. *BMC Nephrology* 2007; 8: doi: 10.1186/1471-2369-8-9.