

Национальные рекомендации

**Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь
почек: стратегии кардио-нефропротекции**

Москва

2013

Разработаны Комитетом экспертов Российского кардиологического общества (РКО), Научного общества нефрологов России (НОНР), Российской ассоциацией эндокринологов (РАЭ), Российского медицинского общества по артериальной гипертонии (РМОАГ), Национального общества по изучению атеросклероза (НОА), Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ)

Рабочая группа по подготовке текста рекомендаций:

Сопредседатели: Моисеев В.С., Мухин Н.А.

Члены рабочей группы: Кобалава Ж.Д., Бобкова И.Н., Виллевальде С.В., Ефремовцева М.А., Козловская Л.В., Швецов М.Ю., Шестакова М.В.

Комитет экспертов: Арутюнов Г.П., Галявич А.С., Гринштейн Ю.И., Добронравов В.А., Ермоленко В.М., Карпов Ю.А. (президент НОА), Кухарчук В.В., Мартынов А.И. (президент РНМОТ), Моисеев С.В., Оганов Р.Г. (почетный президент РКО), Подзолков В.И., Рожинская Л.Я., Смирнов А.В., Терещенко С.Н., Фомин В.В., Хирманов В.Н., Чазова И.Е. (президент РМОАГ), Шамхалова М.Ш., Шилов Е.М., Шляхто Е.В. (президент РКО), Шутов А.М.

Составлены на основании соответствующих разделов международных и национальных рекомендаций по хронической болезни почек, профилактике и лечению атеросклероза, артериальной гипертонии, сахарного диабета и сердечной недостаточности

Содержание

Введение

1. Основные определения.
2. Диагностические критерии и классификация хронической болезни почек
3. Методы оценки функции почек
 - 3.1. Скорость клубочковой фильтрации и клиренс креатинина
 - 3.2. Экскреция белка с мочой
4. Скрининг пациентов для выявления нарушения функции почек
5. Особенности ведения больных с ХБП и сердечно-сосудистой патологией
 - 5.1. Артериальная гипертензия
 - 5.2. Нарушения липидного обмена
 - 5.2. Метаболический синдром и сахарный диабет 2-го типа
 - 5.3. Хроническая сердечная недостаточность
 - 5.4. Острый коронарный синдром
6. Ведение пациентов с хронической болезнью почек
 - 6.1. Определение и методы выявления прогрессирования ХБП
 - 6.2. Профилактика прогрессирования ХБП
 - 6.3. Применение медикаментозных препаратов и безопасность при ХБП
 - 6.4. Проведение визуализирующих исследований при ХБП
7. Приложения
 - Приложение 1. Классы и уровни доказанности
 - Приложение 2. Основные клинические исследования у больных с нарушением функции почек
 - Приложение 3. Расчет площади поверхности тела взрослого человека.
 - Приложение 4. Номограмма определения стадии ХБП по формуле СКД-ЕРІ (2009 г.), модификация 2011 г.
 - Приложение 5. Препараты, имеющие зарегистрированное показание «нефропротекция».

Литература

Список сокращений и условных обозначений

АГ – артериальная гипертония
АД – артериальное давление
Алс – альбумин сыворотки крови
БРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДИ – доверительный интервал
ДЛП – дислиппротеинемия, дислипидемия
ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
ИМТ – индекс массы тела
ККр – клиренс креатинина
Кр – креатинин сыворотки крови
ЛЖ – левый желудочек
МАУ – микроальбуминурия
МРТ – магнитно-резонансная томография
МС – метаболический синдром
НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
ОКС – острый коронарный синдром
ОПП – острое почечное повреждение
ОР – относительный риск
ПОМ – поражение органов-мишеней
РВГ – реноваскулярная гипертония
САД – систолическое артериальное давление
СД – сахарный диабет
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
СРПВ – скорость распространения пульсовой волны
СН – сердечная недостаточность
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СРБ – С-реактивный белок
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССО – сердечно-сосудистые осложнения
СЭА – скорость экскреции альбумина
ТХПН – терминальная хроническая почечная недостаточность
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФВ – фракция выброса
ФК – функциональный класс
ФР – факторы риска
ХБП – хроническая болезнь почек
ХПН – хроническая почечная недостаточность
ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
НУНА – Нью-йоркская ассоциация сердца
ЭКГ – электрокардиография
Эхо-КГ - эхокардиография

Введение

Первые совместные рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов и Научного общества нефрологов России «Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска» были опубликованы в 2008 г. [1]. За истекшие 5 лет концепция хронической болезни почек (ХБП) была принята мировым медицинским сообществом, а в 2007 г. ХБП была включена в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра вместо термина «хроническая почечная недостаточность» [2].

В 2008 г. была разработана и принята концепция кардиоренальных синдромов, были выделены 5 типов кардиоренальных взаимодействий [3].

В многочисленных крупномасштабных международных исследованиях была подтверждена высокая распространенность ХБП, сравнимая с распространенностью СД и ИБС, а результаты консорциума по изучению прогноза ХБП (Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium) доказали несомненную и самостоятельную ассоциацию расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) и альбуминурии с общей и сердечно-сосудистой смертностью, прогрессированием ХБП до стадии терминальной почечной недостаточности и риском развития острого почечного повреждения (ОПП) [4].

Стратегия популяционного и целевого (в группах риска) скрининга KEEP (Kidney Early Evaluation Program), стартовавшая в 2000 г., привела к выявлению нарушения функции почек и началу нефропротективной терапии на ранних стадиях, отмечается тенденция к снижению количества пациентов с заболеваниями почек, впервые диагностированных на стадии терминальной хронической почечной недостаточности (ТХПН) и нуждающихся в заместительной терапии [5,6].

За период с 2008 г. завершились несколько крупных рандомизированных клинических исследований, что позволило оценить эффективность и безопасность применения антигипертензивных, гиполипидемических, диуретических препаратов и ультрафильтрации, их комбинированного применения у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и ХБП, разработать новую стратегию и тактику кардио-нефропротективной терапии.

Результаты исследований ACCOMPLISH, ALTITUDE, SHARP, ADVANCE, ROADMAP, CARRESS-HF [7-12] и некоторых других позволили признать ХБП независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и эквивалентом ишемической болезни сердца (ИБС) по риску осложнений и легли в основу современных международных и национальных рекомендаций по ХБП [13,14], ОПП [15],

артериальной гипертонии [16], сердечно-сосудистой профилактики [17] и нарушениям липидного обмена [18,19].

Основной целью выпуска новой версии национальных междисциплинарных рекомендаций является внедрение в клиническую практику ключевых подходов к ранней диагностике ХБП, прогнозированию сердечно-сосудистого риска и риска развития ТХПН, а также принципов эффективной и безопасной терапии больных с кардиоренальной патологией. В рекомендациях даны определения основных терминов и понятий, используемых для характеристики функционального состояния почек, представлены наиболее обоснованные с точки зрения доказательной медицины и применения в широкой клинической практике методы оценки функции почек для стратификации по риску и выбора медикаментозной терапии, предпринята попытка гармонизации национальных рекомендаций с международными руководствами. Рекомендации предназначены для широкого круга врачей различных специальностей: врачей общей практики, терапевтов, кардиологов, нефрологов и эндокринологов.

1. Основные определения

Хроническая болезнь почек (ХБП) диагностируется на основании выявления анатомического или структурного повреждения почек и/или снижения СКФ <60 мл/мин/1,73 м², которые прослеживаются в течение 3 и более месяцев, независимо от их характера и этиологии [13,14].

Острое почечное повреждение.

Этот термин был принят в 2004 г. вместо понятия «острая почечная недостаточность», диагностические критерии которой не были четко установлены, вследствие чего оценить реальную распространенность этой патологии было сложно.

Таблица 1.

Стадии острого почечного повреждения [15]

Стадия	Критерии креатинина сыворотки*	Критерии диуреза*
1	Повышение Кр в 1,5-1,9 раза от исходного уровня или на $>0,3$ мг/дл ($>26,5$ мкмоль/л)	$<0,5$ мл/кг/час в течение 6-12 часов
2	Повышение Кр в 2,0-2,9 раза от исходного уровня	$<0,5$ мл/кг/час в течение >12 часов
3	Повышение Кр в 3,0 раза от исходного уровня или на $>4,0$ мг/дл ($>353,6$ мкмоль/л) или начало заместительной почечной терапии, или снижение СКФ <35 мл/мин/1,73 м ² у пациентов младше 18 лет	$<0,3$ мл/кг/час за >24 часа или анурия >12 часов

*ОПП диагностируется при наличии хотя бы одного из критериев

В 2012 г. опубликованы первые рекомендации по диагностике и лечению ОПП. Диагностическими критериями ОПП являются повышение сывороточного креатинина (Кр) хотя бы на $>0,3$ мл/дл (26,5 мкмоль/л) в течение 48 часов либо в 1,5 раз в течение предшествующих 7 дней и/или снижение диуреза менее 0,5 мл/кг/ч за 6 часов. Стадия ОПП определяется на основании уровня Кр и/или диуреза (табл. 1).

Риск развития ОПП повышается как в присутствии факторов риска ОПП (критическое состояние больного, сепсис, шок, травмы и ожоги, кардиохирургические и большие хирургические вмешательства, нефротоксичные и рентгенконтрастные препараты, отравления) [20-24], так и при наличии состояний, повышающих восприимчивость пациента к факторам риска ОПП (дегидратация, пожилой возраст, женский пол, негроидная раса, острые и хронические заболевания, сахарный диабет, рак, анемия, проводимая терапия) [25-33]. Пациенты с риском развития ОПП нуждаются в тщательном контроле уровня Кр и диуреза, при этом частота и длительность мониторинга определяется индивидуально в зависимости от степени риска и конкретной клинической ситуации.

Причина ОПП должна быть установлена во всех случаях, когда это возможно. Пациенты с ОПП должны наблюдаться в течение 3 месяцев для оценки степени восстановления функции почек, повторного эпизода ОПП или ухудшения течения имевшей место прежде ХБП.

1. Диагностические критерии и классификация хронической болезни почек

Определение. Под ХБП следует понимать наличие любых маркеров, связанных с повреждением почек, которые сохраняются в течение более трех месяцев вне зависимости от нозологического диагноза.

Современные международные рекомендации предлагают классифицировать ХБП с учетом категории СКФ (таб. 2) и уровня альбуминурии (таб. 3), поскольку СКФ и определение экскреции альбумина с мочой имеют самостоятельное диагностическое и прогностическое значение. Кроме того, новые рекомендации предполагают деление 3 стадии ХБП по уровню СКФ на стадии 3а и 3б, поскольку почечный и сердечно-сосудистый прогнозы не одинаковы в группах лиц с ХБП 3 стадии с СКФ от 59 до 45 мл/мин/1,73 м² и от 44 до 30 мл/мин/1,73 м². Если в подгруппе лиц с СКФ от 59 до 45 мл/мин/1,73 м² весьма высоки сердечно-сосудистые риски при умеренных темпах прогрессирования ХБП, то у пациентов с уровнем СКФ в пределах от 44 до 30 мл/мин/1,73

м2 риск развития ТПН оказывается выше, чем риск летальных сердечно-сосудистых осложнений [13,14].

Таблица 2.

Классификация ХБП по уровню СКФ [13,14]

Стадия	Уровень СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	Описание
C1	>90	Высокая или оптимальная*
C2	60-89	Незначительно сниженная*
C3a	45-59	Умеренно сниженная
C3б	30-44	Существенно сниженная
C4	15-29	Резко сниженная
C5	<15	Терминальная почечная недостаточность (Д/Т)**

Примечание: * в отсутствии признаков повреждения почек категории СКФ C1 или C2 не удовлетворяют критериям ХБП. **Если пациент получает заместительную почечную терапию следует указывать ее вид – диализ (Д) и трансплантация (Т).

Основанием для введения классификации ХБП по уровню альбуминурии послужили убедительные данные о том, что риски общей и сердечно-сосудистой смертности, развития ТХПН, острого повреждения почек и прогрессирования ХБП существенно отличаются в зависимости от уровня экскреции альбумина с мочой в любом диапазоне СКФ [4,34]. Анализ имеющихся данных о взаимосвязях между рСКФ, альбуминурией и исходами ХБП в общей популяции, среди пациентов высокого риска и с диагностированной ХБП (всего более миллиона человек) подтвердил ассоциацию низкого уровня СКФ и повышенной мочевого экскреции альбумина с повышением общей и сердечно-сосудистой смертности, которая не зависела от основных сердечно-сосудистых факторов риска и возраста [35]. Таким образом, расчет СКФ и определение экскреции альбумина с мочой имеют самостоятельное диагностическое и прогностическое значение.

Таблица 3.

Классификация ХБП по уровню альбуминурии [13,14]

Категория	Ал/Кр мочи		СЭА (мг/24 час)	Описание
	мг/ммоль	мг/г		
A1	<3	<30	<30	Норма или незначительно повышена
A2	3-30	30-300	30-300	Умеренно повышена
A3	>30	>300	>300	Значительно повышена*

Примечание: СЭА – скорость экскреции альбумина, Ал/Кр – отношение альбумин/креатинин, *включая нефротический синдром (экскреция альбумина обычно >2200 мг/24 час [А/Кр>2200 мг/г; >220 мг/ммоль])

В случае сохранной или повышенной СКФ, а также у больных с ее начальным снижением ($60 \leq \text{СКФ} < 90$ мл/мин/1,73 м²) для диагноза ХБП необходимо присутствие

признаков повреждения почек (альбуминурия ≥ 30 мг/сут или отношение альбумин/креатинин в моче (А/Кр) ≥ 30 мг/г [≥ 3 мг/ммоль], изменение осадка мочи, электролитные нарушения, структурные и морфологические изменения, трансплантация почки в анамнезе). При СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² ХБП диагностируется даже при отсутствии маркеров повреждения почек (таб. 5).

Диагностическими критериями ХБП являются: признаки почечного повреждения, выявленные при лабораторном или инструментальном исследовании, и/или снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² (таб. 4).

Таблица 4.

Диагностические критерии ХБП* [13,14]

Маркеры почечного повреждения (один или больше)	Альбуминурия [скорость экскреции альбумина с мочой ≥ 30 мг/24 час, отношение Ал/Кр мочи ≥ 30 мг/г (≥ 3 мг/ммоль)] Изменения мочевого осадка Канальцевая дисфункция Гистологические изменения Структурные изменения при визуализирующих методах исследования Трансплантация почки в анамнезе
Снижение СКФ	СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² (категории СКФ 3а-5)

Примечание: *если они сохраняются более 3 месяцев; СКФ – скорость клубочковой фильтрации, Ал/Кр – отношение альбумин/креатинин

Введение понятия ХБП ни в коем случае не отменяет использование современной нозологической классификации болезней почек, основанной на морфологических изменениях в почках. В диагностическом заключении следует указывать нозологическую форму заболевания с описанием особенностей клинического течения и морфологических изменений (если проводилась биопсия), стадию ХБП как по уровню СКФ, так и альбуминурии (таб. 5).

Таблица 5.

Примеры диагностических заключений с учетом категорий СКФ и альбуминурии

Клиническая ситуация	Диагноз	Комментарий
Пациент 56 л., 10 лет СД 2 типа, контролируемая АГ, ХСН, НвА1с 8.5%, Алс 22 г/л, 6 месяцев СЭБ 4- 6 г/сут, рСКФ 52 мл/мин/1.73м ²	Сахарный диабет 2 типа. Диабетическая нефропатия. Нефротический синдром. Артериальная гипертония 3 ст., риск 4. Целевой НвА1с <8.0%. ХБП С3а А3.	Показана консультация и наблюдение нефролога, эндокринолога, кардиолога. Сердечно-сосудистый риск и риск ТХПН очень высокий
Пациент 72 л., леченная АГ (АД <140/90 мм рт ст), А/Кр 50 мг/ммоль >3 мес, рСКФ 65 мл/мин/1.73м ²	Гипертоническая болезнь 2 ст, риск 3. ХБП С2 А2.	Наблюдение кардиолога/терапевта. Риск ТХПН умеренный

Пациентка 62 л, анамнез хр. пиелонефрита, А/Кр 0.25 мг/ммоль, ЛУ-2-3 п/зр, рСКФ 82 мл/мин/1.73м ² , по УЗИ деформация ЧЛС, синусные кисты	Хр. пиелонефрит вне обострения. ХБП С2 А2.	Наблюдение терапевта. Сердечно-сосудистый риск и риск ТХПН низкий
Пациент 42 л, морфологически подтвержденный мезангиокапиллярный ХГН, АГ (160/110 мм рт ст) Алс 24 г/л, рСКФ 10 мл/мин/1.73м ²	Мембранопролиферативный гломерулонефрит. Нефротический синдром. Артериальная гипертония 3ст, риск 4. ХБП 5д (постоянный гемодиализ с 12.05.2010)	Наблюдение и лечение у нефролога диализного центра. Сердечно-сосудистый риск и риск ТХПН очень высокий.
Пациентка 38 лет, диагностирован поликистоз почек, отягощенный семейный анамнез, А/Кр 250 мг/ммоль, рСКФ 29 мл/мин/1.73м ²	Поликистозная болезнь взрослых. ХБП С4 А2	Наблюдение и лечение у нефролога Сердечно-сосудистый риск и риск ТХПН очень высокий

*Примечание: СЭБ – суточная экскреция белка, Ал/Кр – отношение альбумин/креатинин, * включая нефротический синдром (экскреция альбумина обычно >2200 мг/24 час [А/Кр>2200 мг/г; >220 мг/ммоль]), СКФ – скорость клубочковой фильтрации.*

В 2007 г были внесены изменения в МКБ-10 термин «хроническая почечная недостаточность» был заменен на термин «хроническая болезнь почек» (код N18). Коды N18.1–N18.5 были присвоены стадиям ХБП, а код N18.9 предназначен для обозначения ХБП с неуточненной стадией (табл. 6), что позволит статистически достоверно оценить распространенность ХБП при условии, что соответствующие коды будут учитываться во всех случаях, когда эта патология будет фигурировать в диагнозе [2].

Таблица 6.

Соответствие стадий ХБП кодировке МКБ-10 (с изменениями от октября 2007 г.) [2,14].

Стадии ХБП	Код МКБ-10
С1	N 18.1
С2	N 18.2
С3а	N 18.3
С3б	
С4	N 18.4
С5	N 18.5
Стадия не уточнена	N 18.9

Внедрение в реальную клиническую практику ключевых подходов к диагностике ХБП имело важные последствия. За десять лет, прошедших с момента введения концепции ХБП, значительно повысилась осведомленность и настороженность врачей различных специальностей в отношении ХБП как значимой проблемы здравоохранения.

После введения в практику автоматического репортирования лабораториями рСКФ, количество первичных обращений к нефрологам по поводу ХБП (рСКФ<60 мл/мин/1,73 м²) увеличилось на 68,4% (95% ДИ, 65.7%-71.2%), особенно среди пациентов с более выраженной дисфункцией почек, женского пола, среднего и старшего возраста, наличием АГ, СД 2 типа и других сопутствующих заболеваний [36].

Использование категорий СКФ и альбуминурии позволяет стратифицировать больных ХБП по риску почечных исходов (снижение СКФ, прогрессирование альбуминурии, ОПП, ТХПН) и других осложнений (сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность, эндокринные и метаболические нарушения, лекарственная токсичность) (таб. 7).

Таблица 7.

Комбинированный риск сердечно-сосудистых событий и терминальной почечной недостаточности у больных ХБП в зависимости от категории СКФ и альбуминурии [13]

				Альбуминурия**		
				A1	A2	A3
				Норма или незначительно повышена <30 мг/г <3 мг/ммоль	Умеренно повышена 30-300 мг/г 3-30 мг/ммоль	Значительно повышена >300 мг/г >30 мг/ммоль
Категории СКФ (мл/мин/1,73м ²)	C1	Высокая или оптимальная	≥90	Низкий*	Умеренный	Высокий
	C2	Незначительно снижена	60-89	Низкий*	Умеренный	Высокий
	C3a	Умеренно снижена	45-59	Умеренный	Высокий	Очень высокий
	C3b	Существенно снижена	30-44	Высокий	Очень высокий	Очень высокий
	C4	Резко снижена	15-29	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий
	C5	Почечная недостаточность	<15	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий

Примечание: *низкий риск – как в общей популяции, в отсутствие признаков повреждения почек категории СКФ C1 или C2 не удовлетворяют критериям ХБП. **Альбуминурия – определяется отношение альбумин/креатинин в разовой (предпочтительно утренней) порции мочи, СКФ – рассчитывается по формуле СКD-EPI.

3. Методы оценки функции почек

3.1. Скорость клубочковой фильтрации и клиренс креатинина

Согласно современным рекомендациям с целью диагностики и классификации ХБП необходимо рассчитывать СКФ по формуле СКD-EPI, в которой используются элементарные демографические параметры (пол, возраст, раса, Кр сыворотки). Расчет

СКФ по этой формуле дает более точные результаты в сравнении с другими формулами, сопоставимые с данными, полученными при оценке клиренса $^{99m}\text{Tc-DTPA}$, в том числе и при сохранной функциональной способности почек [37]. Показатель может быть рассчитан автоматически и представлен в лабораторном отчете. Нужный вариант формулы выбирается в зависимости от расы, пола и уровня Кр сыворотки пациента, что позволяет преодолеть влияние различий в мышечной массе лиц разного возраста и пола и ошибку, связанную с активацией канальцевой секреции креатинина на поздних стадиях ХБП (таб. 8).

В качестве альтернативного маркера функционального состояния почек и сердечно-сосудистого риска в последние годы рассматривается цистатин С, особенно при нормальной и незначительно сниженной СКФ у пожилых и больных СД. Разработаны формулы для расчета СКФ на основании цистатина С.

Измерение 24-часового клиренса Кр (проба Реберга-Тареева) в настоящее время рекомендуется использовать в особых клинических ситуациях: беременность, крайние значения возраста и размеров тела, тяжелая белково-энергетическая недостаточность, заболевания скелетных мышц, параплегия и тетраплегия, вегетарианская диета, быстро меняющаяся функция почек, оценка функции почек перед назначением нефротоксичных препаратов..

Таблица 8.

Формула СКД-ЕРІ, 2009 г, модификация 2011 г.*

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

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

Для расчета СКФ по формуле СКД-ЕРІ можно воспользоваться калькуляторами, представленными в интернете (http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm, http://nkdep.nih.gov/professionals/gfr_calculators/index.htm), специальными приложениями для мобильных телефонов (QxMDCalculator), номограммами (приложение 4).

3.2. Экскреция белка с мочой

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.

Методы определения экскреции альбумина с мочой

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

Альтернативным методом количественной оценки протеинурии служит измерение отношения белок/Кр или Ал/Кр в произвольном образце мочи. Предпочтительна первая утренняя порция мочи, поскольку она лучше коррелирует с 24-часовой экскрецией белка (СЭА).

Выделяют три категории альбуминурии: А1 – отношение А/Кр <30 мг/г (<3 мг/ммоль) - норма или незначительное повышение; А2 – отношение А/Кр 30-300 мг/г (3-30 мг/ммоль) - умеренное повышение; А3 – отношение А/Кр >300 мг/г (>30 мг/ммоль) – значительное повышение (таб. 3).

Использование терминов «нормоальбуминурия», «микроальбуминурия» и «макроальбуминурия» в настоящее время представляется нежелательным.

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

4. 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 СКD-EPI и определить отношение Ал/Кр в моче (табл. 3). При выявлении патологического значения хотя бы одного из показателей, необходимо повторить исследование через 3 мес. ХБП диагностируется в случае подтверждения патологического значения хотя бы одного из них.

Алгоритм определения нарушения функции почек [13]

- Определить уровень Кр сыворотки и рассчитать СКФ по формуле СКД-ЕРІ. Если $r\text{СКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$, повторить исследование через 3 месяца или ранее.
- В случайной порции мочи определить отношение Ал/Кр. Если отношение $\text{Ал/Кр} > 30 \text{ мг/г}$ ($> 3 \text{ мг/ммоль}$), повторить исследование через 3 месяца или ранее.
- Выполнить визуализирующие исследования для уточнения наличия почечного повреждения
- Если значения $\text{СКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ и/или отношение $\text{Ал/Кр} > 30 \text{ мг/г}$ ($> 3 \text{ мг/ммоль}$) сохраняются, по крайней мере, 3 месяца:
 - диагностируется ХБП
 - показано лечение в соответствии с рекомендациями
 - если $\text{СКФ} < 30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ или быстро снижается или отношение $\text{Ал/Кр} > 300 \text{ мг/г}$ ($> 30 \text{ мг/ммоль}$), пациента следует направить к нефрологу
- Если оба исследования отрицательные, то их следует повторять ежегодно

5. Принципы ведения больных с ХБП и сердечно-сосудистой патологией.

Несмотря на снижение сердечно-сосудистой летальности в последние десятилетия, ССЗ остаются основной причиной заболеваемости, смерти и инвалидизации как в развитых, так и в развивающихся странах. ССЗ являются самой частой причиной смерти при ХБП, а последняя является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии и смерти.

Заболевания сердца и почек имеют общие «традиционные» факторы риска (гипертонию, сахарный диабет, ожирение, дислипидемию и др.), а при их сочетании действуют и «нетрадиционные» почечные факторы (гипергидратация, анемия, нарушения фосфорно-кальциевого обмена, системное воспаление и гиперкоагуляция), которые также могут оказывать влияние на риск развития и патогенез ССЗ.

По данным многочисленных проспективных исследований даже незначительное снижение функции почек ассоциировано с увеличением риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смерти. Было показано, что распространенность ССЗ в популяции больных со сниженной функциональной способностью почек на 64% выше, чем у лиц с сохранной функцией. Выявлена независимая обратная связь между снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) $< 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ и увеличением риска смерти, сердечно-сосудистых событий и госпитализации [38]. В исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) частота новых сердечно-сосудистых событий

составила 4.8% у больных со 2 стадией ХБП и возростала почти вдвое при 3-4 стадиях [39]. Риск развития сердечно-сосудистых событий у пациентов на диализе или у реципиентов почечного трансплантата в десятки раз выше, чем в общей популяции. При ТХПН частота выявления гипертрофии миокарда левого желудочка и ишемической болезни сердца составляет соответственно около 75 и 40%. Более половины смертей при ТХПН связаны с ССЗ [40,41].

В свою очередь, вероятность развития почечной дисфункции у больных с сердечно-сосудистой патологией значительно выше, чем в популяции. Было показано, что сочетание любых двух факторов сердечно-сосудистого риска приводит к вероятности снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин в 3.7 раза большей, чем при сохранной функции почек, а более трети больных, перенесших инфаркт миокарда, соответствуют критериям ХБП 3-5 стадии [42-44]. При сердечной недостаточности уровень летальности обратно пропорционален СКФ, которая является таким же значимым прогностическим фактором, как и величина фракции выброса левого желудочка или функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA[45].

По данным различных популяционных регистров и исследований распространенность почечной патологии составляет 10-13%, достигая в группах высокого риска 20%. При этом рост числа больных с почечной патологией в последние годы происходит за счет их вторичного поражения в рамках АГ и СД. Смерть, обусловленная сердечно-сосудистыми заболеваниями, в 10-20 раз чаще встречается среди больных с ХБП, чем в популяции, а вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений в 25-100 раз выше, чем риск ТХПН [46-48].

На стадии ТХПН частота выявления гипертрофии левого желудочка и ИБС составляет около 75% и 40% соответственно, а примерно у половины пациентов с ТХПН развивается инфаркт миокарда в течение двух лет от начала диализа [49].

Даже незначительное снижение функциональной способности почек ассоциируется с повышенным сердечно-сосудистым риском независимо от других факторов риска. Почечная дисфункция ассоциируется также с более частым развитием осложнений и повышением риска сердечно-сосудистой смерти при остром коронарном синдроме, инфаркте миокарда, фибринолитической терапии, чрескожном вмешательстве на коронарных артериях и аорто-коронарном шунтировании.

Важнейшим положением, определяющим тактику ведения больных с ХБП, должно стать признание ХБП независимым фактором риска развития ССЗ и эквивалентом ИБС по риску осложнений, а пациентов с ХБП следует относить к группе высокого риска. Соответственно, пациенты с ХБП и ИБС, сердечной недостаточностью, имеющие высокий

риск осложнений, должны получать лечение по поводу кардиальной патологии в полном объеме в соответствии с национальными и международными рекомендациями, если нет противопоказаний (таб. 9). В тоже время при проведении терапии, особенно сердечной недостаточности, следует строго контролировать состояние больных и мониторировать СКФ и уровень калия сыворотки крови.

Следует иметь в виду, что при СКФ <60 мл/мин/1.73 м² (СКФ категории 3а-5) сывороточные уровни тропонина и натрийуретических пептидов могут быть повышены и должны оцениваться с учетом функционального состояния почек и клинической картины (IV).

Таблица 9

Терапевтические стратегии у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями и ХБП [17].

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
Пациентов с ХБП следует относить к группе высокого риска ССЗ	I	A
При лечении ИБС у больных ХБП следует исходить из существующих рекомендаций при отсутствии противопоказаний*	I	A
Антитромботическая терапия может назначаться больным ХБП с высоким риском ССО, если не повышен риск кровотечения*	2	B
Лечение СН при ХБП следует проводить в том же объеме, что и у пациентов без ХБП*	2	A
При болях в грудной клетке больные ХБП должны обследоваться так же, как и пациенты без ХБП	1	B

*Примечание: ССО – сердечно-сосудистые осложнения; СН – сердечная недостаточность
необходима коррекция дозы препаратов с учетом СКФ.

5.1. Артериальная гипертензия

Наблюдательные исследования свидетельствуют о наличии прямой взаимосвязи между АГ и ХБП/ТХПН. В международных рекомендациях ESH-ESC 2013 г. по АГ был изменен почечный раздел [16], сформулированы новые целевые уровни АД у больных с ХБП (таб. 10). Так, в рубриках «Поражение органов-мишеней» и «Ассоциированные клинические состояния» исключены диагностические критерии по Кр сыворотки, а критерии по расчетной СКФ заменены на категорию ХБП. При этом ХБП разделена по рубрикам в зависимости от уровня СКФ: пациенты с ХБП и СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м² (3 стадии) относятся к имеющим поражение органов-мишеней, а пациенты с ХБП и СКФ <30 мл/мин/1,73 м² (ХБП 4-5 стадий) – ассоциированные клинические состояния.

Анализ результатов исследований, в которых больные ХБП были рандомизированы для достижения более низкого (<125-130 мм рт. ст.) и более высокого (<140 мм рт. ст.)

целевого уровня систолического АД, не выявил различий между группами по риску развития почечной недостаточности или смерти.

С позиций доказательной медицины у пациентов с диабетической и недиабетической нефропатией уровень целевого систолического АД составляет <140 мм рт. ст. (IIaB), а при наличии явной протеинурии можно рассматривать достижение целевого уровня АД <130 мм рт. ст. при условии мониторинга динамики СКФ (IIbB). Целевой уровень диастолического АД составляет <90 мм рт. ст. для всех пациентов, а для больных с СД следует рассматривать уровни между 80 и 85 мм рт. ст. (IA), которые обычно хорошо переносятся и безопасны.

Таблица 10.

Изменения диагностических критериев поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний в рекомендациях по артериальной гипертензии ESH-ESC

	2007 [50]	2013 [16]
Поражение органов-мишеней (почечный раздел)		
Незначительное повышение Кр сыворотки	Мужчины: 115-133 мкмоль/л (1,3-1,5 мг/дл); Женщины: 107-124 мкмоль/л (1,2-1,4 мг/дл)	Нет
Низкая СКФ или клиренс Кр	<60 мл/мин/1,73 м ² <60 мл/мин/1,73 м ²	ХБП с рСКФ 30-60 мл/мин/1,73 м ²
Микроальбуминурия	30-300 мг/24 час или А/Кр в моче: ≥ 22 мг/г (у мужчин) или ≥ 31 мг/г (у женщин)	30-300 мг/24 час или А/Кр 30-300 мг/г, 3,4-34 мг/ммоль (преимущественно в утренней разовой порции мочи)
Ассоциированные клинические состояния. Заболевания почек.		
Почечная недостаточность	Кр сыворотки >133 мкмоль/л у мужчин, >124 мкмоль/л у женщин	ХБП с рСКФ <30 мл/мин/1,73 м ²
Протеинурия	> 300 мг/24 час	> 300 мг/24 час

Примечания: Кр – креатинин, А/Кр – отношение альбумин/креатинин в моче, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

Расчет СКФ и определение МАУ у больных АГ являются доступными, воспроизводимыми маркерами поражения органов-мишеней с высокой прогностической значимостью, выгодным соотношением «стоимость-эффективность» [16]. В соответствии с новыми рекомендациями всем больным АГ рекомендуется измерение Кр сыворотки и расчет СКФ (IB), оценка белка в моче с использованием тест-полоски (IB). МАУ следует оценивать в разовой порции мочи по отношению А/Кр (IB).

Микроальбуминурия является доказанным предиктором развития почечных и сердечно-сосудистых осложнений (ССО), а ее снижение, по данным рандомизированных клинических исследований, признается терапевтической целью кардио-

нефропротективной стратегии. Однако, в настоящее время, мы не располагаем данными исследований, сравнивающих режимы более или менее агрессивного снижения протеинурии в отношении почечных или сердечно-сосудистых исходов. Убедительно показано, что блокаторы РААС более эффективны в снижении альбуминурии по сравнению с плацебо или другими антигипертензивными препаратами у больных с диабетической и недиабетической нефропатией, ССЗ, а также эффективны в предотвращении МАУ.

Достижение целевого АД обычно требует использования комбинированной терапии. В исследовании ACCOMPLISH (Avoiding cardiovascular Events through combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) комбинация ингибитора АПФ с блокатором кальциевых каналов по сравнению с комбинацией ингибитора АПФ с тиазидным диуретиком была более эффективна в отношении предотвращения удвоения Кр сыворотки, но менее эффективна в отношении профилактики протеинурии [51].

В исследовании ADVANCE (Actionin Diabetes and Vascular Disease: Preterax and MR Controlled Evaluation) у больных с сахарным диабетом добавление фиксированной комбинации периндоприла 4мг/индапамида 1,25 мг к обычной антигипертензивной терапии ассоциировалось как со снижением общей и сердечно-сосудистой смертности, коронарных осложнений, так и со снижением почечных осложнений (на 21%; $p < 0,0001$), в основном за счет снижения риска развития МАУ (на 21%; $p < 0,0001$), замедления прогрессирования МАУ до макроальбуминурии (на 31%, $p = 0,0074$). Эффект лечения не зависел от уровня исходного АД. На основании результатов исследования ADVANCE фиксированная комбинация Нолипрел-Форте получила новое показание для применения: у пациентов с АГ и сахарным диабетом 2 типа для снижения риска развития микрососудистых осложнений (со стороны почек) и макрососудистых осложнений от сердечно-сосудистых заболеваний [52].

Комбинация двух блокаторов РААС, хотя и более эффективна в снижении протеинурии, не рекомендуется. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, особенно в комбинации с блокаторами РААС, не рекомендуются при ХБП со СКФ < 30 мм/мин/1.73 м², учитывая риск снижения функции почек и гиперкалиемии [53,54]. Основные терапевтические стратегии у больных АГ с ХБП суммированы в таблице 11.

Таблица 11.

Терапевтические стратегии у больных артериальной гипертонией и ХБП [16].

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
Следует рассматривать снижение систолического АД <140 мм рт. ст.	IIa	B
Целевое диастолическое АД <90 мм рт. ст. для всех больных, <85 мм рт. ст. при СД	I	A
При наличии явной протеинурии можно рассмотреть снижение систолического АД <130 мм рт. ст. при условии мониторинга изменений рСКФ	IIb	B
Блокаторы РААС более эффективны в снижении альбуминурии, чем другие антигипертензивные препараты, и показаны пациентам с АГ при наличии микроальбуминурии или явной протеинурии	I	A
Достижение целевого АД обычно требует комбинированной терапии, рекомендуется комбинировать блокаторы РААС с другими антигипертензивными препаратами	I	A
Комбинация двух блокаторов РААС, хотя потенциально более эффективна в снижении протеинурии, не рекомендуется	III	A
Антагонисты альдостерона не могут быть рекомендованы при СКФ <30 мл/мин/1.73 м ² , особенно в комбинации с блокатором РААС, учитывая риск ухудшения функции почек и гиперкалиемии	III	C

В некоторых исследованиях было показано, что регресс признаков поражения органов-мишеней на фоне антигипертензивной терапии отражает снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности и позволяет оценить эффективность избранной терапевтической стратегии. Такая лекарственно обусловленная ассоциация была выявлена в отношении регресса признаков ГЛЖ по данным ЭКГ и ЭхоКГ, протеинурии и МАУ [55-59]. Представляется целесообразным мониторировать выраженность изменений органов-мишеней на фоне проводимой терапии, выбрав наиболее информативные и доступные методы исследования (табл. 12).

Таблица 12.

Изменение состояния органов-мишеней на фоне терапии: чувствительность, время и прогностическое значение.

Маркер ПОМ	Чувствительность к изменениям	Время изменения	Прогностическое значение изменений
ГЛЖ/ЭКГ	Низкая	Среднее (>6 месяцев)	Да
ГЛЖ/ЭХО	Средняя	Среднее (>6 месяцев)	Да
ГЛЖ/МРТ	Высокая	Среднее (>6 месяцев)	Нет данных
рСКФ	Средняя	Очень медленно (годы)	Нет данных
Протеинурия	Высокая	Быстро (недели-месяцы)	Среднее
Толщина интима-медиа сонной артерии	Очень низкая	Медленно (>12 месяцев)	Нет
СРПВ	Высокая	Быстро (недели-месяцы)	Ограниченные данные
Лодыжечно-плечевой индекс	Низкая	Нет данных	Нет данных

Примечание: ПОМ – поражение органов мишеней, СРПВ – скорость распространения пульсовой волны.

В исследовании HOT (Hypertension Optimal Treatment) было показано, что прием аспирина ассоциировался со значимым снижением сердечно-сосудистых событий, в том числе и риска смерти, эта связь была особенно заметной у пациентов с АГ и рСКФ <45 мл/мин/1.73 м², при этом риск кровотечений был значительно ниже, чем положительные сердечно-сосудистые эффекты [60]. Таким образом, сохраняют свою силу рекомендации ESH-ESC 2007 г.: низкие дозы аспирина показаны пациентам с контролируемой АГ и анамнезом сердечно-сосудистых осложнений (ССО), о назначении его следует подумать так же у пациентов с АГ и сниженной функцией почек или высоким сердечно-сосудистым риском [50].

5.2. Нарушения липидного обмена

ХБП рассматривается как независимый фактор риска развития ССЗ и как эквивалент ИБС по риску осложнений. В соответствии с национальными рекомендациями по кардиоваскулярной профилактике 2011 г. и диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза 2012 г. пациенты с ХБП

(определяемой по СКФ <60 мл/мин/1,73 м²) относятся к категории очень высокого риска развития смертельных ССО, что предполагает соответствующую тактику достижения целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) для данной категории риска [19,61]. Однако представляется, что разделение больных ХБП на категории высокого (СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м²) и очень высокого (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²) риска в большей степени отражает современные представления о различном прогнозе больных в зависимости от уровня СКФ. Современные международные рекомендации по сердечно-сосудистой профилактике и лечению дислипидемий предлагают в качестве целевых уровни ХС-ЛПНП $<2,5$ ммоль/л для больных ХБП с СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м² и $<1,8$ ммоль/л для больных ХБП с СКФ <30 мл/мин/1,73 м² [17,18].

Вторичный анализ, анализ подгрупп и мета-анализ результатов крупных статиновых исследований демонстрируют эффективность и безопасность терапии статинами в отношении снижения риска основных сердечно-сосудистых осложнений в популяции больных с ХБП 1-3 стадии. Данные об эффективности и безопасности липидмодифицирующей терапии у больных ХБП 4 стадии до недавнего времени отсутствовали. Достижение целевого уровня ХС-ЛПНП у большинства пациентов очень высокого риска возможно при использовании высоких доз статинов или комбинированной гиполипидемической терапии, что объясняет настороженность в отношении риска развития миопатии и обосновывает применение комбинированной терапии низкими дозами статина и эзетимиба у больных с тяжелыми нарушениями функции почек.

В рандомизированном исследовании SHARP (Study of Heart and Renal Protection) у больных ХБП комбинированная терапия симвастатином 20 мг и эзетимибом 10 мг по сравнению с плацебо приводила к снижению уровня ХС-ЛПНП на 0,85 ммоль/л и соответствующему снижению риска основных атеросклеротических осложнений на 17% [62]. На основании результатов исследования SHARP Министерство Здравоохранения и социального развития Российской Федерации зарегистрировало новое показание для препарата ИНЕДЖИ (симвастатин/эзетимиб) в дозе 20/10 мг – профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХБП.

Рекомендации по липидмодифицирующей терапии у больных ХБП суммированы в таблице 13.

Таблица 13.

Рекомендации по проведению липидмодифицирующей терапии у пациентов с умеренной и тяжелой ХБП (стадии 2-4, СКФ 15-89 мл/мин/1,73 м²) [17,19]

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
ХБП является эквивалентом ИБС по сердечно-сосудистому риску, поэтому в этой группе пациентов снижение уровня ХС-ЛПНП является основной целью терапии	I	A
Снижение уровня ХС-ЛПНП способствует снижению риска развития ССЗ у пациентов с ХБП	IIa	B
Следует рассмотреть назначение статинов для замедления прогрессирования почечной дисфункции и предотвращения развития ТХПН, требующей проведения диализа	IIa	C
Так как статины оказывают положительное влияние на протеинурию (>300 мг/день), их назначение следует рассмотреть пациентам с ХБП 2-4 стадии	IIa	B
При умеренной и тяжелой ХБП статины в качестве монотерапии или в комбинации с другими лекарственными препаратами показаны для достижения уровня ХС-ЛПНП <2,5 ммоль/л при СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м ² и <1,8 ммоль/л при СКФ <30 мл/мин/1,73 м ²	IIa	C

5.3. Метаболический синдром и сахарный диабет 2-го типа.

Основываясь на результатах многочисленных популяционных исследований, можно с уверенностью говорить о существовании тесной связи кардиоренальных взаимодействий и обменных нарушений, а также о ведущей роли обменных нарушений в сочетании с АГ в формировании постоянно увеличивающейся популяции больных с сердечно-сосудистой и почечной патологией.

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что именно сердечно-сосудистые факторы риска являются ключевыми с точки зрения формирования предрасположенности к стойкому ухудшению функции почек. Скринингу на наличие умеренной альбуминурии подлежат те же лица, у которых необходим прицельный поиск ССЗ, особенно страдающие метаболическим синдромом (МС). МС увеличивает вероятность развития ХБП не менее чем в 2,6 раза, однако и каждая из его составляющих ассоциируется с повышенным риском развития альбуминурии и снижения СКФ, сочетание же пяти компонентов увеличивает риск почти в 6 раз. Патогенетической основой развития сочетанного повреждения сердечно-сосудистой системы и почек при метаболическом

синдроме является инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, активация симпатической нервной системы и РААС, гиперурикемия и развитие эндотелиальной дисфункции, что приводит к стойкой вазоконстрикции и активации тромбогенеза [63,64].

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, является самостоятельным ФР необратимого ухудшения функции почек: увеличение индекса массы тела (ИМТ) на 10% обуславливает увеличение вероятности стойкого уменьшения СКФ в 1,27 раза, что связано с развитием относительной олигонефронии при ожирении [65]. Патогенетические механизмы поражения органов-мишеней при ожирении реализуются через воздействие адипокинов и, прежде всего, лептина на миокард, сосудистую стенку и почечную ткань с развитием генерализованной эндотелиальной дисфункции.

Неуклонный рост популяции больных СД 2-го типа во всем мире, недостаточный, в большинстве случаев, контроль АГ и компенсации диабета, делает диабетическую нефропатию в настоящее время первой по частоте причиной развития терминальной хронической почечной недостаточности (ТХПН).

Сочетание СД и АГ повышает риск развития ИБС в 2–4 раза, инсульта – в 2–3 раза, полной потери зрения – в 10–25 раз, уремии – в 15–20 раз и гангрены нижних конечностей – в 20 раз в сравнении с пациентами, не страдающими АГ. При неконтролируемой АГ (САД > 140 мм рт. ст.) функция почек прогрессивно ухудшается, а снижение СКФ может достигать 13% в год [66].

Частота сердечно-сосудистых событий на 100 человеко-лет среди пациентов без диабета и ХБП составила 14.1, при наличии ХБП - 35.7, а при сочетании ХБП и СД – 49 случаев. При застойной ХСН частота событий возрастает еще более драматически - с 8.6 до 30.7 при наличии ХБП и до 52.3 случаев на 100 человеко-лет в случае сочетания ХБП и СД [67].

У пациентов с ХБП и диабетом контроль гликемии является частью нефро- и кардиопротективной стратегии, наравне с антигипертензивной и гиполипидемической терапией, с целью предупреждения сердечно-сосудистых осложнений и замедления прогрессирования ХБП.

Для предупреждения и замедления прогрессирования макро- и микрососудистых осложнений диабета, в том числе и диабетической нефропатии, согласно национальному руководству по СД [68], у пациентов рекомендуется поддерживать гликированный гемоглобин на индивидуально выбранном уровне с учетом возраста, ожидаемой продолжительности жизни, наличия тяжелых осложнений и риска развития тяжелых гипогликемических состояний (таб. 14).

Таблица 14.

Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA1c [68]

	Возраст		
	Молодой	Средний	Пожилой и/или ОПЖ < 5 лет
Нет тяжелых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии	<6,5 %	<7,0 %	<7,5 %
Есть тяжелые осложнения и/или риск тяжелой гипогликемии	<7,0 %	<7,5 %	<8,0 %

Примечание: ОПЖ-ожидаемая продолжительность жизни

При назначении сахароснижающей терапии больным СД с диабетической нефропатией необходима оценка функции почек и, при необходимости, коррекция дозы препаратов при СКФ <60 мл/мин/1.73 м² (табл. 15). Необходимо также помнить о повышении риска развития гипогликемии при инсулинотерапии по мере прогрессирования заболевания почек, что требует снижения дозы инсулина.

Таблица 15.

Применение сахароснижающих препаратов при ХБП [13,68,69]

Препарат	Умеренная ХБП		Тяжелая ХБП	ТХПН
	СКФ (мл/мин/1.73 м ²)			
	45-60	30-45	15-30	<15 или диализ
Метформин	Коррекции дозы не требуется	Коррекция дозы	Нежелательно, но возможно при стабильной СКФ	Не показан
Глибенкламид	Не показан			
Гликлазид и гликлазид МВ	Коррекции дозы не требуется		Коррекция дозы	Не показан
Глимепирид	Коррекции дозы не требуется		Коррекция дозы	
Гликвидон	Коррекции дозы не требуется			
Глипизид и глипизид ГИТС	Коррекции дозы не требуется			
Репаглинид	Коррекции дозы не требуется		Коррекция дозы	
Натеглинид	Коррекции дозы не требуется		Коррекция дозы	
Пиоглитазон	Коррекции дозы не требуется			

Росиглитазон	Коррекции дозы не требуется	
Ситаглиптин	Коррекции дозы не требуется	Коррекция дозы
Вилдаглиптин	Коррекции дозы не требуется	Коррекция дозы
Саксаглиптин	Коррекции дозы не требуется	Коррекция дозы
Линаглиптин	Коррекции дозы не требуется	
Эксенатид	Коррекции дозы не требуется	Не показан
Лираглутид	Коррекции дозы не требуется, применять с осторожностью	Не показан
Акарбоза	Коррекции дозы не требуется	Не показан
Инсулины*	Коррекция дозы не требуется	

*Примечание: *при прогрессировании ХБП снижается потребность в инсулине, что может привести к гипогликемии*

Гиперурикемия, не являясь признанным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений, выступает как маркер риска АГ, дислипидемии, снижения СКФ, избыточного применения мочегонных препаратов в популяции. Концентрация мочевины в сыворотке крови достоверно коррелирует со степенью выраженности абдоминального ожирения и триглицеридемией, а у пациентов с АГ и гиперурикемией чаще отмечается ГЛЖ. Вместе с тем определяется сильная независимая связь уровня мочевины с риском развития сердечно-сосудистой патологии у женщин в сравнении с мужчинами, у представителей черной расы в сравнении с белой, а также у больных с АГ или застойной сердечной недостаточностью в сравнении с общей популяцией.

Кроме того, гиперурикемия является одним из наиболее распространенных факторов риска развития почечного повреждения. Повреждающее действие повышенных уровней мочевины связано, по-видимому, с инициацией эндотелиальной дисфункции и хронического системного воспаления, замедлением окислительного метаболизма, адгезией тромбоцитов, нарушением реологии крови и агрегации [70,71].

В настоящее время недостаточно данных, чтобы определенно высказаться в пользу назначения препаратов, снижающих содержание мочевины в сыворотке крови у пациентов с симптомной или бессимптомной гиперурикемией с целью затормозить прогрессирование или предотвратить развитие ХБП.

5.4. Хроническая сердечная недостаточность

Распространенность нарушения функции почек при ХСН по данным различных исследований колеблется от 25 % до 60 %. Сочетание ХСН и ХБП описывается термином «хронический кардиоренальный синдром 2-го типа».

Нарушенная функция почек является важнейшим предиктором неблагоприятного прогноза у больных с ХСН, даже более значимым, чем тяжесть СН и фракция выброса

левого желудочка (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 [72,73].

У больных с ХСН, особенно при уже имеющихся признаках почечной дисфункции, нередко прогрессирующее нарастание сывороточного Кр наблюдают после назначения блокаторов РААС 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 (НПВС).

Как уже указывалось выше, у пациентов с ХСН и ХБП проводимая терапия должна соответствовать требованиям современных рекомендаций [13], однако необходим тщательный контроль функции почек, а лечение следует начинать с назначения минимальных доз препаратов (табл. 16).

Алгоритм назначения блокаторов РААС (ИАПФ и БРА) пациентам с ХСН и риском ухудшения функции почек:

- Противопоказаны при двухстороннем стенозе почечных артерий, беременности, анамнезе ангионевротического отека
- Оценить функциональное состояние почек (рСКФ) и уровень калия в сыворотке крови
- Назначение блокаторов РААС требует особой осторожности, если уровень калия >5.0 ммоль/л, уровень креатинина >221 мкмоль/л (>2.5 мг/дл) или рСКФ <30 мл/мин/1.73 м² или САД <90 мм рт.ст.
- Начинать лечение с минимальных доз (табл. 16)
- Удвоение дозы следует проводить не ранее, чем через 2 недели при амбулаторном ведении пациентов; более быстрое увеличение дозы возможно у больных в стационаре при тщательном мониторинговании состояния больного и функции почек
- Следует стремиться к достижению целевых или, по крайней мере, максимально

переносимых доз препаратов (табл. 16)

- Контроль сывороточных уровней мочевины, креатинина, калия следует проводить через 1-2 недели после начала терапии и через 1-2 недели после последнего повышения дозы, после чего – 1 раз в 4 месяца
- **При ухудшении функции почек или развитии гиперкалиемии**
 - При назначении блокаторов РААС следует ожидать некоторого ухудшения функции почек и повышения уровня калия; если изменения незначительны и бессимптомны, никаких изменений терапии не требуется
 - Повышение уровня креатинина менее, чем на 50% от исходного или до уровня <266 мкмоль/л (3 мг/дл), снижение рСКФ до 25 мл/мин/1.73 м², повышение калия до ≤5.5 ммоль/л допустимо
 - При повышении уровней мочевины, креатинина или калия следует оценить возможность отмены нефротоксичных (прежде всего НПВС, аминогликозидов) и калийсодержащих и калийсберегающих препаратов, при отсутствии признаков застоя – уменьшения дозы диуретиков
 - Если уровни креатинина и калия превышают указанные выше значения несмотря на изменения в терапии, следует уменьшить дозу блокатора РААС в 2 раза и оценить уровни креатинина и калия через 1-2 недели
 - При повышении уровня калия >5.5 ммоль/л, креатинина более, чем на 100% или >310 мкмоль/л (3.5 мг/дл), снижении рСКФ <20 мл/мин/1.73 м² блокаторы РААС следует отменить и направить пациента на консультацию к нефрологу
 - Уровни креатинина и калия следует мониторировать до их стабилизации

Таблица 16.

Дозирование болезнь-модифицирующих препаратов при сердечной недостаточности и после инфаркта миокарда с коррекцией по СКФ [74,75].

Препарат	Начальная доза (мг)	Целевая доза (мг)	Коррекция дозы (%) по СКФ (мл/мин/1.73 м ²)		
			>50	10-50	<10
ИАПФ					
• Каптоприл	6.25 мг x 3 p/сут	50 мг x 3 p/сут	100	75	50
• Эналаприл	2.5 мг x 2 p/сут	10-20 мг x 2 p/сут	100	75-100	50
• Лизиноприл	2.5-5.0 мг/сут	20-35 мг/сут	100	50-75	25-50
• Рамиприл	2.5 мг/сут	5 мг/сут	100	50-75	25-50
• Трандолаприл	0.5 мг/сут	4 мг/сут	100	50-100	50
БРА			Коррекции дозы не требуется		
• Кандесартан	4-8 мг/сут	32 мг/сут			
• Валсартан	40 мг x 2 p/сут	160 мг x 2 p/сут			
• Лозартан	50 мг/сут	150 мг/сут			

Бета-блокаторы • Бисопролол	1.25 мг/сут	10 мг/сут	100	75	50
• Карведилол	3.125 мг x 2 р/сут	25-50 мг x 2 р/сут	Коррекции дозы не требуется		
• Метопролол (CR/XL)	12.5-25 мг/сут	200 мг/сут			
• Небиволол	1.25 мг/сут	10 мг/сут	100	100	50
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов • Эплеренон	25 мг/сут	50 мг/сут	Не показан при СКФ <50 мл/мин/1.73 м ²		
• Спиринолактон	25 мг/сут	25-50 мг/сут	Не показан при СКФ <30 мл/мин/1.73 м ²		

Алгоритм назначения диуретиков пациентам с ХСН и риском ухудшения функции почек:

- Оценить функциональное состояние почек (рСКФ) и уровень калия в сыворотке крови
- Назначение диуретиков требует особой осторожности, если уровень креатинина >221 мкмоль/л (>2.5 мг/дл) или рСКФ <30 мл/мин/1.73 м², поскольку может привести к ухудшению функции почек (или не дать диуретического эффекта)
- Комбинация с ИАПФ или БРА может привести к гипотонии
- Комбинация с другими диуретиками (петлевые+тиазидные) повышает риск гиповолемии, гипотонии, гипокалиемии и ухудшения функции почек
- Комбинация с НПВС уменьшает диуретический эффект
- Начинать лечение с минимальных доз (табл. 17)
- Контроль сывороточных уровней мочевины, креатинина, калия следует проводить через 1-2 недели после начала терапии и после повышения дозы
- ***При ухудшении функции почек***
 - Исключить гиповолемию/дегидратацию
 - Отменить нефротоксичные препараты
 - Воздержаться от назначения антагонистов минералокортикоидных рецепторов
 - При использовании комбинации петлевого и тиазидного диуретика, отменить тиазидный диуретик
 - При необходимости – уменьшить дозу ИАПФ/БРА

Алгоритм назначения антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМР) пациентам с ХСН и риском ухудшения функции почек:

- Оценить функциональное состояние почек (рСКФ) и уровень калия в сыворотке крови

- Назначение АМР требует особой осторожности, если уровень калия >5.0 ммоль/л, уровень креатинина >221 мкмоль/л (>2.5 мг/дл) или рСКФ <30 мл/мин/1.73 м²
- Начинать лечение с минимальных доз (табл. 16,17)
- Повышение дозы, если необходимо, следует начинать через 4-8 недель от начала терапии
- Контроль сывороточных уровней креатинина и калия следует проводить через 1 и 4 недели после начала терапии или повышения дозы, затем – на 8 и 12 неделе, через 6, 9 и 12 месяцев, после чего – 1 раз в 4 месяца
- Если уровень калия >5.5 ммоль/л, уровень креатинина >221 мкмоль/л (>2.5 мг/дл) или рСКФ <30 мл/мин/1.73 м², следует уменьшить дозу в 2 раза и контролировать уровни калия и креатинина
- Следует избегать комбинации с калийсодержащими и калийсберегающими диуретиками (амилорид, триамтерен) и нефротоксичными препаратами (НПВС); некоторые заменители соли содержат значительное количество калия
- Комбинация АМР одновременно с ИАПФ и БРА противопоказана
- При повышении уровня калия >6.0 ммоль/л, креатинина >310 мкмоль/л (3.5 мг/дл), снижении рСКФ <20 мл/мин/1.73 м² препарат следует отменить и направить пациента на консультацию к нефрологу

Таблица 17

Дозирование диуретиков при острой и хронической сердечной недостаточности (с сохранной и сниженной фракцией выброса) с коррекцией по СКФ [74,75]

Препарат	Начальная доза (мг)		Обычная доза (мг)		Коррекция дозы (%) по СКФ (мл/мин/1.73 м ²)		
					>50	10-50	<10
Петлевые					Коррекции дозы не требуется		
• Фуросемид	20-40 мг		40-240 мг				
• Буметанид	0.5-1.0 мг		1-5 мг				
• Торасемид	5-10 мг		10-20 мг				
Тиазидные					Не рекомендуется при СКФ <30 мл/мин/1.73 м ²		
• Гидрохлортиазид	25 мг		12.5-100 мг				
• Метолазон	2.5 мг		2.5-10 мг		Коррекции дозы не требуется		
• Индапамид	2.5 мг		2.5-5 мг		Не эффективен при СКФ <10 мл/мин/1.73 м ²		
Калийсберегающие	+ИАПФ/ БРА	-ИАПФ/ БРА	+ИАПФ/ БРА	-ИАПФ/ БРА	Не показан при		

• Спиринолактон/ эплеренон	12.5-25	50	50	100-200	СКФ <30 мл/мин/1.73 м ² /<50 мл/мин/1.73 м ²		
• Амилорид	2.5	5	5-10	10-20	100	50	0
• Триамтерен	25	50	100	200	Не рекомендуется при СКФ <50 мл/мин/1.73 м ²		

У трети больных с острой сердечной недостаточностью (ОСН) и в 25-70% случаев острой декомпенсации ХСН (ОЛХСН) развивается ОПП, сочетанное повреждение сердца и почек описывается термином острый кардиоренальный синдром 1-го типа (ОКРС) [76].

Установлено, что у больных с ОДХСН развитие ОПП ассоциируется с более продолжительной госпитализацией и большей частотой повторных госпитализаций по поводу ХСН, прогрессированием ХБП, повышением риска сердечно-сосудистой и общей смертности.

Нарушение функции почек лимитирует назначение этой популяции больных блокаторов РААС и АМР, а нарастающая уремия и гипергидратация могут привести к необходимости проведения ЗПТ. Среди пациентов, начинающих лечение программным гемодиализом, 33% имеют диагноз ХСН, смертность у этих пациентов значительно выше, чем у больных с ТХПН без признаков ХСН. Проведение диализа при тяжелой сердечной недостаточности, особенно у пожилых пациентов с наличием других сопутствующих заболеваний, представляет сложную задачу и не всегда приводит к улучшению качества и увеличению продолжительности жизни.

5.5. Острый коронарный синдром

Нарушение функции почек встречается у 30-40% пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), а при кардиогенном шоке у 70% пациентов [77]. Снижение СКФ < 60 мл/мин является независимым предиктором (OR 2.13, 95% CI 1.7-2.6) смерти от ОИМ, рецидива ИМ, развития сердечной недостаточности, инсульта и кровотечений при ОКС как с подъемом сегмента ST (ОКСп ST), так и без подъема сегмента ST (ОКСбпST) и ОКС [78].

Результаты объединенного анализа регистров больных с ОКС в рамках исследований группы TIMI (TIMI 11A и B, TIMI 12, OPUS-TIMI 16 и TACTICS-TIMI18) свидетельствуют о том, что снижение СКФ ассоциировано с повышением 30-дневной (OR 1.19, 95% CI 1.12-1.27, p<0.001) и 6-месячной (OR 1.16, 95% CI 1.11-1.22, p<0.001) смертности [79].

Пациенты с ОКС и ИМ, имеющие нарушение функции почек, часто не получают адекватную терапию [80,81], что объясняется как отсутствием данных о клинических исследованиях в этой популяции, так и высоким риском осложнений, прежде всего кровотечений и дальнейшего ухудшения функции почек. Есть данные, что у больных ХПН часто развиваются кровотечения вследствие передозировки антитромботических препаратов, дозы которых, при преимущественно почечном путем выведения, нуждаются в коррекции с учетом функционального состояния почек (таб. 18) [82-84].

Таблица 18.

Начальные дозы антитромботических препаратов при ХБП[80]
(рСКФ <60 мл/мин/1.73 м²)

Препарат	Рекомендации
Аспирин	Изменения дозы не требуется
Клопидогрель	Изменения дозы не требуется
Прасугрель	Изменения дозы не требуется. Нет опыта применения при ТХПН/диализе
Трисагрелор	Изменения дозы не требуется. Нет опыта применения при ТХПН/диализе
Эноксапарин	Не требуется изменения болюсной дозы. После тромболизиса при ККр <30 мл/мин вводится обычная доза п/к 1 раз/сут
Нефракционированный гепарин	Не требуется изменения болюсной дозы
Фондупаринукс	Изменения дозы не требуется. Нет опыта применения при ТХПН/диализе
Бивалирудин	<ul style="list-style-type: none"> ▪ При СКФ 30-59 мл/мин начальную скорость введения следует снизить до 1.4 мг/кг/час. Болюсная доза не требует изменения ▪ При СКФ <30 мл/мин и у пациентов на диализе противопоказан
Абциксимаб	Рекомендации отсутствуют. Тщательная оценка риска кровотечения
Эптифибатид	<ul style="list-style-type: none"> ▪ При СКФ ≥30, но <50 мл/мин в/в болюсная доза – 180 мкг, затем непрерывная инфузия в дозе 1.0 мкг/кг/мин ▪ При СКФ <30 мл/мин противопоказан
Тирофибан	При СКФ <30 мл/мин инфузионная доза снижается до 50%

Примечание: ТХПН – терминальная хроническая почечная недостаточность, ККр – клиренс креатинина, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, п/к – подкожное введение, в/в – внутривенное введение.

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

6. Ведение пациентов с хронической болезнью почек

6.1. Определение и методы выявления прогрессирования ХБП

Необходимо оценивать уровень СКФ и альбуминурии не реже одного раза в год у пациентов с ХБП, чаще следует мониторировать функцию почек у больных с высоким риском прогрессирования и в тех случаях, когда величины этих показателей следует учитывать при назначении терапии (таб. 19). При этом следует иметь в виду, что небольшие изменения СКФ встречаются достаточно часто и не всегда указывают на прогрессирующее течение заболевания.

Таблица 19.

Мониторирование функции почек по уровню СКФ и альбуминурии [13].

				Альбуминурия*		
				A1	A2	A3
				Норма или незначительно повышена	Умеренно повышена	Значительно повышена
				<30 мг/г <3 мг/ммоль	30-300 мг/г 3-30 мг/ммоль	>300 мг/г >30 мг/ммоль
СКФ (мл/мин/1.73 м ²)	Стадия 1	Высокая или оптимальная	≥90	1 при ХБП+	1	2
	Стадия 2	Незначительно снижена	60-89	1 при ХБП+	1	2
	Стадия 3а	Умеренно снижена	45-59	1	2	3
	Стадия 3б	Существенно снижена	30-44	2	3	3
	Стадия 4	Резко снижена	15-29	3	3	4+
	Стадия 5	Почечная недостаточность	<15	4+	4+	4+

Комментарии: СКФ-скорость клубочковой фильтрации; окраска ячеек: зеленый-низкий риск (в отсутствие признаков повреждения почек категории СКФ C1 или C2 не удовлетворяют критериям ХБП), желтый-средний риск, оранжевый-высокий риск, красный-очень высокий риск. Цифры в ячейках указывают частоту контроля СКФ и альбуминурии в год.

**Альбуминурия – определяется отношение альбумин/креатинин в разовой (предпочтительно утренней) порции мочи, СКФ – рассчитывается по формуле СКD-EPI.*

Прогрессирование ХБП определяется при наличии хотя бы одного из следующих признаков:

- Снижение уровня СКФ на категорию или больше (≥90 [C1] → 60–89 [C2] → 45–59 [C3a] → 30–44 [C3b] → 15–29 [C4] → <15 [C5] мл/мин/1.73 м²). Не вызывающее сомнений снижение рСКФ определяется как снижение категории СКФ в сочетании со снижением рСКФ не менее, чем на 25% от предыдущего значения

- Под быстрым прогрессированием следует понимать стабильное снижение рСКФ более, чем на 5 мл/мин/1.73 м²/год (физиологическое снижение СКФ с возрастом составляет около 1 мл/мин/1.73 м²/год)
- Чем чаще мониторируется уровень сывороточного Кр и чем дольше период наблюдения, тем выше вероятность выявления прогрессирования ХБП

Пациентам с прогрессирующим течением ХБП необходима коррекция проводимой терапии, а также дополнительное обследование для выявления обратимых причин ухудшения функции почек. При необходимости показана консультация специалиста.

Больные ХБП со скоростью СКФ >30 мл/мин/1.73 м² (категории С1-3) в большинстве случаев должны находиться под наблюдением терапевтов, а наблюдение нефролога показано всем больным со СКФ <30 мл/мин/1.73 м² (категории С4-5) (таб. 20).

Таблица 20.

Алгоритм наблюдения пациентов с ХБП [13].

				Альбуминурия		
				А1	А2	А3
				Норма или незначительно повышена <30 мг/г <3 мг/ммоль	Умеренно повышена 30-300 мг/г 3-30 мг/ммоль	Значительно повышена >300 мг/г >30 мг/ммоль
СКФ (мл/мин/1.73 м ²)	Стадия 1	Высокая или оптимальная	≥90		Наблюдение терапевта	Консультация/наблюдение нефролога
	Стадия 2	Незначительно снижена	60-89		Наблюдение терапевта	Консультация/наблюдение нефролога
	Стадия 3а	Умеренно снижена	45-59	Наблюдение терапевта	Наблюдение терапевта	Наблюдение нефролога
	Стадия 3б	Существенно снижена	30-44	Наблюдение терапевта	Наблюдение терапевта	Наблюдение нефролога
	Стадия 4	Резко снижена	15-29	Консультация / наблюдение нефролога	Консультация / наблюдение нефролога	Наблюдение нефролога
	Стадия 5	Почечная недостаточность	<15	Наблюдение нефролога	Наблюдение нефролога	Наблюдение нефролога

Комментарии: СКФ-скорость клубочковой фильтрации; окраска ячеек: зеленый-низкий риск (в отсутствие признаков повреждения почек категории СКФ С1 или С2 не удовлетворяют критериям ХБП), желтый-средний риск, оранжевый-высокий риск, красный-очень высокий риск. Цифры в ячейках указывают частоту контроля СКФ и альбуминурии в год. Альбуминурия – отношение альбумин/креатинин в разовой (предпочтительно утренней) порции мочи, СКФ – рассчитывается по формуле СКD-EPI.

Консультация нефролога необходима пациентам в следующих ситуациях (1В):

- Развитие ОПП или подтвержденное снижение СКФ
- Постоянная выраженная альбуминурия (Ал/Кр>300 мг/г или 30 мг/моль или экскреция альбумина с мочой >300 мг/сут
- Прогрессирование ХБП
- Появление эритроцитарных цилиндров или эритроцитов >20 в поле зрения в моче
- ХБП и артериальная гипертония, рефрактерная к терапии 4-я и более антигипертензивными препаратами
- Стойкие изменения уровня калия в сыворотке крови
- Нефролитиаз с частым образованием и/или большим количеством конкрементов
- Наследственные заболевания почек

Пациентов с прогрессирующим течением ХБП и риском развития ТХПН в течение года 10-20% и выше необходимо своевременно направлять к нефрологу для подготовки к началу заместительной почечной терапии, чтобы уменьшить число поздних обращений (под поздним обращением следует понимать обращение менее, чем за год до начала заместительной почечной терапии). (1В).

6.2. Профилактика прогрессирования ХБП

Модификация образа жизни. Пациентам с ХБП следует рекомендовать активный образ жизни и физические нагрузки с учетом имеющихся ССЗ и толерантности (по крайней мере 30 мин физических упражнений 5 раз в неделю), снижение веса до оптимальных величин (ИМТ 20-25 кг/м²), и прекращение курения (1D).

Всем больным ХБП рекомендуется консультация диетолога, а также обучение в рамках образовательных программ соответственно тяжести заболевания и необходимости ограничения поваренной соли, фосфатов, калия и белка в рационе (1В).

Рекомендуется ограничение в диете натрия для взрослых с ХБП до <90 ммоль (<2 г/сутки), что соответствует 5 г поваренной соли, если нет противопоказаний (1С).

Рекомендуется снижение содержания белка в пище до 0.8 г/кг/сутки как пациентам с СД (1С), так и без СД (1В) и СКФ <30 мл/мин/1.73 м² (категория С4-С5), не желательна высокобелковая диета (рекомендуемое содержание белка в пище 41.3 г/кг/сутки) для пациентов с риском прогрессирования ХБП (1С).

6.3. Применение медикаментозных препаратов и безопасность при ХБП

Дозирование лекарственных препаратов у пациентов с ХБП следует корректировать с учетом уровня СКФ (IA), при необходимости точного дозирования препарата из-за его высокой токсичности или узкого терапевтического окна и в ситуациях, когда использование расчетных формул, включающих в себя сывороточный КР, противопоказано, рекомендуется использовать методы оценки функции почек, базирующиеся на определении концентрации цистатина С или клиренса СКФ. (IC).

Пациентам со СКФ < 60 мл/мин/1.73 м² (категории СКФ С3а-С5) с тяжелыми интеркуррентными заболеваниями и высоким риском развития острого почечного повреждения (ОПП) показана временная отмена потенциально нефротоксичных препаратов и препаратов с почечным путем выведения, к которым относятся блокаторы РААС (ИАПФ, БРА, ингибиторы альдостерона, прямые ингибиторы ренина), диуретики, НПВС, метформин, препараты лития, дигоксин и др. (табл. 21). (IC).

Таблица 21

Особенности назначения медикаментозных препаратов больным ХБП [13].

Препараты	Рекомендации по применению
<p>Антигипертензивные/ кардиологические</p> <ul style="list-style-type: none"> • Блокаторы РААС (ИАПФ, БРА, антагонисты альдостерона, прямые ингибиторы ренина) 	<ul style="list-style-type: none"> • Избегать при подозрении на стеноз почечной артерии • Начинать с более низких доз при СКФ < 45 мл/мин/1,73 м² • Контроль СКФ и калия сыворотки крови через неделю после начала терапии или увеличения дозы • Временная отмена при интеркуррентных заболеваниях, плановом в/в введении рентгенконтрастных препаратов, подготовке к колоноскопии, перед большими оперативными вмешательствами • Не отменять при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м², если нет противопоказаний (нефропротективный эффект)
<ul style="list-style-type: none"> • Дигоксин 	<ul style="list-style-type: none"> • Уменьшить дозу с учетом плазменных концентраций
<p>Обезболивающие</p> <ul style="list-style-type: none"> • Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) 	<ul style="list-style-type: none"> • Избегать назначения при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² • Нежелателен длительный прием при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² • Не применять вместе с препаратами лития • Избегать назначения на фоне приема блокаторов РААС
<ul style="list-style-type: none"> • Опиаты 	<ul style="list-style-type: none"> • Уменьшить дозу при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² • Назначать с осторожностью при СКФ < 15 мл/мин/1,73 м²
<p>Антибиотики</p> <ul style="list-style-type: none"> • Пенициллин 	<ul style="list-style-type: none"> • Риск кристаллурии при СКФ < 15 мл/мин/1,73 м² и назначении высоких доз • Бензилпенициллин нейротоксичен при СКФ < 15 мл/мин/1,73 м² и назначении высоких доз (максимально 6 г/сут)

<ul style="list-style-type: none"> Аминогликозиды 	<ul style="list-style-type: none"> Уменьшить дозу и/или увеличить интервал между приемами при СКФ <60 мл/мин/1,73 м² Контроль сывороточной концентрации Избегать одновременного приема ототоксичных препаратов (фуросемид)
<ul style="list-style-type: none"> Макролиды 	<ul style="list-style-type: none"> Уменьшить дозу на 50% при СКФ <30 мл/мин/1,73 м²
<ul style="list-style-type: none"> Фторхинолоны 	<ul style="list-style-type: none"> Уменьшить дозу на 50% при СКФ <15 мл/мин/1,73 м²
<ul style="list-style-type: none"> Тетрациклины 	<ul style="list-style-type: none"> Уменьшить дозу при СКФ <45 мл/мин/1,73 м²; может усилить уремию
<ul style="list-style-type: none"> Противогрибковые 	<ul style="list-style-type: none"> Избегать назначения амфотерицина при СКФ <60 мл/мин/1,73 м² Уменьшить поддерживающую дозу флуконазола на 50% при СКФ <45 мл/мин/1,73 м² Уменьшить дозу флуцитозина при СКФ <60 мл/мин/1,73 м²
<p>Гипогликемические препараты</p> <ul style="list-style-type: none"> Препараты сульфонилмочевины 	<ul style="list-style-type: none"> Избегать назначения препаратов с почечным путем выведения (глибурид/глибенкламид) Дозу препаратов, метаболизирующихся в печени, возможно следует уменьшить при СКФ <30 мл/мин/1,73 м² (гликлазид, гликвидон)
<ul style="list-style-type: none"> Инсулин 	<ul style="list-style-type: none"> Частично выводится почками, может возникнуть необходимость в снижении дозы при СКФ <30 мл/мин/1,73 м²
<ul style="list-style-type: none"> Метформин 	<ul style="list-style-type: none"> Предлагается избегать назначения при СКФ <30 мл/мин/1,73 м², но следует оценить соотношение риск/польза при стабильной СКФ
<p>Липидснижающие</p> <ul style="list-style-type: none"> Статины 	<ul style="list-style-type: none"> Нет признаков токсичности при приеме симвастатина 20 мг/сут или комбинации симвастатина 20 мг/эзетимиба 10 мг/сут при СКФ <30 мл/мин/1,73 м² и у пациентов на диализе В других исследованиях со статинами токсичность также отсутствовала у пациентов с СКФ <15 мл/мин/1,73 м² и на диализе
<ul style="list-style-type: none"> Фенофибрат 	<ul style="list-style-type: none"> Повышает креатинин сыворотки ~ на 0,13 мг/дл (12 мкмоль/л)
<p>Химиотерапевтические</p> <ul style="list-style-type: none"> Цисплатин 	<ul style="list-style-type: none"> Уменьшить дозу при СКФ <60 мл/мин/1,73 м² Избегать назначения при СКФ <30 мл/мин/1,73 м² Уменьшить дозу при СКФ <60 мл/мин/1,73 м²
<ul style="list-style-type: none"> Мелфалан 	<ul style="list-style-type: none"> Уменьшить дозу при СКФ <60 мл/мин/1,73 м²
<ul style="list-style-type: none"> Метотрексат 	<ul style="list-style-type: none"> По возможности избегать назначения при СКФ <30 мл/мин/1,73 м²
<p>Антикоагулянты</p> <ul style="list-style-type: none"> Низкомолекулярные гепарины 	<ul style="list-style-type: none"> Уменьшить дозу на 50% при СКФ <30 мл/мин/1,73 м² Попытаться заменить на нефракционированный гепарин или контролировать содержание анти-фактора Ха в плазме при высоком риске кровотечений

<ul style="list-style-type: none"> • Варфарин 	<ul style="list-style-type: none"> • Повышенный риск кровотечений при СКФ <30 мл/мин/1,73 м² • Использовать низкие дозы и строго контролировать МНО при СКФ <30 мл/мин/1,73 м²
Другие препараты <ul style="list-style-type: none"> • Литий 	<ul style="list-style-type: none"> • Нефротоксичен, может вызвать канальцевую дисфункцию при длительном приеме даже в терапевтической дозе • Контроль СКФ, электролитов, концентрацию лития каждый месяц или чаще, если изменяется доза или состояние пациента ухудшается • Избегать одновременного приема НПВС • Гидратация при интеркуррентных заболеваниях • Оценка соотношения риск/польза в особых ситуациях

Примечание: ИАПФ-ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; БРА-блокатор рецепторов ангиотензина; ХБП-хроническая болезнь почек; СКФ-скорость клубочковой фильтрации; НПВС-нестероидные противовоспалительные средства; РААС-ренин-ангиотензин-альдостероновая система; Кр-креатинин.

Всем пациентам, принимающим потенциально нефротоксичные препараты, независимо от уровня СКФ и наличия ХБП, необходимо проводить регулярный контроль уровня СКФ, электролитов и сывороточной концентрации препарата (IA).

Всем пациентом с ХБП следует разъяснить недопустимость приема каких-либо препаратов, в том числе и биологических добавок и трав, без предварительной консультации с врачом (IB).

6.4. Проведение визуализирующих исследований при ХБП

При решении вопроса о необходимости проведения визуализирующих исследований с применением рентгенконтрастных препаратов необходимо тщательно взвесить диагностическую и терапевтическую ценность ожидаемых результатов и риск развития ОПП.

Исследования с внутривенным введением йодсодержащих рентгенконтрастных препаратов у пациентов со СКФ<30мл/мин/1.73 м² (категории СКФ С3а-С5) должны проводиться с учетом клинических рекомендаций по ОПП [15]:

- Избегать применения высокоосмолярных препаратов (IB)
- Использовать минимально возможную дозу рентгенконтрастного препарата
- Отмена потенциально нефротоксичных препаратов до и после исследования (IC)
- Адекватная гидратация пациента с использованием физиологического раствора до, во время и после проведения исследования (IA)
- Оценка СКФ через 48-96 часов после исследования(IC)

Применение гадолиний-содержащих контрастных препаратов при СКФ <15мл/мин/1.73 м² (категория СКФ С5) не рекомендуется и допустимо только при невозможности заменить его другими методами исследования (IV). Для пациентов со СКФ <30мл/мин/1.73 м² (категории СКФ С4-С5) рекомендуется использовать гадолиниевые препараты на основе макроциклических хелатных комплексов (IV).

Пациенты с ХБП входят в группу высокого риска развития ОПП (IA) и требуют особой осторожности при проведении исследований и назначении препаратов, которые могут вызвать ухудшение функции почек.

7. Приложения

Приложение 1. 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 IIa: Данные исследований и мнения экспертов склоняются в сторону полезности и эффективности выполнения процедур.

Класс IIb: 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 A: данные основаны на результатах многоцентровых, рандомизированных, клинических исследований.

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

Уровень доказанности C: данные основаны на общем согласии экспертов.

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

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	Двойнослепое, 3 года	Гипертоническая нефропатия и протеинурия N=1094 (афро-американцы), исходная СКФ 20-65 мл/мин на 1,73 м ²	Амлодипин 5-10 мг/сут Рамиприл 2,5-10 мг/сут Метопролол асукинат 50-200 мг/сут Целевой уровень среднего АД в ≤ 92 ммрт.ст. или 102-107 ммрт.ст.	Преимущество ИАПФ по сравнению с АК и недостаточная эффективность ББ по сравнению с ИАПФ и АК в отношении замедления прогрессирования почечной недостаточности 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 одноцентровое, 3 года	Недиабетическое нарушение функции почек, N=301, 18-70 лет, креатинин сыворотки 133-398 мкмоль/л или СКФ 20-70 мл/мин на 1,73 м ²	Трандалоприл 4 мг/сутки Лозартан 100 мг/сутки Трандалоприл 4 мг/сутки + лозартан 100 мг/сутки	Комбинированная терапия лозартаном и трандалоприлом безопасна и замедляет прогрессирование недиабетической почечной недостаточности сопоставимо с монотерапией лозартаном или трандалоприлом.
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, креатинин 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 почечной недостаточности
NEPHROS	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 ББ	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 клиренс креатинина 20-70 мл/мин) и АГ N=352	Рамиприл 1,25-5 мг/сутки Плацебо	ИАПФ замедляет прогрессирования почечной недостаточности.
REIN-2 Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease	Рандомизированно ооткрытое, 3 года	Недиабетическая нефропатия (протеинурия ≥ 1 г/сут и клиренс креатинина <70 мл/мин) N=338	Все пациенты получали терапию рамиприлом 2,5-5 мг/сутки Обычный контроль АД: ДАД <90 ммрт.ст. Жесткий контроль АД: < 130/<80 ммрт.ст. путем дополнительного назначения фелодипина 5-10 мг/сутки	У пациентов, получающих ИАПФ, более интенсивный контроль АД с дополнительным назначением дигидропиридинового антагониста кальция не приводит к замедлению прогрессирования нефропатии
PROCOPA	Двойное слепое, 6 месяцев	Первичное заболевание почек, АД >130/85 мм рт.ст., протеинурия >1 г/сут, клиренс креатинина >50 мл/мин, n=119	Атенолол 50 мг/сутки Трандолаприл 2 мг/сутки ВерапамилSR 240 мг/сутки ВерапамилSR 180 мг/сутки+трандолаприл 2 мг/сутки	Преимущество комбинации ИАПФ и недигидропиридинового АК для уменьшения протеинурии
VVANNTT Verapamil versus amlodipine in proteinuric non-diabetic nephropathies treated with trandolapril	Двойное слепое, 12 мес	Недиабетическая нефропатия, протеинурия ≥ 2 г/сут, креатинин < 3 мг/дл или клиренс креатинина ≤ 20 мл/мин, АД > 125/75 мм рт.ст.	Трандолаприл 2 мг/сут+ верапамил 180 мг/сутки Трандолаприл 2 мг/сут+амлодипин 5 мг/сут	Дополнительное назначение дигидропиридиновго АК к ИАПФ не приводит к увеличению антипротеинурического эффекта

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 N=1715	Ирбесартан 75-300 мг/сутки Амлодипин 2,5-10 мг/сутки 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 типа и нефропатия N=1513	Лозартан 50-100 мг/сутки Плацебо	АРА II замедляет прогрессирование нарушения функции и уменьшает риск госпитализаций по поводу сердечной недостаточности

IRMA II Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study II	Двойное слепое, плацебо-контролируемое, 2 года	СД 2 типа, МАУ, АГ N=590	Ирбесартан 150 мг/сут Ирбесартан 300 мг/сутки 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 типа с и без нефропатии, n=3577 Исходно МАУ n= 1140	Рамиприл 10 мг/сут Плацебо	Эффективность ИАПФ в предупреждении развития и прогрессирования нефропатии у больных СД 2 типа
CALM Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria study	Двойное слепое, 24 нед	АГ, СД 2 типа и МАУ N=199	Кандесартан 16 мг Лизиноприла 20 мг 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 типа
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 типа и МАУ N=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 типа, АГ и воспроизводимая МАУ N=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 типа, АГ, без МАУ N=1204	Трандолаприл 2 мг/сутки Верапамил 180 мг/сутки Трандолаприл 2 мг/сутки+ верапамил 180 мг/сутки Плацебо	ИАПФ в монотерапии и в комбинации с АК снижает риск развития МАУ у больных СД 2 типа и АГ
AMADEO Comparison of telmisartan vs losartan in hypertensive type-2 diabetic patients with overt nephropathy.	Двойное слепое, плацебо-контролируемое, 52 недели	СД 2 типа, АГ (АД >130/80 мм рт.ст. на фоне антигипертензивной терапии), диабетическая нефропатия, N=687	Телмисартан 80 мг Лозартан 100 мг дополнительно к антигипертензивной терапии, не включающей ИАПФ или АРА II	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 типа и диабетическая нефропатия N=599	Дополнительно к предшествующей 14 недельной оптимальной антигипертензивной терапии, включавшей лозартан 100 мг/сутки добавлялся алискирен	Преимущество ингибитора ренина по сравнению с плацебо в отношении снижения отношения Ал/Кр

			150-300 мг/сутки или плацебо	
DROP	Двойное слепое, 30 недель	АГ, СД 2 типа, скорость экскреции альбумина с мочой 20-700 мкг/мин N=391	Валсартан 160 мг/сутки Валсартан 320 мг/сутки Валсартан 640 мг/сутки	Независимое от АД преимущество высоких дозы для уменьшения протеинурии независимо от снижения АД
ROADMAP (Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention)	Двойное слепое, плацебо контролируемое, 3,2 года	СД 2 типа + \geq 1 фактор риска, нормаальбуминурия, N=4447	Олмесартан 40 мг/сутки vs плацебо дополнительно к антигипертензивной терапии без ИАПФ или АРА II для достижения целевого АД <130/80 мм рт.ст.	Более позднее развитие МАУ при использовании олмесартана по сравнению с плацебо при достижении контроля АД в обеих группах
ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints)	Двойное слепое, плацебо контролируемое, 32 мес	СД 2 типа + СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² или МАУ, n=8561	Алискирен 300 мг/сутки vs плацебо дополнительно к терапии с включением ИАПФ или АРА II	Дополнительное назначение алискирена к стандартной терапии ИАПФ или АРА II у больных СД с нарушенной функцией почек не улучшает сердечно-сосудистые и почечные исходы. Дополнительное назначение алискирена ассоциировано с повышением риска нежелательных явлений, в т.ч. гиперкалиемии гипотонии
ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation)	Двойное слепое, плацебо контролируемое,	СД 2 типа, n=10 640 (без ХБП - 6125, ХБП 1-2 - 2482, ХБП 3 стадии - 2033)	Фиксированная комбинация периндоприл/индапами vs плацебо дополнительно к текущей терапии независимо от АД	Активное лечение периндоприлом/индапамидом предотвратило 5 крупных сосудистых исходов, 4 почечных событий, 4 сердечно-сосудистые смерти, 8 общих смертей в группе высокого риска и 12, 54, 15 и 8 соответствующих событий в группе очень высокого риска. Снижение частоты нефропатии на 21% в группе активной терапии. Снижение частоты почечных событий на фоне снижения САД < 120 мм рт.ст. Более выраженное снижение абсолютного риска у пациентов с ХБП.

Основные исследования у больных с диабетическим и недиабетическим нарушением функции почек

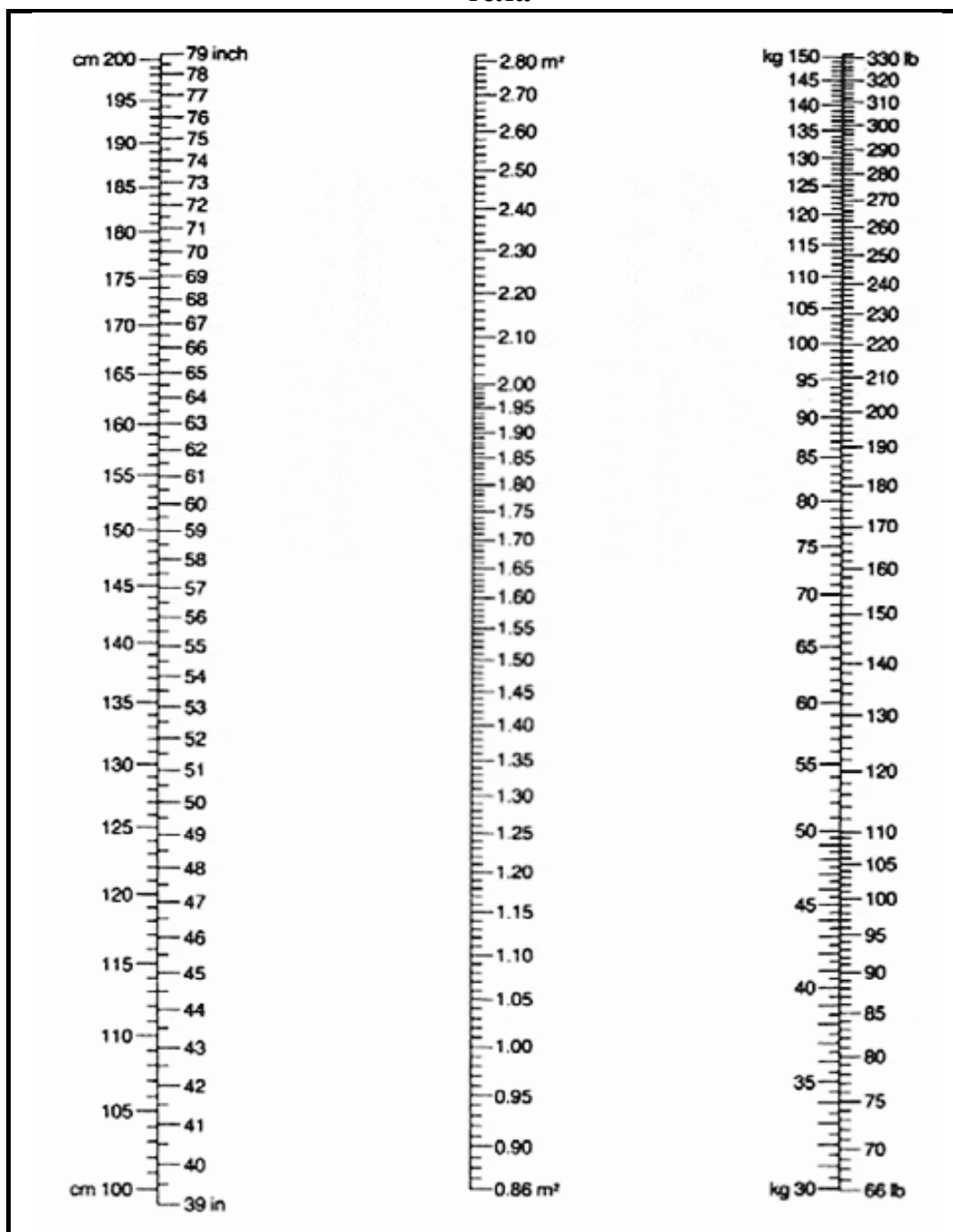
Название исследования	Дизайн, длительность наблюдения	Группа наблюдения	Режимы лечения	Основной результат
AIPRI The Angiotensin-converting-enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study	Двойное слепое, плацебо-контролируемое, 3 года	Недиабетическое и диабетическое нарушение функции почек N=583, исходный уровень креатинина от 1,5 до 4,0 мг/дл и клиренс креатинина (в 24-часовой порции мочи) 30-60 мл/мин.	Беназеприл 10 мг/сут Плацебо	ИАПФ замедляет прогрессирование нарушения функции почек различного происхождения. Антипротеинурический 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 креатинина 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 клиренс креатинина < 70 мл/мин. 724 пациента (86%) имели АГ.	Обычный контроль АД (среднее АД ≤ 107 ммрт.ст. для пациентов ≤ 60 лет и ≤ 113 ммрт.ст. для пациентов > 60 лет) Строгий контроль АД (среднее АД ≤ 92 ммрт.ст. для пациентов ≤ 60 лет и ≤ 98 ммрт.ст. для пациентов > 60 лет).	Протеинурия - независимый фактор риска прогрессирования почечной недостаточности. Преимущество более жесткого контроля АД для замедления прогрессирования протеинурии
ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial)	Двойное слепое, 56 мес	Высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, n=25 620	Рамиприл 10 мг/сутки Телмисартан 80 мг/сутки Рамиприл 10 мг/сутки + телмисартан 80 мг/сутки	Сопоставимые эффекты телмисартана и рамиприла в отношении почечных исходов. Более выраженное снижение протеинурии, но ухудшение других почечных исходов при применении комбинации по сравнению с монотерапией
ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension)	Двойное слепое, 2,9 года	ИСАГ, n=11506	Беназеприл 40 мг/ амлодипин 10 мг Беназеприл 40 мг/ гидрохлортиазида 25 мг	При применении беназеприла/ амлодипина по сравнению с беназеприлом/ гидрохлортиазидом ниже риск удвоения креатинина сыворотки, но реже восстановление нормоальбуминурии/регресса альбуминурии при исходной МАУ/альбуминурии

Приложение 3. Расчет площади поверхности тела взрослого человека*.

Рост

Площадь поверхности
тела

Вес



Для получения площади поверхности тела пациента соедините значения его роста и массы прямой линией, точка пересечения прямой со средней шкалой будет площади поверхности вашего пациента.

*Lentner C. Geigy Scientific Tables: Units of Measurement, Body Fluid, Composition of Body, and Nutrition (8th ed.). Basel, Switzerland: Novartis Medical Education. 1981.

Приложение 4. Номограмма определения стадии ХБП по формуле СКД-ЕРІ (2009 г.), модификация 2011 г.

(http://medpro.ru/groups/khronicheskaya_bolezn_pochek_prilozhenie).

<i>Женщины, европеоидная раса</i>									
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	Возраст, лет							Стадия ХБП	
	20	30	40	50	60	70	80		
40	144	135	125	117	109	102	95	1	
50	134	125	117	109	101	94	88	2	
60	126	118	110	102	95	89	83		
70	108	100	94	87	81	76	71		
80	92	85	80	74	69	65	60		
90	80	74	69	64	60	56	52	3а	
100	70	65	61	57	53	49	46	3б	
110	62	58	54	51	47	44	41		
120	56	52	49	45	42	40	37		
130	51	48	44	41	38	36	33		
140	47	43	40	38	35	33	31		
150	43	40	37	35	32	30	28		
160	40	37	34	32	30	28	26		
170	37	34	32	30	28	26	24		
180	34	32	30	28	26	24	23	4	
190	32	30	28	26	24	23	21		
200	30	28	26	25	23	21	20		
210	29	27	25	23	22	20	19		
220	27	25	23	22	20	19	18		
230	26	24	22	21	19	18	17		
240	24	23	21	20	18	17	16		
250	23	22	20	19	17	16	15		
260	22	21	19	18	17	16	14		5
270	21	20	18	17	16	15	14		
280	20	19	18	16	15	14	13		
290	19	18	17	16	15	14	13		
300	19	17	16	15	14	13	12		
310	18	17	15	14	13	13	12		
320	17	16	15	14	13	12	11		
330	17	15	14	13	12	12	11		
340	16	15	14	13	12	11	10		
350	15	14	13	12	12	11	10		
360	15	14	13	12	11	10	10		
370	14	13	12	12	11	10	9		
380	14	13	12	11	11	10	9		
390	13	13	12	11	10	9	9		
400	13	12	11	11	10	9	9		
410	13	12	11	10	10	9	8		
420	12	11	11	10	9	9	8		
430	12	11	10	10	9	8	8		

<i>Мужчины, европеоидная раса</i>								
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	Возраст, лет							Стадия ХБП
	20	30	40	50	60	70	80	
40	163	152	141	132	123	114	107	1
50	148	138	129	120	112	104	97	
60	138	128	120	111	104	97	90	
70	129	120	112	105	98	91	85	2
80	122	114	106	99	92	86	80	
90	106	98	92	85	80	74	69	
100	93	87	81	75	70	65	61	3а
110	83	77	72	67	63	58	54	
120	75	69	65	60	56	52	49	3б
130	68	63	59	55	51	48	44	
140	62	58	54	50	47	44	41	
150	57	53	49	46	43	40	37	
160	53	49	46	43	40	37	35	
170	49	46	42	40	37	34	32	
180	46	43	40	37	34	32	30	
190	43	40	37	35	32	30	28	4
200	40	37	35	33	30	28	26	
210	38	35	33	31	29	27	25	
220	36	33	31	29	27	25	23	
230	34	32	29	27	26	24	22	
240	32	30	28	26	24	23	21	
250	31	29	27	25	23	22	20	
260	29	27	25	24	22	21	19	
270	28	26	24	23	21	20	18	
280	27	25	23	22	20	19	18	
290	26	24	22	21	19	18	17	
300	25	23	21	20	19	17	16	
310	24	22	21	19	18	17	16	
320	23	21	20	18	17	16	15	5
330	22	20	19	18	17	15	14	
340	21	20	18	17	16	15	14	
350	20	19	18	17	15	14	13	
360	20	18	17	16	15	14	13	
370	19	18	17	15	14	13	13	
380	18	17	16	15	14	13	12	
390	18	17	16	14	14	13	12	
400	17	16	15	14	13	12	11	
410	17	16	15	14	13	12	11	
420	16	15	14	13	12	12	11	
430	16	15	14	13	12	11	10	
440	15	14	13	13	12	11	10	
450	15	14	13	12	11	11	10	
460	15	14	13	12	11	10	10	
470	14	13	12	12	11	10	9	
480	14	13	12	11	11	10	9	
490	14	13	12	11	10	10	9	
500	13	12	12	11	10	9	9	

<i>Женщины, монголоидная раса</i>								
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	Возраст, лет							Стадия ХБП
	20	30	40	50	60	70	80	
40	151	141	132	123	114	107	99	1
50	141	131	122	114	106	99	92	
60	133	124	115	107	100	93	87	2
70	113	105	98	92	85	80	74	
80	96	90	84	78	73	68	63	3а
90	83	78	72	68	63	59	55	
100	73	68	64	59	55	52	48	3б
110	65	61	57	53	49	46	43	
120	59	55	51	48	44	41	39	
130	53	50	46	43	40	38	35	
140	49	46	42	40	37	34	32	4
150	45	42	39	36	34	32	29	
160	42	39	36	34	31	29	27	
170	39	36	34	31	29	27	25	
180	36	34	31	29	27	25	24	
190	34	31	29	27	25	24	22	
200	32	30	28	26	24	22	21	
210	30	28	26	24	23	21	20	
220	28	26	25	23	21	20	19	
230	27	25	23	22	20	19	18	
240	25	24	22	21	19	18	17	
250	24	23	21	20	18	17	16	
260	23	22	20	19	17	16	15	5
270	22	21	19	18	17	16	14	
280	21	20	18	17	16	15	14	
290	20	19	18	16	15	14	13	
300	19	18	17	16	15	14	13	
310	19	17	16	15	14	13	12	
320	18	17	16	15	14	13	12	
330	17	16	15	14	13	12	11	
340	17	16	15	14	13	12	11	
350	16	15	14	13	12	11	11	
360	16	15	14	13	12	11	10	
370	15	14	13	12	11	11	10	
380	15	14	13	12	11	10	10	
390	14	13	12	11	11	10	9	
400	14	13	12	11	10	10	9	
410	13	12	12	11	10	9	9	
420	13	12	11	10	10	9	8	
430	13	12	11	10	9	9	8	

Мужчины, монголоидная раса

Креатинин сыворотки, мкмоль/л	Возраст, лет								Стадия ХБП
	20	30	40	50	60	70	80		
40	172	160	149	139	130	121	113	1	
50	157	146	136	127	118	110	103		
60	145	136	126	118	110	102	95		
70	136	127	119	111	103	96	90		
80	129	120	112	105	98	91	85		
90	112	104	97	90	84	78	73	2	
100	98	92	85	80	74	69	64		
110	87	82	76	71	66	62	57	3а	
120	79	73	68	64	59	55	52		
130	71	67	62	58	54	50	47		
140	65	61	57	53	49	46	43	3б	
150	60	56	52	49	45	42	39		
160	56	52	48	45	42	39	36		
170	52	48	45	42	39	36	34		
180	48	45	42	39	36	34	32		
190	45	42	39	37	34	32	30		
200	42	40	37	34	32	30	28		
210	40	37	35	32	30	28	26	4	
220	38	35	33	31	29	27	25		
230	36	33	31	29	27	25	24		
240	34	32	30	28	26	24	22		
250	32	30	28	26	24	23	21		
260	31	29	27	25	23	22	20		
270	30	28	26	24	22	21	19		
280	28	26	25	23	21	20	19		
290	27	25	24	22	20	19	18		
300	26	24	23	21	20	18	17		
310	25	23	22	20	19	18	16		
320	24	22	21	19	18	17	16		
330	23	22	20	19	17	16	15		
340	22	21	19	18	17	16	15		
350	22	20	19	17	16	15	14		5
360	21	19	18	17	16	15	14		
370	20	19	18	16	15	14	13		
380	20	18	17	16	15	14	13		
390	19	18	16	15	14	13	12		
400	18	17	16	15	14	13	12		
410	18	17	15	14	13	13	12		
420	17	16	15	14	13	12	11		
430	17	16	15	14	13	12	11		
440	16	15	14	13	12	12	11		
450	16	15	14	13	12	11	10		
460	15	14	13	13	12	11	10		
470	15	14	13	12	11	11	10		
480	15	14	13	12	11	10	10		
490	14	13	12	12	11	10	9		
500	14	13	12	11	11	10	9		

**Приложение 5. Препараты, имеющие зарегистрированное показание
«нефропротекция».**

Препарат	Показание (из инструкции по применению)
Каптоприл	Диабетическая нефропатия при сахарном диабете 1 типа (при альбуминурии более 30 мг/сут).
Лизиноприл	Диабетическая нефропатия (для снижения альбуминурии у пациентов с инсулинзависимым сахарным диабетом при нормальном АД и у пациентов с инсулиннезависимым сахарным диабетом с артериальной гипертонией).
Рамиприл	Диабетическая и недиабетическая нефропатия.
Нолипрел А Форте (периндприл Ф/ индапамид)	Для снижения риска развития микрососудистых осложнений со стороны почек и макрососудистых осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с артериальной гипертонией и сахарным диабетом 2 типа.
Ирбесартан	Нефропатия у пациентов с артериальной гипертонией и сахарным диабетом 2 типа (в составе комбинированной гипотензивной терапии).
Лозартан	Защита почек у пациентов с сахарным диабетом типа 2 с протеинурией - замедление прогрессирования почечной недостаточности, проявляющееся снижением частоты гиперкреатинемии, частоты развития терминальной стадии ХПН, требующей проведения гемодиализа или трансплантации почек, показателей смертности, а также снижение протеинурии.
Инеджи (симвастатин/эзетимиб) 20/10 мг	Профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с хронической болезнью почек

Литература

1. Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. Рекомендации ВНОК и НОНР. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7(6). Приложение 3.
2. WHO-FIC Network at the annual meeting in Trieste, October 2007. <http://www.who.int/classifications/icd/ICD-10%20Updates%202007.pdf>
3. Ronco C, McCullough P, Anker S. et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *Eur Heart J* 2010; 31:703-711.
4. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC et al, Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375(9731):2073-81.
5. Whaley-Connell AT, Tamura MK, Claudine T. Jurkovitz CT et al. Advances in CKD Detection and Determination of Prognosis: Executive Summary of the National Kidney Foundation–Kidney Early Evaluation Program (KEEP) 2012 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis.* 2013;61(4)(suppl 2):S1-S3.
6. Whaley-Connell AT, Vassalotti JA, Collins AJ et al. National Kidney Foundation’s Kidney Early Evaluation Program (KEEP) Annual Data Report 2011: Executive Summary. *Am J Kidney Dis.* 2012;59(3)(suppl 2):S1-S4.
7. Bakris GL, Serafidis PA, Weir MR et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375: 1173-1181.
8. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJV et al. Cardiorenal endpoints in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2204-2213.
9. Baigent C, Landray MJ, Reith C et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011;377(9784):2181-92.
10. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
11. Haller H, Ito S, Izzo JL Jr et al. ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011;364:907-917.
12. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med.* 2012 Dec 13; 367(24):2296-304.
13. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int (Suppl.)* 2013; 3: 1-150.
14. Рабочая группа Научного общества нефрологов России. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные положения, определение, диагностика, скрининг, подходы к профилактике и лечению. <http://journal.nephrolog.ru/ckd/>
15. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int. (Suppl.)* 2012; 2: 1-138.
16. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension *Eur Heart J* 2013; 34: 2159–2219. doi:10.1093/eurheartj/eh151.

17. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) *Eur Heart J* 2012;33:1635-1701.
18. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2011;32:1769-1818.
19. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. V пересмотр. Москва, 2012 г.
<http://cardioline.ru/uploads/Full%20Guidelines.pdf>
20. Roghi A, Savonitto S, Cavallini C, et al. Impact of acute renal failure following percutaneous coronary intervention on long-term mortality. *J Cardiovasc Med* 2008;9:375-81.
21. Lassnigg A, Schmid ER, Hiesmayr M, et al. Impact of minimal increases in serum creatinine on outcome in patients after cardiothoracic surgery: do we have to revise current definitions of acute renal failure? *Crit Care Med* 2008;36:1129-37.
22. Bagshaw SM, Lapinsky S, Dial S et al. Acute kidney injury in septic shock: clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy. *Intensive Care Med* 2009;35:871–881.
23. Oppert M, Engel C, Brunkhorst FM et al. Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock—a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:904–909.
24. Ammann P, Maggiorini M, Bertel O, et al. Troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients without acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41: 2004–2009.
25. Latchamsetty R, Fang J, Kline-Rogers E. et al. Prognostic Value of Transient and Sustained Increase in In-Hospital Creatinine on Outcomes of Patients Admitted With Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol.* 2007;99(7):939-42.
26. Jose P, Skali H, Anavekar N. et al. Increase in Creatinine and Cardiovascular Risk in Patients with Systolic Dysfunction after Myocardial Infarction. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17: 2886-91.
27. Gottlieb SS, Abraham W, Butler J et al. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. *J Card Fail.* 2002;8:136-141.
28. Krumholz HM, Chen YT, Vaccarino V et al. Correlates and impact on outcomes of worsening renal function in patients ≥ 65 years of age with heart failure. *Am J Card.* 2000;85:1110-13.
29. Cowie MR, Komajda M, Murray-Thomas T et al. Prevalence and impact of worsening renal function in patients hospitalized with decompensated heart failure: results of the prospective outcomes study in heart failure (POSH). *EJH* 2006;27:1216-22.
30. Smith GL, Vaccarino V, Kosiborod M et al. Worsening renal function: What is a clinically meaningful change in creatinine during hospitalization with heart failure? *J Card Fail.* 2003;9:13-25.
31. Ronco C, Bellomo R, McCullough PA. *Cardiorenal Syndromes in Critical Care.* Contrib Nephrol. 2010; Basel, Karger, 2010, vol 165.
32. Forman DE, Butler J, Wang Y et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:61-7.
33. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 2006;113:671-8.

34. van der Velde M, Matsushita K, Coresh J et al, Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int* 2011;79(12):1341-52.
35. Levey AS, de Jong PE, Coresh J et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011; 80(1):17-28.
36. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Tonelli M; Interdisciplinary Chronic Disease Collaboration/ A Decade After the KDOQI CKD Guidelines: A Perspective From Canada. *Am J Kidney Dis*. 2012 Nov;60(5):723-4. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.08.026.
37. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-12.
38. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-1305.
39. Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H et al. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Jan 1;41(1):47-55.
40. Foley R, Murray A, Li S. et al. Chronic Kidney Disease and the Risk for Cardiovascular Disease, Renal Replacement, and Death in the United States Medicare Population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16: 489-495.
41. Prevalence of low glomerular filtration rate in nondiabetic Americans: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) *J Am Soc Nephrol* 2002;13(5):1338-1349.
42. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:1285-1295.
43. Collins AJ, Vassalotti JA, Wang C. et al. Who should be targeted for CKD screening? Impact of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis*. 2009; 53(3 Suppl 3): 71-7.
44. Herzog C. Kidney disease in cardiology. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23(8): 42-46.
45. McCullough PA, Li S, Jurkovitz CT. et al. CKD and cardiovascular disease in screened high-risk volunteer and general populations: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004.// *Am J Kidney Dis*. 2008; 51 (4 Suppl 2): – 38-45.
46. Middleton RJ, Foley RN, Hegarty J et al. The unrecognized prevalence of chronic kidney disease in diabetes. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21: 88-92.
47. Segura J, Garcia-Donair J, Praga M. et al. Chronic kidney disease as a situation of high added risk in hypertensive patients.// *J Am Soc Nephrol*. – 2006. – V. 17. Suppl 2. – P. 136-140.
48. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;45(Suppl 3): S1-153.
49. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G et al. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis: results of the HEMO study. *Kidney Int* 2004;65:2380-90.
50. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2007;28,1462-1536.
51. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008; 359: 2417-2428.

52. Patel A, MacMahon S, Chalmers J. et al. 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 – 840.
53. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJV et al. Cardiorenal endpoints in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2204-2213.
54. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-1559.
55. Okin PM, Devereux RB, Jern S et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA* 2004;292: 2343–2349.
56. Devereux RB, Wachtell K, Gerds E et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA* 2004;292:2350–2356.
57. Okin PM, Oikarinen L, Viitasalo M et al. Prognostic value of changes in the electrocardiographic strain pattern during antihypertensive treatment: the Losartan Intervention for End-Point Reduction in Hypertension Study (LIFE). *Circulation* 2009;119: 1883–1891.
58. Olsen MH, Wachtell K, Ibsen H et al. Reductions in albuminuria and in electrocardiographic left ventricular hypertrophy independently improve prognosis in hypertension: the LIFE study. *J Hypertens* 2006;24:775–781.
59. Schmieder RE, Mann JF, Schumacher H et al. Changes in albuminuria predict mortality and morbidity in patients with vascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1353–1364.
60. Jardine MJ, Ninomiya T, Perkovic V et al. Aspirin is beneficial in hypertensive patients with chronic kidney disease: a post-hoc subgroup analysis of a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:956–965.
61. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика", 2011; 10 (6). Приложение 2.
62. Baigent C, Landray MJ, Reith C. et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 2181 – 2192.
63. Wilson P, D'Agostino Rb, Parise H et al. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005; 112: 3066-3072.
64. Кобалава Ж.Д., Моисеев В.С. Концепция кардиоренальных и метаболических соотношений в современной профилактической кардиологии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 4: 4-7.
65. Despres J.-P. Abdominal obesity: the most prevalent cause of the metabolic syndrome and related cardiometabolic risk. *Eur Heart J*. 2006; 8 (suppl. B): 4-12.
66. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. The effects of diabetes on the risks of major cardiovascular diseases and death in the Asia-Pacific region. *Diabetes Care* 2003; 26: 360-366.
67. Foley R, Murray A, Li S. et al. Chronic Kidney Disease and the Risk for Cardiovascular Disease, Renal Replacement, and Death in the United States Medicare Population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16: 489-495.
68. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В. 6-й вып. М., 2013.
69. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update. *Am J Kidney Dis*. 2012;60(5):850-886.

70. Мухин Н.А., Балкаров И.М., Моисеев В.С. и др. Хронические прогрессирующие нефропатии и образ жизни современного человека. Тер.арх. 2004; 9: 5-10.
71. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Толкачева В.В., Мильто А.С. Мочевая кислота - ключевой компонент кардиоренометаболического континуума. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 4: 95-100.
72. Adams KF, Fonarow GC, Emerman CL, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the acute decompensated heart failure national registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005;149:209-16.
73. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF registry. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:768-77.
74. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J*. 2012; 33: 1787–1847.
75. Munar MY, Singh H. Drug Dosing Adjustments in Patients with Chronic Kidney Disease. *Am Fam Phys* 2007; 75(10): 1487-1496.
76. Smith G.L., Vaccarino V., Kosiborod M. et al. Worsening renal function: What is a clinically meaningful change in creatinine during hospitalization with heart failure? *J Card Fail.* 2003;9:13–25.
77. 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: 725–731.
78. 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: 725–731.
79. Gibson CM, Dumaine RL, Gelfand EV. Et al: Association of glomerular filtration rate on presentation with subsequent mortality in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: Observations in 13,307 patients in five TIMI trials. *Eur Heart J* 2004; 25(22): 1998–2005.
80. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33: 2569–2619.
81. Szummer K, Lundman P, Jacobson SH et al. Relation between renal function, presentation, use of therapies and in-hospital complications in acute coronary syndrome: data from the SWEDEHEART register. *J Intern Med* 2010; 268:40–49.
82. Fox KA, Bassand JP, Mehta SR et al/Influence of renal function on the efficacy and safety of fondaparinux relative to enoxaparin in non ST-segmentelevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med* 2007;147:304–310.
83. James S, Budaj A, Aylward P et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2010;122:1056–1067.
84. Alexander KP, Chen AY, Roe MT et al. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA* 2005;294:3108–3116.