

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
“Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова”
Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Кафедра госпитальной терапии № 2
лечебного факультета**

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

Учебное пособие

Рекомендовано

*Центральным координационным методическим советом
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России*

Москва
2019

УДК 616.61–002.2(075.8)

ББК 56.9я73

X94

Составители:

И.Г. Никитин, д-р мед. наук; *Е.В. Резник*, д-р мед. наук; *М.В. Зайвая*, канд. мед. наук; *О.А. Эттингер*, канд. мед. наук; *В.А. Кисляков*, канд. мед. наук; *Г.Е. Гендлин*, д-р мед. наук; *А.С. Дворников*, д-р мед. наук

Рецензенты:

А.В. Аксенова — д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России

В.Н. Ларина — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России

X94 **Хроническая болезнь почек: учебное пособие / сост. И.Г. Никитин [и др.].** М.: РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 2019. — 136 с.

ISBN

Пособие составлено в соответствии с действующими ФГОС по специальности 31.05.01 "Лечебное дело", предназначено для студентов IV–VII курсов медицинского ВУЗа для подготовки к промежуточной аттестации по программе дисциплины "Госпитальная терапия", а также для ординаторов по специальностям 31.08.49 "Терапия", 31.08.36 "Кардиология", 31.08.43 "Нефрология", аспирантов по специальностям 14.01.04 "Внутренние болезни" и 14.01.05 "Кардиология", врачей, проходящих переподготовку по специальностям "Терапия", "Кардиология", "Нефрология".

УДК 616.61–002.2(075.8)

ББК 56.9я73

ISBN

© Составители, 2019
© ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова
Минздрава России, 2019

Содержание

Список сокращений.....	4
Введение	5
Анатомия и физиология почки	7
Эпидемиология хронической болезни почек	13
Определение хронической болезни почек. Критерии диагноза	16
Этиология хронической болезни почек.....	25
Оценка функционального состояния почек — первичная диагностика хронической болезни почек	27
Классификация хронической болезни почек	35
Прогрессирование хронической болезни почек	40
Клинические проявления хронической болезни почек	46
<i>Поражение сердечно-сосудистой системы</i>	50
<i>Анемия</i>	59
<i>Нарушения костно-минерального (фосфорно-кальциевого) обмена</i>	61
Лечение хронической болезни почек	75
<i>Современные подходы к нефропротекции</i>	75
<i>Тактика нефропротекции</i>	75
<i>Направление к нефрологу</i>	79
<i>Особенности медикаментозной терапии и контрастных исследований</i>	79
<i>Профилактика инфекционных осложнений</i>	80
<i>Терапия заболеваний сердечно-сосудистой системы</i>	80
<i>Лечение анемии</i>	92
<i>Лечение нарушений костно-минерального (фосфорно-кальциевого) обмена</i>	93
Заместительная почечная терапия	101
<i>Программный гемодиализ</i>	101
<i>Перитонеальный диализ</i>	104
<i>Трансплантация почки</i>	105
<i>Интегрированный подход к заместительной почечной терапии</i>	106
Заключение	108
Клиническая задача	109
Вопросы для проверки усвоения материала	112
Список литературы.....	115
Приложение	127
Таблица 1. Основные пробы для исследования мочи в нефрологии.....	127
Таблица 2. Факторы, влияющие на концентрацию креатинина в сыворотке крови	132

Список сокращений

АГ	—	артериальная гипертония
АД	—	артериальное давление
Ал/Кр	—	соотношение альбумин/креатинин в разовой порции мочи
АРА II	—	антагонисты рецепторов к ангиотензину II
ГЛЖ	—	гипертрофия миокарда левого желудочка
ЗПТ	—	заместительная почечная терапия
иАПФ	—	ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	—	ишемическая болезнь сердца
ЛПНП	—	липопротеины низкой плотности
ПТГ	—	паратиреоидный гормон
РААС	—	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
СД	—	сахарный диабет
СКФ	—	скорость клубочковой фильтрации
ТХПН	—	терминальная хроническая почечная недостаточность
ХБП	—	хроническая болезнь почек
ХПН	—	хроническая почечная недостаточность
ХСН	—	хроническая сердечная недостаточность

Введение

Хронические неинфекционные заболевания ежегодно уносят миллионы жизней, приводят к снижению качества жизни, тяжелым осложнениям, потере трудоспособности, инвалидизации, необходимости дорогостоящей терапии. Среди этих заболеваний важное место занимает хроническая болезнь почек (ХБП) [4].

Лечение пациентов с ХБП требует огромных материальных затрат, развития центров, обеспечивающих заместительную почечную терапию (ЗПТ). Эти высокотехнологичные методы лечения позволяют спасти жизнь больным, но далеко не всегда сохраняют ее качество, а также трудоспособность и мобильность пациента. Диализные технологии постоянно совершенствуются. Стала возможной коррекция анемии и фосфорно-кальциевого обмена у пациентов на программном гемодиализе. Разработаны новые эффективные схемы иммуносупрессии у реципиентов почечного трансплантата. Пациенты с ХБП крайне редко умирают непосредственно от уремии, продолжительность и качество их жизни значительно улучшились. Хроническая почечная недостаточность (ХПН) перестала быть смертельным приговором. В развитых странах пациенты, получающие различные виды ЗПТ, возвращаются к трудовой деятельности и являются полноценными членами общества, хотя смертность их остается выше популяционной и связана главным образом с развитием патологии сердечно-сосудистой системы. Расходы на различные виды ЗПТ составляют внушительную часть всех затрат на здравоохранение и неуклонно увеличиваются. Поэтому важно диагностировать ХБП на ранних этапах, обеспечивать полноценное наблюдение, адекватную терапию для снижения темпов потери почечной функции, предотвращения развития терминальной хронической почечной недостаточности (ТХПН), необходимости в ЗПТ. Данные превентивные методы объединены в так называемую нефропротективную стратегию, основанную на принципе “лучше предотвратить, чем лечить”.

Нефропротекция — комплекс мероприятий, направленный на замедление темпов прогрессирования нефросклероза, дисфункции почек и максимальное отдаление сроков развития терминальной почечной недостаточности и потребности в ЗПТ.

Выявление ранних стадий ХБП является приоритетной задачей и во многом зависит от настороженности и компетентности врачей общей практики, участковых терапевтов, семейных врачей, кардиологов. Своевременное применение несложных скрининговых методик, раннее направление к нефрологу и нефропротективная терапия в большинстве случаев существенно замедляют темпы прогрессирования ХБП. Нефропротективная терапия способствует также кардиопротекции и снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

В данном учебном пособии рассмотрены вопросы этиологии, патогенеза, клиническая картина, диагностика, оценка степени тяжести и тактика ведения пациентов с ХБП. Оно предназначено для студентов, ординаторов, аспирантов медицинских вузов, а также врачей общей практики, семейных врачей, кардиологов, терапевтов.

Анатомия и физиология почки

Нефрон — структурно-функциональная единица почки, отвечающая за образование мочи. Он состоит из клубочка (тельца), образованного кровеносными капиллярами, капсулы клубочка (капсулы Шумлянского—Боумена), окружающей клубочек, проксимальных и дистальных канальцев, петли нефрона (петли Генле), собирательных трубочек (рис. 1).

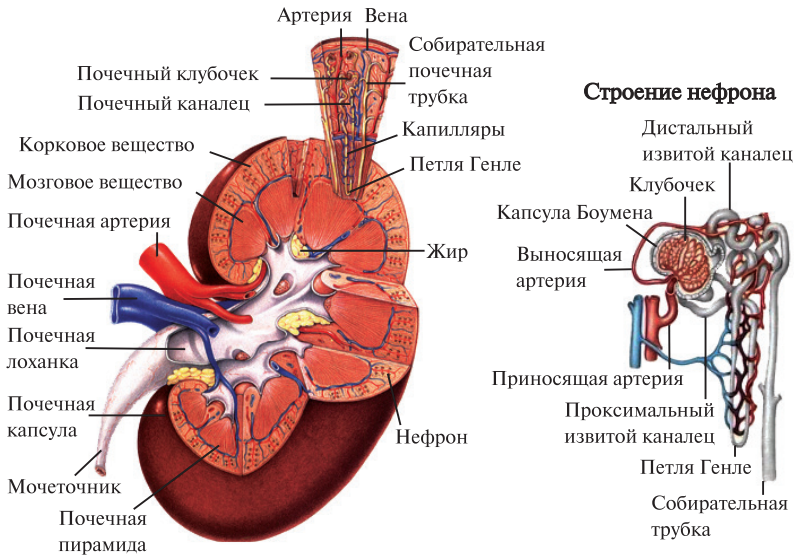


Рис. 1. Анатомическое строение почки и нефрона.

Каждая почка содержит примерно 1 млн нефронов (у представителей негроидной расы количество нефронов меньше — приблизительно 600 тыс.). Основная масса клубочков расположена в корковом веществе, они называются **корковыми** и отвечают за процесс ультрафильтрации. Клубочки, расположенные на границе корковой и мозговой зоны, называют **юкстамедуллярными**. Клубочек представляет собой капиллярную сеть, продолжающую приносящую (или афферентную) артериолу и затем формирующую выносящую (или эфферентную) артериолу. Принносящая артериола

имеет больший диаметр просвета, чем выносящая. Гладкие мышцы стенки артериол регулируют тонус и ширину просвета сосуда, что влияет на регуляцию клубочкового кровотока и скорость фильтрации крови в клубочке. Эндотелий капилляров клубочка и базальная мембрана капсулы Шумлянскогo—Боумена образуют клубочковый фильтр, имеющий пористую структуру, через который осуществляется фильтрация различных веществ.

Капсула клубочка — начальный отдел нефрона, имеющий форму чаши, стенка которой состоит из внутреннего и наружного эпителиальных листков с щелевидной полостью между ними. В ней собирается профильтрованная из клубочковых капилляров вода с растворенными в ней электролитами и другими веществами (первичная моча), которые затем попадают в канальцы. Наружная поверхность капсулы тесно связана с ретикулярной или соединительной тканью почки, что объясняет развитие гломерулосклероза в исходе воспалительных процессов различных почечных структур.

Почечный каналец состоит из начального проксимального (или главного) отдела, берущего начало от капсулы клубочка, петли нефрона, дистального отдела и собирательной трубочки.

Проксимальный отдел включает извитой и прямой канальцы. Клетки этого участка играют очень важную роль в реабсорбции целого ряда веществ, профильтровавшихся в клубочке (глюкоза, аминокислоты, белки и др.). Через эти клетки происходит выделение из организма различных ядов и токсинов, поэтому при инфекциях и интоксикациях клетки могут подвергаться дистрофическим и даже некротическим изменениям. Прямая часть проксимального канальца переходит в тонкий сегмент петли нефрона.

Петля нефрона имеет U-образную форму, образуя нисходящее и восходящее колена, лежащие в мозговом слое почки и идущие параллельно кровеносным капиллярам и собирательной трубочке. Благодаря такому расположению почечных структур происходят процессы осмотического концентрирования мочи.

Дистальный отдел канальца включает прямую и извитую часть. Здесь, как и в расположенных выше отделах нефрона, происходит дальнейшая обработка гломерулярного фильтрата с обратной резорбцией некоторых веществ в кровь и, наоборот, с секрецией других (особенно инородных) веществ в мочу. Дистальный извитой каналец контактирует с выносящей артериолой клубочка своего не-

фрона, а между приносящей и выносящей артериолой расположен юкстагломерулярный аппарат, клетки которого секретируют ренин. Снижение артериального давления (АД) в сосудах клубочка и ряд других факторов стимулирует образование ренина в клетках юкстагломерулярного аппарата. Под влиянием ренина увеличивается содержание ангиотензина, последний стимулирует образование в надпочечниках альдостерона. Альдостерон повышает реабсорбцию натрия в дистальном отделе нефрона.

Конечная часть нефрона — собирательные трубочки. Проницаемость стенки трубочки для воды регулируется антидиуретическим гормоном (АДГ, вазопрессин), вырабатываемым задней долей гипофиза. Этот механизм регулирует концентрацию мочи и сохраняет постоянство состава и объема внеклеточной жидкости организма.

Функция клубочков. Основная функция заключается в образовании первичной мочи. Переход воды, электролитов и других низкомолекулярных веществ из капилляров клубочка в его капсулу осуществляется с помощью ультрафильтрации, которая обеспечивается благодаря разности гидростатического давления в афферентной и эфферентной артериолах клубочка. Первичная моча не содержит белков, а осмотическая активность обеспечивается концентрацией растворенных веществ (глюкозы, аминокислот, мочевины, креатинина) и соответствует плазме крови. Состав фильтрата определяется размерами пор мембраны клубочка. По мере нарастания молекулярной массы прохождение веществ через поры капилляров клубочка затрудняется. Помимо размеров пор скорость клубочковой фильтрации (СКФ) имеет прямую зависимость от гидростатического давления жидкости в капилляре, которое в норме составляет 10–20 мм рт. ст. Противодействует фильтрации онкотическое давление крови капилляра, которое создается белками плазмы, не проникающими через фильтр, и давлением жидкости в капсуле клубочка. Почечный кровоток и клубочковая фильтрация обладают собственной регуляцией (ауторегуляцией), что позволяет сохранять независимость этого процесса от колебаний системного АД. Ауторегуляция сохраняет почечный кровоток на постоянном уровне при колебаниях систолического АД в пределах 80–180 мм рт. ст. При снижении систолического АД < 80 мм рт. ст. возникают тяжелые нарушения почечного кровотока, которые клинически проявляются олиго/анурией с явлениями острой почечной недостаточности.

В первичную мочу (ультрафильтрат) преобразуется примерно 20% общего объема плазмы, прошедшего через сосудистую систему почки. Клиренс — процесс очищения крови от различных балластных и потенциально токсичных веществ. Клиренс вещества (C) определяется по формуле: $C = U/P \times V$ (мл/мин), где U — концентрация вещества в моче, P — концентрация вещества в плазме, V — объем мочи, образованной за 1 мин. Клиренс какого-либо вещества количественно равен объему плазмы крови, полностью очищенной от этого вещества за 1 мин. Если вещество свободно фильтруется в клубочке, не реабсорбируется и не секретируется в канальце, то его клиренс соответствует клубочковой фильтрации (к таким веществам относятся инулин и в меньшей степени креатинин). Любое вещество, которое полностью фильтруется в клубочках, но имеет меньшую величину клиренса, чем инулин или креатинин, реабсорбируется в канальцах. Такими веществами являются в первую очередь ионы натрия, хлора, калия, воды, глюкоза, мочевины, аминокислоты и мочевая кислота. Если клиренс вещества выше, чем у инулина или креатинина, то это вещество секретируется в мочу клетками канальцев. К таким веществам относятся ионы водорода.

Функция канальцев (рис. 2). Заключается в реабсорбции электролитов, воды, органических веществ из канальцевой жидкости и секреции в просвет канальца ряда веществ, которые образуются в канальцевых клетках или находятся в околоканальцевых капиллярах. В результате этих процессов из первичной мочи, т.е. клубочкового фильтрата, образуется конечная (вторичная) моча, поступающая по мочеточникам в мочевой пузырь.

Клубочковый фильтрат превращается в конечную мочу по мере продвижения его по канальцу. С помощью реабсорбции из просвета канальца транспортируется 99% первоначального фильтрата. При этом в проксимальном канальце полностью реабсорбируются глюкоза и белки; ионы натрия реабсорбируются примерно на 70%. Восходящее колено петли нефрона мало проницаемо для воды и хорошо проницаемо для ионов натрия и хлора. Это приводит к созданию разной осмотической концентрации в нисходящем и восходящем коленах петли, что создает условия для механизма концентрирования мочи. В дистальном канальце реабсорбируются вода и ионы натрия, натрий заменяется ионами калия, водорода, аммония.

проксимальных канальцах исчерпаны (примерно при концентрации глюкозы в сыворотке крови 10 ммоль/л) и возникает глюкозурия. Этот момент соответствует максимальной скорости реабсорбции глюкозы. При поражении почек, сопровождающемся уменьшением количества функционирующих нефронов, например у больных СД с развитием склеротических изменений в почках, глюкозурия возникает при более низком содержании глюкозы в плазме крови.

Реабсорбция белков. Протеинурия чаще связана с повышенной фильтрацией плазменных белков через клубочковые капилляры — это так называемая клубочковая (гломерулярная) протеинурия. Она наблюдается при большинстве заболеваний почек: при гломерулонефритах (первичных и при системных заболеваниях), амилоидозе почек, диабетическом гломерулосклерозе, а также при гипертонической болезни. Можно выделить следующие типы протеинурии: клубочковую, связанную с нарушением функции или структуры клубочка, прежде всего клубочкового фильтра; канальцевую и протеинурию переполнения. Канальцевая протеинурия связана с неспособностью проксимальных канальцев реабсорбировать плазменные низкомолекулярные белки, профильтрованные в нормальных клубочках. Протеинурия переполнения развивается при повышенном образовании плазменных низкомолекулярных белков (легких цепей иммуноглобулинов, гемоглобина, миоглобина), которые фильтруются нормальными клубочками в количестве, превышающем способность к реабсорбции. Таков механизм протеинурии при миеломной болезни (протеинурия Бенс-Джонса), миоглобинурии. Суточная протеинурия имеет не только диагностическое значение, но и позволяет в ряде случаев оценивать тяжесть поражения почек, судить о динамике процесса. Еще большее значение в этом плане имеет исследование селективности протеинурии. Селективная протеинурия характеризуется наличием в моче белков с относительной молекулярной массой менее 85 000 кД (альбумин, трансферрин). Неселективная протеинурия обусловлена прохождением в мочу всех плазменных белков без различия молекулярных фракций. Считается, что у больных с селективной протеинурией прогноз заболевания благоприятнее, а результаты лечения эффективнее, чем у пациентов с неселективной протеинурией [118].

Эпидемиология хронической болезни почек

Снижение СКФ выявляют как минимум у 10% лиц в общей популяции. При этом в странах с различным уровнем жизни частота встречаемости ХБП примерно одинакова (табл. 1).

Таблица 1. Распространенность ХБП в мире по данным популяционных исследований [4]

Страна	Исследование	Распространенность ХБП	
		1–5 стадия, %	3–5 стадия, %
США	NHANES, 1999–2006	15	8,1
Нидерланды	PREVEND, 2005	17,6	—
Испания	EPIRCE, 2005	12,7	—
Китай	Beijing study, 2008	14	6,5
Япония	Imai <i>et al.</i> , 2007	—	18,7
Австралия	AusDiab, 2008	13,4	7,7
Конго	Kinshasa study, 2009	12,4	8

Эпидемиологические исследования в России показали, что те или иные признаки ХБП отмечаются более чем у 1/3 больных с хронической сердечной недостаточностью; снижение функции почек наблюдается у 36% лиц в старшей возрастной группе. Среди трудоспособного населения снижение почечной функции отмечается в 16% случаев, а при наличии сердечно-сосудистых заболеваний данный показатель возрастает до 26% [4].

Высокая распространенность ХБП в последние годы оказывает отрицательное влияние на продолжительность и качество жизни, особенно в старшей возрастной группе. Официальная статистика отмечает достаточно низкий уровень почечной смертности. С одной стороны, это связано с увеличением доступности методов заместительной терапии (диализ и трансплантация почки), с другой — в

большинстве случаев пациенты умирают от сердечно-сосудистых осложнений, которые и фиксируются в качестве основной причины смерти. При этом заболевание почек как основной фактор сердечно-сосудистого риска игнорируется [7].

Больные, получающие ЗПТ, составляют лишь вершину “пирамиды”, число пациентов, находящихся на преддиализной стадии ХБП, примерно в 3 раза больше. Всего больных с повышенным уровнем креатинина, которым, возможно, понадобится диализ, в десятки раз больше, чем пациентов с ТХПН.

По данным Регистра Российского диализного общества, в 2015 г. различные виды ЗПТ получали 44 136 человек. Ежегодный прирост числа этих больных в среднем составляет 10,8–11,2%. В нашей стране средний возраст больных, получающих ЗПТ, — 47 лет, т.е. в значительной мере страдает молодая, трудоспособная часть населения. Несмотря на определенный прогресс в развитии ЗПТ в России в течение последних 20 лет, обеспеченность населения этими видами лечения остается в 3 раза ниже, чем в странах Евросоюза, в 5 раз ниже, чем в США. Реальная потребность в ЗПТ в нашей стране превышает текущий уровень обеспеченности примерно в 3 раза [5]. Для большинства жителей сельской местности, особенно в отдаленных от центра регионов, доступ к диализной помощи по-прежнему крайне затруднен. В то же время неэффективно используются возможности нефропротективной терапии, позволяющей затормозить прогрессирование ХБП, стабилизировать функцию почек и предотвратить развитие ТХПН. При этом затраты на нефропротективные мероприятия на додиализных стадиях ХБП в 100 раз ниже, чем на ЗПТ.

Трансплантация почки — наиболее физиологичный метод лечения ХБП С5 стадии, особенно востребованный в странах с низкой доступностью диализа, играет в нашей стране существенную роль в решении вопроса ЗПТ. Потребность в трансплантации почки составляет около 40 операций на 1 млн населения. По данным за 2015 г. в России этот показатель составил 6,4 трансплантаций на 1 млн населения, что отражает ощутимую потребность в донорских органах.

Число реципиентов с функционирующим почечным трансплантатом в России на 31.12.2015 г. достигло 8435 человек (57,6

человек на 1 млн населения), их доля в общей структуре больных с ЗПТ составляла 19,1%, при этом отмечается крайняя неоднородность этого показателя в различных регионах РФ [5]. Трансплантаций в нашей стране проводится значительно меньше, чем в европейских странах. При этом “диализная” популяция нашей страны отличается высоким процентом молодых, соматически сохранных пациентов, которые могут рассматриваться как потенциальные реципиенты донорской почки. Трансплантация почки является единственным радикальным методом лечения ТХПН и обеспечивает наилучшие по сравнению с другими методами ЗПТ отдаленные результаты (в частности, показатели выживаемости и качество жизни пациентов) при наиболее низких затратах.

Определение хронической болезни почек. Критерии диагноза

В 1995 г. в США была создана группа экспертов под названием **DOQI (Dialysis Outcome Quality Initiative — Инициативная группа по качеству исходов диализа, "ДОКИ")**, которая была призвана разрабатывать и обновлять по мере прогресса медицинской науки рекомендации по ведению пациентов на программном гемодиализе.

По мере сбора информации и в ходе работы над новыми рекомендациями эксперты группы пришли к выводу, что во многом залогом успешной ЗПТ у больных с ТХПН является адекватность лечения нефропатий на ранних стадиях. В 2002 г. президиум организации признал, что начать создание рекомендаций по лечению пациентов с ХПН с этапа ЗПТ было ошибкой, и в журнале *American Journal of Kidney Diseases* были опубликованы Рекомендации по хроническим болезням почек, а инициативная группа была переименована в **К/DOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative — Инициативная группа по качеству исходов болезней почек, "К/ДОКИ")** [92].

Поскольку исходом практически любого заболевания почек является нефросклероз (фиброз) и ХПН, а современная стратегия нефропротекции универсальна, было введено единое понятие "**хроническая болезнь почек**" (ХБП).

Под **хронической болезнью почек** следует понимать наличие 1 и более признаков (маркеров) повреждения почек и/или снижения СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² в течение 3 месяцев и более независимо от нозологической формы нефропатии.

Под признаками повреждения почек следует понимать любые изменения, отражающие наличие патологического процесса в почках (табл. 2). Повреждение может затрагивать паренхиму почки, чашечно-лоханочную систему или крупные кровеносные сосуды, а маркеры повреждения в сочетании с клиническими данными позволяют установить этиологию заболевания почек.

Таблица 2. Основные маркеры почечного повреждения — критерии диагностики ХБП [57]

Маркер	Примечание
Альбуминурия/протеинурия	Альбуминурия ≥ 30 мг/сут (примерно соответствует соотношению Ал/Кр ≥ 30 мг/г или ≥ 3 мг/ммоль)
Изменения мочевого осадка: эритроцитурия (гематурия), цилиндрурия, лейкоцитурия (пиурия)	<ul style="list-style-type: none"> • изолированная микрогематурия с нарушением морфологии эритроцитов — отражает повреждение базальной мембраны; • эритроцитарные цилиндры могут быть при пролиферативных формах гломерулонефритов; • лейкоцитарные цилиндры могут быть при интерстициальном нефрите или пиелонефрите; • овальные жировые тельца или жировые цилиндры при протеинурии; • гранулярные цилиндры и клетки почечного канальцевого эпителия при паренхиматозных заболеваниях почек
Изменения электролитного состава крови и мочи, изменения ее удельного веса	Изменение концентрации электролитов в сыворотке/плазме и моче, нарушения кислотно-щелочного равновесия и др. (в том числе "синдром канальцевой дисфункции", синдром Фанкони, почечные тубулярные ацидозы, синдромы Барттера и Гительмана, нефрогенный несахарный диабет и т.д.)
Изменения почек по данным визуализирующих методов исследования	Аномалии развития почек, кисты, гидронефроз, изменение размеров почек и др. Данное определение не относится к простым кистам почек

продолжение таблицы 2. Основные маркеры почечного повреждения — критерии диагностики ХБП [57]

Маркер	Примечание
Патоморфологические изменения в ткани почек, выявленные при прижизненной нефробиопсии Стойкое снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ²	Признаки активного необратимого повреждения почечных структур, специфические для каждого хронического заболевания почек, и универсальные маркеры нефросклероза, указывающие на "хронизацию" процесса Указывает на наличие ХБП даже при отсутствии других маркеров повреждения почек
Трансплантация почки в анамнезе	Реципиенты почечного трансплантата имеют ХБП по определению: при биопсии даже при отсутствии альбуминурии и снижения СКФ выявляются структурные изменения. У таких пациентов более высок риск смерти и рецидива ТХПН по сравнению с общей популяцией. Они получают узкоспециализированную помощь

В 2012 г. разработаны клинические рекомендации **KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes — Инициативная группа по улучшению глобальных исходов заболеваний почек)**. В этих рекомендациях сохраняется определение ХБП, но представлены расширенные критерии ее классификации, дополнены разделы диагностики и прогноза ХБП, обсуждается замедление прогрессирования, лечение осложнений ХБП, а также практически все вопросы, которые касаются тактики ведения пациентов с ХБП, направленной на нефропротекцию [92].

Таким образом, основной задачей лечения ХБП является нефропротекция, способная предупредить или отсрочить развитие ТХПН.

Нефропротекция тем эффективнее, чем ранее она начата, поэтому современный врач должен знать факторы риска развития и прогрессирования ХБП (табл. 3) и подходы к их коррекции.

Таблица 3. Факторы риска и прогрессирования развития ХБП

Факторы риска	
Немодифицируемые	Пожилой возраст Мужской пол Исходно низкое число нефронов (гипотрофия при рождении) Расовые и этнические особенности Наследственные факторы (в том числе семейный анамнез ХБП)
Модифицируемые	СД Артериальная гипертензия Аутоиммунные заболевания Хроническое воспаление/системные инфекции Инфекции и конкременты мочевых путей Обструкция нижних мочевых путей Использование нефротоксических лекарственных препаратов Высокое потребление белка с пищей Дислиппротеидемия Табакокурение Ожирение/метаболический синдром Гипергомоцистеинемия Беременность
Факторы прогрессирования ХБП	Протеинурия Артериальная гипертензия Табакокурение Плохой контроль гликемии при СД

Следует отметить, что если у пациента со сниженной СКФ длительность заболевания почек не превышает 3 месяцев или не известна (после оценки факторов анамнеза), то делать заключение о

наличии ХБП нельзя: пациент может иметь ХБП, но также и остро развившуюся болезнь почек (в том числе острое почечное повреждение) или их сочетание. В этом случае следует повторить обследование в динамике (или лечить пациента как остро заболевшего).

Морфологическим субстратом ХБП является гломерулосклероз и тубулоинтерстициальный фиброз, характеризующийся независимо от первичной патологии почек запустеванием клубочков, склерозом мезангия и разрастанием внеклеточного матрикса. По современным представлениям, течение ХБП характеризуется прогрессирующим уменьшением массы действующих нефронов с гиперфилтрацией/гиперперфузией в оставшихся нефронах. Повышенная нагрузка на еще функционирующие нефроны усугубляет их структурные изменения и является основным неиммунологическим механизмом прогрессирования ХБП. Стадии гломерулосклероза имеют много общего с развитием атеросклеротического процесса в крупных сосудах. Пусковым механизмом является повреждение эндотелия клубочка иммунными, а чаще неиммунными (гемодинамическими, метаболическими) факторами, после чего происходит аттракция и агрегация тромбоцитов, выброс провоспалительных цитокинов, молекул адгезии и других медиаторов воспаления. Затем наблюдается инфильтрация мезангия воспалительными клетками (нейтрофилами и моноцитами, в том числе пенистыми макрофагами), которые, взаимодействуя с мезангиальными и эпителиальными клетками, вызывают их усиленную пролиферацию, а также апоптоз гломерулярных клеток. Усиленный синтез и отложение внеклеточного матрикса, дифференциация мезангиальных клеток преимущественно в фибробласты завершает фиброзирование и склерозирование клубочка. В патогенез гломерулосклероза и фиброза непосредственно вовлечены артериальная гипертензия (АГ), протеинурия и гиперлипидемия, что и определяет стратегию нефропротекции.

Маркерами почечного повреждения при исследовании почечного биоптата являются поражение почечного клубочка и сосудистого аппарата почки (вследствие васкулита, атеросклероза, АГ, ишемии почки, тромботической ангиопатии), тубулоинтерстициальная, кистозная и врожденная патология почек [92].

Структурные аномалии, выявляемые при инструментальной диагностике, включают поликистоз почек, дисплазию почек, признаки обструкции мочевыводящих путей (гидронефроз), умень-

шение толщины коркового слоя почки (инфаркты, пиелонефрит, гломерулонефриты, нефропатии) и/или так называемое "сморщивание почек" — маленькие почки с повышенной экзогенностью паренхимы, объемные образования, увеличение объема почек при инфильтративных заболеваниях (амилоидоз), стеноз почечных артерий, конкременты. Эти аномалии должны сохраняться в течение 3 месяцев и более. Выявленное с помощью любого из этих методов (чаще с помощью УЗИ) уменьшение размеров почек должно быть поводом для дальнейшего подробного обследования, так как часто является признаком ХПН.

Характеристика основных инструментальных методов диагностики в нефрологии

УЗИ почек

Неинвазивная методика, нет облучения

Основные достоинства:

- хорошая визуализация и дифференциация коркового и мозгового вещества,
- визуализация контура почек и перинефрального пространства,
- возможность диагностики дилатации почечных лоханок и чашечек,
- визуализация кист и дифференциальная диагностика с солидными опухолями,
- оценка кровотока в сосудах почек с использованием доплерографии.

Основные недостатки:

- отсутствие информации о функции почек,
- метод является субъективным и зависит от компетентности врача,
- невозможность детальной визуализации чашечно-лоханочной системы,
- невозможность визуализации нормальных мочеточников, мелких конкрементов.

Обзорная рентгенограмма брюшной полости (почки, мочеточники, мочевого пузыря)

- Позволяет получить информацию о состоянии мягких тканей.

- Выявляет характерные костные изменения — признаки почечной остеодистрофии, метастазы опухоли.
- Визуализирует процессы кальцификации — конкременты в почках, кальцифицированные опухоли, медуллярный или кортикальный нефрокальциноз, камни и опухоли мочеточника и мочевого пузыря.
- Наличие воздуха в почках и перинефральном пространстве может выявляться при тяжелых инфекциях, особенно у больных СД.

Экскреторная урография (почки, мочеточники, мочевой пузырь)

Позволяет получить более точную информацию по сравнению с другими визуализирующими методиками.

Имеется ряд относительных противопоказаний, в том числе:

- аллергические реакции на контраст,
- почечная недостаточность, диабетическая нефропатия, миеломная болезнь, дегидратация (высокий риск нефротоксичности контраста),
- заболевания сердечно-сосудистой системы,
- беременность.

Компьютерная томография

- Играет важную роль в диагностике солидных образований, позволяет выявить распространенность опухоли, поражение лимфатических узлов.
- Является методом выбора для диагностики травм почки, оценки паранефрального пространства и фасции Героты (фасция, окружающая почку и образующая вокруг нее и жировой капсулы фасциальную, или наружную, капсулу).
- Наиболее точно визуализирует ретроперитонеальные структуры, в том числе надпочечники.
- При внутривенном введении контрастного вещества позволяет получить дополнительную информацию.

МРТ

- Играет важную роль в оценке распространения гипернефромы в почечные вены.
- Позволяет определить стадию переходноклеточного рака, распространившегося на дно полости таза, рак предстательной железы.

- Эффективна в диагностике заболеваний ретроперитонеального пространства.

Радиоизотопное исследование почек с меченной технецием-99 диэтилететрааминопентауксусной кислотой

- Позволяет получить серию радиоизотопных изображений, вычерчивая график зависимости уровня излучения ткани почек от времени. Первые сцинтиграммы характеризуют перфузию почек, поздние — почечную экскрецию.
- Позволяет оценить функцию почек даже при наличии почечной недостаточности.
- Позволяет отдельно исследовать функцию каждой почки.
- Является методом диагностики реноваскулярной гипертензии путем исследования почечного кровотока до и после введения иАПФ (например, каптоприла).
- Помогает в дифференциальной диагностике обструктивного и необструктивного гидронефроза.

Ангиография почечных сосудов (рентгеновская, КТ-ангиография, МРТ-ангиография)

- Является методом диагностики реноваскулярной гипертензии.
- Позволяет провести предоперационное исследование донорской почки и исследование трансплантата для исключения окклюзии или стеноза почечной артерии.
- Применяется для диагностики тромбоза почечных вен.
- Рентгенхирургия: остановка кровотечения, закрытие артериовенозных фистул, баллонная ангиопластика/стентирование почечных артерий.

Если больной находится под наблюдением по поводу какого-либо заболевания почек, диагностических трудностей обычно не возникает. Однако некоторые пациенты не знают о своем заболевании, и первым поводом для обращения к врачу становятся симптомы, обусловленные уреимией. При отсутствии других признаков заболевания врач должен проявить настороженность в отношении почечной недостаточности, прежде всего у больных с наличием того или иного заболевания почек в анамнезе, пожилых, пациентов с СД, АГ, ХСН, и непременно провести скрининговое исследование крови на креатинин с последующим расчетом СКФ.

ХБП может манифестировать следующим образом:

- снижением СКФ, выявленным случайно или у пациента с факторами риска;
- симптомами уремии;
- нефритическим синдромом (гематурия, АГ, отеки);
- нефротическим синдромом (протеинурия, отеки, гипопро-теинемия, гиперлипидемия);
- канальцевыми нарушениями (протеинурия, канальцевый ацидоз, нефрогенный несахарный диабет, гипоренинемиче-ский гипоальдостеронизм, сольтеряющая почка, почечная глюкозурия, фосфатурия, аминокислотурия и др.);
- симптомной инфекцией мочевыводящих путей (бактериу-рией, конкрементами, нарушениями оттока мочи);
- асимптомным мочевым синдромом;
- асимптомными изменениями при визуализации;
- почечной гипертонией.

Этиология хронической болезни почек

В соответствии с данными регистра ERA-EDTA, потребность в ЗПП в Российской Федерации составляет 51 на 1 млн в целом и 9 на 1 млн для пациентов с СД. Современная этиология терминальной ХБП представлена на рисунке 3 [63]. Лидирующие позиции в настоящее время занимают СД, гломерулонефрит и АГ, а также смешанные причины нефросклероза (например, сочетание АГ и СД).

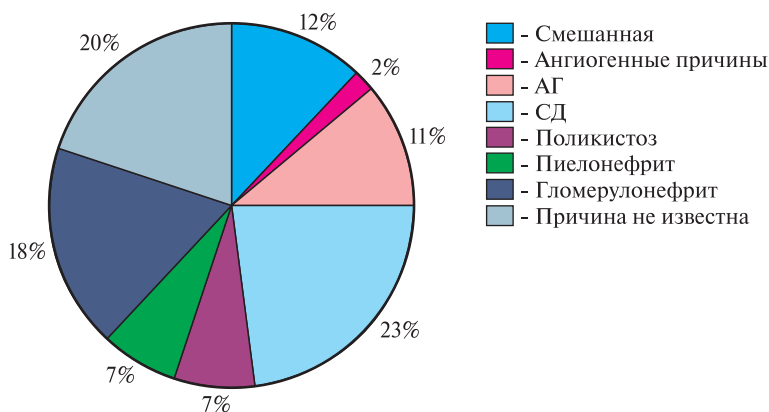


Рис. 3. Этиология ХБП у пациентов на ЗПП [63].

В последние годы первое место в мире среди причин ХБП занимает СД, заболеваемость которым приобрела характер настоящей эпидемии. В США СД, главным образом 2-го типа, наблюдается у 42% пациентов на диализе, в некоторых странах Европы — у 30–35% пациентов.

По данным Московского центра диализа, ранее одной из самых частых причин ХБП был хронический гломерулонефрит. Это частично объясняется гипердиагностикой этого заболевания, связанной с недостаточным использованием биопсии почки. Сейчас гломерулонефрит встречается среди диализных больных реже, чем СД. Однако даже в высокоразвитых странах частота хронического гломерулонефрита в качестве причины ХБП достаточно высока: 35% в Австралии и даже 39,8% в Японии.

В связи со старением населения развитых стран среди причин ХБП наиболее чаще выявляются ангиогенный нефросклероз (гипертонический — вследствие АГ и/или атеросклеротический) и урологические заболевания, сопровождающиеся обструкцией мочевых путей.

Для утверждения того, что причиной ХБП является пиелонефрит, особенно без урологической обструкции, должны иметься веские основания. Особую группу представляют урологические заболевания, сопровождающиеся обструкцией мочевых путей (камни, опухоли, гипертрофия предстательной железы, ретроперитонеальный фиброз), при которых оперативное лечение позволяет в значительном проценте случаев надеяться на частичное восстановление функции почек даже при длительном существовании препятствия оттоку мочи.

Длительный прием анальгетиков вызывает особую форму поражения почек — анальгетическую нефропатию, в некоторых странах занимающую заметное место в структуре ХБП. Запрет безрецептурной продажи анальгетиков привел к снижению частоты анальгетической нефропатии, требующей диализа, с 3% в 1980 г. до 1% в 1990 г. в Европе, а в Швейцарии это снижение было особенно впечатляющим — с 28 до 12%.

Оценка функционального состояния почек — первичная диагностика хронической болезни почек

Одним из наиболее ранних и чувствительных маркеров повреждения почек является протеинурия/альбуминурия. В норме у взрослого человека экскреция белка составляет до 50 мг/сут. Протеинурия чаще всего проявляется увеличением экскреции альбумина (в норме у взрослых до 10 мг/сут) — наиболее важного из белков, теряемого с мочой при большинстве хронических заболеваний почек. Степень альбуминурии коррелирует с исходами ХБП: чем выше альбуминурия, тем хуже прогноз [13,36]. Альбуминурия часто выявляется при СД, АГ, ХСН и диффузных заболеваниях соединительной ткани [20,31]. Поэтому очень важно обследовать на наличие альбуминурии пациентов с факторами риска почечного повреждения для своевременного назначения адекватной нефропротекции. Последующее наблюдение и контроль уровня альбуминурии позволяют оценить эффективность проводимой терапии.

Существуют качественные и количественные методы оценки экскреции белка с мочой. Первые используют при первичной оценке: это оценка протеинурии с помощью тест-полосок (возможна автоматическая или визуальная оценка результатов). При положительном результате нужно проводить количественную оценку потерь белка с мочой в течение 3 месяцев. Если у больного имеется значимая протеин/альбуминурия в двух и более пробах, взятых с интервалом от 1 до 2 недель, делается заключение о персистирующей патологической потере белка. Такого пациента необходимо обследовать для выяснения причины нарушения функции почек и лечить.

Для лабораторных методов измерения общего белка в моче характерна малая точность при низких концентрациях белка. Результаты анализов, проведенных в разных лабораториях, зачастую плохо сопоставимы, могут иметь низкую чувствительность, давать ложноположительные или ложноотрицательные результаты. Несмотря на то что в большинстве случаев нужно определять именно экскрецию альбумина, иногда есть основания для использования отношения белок/креатинин вместо альбумин/креатинин (например,

для мониторинга протеинурии у пациентов с моноклональными гаммапатиями, где в моче выделяются легкие цепи иммуноглобулинов).

Лучше всего оценивать протеинурию или альбуминурию в суточной порции мочи, поскольку экскреция белка варьирует в течение суток и зависит от концентрации мочи. Для количественного определения экскреции альбумина с мочой используются радиоиммунные, иммуноферментные и иммунотурбидиметрические методы. Сбор суточной мочи — трудновыполнимая для пациента задача. Альтернативой может быть оценка отношения концентрации общего белка или альбумина к концентрации креатинина в той же порции мочи (лучше утренней, но можно и в произвольном образце), поскольку эти показатели не изменяются при изменении концентрации мочи (экскреция креатинина постоянна в течение суток). Учитывая высокую диагностическую ценность любого, даже незначительного повышения уровня альбумина в моче (ранее такое повышение называлось "высокий нормальный уровень альбуминурии" и "микрoальбуминурия"), были разработаны методы количественной экспресс-диагностики (портативный анализатор Albumin NemoCue, Швеция).

Скорость экскреции альбумина с мочой значительно возрастает в вертикальном положении, после физической нагрузки, при повышенном потреблении белка с пищей, беременности, лихорадке, сердечной недостаточности, сепсисе и других причинах повышения сосудистой проницаемости. Моча может быть "загрязнена" при менструальных выделениях, инфекциях мочевыводящих путей. При гипергидратации величина потери белка может оказаться ниже истинных значений, при дегидратации — выше [16,37,68]. При неправильном хранении мочи альбумин может деградировать до проведения анализа. Исследовать концентрацию альбумина (или общего белка) можно в свежесобранной моче, в пробе мочи, хранившейся до 1 недели при 4°C или более 1 недели при -70°C; мочу следует нагреть до комнатной температуры и перемешать перед проведением анализа [83]. При меньшем образовании креатинина меньше и его экскреция. Кроме того, при остром почечном повреждении экскреция креатинина колеблется. Все это приводит к изменению соотношения альбумин/креатинин и переоценке (или недооценке) степени потери белка. Поэтому в данной ситуации лучше определять суточную альбуминурию. Кроме того, если есть подозрение, что значительная потеря белка не связана с альбумином,

нужно провести электрофорез белков крови и мочи, а также исследование специфических белков в моче, например, α 1-микроглобулина, моноклональных легких цепей (белка Бенс-Джонса).

Исследование концентрации **креатинина в сыворотке крови** является обязательным (скрининговым) лабораторным методом. Однако она зависит от целого ряда факторов, в том числе продукции, секреции и внепочечной экскреции креатинина (см. Приложение). Креатинин может секретироваться эпителием канальцев при его задержке; при этом чем выше креатинин, тем больше его секреция — она может достигать 40% от всего креатинина, попадающего в мочу. Поэтому наиболее надежным показателем функции почек является СКФ; у взрослых молодых здоровых людей нормальный показатель составляет примерно 90–120 мл/мин/1,73 м². Уровень СКФ зависит от пола, возраста и размеров тела, поэтому измеренную величину СКФ принято относить к величине "стандартной" поверхности тела — 1,73 м². С возрастом, начиная примерно с 20–30 лет, СКФ снижается в среднем со скоростью 1 мл/мин/1,73 м² в год, в связи с чем к 70 годам нормальное значение СКФ равно в среднем 70 мл/мин/1,73 м². **При снижении СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² следует диагностировать ХБП даже при отсутствии других признаков почечного повреждения.**

Определение клиренса инулина считается наиболее точным способом оценки СКФ, однако это трудоемкая и довольно дорогая методика, поэтому на практике ее фактически не применяют. Проба Реберга—Тареева в настоящее время тоже не используется. Она может иметь преимущества лишь в ряде клинических ситуаций: у беременных, лиц с необычной (вегетарианской) диетой, отклонениями в мышечной массе, пациентов с заболеваниями скелетных мышц, пара- и тетраплегией, быстро меняющейся функцией почек и тяжелой белково-энергетической недостаточностью, а также перед назначением нефротоксичных препаратов. Это связано с тем, что при разработке используемых в настоящее время формул эти факторы в расчет не принимались (т.е. рассчитывать СКФ по формулам при наличии данных факторов не совсем корректно).

Наиболее подходящим для клинических условий представляется расчетный метод оценки СКФ по уровню эндогенных маркеров (креатинина, цистатина С) сыворотки с учетом антропометрических данных больного [57,69,71,92].

Формула Кокрофта—Голта ранее наиболее часто использовалась в повседневной практике ввиду своей простоты:

$$\text{СКФ} = \frac{[(140 - \text{возраст}) \times (\text{масса тела, кг}) \times 0,85 \text{ (для женщин)}]}{[814 \times \text{креатинин сыворотки, ммоль/л}]}$$

Недостаток формулы — она была разработана для оценки клиренса креатинина (СКр), а не для СКФ. СКр всегда выше СКФ, следовательно происходит переоценка величины клубочковой фильтрации. К данной формуле применимы различные поправки, например, у больных с пара- и тетраплегией следует уменьшать СКФ на 20 и 40%, у мужчин негроидной расы — увеличивать на 12%.

Формула MDRD (Modification OF Diet in Renal Disease (Study group), группа по изучению модификации диеты при болезнях почек) была разработана в крупном исследовании в США на основании клиренса ^{125}I -иоталамата — рентгеноконтрастного вещества, выделяемого только путем фильтрации:

$$\begin{aligned} \text{СКФ} = & 6,09 \times (\text{креатинин сыворотки, ммоль/л})^{-0,999} \times \\ & \times (\text{возраст})^{-0,176} \times (0,762 \text{ для женщин}) \times (1,18 \text{ для} \\ & \text{афроамериканцев}) \times (\text{мочевина сыворотки, ммоль/л})^{-0,17} \times \\ & \times (\text{альбумин сыворотки, г/л})^{0,318}. \end{aligned}$$

Формула MDRD валидирована (т.е. СКФ, полученная с ее помощью, соответствует "золотому стандарту" — значению почечного клиренса ^{125}I -иоталамата) и может быть использована у пациентов среднего возраста с ХБП (средняя СКФ — 40 мл/мин/1,73 м²) европеоидной расы с наличием и без диабетической нефропатии, пациентов после трансплантации почки, представителей негроидной расы без заболеваний почек. Также эта формула стандартизирована по площади поверхности тела. Формулу не следует использовать у детей (<18 лет), беременных, пожилых (>70 лет), пациентов негроидной расы с поражением почек, а также у европеоидов с нормальной функцией почек. Недостаточная точность расчета СКФ у пациентов с нормальной или незначительно сниженной функцией почек — основной недостаток этой формулы. При скрининге использование формулы MDRD завышает количество пациентов с ХБП.

Самой точной и универсальной формулой для расчета СКФ является формула CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, Сотрудничество в эпидемиологии хронических заболеваний почек).

Формула СКД-ЕРІ по уровню креатинина (2009):

$$\text{СКФ} = 141 \times \min(\text{СКР}/k, 1)^{\alpha} \times \max(\text{СКР}/k, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{возраст}}$$

[$\times 1,018$ для женщин] [$\times 1,159$ для лиц негроидной расы],

где СКР — креатинин сыворотки крови (мг/дл); k — 0.7 (для женщин) или 0.9 (для мужчин); α — коэффициент, равный -0,329 (для женщин) или -0,411 (для мужчин).

Поскольку в Российской Федерации величина креатинина измеряется в мкмоль/л, необходимо перевести ее в мг/дл, для этого значение нужно разделить на коэффициент 88,4 (т.е. 100 мкмоль/л соответствует 1,13 мг/дл).

"Перспективным" маркером снижения СКФ является **цистатин 3**, чаще называемый **цистатин С (Cystatin 3, CST3, Cystatin С, Gamma-trace)** — белок, принадлежащий ко 2-й группе генетического семейства цистатинов (ингибиторы сериновых протеаз). Этот белок содержится в плазме крови человека, выводится почками. Является более точным маркером почечной функции, чем уровень креатинина, поскольку все клетки тела, содержащие ядра, производят цистатин С со стабильной скоростью. Концентрация цистатина С в крови коррелирует с СКФ. Также считается, что его уровень, в отличие от уровня креатинина, не зависит от роста, массы тела, мышечной массы и пола человека.

В настоящее время эксперты KDIGO рекомендуют при уровне СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м², рассчитанной по креатинину сыворотки крови, подтверждать снижение СКФ по формуле СКД-ЕРІ с использованием цистатина С.

$$\text{СКФ} = 133 \times \min(\text{СЦис-С}/0,8, 1)^{-0,499} \times \max(\text{СЦис-С}/0,8, 1)^{-1,328} \times 0,996^{\text{возраст}} [\times 0,932 \text{ для женщин}],$$

где СЦис-С — концентрация цистатина С в сыворотке (мг/л).

Полученную расчетную СКФ рекомендовано округлять до целого числа. В Российской Федерации данный маркер широко не используется.

При необходимости расчетную СКФ можно подтвердить с помощью ее прямого измерения (например, с помощью измерения клиренса инсулина).

Дополнительная информация [57,69,71,92]

Также можно пользоваться следующими вариантами формул **СКД-ЕРІ**, в которых значения коэффициентов, а следовательно, и результат зависит не только от пола, возраста и расы пациента, но

и от того, будет ли значение СКР, СЦис-С или обоих этих маркеров выше или ниже некоего значения:

- для креатинина сыворотки (СКР): $144 \times \text{СКР} / 0,7^k \times 0,993^{\text{возраст}}$ [$\times 1,159$ (для лиц негроидной расы)],
- для цистатина С (Цис-С): $133 \times (\text{СЦис-С} / 0,8, 1)^k \times 0,996^{\text{возраст}}$ [$\times 0,932$ для женщин];

k — коэффициенты (табл. 4).

Таблица 4. Значения коэффициентов при разных значениях креатинина и цистатина С в сыворотке крови в зависимости от пола

Пол	Уровень креатинина сыворотки крови, мкмоль/л	Коэффициент k
Женский	≤62	-0,329
	>62	-1,209
Мужской	≤80	-0,411
	>80	1,209
Пол	Уровень цистатина С сыворотки крови, мг/л	Коэффициент k
Мужской или женский	≤0,8	-0,499
Мужской или женский	>0,8	-1,328

Формула СКД-ЕРІ, учитывающая концентрацию и креатинина, и цистатина С:

$$135 \times \min(\text{СКР} / \text{к}, 1)^\alpha \times \max(\text{СКР} / \text{к}, 1)^{-0,601} \times \min(\text{СЦис-С} / 0,8, 1)^{-0,375} \times \max(\text{СЦис-С} / 0,8, 1)^{-0,711} \times 0,995^{\text{возраст}} [\times 0,969 \text{ для женщин}] [\times 1,08 \text{ для лиц негроидной расы}],$$

где СКР — концентрация креатинина в сыворотке крови (мг/дл); СЦис-С — концентрация цистатина С в сыворотке крови (мг/л); k — коэффициент, равный 0,7 (для женщин) или 0,9 (для мужчин); α — коэффициент, равный -0,248 (для женщин) или -0,207 (для мужчин); min(СКР/к, 1) — минимальное значение СКР/к или 1; max(СКР/к, 1) — максимальное значение СКР/к или 1; min(СЦис-С/0,8, 1) — минимальное значение СЦис-С/0,8 или 1; max(СЦис-С/0,8, 1) — максимальное значение СЦис-С/0,8 или 1. У этой формулы также

существует модификация для различных значений СКР и Сцис-С (деление на группы по полу и значениям) (табл. 5).

Таблица 5. Формулы для расчета СКФ в зависимости от пола и концентрации двух маркеров в сыворотке крови

Пол	Уровень креатинина сыворотки крови, мкмоль/л	Уровень цистатина С сыворотки крови, мг/л	Формула для расчета СКФ: полученное значение умножить на $(0,995^{\text{возраст}} \times 1,08$ для лиц негроидной расы)
Женский	≤62	≤0,8	$130 \times (\text{СКР}/0,7)^{-0,248} \times (\text{СЦис-С}/0,8, 1)^{-0,375}$
		>0,8	$130 \times (\text{СКР}/0,7)^{-0,248} \times (\text{СЦис-С}/0,8, 1)^{-0,711}$
	>62	≤0,8	$130 \times (\text{СКР}/0,7)^{-0,601} \times (\text{СЦис-С}/0,8, 1)^{-0,375}$
		>0,8	$130 \times (\text{СКР}/0,7)^{-0,601} \times (\text{СЦис-С}/0,8, 1)^{-0,711}$
Мужской	≤80	≤0,8	$135 \times (\text{СКР}/0,7)^{-0,207} \times (\text{СЦис-С}/0,8, 1)^{-0,375}$
		>0,8	$135 \times (\text{СКР}/0,7)^{-0,207} \times (\text{СЦис-С}/0,8, 1)^{-0,711}$
	>80	≤0,8	$135 \times (\text{СКР}/0,7)^{-0,601} \times (\text{СЦис-С}/0,8, 1)^{-0,375}$
		>0,8	$135 \times (\text{СКР}/0,7)^{-0,601} \times (\text{СЦис-С}/0,8, 1)^{-0,711}$

Было показано, что точность расчета СКФ увеличивается, когда одновременно используют и креатинин, и цистатин С (табл. 5). Так, в одном из исследований с помощью такой оценки из группы с расчетной СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м² и отсутствием признаков поражения почек были выделены 16,8% пациентов, в действительности не имеющих ХБП. Сужение круга "подозрительных лиц" позволит сосредоточить усилия на больных ХБП высокого риска и одновременно успокоить пациентов. С другой стороны, если

имеются факторы риска, врач может не захотеть отвергать ХБП, как и подтверждать ее при отсутствии признаков поражения почек при указанном выше снижении СКФ. Определение концентрации цистатина С не является общедоступным, хотя, например, в США стоимость одного теста 1–5\$. Определение цистатина С может быть полезным в качестве подтверждающего теста в ситуации, когда расчет СКФ по креатинину может быть неточным или ошибочным (см. Приложение) или прямое измерение СКФ невозможно.

У детей используются следующие формулы для расчета СКФ (в качестве необходимого критерия в большинстве формул присутствует рост (в метрах), а не возраст, как во взрослой популяции; кроме того, не важен пол ребенка и его раса):

- обновленная формула Шварца ("СКФ у постели больного"): $СКФ = 41,3 \times (\text{рост} / СКР, \text{ мг/дл})$;
- формула "1В": $СКФ = 40,7 \times (\text{рост} / СКР)^{0,64} \times (30 / АМК)^{0,202}$;
- формула по уровню цистатина С: $СКФ = 70,69 \times СЦис-С^{-0,931}$ (используется реже).

Примечание. СКР — концентрация креатинина сыворотки крови (мг/дл), АМК — концентрация азота мочевины крови (коэффициент для пересчета из ммоль/л в мг/дл — 0,357), СЦис-С — концентрация цистатина С в сыворотке крови (мг/л).

Для детей старше 2 лет расчетная СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² считается сниженной (аналогично взрослой популяции).

Поскольку приведенные формулы (даже их упрощенные варианты) громоздки и неудобны для повседневного использования, для подсчета СКФ используют калькуляторы, доступные в Интернете (например, <http://boris.bikbov.ru/2013/07/21/kalkulyator-skf-rascheta-skorosti-klubochkovoy-filtratsii>, где можно не только определить СКФ онлайн, но и скачать приложение для расчета СКФ для мобильного телефона или компьютера).

Классификация хронической болезни почек

Согласно рекомендациям KDIGO (2012), следует учитывать причину ХБП, СКФ и альбуминурию (правило ПСА: Причина, СКФ, Альбуминурия) [57].

Причину необходимо установить, поскольку ХБП сама по себе не является диагнозом; этиология имеет значение для оценки прогноза, течения ХБП и тактики ведения пациента. Все заболевания можно разделить на две группы в зависимости от того, первично или вторично (в рамках системного заболевания) поражение почек, и какая структура поражается (табл. 6). Некоторые генетические заболевания могут поражать не только почки, но и другие различные ткани (и органы) — например, поликистоз почек.

Таблица 6. Классификация ХБП в зависимости от этиологии и локализации

Первичная локализация процесса	Первичные заболевания почек	Системная патология с поражением почек
Клубочки (гломерулопатии)	Гломерулонефриты	СД, системные аутоиммунные заболевания, системные инфекции, амилоидоз, новообразования, лекарственные препараты
Канальцы и интерстиций (тубулоинтерстициальное поражение)	Обструктивная уропатия, мочекаменная болезнь, инфекции мочевыводящих путей	Системные инфекции, аутоиммунные заболевания, миеломная болезнь, саркоидоз, лекарственные препараты, ураты, экзогенные токсины (свинец, аристоксиевая кислота)
Сосуды	Фибромускулярная дисплазия, АНЦА-	Атеросклероз, АГ, холестеринемия, эмболия,

продолжение таблицы 6. Классификация ХБП в зависимости от этиологии и локализации

Первичная локализация процесса	Первичные заболевания почек	Системная патология с поражением почек
	васкулит с моноорганным поражением	системные васкулиты, склеродермическая почка, тромботическая микроангиопатия
Кисты и врожденные заболевания почек	Дисплазия почек, медуллярная кистозная болезнь, подоцитопатии	Поликистозная болезнь почек, синдром Альпорта, болезнь Фабри

Оценивается клиническая ситуация, в том числе анамнез (индивидуальный и наследственный), факторы окружающей среды, социальные факторы, прием лекарственных препаратов (нефротоксичность), данные физикального обследования, лабораторных и инструментальных методов обследования и при доступности данные патоморфологических исследований.

Принятая в настоящее время **классификация ХБП по стадиям** основана **на степени снижения СКФ**. Стадия определяет степень сердечно-сосудистого и почечного риска (основная причина осложнений и смертельных исходов — сердечно-сосудистые заболевания), выраженность метаболических нарушений (проявлений хронической почечной недостаточности) и тактику ведения (табл. 7).

Таблица 7. Классификация ХБП в зависимости от СКФ и рекомендованная тактика ведения пациентов [3,57]

Стадия ХБП (категория СКФ)	Характеристика функции почек	СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Тактика ведения пациента
С0	Высокий риск почечного повреждения	>90 с факторами риска ХБП	Скрининг и профилактика ХБП

продолжение таблицы 7. Классификация ХБП в зависимости от СКФ и рекомендованная тактика ведения пациентов [3,57]

Стадия ХБП (категория СКФ)	Характеристика функции почек	СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Тактика ведения пациента
C1	Повреждение почек с нормальной или высокой СКФ	>90	Диагностика и лечение основного и сопутствующих заболеваний Снижение риска развития/замедление темпов прогрессирования ХБП
C2	ХБП с незначительным снижением СКФ	60–89	То же + оценка прогрессирования ХБП
C3a	ХБП с умеренным снижением СКФ	45–59	То же + терапия осложнений ХБП + коррекция лекарственной терапии основного и сопутствующих заболеваний
C3b	ХБП с существенным снижением СКФ	30–44	То же + подготовка к ЗПТ
C4	ХБП с выраженным снижением СКФ	15–29	То же + подготовка к ЗПТ
C5	Терминальная почечная недостаточность	<15 или Диализ	ЗПТ

Уровни альбуминурии необходимо оценивать в соответствии с современными рекомендациями (табл. 8) [4]:

- A0 — оптимальная альбуминурия: < 10 мг/сут или мг/г креатинина;
- A1 — повышенная, ранее называвшаяся “высокая нормальная”, альбуминурия: 10–29 мг/сут или мг/г креатинина;
- A2 — высокая, ранее называвшаяся “микроальбуминурия”: 30–299 мг/сут или мг/г креатинина;
- A3 — очень высокая, ранее называвшаяся “макроальбуминурия/протеинурия”: 300–1999 мг/сут или мг/г креатинина;
- A4 — нефротическая: ≥ 2000 мг/сут или мг/г креатинина [4].

Таблица 8. Категории персистирующей протеинурии/альбуминурии при ХБП [3,57]

Категория альбуминурии	Результат исследования белка в разовой порции мочи с помощью тест-полосок	Экскреция альбумина (белка) в сутки, мг	Соотношение Ал/Кр (Б/Кр), мг/г	Соотношение Ал/Кр (Б/Кр), мг/ммоль
A0 — оптимальная	Отрицательно	<10 (<50)	<10 (<50)	<1 (<3)
A1 — повышенная (ранее — высокая нормальная)	Отрицательно или "следы"	10–29 (<150)	10–29 (<150)	<3 (<15)
A2 — высокая (ранее — микроальбуминурия)	"Следы" или "+"	30–300 (150–500)	30–300 (150–500)	3–30 (15–50)
A3 — очень высокая (ранее — макроальбуминурия)	"+" и выше	300–1999 (500–3500)	300–1999 (500–3500)	30–199,9 (50–350)

продолжение таблицы 8. Категории персистирующей протеинурии/альбинурии при ХБП [3,57]

Категория альбинурии	Результат исследования белка в разовой порции мочи с помощью тест-полосок	Экскреция альбумина (белка) в сутки, мг	Соотношение Ал/Кр (Б/Кр), мг/г	Соотношение Ал/Кр (Б/Кр), мг/ммоль
А4 — нефротическая	"+++"	≥2000 (≥3500)	≥2000 (≥3500)	≥200 (≥350)

Примечание. Б/Кр — белок/креатинин.

Прогрессирование хронической болезни почек

Для оценки прогрессирования ХБП необходимо оценивать СКФ и альбуминурию не реже 1 раза в год, поскольку оба параметра оказывают значимое, синергетическое неблагоприятное влияние на почечную функцию. Чем ниже СКФ и выше альбуминурия, тем чаще нужно контролировать эти параметры, оценивая при этом, несомненно, и клиническую ситуацию (табл. 9). В определенных обстоятельствах более частый мониторинг может оказать влияние на тактику лечения пациентов.

Подходы к определению снижения функции почек включают оценку абсолютной скорости и относительной (в процентах от исходной) степени снижения [9,19,73,101,107]. Проведенные исследования показывают, что более быстрый темп снижения функции почек ассоциирован с повышенным риском неблагоприятных клинических исходов, в том числе смерти и сосудистых осложнений. При наличии протеинурии отмечается более быстрое снижение функции почек, чем при ее отсутствии [11,43,81]. В двух наиболее крупных проспективных исследованиях обнаружено почти двукратное увеличение скорости снижения СКФ при наличии протеинурии [33,44]. Исследования с длительным периодом наблюдения также свидетельствуют о повышенном риске ТХПН, ассоциированном с альбуминурией, у больных СД 1-го и 2-го типа [39,102].

По данным метаанализа **AKDN** (Alberta Kidney Disease Network, Сеть исследований заболеваний почек провинции Альберта, 598 397 взрослых, которым как минимум дважды с интервалом не менее 6 месяцев амбулаторно исследовали уровень сывороточного креатинина [38]), в группе пациентов с "достоверным" прогрессированием ХБП (изменение категории СКФ в сочетании со снижением СКФ на 25% и более от исходного) риск общей смертности был повышен почти в 2 раза (OR=1,89; 95%CI 1,83–1,95) [116], а риск развития ТХПН — в 5 раз (OR=5,11; 95%CI 4,56–5,71) по сравнению с участниками со стабильной расчетной СКФ [117]. В отношении альбуминурии были получены сходные данные. Так, при анализе данных исследования **ONTARGET** было показано, что повышение альбуминурии в 2 раза и более от исходного уровня в течение 2 лет ассоциировано с повышением смертности почти на 50% (OR=1,48; 95%CI 1,32–1,66), а

Таблица 9. Частота мониторинга (минимальное количество измерений в год) функции почек в зависимости от степени снижения СКФ и выраженности альбуминурии (KDIGO, 2012) [57,70]

Показатель				Альбуминурия		
				A1	A2	A3
				Оптимальная или незначительно повышенная	Умеренно повышенная	Резко повышенная
				<30 мг/г <3 мг/ммоль	30–300 мг/г 3–30 мг/ммоль	>300 мг/г >30 мг/ммоль
Категории СКФ, мл/мин/1,73 м ²	C1	Нормальная или высокая	≥90	1 при ХБП	1	2
	C2	Незначительно снижена	60–89	1 при ХБП	1	2
	C3a	Умеренно снижена	45–59	1	2	3
	C3b	Существенно снижена	30–44	2	3	3
	C4	Резко снижена	15–29	3	3	4+
	C5	Почечная недостаточность	<15	4+	4+	4+

Примечание. СКФ рассчитывается по формуле СКД-ЕРІ.

снижение альбуминурии в 2 раза и более — со снижением смертности на 15% (OR=0,85; 95%CI 0,74–0,98) по сравнению с пациентами, у которых изменение уровня альбуминурии было менее выраженным (с поправкой на исходный уровень альбуминурии,

АД и другие потенциальные искажающие факторы). Повышение альбуминурии также было значимо ассоциировано с почечными исходами, определяемыми как развитие ТХПН или удвоение сывороточного креатинина (OR=1,40; 95%CI 1,11–1,78), в то время как снижение — со снижением частоты наступления комбинированного почечного исхода (OR=0,73; 95%CI 0,57–0,95) [104].

К факторам, ассоциированным с прогрессированием ХБП, помимо СКФ и альбуминурии относятся собственно заболевание, приведшее к развитию ХБП (разные болезни почек прогрессируют с разной скоростью), возраст, пол, расовая/этническая принадлежность, АГ, курение, ожирение, гипергликемия, сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе, продолжающееся действие нефротоксических препаратов, лабораторные параметры (гемоглобин, уровни альбумина, кальция, фосфора, бикарбонатов). Вклад каждого из этих факторов в определение индивидуального прогноза остается неясным.

Отдельно необходимо отметить, что пациенты с ХБП находятся в группе риска по развитию острого почечного повреждения. Чаще всего острое снижение СКФ у пациентов с ХБП развивается вследствие применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), в том числе селективных ингибиторов циклооксигеназы-2, аминогликозидов, амфотерицина В, иАПФ, АРА II, рентгеноконтрастных (йодсодержащих) средств [67,93,98,110].

Острое почечное повреждение определяется как:

- повышение креатинина сыворотки на 0,3 мг/дл (либо 26,5 мкмоль/л) и больше в течение 48 ч *или*
- повышение креатинина сыворотки в 1,5 раза и более от исходного уровня (которое предположительно произошло в предшествующие 7 дней) *или*
- снижение темпов мочевыделения $\leq 0,5$ мл/кг/ч на протяжении 6 ч.

Выделяют группы риска по развитию острого почечного повреждения: исходное снижение СКФ, пожилой возраст, женский пол, негроидная раса, острые и хронические заболевания, СД, рак, анемия, снижение объема циркулирующей крови и этиологические факторы острого почечного повреждения (сепсис, шок, ожоги, тяжелая травма, критические состояния, большие хирургические и кардиохирургические вмешательства, нефротоксические лекарст-

ва, радиоконтрастные вещества, растительные и животные яды). Острое почечное повреждение может быть ошибочно принято за терминальную стадию почечного заболевания [54].

Накапливаются доказательства того, что траектория снижения СКФ имеет нелинейный характер и с течением времени может принимать различное направление, что может быть обусловлено сопутствующими заболеваниями, изменениями лекарственной терапии, возрастом и особенностями самого почечного процесса [74]. Кроме того, небольшие колебания уровня СКФ наблюдаются часто и не должны ошибочно трактоваться как прогрессирующее снижение функции почек.

Таким образом, в определении прогрессирования ХБП в настоящее время KDIGO рекомендует ограничиваться следующими положениями:

- Небольшие изменения уровня СКФ наблюдаются довольно часто и не всегда указывают на прогрессирование.
- Прогрессирование ХБП определяется на основании следующих (одного и более) признаков: переход в более низкую категорию СКФ в сочетании со снижением расчетной СКФ на 25% и более от исходного уровня.
- Быстрое прогрессирование определяется как постоянное снижение расчетной СКФ более чем на 5 мл/мин/1,73 м² в год.
- Вероятность выявления прогрессирования возрастает при увеличении частоты измерений концентрации креатинина в сыворотке крови и продолжительности наблюдения за пациентом.

При выявлении прогрессирования ХБП необходимо провести обследование для выявления обратимых причин прогрессирования почечной недостаточности, скорректировать проводимую терапию и решить вопрос о направлении пациента к врачу-нефрологу или иному необходимому специалисту (особенно если после коррекции выявленных предполагаемых факторов прогрессирования СКФ продолжает снижаться). Помощь нефролога заключается прежде всего в грамотном ведении пациентов с ХБП и коррекции водно-электролитных и метаболических нарушений, свойственных почечной недостаточности, а также в подготовке и своевременном начале ЗПТ.

Как уже отмечалось, нарушение функции почек является самостоятельным негативным фактором прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, увеличивающих летальность в данной группе. Для оценки прогноза следует учитывать СКФ, уровень альбуминурии, причину ХБП и другие факторы риска [92]. Кроме того, у пациентов с ХБП на прогноз влияют как традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, так и специфические (нетрадиционные), характерные для нарушения функции почек. Эти факторы будут рассмотрены в разделе клинических проявлений ХБП. Кроме того, пациент исходно может иметь сердечно-сосудистое заболевание — причинный фактор развития и почечной недостаточности, и поражения сердца и сосудов. Эти факторы усугубляют друг друга, приводя к росту сердечно-сосудистой и общей смертности в данной популяции (табл. 10).

Таблица 10. Комбинированный риск прогрессирования ХБП, развития сердечно-сосудистых осложнений и общей смертности в зависимости от степени снижения СКФ и выраженности альбуминурии (KDIGO, 2012) [70,92]

		Альбуминурия**		
		A1	A2	A3
Показатель		Оптимальная или незначительно повышенная	Умеренно повышенная	Резко повышенная
		<30 мг/г <3 мг/ммоль	30–300 мг/г 3–30 мг/ммоль	>300 мг/г >30 мг/ммоль
C1	Нормальная или высокая	Низкий*	Умеренный	Высокий
C2	Незначительно снижена	Низкий*	Умеренный	Высокий
C3a	Умеренно снижена	Умеренный	Высокий	Очень высокий
C3b	Существенно снижена	Высокий	Очень высокий	Очень высокий
C4	Резко снижена	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий
C5	Почечная недостаточность	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий

Примечание. *Низкий риск — как и в общей популяции, при отсутствии признаков повреждения почек категории СКФ C1 или C2 не удовлетворяют критериям ХБП. **Альбуминурия определяется как отношение Ал/Кр в разовой (предпочтительно утренней) порции мочи. СКФ рассчитывается по формуле СКД-EPI.

Клинические проявления хронической болезни почек

ХБП сопровождается нарушением гомеостаза и деятельности всех органов и систем. Долгие годы ученые пытались найти какой-то один токсин, который задерживается в организме таких больных. В настоящее время очевидно, что клиничко-лабораторные проявления данного заболевания обусловлены целым комплексом факторов. Понять, насколько важны для нас почки, можно, только увидев пациента с терминальной почечной недостаточностью. У такого пациента прогрессирование дисфункции почек сопровождается появлением симптомов, свидетельствующих о вовлечении в патологический процесс практически всех органов и систем. Для пациентов с ХБП характерными являются такие неспецифические (ранние) признаки, как выраженная слабость, зябкость, утомляемость, отсутствие аппетита, прогрессирующее снижение массы тела, преимущественно за счет мускулатуры, при относительно сохраненной жировой прослойке. Позднее, чаще всего при значимом снижении СКФ, к этим симптомам присоединяются симптомы поражения органов и систем, а также более выраженные симптомы уремии (поздние признаки почечной недостаточности) (табл. 11).

Таблица 11. Симптомы уремии — поражение органов и систем при терминальной ХБП

Система	Симптоматика
Кожа	<ul style="list-style-type: none">• Специфическая желтуха — охродермия• Отложения мочевины на коже — "уремический иней"• Выраженная сухость кожных покровов• Отрубевидное шелушение• Кожный зуд, расчесы• Кальцифилаксия — состояние повышенной чувствительности организма к кальцию — синдром, который проявляется прогрессирующим некрозом кожи из-за отложения солей кальция в стенках мелких и средних сосудов. Сначала появляются очаги ишемии неправиль-

продолжение таблицы 11. Симптомы уремии — поражение органов и систем при терминальной ХБП

Система	Симптоматика
	ной формы, затем начинается изъязвление подкожной клетчатки, дермы и эпидермиса, развивается гангрена. Нередки вторичные инфекции, сепсис
Дыхательная система	<ul style="list-style-type: none"> • Уремическое дыхание • "Водные" легкие (по определению С.И. Рябова, "нефрогенный отек легких"): одышка, приступы удушья, больные принимают сидячее положение, клиника напоминает острую левожелудочковую сердечную недостаточность; характерна скудность аускультативной картины, небольшое количество влажных хрипов; рентгенологически центрально расположенное затемнение, напоминающее "бабочку"
Сердечно-сосудистая система	<ul style="list-style-type: none"> • АГ • ГЛЖ • Атеросклероз • ИБС • Перикардит • Сердечная недостаточность
Пищеварительная система	<ul style="list-style-type: none"> • Характерный запах изо рта (запах мочевины) • Сухость, неприятный привкус во рту • Обложенность языка • Отсутствие аппетита • Тошнота, рвота (может быть с примесью крови) • Стоматит, фарингит • Метеоризм • Диарея (может быть появление крови в кале) • Паротит • Парез желудка • Язвы ЖКТ
Центральная нервная система	<ul style="list-style-type: none"> • Нарушение ритма сон-бодрствование • Головная боль • Астения • Апатия • Немотивированное возбуждение и даже эйфория

продолжение таблицы 11. Симптомы уремии — поражение органов и систем при терминальной ХБП

Система	Симптоматика
	<ul style="list-style-type: none"> • Когнитивные расстройства (снижение памяти, внимания) • Сонливость и заторможенность, вплоть до глубокого угнетения сознания и развития комы • Паркинсонизм • Отек мозга с эclamпсическими судорогами и комой • Энцефалопатия • Снижение вкуса, обоняния, икота
Периферическая нервная система	<ul style="list-style-type: none"> • Парестезии • Гиперрефлексия • Периферическая нейропатия • Парезы • Гипотермия • Синдром "усталых ног"
Эндокринная система	<ul style="list-style-type: none"> • Нарушение роста • Импотенция • Стерильность • Аменорея • Бесплодие
Кроветворение и свертывание крови	<ul style="list-style-type: none"> • Анемия • Дисфункция гранулоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов • Нарушения гемостаза
Иммунная система	<ul style="list-style-type: none"> • Системное воспаление • Низкий ответ на вакцинацию • Повышенная чувствительность к инфекциям
Системные и метаболические нарушения	<ul style="list-style-type: none"> • Нарушения фосфорно-кальциевого обмена • Мальнутриция, потеря мышечной массы • Амилоидоз

Появление этих симптомов связано с нарушением выведения из организма целого ряда мелких, средних и крупных молекул, оказывающих токсическое действие, а также с белковой недостаточностью и развитием анемии (табл. 12).

Таблица 12. Роль различных токсинов в развитии симптомов ХПН

Токсин	Эффект
Мочевина	При концентрации >50 ммоль/л: головная боль, тошнота, слабость, карбамилрование белков
Креатинин	Сам по себе нетоксичен, превращается в более токсичные молекулы. Может способствовать нарушению толерантности к глюкозе и уменьшению жизни эритроцитов
Цианаты	Сонливость, гипергликемия, карбамилрование протеинов и нарушение их функций
Полиолы (мио-инозитол)	Периферическая нейропатия
Фенолы	Высокотоксичны: липофильны, проходят внутрь клеток
"Средние молекулы"	Полинейропатия
β 2-Микроглобулин	Диализный амилоидоз

В додиализную стадию ХБП пациенты могут быть и асимптомными, но, тем не менее, предрасположены к развитию осложнений, отражающих утрату как выделительной, так и эндокринной функции почек. По мере нарастания тяжести ХБП частота этих осложнений растет (табл. 13).

Таблица 13. Частота осложнений ХБП в когортах пациентов с разными стадиями заболевания [46]

Осложнение	Частота встречаемости в зависимости от стадии ХБП, %				
	C1	C2	C3a	C3b	C4-C5
Анемия (<120 г/л у женщин, <130 г/л у мужчин)	4,0	4,7	12,3	22,7	51,5
АГ (\geq 140 и 90 мм рт. ст. или меньшие цифры на фоне гипотензивной терапии)	18,3	41,0	71,8	78,3	82,1

продолжение таблицы 13. Частота осложнений ХБП в когортах пациентов с разными стадиями заболевания [46]

Осложнение	Частота встречаемости в зависимости от стадии ХБП, %				
	C1	C2	C3a	C3б	C4-C5
Дефицит 25-(ОН)-D3 (<37 нмоль/л)	14,1	9,1	10,7		27,2
Ацидоз (HCO ₃ ⁻ <21 ммоль/л)	11,2	8,4	9,4	18,1	31,5
Гиперфосфатемия (≥1,5 ммоль/л)	7,2	7,4	9,2	9,3	23,0
Гипоальбуминемия (<35 г/л)	1,0	1,3	2,8	9,0	7,5
Гиперпаратиреоз (ПТГ ≥70 пг/мл)	5,5	9,4	23,0	44,0	72,5

Наиболее распространенными осложнениями являются АГ, анемия и гиперпаратиреоз. Важно, что часть из этих нарушений можно выявить еще на ранних стадиях ХБП, когда фильтрационная функция существенно не страдает: прежде всего это касается дефицита образования гидроксिलированной формы витамина D3 и АГ. Также на этих стадиях у пациента уже имеется повышение уровня паратиреоидного гормона (ПТГ), сопряженное с ретенцией фосфатов. Конечно, частота развития и выраженность осложнений индивидуальны даже внутри одной категории альбуминурии или одной стадии ХБП, но для диагностики данных осложнений и грамотного ведения пациентов врач должен знать основные из них, а также быть информирован о лечебной тактике.

Поражение сердечно-сосудистой системы

Совершенствование методов ЗПТ и профилактика прогрессирования ХБП привели к тому, что смертность пациентов обусловлена не самой почечной недостаточностью, а поражением сердечно-сосудистой системы (ИБС, острая и хроническая сердечная недостаточность, внезапная сердечная смерть на фоне тяжелой гипертрофии миокарда левого желудочка).

К "классическим" проявлениям уремии со стороны сердечно-сосудистой системы, описанным в большинстве руководств, относят:

- уремический перикардит ("похоронный звон Брайтиков") — в настоящее время встречается крайне редко,
- уремический миокардит,
- АГ,
- нарушения ритма и проводимости, связанные с выраженными электролитными расстройствами, прежде всего гипер- и гипокалиемией.

Степень риска сердечно-сосудильных осложнений достигает максимума на программном гемодиализе, превышая таковую в общей популяции в 10–20 раз. После аллотрансплантации почки этот показатель может несколько снижаться, но остается крайне высоким. Все это делает проблему диагностики и лечения сердечно-сосудильной патологии у больных на любой стадии ХБП чрезвычайно актуальной.

Столь высокая частота сердечно-сосудильных заболеваний у пациентов с ХБП связана с тем, что помимо традиционных сердечно-сосудильных факторов риска, характерных для популяции в целом (мужской пол, возраст и наследственная предрасположенность, курение, малоподвижный образ жизни, гиперлипидемия, АГ и СД), у них наблюдаются механизмы развития сердечно-сосудильных заболеваний, непосредственно связанные с уремией.

Специфичными для ХБП кардиодепрессивными факторами являются:

- анемия,
- наличие артериовенозной фистулы,
- нарушения электролитного состава крови,
- вторичный гиперпаратиреоз,
- гиперфосфатемия,
- гипергомоцистеинемия,
- системное воспаление.

У пациентов после пересадки почки сохраняется влияние предшествующей уремии, а также появляются новые факторы, такие как хроническое отторжение трансплантата, посттрансплантационный диабет, иммуносупрессивная терапия.

Подробно факторы риска сердечно-сосудильных заболеваний представлены в таблице 14.

Таблица 14. Характеристика факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХБП

Факторы риска	Характеристика и механизмы развития осложнений
Нарушения липидного обмена	<ul style="list-style-type: none"> • Фактор риска атеросклероза • Среди механизмов дислипидемии при ТХПН обсуждается роль протеинурии, снижения активности липопротеинлипазы и печеночной триглицеридлипазы, изменений инсулинового обмена и повышения уровня ПТГ • Оксидативный стресс и синдром хронического воспаления сопряжены с образованием фракции наиболее атерогенных окисленных ЛПНП • Успешная пересадка почки может способствовать улучшению липидного профиля, однако гиперхолестеринемия выявляется приблизительно у 60% больных после пересадки. Важную роль играет комбинированная иммуносупрессивная терапия, включающая циклоспорин и глюкокортикоиды
СД	<ul style="list-style-type: none"> • Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД в 3 раза выше, чем при ХБП другой этиологии • Нарушение углеводного обмена — важный фактор развития атеросклероза и ИБС • Нормализация АД и стабильный уровень гликемии улучшают прогноз при ХБП • Посттрансплантационный диабет возникает примерно у 10% пациентов и является осложнением иммуносупрессивной терапии (чаще с использованием глюкокортикоидов)
Анемия	<ul style="list-style-type: none"> • Основной причиной является нарушение синтеза эритропоэтина • Является важнейшим фактором, запускающим ряд гемодинамических механизмов, приводящих к формированию ГЛЖ, дилатации ЛЖ и ХСН • Приводит к гипоксии тканей, ответом на которую является снижение периферического сосудистого

продолжение таблицы 14. Характеристика факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХБП

Факторы риска	Характеристика и механизмы развития осложнений
	сопротивления и активация симпатической нервной системы. Это проявляется увеличением ЧСС, сердечного выброса и минутного объема, следствием чего является увеличение преднагрузки и развитие ГЛЖ
Вторичный гиперпаратиреоз	<ul style="list-style-type: none"> • Может играть роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, что наиболее характерно для больных на гемодиализе, но встречается и у реципиентов почечного трансплантата • Активация рецепторов к ПТГ в миокарде приводит к увеличению внутриклеточной концентрации кальция через вольтажзависимые кальциевые каналы. Если острый ответ на его действие приводит к позитивному инотропному и хронотропному эффекту, хроническое действие может увеличить базальную концентрацию кальция внутри клетки и угнетает метаболизм и функцию миокарда • Было выявлено влияние ПТГ на развитие ГЛЖ и кардиального фиброза, а также дислипидемии у больных с уремией
Гиперфосфатемия	<ul style="list-style-type: none"> • Ассоциируется с повышенным риском смерти, который не зависит от сопутствующей патологии, адекватности предшествующего диализа, питания и ряда других показателей
Гипергомоцистеинемия	<ul style="list-style-type: none"> • Возникает уже на ранних стадиях ХБП и является предполагаемым фактором риска атеросклероза • Механизм ее развития до конца не известен, обсуждается роль изменения метаболизма аминокислот, снижения активности ферментов • При ХБП существует обратная линейная взаимосвязь между СКФ и концентрацией гомоцистеина в плазме

продолжение таблицы 14. Характеристика факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХБП

Факторы риска	Характеристика и механизмы развития осложнений
Артериовенозная фистула	<ul style="list-style-type: none"> • Основными структурными и функциональными изменениями сердца, которых следует ожидать в результате воздействия функционирующей артериовенозной фистулы, являются гипертрофия и ремоделирование миокарда ЛЖ, а также ХСН • Данное состояние прежде всего характерно для пациентов на гемодиализе, однако у части больных она продолжает функционировать и после пересадки почки
Иммуносупрессия после пересадки почки	<ul style="list-style-type: none"> • Циклоспорин А и преднизолон обладают наиболее серьезными побочными эффектами со стороны сердечно-сосудистой системы • Гиперхолестеринемия развивается у 38–68% пациентов, получающих эти препараты, гипертриглицеридемия — несколько реже • Пациенты, длительно получающие преднизолон и циклоспорин А, имеют склонность к гипертонии и задержке жидкости • Циклоспорин А токсичен для островковых клеток поджелудочной железы и может приводить к нарушениям толерантности к глюкозе и даже развитию СД • Распространенным осложнением терапии циклоспорином А является гиперурикемия

Примечание. ЛЖ — левый желудочек, ЧСС — частота сердечных сокращений.

У пациентов с ХБП поражения сердца являются следствием развития гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) сердца, атеросклероза коронарных артерий, поражения мелких сосудов, развития интерстициального фиброза, а также кальциноза клапанов сердца. Также развиваются характерные изменения сосудов эластического типа, приводящие к утолщению их стенки, снижению эластичности и повышению жесткости артерий (табл. 15).

Таблица 15. Основные структурные и функциональные изменения сердца и сосудов при ХБП

Анатомическое образование	Патологоанатомические изменения	Патогенез
Сердце	<p>ГЛЖ</p> <p>Интерстициальный фиброз</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Развивается еще на додиализной стадии ХБП и прогрессирует по мере ухудшения функции почек • ГЛЖ, выявляемая на ранних этапах ЗПТ, имеет неблагоприятный прогноз • Важными факторами, способствующими развитию ГЛЖ, являются АГ, анемия, нарушения фосфорно-кальциевого обмена (гиперпаратиреоз), высокий сердечный выброс вследствие анемии и наличия АВФ и активация нейроэндокринных систем • У пациентов с ХБП развитие ГЛЖ сопровождается более выраженным миокардиальным фиброзом, чем у пациентов с СД и эссенциальной АГ • Развитию ГЛЖ предшествует изменение его геометрической формы (ремоделирование), которое также является предиктором возникновения у пациента ХСН и увеличения риска смерти, при этом преимущественно развивается концентрический тип ремоделирования и ГЛЖ • В настоящее время большинство авторов свидетельствует о регрессе ГЛЖ у части больных после пересадки почки

продолжение таблицы 15. Основные структурные и функциональные изменения сердца и сосудов при ХБП

Анатомическое образование	Патологоанатомические изменения	Патогенез
	Атеросклероз коронарных артерий	<ul style="list-style-type: none"> • В структуре общей смертности больных с ХПН на долю различных форм ИБС приходится от 7 до 25%, что в 15–20 раз больше, чем в общей популяции • После пересадки почки, по мнению ряда авторов, ИБС занимает лидирующее положение и диагностируется в 14–20% случаев, что в 2,5–4 раза чаще, чем в общей популяции • Течение ИБС, в том числе болевой синдром при стенокардии, может иметь атипичный характер, а для части пациентов характерна безболевая ишемия миокарда • Перестройка артерий, возникающая в связи с гемодинамической перегрузкой, определяется термином "артериосклероз"
	Поражение мелких сосудов	Типичной структурной аномалией при уремии является патология микрососудов: утолщение стенки интрамиокардиальных артерий, ограничивающих компенсаторную вазодилатацию, и уменьшение площади капиллярного русла, что ограничивает кислородный резерв миокарда
	Кальциноз клапанов сердца	Развивается вследствие фосфорно-кальциевых нарушений и может быть причиной гемодинамически значимых пороков сердца

продолжение таблицы 15. Основные структурные и функциональные изменения сердца и сосудов при ХБП

Анатомическое образование	Патологоанатомические изменения	Патогенез
Эластические сосуды	<p>Гиперплазия гладкой мускулатуры и утолщение стенки</p> <p>Изменение состава соединительных волокон, снижение содержания эластина, увеличение содержания внеклеточного матрикса</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Перестройка артерий, возникающая в связи с гемодинамической перегрузкой, определяется термином "артериосклероз" • В основе процесса лежит дегенерация меди в аорте и крупных артериях эластического типа, которая влечет за собой их дилатацию, диффузную гипертрофию и ригидность, что часто рассматривают как физиологический феномен старения
	Повышенная жесткость и снижение податливости	<ul style="list-style-type: none"> • Артериосклероз повреждает сосуды, не подверженные атеросклерозу, такие как плечевая артерия • К факторам, способствующим развитию артериосклероза, относят возраст, пол, курение, ряд специфических для уремии факторов — анемию, гипергидратацию в междиализный период, наличие АВФ, нарушения фосфорно-кальциевого обмена и изменение уровня ПТГ

Примечание. АВФ — артериовенозная фистула.

У больных с уремией и после пересадки почки ХСН является мощным независимым предиктором смерти.

Основные причины развития сердечной недостаточности у больных с ХБП:

- АГ и ГЛЖ,
- ИБС,
- кальциноз клапанов сердца с развитием клапанных пороков,
- спаечный перикардит,

- перегрузка объемом,
- нарушения ритма сердца.

Сердечная недостаточность, вызванная коронарной болезнью сердца, обычно включает сочетание систолической и диастолической дисфункции. Нарушение систолической функции при этом обусловлено перенесенным ранее инфарктом и нарушением сократимости вследствие ишемии, а диастолической функции — разрастанием соединительной ткани и развитием фиброза в миокарде, что сопровождается нарушением растяжимости сердечной мышцы.

Большинство нефрологов указывает на относительно невысокую частоту тяжелой систолической дисфункции, которая может быть следствием гибели кардиомиоцитов (инфаркт миокарда), хронической перегрузки объемом или дилатационной кардиомиопатии и характеризуется клинически наличием кардиомегалии и низкой фракцией изгнания. Более чем у трети пациентов с ХСН сократимость левого желудочка сохранена, и нарушение его наполнения связано с нарушением диастолической функции. Наиболее частыми причинами диастолической сердечной недостаточности являются ишемия и ГЛЖ. Помимо АГ, ГЛЖ и его концентрического ремоделирования в развитии нарушения диастолической функции могут быть задействованы факторы, специфичные для уремии, в том числе анемия и перегрузка объемом.

Основной причиной АГ у пациентов с ХБП считается активация **ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которая приводит к развитию системной и внутриклубочковой гипертензии и гиперфилтрации**. Повышение давления внутри клубочка способствует ослабеванию отрицательного заряда базальной мембраны почечных капилляров, а также увеличению размеров ее пор, увеличивая прохождение плазменных белков в почечные каналы. Вследствие этого появляется или усугубляется уже существующая альбумин/протеинурия, развивается тубулоинтерстициальный фиброз. Эти процессы сопровождаются увеличением выработки цитокинов, факторов роста, вазоактивных субстанций, снижением выработки простагландинов. Исходом подобных изменений является развитие вторичного фокального сегментарного гломерулосклероза и потеря почечной функции.

Единого мнения о целевых значениях АД у пациентов с ХБП, а также у реципиентов почечного трансплантата нет. Была про-

демонстрирована так называемая U-образная кривая зависимости смертности пациентов от величины АД на диализе и после трансплантации почки. То есть низкие значения АД также ассоциировались с увеличением смертности вследствие гипоперфузионных осложнений.

Для больных на программном гемодиализе, в отличие от больных с паренхиматозными заболеваниями почек, характерным является повышение систолического АД при нормальном и даже сниженном диастолическом АД и увеличение пульсового давления, что обусловлено ремоделированием и ригидностью артерий [3]. Для оценки эластических свойств сосудов определяют такие показатели, как растяжимость, податливость, жесткость и **скорость пульсовой волны (СПВ)**, которая, по данным ряда авторов, является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе у больных с терминальной стадией ХБП [7]. Этот показатель повышается с увеличением жесткости артерий и с возрастом, а также является объемозависимым. Было показано, что у пациентов на диализе СПВ в аорте снижается пропорционально снижению массы тела и нормализации водно-солевого баланса во время сеанса гемодиализа. Кроме того, для пациентов с ХБП крайне характерна ночная гипертония, в диагностике которой важную роль играет суточное мониторирование АД, выявляющее отсутствие нормального физиологического снижения АД в ночное время.

Анемия

Анемия при ХБП приводит к развитию ГЛЖ и негативно влияет на выживаемость больных. Патогенез нефрогенной анемии обусловлен целым рядом факторов (рис. 4). В связи с этим обследование пациента с ХБП и анемией должно включать также поиск вторичных причин, таких как, например, язвенные процессы в ЖКТ или опухоли.

Основной причиной анемии у пациентов с почечной дисфункцией является недостаточная продукция эритропоэтина эндотелием в проксимальном отделе почечных канальцев, которая пропорциональна степени снижения клубочковой фильтрации. Однако было сделано предположение, что ведущей причиной анемии при ХБП может быть не снижение продукции эритропоэтина, а нарушение чувствительности эритропоэтинпродуцирующих клеток к кислороду. По своим характеристикам анемия при ХБП является гипо-



Рис. 4. Факторы, приводящие к развитию анемии при ХБП. ЭПО — эритропоэтин.

регенераторной, нормохромной, нормоцитарной. Такие цветовые характеристики соответствуют гипопластической анемии, а также анемии хронических болезней, которая развивается при системных, воспалительных и онкологических заболеваниях и связана как с угнетением эритропоэза, так и с функциональным дефицитом железа. Тем не менее при гемолизе или продолжающейся кровопотере анемия может быть и гиперрегенераторной. Очевидно, наибольшей степени выраженности анемия достигает у пациентов с терминальной ХБП, когда требуется ЗПТ. Дефицит железа — одна из основных причин снижения чувствительности к препаратам эритропоэтина, и железо закономерно играет значимую роль в лечении пациентов с терминальной ХБП, особенно находящихся на программном гемодиализе. Для диагностики дефицита железа целесообразно использовать показатели насыщения железом: снижение ферритина (< 100 мкг/л) и степени насыщения трансферрина ($< 20\%$) сыворотки крови. При-

чиной дефицита железа является его недостаточное поступление, потеря, снижение абсорбции и доступности железа из макрофагов и энтероцитов вследствие усиления продукции белка гепсидина, блокирующего высвобождение железа из этих клеток. Пациенту с анемией нужно также определить уровень витамина В12 и фолата сыворотки крови. Дефицит фолиевой кислоты развивается часто у пациентов, получающих программный гемодиализ.

Анемия диагностируется при снижении уровня гемоглобина < 120 г/л у женщин и 130 г/л у мужчин (применимо для лиц старше 15 лет). Важно, что эти уровни не являются пороговыми или целевыми для терапии пациента с ХБП [122].

У пациентов с ХБП в стадии С3 рекомендуется измерять уровень гемоглобина не реже 1 раза в год, в стадии С4 и выше — не реже 2 раз в год, на диализе — каждые 3 месяца; если мы контролируем эффективность терапии эритропоэтином, концентрацию гемоглобина измеряют каждые 3 месяца до диализа, а на диализе — каждый месяц [57].

Нарушения костно-минерального (фосфорно-кальциевого) обмена

Нарушения фосфорно-кальциевого обмена являются одними из самых характерных для ХБП изменений метаболизма и развиваются уже на ранних стадиях заболевания.

Витамин D усиливает экскрецию фосфатов, но, кроме того, стимулирует всасывание кальция (и в меньшей степени фосфора) в кишечнике, а также реабсорбцию кальция в почечных канальцах. Витамин D2 (эргокальциферол) поступает с пищей, витамин D3 (холекальциферол) образуется в коже под действием ультрафиолетовых лучей. Для создания "депо" эти витамины подвергаются гидроксилированию в печени, в результате чего образуется 25-гидроксиэргокальциферол (25-(ОН)-D2) и 25-гидроксихолекальциферол (25-(ОН)-D3). Эти формы являются транспортными формами витамина D. В почках посредством второго гидроксилирования ферментом 1 α -гидроксилазой из них образуются 4 формы витамина D (1,25-(ОН)2-D2, 1,25-(ОН)2-D3, 24,25-(ОН)2-D2, 24,25-(ОН)2-D3), из которых наиболее активной является 1,25-(ОН)2-D3 — 1,25-дигидроксихолекальциферол, или кальцитриол. ПТГ, эстрогены, пролактин,

соматотропный гормон и инсулин усиливают синтез кальцитриола. Избыточное поступления фосфора и кальция с пищей, напротив, подавляет его синтез, поэтому в почках образуется другая гидроксилированная форма витамина — 24,25-(ОН)₂-D₃, стимулирующая всасывание кальция и фосфора в кишечнике, остеогенез и минерализацию костей.

Потребность в витамине D составляет 400 МЕ/сут. За исключением жира печени трески и тунца, где содержание витаминов D₂ и D₃ составляет 50–350 и 40 000–60 000 МЕ/мл, в продуктах питания его немного (например, в сливочном масле всего 0,4–3,2 МЕ/г). Основным источником образования витамина D является фотохимический синтез в коже.

Кальцитриол связывается с рецептором витамина D (Vitamin D Receptor, VDR). Сродство к рецептору у кальцитриола в тысячу раз выше, чем у предшественника — 25-гидроксиголекальциферола. Комплекс кальцитриол/VDR изменяет экспрессию целого ряда генов, в том числе натрий-фосфатных котранспортеров, что приводит к стимуляции реабсорбции фосфора в почках и кишечнике. Кальцитриол также влияет и на процессы образования кости, действуя на моноциты, макрофаги, остеокласты и остеобласты. Кальцитриол подавляет синтез ПТГ, влияя на экспрессию гена ПТГ, а также через увеличение экспрессии кальцийчувствительного рецептора (CaSR) и чувствительности клеток паращитовидных желез к экзогенному кальцию [64].

При росте концентрации фосфора в крови ПТГ, кроме влияния на остеокласты, усиливает образование 1,25-(ОН)₂-D₃ в почках, но при снижении функциональной активности фермента 1 α -гидроксилазы у пациентов с ХБП С3-С4 этот процесс уже не может обеспечить необходимое количество активной формы витамина. В результате нарушается минерализация костной ткани. Рекомендованная KDIGO целевая концентрация гидроксиголекальциферола в сыворотке крови у пациентов с ХБП составляет 75 ммоль/л [57].

Витамин D через рецептор VDR оказывает влияние практически на все органы и ткани. Он обладает плеiotропными эффектами, в частности, снижает уровень ренина, регулирует процессы иммунитета и воспаления, предотвращает дисфункцию эндотелия, подавляет высвобождение провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6) и повышает уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-10, регулирует

АД, сосудистый тонус, электролитный баланс, гомеостаз, снижает активность РААС, протеинурию, уменьшает выраженность ГЛЖ, оказывает противоопухолевый эффект. Он участвует в пролиферации гладкомышечных клеток, тромбозе, фибринолизе и дилатации сосудов. При дефиците витамина D развивается гипертрофия и фиброз миокарда, инсулинорезистентность, вследствие гиперпаратиреоза возникает кальциноз структур сердца, а также сосудистая кальцификация. В результате возрастает сердечно-сосудистая смертность (в частности, частота внезапной смерти) как у пациентов с ХБП, так и в общей популяции [28].

Паратиреоидный гормон (ПТГ) вырабатывается клетками паратимовидных желез. Гормон метаболизируется в клетках-мишенях, поэтому его элиминация не зависит от функции почек. Органами-мишенями для ПТГ являются почки и кости. У пациентов на гемодиализе для предотвращения нарушений структуры костной ткани (адинамической костной болезни и фиброзного остеита) оптимальным является уровень ПТГ в диапазоне 120–250 пг/мл, что означает его 2–4-кратное повышение по сравнению с нормой.

ПТГ связывается с паратгормонподобным полипептидным рецептором 1-го типа в эпителии проксимальных почечных канальцев. Происходит активация вторичных мессенджеров внутриклеточного сигнала, вследствие чего натрий-фосфатные котранспортеры NPT2a и NPT2c в эпителиальных клетках перемещаются с поверхности мембраны внутрь клетки, и реабсорбция фосфора снижается [1]. В кости рецептор ПТГ 1-го типа находится в остеобластах, поэтому действие ПТГ на кость проявляется в увеличении темпов ее образования. Одновременно с этим процессом стимулируется RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor- κ B Ligand, лиганд рецептора активатора ядерного фактора κ B), который увеличивает количество остеокластов, поэтому происходит резорбция небольшого участка костной ткани, и фосфор с кальцием выходят в системную циркуляцию. Одновременная выработка **кальцитонина** С клетками щитовидной железы позволяет в норме регулировать данный процесс, поскольку эффекты кальцитонина обратны ПТГ. Свое действие кальцитонин реализует двумя путями: снижает способность остеокластов резорбировать кость, что смещает баланс в сторону задержки кальция, а также снижает образование новых остеокластов, что приводит к снижению числа и остеобластов (активность которых тем больше,

чем больше резорбция кости). Тем не менее эффекты кальцитонина слабы и кратковременны, поэтому его влияние на концентрацию кальция в плазме имеет преходящий характер и не приводит к значимым ее изменениям.

Кальций и витамин D3 регулируют выработку ПТГ практически независимо друг от друга через CaSR и трансмембранный VDR. CaSR находится на поверхности клеточных мембран и не активен при низком содержании внеклеточного кальция, активируется при его повышении, что тормозит синтез и секрецию ПТГ с одновременным угнетением экспрессии данного рецептора. Если низкая концентрация кальция сохраняется несколько минут и более, начинается пролиферация паратиреоидных клеток, что приводит к повышению уровня ПТГ. Трансмембранный витамин-D3-рецептор (VDR) находится в ядре клетки, поэтому эффект кальцитриола реализуется значительно медленнее. При взаимодействии кальцитриола с VDR на клетках паращитовидных желез синтез и секреция ПТГ снижается, подавляется гиперплазия клеток паращитовидных желез. Таким образом, **ПТГ, очевидно, является ключевым регулятором фосфорно-кальциевого обмена.**

Действительно, ПТГ долгое время оставался в центре теории нарушений фосфорно-кальциевого обмена при ХПН. Для объяснения патогенеза вторичного гиперпаратиреоза при ХБП в 1972 г. была предложена [14] так называемая trade-off теория, на основе которой была сформулирована "классическая" модель [100,108,109]. Согласно этой модели первичным нарушением при ХБП является задержка фосфатов. Гиперфосфатемия за счет связывания с кальцием плюс сниженное всасывание кальция в кишечнике за счет дефицита кальцитриола, образующегося в почках, приводит к гипокальциемии. Гипокальциемия активирует CaSR, что стимулирует выработку ПТГ и усиление вследствие этого экскреции фосфора — следовательно, уровень фосфора нормализуется. В то же время ослабевает геномный контроль продукции ПТГ в результате дефицита образования кальцитриола, снижения плотности рецепторов к нему, прямого действия фосфора на паращитовидные железы, что приводит к повышенной секреции ПТГ [78]. В результате развивается гиперплазия паращитовидных желез — вторичный гиперпаратиреоз, который может затем эволюционировать в аденому паращитовидной железы (третичный гиперпаратиреоз). Гиперплазированная ткань железы

мало чувствительна к подавляющему влиянию кальция и витамина D, поэтому гиперсекреция ПТГ не контролируется. С другой стороны, повышенный (в определенных рамках) уровень ПТГ у пациентов с ХБП необходим для контроля гиперфосфатемии.

Впоследствии в "классической" модели гиперпаратиреоза были обнаружены определенные противоречия. Например, повышение уровня ПТГ при ХБП встречается чаще и выражено больше, чем электролитные нарушения [55]. Гиперфосфатемия проявляется только при существенном снижении СКФ, а гипокальциемия — еще позже [40,55,72]. Вместе с тем уже при небольшом снижении СКФ падает уровень кальцитриола. Это непонятно, поскольку он синтезируется в эпителии канальцев, а не в клубочках (хотя, несомненно, процессы склероза и фиброза затрагивают и интерстиций). Нелогичным представляется и сочетание повышенного уровня ПТГ с низким уровнем кальцитриола (как это происходит при ХБП) при отсутствии значимого снижения СКФ, тогда как ПТГ повышает активность 1α -гидроксилазы [88], следовательно и уровень кальцитриола должен быть повышен. Все это стимулировало исследователей к поискам других регуляторов фосфорно-кальциевого обмена.

В результате были открыты **фактор роста фибробластов 23 (FGF23)** и **белок Клото**. FGF23 представляет собой пептид 32 кД, секретируемый в циркуляцию остеоцитами, остеобластами и остеокластами при гиперфосфатемии и под действием кальцитриола [106]. Как и ПТГ, FGF23 снижает реабсорбцию фосфатов, а следовательно нормализует уровень фосфора крови. Для реализации этого эффекта FGF23 связывается со сложным рецептором, состоящим из собственно FGF-рецептора (FGFR1, FGFR3 и/или FGFR4) и корецептора Клото.

Белок Клото — трансмембранный белок 130 кД, бета-глюко-розонидаза, который был открыт в 1997 г. и назван в честь одной из трех греческих богинь судьбы — Клото, прядущей нить жизни и определяющей ее срок. Уровень данного белка существенно снижается с возрастом. Было показано, что генетически модифицированные мыши с искусственно повышенным в организме уровнем белка Клото жили на треть дольше, чем мыши дикого типа, а с дефицитом — быстро старели, и у них стремительно развивались атеросклероз и кальциноз. Белок Клото уникален, поскольку он в одиночку существенным образом влияет на продолжительность

жизни и связанные с этим физиологические процессы. Обычно такие сложные процессы регулируются множеством генов, роль каждого из которых по отдельности незначительна [6].

Рецептор FGF и белок Клото экспрессируются главным образом в почках и паращитовидной железе — органах, наиболее важных для кальций-фосфорного обмена. Действие системы FGF23/Клото на почки заключается в уменьшении реабсорбции фосфатов в проксимальных канальцах (ПТГ-подобный эффект). Вместе с тем, в отличие от ПТГ, FGF23 снижает активность 1α -гидроксилазы, а следовательно подавляет синтез кальцитриола. В результате снижается экспрессия натрий-фосфатного котранспортера NPT2b в кишечнике и уменьшается всасывание фосфора [103,105]. Таким образом, все эффекты данного белка направлены на снижение уровня фосфатов в крови.

FGF23/Клото регулирует секрецию ПТГ, действуя на рецепторы в паращитовидной железе, что приводит к снижению уровня ПТГ. Есть предположение, что он может локально, в паращитовидной железе, где также есть 1α -гидроксилаза, увеличивать продукцию кальцитриола, что также приводит к снижению выработки ПТГ.

Физиологическими стимулами секреции FGF23 являются высокофосфатная диета и кальцитриол, а гипофосфатемия подавляет его секрецию. Как организм распознает ранние нарушения баланса фосфора, пока остается неясным. Предполагается, что в остеоцитах существует так называемый "фосфатный сенсор", запускающий образование FGF23. Было установлено, что для образования FGF23 и реализации его почечных эффектов, в том числе за счет стимуляции экспрессии Клото, необходим ПТГ [76]. Экспрессия гена Клото также индуцируется кальцитриолом [115].

Известно, что Клото может модулировать секрецию ПТГ независимо от FGF23 (косвенно — через тубулярную реабсорбцию Ca и CaSR [17] и прямо — через воздействие на Na^+/K^+ -АТФазную активность в паращитовидных железах [24]). Второй механизм увеличивает синтез ПТГ в противовес эффекту FGF23. Кроме того, Клото оказывает независимое действие на основной транспортер фосфатов в проксимальных канальцах [41]. Поэтому Клото является не только корецептором для FGF23, но также и дополнительным механизмом его контррегуляции. Установлено, что экспрессия гена Клото в почке начинает снижаться на ранних стадиях ХБП

[42] параллельно с увеличением FGF23, при этом снижение Клото предшествует росту FGF23. Эти данные позволяют формулировать "Клото-центрические" гипотезы о первичности снижения этого белка в развитии кардиоренального синдрома как модели преждевременного старения [65].

Высокий уровень FGF23 является независимым предиктором быстрого прогрессирования ХБП и смертности у пациентов на диализе [27,113,120]. Повышение FGF23 ассоциировано с эндотелиальной дисфункцией, выраженностью атеросклероза, гипертрофией миокарда, сосудистой кальцификацией [60,84,119]. Циркулирующая форма Клото, напротив, снижает окислительные процессы и, по видимому, играет роль в интеграции и функциональной активности клеток эндотелия [66,89]. За счет ингибирования рецептора тканевого фактора роста бета (TGF- β) 2-го типа данный белок снижает проявления интерстициального фиброза [23].

Высокий уровень FGF23 у пациентов с тяжелой ХБП является не только следствием гиперфосфатемии, но и предиктором летальности, не зависящим от уровня фосфора [85]. Было выявлено, что FGF23 может приводить к развитию ГЛЖ [87]. Данное положение было подтверждено как при анализе популяции пациентов с ХБП, так и при изучении действия FGF23 на изолированные кардиомиоциты новорожденных крыс. FGF23 вызывает ГЛЖ независимо от белка Клото, который экспрессируется преимущественно в почках и паращитовидных железах и отсутствует в кардиомиоцитах [50].

Таким образом, система FGF23/Клото является третьим ключевым регулятором фосфорно-кальциевого обмена. Он препятствует развитию гиперфосфатемии, но, с другой стороны, подавляет синтез кальцитриола и ослабляет геномные механизмы контроля синтеза ПТГ, приводя к гиперпаратиреозу.

В настоящее время установлено, что повышение FGF23 в циркуляции происходит уже на ранних стадиях ХБП при небольшом снижении СКФ. На более поздних стадиях эта продукция возрастает в десятки и сотни раз [48]. Было показано, что уровни FGF23 и ПТГ растут почти параллельно, что препятствует задержке фосфатов почками [32,75], но FGF23 повышается быстрее и раньше. Одновременное повышение ПТГ и FGF23 представляется нелогичным, поскольку FGF23 ингибирует синтез ПТГ. Предполагается, что снижение образования кальцитриола вследствие действия FGF23 и,

следовательно, нарушение геномного контроля синтеза ПТГ — повышение его продукции — перевешивает прямое действие FGF23 на паращитовидные железы, или в условиях ХБП паращитовидные железы относительно резистентны к действию FGF23, поэтому уровень ПТГ повышается, несмотря на повышение FGF23 [29].

Считается, что ранняя перестройка минерального обмена при ХБП опосредуется активацией Клото/FGFR1,3. По мере прогрессирования вторичного гиперпаратиреоза их экспрессия снижается, как и VDR, CaSR, и усиливается пролиферация паращитовидных желез. Пролиферацию клеток паращитовидных желез индуцирует повышение уровня фосфатов и ПТГ при ХБП. Пролиферативные изменения сопровождаются снижением экспрессии основных рецепторов обмена кальция и фосфора: CaSR и VDR. Еще одним молекулярным механизмом, связывающим гиперфосфатемию и патоморфологическое изменение при вторичном гиперпаратиреозе, являются TNF- α (лиганд EGFR) и его конвертаза (TACE или ADAM17) — металлопротеиназа, запускающая сигнальные пути TGF- α и некоторых других лигандов. Активация ADAM17, которая в почке происходит под действием ангиотензина II, может приводить к локальному высвобождению и увеличению в системной циркуляции TNF- α , обладающего известными профибротическими/провоспалительными свойствами, а также молекул адгезии (ICAM-1 и VCAM-1), что может иметь прямое отношение к развитию системного воспалительного стресса и сердечно-сосудистых осложнений [1].

Повышение внутриклеточного уровня кальция приводит к повышенному образованию апатита (кальций-фосфорного соединения). Гиперпаратиреоз повышает базальный уровень внутриклеточного кальция. Оба этих процесса приводят к **эктопической кальцификации**. Кальцификации подвергаются крупные и мелкие сосуды, клапаны сердца, сердечная мышца. Наиболее неблагоприятна кальцификация сердца и сосудов, повышающая риски кардиоваскулярной смертности у пациентов с ХБП. Также были получены данные о прямой связи повышенного уровня FGF23 с кальцификацией сосудов, что объясняют снижением уровня белка фетуина А, предотвращающего кальцификацию сосудов [45,84,91].

Для кальциноза сосудов при ХБП характерным является ведущее поражение мышечного слоя артерий — медиакальциноз. Таким образом, данный вид патологии отличается от атеросклероза. Про-

цессы кальциноза и фиброза при атеросклерозе затрагивают преимущественно атеросклеротическую бляшку. При медиакальцинозе поражение начинается с интимы сосудов, а затем распространяется на мышечный слой. Развивается атеросклероз — линейные депозиты кальция располагаются параллельно мышечным волокнам (при атеросклерозе располагаются диффузно). Это приводит к повышению сосудистой жесткости с постепенным поражением всей стенки сосуда и потерей эластичности. Кроме того, для артериосклероза, в отличие от атеросклероза, характерно отсутствие значимых признаков воспаления в сосудистой стенке.

По мере прогрессирования почечной недостаточности характерным нарушением становится **гипокальциемия** за счет следующих нарушений:

- связывания кальция с фосфатами,
- снижения остаточной продукции почками 1,25-(ОН)₂-D₃,
- снижения всасывания кальция в кишечнике,
- резистентности костной ткани к ПТГ.

Гиперкальциемия характерна в основном для терминальной ХБП и может развиваться вследствие выработки очень больших количеств ПТГ или за счет избыточного поступления кальция извне (передозировка препаратов кальция).

Таким образом, нарушения минерального обмена при ХБП могут проявляться сочетанием следующих признаков:

- отклонением в метаболизме кальция, фосфора, ПТГ и витамина D,
- нарушением обмена, минерализации, объема, роста или прочности кости, т.е. ее структуры,
- сосудистой или тканевой, т.е. эктопической кальцификацией.

Снижение костной массы и изменение структуры (микроархитектоники) кости возникает на ранней стадии ХБП и нарастает по мере ее прогрессирования. Эти нарушения называются "ренальная (или почечная) остеодистрофия". Прочность костной ткани зависит от плотности и качества кости. К сожалению, результаты исследования минеральной плотности кости у пациентов с ХБП могут быть некорректными, что может привести к недостаточной или избыточной терапии выявленных нарушений. Кроме того, исследование

минеральной плотности кости не позволяет ни выделить пациентов с риском переломов (хотя, несомненно, у данной категории пациентов он повышен по сравнению с основной популяцией), ни определить тип почечной остеодистрофии. Это касается как двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (с помощью которой измеряют минеральную плотность кости), так и компьютерной томографии высокого разрешения (с помощью которой можно выявить нарушения микроархитектоники) [96].

Выделяют следующие варианты ренальной остеодистрофии у пациентов с ХБП [58]:

1. Фиброзный остеит, развивающийся при тяжелом гиперпаратиреозе, — характерны высокий костный обмен, нормальная минерализация кости, нарушенная структура кости.
2. Адинамическая костная болезнь — характерны низкий костный обмен, нормальная минерализация, низкий объем кости.
3. Остеомалация с низким костным обменом (связана с алюминиевой интоксикацией) — характерны низкий костный обмен, аномальная минерализация, низкий объем кости.
4. Смешанная форма остеопатии (сочетание остеомалации и фиброзного остеита) — характерны высокий костный обмен, аномальная минерализация, средний объем кости.
5. Остеопороз — характерны нормальный костный обмен, нормальная минерализация, низкий объем кости.

Высокий уровень ПТГ при вторичном гиперпаратиреозе стимулирует остеобласты, которые формируют неупорядоченный остеит, фиброз и кисты. Поэтому данная форма ренальной остеодистрофии называется фиброзным остеитом. Неправильная структура костной ткани с истончением кортикальной пластинки делает кость более чувствительной к воздействию физических факторов, увеличивая риски возникновения патологических переломов. При болезнях костей с низким обменом (остеомалация, адинамическая костная болезнь) наблюдается нарушение образования матрикса кости, снижение ее минерализации. Микроскопически выявляют уменьшенное число остеокластов и остеобластов, а также низкую активность последних. Такое поражение часто возникает при неконтролируемом назначении препаратов кальция и кальцитриола, что приводит к подавлению секреции ПТГ и снижению скорости костного обмена.

Характерные признаки фиброзного остеита при гиперпаратиреозе представлены в таблице 16.

Таблица 16. Характерные признаки фиброзного остеита при гиперпаратиреозе

Признаки	Характеристика
Рентгенологические	<p>При умеренно выраженном фиброзном остеите признаки могут отсутствовать</p> <p>Характерной является потеря костной массы (резорбция костей) в суперостиальной зоне. Наиболее показательны изменения в костях верхних конечностей (II и III фалангах пальцев с радиальной стороны)</p> <p>При рассматривании под лупой могут выявляться эрозии дистальных отделов концевых фаланг</p> <p>Рентгенологические симптомы могут обнаруживаться в любых костях скелета, в том числе в костях черепа и длинных костях, особенно малых vertebraх бедренных костей</p> <p>Неорганизованное, ускоренное формирование костной ткани может проявляться остеосклерозом</p> <p>Могут выявляться признаки кальцификации мягких тканей и кровеносных сосудов</p>
Лабораторные	<ul style="list-style-type: none"> • Повышение в крови костной фракции щелочной фосфатазы • Концентрация общего и ионизированного кальция в сыворотке нормальная или слегка снижена. При тяжелом гиперпаратиреозе и на фоне лечения препаратами кальция может выявляться гиперкальциемия, чаще умеренная • Повышение сывороточного уровня неорганического фосфора • Повышение уровня ПТГ >250–300 пг/мл
Клинические симптомы	<p>Костно-мышечная система: боли в костях, дискомфорт в суставах, переломы, ложная подагра, деформация скелета, проксимальная миопатия; метастатическая кальцификация с периартикулярными депозитами с развитием острого вос-</p>

продолжение таблицы 16. Характерные признаки фиброзного остеита при гиперпаратиреозе

Признаки	Характеристика
	<p>паления суставов (гидроксиапатитная артропатия, часто поражает плечевой сустав, имитирует подагру)</p> <p>Кожа: зуд, кальцификаты (могут пальпироваться)</p> <p>Сердечно-сосудистая система: кальцификация и нарушение функции сосудов, сердца, клапанов и подклапанных структур, аритмии, сердечная недостаточность</p> <p>Эндокринопатии: нарушение резистентности к инсулину, импотенция, бесплодие, нарушения менструального цикла</p> <p>Глаза: кальцификация роговицы (симптом "белого глаза")</p>

Важным маркером повышенного костного обмена, характерного для гиперпаратиреоза и фиброзного остеита, является **общая щелочная фосфатаза** и особенно ее костный изофермент. Повышение костной щелочной фосфатазы пропорционально частоте фиброзного остеита в костных биоптатах, взятых из крыла подвздошной кости. Костная щелочная фосфатаза является также чувствительным маркером эффективности лечения вторичного гиперпаратиреоза активными метаболитами витамина D.

Во всех случаях уровень ПТГ ниже 120 пг/мл с высокой степенью достоверности свидетельствует в пользу развития адинамической костной болезни. ПТГ выше 450 пг/мл ассоциируется с морфологическими признаками фиброзного остеита.

В настоящее время токсическое поражение костной ткани алюминием встречается редко, так как содержащие алюминий фосфорсвязывающие препараты используются редко, к тому же более строгими являются стандарты для диализирующих растворов. Считается, что наличие гиперпаратиреоза защищает от алюминиевой токсичности, а при тяжелой алюминиевой интоксикации гиперпаратиреоз не развивается или регрессирует. При изолированной алюминиевой интоксикации статическая гистологическая картина может быть нормальной или характеризоваться появлением признаков остеомалации, при этом пятна алюминия покрывают более

30% трабекулярной поверхности. Для этой патологии характерны сильные боли в костях, их переломы, признаки нарушенного кроветворения и поражения ЦНС, которые вызваны токсическим действием алюминия на костный мозг и головной мозг.

Долгое время считалось, что основной и наиболее тяжелой патологией костной ткани у пациентов с ХБП является фиброзный остеит. В последние годы все чаще можно увидеть развитие адинамической костной болезни, которая сопровождается выраженным кальцинозом внекостных структур, прежде всего сосудов и структур сердца (клапанов, эндокарда). Это связано с качественным проведением процедуры диализа, устраняющего гиперфосфатемию. Для данного процесса характерны сниженное количество остеобластов и остеокластов и аномально низкая скорость формирования костной ткани. Характерные признаки адинамической костной болезни представлены в таблице 17.

Таблица 17. Характерные признаки адинамической костной болезни

Признаки	Характеристика
Рентгенографические	Плотность позвоночника и периферических костей обычно нормальная
Лабораторные	Низкий уровень костной фракции щелочной фосфатазы Умеренная гиперкальциемия Нормальный или сниженный, или слегка повышенный уровень ПТГ
Клинические симптомы	Тяжелый кальциноз всех органов и систем, прежде всего сердечно-сосудистой системы, с развитием ХСН

"Золотым стандартом" в диагностике вида нарушений костно-минерального обмена является биопсия гребня подвздошной кости (трепанобиопсия) с последующим гистоморфологическим исследованием полученного биоптата. Показаниями к проведению биопсии костной ткани у пациентов с ХБП С3-С5 являются переломы костей, боли в костях, гиперкальциемия и/или гипофосфатемия (не обусловленная какими-либо причинами), возможная интоксикация алюминием, планируемая терапия бисфосфонатами.

Начиная с ХБП С3, необходим мониторинг уровней кальция, фосфора, ПТГ и щелочной фосфатазы. У детей мониторинг должен начинаться со стадии С2. Рекомендуемая частота мониторинга представлена в таблице 18 (при необходимости мониторинг можно проводить и чаще). Также рекомендуется измерять уровень кальцидиола в динамике на фоне терапии [58].

Таблица 18. Частота мониторинга основных показателей фосфорно-кальциевого обмена в зависимости от стадии ХБП

Стадия ХБП	Кальций, Фосфор	ПТГ	Щелочная фосфатаза
С3	Каждые 6–12 месяцев	Зависит от исходного уровня и скорости прогрессирования ХБП	
С4	Каждые 3–6 месяцев	Каждые 6–12 месяцев	Каждые 12 месяцев (чаще при повышенном ПТГ)
С5	Каждые 1–3 месяца	Каждые 3–6 месяцев	

Для оценки состояния сосудов и эктопической кальцификации используют:

- для оценки жесткости сосудов — пульсовое давление, скорость распространения пульсовой волны;
- для оценки кальциноза — рентгенографию органов брюшной полости в латеропозиции, ЭхоКГ-исследование, ультразвуковое исследование сосудов, компьютерную томографию, магнитно-резонансное исследование;
- для оценки проходимости сосудов — ангиографию, ультразвуковое дуплексное исследование [58].

Лечение хронической болезни почек

Лечение ХБП включает нефро/кардиопротекцию, коррекцию сердечно-сосудистой патологии, анемии, нарушений костно-минерального обмена, а также ЗПТ. На ранних стадиях ХБП, а также у пациентов с факторами риска ключевой становится нефропротективная стратегия, которая одновременно является и кардиопротективной.

Современные подходы к нефропротекции

Нефропротекция — это комплекс мероприятий, которые минимизируют влияние на почки факторов риска развития и прогрессирования ХБП. Они снижают также сердечно-сосудистый риск. Часть факторов прогрессирования этих двух состояний общая, а основной причиной смерти пациентов с почечной недостаточностью в настоящее время являются сердечно-сосудистые заболевания. Мероприятия по модификации образа жизни наряду с лечением поражения почек очень важны и должны внедряться в практику путем постоянных контактов с пациентами и членами их семей. Зачастую, к сожалению, как и у любых других пациентов, эти меры игнорируются или выполняются недостаточно полно.

Тактика нефропротекции

Коррекция образа жизни. Отказ от курения, поддержание нормальной массы тела (ИМТ 20–25 кг/м², физическая активность — не менее 30 минут 5 раз в неделю).

У пациентов с ХБП чаще наблюдается гиподинамия, низкая толерантность к физической нагрузке. Низкая физическая активность снижает качество жизни и увеличивает смертность у пациентов с почечной недостаточностью. Регулярные физические тренировки, напротив, повышают переносимость нагрузок, снижают смертность, повышают качество жизни, снижают риск сердечно-сосудистых заболеваний [12,51,52,97]. Курение ассоциировано с прогрессированием ХБП, а отказ от него благоприятно влияет на функцию почек [30,35,112]. Доказательств в пользу причинно-следственной связи между ожирением и ХБП в отсутствие СД, АГ и других факторов

развития сердечно-сосудистых заболеваний недостаточно, данные популяционных исследований противоречивы. Тем не менее не вызывает сомнения, что ожирение ассоциировано с повышенной заболеваемостью, смертностью и приводит к развитию СД, АГ и гиперлипидемии — самостоятельных факторов почечного повреждения [15,34,86,95,121].

Диетические рекомендации. Ограничение поступления белка с пищей до 0,8 г/кг/сут у пациентов с СД или без СД с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м².

В настоящее время не применяют жесткую малобелковую диету в связи с риском развития синдрома белково-энергетической недостаточности, что значительно ухудшает прогноз в терминальной стадии ХБП. Особенно это справедливо для пожилых людей. Кроме того, не было получено убедительных доказательств в пользу того, что диета с ограничением белка замедляет прогрессирование ХБП. Наиболее крупным рандомизированным клиническим исследованием, изучавшим вопросы диетических ограничений при ХБП, остается MDRD [61], в котором сравнивалось влияние малобелковой диеты и контроля АД на прогрессирование ХБП более чем у 800 участников, разделенных на две группы: с низким и обычным потреблением белка. Влияние на темпы снижения СКФ выявлено не было как во время исследования, так и в отдаленном периоде наблюдения, продолжавшемся еще 7 лет [80]. Отрицательное влияние высокого потребления белка, особенно немолочного белка животного происхождения, на темпы прогрессирования ХБП было продемонстрировано в другом клиническом исследовании — Nurses' Health Study (Исследование здоровья медицинских сестер) с участием 1624 женщин, период наблюдения за которыми составил 11 лет [62]. У женщин с нормальной исходной функцией почек диета с высоким содержанием белка не была значимо ассоциирована с изменением расчетной СКФ. Однако у участниц с исходной расчетной СКФ 55–80 мл/мин/1,73 м² количество потребляемого белка было значимо ассоциировано с изменением расчетной СКФ на –1,69 мл/мин/1,73 м² (95%CI от –2,93 до –0,45 мл/мин/1,73 м²) при увеличении потребления белка на каждые 10 г, особенно при употреблении немолочного белка животного происхождения. Поэтому рекомендуется избегать употребления большого количества белка (> 1,3 г/кг/сут) у пациентов с риском прогрессирования ХБП.

Следует отметить, что ограничение белка в пище неприемлемо для детей.

Ограничение поваренной соли до 5 г/сут (что соответствует 2 г/сут натрия) рекомендовано для уменьшения задержки жидкости, а также для снижения АД, уменьшения клубочковой гиперfiltrации и улучшения ответа на блокаду РААС [53].

Контроль гликемии у пациентов с СД. Целевые показатели гликированного гемоглобина (HbA1c) для этой категории пациентов составляют 7%.

При этом следует помнить о том, что у пациентов со значительными нарушениями функции почек из-за задержки выведения инсулина повышается риск гипогликемических состояний. В связи с этим нужен тщательный мониторинг уровня глюкозы крови; значение гликированного гемоглобина не должно быть <7%. Также этот уровень может быть выше целевого при наличии сопутствующих заболеваний, ограниченной ожидаемой продолжительности жизни и риском гипогликемий. Необходимо учитывать, что при сокращении срока жизни эритроцита (что имеет место при ХБП, даже если используется эритропоэтин) уровень HbA1c должен интерпретироваться с осторожностью, и более значимыми в этой ситуации будут показатели гликемии. Возможно, перспективным будет использование вместо гемоглобина гликированного альбумина.

Метформин рекомендован при ХБП С1-С3а, при ХБП С3б рекомендовано пересмотреть терапию, а при СКФ <30 мл/мин/1,73 м² (С4-С5) терапию метформином рекомендовано прекратить. Пациентам с ХБП С4-С5 терапия должна проводиться инсулинами.

Крупные исследования ADVANCE, ACCORD и VADT не продемонстрировали значимых преимуществ более интенсивного снижения гликемии на прогрессирование ХБП [8,25,49]. Тем не менее при оценке отдаленных результатов двух других исследований — DCCT (Diabetes Control and Complications Trial, Исследование контроля диабета и его осложнений) и EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications, Эпидемиология вмешательств и осложнений при диабете) — было показано, что интенсивная терапия СД уменьшает риск развития терминальной ХБП [22]. В одном из базовых исследований по СД — UKPDS — интенсивная терапия была ассоциирована с 67% снижением риска удвоения уровня креатинина в плазме крови через 9 лет [47].

Блокада РААС и достижение целевых показателей АД. Применение препаратов групп иАПФ и АРА II и достигаемая с их помощью блокада РААС позволяет не только нормализовать АД, но и уменьшить фильтрационную нагрузку на рабочие нефроны. Важным нефропротективным действием иАПФ является уменьшение степени выраженности протеинурии, что способствует снижению темпов прогрессирования нефросклероза, в том числе при диабетической нефропатии. Детальный анализ проведенных контролируемых исследований и при СД, и при первичной патологии почек показывает, что достижение целевого АД у таких пациентов невозможно в условиях монотерапии. Чаще всего требуется сочетанное применение антигипертензивных препаратов разных классов. При этом обязательным условием является применение иАПФ или антагонистов рецепторов к ангиотензину ("препаратов выбора"). Также их рекомендовано назначать при альбуминурии >300 мг/сут. Перспективны комбинированные препараты, например, содержащие иАПФ и антагонист кальция негидропиридинового ряда верапамил. При применении иАПФ у больных с существенно повышенным уровнем креатинина нужно строго контролировать уровень калия и креатинина сыворотки крови, не следует применять калийсберегающие диуретики.

В определении целевых значений АД необходим индивидуальный подход. Лекарственные препараты подбираются с учетом возраста, сопутствующих заболеваний, риска прогрессирования ХБП, наличия или отсутствия ретинопатии у пациентов с СД. Также необходимо принимать во внимание более частое развитие постуральных головнокружений и гипотензии. У пожилых больных дозы препаратов повышают постепенно до достижения индивидуального целевого значения, поскольку риски побочных явлений, гипотензии, электролитных нарушений, развития острого почечного повреждения, а также неблагоприятного влияния на церебральный кровоток выше. Целевые значения АД для пациентов с альбуминурией <30 мг/сут составляют для систолического АД ≤ 140 мм рт. ст., для диастолического АД ≤ 90 мм рт. ст. Целевые значения при более высоких значениях альбуминурии составляют для систолического АД ≤ 130 мм рт. ст. и для диастолического АД ≤ 80 мм рт. ст. [3,56]. Для достижения целевого АД необходимо назначать антигипертензивные препараты.

Гиполипидемическая терапия. Использование статинов в отдельных исследованиях было эффективно не только вследствие

нормализации сывороточного уровня липидов, но и за счет торможения процессов фиброза в почке.

Направление к нефрологу

Пациенты с ХБП должны быть направлены к нефрологу в следующих ситуациях [92]:

- при развитии острого почечного повреждения или внезапном прогрессирующем снижении СКФ;
- при снижении СКФ ниже 30 мл/мин/1,73 м²;
- при выраженной альбуминурии;
- при прогрессировании ХБП;
- при выраженном мочевоом синдроме, причина которого не известна;
- при ХБП с АГ, рефрактерной к приему 4 и более антигипертензивных препаратов.

Особенности медикаментозной терапии и контрастных исследований

Особенности использования лекарственных препаратов при ХБП зависят прежде всего от влияния препарата на структуру и функцию почек, а также от степени почечного выведения препарата. У пациентов, находящихся на программном гемодиализе, также необходимо учитывать степень выведения препарата при диализе. При назначении лекарственного средства пациенту с ХБП врач, несомненно, должен принимать во внимание расчетную СКФ для коррекции дозы. Если требуется особая точность при определении дозы препарата или есть подозрение, что расчетные показатели неверны (низкая мышечная масса и т.п.), нужно использовать формулы, основанные на концентрации цистатина С или прямое измерение СКФ.

При серьезных интеркуррентных заболеваниях, увеличивающих риск острого почечного повреждения, у пациентов с ХБП С3а-С5 нужно временно отменить потенциально нефротоксические препараты (блокаторы РААС, диуретики, НПВП, метформин, литий, дигоксин и др.). Лекарственные средства растительного происхождения не рекомендованы.

Если пациент получает потенциальные нефротоксики (например, соли лития или ингибиторы кальцинейрина), нужно регулярно контролировать СКФ, электролиты и концентрацию препарата в крови.

Если пациенту с ХБП необходимо визуализирующее исследование с использованием контрастного вещества, нужно всегда сопоставлять риск развития острого почечного повреждения с диагностической ценностью исследования. У пациентов с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² необходимо избегать применения высокоосмолярных веществ, использовать минимальную дозу контраста, отменить потенциальные нефротоксические препараты до и после процедуры, обеспечить адекватную гидратацию изотоническим раствором NaCl до, во время и после процедуры, измерить СКФ через 48–96 ч после проведения исследования. Что касается гадолинийсодержащих контрастных веществ, то их не рекомендуется использовать, кроме ситуаций, когда нет адекватной диагностической альтернативы, при ХБП С5. При СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² предпочтительны макроциклические хелаты. Фосфатсодержащие препараты для подготовки кишечника не рекомендованы пациентам с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² ввиду нарастания гиперфосфатемии [57].

Профилактика инфекционных осложнений

Пациенты с ХБП входят в группу риска инфекционных заболеваний, что делает актуальными вопросы вакцинации у этой категории пациентов. При отсутствии противопоказаний пациентам с ХБП рекомендуется ежегодно вакцинировать от гриппа. Вакцинацию против пневмококка поливалентной вакциной нужно проводить всем взрослым пациентам с ХБП С4–С5 и больным с высоким риском пневмококковой инфекции (например, с нефротическим синдромом, СД, получающим иммуносупрессивную терапию) с ревакцинацией каждые 5 лет. Также пациенты с высоким риском прогрессирования ХБП и ХБП С4–С5 должны быть вакцинированы против гепатита В [57].

Терапия заболеваний сердечно-сосудистой системы

Современные международные рекомендации по лечению сердечно-сосудистых заболеваний у больных с ХБП основаны на общепопуляционных. При назначении различных классов лекарственных

препаратов основной упор делается на нефропротекцию. Дозы препаратов корректируются с учетом их влияния на функцию и структуру почек, а также степени снижения СКФ при почечной элиминации препарата. В целом необходим индивидуальный подход к пациентам.

В основе стабильной гемодинамики у таких пациентов лежит поддержание водно-электролитного равновесия и нормальных значений АД. У больных, получающих гемодиализ, эти цели достигаются в первую очередь за счет выведения необходимого объема жидкости методом ультрафильтрации во время сеанса гемодиализа с поддержанием "сухого веса". Однако в междиализный период, а также у пациентов с преддиализной ХБП и реципиентов почечного трансплантата возникает необходимость в подборе рациональной медикаментозной терапии (табл. 19).

Таблица 19. Целевой уровень АД и препараты выбора для коррекции АГ у больных с ХБП

Альбуминурия, мг/сут	Целевое АД	Препараты выбора
Менее 30 (A1)	120–139/<90	Нет
30–300 (A2)	120–129/<80	иАПФ или АРА II
Более 300 (A3)	120–129/<80	иАПФ или АРА II

Преимущества иАПФ или АРА II у пациентов с альбуминурией, превышающей 30 мг/сут, связаны с их способностью уменьшать альбуминурию/протеинурию. По данным проспективных контролируемых исследований (REIN, RENAAL, IDNT и др.) у больных с диабетической и недиабетическими нефропатиями они достоверно снижают риск развития терминальной ХБП. У больных с альбуминурией A1 и протеинурией они могут применяться даже при нормальном уровне АД.

Антипротеинурические и ренопротективные свойства иАПФ и АРА II проявляются на разных стадиях ХБП, однако по мере снижения функции почек повышается риск побочных явлений, таких как гиперкалиемия и снижение СКФ. У пожилых пациентов на фоне гиповолемии такое "резкое" снижение СКФ может быть признаком скрытого гемодинамически значимого билатерального стеноза почечных артерий. Такой стеноз является противопоказанием для

дальнейшего применения иАПФ и АРА II. Если СКФ снижается на 30% и более от исходного уровня, необходимо исследовать почечные артерии методами лучевой диагностики (ультразвуковой доплерографии, МРТ и др.).

При альбуминурии А0 и А1 препараты, подавляющие РААС, не обладают преимуществами по сравнению с другими группами средств, снижающих АД.

Большинству пациентов с ХБП для снижения АД требуется комбинация нескольких препаратов; иАПФ и АРА II хорошо сочетаются с диуретиками и антагонистами кальция.

Следует учитывать, что при ХБП СЗб резко снижается эффективность тиазидных мочегонных и растет риск их нежелательных явлений (гиперурикемия, уратный криз). На этой и более поздних стадиях ХБП предпочтительнее петлевые диуретики. Некоторые антагонисты кальция (недигидропиридинового ряда) оказывают дополнительный антипротеинурический эффект, в то время как нифедипин может усиливать протеинурию.

иАПФ и АРА II. К сожалению, тот факт, что производители указывают на осторожность в применении препаратов этих групп у больных со сниженной функцией почек, нередко является поводом для полного отказа от их назначения при ХБП, что может привести к ускорению темпов прогрессирования ХБП. Блокада РААС абсолютно необходима и показана, особенно на ранних стадиях ХБП, может быть, даже в большей степени, чем пациентам с ХСН и АГ без заболевания почек. Это связано с нефропротективным действием иАПФ и АРА II, которое, как и кардиопротекция, является следствием их способности влиять на системную и внутривисцеральную гемодинамику. Данные две группы препаратов должны применяться как альтернатива друг другу. В настоящее время комбинация двух блокаторов РААС не рекомендуется, несмотря на уменьшение протеинурии (табл. 20).

При снижении СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² требуется коррекция стартовой дозы иАПФ и некоторых АРА II. Терапию иАПФ и АРА II следует начинать с осторожностью у больных с гипотонией (систолическое АД < 90 мм рт. ст.), уровнями калия сыворотки > 5 ммоль/л, креатинина сыворотки > 221 мкмоль/л (2,5 мг/дл).

Таблица 20. Рекомендации по применению иАПФ и АРАII у пациентов с ХБП (адаптировано из рекомендаций National Kidney Foundation) [92]

Показания согласно результатам рандомизированных исследований	<ul style="list-style-type: none"> • Диабетическая нефропатия • Недиабетическая нефропатия с показателем отношения протеинурия/креатининурия >200 мг/г • Реципиенты почечного трансплантата с показателем отношения протеинурия/креатининурия >500–1000 мг/г
Дозы, используемые в контролируемых исследованиях	<ul style="list-style-type: none"> • иАПФ (беназеприл 30 мг/сут, каптоприл 100 мг/сут, лизиноприл 20 мг/сут, периндоприл 4 мг/сут, рамиприл 10 мг/сут, трандолаприл 3 мг/сут) • АРА II (кандесартан 16 мг/сут, ирбесартан 300 мг/сут, лозартан 100 мг/сут, валсартан 160 мг/сут)
Побочные эффекты	<ul style="list-style-type: none"> • Гипотензия, раннее снижение СКФ, гиперкалиемия, кашель, ангионевротический отек, крапивница • Противопоказаны во II и III триместрах беременности
Причины снижения СКФ	<ul style="list-style-type: none"> • Гипотензия, реноваскулярная гипертензия (двусторонний стеноз почечных артерий)
Причины гиперкалиемии	<ul style="list-style-type: none"> • Увеличение потребления калия (с пищей, пищевыми добавками, использование вместо обычной соли хлорида калия) • Метаболический ацидоз • Острое почечное повреждение • Прием лекарственных препаратов (бета-блокаторы, гепарин, передозировка дигоксина, калийсберегающие диуретики, циклоспорин, такролимус, триметоприм, литий) • Лабораторная ошибка

продолжение таблицы 20. Рекомендации по применению иАПФ и АРА II у пациентов с ХБП (адаптировано из рекомендаций National Kidney Foundation) [92]

Состояния, при которых иАПФ не должны использоваться	<ul style="list-style-type: none"> • Беременность • Двусторонний стеноз почечных артерий • Неподдающаяся терапии гиперкалиемия >5,5 мэкв/л • Необъяснимое снижение СКФ >30% за 4 месяца
Состояния, при которых иАПФ должны использоваться с осторожностью	<ul style="list-style-type: none"> • Наличие в анамнезе указаний на кашель или ангионевротический отек

Несмотря на доказанную необходимость, использование иАПФ и АРА II у пациентов с ХБП должно быть осмысленным и осторожным. Транзиторное снижение СКФ в начале лечения является ожидаемым. Снижение СКФ > 30% от исходного уровня требует коррекции дозы. иАПФ и АРА II необходимо отменить при уровне креатинина сыворотки >265 мкмоль/л (3 мг/дл) или при его повышении >50% от исходного, а также при гиперкалиемии (калий >6 ммоль/л).

Ухудшение функции почек вплоть до развития острого почечного повреждения при наличии исходной ХБП возможно как на старте терапии, так и на фоне длительного лечения. Факторами риска прогрессирования ХБП при назначении иАПФ и АРА II являются предсуществующая гипотензия и низкое давление наполнения, что типично для пациентов с ХСН и низкой фракцией выброса. Кроме того, группами риска являются пациенты с ишемической нефропатией, генерализованным атеросклерозом, пожилого и старческого возраста (необходимо исключить двусторонний стеноз почечных артерий 50% и более).

Гипотензия и острое почечное повреждение при назначении иАПФ наиболее часто развиваются у больных, обезвоженных на фоне терапии мочегонными. Перед назначением иАПФ и АРА II необходимо провести коррекцию доз диуретиков и исключить одновременный прием вазоконстрикторных препаратов, в том числе нестероидных противовоспалительных.

У больных со сниженной СКФ период полувыведения иАПФ преимущественно почечным путем элиминации увеличивается,

в связи с чем необходимо проводить коррекцию доз во избежание развития гипотензии, что особенно важно для препаратов длительного действия. Можно также выбрать препарат с преимущественно печеночным путем выведения (фозиноприл, трандолаприл). Часть препаратов данного класса выводится во время сеанса диализа (каптоприл, эналаприл, лизиноприл, периндоприл и т.д.) и должна назначаться через 4 ч после окончания процедуры. Ингибиторы АПФ не должны применяться у больных, получающих диализ с использованием полиакрилнитрильных диализных мембран, в связи с повышенным риском анафилактоидных реакций. Альтернативой в данном случае является прием АРА II.

У пациентов с дисфункцией почек при лечении иАПФ и АРА II необходимо контролировать уровень креатинина сыворотки крови перед назначением препарата: через 7–10 дней после начала приема и затем еженедельно в течение 2–6 недель. Повышение креатинина менее чем на 20% у больных с исходной почечной дисфункцией и при наличии одного из описанных факторов риска чаще является ожидаемым, преходящим и не требует отмены. Признаком ухудшения функции почек при назначении иАПФ и АРА II у пациентов с любым исходным уровнем креатинина является острое его повышение в крови более чем на 30%. В подобной ситуации необходимо снизить дозу препарата вдвое, а также оценить возможность влияния всех сопутствующих факторов, адекватность диализа, провести коррекцию доз диуретиков. Сохраняющееся на протяжении 1,5–2 месяцев после снижения дозы повышение уровня креатинина у пациентов с ХБП является показанием для отмены иАПФ. Таким больным необходимо провести доплерографию или ангиографию сосудов почек для исключения ишемической нефропатии.

Другим возможным побочным эффектом является развитие гиперкалиемии. В этом случае необходимо попытаться провести коррекцию уровня калия в крови с помощью диеты, введения фуросемида или адсорбентов калия. Однако при стойком повышении калия в сыворотке до 5,6 ммоль/л и более иАПФ следует отменить.

Назначение комбинации препаратов, подавляющих РААС на разных уровнях (ингибитор ренина + АРА II, ингибитор ренина + иАПФ, иАПФ + АРА II), для достижения более полного антипротеинурического эффекта представляется оправданным с патогенетической точки зрения (рис. 5). Однако данные клинических исследований

противоречивы. Так, в исследовании ONTARGET было показано, что широкое применение комбинации иАПФ и АРА II при ХБП неоправданно — при отсутствии значимой протеинурии она может оказывать негативное влияние на функцию почек [77]. Поэтому комбинированное лечение иАПФ и АРА II рекомендуется только при альбуминурии А3-А4 степени в случае, если монотерапия не дала ожидаемого эффекта. Были получены данные о благоприятном сочетании ингибитора ренина и АРА II (снижение альбуминурии, улучшение почечного прогноза и хорошая переносимость у больных с диабетической нефропатией).

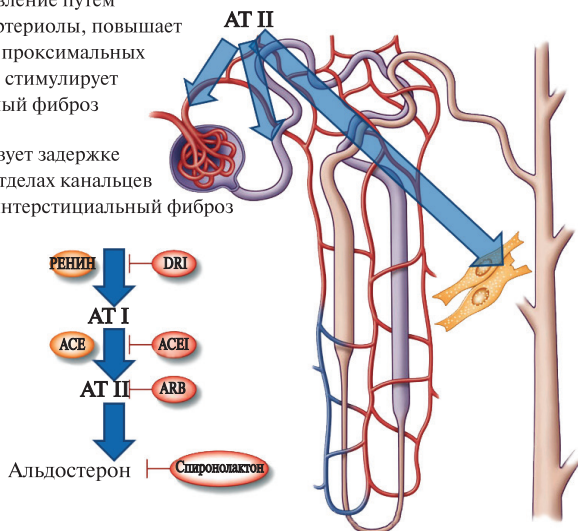
Ангиотензин II (АТ II) повышает внутриклубочковое давление путем сужения выносящей артериолы, повышает реабсорбцию натрия в проксимальных канальцах и напрямую стимулирует тубулоинтерстициальный фиброз

Альдостерон способствует задержке натрия в дистальных отделах канальцев и стимулирует тубулоинтерстициальный фиброз

АСЕИ — ингибитор ангиотензин-превращающего фермента

АРВ — блокатор рецепторов ангиотензина

ДРИ — прямой ингибитор ренина



Компоненты РААС, патофизиологические действия РААС и фармакологические препараты, блокирующие РААС

Рис. 5. Возможности блокады РААС [99].

Бета-блокаторы (прежде всего метопролол, карведилол, бисопролол) являются препаратами первого ряда у пациентов с ИБС и с сочетанием ИБС и АГ. Выбор препаратов этой группы основывается на тех же принципах, что и у больных без почечной недостаточности. При основном почечном пути элиминации и значимом снижении СКФ доза должна быть уменьшена за счет кратности приема. Карве-

диллол является препаратом выбора для лечения тяжелой сердечной недостаточности и дилатации левого желудочка у больных на программном гемодиализе.

Антагонисты кальция. Показанием к использованию препаратов данной группы у пациентов с ХПН является АГ и ее сочетание со стенокардией напряжения, особенно у пациентов, которые не могут получать бета-блокаторы (брадикардия). Препараты данной группы обладают хорошим гипотензивным эффектом, обычно удовлетворительно переносятся. Предпочтение необходимо отдавать пролонгированным препаратам (**амлодипин, амловас, нормодипин, плендил, норваск**). В последние годы большое внимание уделяется использованию у пациентов с ХБП недигидропиридиновых антагонистов кальция (верапамил), так как имеются данные об их положительном влиянии на внутривисцеральную гемодинамику. Ограничено применение верапамила лишь у пациентов с пересаженной почкой, иммуносупрессивная терапия которых основана на применении циклоспорина, поскольку верапамил способствует увеличению концентрации циклоспорина в крови.

Диуретики в рекомендациях по ведению пациентов с ХБП (K/DOQI) являются препаратами выбора для лечения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов со СКФ > 15 мл/мин (табл. 21). Это связано с их способностью уменьшать объем циркулирующей жидкости, снижать АД, усиливать эффект иАПФ, АРА II, а также с доказанной способностью к органопротекции. Выбор диуретика основывается на величине СКФ и необходимости в удалении избыточной жидкости. Начинать прием диуретиков рекомендуется с небольших доз, с последующей титрацией в диапазоне ниже указанных доз [92].

Таблица 21. Использование диуретиков у пациентов с ХБП (адаптировано из рекомендаций National Kidney Foundation) [92]

Показания	Назначаются для достижения целевых значений АД и снижения кардиоваскулярного риска: <ul style="list-style-type: none">• ХБП С1-С3: тиазидные, петлевые или калийсберегающие (с осторожностью в сочетании с иАПФ и АРАII) диуретики• ХБП С4-С5: петлевые диуретики
-----------	--

продолжение таблицы 21. Использование диуретиков у пациентов с ХБП (адаптировано из рекомендаций National Kidney Foundation) [92]

Рекомендуемая начальная доза	<ul style="list-style-type: none"> • Тиазидные и тиазидоподобные: гидрохлортиазид (12,5–25 мг/сут), хлорталидон (12,5–25 мг/сут), индапамид (1,25–2,5 мг/сут) • Петлевые: фуросемид (ХБП С1-С3 20–40 мг/сут, ХБП С4-С5 40–80 мг/сут) • Калийсберегающие: не применяются у пациентов с ХБП С4-С5; у пациентов с ХБП С1-С3: триамтерен (50–100 мг/сут), амилорид (5–10 мг/сут), спиронолактон (ХБП С1-С2 25–50 мг/сут, ХБП С3 25 мг/сут)
Побочные эффекты	Гипотензия, снижение СКФ, гипокалиемия, метаболический алкалоз, гипомагниемия и гиперурикемия
Признаки снижения объема циркулирующей крови, гиповолемии	Тахикардия, снижение массы тела, постуральная гипотензия, снижение тургора кожи, снижение СКФ, электролитные нарушения
Причины гиповолемии у пациентов с ХБП	<ul style="list-style-type: none"> • Потери с мочой хлора, избыточный диурез, сольтеряющая почка • Потери хлоридов через ЖКТ, рвота, диарея, желудочный, билиарный, панкреатический или кишечный дренаж • Потери хлоридов через третье пространство: тонкая кишка, перитониты, панкреатит, плевральный выпот и асцит, открытые раны • Потери хлоридов через кожу
Причины гипокалиемии у пациентов с ХБП	<ul style="list-style-type: none"> • Потери с мочой калия хлорида: особые типы нефропатии (канальцевый ацидоз), ятрогенная калиурия (диуретики, повреждение почек вследствие приема аминогликозидов, амфотерицина В), персистирующая гипермагниемия

продолжение таблицы 21. Использование диуретиков у пациентов с ХБП (адаптировано из рекомендаций National Kidney Foundation) [92]

	<ul style="list-style-type: none"> • Потери калия через ЖКТ (рвота, диарея) • Недостаточное потребление калия с пищей (анорексия)
Частота мониторингирования побочных эффектов (АД, СКФ, калий сыворотки)	<p>Если исходные значения систолического АД <120 мм рт. ст., СКФ <60 мл/мин/1,73 м², изменения СКФ >15% и калий сыворотки <4,5 мэкв/л (для тиазидных, тиазидоподобных и петлевых диуретиков) и >4,0 мэкв/л (для калийсберегающих):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <4 нед после начала терапии или увеличения дозы; • 1–6 мес после достижения целевого АД и стабилизации дозы
Состояния, при которых диуретики не должны использоваться, или используются с осторожностью	<ul style="list-style-type: none"> • Снижение объема циркулирующей крови • Беременность • Подагра в анамнезе • Наличие в анамнезе указаний на реакции гиперчувствительности немедленного типа или синдрома Стивена—Джонсона, или • Калий в сыворотке крови <4,0 мэкв/л, несмотря на терапию (для тиазидных и петлевых диуретиков), калий сыворотки >4,5 мэкв/л, несмотря на терапию (для калийсберегающих диуретиков) • Необъяснимое снижение СКФ в течение 4 мес более 30%

Тиазидные диуретики (гипотиазид) могут использоваться у пациентов с ХБП С1-С3, в том числе после пересадки почки. Рекомендованные дозы гидрохлортиазида составляют 12,5–50 мг при однократном приеме. В большинстве ситуаций при снижении СКФ ниже 30 мл/мин/1,73 м² необходимо перейти на прием **петлевых диуретиков**. Начальная доза **фуросемида** обычно составляет 40–80 мг с последующей титрацией до 240 мг/сут при двух- и трех-

кратном приеме, однако при необходимости и отсутствии эффекта дозы могут быть увеличены (до 400–600 и даже 1000 мг). Устойчивая гиперволемиа с клиникой сердечной недостаточности и отсутствием ответа на внутривенное введение диуретиков является показанием к решению вопроса о проведении сеанса **ультрафильтрации**. **Антагонисты альдостерона** могут применяться при лечении ХСН у пациентов с ХБП С1-С3 (СКФ > 30 мл/мин/1,73 м²) с большой осторожностью и под постоянным контролем уровня калия в крови, титрация начинается с низких доз, с медленным повышением через 1–2 недели. Рекомендуемые дозы спиронолактона 25–100 мг при одно-, двухкратном приеме. Большие дозы не рекомендованы.

На протяжении всего периода терапии необходимо выявлять признаки, свидетельствующие в пользу развития гиповолемии (потеря 15-20% объема внеклеточной жидкости), такие как головокружение, потеря веса, ортостатические реакции, снижение тургора кожи, электролитные расстройства, снижение СКФ. Своевременная коррекция доз диуретиков, поддержание эуволемии позволяет избежать возможного снижения СКФ на фоне терапии иАПФ, а также тяжелых аритмий и тромботических осложнений. Большинство диуретиков может вызывать гиперурикемию, что требует мониторинга уровня мочевой кислоты при назначении мочегонных. Особенно это актуально у больных после пересадки почки на фоне приема ингибиторов кальцинейрина, которые способны уменьшать экскрецию мочевой кислоты.

Пациенты с ХБП, в первую очередь получающие программный гемодиализ, относятся к группе повышенного риска **развития аритмий, остановки сердца и внезапной смерти**. Наличие ГЛЖ, ИБС и сердечной недостаточности дополнительно повышает степень такого риска. Однако лечение нарушений ритма у таких больных должно быть крайне осторожным, что связано с увеличением периода полувыведения многих антиаритмиков и проаритмогенным действием препаратов, что требует уменьшения дозы, а в ряде случаев и мониторинга концентрации лекарственного вещества в крови. Соталол не следует применять у "диализных" больных вследствие повышения риска развития желудочковой тахикардии по типу "пируэт". Наличие у пациента различных аритмий даже при отсутствии болей в грудной клетке требует обязательного исключения ИБС.

Сердечные гликозиды у больных с ХСН и ХБП являются препаратами третьей линии выбора, склонны к кумуляции и применяются лишь при фибрилляции предсердий.

Основные особенности медикаментозной терапии сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХБП:

- более медленная титрация препарата, начиная с минимальных доз;
- тщательный контроль возможных побочных эффектов, в том числе постоянное мониторирование уровней креатинина и калия в сыворотке крови;
- у пациентов на программном гемодиализе: проведение достаточного объема ультрафильтрации, а также коррекция всех специфичных факторов риска ХСН — анемии, фосфорно-кальциевого обмена, состояния артериовенозной фистулы.

Пациенты с ХБП и ИБС или ХСН должны получать лечение в полном объеме, как и пациенты в остальной популяции. Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты показаны пациентам с контролируемой АГ и анамнезом сердечно-сосудистых осложнений. Также ее назначение следует рассмотреть у пациентов с АГ и сниженной функцией почек или высоким сердечно-сосудистым риском [3]. **При любом увеличении объема терапии и/или клиническом ухудшении у пациентов с ХБП и ХСН следует незамедлительно контролировать СКФ и определить концентрацию калия в сыворотке крови.**

Диагностика и коррекция дислипидемии проводится в соответствии с рекомендациями по профилактике и лечению атеросклероза. Пациенты с ХБП относятся к группам высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. В соответствии с этим целевые значения холестерина ЛПНП для пациентов с СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м² составляют менее 2,5 ммоль/л, а для пациентов с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² — менее 1,8 ммоль/л [3]. Для коррекции дислипидемии в настоящее время рекомендованы статины (для больных моложе 50 лет с СД, ишемическим инсультом, инфарктом миокарда или коронарной реваскуляризацией в анамнезе, 10-летним риском коронарной смерти или несмертельного инфаркта миокарда > 10%; у реципиентов донорской почки; у пациентов 50 лет и старше с ХБП С1-С2). Статины или комбинация статина и эзетимиба может быть назначена пациентам 50 лет и старше с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м². На диализе назначение гиполипидемической терапии считается

нецелесообразным. Если больной получал препараты до диализа, то их прием нужно продолжить. Дозы статинов и фибратов должны быть редуцированы в случае почечной элиминации в зависимости от стадии ХБП [3].

Лечение анемии

По современным представлениям коррекцию анемии препаратами **рекомбинантного эритропоэтина** следует начинать еще на преддиализной стадии. Показанием к началу терапии рекомбинантным эритропоэтином является снижение СКФ ниже 35 мл/мин/1,73 м² и гематокрита ниже 33–36%. У большинства пациентов с ХБП не рекомендуется превышать концентрацию гемоглобина 115 г/л из-за риска микрососудистых и тромботических осложнений (не более 130 г/л по индивидуальным показаниям). Не рекомендуется поддерживать уровень гемоглобина > 120 г/л у пациентов с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, с ХСН III-IV функционального класса по классификации NYHA. Нежелательно добиваться повышения уровня гемоглобина > 120 г/л у больных СД 2-го типа, особенно при сопутствующем поражении периферических сосудов. Возможно, для больных с хронической гипоксемией вследствие заболеваний легких допустимы более высокие значения гемоглобина.

У пациентов с активными злокачественными новообразованиями, инсультом или злокачественными опухолями в анамнезе препараты эритропоэтина нужно использовать с большой осторожностью или не использовать вообще.

Начинать терапию препаратами эритропоэтина следует у пациентов с ХБП до диализа при концентрации гемоглобина < 100 г/л (решение о начале терапии принимается индивидуально), у пациентов на диализе — для предотвращения снижения гемоглобина ниже 90 г/л (поэтому лечение начинают, когда его величина находится между 90 и 100 г/л). У некоторых пациентов для лучшего качества жизни нужны более высокие показатели гемоглобина.

Основной путь введения — подкожный. На фоне терапии может возникать ряд побочных эффектов, в том числе усугубление АГ, тромбозы, гиперкалиемия, снижение эффективности диализа и т.д. Однако коррекция анемии у пациентов с ТХПН является жизненно необходимой и не может проводиться без использования препаратов

эритропоэтина, поэтому при развитии побочных эффектов требуется их симптоматическая коррекция, а не отказ от использования препарата.

Заместительную терапию препаратами железа можно использовать как первоначальный метод лечения анемии, обусловленной ХБП. Пробный курс составляет 1–3 месяца. Путь введения (внутривенно или внутрь) определяется врачом, предпочтением пациента, наличием препаратов. Используют сахарат и полимальтозат железа. Дозы зависят от переносимости и достижения целевых показателей, которые не должны превышать 500 мкг/л для сывороточного ферритина и 30% насыщения трансферрина сыворотки крови железом, поскольку высокий уровень железа также нежелателен. Состояние обмена железа нужно оценивать по меньшей мере каждые 3 месяца лечения эритропоэтином, а также чаще, если доза препарата меняется, и имеются обстоятельства, истощающие запасы железа.

Что касается гемотранфузий у пациентов с ХБП, то их необходимо по возможности избегать. Показаниями для трансфузии эритроцитарной массы являются неэффективность лечения эритропоэтином (например, гемоглобинопатия, недостаточность костномозгового кроветворения, резистентность к эритропоэтину) или повышенные риски от его назначения (рак, инсульт). Также эритроцитарную массу следует переливать, если имеются тяжелые симптомы, вызванные анемией, или нужно быстро стабилизировать состояние пациента (например, острая кровопотеря, нестабильная ишемия), или подготовить его к оперативному вмешательству [56].

Лечение нарушений костно-минерального (фосфорно-кальциевого) обмена

Лечение нарушений костно-минерального обмена должно начинаться уже на ранних стадиях ХБП, поскольку чем раньше начнется лечение, тем эффективнее оно будет. Кроме того, это позволит избежать неблагоприятных последствий фосфорно-кальциевых нарушений. **В лечении костно-минеральных нарушений у пациентов с ХБП целесообразно руководствоваться рекомендациями KDIGO (2012) [58].**

Лечение должно быть направлено на поддержание нормальной концентрации кальция и снижение повышенного уровня фосфора в

сыворотке крови. В настоящее время рекомендовано руководствоваться индивидуальными уровнями кальция и фосфатов (а не их произведением), а также уровнем ПТГ. У пациентов, получающих программный гемодиализ, уровень кальция в диализате нужно поддерживать между 1,25 и 1,50 ммоль/л.

Снижение риска переломов у пациентов с ренальной остеодистрофией/остеопорозом включает: анализ медикаментозной терапии, профилактику постуральной гипотензии, установку кардиостимулятора при наличии показаний (предотвращение синкопальных состояний), оценку и модификацию факторов риска в домашних условиях (например, устранение препятствий, скользких и неустойчивых покрытий пола, острых углов, передвижения по лестницам без перил, работы на неустойчивых возвышениях (стремянках, табуретках и т.п.), укрепление мышечного корсета, ношение специальных накладок на бедро, обучение пациентов с членов их семей), а также коррекцию недостаточности витамина D. Эти принципы являются общими для всех пациентов с риском остеопоротических переломов — как пациентов с почечной недостаточностью, так и в общей популяции.

Первоочередной мерой является ограничение пищевой нагрузки фосфором, что существенно снижает прогрессирование гиперпаратиреоза [10,79]. Известно, что гиперфосфатемия, независимо от уровня ПТГ, является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и нарушений костно-минерального обмена при ХБП, коррелирует с кальцификацией сосудов и поражением сердца у пациентов с ХБП. Поэтому ограничение поступления фосфора является принципиальной задачей уже на ранних стадиях ХБП (даже при нормальной СКФ). В идеале мониторинг должен включать оценку почечной экскреции фосфора, поскольку пока это единственный реальный маркер, позволяющий оценивать эффективность терапии и прогрессирование вторичного гиперпаратиреоза за счет активации FGF23. Возможно, появление тест-систем для определения FGF23 и белка Клото существенно упростит диагностику начальных нарушений обмена фосфора при ХБП.

Для предотвращения и лечения нарушений фосфорно-кальциевого обмена, прежде всего гиперпаратиреоза, следует применять комплекс мер, который может включать одновременное использование низкофосфатной диеты, фосфорсвязывающих соединений

(фосфат-биндеров), активаторов рецептора витамина D (VDR) и кальцимитетиков. Поскольку активация РААС и дефицит кальцитриола (через ось ADAM17/TGF- α /EGFR) также приводят к гиперплазии паращитовидных желез, необходимо эффективно блокировать РААС и поддерживать нормальный уровень D-гормона (витамина D). У пациентов на диализе с персистирующей гиперфосфатемией рекомендовано удалять большее количество фосфора во время процедуры.

Диета с ограничением продуктов, содержащих большое количество фосфора (молоко, йогурт, сыр, печень, мясо, бобовые, орехи, злаки, кока-кола). Фосфор содержится в достаточно большом количестве продуктов, полностью ограничить которые в пище не представляется возможным. При самой строгой диете пациент не сможет потреблять меньше 800 мг фосфора. Основная масса фосфора поступает с животным белком, при строгом ограничении которого есть опасность развития белково-энергетической недостаточности. В связи с этим основное значение в снижении концентрации фосфора имеет медикаментозная терапия, направленная на предотвращение его всасывания. Постоянно повышенный или нарастающий уровень щелочной фосфатазы может быть основанием для решения о назначении фосфорснижающей терапии (фосфат-биндеров).

Применение фосфорсвязывающих препаратов (фосфат-биндеров). Фосфат-биндеры рекомендованы для снижения уровня фосфора пациентам с ХБП, начиная с 3-й стадии. Выбор препарата зависит от стадии ХБП, наличия других компонентов костно-минеральных нарушений, сопутствующей терапии, побочных эффектов препаратов. Следует учитывать также тот факт, что у больных с персистирующей или рецидивирующей гиперкальциемией дозы кальцийсодержащих фосфат-биндеров, кальцитриола или аналогов витамина D должны быть ограничены. Кальцийсодержащие фосфат-биндеры должны применяться с осторожностью также и при наличии значимой кальцификации артерий, адинамической костной болезни и постоянно низкого уровня ПТГ. Для предотвращения интоксикации алюминием не рекомендуется длительно применять алюминийсодержащие фосфат-биндеры, а также не допускать контаминации алюминием диализата у пациентов на гемодиализе.

В крупном Кокрейновском метаанализе было показано, что все фосфат-биндеры имеют примерно одинаковую эффективность в отношении связывания фосфора в кишечнике; при этом не со-

державшие кальций фосфат-биндеры превосходят остальные по влиянию на общую смертность и сердечно-сосудистые осложнения при ХБП [94]. Выбор конкретного фосфат-биндера основан на его доступности. Доза определяется уровнем фосфора в плазме крови.

К фосфат-биндерам относятся:

- Соли кальция — чаще бикарбонат и ацетат. Позволяют не только снизить уровень фосфора, но и провести коррекцию гипокальциемии. Имеют дозозависимое снижение фосфора и повышение кальция.
- Магния карбонат (в виде монотерапии или в сочетании с кальцийсодержащими препаратами) — реже вызывает гиперкальциемию.
- Лантана карбонат — возможно накопление в тканях, дороже солей магния и кальция.
- Севеламер (Renagel) — катионный полимер, не содержащий кальция и алюминия. Препарат применяют для связывания неорганического фосфора. Действие основано на связывании фосфора в кишечнике за счет ионного обмена, а также гидрогенного связывания фосфора.

Активаторы рецептора витамина D (VDR). Рецептор активируют различные формы витамина D. Лечение начинают при повышении уровня ПТГ более 250 пг/мл или при невозможности поддержания нормальной концентрации кальция в крови. При бесконтрольном применении активных препаратов витамина D3 имеется угроза кальцификации сердца и сосудов, а также других опасных осложнений. При гиперкальциемии данные препараты противопоказаны.

Эргокальциферол, холекальциферол, альфакальцитол, кальцитриол, кальцифедиол и доксеркальциферол относятся к неселективным активаторам рецептора витамина D. Все они, кроме кальцитриола, недостаточно связываются с рецептором витамина D, а следовательно недостаточно эффективны. Высоким сродством к VDR обладают кальцитриол и селективные рецепторы витамина D — парикальцитол и максикальцитол. У последнего аффинность к рецептору в 8 раз слабее. Парикальцитол за счет определенного строения молекулы селективно связывается только с определенными рецепторами витамина D (в определенных тканях), причем с разной степенью аффинности. В отличие от неселективных активаторов

VDR, парикальцитол при связи с VDR мобилизует другие коактиваторы ядерных рецепторов, что определяет разницу во влиянии на минеральный и костный метаболизм. В частности, этот препарат слабее индуцирует белок кальбиндин (кальбиндин способствует всасыванию кальция в кишечнике) и кальциевые транспортные каналы в тканях [2,90,123]. Парикальцитол гораздо меньше повышает уровень кальция в крови (для одинакового повышения кальция в крови требуется в 10 раз большая доза по сравнению с кальцитриолом), а также не повышает уровень фосфора (в противовес кальцитриолу). Повышение уровня кальция и фосфора ограничивает применение витамина D у пациентов в додиализных стадиях ХБП, когда польза от активации VDR столь очевидна. Возможность прогрессирования ХБП и негативное влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность вследствие гиперкальциемии, гиперфосфатемии и гиперкальциурии (приводящей к камнеобразованию в почках) является основной опасностью при использовании кальцитриола. Парикальцитол позволяет избегать нежелательных эффектов кальцитриола, а значит, может быть использован на более ранних стадиях ХБП. Эффективность в отношении снижения ПТГ у препарата эквивалентна кальцитриолу. Более того, по данным длительного сравнительного исследования парикальцитол снижал ПТГ на 50% в 1,5 раза быстрее, чем кальцитриол. В дальнейшем было показано, что при резистентности к кальцитриолу парикальцитол обеспечивает длительный стабильный контроль секреции ПТГ, поэтому исследователи рекомендовали использовать данный препарат в дозе 3–4 мкг на 1 диализ при ПТГ > 800 пг/мл и в дозе 1,5–3 мкг на 1 диализ при ПТГ 600–800 пг/мл у пациентов с резистентностью к кальцитриолу [111].

Что касается влияния на костную ткань, то парикальцитол восстанавливает объем кости и остеоида, поверхность остеобластов, одновременно снижая поверхность остеокластов. Кальцитриол действует в более высокой дозе, причем одновременно с остеобластами увеличивает и поверхность остеокластов. Влияние парикальцитола на остеокласты связано в том, что он в меньшей степени, чем кальцитриол, индуцирует синтез RANKL, запускающего мобилизацию остеокластов и резорбцию кости. Это свойство парикальцитола уменьшает эктопическую кальцификацию.

Парикальцитол у пациентов в додиализных стадиях ХБП практически не вызывает кальциурию, что также благоприятно отличает его от других активаторов VDR. Кроме того, парикальцитол эффективнее других препаратов своей группы снижал альбуминурию у пациентов с хронической нефропатией трансплантата, с СД 2-го типа [21].

Сравнение с кальцимиметиком цинакальцетом также показало преимущество парикальцитола. Было показано, что при использовании на додиализных стадиях ХБП цинакальцет приводит к уменьшению объема и плотности кости, исчезновению ее трабекулярного строения, что связано с увеличением числа и активности остеокластов [26]. Кроме того, парикальцитол обеспечивает более широкий интервал значений кальция и фосфора без повышения риска смерти по сравнению с цинакальцетом.

Доза парикальцитола рассчитывается по массе больного — 0,4 мг/кг на 1 диализ, коррекция дозы проводится 1 раз в месяц или по уровню интактного ПТГ сыворотки крови — ПТГ/80 или ПТГ/120. У додиализных больных и у пациентов на перитонеальном диализе начальная доза составляет 1 мкг/сут при ПТГ < 500 пг/мл и 2 мкг/сут при большем значении ПТГ.

Кальцимиметики — препараты, напрямую воздействующие на кальциевые рецепторы клеток паращитовидных желез и ингибирующие секрецию ПТГ. Являясь позитивными аллостерическими модуляторами CaSR, расположенных на поверхности главных клеток паращитовидных желез, а также во многих органах и тканях, они повышают чувствительность рецепторов к внеклеточному кальцию. Это приводит к подавлению ПТГ при более низком уровне кальция. Первым одобренным для лечения вторичного гиперпаратиреоза кальцимиметиком стал цинакальцет. Было показано, что он также снижает уровень FGF23 за счет влияния на остеобласты. При наличии гипокальциемии дозы препарата должны быть уменьшены, или он должен быть отменен (в зависимости от тяжести гипокальциемии, клинических проявлений и сопутствующей терапии).

При неэффективности консервативной терапии у пациентов с гиперпаратиреозом и большими размерами паращитовидных желез проводится паратиреоидэктомия.

Бисфосфонаты — препараты, используемые для лечения различных форм остеопороза. Они ингибируют разрушение костной ткани остеокластами, увеличивают минеральную плотность кости,

снижают риск остеопоротических переломов. В популяции пациентов с ХБП соотношение риск/польза для этой группы препаратов изучено недостаточно хорошо. Их эффективность и безопасность при СКФ ниже 30 мл/мин/1,73 м² недостаточно подтверждена, поскольку они могут оказывать нефротоксическое действие у данной категории больных при внутривенном введении [82,114]. Для лечения собственно ренальной остео дистрофии препараты не используются. Если у пациента с ХБП С4-С5 имеется низкая костная масса и высокий риск переломов, решение о назначении бисфосфонатов (и других антирезорбтивных агентов) можно принимать только после выполнения биопсии костной ткани для определения вида нарушения.

Тактика лечения зависит от стадии ХБП и выявленных костно-минеральных нарушений. Оптимальные уровни ПТГ в додиализной стадии ХБП не определены. Если уровень ПТГ у пациента с ХБП С3 и выше превышает норму, следует измерить кальций, фосфор и витамин D. Затем необходимо скорректировать выявленные изменения с помощью диеты, назначения препаратов кальция, активного витамина D, фосфат-биндеров. У пациентов с прогрессирующим повышением ПТГ рекомендовано назначение кальцитриола или аналогов витамина D. Уровень ПТГ у пациентов на диализе необходимо поддерживать в 2–9 раз выше верхней границы нормы. Отклонение уровня ПТГ в любом направлении может быть основой для изменения тактики лечения пациента. У пациентов на диализе используются кальцитриол, аналоги витамина D, кальцимитетики. Если уровень ПТГ снижается до значения, составляющего менее двух норм, лечение должно быть приостановлено.

Что касается лечения остеопороза, то у пациентов с ХБП С1-С3б с остеопорозом и риском переломов лечение проводится, как и в общей популяции. При наличии пониженной минеральной плотности костей и/или остеопоротических переломах выбор метода лечения основывается на клинических параметрах, выраженности биохимических изменений и биопсии кости.

У детей и подростков с ХБП С2-С5 и недостаточным ростом рекомендуется назначать рекомбинантный гормон роста, если исключен дефицит питания.

После трансплантации почки нужно измерять фосфат и кальций 1 раз в неделю до стабильных показателей. Дальнейший мониторинг зависит от клинической ситуации (стадии ХБП — от 1–3 до 6–12 ме-

сяцев). Уровень щелочной фосфатазы измеряют ежегодно, более часто при повышенном уровне ПТГ. При лечении частота мониторинга может быть увеличена. Также рекомендуется измерять уровень кальцидиола у всех пациентов после пересадки почки. Коррекция дефицита витамина D проводится по общим принципам. У больных с факторами риска остеопороза нужно измерять минеральную плотность костей. Через 1 год после трансплантации с низкой минеральной плотностью костей и СКФ > 30 мл/мин/1,73 м² необходимо начать лечение кальцитриолом/альфакальцидолом и/или антирезорбтивными препаратами. Можно провести биопсию кости до лечения. При снижении СКФ ниже 30 мл/мин/1,73 м² тактика ведения соответствует таковой у пациентов без аллотрансплантата [58,59].

Заместительная почечная терапия

В настоящее время существует три основных метода заместительной почечной терапии для пациентов с С5 стадией ХБП:

1. Программный гемодиализ
2. Перитонеальный диализ
3. Трансплантация почки

Каждая из этих методик имеет свои преимущества и недостатки, а также ограничения. При этом необходимо понимать, что, достигнув терминальной стадии ХБП, пациент в течение дальнейшей жизни может неоднократно переходить с одного вида ЗПТ на другой.

Диализную терапию рекомендуется начинать при наличии симптомов почечной недостаточности (серозит, нарушения кислотно-основного состояния, электролитные нарушения, кожный зуд), невозможности контролировать водный баланс или АД, прогрессирующем ухудшении нутритивного статуса, рефрактерном к коррекции, или при наличии когнитивных нарушений.

Программный гемодиализ

Гемодиализ в большинстве стран мира является доминирующим методом заместительной терапии. Данная методика основана на процессе **диффузии** — перемещении растворенных веществ из одного раствора в другой через полупроницаемую мембрану по градиенту концентрации. Клиническим аналогом емкости с двумя растворами является диализатор, содержащий кровь и диализный раствор. Последний состоит из высокоочищенной воды, в которую добавлены натрий, калий, кальций, магний, хлориды, бикарбонат и глюкоза. Низкомолекулярные вещества, накапливающиеся в крови при уремии, отсутствуют в **диализирующем растворе**, поэтому транспорт этих веществ из крови в диализат через мембрану значительно выше, чем обратно. Постоянная смена диализата во время процедуры позволяет избежать обратного транспорта. Скорость диффузии зависит от размера молекул и градиента концентрации между растворами для каждого вещества, а также от мембранного сопротивления. Сопротивление транспорту молекул будет тем выше, чем толще мембрана и меньше диаметр пор. Сопротивление может

повышаться за счет образования "вторичной мембраны" на одной из сторон.

Ультрафильтрация является вторым механизмом транспорта через полупроницаемую мембрану. Молекулы воды столь малы, что проходят через все полупроницаемые мембраны. Ультрафильтрация происходит, когда молекулы воды движутся через мембрану под действием гидростатического давления. Вода, проталкиваемая сквозь мембрану, увлекает за собой молекулы, которые легко могут проходить через ее поры в концентрации, близкой к исходной. В результате концентрация растворенных веществ в плазме крови и ультрафильтрате примерно одинакова. Применение ультрафильтрации особенно важно у больных с большой задержкой жидкости.

Гемофильтрация — метод ЗПТ, в основе которого лежат два процесса: **фильтрация** и **конвекция**. С одной стороны, он обладает всеми достоинствами изолированной ультрафильтрации, с другой — позволяет значимо увеличить конвективный объем и, как следствие, элиминировать из организма пациента в десятки раз больше низко- и среднемолекулярных веществ, чем во время изолированной ультрафильтрации. Во время проведения гемофильтрации в кровяной поток поступает субституат — раствор, содержащий высокоочищенную воду, натрий, калий, кальций, магний, хлориды, бикарбонат и глюкозу. В результате концентрация растворенных в плазме крови веществ снижается. В то же время из организма пациента удаляется ультрафильтрат. В ситуации, когда нет необходимости в дегидратации больного, а целью гемофильтрации является детоксикация, количество ультрафильтрата равно количеству субституата. При необходимости удаления избытка жидкости увеличивается гидростатическое давление, и количество ультрафильтрата становится больше количества субституата. Современная техника позволяет контролировать и строго дозировать эти процессы. Конвекционный объем при необходимости может превышать 200 л/сут.

Методика **гемодиализа** объединяет в себе все вышеописанные способы переноса веществ через полупроницаемую мембрану — диффузию, фильтрацию и конвекцию. Эта методика не имеет равных по количественным характеристикам элиминации низко- и среднемолекулярных веществ, азотсодержащих продуктов метаболизма и коррекции ионного баланса и кислотно-щелочного состояния.

Аппарат для хронического диализа (искусственная почка) подключают к кровеносной системе пациента через созданный хирургами сосудистый доступ путем пункции фистулы особыми иглами, соединяющимися через систему трубок с диализатором. При этом небольшое количество крови пациента находится вне его тела, очищается от вредных веществ и возвращается в сосуды. Стандартная программа подразумевает диализ 3 раза в неделю по 4–5 ч. Большинству больных эта процедура проводится амбулаторно в специальных отделениях и центрах гемодиализа 3 раза в неделю. На гемодиализе больной может находиться годами и десятилетиями (в развитых странах до 35 лет и более). Диализ позволяет пациентам жить полноценной жизнью и зачастую сохранять работоспособность при условии тщательного соблюдения предписанного режима и медицинских рекомендаций.

Подготовка к диализному лечению должна начинаться еще до развития терминальной стадии ХБП и в идеальном варианте планируется за 6–12 месяцев до предполагаемого начала диализа. В подготовке к диализу должны участвовать врачи разных специальностей (сосудистый хирург, диетолог, психолог, эндокринолог и др.), а координирующим звеном выступает нефролог.

Пациенту необходимо подробно объяснить суть его заболевания, возможные осложнения, перспективы. При снижении СКФ до 30 мл/мин/1,73 м² целесообразной является постановка на учет, поиск "диализного места", включение в "лист ожидания". Если больному планируется гемодиализ, то заранее проводят операцию по формированию **сосудистого доступа**. Как правило, формируют **артериовенозную фистулу на предплечье** путем создания анастомоза конца вены в бок артерии. При неудовлетворительном состоянии сосудов для формирования доступа может быть использован **сосудистый протез** из политетрафторэтилена типа GORE-TEX. Своевременная подготовка сосудистого доступа позволяет избежать катетеризации центральных вен в начале диализного лечения и даже делает возможным проведение его в амбулаторных условиях. Важным аспектом подготовки к диализу является вакцинация больных против гепатита В, которую проводят по особым схемам (так называемая бустерная вакцинация двойной дозой вакцины, с тремя и даже четырьмя ревакцинациями, с обязательным контролем уровня протективных антител).

Перитонеальный диализ

Перитонеальный диализ также основан на транспорте веществ через полупроницаемую мембрану. При этом функцию мембраны выполняет брюшина. Для проведения данной процедуры в брюшную полость пациента путем небольшой хирургической операции, обычно за 1 месяц до начала лечения, вводят специальный тонкий гибкий катетер. Через катетер брюшную полость пациента заполняют специальным стерильным раствором, в который из крови переходят токсины и метаболиты. Через несколько часов раствор удаляют из брюшной полости, при этом выводятся растворенные в нем вредные вещества и лишняя жидкость. Такие процедуры пациент может проводить дома самостоятельно или с помощью родственников, заменяя раствор в брюшной полости на свежий 4–5 раз в сутки. Процедура замены раствора очень простая и занимает примерно 20 мин. Она не требует специальных навыков и знаний, но необходимо строгое соблюдение правил общей гигиены и асептики. Многие пациенты выбирают перитонеальный диализ, так как чувствуют себя при этом более свободными. Для удаленных уголков нашей страны перитонеальный диализ является перспективным методом ЗПТ, однако его развитие сдерживается дороговизной растворов и плохой информированностью врачей о возможностях метода. Кроме того, существует автоматизированный (аппаратный) перитонеальный диализ, для проведения которого используется прибор, выполняющий функцию насоса.

Перитонеальный диализ предпочтительно проводить у детей, больных тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, с проблемным сосудистым доступом (например, у диабетиков), а также у пациентов, которым необходима свобода передвижения. Абсолютным противопоказанием к хроническому перитонеальному диализу является непригодность брюшины при наличии спаек, фиброза или ее злокачественного роста. Причиной отказа от перитонеального диализа могут служить частые эпизоды перитонитов, а также физическое истощение пациента.

Трансплантация почки

Наиболее физиологичный метод заместительной терапии. Данный вид лечения позволяет избежать множества побочных эффектов, которые развиваются у больных на гемодиализе, улучшить качество жизни пациентов. Существует два возможных варианта пересадки — аллотрансплантация (пересадка трупной почки) и трансплантация от живого донора (родственная). Пересадку от живого донора без предшествующего диализа следует рассматривать при СКФ < 20 мл/мин/1,73 м² и доказанной прогрессирующей необратимой ХБП в течение предшествующих 6–12 месяцев. Такая пересадка (pre-emptive, упреждающая) возможна нечасто, особенно в нашей стране в связи с дефицитом донорских органов. Чаще всего пересадка почки выполняется пациентам, получавшим в течение какого-то времени гемодиализ. Пересадка проводится в подвздошную область. В зависимости от этиологии ХБП собственные почки могут быть удалены или оставлены.

После трансплантации пациенты должны постоянно принимать **комбинированную иммуносупрессивную терапию**.

Кортикостероиды. Метилпреднизолон вводится интраоперационно в дозе 1 г внутривенно. Сразу после пересадки назначают до 150 мг/сут *per os* с последующим снижением до 20–30 мг через 2 недели. Дальнейшее снижение проводят очень медленно и через 1 год после операции большинство пациентов принимает 1–2 таблетки метипреда/преднизолона в сутки.

Ингибиторы кальцинейрина (циклоспорин А, такролимус). В нашей стране циклоспорин А является одним из основных препаратов, применяемых у пациентов после пересадки почки. Доза подбирается индивидуально на основании исследования концентрации препарата в крови. Недостатком данной группы препаратов является большое количество побочных эффектов. В том числе циклоспорин обладает нефротоксичностью, приводит к повышению АД, дислипидемии, другим метаболическим нарушениям. На фоне терапии препаратами данной группы обязательным является мониторинг уровней глюкозы, мочевой кислоты, липидов в крови пациента.

Азатиоприн. Стандартная доза препарата составляет 1–3 мг/кг. Концентрация препарата не измеряется. Терапия должна прово-

даться под постоянным контролем периферической крови, учитывая гематологическую токсичность.

СеллСепт (Мофетила микофенолат). Один из относительно новых иммуносупрессантов, применяемых у пациентов после пересадки почки. Стандартная доза составляет 1000 мг 2 раза в день. Однако эффективность монотерапии пока не доказана. Применяется чаще в сочетании с циклоспорином или азатиоприном.

Ежегодно появляются новые препараты и схемы иммуносупрессии.

Интегрированный подход к заместительной почечной терапии

Под интегрированным подходом к ЗПТ подразумевается оптимальная комбинация разных видов ЗПТ с использованием достоинств каждого метода таким образом, чтобы максимально продлить жизнь пациента с ХБП. То есть один пациент может в течение жизни получать разные виды ЗПТ в зависимости от клинической ситуации. Исследования убедительно доказывают, что при перитонеальном диализе дольше сохраняется остаточная функция почек, что является одним из основных преимуществ данного вида диализа. Поэтому пациенту с ХБП и относительно сохранной остаточной функцией почек, т.е. при СКФ 10–12 мл/мин, оптимальным первым видом ЗПТ является перитонеальный диализ. С течением времени пациенту может быть выполнена пересадка почки, или при снижении эффективности перитонеального диализа начат программный гемодиализ. При рецидиве ХБП и утрате функции почечного трансплантата больной может быть направлен на лечение гемодиализом или перитонеальным диализом повторно. В дальнейшем возможна повторная пересадка почки.

Показания к экстренному началу диализа:

1. Симптомы, ассоциированные с уремией:

- тяжелая тошнота, рвота, нарушение питания из-за плохого аппетита, другие гастроинтестинальные симптомы, включая геморрагический гастрит, илеит и колит с геморрагическим компонентом или без него;
- изменения в ментальном статусе (в том числе летаргия, сонливость, загруженность, ступор, кома или делирий)

или признаки уремии энцефалопатии (астерикс, тремор, мультифокальный мышечный клонус, судорожные припадки);

- перикардит (высокий риск кровотечения и/или тампонады);
- диapedезная кровоточивость, связанная с уремии дисфункцией тромбоцитов (экстренное показание, хотя это состояние может улучшиться при увеличении гематокрита более 30%).

2. Рефрактерная или прогрессирующая перегрузка жидкостью.

3. Неконтролируемая гиперкалиемия.

4. Тяжелый метаболический ацидоз, особенно у пациентов с олигурией.

Следует особо отметить, что в условиях острого дефицита диализных мест в нашей стране даже наличие абсолютных показаний к диализу, к сожалению, не гарантирует доступ к диализной помощи. Тем более важным является раннее направление пациента с ХБП к нефрологу для своевременного прикрепления его к региональному диализному центру, что позволит проводить коррекцию осложнений ХБП еще на преддиализной стадии. Кроме того, формирование листа ожидания позволяет местным органам здравоохранения учитывать реальную потребность в ЗПТ и планировать обеспечение диализной помощью.

Заключение

В современном мире знание диагностики и тактики ведения пациентов с хронической болезнью почек является важной частью квалификации врача практически любой специальности. Благодаря возможностям медицины эти больные больше не обречены, но их состояние требует наблюдения и выработки грамотной тактики. Необходимо использовать все возможности для улучшения качества и продолжительности жизни таких пациентов. Настороженность в отношении развития хронической болезни почек должна всегда присутствовать прежде всего у пациентов с сахарным диабетом, артериальной гипертонией, хронической сердечной недостаточностью, у пожилых больных. Исследование креатинина сыворотки с расчетом скорости клубочковой фильтрации и протеинурии должно быть обязательным у любого пациента, обратившегося за медицинской помощью, а также при проведении оценки состояния здоровья, особенно если имеют место факторы риска. Своевременное выявление ранних стадий почечной дисфункции и применение нефропротективной стратегии существенно улучшает прогноз пациентов, страдающих хронической болезнью почек.

Клиническая задача

Больная С., 58 лет, поступила в клинику с жалобами на частое повышение АД до 180/100 мм рт. ст., головокружения, слабость, сухость во рту, одышку при физической нагрузке. При активном расспросе отмечает чувство онемения нижних конечностей, иногда покалывание в пальцах рук и ног.

Из анамнеза известно, что примерно до 50 лет считала себя здоровой, работала кассиром, к врачам не обращалась, АД не измеряла. В течение последние 8–10 лет стали беспокоить головные боли, в последние годы одышка при умеренной физической нагрузке. Впервые повышение АД было зафиксировано около 6–7 лет назад — в связи с выраженной головной болью, тошнотой вызвала бригаду "03", АД было 210/100 мм рт. ст., внутривенно вводили магнезию, АД снизилось до 140/90 мм рт. ст., от госпитализации отказалась. Несмотря на рекомендации, не обследовалась, АД измеряла редко, при повышении до 180/90 мм рт. ст. и более принимала капотен. Два года назад вновь почувствовала резкое ухудшение, АД повысилось до 240/110 мм рт. ст., впервые в жизни на фоне высокого АД почувствовала онемение правой руки и ноги, бригадой скорой помощи была госпитализирована в стационар. Тогда впервые была обследована, помимо АГ было выявлено повышение уровня глюкозы в крови (точно не помнит), был поставлен диагноз сахарный диабет 2-го типа, рекомендовано соблюдение диеты и прием диабетона МВ 2 таблетки в сутки. В качестве гипотензивной терапии был назначен энап 10 мг 2 раза в день, гипотиазид 25 мг утром, атенолол 50 мг 2 раза в день. Со слов больной, также было выявлено повышение холестерина (цифр не помнит), была рекомендована диета "с пониженным содержанием жира", медикаментозное лечение гиперлипидемии не проводилось. Выписка не предоставлена. Со слов больной, проводили УЗИ почек, значимых изменений не выявляли, проводилось ли исследование уровня креатинина в крови, не знает. В следующие 2 года диету "соблюдала не всегда", назначенные препараты принимала не вполне регулярно, уровень сахара крови и АД контролировала редко, в основном при ухудшении самочувствия. Хорошо себя чувствует при АД 140–150/90 мм рт. ст. В настоящее

время госпитализация связана в том числе с желанием пациентки получить группу инвалидности.

Объективно:

Пациентка повышенного питания (рост 162 см, 89 кг). Кожные покровы сухие, бледноватые, без высыпаний, тургор снижен. Пастозность голеней. Периферические лимфатические узлы не увеличены.

В легких дыхание проводится симметрично во все отделы, везикулярное, ослабленное, хрипов нет.

Тоны сердца приглушены, акцент II тона над аортой, выслушивается негрубый систолический шум с максимумом над аортой, проводится на сосуды шеи. Ритм правильный, ЧСС 78 в минуту. АД справа 180/90 мм рт. ст., слева 175/90 мм рт. ст.

Пульсация периферических артерий симметрично ослаблена, выявляется над всеми магистральными сосудами вплоть до дистальных участков.

Живот увеличен в объеме за счет подкожной жировой клетчатки, мягкий, при поверхностной и глубокой пальпации без болей. Печень не увеличена.

Симптом поколачивания отрицательный с двух сторон, почки не пальпируются.

Данные анализов:

Общий анализ крови: гемоглобин 110 г/л; эритроциты 3,43; цветовой показатель 0,96; лейкоциты 6,2; тромбоциты 172; СОЭ 21.

Общий анализ мочи: цвет светло-желтый, реакция кислая, удельный вес 1,013; белок: качественно ++, количественно 0,8; глюкоза + + +, кетоны +, лейкоциты 6–8 в поле зрения, эритроциты 1–2, эпителий плоский 5–6.

Биохимический анализ крови: калий 4,7; натрий 143; креатинин 166; мочевины 9,2; белок общий 67; железо 14,6; АЛТ 35, АсАТ 31; билирубин общий 8; холестерин 7,3.

Уровень глюкозы крови натощак 11,2.

Вопросы:

1. Предварительный диагноз?
2. Какие дополнительные методы исследования требуются для уточнения диагноза?

3. Какая стадия хронической болезни почек имеется у данной пациентки, какой предпочтительный метод оценки функции почек в этой ситуации?

4. Определите основные факторы риска прогрессирования потери почечной функции у больной?

5. Какие методы нефропротекции являются обязательными в данной ситуации?

6. Адекватной ли была терапия на догоспитальном этапе? Определите тактику ведения пациентки, лекарственные средства каких групп являются препаратами выбора.

Вопросы для проверки усвоения материала

1. К факторам риска развития ХБП относят:

- а) пожилой возраст и наследственность
- б) СД, АГ, аутоиммунные заболевания, системные инфекции, инфекции мочевыводящего тракта, нефролитиаз, обструкция мочевой системы, нефротоксические воздействия
- в) наличие протеинурии, АГ, курение, плохой контроль гликемии при СД
- г) все перечисленное верно

2. Критериями ХБП являются:

- а) признаки повреждения почек ≥ 3 мес независимо от величины СКФ
- б) СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² в течение ≥ 3 мес независимо от наличия маркеров повреждения почки
- в) верно а и б
- г) СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² в течение ≥ 3 мес в сочетании с наличием маркеров повреждения почки

3. Протеинурия — это:

- а) увеличение экскреции белка с мочой (в норме у взрослого пациента 50 мг/сут)
- б) показатель, который варьирует в течение суток и зависит от концентрации/разведения мочи
- в) не только маркер заболевания, но и один из наиболее важных факторов прогрессирования нефропатий
- г) все перечисленное верно
- д) верно б и в

4. Какое заболевание занимает лидирующие позиции в качестве причины ХБП?

- а) АГ
- б) СД
- в) хронический гломерулонефрит
- г) хронический пиелонефрит

5. Пациенту предложили собрать для анализа среднюю порцию утренней мочи, выделенную при свободном мочеиспускании (с тщательным соблюдением правил гигиены) с целью определения количества форменных элементов (эритроцитов,

лейкоцитов, цилиндров). Какой из перечисленных анализов назначен пациенту?

- а) проба Зимницкого
- б) проба Нечипоренко
- в) проба Амбурже
- г) проба Аддиса—Каковского

6. Достоинством УЗИ почек является:

- а) возможность хорошей визуализации нормальных мочеточников, мелких конкрементов и чашечно-лоханочной системы
- б) возможность хорошей визуализации кист и их дифференциальной диагностики с твердыми опухолями
- в) возможность неинвазивной оценки функции почек
- г) методика является объективной, а результаты не зависят от компетенции врача

7. Расчет СКФ в настоящее время...

- а) обязателен для определения функции почек наравне с измерением уровня сывороточного креатинина
- б) проводится однократно у пациентов с терминальной ХБП перед началом заместительной почечной терапии
- в) чаще всего производится с применением пробы Реберга—Тареева
- г) при отсутствии острой почечной недостаточности является обязательным и превосходит по точности и прогностической значимости измерение уровня креатинина в сыворотке крови

8. Предпочтительным методом определения СКФ в клинике в настоящее время является:

- а) проба Реберга—Тареева
- б) расчетный метод оценки СКФ по уровню креатинина сыворотки с учетом антропометрических данных больного (формулы Кокрофта—Голта, MDRD)
- в) формулы для расчета СКФ на основании уровня цистатина С
- г) определение клиренса инулина

9. В настоящее время убедительно доказано нефропротективное действие...

- а) иАПФ и АРА II

- б) статинов
- в) антагонистов альдостерона
- г) все перечисленное верно

10. В основе нефрогенной анемии при ХБП лежит:

- а) укорочение срока жизни эритроцитов в уремической сыворотке и гемолиз
- б) дефицит железа и хроническая кровопотеря
- в) дефицит белка
- г) дефицит эндогенного эритропоэтина
- д) комплекс факторов, но доминирует дефицит эндогенного эритропоэтина

11. Для пациентов с ХБП характерно нарушение фосфорно-кальциевого обмена, которое приводит к развитию...

- а) фиброзного остейта, характерного для выраженного гиперпаратиреоза
- б) динамической костной болезни
- в) остеомалации с низким костным обменом
- г) смешанной формы остеопатии, характеризующейся сочетанием остеомалации и фиброзного остейта
- д) остеопороза
- е) все перечисленное верно

Правильные ответы

1.	г	7.	г
2.	в	8.	б
3.	а	9.	а
4.	б	10.	д
5.	б	11.	е
6.	б		

Список литературы

1. *Ильин А.В., Арбузова М.И.* Фактор роста фибробластов 23 и белок Klotho в патогенезе вторичного гиперпаратиреоза // Остеопороз и остеопатии. 2013. Т. 16, № 3. С. 20–27.
2. *Михайлова Н.А.* Селективный активатор витамин-D-рецепторов парикальцитол и его место в лечении хронической болезни почек. Обзор литературы // Лечащий врач. 2011. № 2. С. 82.
3. *Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В., Кобалава Ж.Д., Бобкова И.Н., Виллевальде С.В., Ефремовцева М.А., Козловская Л.В., Швецов М.Ю., Шестаков М.В.* Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции // Рос. кардиол. журн. 2014. Т. 19, № 8. С. 7–37.
4. *Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А., Каюков И.Г., Бобкова И.Н., Швецов М.Ю., Цыгин А.Н., Шутов А.М.* Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению // Нефрология. 2012. Т. 16, № 1. С. 89–115.
5. *Томилина Н.А., Андрусев А.М., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б.* Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010-2015 гг. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества // Нефрология и диализ. 2017. Т. 19, Прил. С. 1-95.
6. *Шутов Е.В.* Значение фактора роста фибробластов-23 у больных хронической болезнью почек — обзор современных исследований // Лечащий врач. 2012. № 8. С. 12.
7. *Эттингер О.А., Сторожаков Г.И., Тронина О.А., Борисовская С.В., Зайвая М.В., Новикова Н.А., Странгуль А.И., Гендлин Г.Е.* Болеют почки — страдает сердце: сердечно-сосудистая патология у больных с хронической почечной недостаточностью // Лечебное дело. 2009. № 1. С. 36–44.
8. *ADVANCE Collaborative Group, Patel A., MacMahon S., Chalmers J., Neal B., Billot L., Woodward M., Marre M., Cooper M., Glasziou P., Grobbee D., Hamet P., Harrap S., Heller S., Liu L., Mancia G., Mogensen C.E., Pan C., Poulter N., Rodgers A., Williams B., Bompoint S., de Galan B.E., Joshi R., Travert F.* Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358, N 24. P. 2560–2572.
9. *Al-Aly Z., Zeringue A., Fu J., Rauchman M.I., McDonald J.R., El-Achkar T.M., Balasubramanian S., Nurutdinova D., Xian H., Stroupe K., Abbott K.C.*

- Eisen S. Rate of kidney function decline associates with mortality // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010. Vol. 21, N 11. P. 1961–1969.
10. Alfrey A.C. Effect of dietary phosphate restriction on renal function and deterioration // *Am. J. Clin. Nutr.* 1988. Vol. 47, N 1. P. 153–156.
 11. Appel L.J., Wright J.T.Jr, Greene T., Agodoa L.Y., Astor B.C., Bakris G.L., Cleveland W.H., Charleston J., Contreras G., Faulkner M.L., Gabbai F.B., Gassman J.J., Hebert L.A., Jamerson K.A., Kopple J.D., Kusek J.W., Lash J.P., Lea J.P., Lewis J.B., Lipkowitz M.S., Massry S.G., Miller E.R., Norris K., Phillips R.A., Pogue V.A., Randall O.S., Rostand S.G., Smogorzewski M.J., Toto R.D., Wang X.; AASK Collaborative Research Group. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363, N 10. P. 918–929.
 12. Beddhu S., Baird B.C., Zitterkoph J., Neilson J., Greene T. Physical activity and mortality in chronic kidney disease (NHANES III) // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. Vol. 4, N 12. P. 1901–1906.
 13. Brantsma A.H., Bakker S.J., Hillege H.L., de Zeeuw D., de Jong P.E., Gansevoort R.T.; PREVEND Study Group. Cardiovascular and renal outcome in subjects with K/DOQI stage 1-3 chronic kidney disease: the importance of urinary albumin excretion // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008. Vol. 23, N 12. P. 3851–3858.
 14. Bricker N.S. On the pathogenesis of the uremic state. An exposition of the "trade-off hypothesis" // *N. Engl. J. Med.* 1972. Vol. 286, N 20. P. 1093–1099.
 15. Burton J.O., Gray L.J., Webb D.R., Davies M.J., Khunti K., Crasto W., Carr S.J., Brunskill N.J. Association of anthropometric obesity measures with chronic kidney disease risk in a non-diabetic patient population // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012. Vol. 27, N 5. P. 1860–1866.
 16. Carter J.L., Tomson C.R., Stevens P.E., Lamb E.J. Does urinary tract infection cause proteinuria or microalbuminuria? Asystematic review // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006. Vol. 21, N 11. P. 3031–3037.
 17. Cha S.K., Ortega B., Kurosu H., Rosenblatt K.P., Kuro-O M., Huang C.L. Removal of sialic acid involving Klotho causes cell-surface retention of TRPV5 channel via binding to galectin-1 // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2008. Vol. 105, N 28. P. 9805–9810.
 18. Chase H.P., Garg S.K., Marshall G., Berg C.L., Harris S., Jackson W.E., Hamman R.E. Cigarette smoking increases the risk of albuminuria among subjects with type I diabetes // *JAMA.* 1991. Vol. 265, N 5. P. 614–617.
 19. Cheng T.Y., Wen S.F., Astor B.C., Tao X.G., Samet J.M., Wen C.P. Mortality risks for all causes and cardiovascular diseases and reduced GFR in a middle-aged working population in Taiwan // *Am. J. Kidney Dis.* 2008. Vol. 52, N 6. P. 1051–1060.
 20. Dawdney A., Wilson A.G., Lamb E., Kirby J.D., Cattell W.R. Microalbuminuria in systemic sclerosis // *Ann. Rheum. Dis.* 1992. Vol. 51, N 3. P. 384–388.

21. *de Zeeuw D., Agarwal R., Amdahl M., Audhya P., Coyne D., Garimella T., Parving H.H., Pritchett Y., Remuzzi G., Ritz E., Andress D.* Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomized controlled trial // *Lancet*. 2010. Vol. 376. P. 1543–1551.
22. *Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group, Nathan D.M., Zinman B., Cleary P.A., Backlund J.Y., Genuth S., Miller R., Orchard T.J.* Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983–2005) // *Arch. Intern. Med.* 2009. Vol. 169, N 14. P. 1307–1316.
23. *Doi S., Zou Y., Togao O., Pastor J.V., John G.B., Wang L., Shiizaki K., Gotschall R., Schiavi S., Yorioka N., Takahashi M., Boothman D.A., Kuro-o M.* Klotho inhibits transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1) signaling and suppresses renal fibrosis and cancer metastasis in mice // *J. Biol. Chem.* 2011. Vol. 286, N 10. P. 8655–8665.
24. *Drueke T.B.* Klotho, FGF23, and FGF receptors in chronic kidney disease: a yin-yang situation? // *Kidney Int.* 2010. Vol. 78, N 11. P. 1057–1060.
25. *Duckworth W., Abraira C., Moritz T., Reda D., Emanuele N., Reaven P.D., Zieve F.J., Marks J., Davis S.N., Hayward R., Warren S.R., Goldman S., McCarren M., Vitek M.E., Henderson W.G., Huang G.D.; VADT Investigators.* Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 360, N 2. P. 129–139.
26. *Finch J.L., Tokumoto M., Nakamura H., Yao W., Shahnazari M., Lane N., Slatopolsky E.* Effect of paricalcitol and cinacalcet on serum phosphate, FGF-23, and bone in rats with chronic kidney disease // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2010. Vol. 298, N 6. P. F1315–F1322.
27. *Fliser D., Kollerits B., Neyer U., Ankerst D.P., Lhotta K., Lingenhel A., Ritz E., Kronenberg F.; MMKD Study Group., Kuen E., König P., Kraatz G., Mann J.F., Müller G.A., Köhler H., Riegler P.* Fibroblast growth factor 23 (FGF23) predicts progression of chronic kidney disease: the Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007. Vol. 18, N 9. P. 2600–2608.
28. *Franczyk A., Stolarz-Skrzypek K., Wesołowska A., Czarnecka D.* Vitamin D and vitamin D receptor activators in treatment of hypertension and cardiovascular disease // *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets.* 2014. Vol. 14, N 1. P. 34–44.
29. *Galitzer H., Ben-Dov I.Z., Silver J., Naveh-Many T.* Parathyroid cell resistance to fibroblast growth factor 23 in secondary hyperparathyroidism of chronic kidney disease // *Kidney Int.* 2010. Vol. 77, N 3. P. 211–218.

30. *Gambaro G., Bax G., Fusaro M., Normanno M., Manani S.M., Zanella M., Dangelo A., Fedele D., Favaro S.* Cigarette smoking is a risk factor for nephropathy and its progression in type 2 diabetes mellitus. // *Diabetes Nutr. Metab.* 2001. Vol. 14, N 6. P. 337–342.
31. *Gross J.L., de Azevedo M.J., Silveiro S.P., Canani L.H., Caramori M.L., Zelmanovitz T.* Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment // *Diabetes Care.* 2005. Vol. 28, N 1. P. 164–176.
32. *Gutierrez O., Isakova T., Rhee E., Shah A., Holmes J., Collerone G., Jüppner H., Wolf M.* Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16, N 7. P. 2205–2215.
33. *Halbesma N., Kuiken D.S., Brantsma A.H., Bakker S.J., Wetzels J.F., De Zeeuw D., De Jong P.E., Gansevoort R.T.* Macroalbuminuria is a better risk marker than low estimated GFR to identify individuals at risk for accelerated GFR loss in population screening // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006. Vol. 17, N 9. P. 2582–2590.
34. *Hall J.E., Crook E.D., Jones D.W., Wofford M.R., Dubbert P.M.* Mechanisms of obesity-associated cardiovascular and renal disease // *Am. J. Med. Sci.* 2002. Vol. 324, N 3. P. 127–137.
35. *Hallan S.I., Orth S.R.* Smoking is a risk factor in the progression to kidney failure // *Kidney Int.* 2011. Vol. 80, N 5. P. 516–523.
36. *Hallan S.I., Ritz E., Lydersen S., Romundstad S., Kvenild K., Orth S.R.* Combining GFR and albuminuria to classify CKD improves prediction of ESRD // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. Vol. 20, N 5. P. 1069–1077.
37. *Heathcote K.L., Wilson M.P., Quest D.W., Wilson T.W.* Prevalence and duration of exercise induced albuminuria in healthy people // *Clin. Invest. Med.* 2009. Vol. 32, N 4. P. E261–E265.
38. *Hemmelgarn B.R., Clement F., Manns B.J., Klarenbach S., James M.T., Ravani P., Pannu N., Ahmed S.B., MacRae J., Scott-Douglas N., Jindal K., Quinn R., Cullerton B.F., Wiebe N., Krause R., Thorlacius L., Tonelli M.* Overview of the Alberta Kidney Disease Network // *BMC Nephrol.* 2009. Vol. 10. ID 30. doi: 10.1186/1471-2369-10-30
39. *Hoefield R.A., Kalra P.A., Baker P.G., Sousa I., Diggle P.J., Gibson M.J., O'Donoghue D.J., Middleton R.J., New J.P.* The use of eGFR and ACR to predict decline in renal function in people with diabetes // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011. Vol. 26, N 3. P. 887–892.
40. *Hsu C.Y., Chertow G.M.* Elevations of serum phosphorus and potassium in mild to moderate chronic renal insufficiency // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002. Vol. 17, N 8. P. 1419–1425.
41. *Hu M.C., Shi M., Zhang J., Pastor J., Nakatani T., Lanske B., Razzaque M.S., Rosenblatt K.P., Baum M.G., Kuro-o M., Moe O.W.* Klotho: a novel phosphaturic substance acting as an autocrine enzyme in the renal proximal tubule // *FASEB J.* 2010. Vol. 24, N 9. P. 3438–3450.

42. *Hu M.C., Shi M., Zhang J., Quiñones H., Griffith C., Kuro-o M., Moe O.W.* Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011. Vol. 22, N 1. P. 124–136.
43. *Hunsicker L.G., Adler S., Caggiula A., England B.K., Greene T., Kusek J.W., Rogers N.L., Teschan P.E.* Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study // *Kidney Int.* 1997. Vol. 51, N 6. P. 1908–1919.
44. *Imai E., Horio M., Yamagata K., Iseki K., Hara S., Ura N., Kiyohara Y., Makino H., Hishida A., Matsuo S.* Slower decline of glomerular filtration rate in the Japanese general population: a longitudinal 10- year follow-up study // *Hypertens Res.* 2008. Vol. 31, N 3. P. 433–441.
45. *Inaba M., Okuno S., Imanishi Y., Yamada S., Shioi A., Yamakawa T., Ishimura E., Nishizawa Y.* Role of fibroblast growth factor-23 in peripheral vascular calcification in non-diabetic and diabetic hemodialysis patients // *Osteoporos Int.* 2006. Vol. 17, N 10. P. 1506–1513.
46. *Inker L.A., Coresh J., Levey A.S., Tonelli M., Muntner P.* Estimated GFR, albuminuria, and complications of chronic kidney disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011. Vol. 22, N 12. P. 2322–2331.
47. *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33).* UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *Lancet.* 1998. Vol. 352. P. 837–853.
48. *Isakova T., Wahl P., Vargas G.S., Gutiérrez O.M., Scialla J., Xie H., Appleby D., Nessel L., Bellovich K., Chen J., Hamm L., Gadegbeku C., Horwitz E., Townsend R.R., Anderson C.A., Lash J.P., Hsu C.Y., Leonard M.B., Wolf M.* Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease // *Kidney Int.* 2011. Vol. 79, N 12. P. 1370–1378.
49. *Ismail-Beigi F., Craven T., Banerji M.A., Basile J., Calles J., Cohen R.M., Cuddihy R., Cushman W.C., Genuth S., Grimm R.H.Jr, Hamilton B.P., Hoogwerf B., Karl D., Katz L., Krikorian A., O'Connor P., Pop-Busui R., Schubart U., Simmons D., Taylor H., Thomas A., Weiss D., Hramiak I.; ACCORD trial group.* Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial // *Lancet.* 2010. Vol. 376. P. 419–430.
50. *Jaye M., Schlessinger J., Dionne C.A.* Fibroblast growth factor receptor tyrosine kinases: molecular analysis and signal transduction // *Biochim. Biophys. Acta.* 1992. Vol. 1135, N 2. P. 185–199.
51. *Johansen K.L., Chertow G.M., Ng A.V., Mulligan K., Carey S., Schoenfeld P.Y., Kent-Braun J.A.* Physical activity levels in patients on hemodialysis and healthy sedentary controls // *Kidney Int.* 2000. Vol. 57, N 6. P. 2564–2570.
52. *Johansen K.L.* Exercise and chronic kidney disease: current recommendations // *Sports Med.* 2005. Vol. 35, N 6. P. 485–499.

53. *Jones-Burton C., Mishra S.I., Fink J.C., Brown J., Gossa W., Bakris G.L., Weir M.R.* An in-depth review of the evidence linking dietary salt intake and progression of chronic kidney disease // *Am. J. Nephrol.* 2006. Vol. 26, N 3. P. 268–275.
54. *KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury* // *Kidney Int. Suppl.* 2012. Vol. 2, N 1. doi:10.1038/kisup.2012.1
55. *Kestenbaum B., Sampson J.N., Rudser K.D., Patterson D.J., Seliger S.L., Young B., Sherrard D.J., Andress D.L.* Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16, N 2. P. 520–528.
56. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group.* KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease // *Kidney Int. Suppl.* 2012. Vol. 2. P. 337–414.
57. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group.* KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // *Kidney Int. Suppl.* 2013. Vol. 3, N 1. P. 1–150. doi: 10.1038/kisup.2012.73
58. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group.* KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD-MBD) // *Kidney Int. Suppl.* 2009. N 113. P. S1–S130.
59. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group.* KDIGO 2017. Clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD-MBD) // *Kidney Int. Suppl.* 2017. Vol. 7. N 1. P. 1–59.
60. *Kirkpantur A., Balci M., Gurbuz O.A., Afsar B., Canbakan B., Akdemir R., Ayli M.D.* Serum fibroblast growth factor-23 (FGF-23) levels are independently associated with left ventricular mass and myocardial performance index in maintenance haemodialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011. Vol. 26, N 4. P. 1346–1354.
61. *Klahr S., Levey A.S., Beck G.J., Caggiula A.W., Hunsicker L., Kusek J.W., Striker G.* The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group // *N. Engl. J. Med.* 1994. Vol. 330, N 13. P. 877–884.
62. *Knight E.L., Stampfer M.J., Hankinson S.E., Spiegelman D., Curhan G.C.* The impact of protein intake on renal function decline in women with normal renal function or mild renal insufficiency // *Ann. Intern. Med.* 2003. Vol. 138, N 6. P. 460–467.
63. *Kramer A., Pippias M., Noordzij M., Stel V.S., Afentakis N., Ambühl P.M., Andrusev A.M., Fuster E.A., Arribas Monzón F.E., Åsberg A., Barbullushi M.,*

- Bonthuis M., Caskey F.J., Castro de la Nuez P., Cerneviskis H., des Grottes J.M., Garneata L., Golan E., Hemmeler M.H., Ioannou K., Jarraya F., Kolesnyk M., Komissarov K., Lassalle M., Macario F., Mahillo-Duran B., Martín de Francisco A.L., Palsson R., Pechter Ü., Resic H., Rutkowski B., Santiuste de Pablos C., Seyahi N., Simic Ogrizovic S., Slon Roblero M.F., Spustova V., Stojceva-Taneva O., Traynor J., Massy Z.A., Jager K.J.* The European Renal Association — European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Registry Annual Report 2015: a summary // *Clin. Kidney J.* 2018. Vol. 11, N 1. P. 108–122.
64. *Kumar R., Thompson J.R.* The regulation of parathyroid hormone secretion and synthesis // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011. Vol. 22, N 2. P. 216–224.
65. *Kuro-O M.* Phosphate and Klotho // *Kidney Int.* 2011. Vol. 79, N 121. P. S20–S23.
66. *Kusaba T., Okigaki M., Matui A., Murakami M., Ishikawa K., Kimura T., Sonomura K., Adachi Y., Shibuya M., Shirayama T., Tanda S., Hatta T., Sasaki S., Mori Y., Matsubara H.* Klotho is associated with VEGF receptor-2 and the transient receptor potential canonical-1 Ca²⁺ channel to maintain endothelial integrity // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2010. Vol. 107, N 45. P. 19 308–19 313.
67. *Leblanc M., Kellum J.A., Gibney R.T., Lieberthal W., Tumlin J., Mehta R.* Risk factors for acute renal failure: inherent and modifiable risks // *Curr. Opin. Crit. Care.* 2005. Vol. 11, N 6. P. 533–536.
68. *Leung A.K., Wong A.H.* Proteinuria in children // *Am. Fam. Physician.* 2010. Vol. 82, N 6. P. 645–651.
69. *Levey A.S., Coresh J., Greene T., Stevens L.A., Zhang Y.L., Hendriksen S., Kusek J.W., Van Lente F.; Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.* Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate // *Ann. Intern. Med.* 2006. Vol. 145, N 4. P. 247–254.
70. *Levey A.S., de Jong P.E., Coresh J., El Nahas M., Astor B.C., Matsushita K., Gansevoort R.T., Kasiske B.L., Eckardt K.U.* The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO controversies conference report // *Kidney Int.* 2011. Vol. 80, N 1. P. 17–28.
71. *Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H., Zhang Y.L., Castro A.F.3rd, Feldman H.I., Kusek J.W., Eggers P., Van Lente F., Greene T., Coresh J.; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).* A new equation to estimate glomerular filtration rate // *Ann. Intern. Med.* 2009. Vol. 150, N 9. P. 604–612.
72. *Levin A., Bakris G.L., Molitch M., Smulders M., Tian J., Williams L.A., Andress D.L.* Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease // *Kidney Int.* 2007. Vol. 71, N 1. P. 31–38.

73. *Lévin A., Djurdjev O., Beaulieu M., Er L.* Variability and risk factors for kidney disease progression and death following attainment of stage 4 CKD in a referred cohort // *Am. J. Kidney Dis.* 2008. Vol. 52, N 4. P. 661–671.
74. *Li L., Astor B.C., Lewis J., Hu B., Appel L.J., Lipkowitz M.S., Toto R.D., Wang X., Wright J.T.Jr, Greene T.H.* Longitudinal progression trajectory of GFR among patients with CKD // *Am. J. Kidney Dis.* 2012. Vol. 59, N 4. P. 504–512.
75. *Liu S., Quarles L.D.* How fibroblast growth factor 23 works // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007. Vol. 18, N 6. P. 1637–1647.
76. *López I., Rodríguez-Ortiz M.E., Almadén Y., Guerrero F., de Oca A.M., Pineda C., Shalhoub V., Rodríguez M., Aguilera-Tejero E.* Direct and indirect effects of parathyroid hormone on circulating levels of fibroblast growth factor 23 in vivo // *Kidney Int.* 2011. Vol. 80, N 5. P. 475–482.
77. *Mann J.F., Schmieder R.E., McQueen M., Dyal L., Schumacher H., Pogue J., Wang X., Maggioni A., Budaj A., Chaitiraphan S., Dickstein K., Keltai M., Metsärinne K., Oto A., Parkhomenko A., Piegas L.S., Svendsen T.L., Teo K.K., Yusuf S.; ONTARGET investigators.* Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial // *Lancet.* 2008. Vol. 372. P. 547–553.
78. *Martin D.R., Ritter C.S., Slatopolsky E., Brown A.J.* Acute regulation of parathyroid hormone by dietary phosphate // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 289, N 4. P. E729–E734.
79. *Maschio G., Tessitore N., D'Angelo A., Bonucci E., Lupo A., Valvo E., Loschiavo C., Fabris A., Morachiello P., Previato G., Fiaschi E.* Early dietary phosphorus restriction and calcium supplementation in the prevention of renal osteodystrophy // *Am. J. Clin. Nutr.* 1980. Vol. 33, N 7. P. 1546–1554.
80. *Menon V., Kopple J.D., Wang X., Beck G.J., Collins A.J., Kusek J.W., Greene T., Levey A.S., Sarnak M.J.* Effect of a very low-protein diet on outcomes: long-term follow-up of the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study // *Am. J. Kidney Dis.* 2009. Vol. 53, N 2. P. 208–217.
81. *Menon V., Wang X., Sarnak M.J., Hunsicker L.H., Madero M., Beck G.J., Collins A.J., Kusek J.W., Levey A.S., Greene T.* Long-term outcomes in nondiabetic chronic kidney disease // *Kidney Int.* 2008. Vol. 73, N 11. P. 1310–1315.
82. *Miller P.D.* The kidney and bisphosphonates // *Bone.* 2011. Vol. 49, N 1. P. 77–81.
83. *Miller W.G.* Urine albumin: Recommendations for standardization // *Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl.* 2008. Vol. 241. P. 71–72.
84. *Mirza M.A., Hansen T., Johansson L., Ahlström H., Larsson A., Lind L., Larsson T.E.* Relationship between circulating FGF23 and total body atherosclerosis in the community // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009. Vol. 24, N 10. P. 3125–3131.

85. *Mirza M.A., Larsson A., Melhus H., Lind L., Larsson T.E.* Serum intact FGF23 associate with left ventricular mass, hypertrophy and geometry in an elderly population // *Atherosclerosis*. 2009. Vol. 207, N 2. P. 546–551.
86. *Mohsen A., Brown R., Hoefield R., Kalra P.A., O'Donoghue D., Middleton R., New D.* Body mass index has no effect on rate of progression of chronic kidney disease in subjects with type 2 diabetes mellitus // *J. Nephrol*. 2012. Vol. 25, N 3. P. 384–393.
87. *Morkin E.* Control of cardiac myosin heavy chain gene expression // *Microsc. Res. Tech*. 2000. Vol. 50, N 6. P. 522–531.
88. *Murayama A., Takeyama K., Kitanaka S., Kodera Y., Kawaguchi Y., Hosoya T., Kato S.* Positive and negative regulations of the renal 25-hydroxyvitamin D3 1alpha-hydroxylase gene by parathyroid hormone, calcitonin, and 1alpha,25(OH)2D3 in intact animals // *Endocrinology* 1999. Vol. 140, N 5. P. 2224–2231.
89. *Nagai R., Saito Y., Ohyama Y., Aizawa H., Suga T., Nakamura T., Kurabayashi M., Kuroo M.* Endothelial dysfunction in the klotho mouse and downregulation of klotho gene expression in various animal models of vascular and metabolic diseases // *Cell Mol. Life Sci*. 2000. Vol. 57, N 5. P. 738–746.
90. *Nakane M., Ma J., Rose A.E., Osinski M.A., Wu-Wong J.R.* Differential effects of vitamin D analogs on calcium transport // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*. 2007. Vol. 103, N 1. P. 84–89.
91. *Nasrallah M.M., El-Shehaby A.R., Salem M.M., Osman N.A., El Sheikh E., Sharaf El Din U.A.* Fibroblast growth factor-23 (FGF-23) is independently correlated to aortic calcification in haemodialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant*. 2010. Vol. 25, N 8. P. 2679–2685.
92. *National Kidney Foundation.* K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification // *Am. J. Kidney Dis* 2002. Vol. 39, N 2, Suppl. 1. P. S1–S266.
93. *Naughton C.A.* Drug-induced nephrotoxicity // *Am. Fam. Physician*. 2008. Vol. 78, N 6. P. 743–750.
94. *Navaneethan S.D., Palmer S.C., Vecchio M., Craig J.C., Elder G.J., Stripoli G.F.* Phosphate binders for preventing and treating bone disease in chronic kidney disease patients // *Cochrane Database Syst. Rev*. 2011. N 2. CD006023. doi: 10.1002/14651858.CD006023.pub2
95. *Navaneethan S.D., Yehner H., Moustarah F., Schreiber M.J., Schauer P.R., Beddhu S.* Weight loss interventions in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2009. Vol. 4, N 10. P. 1565–1574.
96. *Nickolas T.L., Stein E., Cohen A., Thomas V., Staron R.B., McMahon D.J., Leonard M.B., Shane E.* Bone mass and microarchitecture in CKD patients with fracture // *J. Am. Soc. Nephrol*. 2010. Vol. 21, N 8. P. 1371–1380.

97. *Padilla J., Krasnoff J., Da Silva M., Hsu C.Y., Frassetto L., Johansen K.L., Painter P.* Physical functioning in patients with chronic kidney disease // *J. Nephrol.* 2008. Vol. 21, N 4. P. 550–559.
98. *Pannu N., Nadim M.K.* An overview of drug-induced acute kidney injury // *Crit. Care Med.* 2008. Vol. 36, N 4, Suppl. P. S216–S223.
99. *Pichler R.H., de Boer I.H.* Dual renin-angiotensin-aldosterone system blockade for diabetic kidney disease // *Curr. Diab Rep.* 2010. Vol. 10, N 4. P. 297–305.
100. *Portale A.A., Halloran B.P., Murphy M.M., Morris R.C.Jr.* Oral intake of phosphorus can determine the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D by determining its production rate in humans // *J. Clin. Invest.* 1986. Vol. 77, N 1. P. 7–12.
101. *Rifkin D.E., Shlipak M.G., Katz R., Fried L.F., Siscovick D., Chonchol M., Newman A.B., Sarnak M.J.* Rapid kidney function decline and mortality risk in older adults // *Arch. Intern. Med.* 2008. Vol. 168, N 20. P. 2212–2218.
102. *Rosolowsky E.T., Skupien J., Smiles A.M., Niewczas M., Roshan B., Stanton R., Eckfeldt J.H., Warram J.H., Krolewski A.S.* Risk for ESRD in type 1 diabetes remains high despite renoprotection // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011. Vol. 22, N 3. P. 545–553.
103. *Saito H., Kusano K., Kinosaki M., Ito H., Hirata M., Segawa H., Miyamoto K., Fukushima N.* Human fibroblast growth factor-23 mutants suppress Na⁺-dependent phosphate co-transport activity and 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 production // *J. Biol. Chem.* 2003. Vol. 278, N 4. P. 2206–2211.
104. *Schmieder R.E., Mann J.F., Schumacher H., Gao P., Mancina G., Weber M.A., McQueen M., Koon T., Yusuf S.; ONTARGET Investigators.* Changes in albuminuria predict mortality and morbidity in patients with vascular disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011. Vol. 22, N 7. P. 1353–1364.
105. *Shimada T., Hasegawa H., Yamazaki Y., Muto T., Hino R., Takeuchi Y., Fujita T., Nakahara K., Fukumoto S., Yamashita T.* FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis // *J. Bone Miner. Res.* 2004. Vol. 19, N 3. P. 429–435.
106. *Shimada T., Mizutani S., Muto T., Yoneya T., Hino R., Takeda S., Takeuchi Y., Fujita T., Fukumoto S., Yamashita T.* Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2001. Vol. 98, N 11. P. 6500–6505.
107. *Shlipak M.G., Katz R., Kestenbaum B., Siscovick D., Fried L., Newman A., Rifkin D., Sarnak M.J.* Rapid decline of kidney function increases cardiovascular risk in the elderly // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. Vol. 20, N 12. P. 2625–2630.
108. *Slatopolsky E.* The intact nephron hypothesis: the concept and its implications for phosphate management in CKD-related mineral and bone disorder // *Kidney Int.* 2011. Vol. 79, N 121. P. S3–S8.

109. *Slatopolsky E., Finch J., Denda M., Ritter C., Zhong M., Dusso A., MacDonald P.N., Brown A.J.* Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro // *J. Clin. Invest.* 1996. Vol. 97, N 11. P. 2534–2540.
110. *Solomon R., Dauerman H.L.* Contrast-induced acute kidney injury // *Circulation.* 2010. Vol. 122, N 23. P. 2451–2455.
111. *Sprague S.M., Llach F., Amdahl M., Taccetta C., Battle D.* Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism // *Kidney Int.* 2003. Vol. 63, N 4. P. 1483–1490.
112. *Sung R.S., Althoen M., Howell T.A., Ojo A.O., Merion R.M.* Excess risk of renal allograft loss associated with cigarette smoking // *Transplantation* 2001. Vol. 71, N 12. P. 1752–1757.
113. *Titan S.M., Zatz R., Gracioli F.G., dos Reis L.M., Barros R.T., Jorgetti V., Moysés R.M.* FGF-23 as a predictor of renal outcome in diabetic nephropathy // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010. Vol. 6, N 2. P. 241–247.
114. *Torregrosa J.V., Ramos A.M.* Use of bisphosphonates in chronic kidney disease // *Nefrologia* 2010. Vol. 30, N 3. P. 288–296.
115. *Tsujikawa H., Kurotaki Y., Fujimori T., Fukuda K., Nabeshima Y.* Klotho, a gene related to a syndrome resembling human premature aging, functions in a negative regulatory circuit of vitamin D endocrine system // *Mol. Endocrinol.* 2003. Vol. 17, N 12. P. 2393–2403.
116. *Turin T.C., Coresh J., Tonelli M., Stevens P.E., de Jong P.E., Farmer C.K., Matsushita K., Hemmelgarn B.R.* One-year change in kidney function is associated with an increased mortality risk // *Am. J. Nephrol.* 2012. Vol. 36, N 1. P. 41–49.
117. *Turin T.C., Coresh J., Tonelli M., Stevens P.E., de Jong P.E., Farmer C.K., Matsushita K., Hemmelgarn B.R.* Short-term change in kidney function and risk of end-stage renal disease // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012. Vol. 27, N 10. P. 3835–3843.
118. *Underwood J.C.E.* General and Systematic Pathology, 4th ed. Churchill Livingstone, 2004.
119. *Vervloet M.G., Larsson T.E.* Fibroblast growth factor-23 and Klotho in chronic kidney disease // *Kidney Int. Suppl.* 2011. Vol. 1, N 4. P. 130–135.
120. *Vervloet M.G., van Zuilen A.D., Heijboer A.C., ter Wee P.M., Bots M.L., Blankestijn P.J., Wetzels J.F.; MASTERPLAN group study.* Fibroblast growth factor 23 is associated with proteinuria and smoking in chronic kidney disease: An analysis of the MASTERPLAN cohort // *BMC Nephrol.* 2012. Vol. 13. ID 20. doi: 10.1186/1471-2369-13-20
121. *Wahba I.M., Mak R.H.* Obesity and obesity-initiated metabolic syndrome: mechanistic links to chronic kidney disease // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007. Vol. 2, N 3. P. 550–562.

122. *Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005* : WHO global database on anaemia / Eds B.de Benoist, E.McLean, I.Egli, M.Cogswell. WHO, 2008. URL: http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596657_eng.pdf
123. *Wu-Wong J.R., Nakane M., Ma J., Ruan X., Kroeger P.E.* Effects of vitamin D analogs on gene expression profiling in human coronary artery smooth muscle cells // *Atherosclerosis*. 2006. Vol. 186, N 1. P. 20–28.

Приложение

Таблица 1. Основные пробы для исследования мочи в нефрологии

Название пробы	Правила сбора мочи	Параметры, для исследования которых применяется проба (нормы)
Общий анализ мочи	Средняя порция утренней мочи, выделенная при свободном мочеиспускании (с тщательным соблюдением правил гигиены). Анализ выполняется в первые 1–2 ч после сбора, или материал хранится в холодильнике	<p>Цвет (различные оттенки желтого)</p> <p>Прозрачность (прозрачная)</p> <p>Запах (слабый)</p> <p>Реакция (слабокислая, в зависимости от пищи рН может колебаться от 4,5 до 8,5)</p> <p>Относительная плотность (в утренней порции 1,018–1,025)</p> <p>Элементы осадка:</p> <p>Эпителиальные клетки (1–2 в п/з)</p> <p>Эритроциты (0–1 в п/з)</p> <p>Лейкоциты (мужчины 0–1 в п/з, женщины 5–6 в п/з)</p> <p>Цилиндры гиалиновые, восковидные, лейкоцитарные, эритроцитарные, жировые, зернистые</p>

продолжение таблицы 1. Основные пробы для исследования мочи в нефрологии

Название пробы	Правила сбора мочи	Параметры, для исследования которых применяется проба (нормы)
		<p>Неорганический осадок: кристаллы мочевой кислоты, холестерина, тирозина, лейцина, оксалаты кальция, фосфаты, ураты</p> <p>Бактерии, грибы простейшие, паразиты</p>
Суточная протеинурия (глюкозурия)	Пациент собирает всю мочу ровно за 24 ч в одну емкость, изменяет объем, перемешивает, часть отливает в отдельную емкость для лаборатории с указанием суточного объема мочи	<p>Протеинурия может быть селективная (альбуминурия) и неселективная</p> <p>В норме у взрослого человека до 30–50 мг/сут</p>
Проба Аддиса—Каковского	Пациент собирает всю мочу ровно за 24 ч в одну емкость	Количественный метод оценки осадка мочи — более точное определение выраженности эритроцитурии
Проба Амбурже	Моча собирается точно за 3 ч — после тщательного туалета пациент опорожняет мочевой пузырь и ровно через 3 ч производится мочеиспускание в сосуд для сбора мочи. Моча исследуется сразу, без периода хранения	Исследуют все компоненты мочевого осадка в 15 мл мочи, как и при пробе Нечипоренко, но этот анализ более точен

продолжение таблицы 1. Основные пробы для исследования мочи в нефрологии

Название пробы	Правила сбора мочи	Параметры, для исследования которых применяется проба (нормы)
Проба Нечипоренко	Средняя порция утренней мочи, выделенная при свободном мочеиспускании (с тщательным соблюдением правил гигиены)	<p>Определяют количество форменных элементов (эритроцитов, лейкоцитов, цилиндров) в 1 мл мочи</p> <p>Норма у взрослых: эритроциты 10^3 в 1 мл, лейкоциты 4×10^3 в 1 мл</p>
Проба Зимницкого	Мочу собирают в отдельные емкости каждые 3 ч в течение 24 ч в условиях стандартного пищевого и водного режима (около 1,2 л жидкости в сутки) и обычной двигательной активности	<p>Динамика относительной плотности мочи в течение 24 ч</p> <p>В норме от 1008 до 1025</p>
Осмоляльность мочи	Пациент собирает всю мочу ровно за 24 ч в одну емкость	При диурезе около 1,5 л осмоляльность составляет 600–800 мОсмоль/кг
Функциональные нагрузочные пробы на концентрирование	<p>Наиболее распространены пробы с сухоядением (в последнее время применяются все реже)</p> <p>В классической пробе Фольгарда дегидратация (полный отказ от приема жидкости) проводится в течение 36 ч. Чаше используются</p>	<p>При 24-часовой пробе у здорового человека в последние 12 ч исследования относительная плотность составляет 1022–1024, осмоляльность мочи 900–1200 мОсмоль/кг; при 18-часовом лишении жидкости относительная плотность составляет 1020–1024, осмоляльность мочи 800–1000 мОсмоль/кг</p>

продолжение таблицы 1. Основные пробы для исследования мочи в нефрологии

Название пробы	Правила сбора мочи	Параметры, для исследования которых применяется проба (нормы)
	<p>24-часовые и 18-часовые пробы. Возможно для достижения более быстрой легитимации введение фуросемида с последующим полным ограничением жидкости в течение 16 ч</p>	
<p>Функциональные нагрузочные пробы на разведение</p>	<p>Однократная водная нагрузка в объеме 20—22 мг/кг (вода, слабый чай) больному натощак в течение 30—45 мин. Затем с интервалом 1 ч собирают порции мочи для определения диуреза, относительной плотности и осмоляльности. Существуют варианты пробы с длительной водной нагрузкой</p>	<p>Проба провопоказана при ХСН, олигурии и анурии, остром гломерулонефрите, острой почечной недостаточности, хронической почечной недостаточности, нефротическом синдроме!</p> <p>В норме относительная плотность снижается до 1003, осмоляльность до 50 мОсмоль/кг и ниже. В течение первых 2 ч выделяется более 50% общего объема принятой жидкости, в течение 4 ч — более 80%. Максимальная скорость выделения мочи превышает 2—3 л/мин</p>
<p>Ортостатическая проба</p>	<p>Исследуют две порции мочи: Первая — утренняя, в положении пациента лежа Вторая — через 1—2 ч после хольбы</p>	<p>Длительное время считалось, что выявленная ортостатическая протеинурия является функциональной. В настоящее время ставится под сомнение</p>

продолжение таблицы 1. Основные пробы для исследования мочи в нефрологии

Название пробы	Правила сбора мочи	Параметры, для исследования которых применяется проба (нормы)
Трехстаканная проба	Большой во время мочеиспускания собирает 3 порции в 3 сосуда: начальная (первые несколько мл), средняя (основная часть), конечная (последние 10–20 мл)	Дифференциальная диагностика гематурии из нижних мочевых путей и почечной гематурии. В норме кровь отсутствует во всех 3 порциях Реже применяется для дифференциальной диагностики уровня лейкоцитурии
Провокационные пробы	Несколько порций мочи до и после провоцирующих лейкоцитурию мероприятий (например, введение преднизолона 30 мг в/в, после этого собирают 4 порции мочи: 3 порции каждый час и 1 порцию через сутки)	Лейкоцитурия. В норме тест отрицательный. Тест считается положительным, если хотя бы в одной из 4 порций число лейкоцитов в 1 мл возрастает в 2 раза по сравнению с исходным

Таблица 2. Факторы, влияющие на концентрацию креатинина в сыворотке крови (Рекомендации ВНОК и НОНР, 2008)

Фактор	Эффект	Механизм/комментарий
Возраст	Уменьшает	Уменьшение образования креатинина вследствие возрастного снижения мышечной массы
Женский пол	Уменьшает	Более низкая мышечная масса по сравнению с мужчинами
Вегетарианская диета	Уменьшает	Уменьшение образования креатинина
Потребление мяса	Увеличивает	Транзиторное увеличение образования креатинина, как правило, нивелирующееся транзиторным увеличением СКФ
Развитая мускулатура	Увеличивает	Большая мышечная масса ± увеличение потребления белка с пищей/дополнительный прием креатинина
Недостаточное питание/не-развитая мускулатура/ампутации	Уменьшает	Сниженная мышечная масса ± низкое поступление белка с пищей
Триметоприм, циметидин, фенофибрат	Увеличивают	Снижение канальцевой экскреции креатинина
Цефалоспорины	Увеличивают	Взаимодействие с солями пикрата
Диализ	Уменьшает	—
Использование антибиотиков	Уменьшает	Ингибирование кишечной креатининазы антибиотиками

продолжение таблицы 2. Факторы, влияющие на концентрацию креатинина в сыворотке крови (Рекомендации ВНОК и НОНР, 2008)

Фактор	Эффект	Механизм/комментарий
Большая потеря внеклеточной жидкости	Увеличивает	Более высокая концентрация за счет дегидратации
Интерференция при измерении уровня креатинина		Спектральные (например, билирубин, некоторые лекарственные препараты) Химические (например, глюкоза, билирубин, кетоны, некоторые лекарственные препараты)

Для заметок

Для заметок

Учебное издание

*Никитин Игорь Геннадиевич
Резник Елена Владимировна
Зайвая Марина Викторовна
Эттингер Ольга Александровна
Кисляков Владимир Аркадьевич
Гендлин Геннадий Ефимович
Дворников Антон Сергеевич*

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

Учебное пособие

Редактор	Э.В. Петrosoва
Художественный редактор	Т.В. Нестерова
Оформление	И.Е. Головина

Подписано в печать.
Формат 60×90¹/₁₆. Печ. л. 8,5. Тираж экз. Заказ №.

Отпечатано в ФГБОУ ВО РИНМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
117997, Москва, ул. Островитянова, 1
www.rsmu.ru