

## «К/ДОКИ» обращается к истокам хронической почечной недостаточности

(О новом разделе Рекомендаций K/DOQI по диагностике, классификации и оценке тяжести хронических заболеваний почек)

**А.Ю. Земченков, Н.А. Томилина**

## «К/ДОКИ» обращается к истокам хронической почечной недостаточности

(О новом разделе Рекомендаций K/DOQI по диагностике, классификации и оценке тяжести хронических заболеваний почек)

**А.Ю. Земченков, Н.А. Томилина**

*Ключевые слова: хроническое заболевание почек, стадии, клубочковая фильтрация, протеинурия*

### Введение

Неудовлетворенные результатами лечения диализом в США и озабоченные необходимостью повышения его эффективности, в 1995 году американское нефрологическое сообщество учредило группу экспертов, обозначенную как Инициатива Качества Исходов Диализа (Dialysis Outcome Quality Initiative, сокращенно DOQI), повсеместно известную в настоящее время как ДОКИ. Перед группой была поставлена задача разработки практических рекомендаций по важнейшим аспектам лечения терминальной хронической почечной недостаточности и, в первую очередь, по вопросам лечения диализом. Как наиболее важные, инициаторы создания рекомендаций выделили в то время четыре проблемы – адекватность гемо- и перитонеального диализа, сосудистый доступ, лечение анемии у диализных больных. Соответственно были созданы четыре рабочие группы, в состав которых вошли ведущие специалисты во главе наиболее авторитетным из них. Вся работа была организована Национальным Почечным Фондом (НПФ) США при финансовой поддержке компании Амген (Amgen).

В основу создания этих первых рекомендаций легли анализ и систематизация более 11000 публикаций, и первые созданные проекты были представлены на широкое обсуждение нефрологической общественности. Таким образом, в конечном счете, в создании окончательного варианта приняли участие сотни врачей и других специалистов. В 1997 году этот огромный труд был завершен. Его результатом стали 114 практических рекомендаций, изложенных в четырех разделах, в которых рассматривались проблемы адекватности

гемодиализа, адекватности перитонеального диализа, сосудистого доступа для гемодиализа и лечения анемии у больных на диализе<sup>1</sup>.

В тот период инициативной группе представлялось, что совершенствование практической работы именно по этим направлениям имеет наибольшее значение для улучшения лечения терминальной хронической почечной недостаточности. Однако уже и тогда в преамбуле, обсуждая причины неудовлетворительных результатов диализного лечения в США, авторы рекомендаций обозначили как возможные и весьма значимые и ряд других факторов. В качестве таковых были названы: 1) позднее начало диализа у пожилых больных и использование его у больных с более тяжелой, чем в других странах, сопутствующей патологии; 2) широкое применение в США повторной обработки диализаторов; 3) неадекватное питание.

Принципиально важным явилось решение инициативной группы ДОКИ постоянно обновлять рекомендации по мере прогресса медицинской науки и практики. Соответственно в 2000 г. были изданы Обновления Практических клинических рекомендаций, и тогда же был опубликован их новый, пятый раздел – Рекомендации по питанию при хронической почечной недостаточности (ХПН). Этот раздел отличался от предыдущих тем, что проблемы питания почечных больных в нем рассматривались применительно не только к этапу диализной терапии, но и к додиализной стадии заболевания. Там же обсуждались положения о преддиализном нутриционном статусе больных, а также подход к решению вопроса о сроках начала заместительной терапии с точки зрения нутриционного

<sup>1</sup> Русский перевод Рекомендаций ДОКИ по адекватности гемодиализа и сосудистому доступу издан Российским Диализным обществом в 2000 г.

**Адрес для переписки:** 123182, г. Москва, Пехотная ул., д. 3, корп. 3. ГКБ № 52, отделение нефрологии

**Телефон:** 196-19-51. Наталья Аркадьевна Томилина

**E-mail:** natomil@online.ru

статуса, что впервые прозвучало еще ранее, в разделе об адекватности перитонеального диализа<sup>2</sup>.

Заслуживает внимание тот факт, что в рекомендациях ДОКИ по питанию при ХПН авторы фактически пришли к осознанию необходимости адекватного лечения нефропатий на их ранних стадиях как залого успеха заместительной почечной терапии. Эта точка зрения была далее четко сформулирована сопредседателем НПФ-ДОКИ Карапетом Экнояном, который, выступая на конгрессе Американского общества нефрологов в конце 2002 года, признал, что решение начать создание рекомендаций по лечению больных с ХПН с этапа заместительной терапии было ошибкой. В 2002 году в официальном журнале НПФ – «Американском журнале болезней почек» (American Journal of Kidney Diseases) – и на сайте НПФ в Интернет ([www.kidney.org/professionals](http://www.kidney.org/professionals)) был опубликован новый раздел Рекомендаций ДОКИ, названный Рекомендациями по хроническим болезням почек [12]. Инициативная группа при этом была переименована в К/ДОКИ, что означает Инициатива Качества Исходов Болезней Почек [Kidney Disease Outcome Quality Initiative]. Уже самым фактом создания этого раздела авторы подчеркивают значение для успеха заместительной терапии адекватного лечения на ранних стадиях почечной патологии, еще до выявления ренальной дисфункции. И эта идея последовательно развивается на протяжении всего хода аргументации рекомендаций. Более того, и новые рекомендации, только планируемые к публикации и относящиеся к разделам костной и сердечно-сосудистой патологии, должны, по мнению авторов, также восходить к самым истокам почечной дисфункции, то есть ко времени, когда эти важнейшие осложнения ХПН начинают формироваться.

В нашей стране известные организационные предпосылки для повышения уровня помощи больным с ХПН были созданы Приказом № 254 Министерства здравоохранения России, инициированным Российским Диализным Обществом и изданным в 2002 г. Следующим важным этапом на этом пути является разработка отечественных рекомендаций по лечению больных с ХПН, уже начатая Российским нефрологическим сообществом, на основе которых могли бы быть созданы соответствующие протоколы (стандарты). Разумеется, создание отечественных стандартов лечения ХПН не может не учитывать накопленный к настоящему времени международный опыт. Поэтому мы сочли целесообразным изложить некоторые важнейшие положения Клинических Практических Рекомендаций НПФ-К/DOQI по хроническим болезням почек.<sup>3</sup> Их основной задачей является оптимизация и стандартизация подходов к диагностике, оценке тяжести и принципам терапии различных нефропатий у взрослых и детей.

Основному изложению, однако, мы предпосылаем комментарии, касающиеся определенных различий русской и американской терминологии, определяющей хроническую почечную недостаточность. Следует отметить, что вопрос терминологии, обозначающей ХПН,

привлек специальное внимание авторов рекомендаций, столкнувшихся с проблемой чрезвычайного разнообразия терминов, используемых с этой целью в современной англоязычной литературе. Вместе с тем, очевидно, что единство определений имеет важнейшее значение как в целом для решения вопросов организации помощи нефрологическим больным, так и в частности для внедрения в жизнь единых терапевтических подходов. Применительно к отечественной практике вопрос состоит в том, что в русскоязычной литературе термин «хроническая почечная недостаточность» охватывает весь диапазон снижения функции почек, при котором возникают нарушения гомеостаза – от весьма умеренного до крайне выраженного. При этом стадия ХПН, когда больному необходима заместительная почечная терапия (ЗПТ), обозначается как терминальная хроническая почечная недостаточность (ТХПН). В английском же языке ХПН может определяться двумя разными терминами. Один из них – chronic renal insufficiency – используется применительно к случаям начальной или умеренной ХПН, когда для ее лечения ЗПТ не требуется. Второй термин – «chronic renal failure» – соответствует русскому обозначению «терминальная ХПН», то есть той ее стадии, когда необходима ЗПТ.

В рекомендациях обсуждается также вопрос использования широко распространенного современной зарубежной литературе термина «end stage kidney (renal) disease», дословно переводимого на русский язык как «конечная стадия болезней почек» (КСБП). В известном смысле этот термин может рассматриваться как синоним русского обозначения «ТХПН». Авторы Рекомендаций, однако, оставляют его только как так называемый «административный», специально применяемый в случаях, когда используется ЗПТ. Соответственно, этим термином обозначаются все случаи лечения диализом и обеспечения жизни почечным трансплантатом. Это обусловлено особенностями системы финансирования ЗПТ в США и связанной с этим отчетности: диализ и трансплантация почки в этой стране оплачиваются из средств по существу государственной системы медицинского страхования Медикэр (Medicare). Поэтому, хотя у реципиентов почечного трансплантата ХПН нередко и отсутствует, тем не менее, этот термин подчеркивает тот факт, что они страдают заболеванием почек в его финальной стадии, и финансирование их лечения не отличается от такового при использовании диализа.

Рекомендации, излагаемые ниже, как и предлагаемая в них классификация стадий хронических заболеваний почек разработаны на основе анализа уникального по своему объему и надежности клинического материала, и уже поэтому они заслуживают самого серьезного внимания. Значительную часть этого материала составляет обобщение информации практически обо всех диализных больных США, что стало возможным благодаря принятой в этой стране особой системе отчетности центров диализа. В соответствии с последней, оплата каждого сеанса диализа производится только по представлению в Управление финансирования здравоохранения

<sup>2</sup> Русский перевод рекомендаций ДОКИ по питанию можно найти на сайте [http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines\\_rus/DOQIFOREIGN.html](http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_rus/DOQIFOREIGN.html)

<sup>3</sup> Полный перевод Клинических Практических Рекомендаций К/ДОКИ по хроническим заболеваниям почек направлен в НПФ для получения разрешения на публикацию и по получении последнего будет опубликован на сайтах НПФ и Российского Диализного Общества, а также в одном из выпусков журнала. Адрес для переписки: 123182, г. Москва, Пехотная ул., д. 3, корп. 3. ГКБ № 52, отделение нефрологии

ранения определенной формы (так называемой формы 2728), в которой отражены не только демографические, но и ряд клинических данных о пациенте. Для исключения случаев острой почечной недостаточности информация о больном регистрируется только с четвертого месяца диализного лечения. Обязательность представления сведений о каждом больном с последующим их направлением в Почечную Базу Данных США (USRDS) обеспечивает исключительную полноту информации о популяции диализных пациентов, не достижимую при других способах организации регистра. Анализ этой информации позволяет составить представление как об эпидемиологии ТХПН, так и о режимах и результатах ее лечения, а также о стоимости ЗПТ. Именно информация, содержащаяся в Почечной Базе Данных США, является основой дальнейших целенаправленных эпидемиологических исследований. Достоверность результатов последних еще более возрастает благодаря периодическому обследованию представительных выборок населения, проводимых в США в рамках так называемого «исследования национального здоровья и питания» (National Health and Nutrition Examination Survey, сокращенно NHANES). Это исследование включает измерение АД, определение уровня креатинина сыворотки крови и экскреции белка с мочой, а также получение детальных антропометрических данных и многое другое. В 1996–2000 гг. опубликованы результаты III исследования NHANES, выполненного в 1988–1994 годах. Данные следующего, IV исследования пока опубликованы лишь частично. Другим важным источником информации, необходимой для эпидемиологических и ряда клинических исследований, являются проводимые в США крупные одномоментные обследования и проспективные наблюдения больных сахарным диабетом и артериальной гипертензией, в ходе которых определяются показатели функции почек, протеинурия, оцениваются другие маркеры почечной патологии. Вся совокупность собранной разными путями информации была использована при создании представляемых Рекомендаций, и это придает особую достоверность и весомость каждому из содержащихся в них положений.

Обосновывая первое из них, авторы подчеркивают, что хронические заболевания почек повсеместно представляют собой серьезную проблему здравоохранения. Это определяется как неуклонным ростом числа больных с ХПН, так и высокой стоимостью и неудовлетворяющими результатами их лечения. Так, в США за последние 10 лет число случаев впервые ежегодно выявляемой ТХПН и общее количество больных, получающих ЗПТ, удвоились. На 31 декабря 1998 года показатель распространенности КСБП составил в США 1160 чел./млн населения, что означает 320000 человек, из которых 72% лечились диализом (230000 чел. или 835 на 1 млн населения), а 28% (90000 пациентов, 325 на 1 млн населения) – жили с функционирующим почечным трансплантатом. При этом диализом лечилось около 75000 пациентов в возрасте старше 70 лет (97 чел./млн пожилого населения) и 1800 детей (2,1 чел./млн населения). Число больных с впервые ежегодно выявляемой ТХПН превысило в 1998 г. 85 000 чел. (308 на 1 млн населения).

Исходя из данных о динамике прироста ТХПН в течение последних 20 лет, а также сведений о весьма значительной распространенности хронических забо-

леваний почек (см. ниже) и общем старении населения, эксперты прогнозируют и в будущем дальнейший рост этой категории больных, тем более что благодаря значимому прогрессу, ЗПТ может в настоящее время применяться практически без ограничений. Понятно, что в силу экономических и социальных различий, а также разных демографических и ряда других характеристик, в том числе отличий в структуре ХПН, показатели ее распространенности в отдельных странах могут значительно различаться. Однако для всех стран характерна тенденция неуклонного роста числа больных с ХПН, и наша страна, в которой в последние годы также отчетливо прослеживается рост числа больных, получающих ЗПТ, не является исключением [2].

Проблема лечения ТХПН усугубляется еще и тем, что, несмотря на значительный прогресс в диализе и трансплантации, ее прогноз все еще остается весьма серьезным. Авторы Рекомендаций обращают внимание на сохраняющуюся высокую годовичную летальность диализных пациентов в США (более 20%). Они отмечают, что ожидаемая продолжительность жизни диализных пациентов значительно короче, чем у их сверстников в общей популяции. Так, для пациентов в возрасте от 40 до 44 лет она составляет от 7,1 до 11,5 г, а для пациентов от 60 до 64 лет – 2,7–3,9 г. Частота сопутствующих заболеваний у больных с хроническими заболеваниями почек также очень высока. Их среднее количество у диализного больного равно четырем, и основную роль при этом играет патология сердечно-сосудистой системы. Построенная на опросниках оценка качества жизни больных на диализе оказывается значительно ниже, чем в общей популяции.

Таким образом, очевидно, что важнейшей задачей, которую призвано решить мировое нефрологическое сообщество, является предупреждение или отдаление сроков возникновения ТХПН. Эта задача тем более злободневна, что за последние десять-пятнадцать лет доказана реальность ее решения. Применение фармакологической блокады ренин-ангиотензинной системы, устранение артериальной гипертонии, а при сахарном диабете и строгий контроль гликемии, является главным апробированным терапевтическим подходом, обеспечивающим значимый нефропротективный эффект [8, 13].

Следует специально подчеркнуть, что современная нефропротективная стратегия одинаково эффективна при любых заболеваниях почек, независимо от их природы. Имеются основания считать, что она может способствовать также и торможению прогрессирования хронических поражений трансплантированной почки и тем самым продлевать срок ее функции [1, 9, 11]. И хотя после трансплантации почки крупномасштабных контролируемых исследований по этому поводу не проводилось, тем не менее, наши собственные исследования, как и ряд литературных данных демонстрируют эффективность современной нефропротекции, в том числе и при хронической трансплантационной нефропатии [1, 11, 14].

Успех современной нефропротекции в значительной мере определяется своевременностью ее применения, что делает весьма актуальным вопрос о диагностике ранних стадий поражений почек. Этот вопрос, однако, по мнению авторов Рекомендаций, еще далек от своего



решения. Они подчеркивают, что, к сожалению, в США у значительной части больных заболевание почек выявляются в далеко зашедшей стадии, когда возможности торможения их прогрессирования весьма ограничены или просто упущены. С этим полностью согласуются наши собственные наблюдения – по данным Московского городского регистра примерно у 10% больных, нуждающихся в ЗПТ, заболевание выявляется впервые в его терминальной стадии [неопубликованные данные].

Решение проблемы своевременного выявления хронических нефропатий, разумеется, требует серьезных организационных мероприятий, но они не могут быть эффективными без широкого внедрения представлений о факторах риска хронических заболеваний почек и использования адекватных диагностических подходов. Поэтому первый вопрос, поставленный в представляемых Рекомендациях, относится к проблеме своевременного выявления хронического заболевания почек как такового, независимо от его характера.

Другим важным условием эффективности нефропротекции является достижение определенных терапевтических целей. Это относится, прежде всего, к гипотензивной терапии. Авторы Рекомендаций отмечают неудовлетворительное решение этого вопроса в США. Так, по данным исследования NHANES III только 75% пациентов с артериальной гипертензией и повышенным уровнем креатинина сыворотки крови получали гипотензивное лечение. При этом только у 11% из них АД снизилось ниже 130/85 мм рт. ст., то есть до уровня, который рекомендован для замедления прогрессирования хронических заболеваний почек Объединенным национальным комитетом США по диагностике, оценке и лечению артериальной гипертензии (JNC-VI). Только в 27% случаев АД опустилось ниже 140/90 мм рт. ст., то есть до уровня, рекомендованного JNC-VI для предотвращения сердечно-сосудистой патологии у лиц без предшествующих повреждений органов-мишеней. Поэтому авторы Рекомендаций уделяют особое внимание проблеме риска сердечно-сосудистой патологии при ХПН и в связи с этим еще более подчеркивают важность диагностики и необходимость адекватного лечения артериальной гипертензии.

Наконец, серьезными аспектами проблемы эффективного и оптимального с экономической точки зрения лечения ТХПН являются подготовка и своевременное начало ЗПТ. Эта проблема пока еще далека от своего решения. Авторы Рекомендаций приводят данные второй фазы исследования «Морбидность и Летальность на Диализе». Из них следует, что в США к началу гемодиализа у 52% пациентов имеется тяжелая анемия (гематокрит < 28%). У 54% больных отсутствует постоянный сосудистый доступ, и в течение первых 60 дней используется временный катетер. 39% больных обратились к нефрологу менее чем за 3 месяца до начала диализа, а 24% пациентов начали диализ при очень низком уровне функции почек, когда скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанная по существующим формулам (см. ниже), не превышала 5 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Среди пациентов, начинающих перитонеальный диализ, 42% имели тяжелую анемию, 27% поздно обратились к нефрологу и 19% начали диализ при очень низких значениях СКФ. Таким образом, по мнению авторов Рекомендаций, очевидна необходи-

мость совершенствования работы нефрологов и в этой области.

Вопросы, поставленные американскими нефрологами, не являются специфическими и актуальными только для США. Как показывает клинический опыт других стран, в том числе и наш собственный, они весьма важны повсеместно. Именно это, по нашему мнению, делает чрезвычайно важным ознакомление Российского нефрологического сообщества с Клиническими практическими рекомендациями К/ДОКИ по хроническим заболеваниям почек. Особенно существенным нам представляется скорейшее внедрение в отечественную нефрологическую практику предлагаемых в Рекомендациях новых подходов к классификации, оценке тяжести и диагностике болезней почек, основанных на переосмыслении и новой интерпретации данных об их функциональном состоянии. Весьма злободневны также и сведения об эпидемиологии болезней почек и уровне риска их развития. Именно поэтому публикации Полного текста Рекомендаций (в настоящее время готовится к печати и по получении разрешения НПФ США будет представлен в одном из последующих выпусков журнала), мы предпосылаем изложение первых пяти частей и шести положений Рекомендаций, в которых указанные подходы всесторонне рассмотрены и обоснованы.

**В положении 1** дается определение хронического заболевания почек и его стадий, обсуждаются общие вопросы диагностики, приводятся важнейшие данные по эпидемиологии болезней почек.

В этом разделе авторы в очередной раз подчеркивают, что раннее выявление и своевременное лечение болезней почек является важнейшей предпосылкой для предупреждения или отдаления ее фатального исхода. В связи с этим и ставится вопрос о критериях диагностики почечных заболеваний.

Рекомендация гласит, что любая болезнь почек диагностируется на основании симптоматики, характерной для почечного повреждения, и данных о функциональном состоянии почек. Очевидно, что далее следует выяснить и диагноз заболевания, оценить его тяжесть, выявить сопутствующую патологию и оценить риск развития как ТХПН, так и сердечно-сосудистой патологии. **Заболевание почек рекомендуется считать хроническим, если его признаки прослеживаются в течение трех и более месяцев.**

Общими критериями хронического заболевания почек являются структурные или функциональные изменения, выявляемые по патологии в анализах мочи и/или крови либо по данным морфологического или визуализирующего исследований. При наличии одного из указанных признаков показатель СКФ диагностического значения не имеет. В то же время **при снижении СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> следует диагностировать хроническое заболевание почек, даже если его другие признаки при этом отсутствуют.**

Важным шагом на пути совершенствования помощи нефрологическим больным является единый унифицированный подход к оценке тяжести заболевания почек. Учитывая необходимость разработки единых терапевтических подходов, характер которых в значительной мере определяется стадией болезни, **в рекомендациях предлагается классификация стадий любого храни-**

ческого заболевания почек\*, хотя авторы и отдают себе отчет в известной условности их выделения.

В соответствии с этой классификацией:

– к 1 стадии относятся все случаи, когда хроническое заболевание почек проявляется любыми из перечисленных выше признаков при сохранной функции почек (СКФ  $\geq 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

– 2 стадия диагностируется, когда признаки нефропатии сопровождаются легким снижением функции почек (КФ 60–89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

– 3 стадия болезни констатируется при умеренном снижении СКФ – до 30–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

– 4 стадия означает тяжелое повреждение функции почек – СКФ – 15–29 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

– 5 стадия соответствует терминальной ХПН (СКФ < 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или лечение диализом).

Табл. 1 иллюстрирует конкретное применение предложенной классификации. В ней, однако, приняты во внимание не только имеющиеся у больного признаки нефропатии и показатели функционального состояния почек, но и уровень АД, поскольку патогенетическая взаимосвязь между артериальной гипертензией и болезнями почек хорошо известна.

Показатель СКФ 90 мл/мин принят авторами Рекомендаций как нижняя граница нормы (см. ниже). В соответствии с этим случаи, когда СКФ находится в диапазоне от 60 до 89 мл/мин, а признаки повреждения почек отсутствуют, классифицируются просто как «снижение клубочковой фильтрации (КФ)». По мнению Рабочей группы, в настоящее время нет оснований рассматривать их как хронические заболевания почек. Такое изолированное снижение КФ характерно для младенцев и пожилых лиц и расценивается обычно как «возрастная норма». При этом, однако, следует иметь в виду, что снижению КФ у пожилых морфологически соответствует картина глобального гломерулосклероза и кортикальной атрофии, последствия которых, и в частности их связь с возрастным угасанием функции почек и учащением ТХПН, специально не изучены.

Легкая изолированная дисфункция почек у взрослых (КФ 60–89 мл/мин) при отсутствии других признаков

их повреждения может быть вызвана также длительной вегетарианской диетой, односторонней нефрэктомией, снижением объема внеклеточной жидкости и системными заболеваниями, ассоциированными со снижением почечной перфузии, такими как сердечная недостаточность и цирроз печени. Авторы Рекомендаций отмечают, что хотя в таких случаях и не следует говорить о заболевании почек, тем не менее, эти ситуации могут быть чреваты повышением риска острой почечной недостаточности или нефротоксического эффекта препаратов, экскретируемых почками, хотя этот вопрос и остается до сих пор невыясненным.

С другой стороны, как уже указано выше, в случаях, когда в течение 3 и более месяцев СКФ не достигает 60 мл/мин, что означает выключение функции не менее чем на 50%, независимо от того, имеются ли при этом другие признаки нефропатии, следует констатировать хроническое заболевание почек.

Примечательно, что, как показано в таблице 1, диагностика болезней почек и их стадии строится с учетом также и уровня АД. Принимая во внимание сложный характер связи между артериальной гипертензией (АГ) и поражением почек, авторы Рекомендаций намеренно не обозначили этот синдром как основной диагностический критерий. В то же время они подчеркивают, что АГ, которая может быть как причиной, так и следствием хронического заболевания почек, во всех случаях должна обязательно приниматься во внимание, тем более что она является весьма значимым фактором риска развития как ХПН, так и кардио-васкулярной патологии, особенно в пожилом возрасте. В таких случаях, даже при отсутствии признаков хронической нефропатии, АГ сопряжена с ускорением возрастного снижения КФ и усилением морфологических изменений в почках.

### Эпидемиология хронических заболеваний почек в США

Актуальность внедрения в клиническую практику предложенных рекомендаций вытекает из данных о весьма значительной распространенности хронических заболеваний почек в США. Эти данные были получены на основе обработки информации Почечной Базы Данных США (USRDS) и анализа результатов исследования NHANES III (табл. 2). Из них следует, что в США около 26 млн взрослых, то есть примерно 14,6% от числа населения старше 20 лет, страдают заболеваниями почек. Правда, основным критерием диагностики в таких случаях была альбуминурия, которая определялась одно- или двукратно в произвольно взятых порциях мочи. Учитывая, что при втором исследовании она подтверждалась лишь в 61% случаев, авторы допускают возможность завышения ис-

сследования в США. Эти данные были получены на основе обработки информации Почечной Базы Данных США (USRDS) и анализа результатов исследования NHANES III (табл. 2). Из них следует, что в США около 26 млн взрослых, то есть примерно 14,6% от числа населения старше 20 лет, страдают заболеваниями почек. Правда, основным критерием диагностики в таких случаях была альбуминурия, которая определялась одно- или двукратно в произвольно взятых порциях мочи. Учитывая, что при втором исследовании она подтверждалась лишь в 61% случаев, авторы допускают возможность завышения ис-

Таблица 1

#### Критерии диагностики хронического заболевания почек с учетом его стадии

Скорость КФ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	Признаки повреждения почек присутствуют*		Признаки повреждения почек отсутствуют*	
	Артериальная гипертензия**	АД нормаль- ное**	Артериальная гипертензия**	АД нормаль- ное**
$\geq 90$	1	1	«Высокое АД»	«Норма»
60–89	2	2	«Высокое АД при ↓ КФ»	«Снижение КФ» <sup>А</sup>
30–59	3	3	3	3
15–29	4	4	4	4
<15 (или диализ)	5	5	5	5

*Жирным шрифтом обозначены случаи, когда констатируется хроническое заболевание почек*

\* Почечное повреждение определяется в соответствии с изложенными выше критериями (см. стр. 10)

\*\* Повышение АД констатируется при уровне > 140/90 у взрослых и значениях, превышающих 90-ю перцентиль для данного роста и пола, у детей

<sup>А</sup> – у младенцев и пожилых лиц показатели КФ в пределах 60–89 мл/мин не означают снижение функции и расцениваются как норма (см. далее в тексте)

тинной частоты хронических нефропатий при такой методике скрининга. С другой стороны, очевидно, что симптоматика хронических болезней почек отнюдь не сводится исключительно к альбуминурии. Поэтому при учете лишь этого признака без оценки других симптомов, таких как изменения осадка мочи или патология строения почек, выявляемая при визуализирующих исследованиях, истинная частота болезней почек может быть одновременно и занижена.

Таблица 2

**Распространенность в США хронических заболеваний почек по их стадиям**

	Стадия заболевания		Функциональное состояние почек		
	N (тыс. чел.)	%	СКФ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	N (тыс. чел.)	%
1	10500 5900	5,9 <sup>А</sup> 3,3	≥90	114000	64,3
2	7100 <sup>А</sup> 5300	4,0 <sup>А</sup> 3,0	60–89	55300	31,2
3	7600	4,3	30–59	7600	4,3
4	400	0,2	15–29	400	0,2
5	300	0,2	<15 (или диализ)	300	0,2

– Данные о распространенности 1–4 стадий получены в исследовании NHANES III (1988–1994). Частота каждой из стадий рассчитывалась по отношению к численности населения США в возрасте ≥20 лет (177 млн чел.). Данные о частоте 5 стадии представлены в USRDS (1998), согласно которой число диализных пациентов равно 230000. При допущении, что около 70000 пациентов диализное лечение не получают, общее число больных с 5 стадией болезни принято за 300000.

– Общий процент больных превышает 100, поскольку в исследовании NHANES III не могли включаться диализные пациенты.

– Скорость КФ рассчитана по формуле MDRD (см. ниже).

<sup>В</sup> – 1 и 2 стадии болезни распознавали по альбуминурии в случайных порциях мочи. Исследования выполнялись одно- или двукратно. Величину альбуминурии оценивали по отношению концентрации альбумина к концентрации креатинина в той же порции мочи. Альбуминурию констатировали, если это отношение было > 17 мг/г у мужчин и > 25 мг/г у женщин.

Поскольку у части обследованных в повторном анализе альбуминурия не подтверждалась, в таблице приведены два числа, первое из которых соответствует количеству лиц с альбуминурией при первом или однократном измерении, а второе – числу тех из них, у кого она выявлялась двукратно.

Альбуминурия персистировала у 54% лиц с КФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и у 73% – с КФ 60–89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>

Отдавая отчет в том, что полученные эпидемиологические данные могут быть лишь грубым приближением к действительности, авторы, тем не менее, считают, что около 10% населения США, то есть примерно 11 млн человек страдают различными нефропатиями в первой и второй стадиях. Из них примерно у 3,3% населения (5,9 млн чел.) заболевание находится в 1-й стадии, когда КФ превышает 90 мл/мин и определяется только персистирующая альбуминурия. 2-я стадия болезни (персистирующая протеинурия при снижении КФ до 60–89 мл/мин) имеет место по их расчетам также у 3% населения (5,3 млн чел.).

Данные о распространенности 3–5-й стадий хронических нефропатий отличаются большей надежностью. Из них следует, что 4,7% населения США, то есть более 8 млн человек, страдают ХПН разной степени выраженности (соответствует 3–5 стадии по классификации К/ДОКИ). Лишь 300000 из них получают лечение

диализом, но из приведенных статистических данных совершенно очевидно, что потребность в нем будет неминуемо возрастать.

Таким образом, очевидно, что заболевания почек в США представляют собой серьезную проблему здравоохранения. Более того, имеются все основания предполагать примерно такой же масштаб этой проблемы и в других регионах мира и, в частности, в Европе.

### Маркеры повреждения почек Протеинурия

Протеинурия является ранним и чувствительным маркером почечного повреждения при многих нефропатиях. При этом основным белком мочи, как правило, является альбумин, молекулярный вес которого равен 68000 дальтон. Лишь при некоторых заболеваниях почек с мочой экскретируются главным образом низкомолекулярные белки.

В норме у взрослых экскреция альбумина с мочой составляет примерно 10 мг/сут. Физиологическое увеличение альбуминурии возможно при вертикальном положении тела, физической нагрузке, беременности и лихорадке.

Экскреция общего белка с мочой составляет в норме примерно 50 мг/сут. Его главными компонентами в норме являются альбумин и низкомолекулярные белки, фильтрующиеся из крови, а также белки, происходящие из мочевого тракта.

Известно, что экскреция белка с мочой у одного и того же индивидуума в течение суток варьирует, и концентрация белка в моче прямо зависит от степени ее разведения/концентрирования. Поэтому для точной количественной оценки протеинурии необходимо ее исследование в порции мочи, собранной за определенный установленный промежуток времени (наиболее надежно – за сутки), что на практике часто оказывается затруднительным. Это затруднение, однако, может быть преодолено, если оценивается отношение концентрации общего белка (альбумина) к концентрации креатинина в одной и той же порции мочи. Такая оценка устраняет влияние разведения/концентрирования мочи, которые в равной мере влияют на концентрацию в моче белка и креатинина. Благодаря доступности (исследуется произвольно собранная порция мочи) и достаточной надежности, этот методический подход получил в последние годы широкое распространение и рекомендуется Рабочей группой к внедрению в широкую практику.

Установлено, что величина отношения концентрации белка к концентрации креатинина в первой утренней порции мочи наиболее тесно коррелирует с уровнем ночной протеинурии, тогда как его значения в середине первой половины дня больше отражают суточную протеинурию.

Нормальные значения экскреции белка и альбумина и показатели, характеризующие их повышение при использовании разных методик, представлены в табл. 3. Комментируя предлагаемые в рекомендациях верхние границы нормальных значений, авторы подчеркивают, что они намеренно несколько завышены, с целью повысить специфичность диагностики и уменьшить число ложноположительных заключений при прове-



дении скрининговых исследований. Такое завышение, однако, неизбежно сопряжено со снижением чувствительности и увеличением числа ложноотрицательных заключений. Следует также иметь в виду, что, поскольку экскреция креатинина у мужчин в норме выше, чем у женщин, нормальные значения отношения альбумина (общего белка) к креатинину мочи у мужчин ниже, чем у женщин.

Уровень нормальной экскреции альбумина у детей изучен недостаточно. Среди немногих сообщений по этому поводу авторы специально выделяют одну публикацию 1970 г., в которой было показано, что у детей отношение концентрации альбумина к концентрации креатинина в произвольно собранной порции мочи точнее характеризует альбуминурию, чем показатель суточной экскреции альбумина. В целом обзор существующей литературы свидетельствует о том, что нормальные значения альбуминурии у взрослых и детей практически не различаются.

### Частота протеинурии среди взрослого населения США

В исследовании NHANES III было обследовано 14836 взрослых. У 88,4% из них (12478 чел.) экскреция альбумина с мочой была нормальной. Примерно 10,6% обследованных (2040 чел.) имели микроальбуминурию, а 1,1% (318 чел.) – альбуминурию. Экстраполируя эти данные на все население, авторы полагают, что в США экскреция альбумина повышена примерно у 20,2 млн человек (11,7%). Однако, как уже отмечено выше, при повторном исследовании мочи альбуминурия была подтверждена только у 61% обследованных, и приведенные данные поэтому могут быть завышенными, в особенности если иметь в виду истинную частоту микроальбуминурии.

Естественно, что частота альбуминурии была наиболее высокой в популяции больных сахарным диабетом и, кроме того, она возрастала с возрастом. У диабетиков в возрасте старше 70 лет микроальбуминурия выявлялась в 43,2%, а альбуминурия – у 8,4% случаев, в то время как в той же возрастной группе в популяции населения без сахарного диабета эти показатели составили 24,2% и 3%, соответственно. Однако даже среди лиц среднего возраста, не имевших диабета, микроальбуминурия была выявлена в 7,9%, а альбуминурия – в 0,7% случаев. У детей альбуминурия выявлялась реже. Компильция разных исследований свидетельствует о том, что при

случайном однократном исследовании она может быть выявлена у 1–10% детей, но лишь менее 1% из них имеют стойкую альбуминурию.

### Скорость клубочковой фильтрации как показатель функционального состояния почек

В Рекомендациях подчеркивается, что показатель СКФ является наиболее надежным интегральным мерилем функционального состояния почек.

Известно, что величина этого показателя может быть определена по клиренсу веществ, которые фильтруются в почечных клубочках. Она определяется, с одной стороны, величиной КФ в действующих нефронах, а с другой стороны, числом действующих нефронов [3, 4, 15], что может быть представлено формулой:

$$КФ = кф \times N,$$

где КФ – клубочковая фильтрация суммарная, кф – клубочковая фильтрация в нефроне, N – число действующих нефронов.

Соответственно СКФ может быть снижена вследствие падения фильтрации в нефроне и/или уменьшения числа действующих нефронов. Многочисленными исследованиями показано, что падение КФ в нефроне, то есть истинное ослабление процесса клубочковой фильтрации наблюдается лишь при острой почечной недостаточности (независимо от ее природы, в том числе при остром гломерулонефрите, остром кризе отторжения и т.п.) и других состояниях, при которых снижена внутривисочечная перфузия. В то же время, при хронических заболеваниях почек процесс клубочковой фильтрации избирательно не поражается [15]. В этих случаях снижение интегрального показателя СКФ определяется только уменьшением массы (числа) действующих нефронов (МДН). Таким образом, при хронических нефропатиях снижение СКФ отражает уменьшение МДН, то есть является показателем сохранности массы функционирующей почечной паренхимы.

Оценка сохранности МДН по уровню КФ была предложена еще в 50-е годы. В нашей стране такой подход был сформулирован А.Г. Гинерциным и интенсивно развивался в работах М.Я. Ратнер [4]. В настоящее время, когда вопрос о степени утраты МДН приобрел особую актуальность в связи с широким использованием ЗПТ, авторы Рекомендаций привлекают к нему внимание широкого круга практикующих врачей.

Очевидно, что для правильной интерпретации результатов определения СКФ необходимо знать диапазон ее нормальных значений. В связи с этим в Рекомендациях подчеркивается, что нормальный уровень СКФ зависит от возраста, пола (табл. 4, 5, рис. 1) и размеров тела. Поэтому измеренную величину СКФ принято относить к величине «стандартной» поверхности тела 1,73 м<sup>2</sup>. В таблицах 4 и 5

Таблица 3

Оценка протеинурии и альбуминурии

	Методика исследования	Норма	Микроальбуминурия	Альбуминурия или протеинурия
Общий белок мочи	24-часовая экскреция	<300 мг/сут	–	>300 мг/сут
	Произвольная порция мочи – мочевая полоска	<30 мг/дл	–	>30 мг/дл
	Отношение белок/креатинин в произвольной порции	<200 мг/г	–	>200 мг/г
Альбумин	24-часовая экскреция	<30 мг/сут	30–300 мг/сут	>300 мг/сут
	Произвольный образец мочи – мочевая полоска	<3 мг/дл	>3 мг/дл	–
	Отношение альбумин/креатинин в произвольном образце	м <17 мг/г ж <25 мг/г	17–250 мг/г 25–355 мг/г	>250 мг/г >355 мг/г

приведены данные о диапазоне нормальных значений КФ в разных возрастных группах у женщин, мужчин и детей.

У здоровых взрослых интер-индивидуальный коэффициент вариации показателя СКФ (отношение стандартного отклонения к средней величине), отнесенного к поверхности тела, составляет примерно 15–20%. Для молодых людей нормальная СКФ составляет в среднем около 120–130 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (стандартное отклонение 20–25). У детей уровень взрослых достигается только примерно к 2 годам (табл. 4).

Таблица 4

#### Нормальные показатели КФ у детей и молодых взрослых

Возраст (пол)	КФ (среднее ± стандартное отклонение)
1 неделя (муж., жен.)	40,6 ± 14,8 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>
1–8 недель (муж., жен.)	65,8 ± 24,8 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>
Более 8 нед. (муж., жен.)	95,8 ± 21,7 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>
2–12 лет (муж., жен.)	133,0 ± 27,0 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>
13–21 год (мужчины)	140 ± 30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>
13–21 год (женщины)	126 ± 22 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>

В норме с возрастом, как у мужчин, так и у женщин, начиная примерно с 20–30 лет, КФ снижается в среднем со скоростью около 1 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>/год (табл. 5, рис. 1). Таким образом, к 70 годам нормальное среднее значение КФ равно примерно 70 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Следует иметь в виду, однако, что нормальный уровень КФ в любом возрасте может варьировать в широком диапазоне значений. Кроме того, считается, что у женщин КФ на 8% ниже, чем у мужчин того же возраста (табл. 5).

Таблица 5

#### Нормальные показатели КФ у взрослых (определены экстраполяцией результатов определения клиренса инулина у 72 здоровых мужчин)\*\*\*

Возраст	Среднее	σ	-2σ	+2σ	Среднее	σ	-2σ	+2σ
20–29	128	26	77	179	118	24	71	165
30–39	116	23	70	162	107	21	64	149
40–49	105	21	63	147	97	19	58	135
50–59	93	19	56	130	86	17	51	120
60–69	81	16	49	113	75	15	45	104
70–79	70	14	42	98	64	13	39	90
80–89	58	12	35	81	53	11	32	75

Мужчины\* КФ (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) Женщины\*\* КФ (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>)

\*\*\* Показатели получены в результате экстраполяции показателей клиренса инулина, измеренного у 72 здоровых мужчин

\* Средние значения КФ для каждой возрастной категории рассчитывались по уравнению регрессии: КФ = -1,163 (возраст) + 157,0.

При расчете границ КФ исходили из допущения, что коэффициент вариации (отношение стандартного отклонения к средней величине) равен 20%.

\*\* Показатели у женщин рассчитаны, исходя из допущения, что во всех возрастных группах КФ у женщин на 8% ниже, чем у мужчин.

Помимо возраста и пола, на величину КФ могут влиять и другие факторы. Так при беременности она существенно возрастает, достигая к концу второго триместра 140% нормального уровня. Также транзиторно, хотя и в меньшей степени, КФ возрастает после белковых нагрузок (употребления с пищей большого количества

белков). Напротив, в условиях низкобелковой диеты, как и под влиянием гипотензивных препаратов, она снижается, причем в последнем случае степень ее снижения зависит от класса препаратов.

#### Интерпретация данных о снижении скорости клубочковой фильтрации

Как уже отмечено выше, за нижнюю границу нормы СКФ принят показатель 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Все значения ниже этого уровня указывают на снижение СКФ. Однако при интерпретации этих данных следует иметь в виду ряд факторов, среди которых первостепенное значение имеет возраст. В частности известно, что нижняя граница нормы СКФ изменяется с возрастом (табл. 5). Так, если у лиц молодого возраста КФ следует считать сниженной при уровне ниже 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, то у пожилых и детей в возрасте от 8 недель до 1 года ее нормальный уровень соответствует значениям 60–89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. В то же время, уровень СКФ от 30 до 59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> может считаться нормальным лишь в крайних возрастных группах, а также у вегетарианцев или у пациентов после односторонней нефрэктомии. Бесспорное снижение КФ в любом возрасте, кроме новорожденных, следует констатировать при ее величине ниже 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Исходя из представленных данных, Рабочая Группа считает, что в случаях, когда хроническое заболевание почек распознается только по такому единственному критерию как показатель СКФ, о поражении почек можно утверждать лишь если величина этого показателя ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Если же СКФ находится в диапазоне от 60 до 89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, факт заболевания почек может быть признан только если одновременно выявляется и какой-нибудь другой маркер почечного повреждения.

На основании анализа связи между состоянием функции почек, оцененной по СКФ, и частотой тех или синдромов/симптомов либо осложнений ХПН. Рабочая группа выделила 5 степеней снижения функции, соответственно которым, признавая их известную условность, и определила уже рассмотренные выше стадии хронического заболевания почек.

Таким образом, в Рекомендациях выделены следующие категории снижения СКФ:

- легкое – 60–89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (2 стадия хронического заболевания почек);
- умеренное – 30–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (3 стадия хронического заболевания почек);
- тяжелое – 15–29 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (стадия 4 хронического заболевания почек);
- терминальное – ниже 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (5 стадия хронического заболевания почек, соответствует ТХПН).

#### Показания к началу заместительной почечной терапии (ЗПТ)

5 стадия, соответствующая термину ТХПН в русскоязычной литературе, определяется в Рекомендациях как стадия, когда необходима ЗПТ (диализ или трансплантация). Именно для этого этапа болезни наиболее характерны признаки и симптомы уремии, хотя иногда они возникают и раньше, когда СКФ  $\leq$  15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, и являются в таких случаях показанием к более раннему



началу ЗПТ. В связи с этим Рабочая Группа отмечает, что уровень СКФ, обозначенный в Рекомендациях как соответствующий сроку начала ЗПТ, в известной мере произволен и весьма вероятно, что с прогрессом последней он может быть изменен.

Показатель СКФ является лишь одним из нескольких критериев, которые следует принимать во внимание при решении вопроса о начале ЗПТ. В соответствии с рекомендациями K/DOQI по Питанию при ХПН и Обновлениями в 2000 г. рекомендациями по адекватности перитонеального диализа вопрос о сроках начала диализа у взрослых следует решать с учетом не только состояния функции почек, но и нутриционного статуса (состояния питания) пациента. Диализ следует начинать, когда показатель недельного  $Kt/V$  по мочевины не достигает 2,0. Однако иногда даже в таких случаях от начала диализа можно воздержаться. В частности, это возможно при полном отсутствии симптоматики уремии и адекватном состоянии питания больного, о чем свидетельствует стабильный или даже возрастающий вес больного (притом, что отеки отсутствуют). К другим объективным признакам адекватного состояния питания относятся значения тощей массы тела  $> 63\%$ , результаты субъективной глобальной оценки и нормальный (стабильный или возрастающий) уровень альбумина крови (стойко превышающий нижнюю границу нормы для данной лаборатории).

Недельный  $Kt/V$  по мочевины равен 2,0, когда клиренс мочевины составляет примерно 7,0 мл/мин, а клиренс креатинина находится в пределах от 9 до 14 мл/мин. Клиренс мочевины должен быть отнесен (нормализован) к объему общей воды в организме  $V$  (пространство распределения мочевины), а клиренс креатинина должен быть пересчитан на  $1,73 \text{ м}^2$  поверхности тела. В то же время СКФ, рассчитанная как среднее клиренсов креатинина и мочевины, при  $Kt/V$  по мочевины около 2,0 равна примерно  $10,5 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$ .

ЗПТ, и в частности диализ, следует начинать, если при снижении СКФ, например, ниже 15–20 мл/мин, несмотря на энергичные попытки улучшить потребление белков и калорийность питания, у пациента развивается и/или персистирует белково-энергетическая недостаточность (БЭН), не объяснимая никакими иными причинами, кроме недостаточного питания.

По мнению авторов Рекомендаций, вопрос о функциональном состоянии почек и нутриционном статусе больных к началу ЗПТ наиболее полно изучен в исследовании MDRD (сокращение от Modification of Diet in Renal Disease, или Модификация диеты при заболеваниях почек). В ходе этого исследования у 88 пациентов, наблюдавшихся в динамике и направленных на лечение диализом в связи с появлением клиники уремии, к началу диализа одновременно были определены СКФ и нутриционный статус. Показатели СКФ у них к этому времени были равны:  $9,1 \pm 3,0 \text{ мл/мин}$  при оценке по клиренсу  $^{125}\text{I}$ -иоталамата,  $10,8 \pm 4,5$  – по клиренсу креатинина. Это соответствовало расчетным  $9,6 \pm 3,3$  (формула MDRD, см. ниже),  $12,6$  (формула Кокрофта–Голта),  $8,4 \pm 3,1$  (среднее суммы клиренсов креатинина и мочевины). При этом потребление белка, рассчитанное по стандартизованному белковому эквиваленту выведения азота (стБВА/пНА), составляло  $0,61 \pm 0,19 \text{ г/кг/сут}$ , а уровень альбумина крови был равен  $40 \pm 4 \text{ г/л}$ . Медиана

временного интервала между последним определением СКФ и началом лечения диализом составила 89 дней.

### Уровень клубочковой фильтрации к началу заместительной терапии

При назначении ЗПТ обычно принимаются во внимание не только показатели функционального состояния почек и выраженность уремии, но и предпочтения пациентов, а также доступность терапии. В связи с этим в течение 1995–1997 гг. изучался вопрос когда, то есть при какой степени снижения функции почек в США чаще всего начинается диализное лечение. Более чем у 90000 пациентов по формуле MDRD (см. ниже) была рассчитана СКФ к началу диализа. Оказалось, что креатинин крови у них в среднем был равен  $0,75 \pm 0,34 \text{ ммоль/л}$  ( $8,5 \pm 3,8 \text{ мг/дл}$ ), СКФ составила  $7,1 \pm 3,1 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$ . При этом у 98% пациентов диализ был начат при СКФ не более  $15 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$ , причем в 11% случаев она равнялась 10–15, в 63% – 5–10 и в 24% – была ниже  $5 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$ . Таким образом, эти данные, как и ряд других, показывают, что в большинстве случаев диализ в США начинается при весьма значительном снижении функции почек.

### Другие факторы, влияющие на срок начала заместительной терапии

Решение вопроса о сроке начала ЗПТ зависит и от ряда других клинических и социо-демографических факторов. Нельзя не учитывать также и значение предлагаемого больному варианта ЗПТ. Так, если имеются в виду трансплантация без предварительного диализа (pre-emptive transplantation) или перитонеальный диализ, ЗПТ следует начинать при более высоком уровне СКФ, чем в случаях, когда планируется гемодиализ. У пожилых больных, а также у страдающих сахарным диабетом, сердечно-сосудистой или другой серьезной сопутствующей патологией диализ также следует начинать при более высоких показателях СКФ.

Заключая обсуждение Положения 1, Рабочая Группа еще раз подчеркивает, что предлагаемые в Рекомендациях критерии диагностики хронических болезней почек и их стадий отнюдь не бесспорны. Требуется доработки вопрос о нормальном диапазоне СКФ во всех возрастных группах с учетом пола, расы, этнической принадлежности и потребления белков, ибо имеющиеся по этому поводу данные получены на относительно малой группе лиц. Они нуждаются в уточнении также и в аспекте действия таких факторов как артериальная гипертензия, диабет и некоторые другие. По мнению авторов, необходимо продолжить изучение течения выделенных ими стадий хронических заболеваний почек с учетом действия разных патогенетических факторов. Заслуживает также внимания вопрос о связи между возрастным повышением АД и снижением КФ, с одной стороны, и высокой частотой 2 и 3 стадий нефропатий, с другой.

В положении 2 продолжается обсуждение вопросов диагностики и оценки тяжести заболеваний почек, рассматриваются их осложнения и сопутствующая патология, приводятся соображения по терапевтической стратегии и тактике, а также по оценке риска ТХПН и

сердечно-сосудистых заболеваний. Авторы подчеркивают, что ответы на все перечисленные вопросы должны быть получены в каждом конкретном случае.

### Диагностика заболевания почек

Обсуждению проблемы диагностики конкретных заболеваний почек в Рекомендациях предпосылается их упрощенная классификация (табл. 6). Она базируется на представлениях о характере морфологических изменений в почках, этиологии болезни и ее удельном весе в структуре ТХПН в США (по данным Почечной базы данных США за 1998 г.).

Авторы Рекомендаций отмечают, что хотя заболевание

почек в большинстве случаев может быть легко диагностировано на основании клинико-лабораторной симптоматики, в ряде случаев правильный диагноз невозможен без инвазивных визуализирующих методов и биопсии почки. Их использование, однако, сопряжено с риском, хотя и весьма незначительным, осложнений и поэтому должно быть строго мотивировано и ограничено случаями, когда уточнение диагноза имеет большое значение для решения вопросов терапевтической тактики и прогноза.

Комментируя приведенную классификацию, авторы отмечают, что поражение почек при сахарном диабете, по существу, относится к гломерулярным заболеваниям. Но в приведенной классификации оно специально выделено отдельно, ибо является самой частой причиной

Таблица 6

Классификация хронических болезней почек с учетом характера морфологических изменений, этиологии и частоты в структуре ТХПН

Специфические / доминирующие морфологические изменения	Этиология (примеры)	Частота в структуре ТХПН
<b>Диабетический гломерулосклероз</b>	Сахарный диабет Тип 1 Тип 2	33%
<b>Гломерулярные заболевания (первичные или вторичные)</b>  <b>Пролиферативные гломерулонефриты</b> Мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит Мембрано-пролиферативный гломерулонефрит Очаговый пролиферативный гломерулонефрит Диффузный пролиферативный гломерулонефрит Полукруглый гломерулонефрит  <b>Невоспалительные гломерулярные заболевания</b> Болезнь Ходжкина Фокальный гломерулярный склероз Мембранозная нефропатия, Фибриллярная гломерулярная болезнь Наследственный нефрит  <b>Сосудистые заболевания</b> Болезни артерий крупного калибра Болезни артерий среднего калибра Нефросклероз Болезни мелких артерий Микроангиопатия	19%	
<b>Тубуло-интерстициальные заболевания</b>  <b>Тубуло-интерстициальный нефрит:</b> Пиелонефрит Аналгетическая нефропатия Аллергический интерстициальный нефрит Гранулематозный интерстициальный нефрит Аутоиммунный интерстициальный нефрит  <b>Невоспалительные тубуло-интерстициальные заболевания</b> Рефлюкс нефропатия Обструктивная нефропатия  Миеломная почка	Инфекция, камни Нестероидные противовоспалительные препараты Антибиотики Саркоидоз Увеит  Везико-уретеральный рефлюкс Злокачественные новообразования, болезни предстательной железы, камни Множественная миелома	4%
<b>Кистозные заболевания</b> Полкистоз Туберозный склероз Болезнь Фон Гиппель Линдау Медулярная кистозная болезнь	Аутосомальное доминантное или рецессивное наследование	6%

ХПН в США. Диабетический гломерулосклероз в равной мере характерен для сахарного диабета обоих типов, но частота диабета второго типа в США столь значительна, что среди больных с терминальной стадией диабетического гломерулосклероза преобладают страдающие именно этим вариантом болезни.

Сосудистые и гломерулярные заболевания почек стоят соответственно на втором и третьем местах среди причин ТХПН. Четвертая по частоте причина, по мнению авторов, относится к случаям болезней трансплантированной почки.

### Оценка тяжести заболевания почек

О тяжести заболевания почек следует судить по их функциональному состоянию, которое, в свою очередь, характеризуется степенью сохранности МДН и состоянием парциальных почечных функций. С практической точки зрения, однако, в настоящее время важнейшим представляется именно контроль динамики МДН. Об ее уменьшении, как сказано выше, свидетельствует снижение показателя СКФ, которое при любых хронических заболеваниях почек опережает появление ХПН.

Уменьшение МДН сопровождается нарушениями функций других систем и органов, что приводит к возникновению осложнений, частота и характер которых коррелируют со степенью уменьшения МДН и, следовательно, с показателем СКФ (табл. 7). Чаще всего и наиболее рано изменяются лабораторные показатели, и появляется АГ. Далее, при более заметном снижении МДН, нарушаются другие эндокринные функции почки. В частности, в связи с дефицитом эритропоэтина возникает анемия. Кроме того, выявляются дефицит витамина D и вторичный гиперпаратиреоз, что приводит к развитию костной патологии. Таким образом, контроль динамики СКФ имеет значение не только для оценки скорости прогрессирования болезни почек, но и прогнозирования развития осложнений, не говоря уже о том, что определение СКФ необходимо для правильного дозирования препаратов, экскретируемых почкой.

Известно, что при хронических заболеваниях почек могут нарушаться и парциальные почечные функции. Так, протеинурия (альбуминурия) является, как правило, следствием нарушения барьерной функции клубочкового фильтра по удержанию белков плазмы. Для раз-

личных тубулярных синдромов характерны тубулярная протеинурия, обусловленная нарушением проксимальной канальцевой реабсорбции низкомолекулярных белков, а также другие избирательные повреждения процессов канальцевого транспорта. Как показали исследования М.Я. Ратнер и В.В. Серова [4], избирательное повреждение канальцевых функций свойственно также и хроническим гломерулонефритам, причем в этих случаях чаще всего страдают функции осмотического концентрирования мочи и экскреции аммония. Авторы доказали, что эти нарушения, как правило, являются функциональным эквивалентом тубуло-интерстициального компонента хронических гломерулонефритов, играющего важную роль в механизме прогрессирования этих заболеваний [4].

### Принципы лечения хронического заболевания почек

Лечение хронической нефропатии должно соответствовать ее стадии (табл. 8). План диагностики и лечения любой болезни почек схематически представлен в табл. 8.

Очевидно, что лечение должно включать как специфическую терапию, которая зависит от характера заболевания, так и комплекс нефропротективных мер, а также предупреждение и коррекцию осложнений ХПН и сопутствующей патологии, в частности сердечно-сосудистой.

Авторы Рекомендаций подчеркивают, что неспецифические факторы прогрессирования нефропатий могут быть разделены на немодифицируемые и модифицируемые. Их влияние может начинаться весьма рано, еще в 1 и 2 стадиях, то есть в условиях функциональной компенсации и даже при сохранной МДН, и продолжается на протяжении всего заболевания. Естественно, что устранение таких факторов способствует замедлению прогрессирования болезни уже в ее ранней стадии, еще при сохранном функциональном состоянии почек.

В рекомендациях отмечается, что при сохранной МДН судить о скорости прогрессирования хронического заболевания почек практически невозможно, однако сроки снижения почечной функции можно примерно прогнозировать по уровню альбуминурии/протеинурии. Это, в частности, относится к диабетической нефропатии, при которой по изменению экскреции

альбуминов с мочой можно предполагать прогрессирование, стабилизацию или регресс поражения почек. В то же время, для большинства других заболеваний характер связи между динамикой маркеров нефропатии и скоростью ее прогрессирования количественно не охарактеризован.

В четвертой стадии заболевания должна начинаться подготовка к ЗПТ. В Рекомендациях подчеркивается, **что при снижении КФ до 30 мл/мин все больные в**

Таблица 7

### Связь между стадией хронического заболевания почек и выраженностью его осложнений

Стадия болезни	Характеристика ренальной дисфункции	СКФ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	АГ или лабораторное отклонение	Клиническая манифестация осложнений
1	Повреждение почки при нормальной или повышенной КФ	≥90	–	–
2	Повреждение почки с легким снижением КФ	60–89	±	–
3	Умеренное снижение КФ	30–59	+	±
4	Тяжелое снижение КФ	15–29	++	+
5	Терминальная ХПН	<15 (или диализ)	+++	++ (уремия)



**Таблица 8**  
**Алгоритм диагностических и лечебных мероприятий в разных стадиях хронического заболевания почек**

Стадия болезни	Качественная характеристика ренальной дисфункции	СКФ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	Диагностические и лечебные мероприятия
1	Повреждение почки с нормальной или ↑ СКФ	≥90	Диагностика и лечение, специфичное для данной нефропатии; лечение сопутствующей патологии; нефропротекция; снижение риска сердечно-сосудистой патологии
2	Повреждение почки с легкой ↓ СКФ	60–89	Мероприятия предыдущего этапа; оценка прогрессирования
3	Умеренное ↓ СКФ	30–59	Мероприятия предыдущего этапа; диагностика и лечение осложнений
4	Тяжелое ↓ СКФ	15–29	Мероприятия предыдущего этапа; подготовка к заместительной почечной терапии
5	Почечная недостаточность	<15 (или диализ)	ЗПТ (при признаках уремии)

**обязательном порядке должны поступить под наблюдение нефролога. В этой стадии болезни должно начинаться обучение пациента,** нацеленное как на ослабление психологического стресса, неизбежного при прогрессировании ХПН, так и на выбор оптимального для каждого больного метода ЗПТ. Специальное внимание в этой стадии болезни должно уделяться формированию в ближайшем будущем диализного доступа. В частности, пациенту следует разъяснить необходимость сохранения крупных вен для наложения сосудистого доступа. С появлением симптомов уремии, то есть в пятой стадии болезни функция почек должна быть замещена диализом и/или почечным трансплантатом.

**Сопутствующая патология** весьма характерна для пациентов с хроническими заболеваниями почек. Этим термином обозначаются патологические состояния, сопутствующие поражению почек, но не являющиеся его осложнением. Таким образом, это понятие не включает такие осложнения хронических нефропатий, как АГ, анемия, белково-энергетическая недостаточность, ренальная остеодистрофия и нейропатия.

В целом авторы предлагают выделять три типа сопутствующей патологии у больных с хроническими заболеваниями почек (табл. 9). К первому типу они относят заболевания, которые сами по себе могут быть причиной болезни почек, например сахарный диабет или артериальная гипертония. Диагностика и адекватная терапия этих заболеваний чрезвычайно важна, во-первых, для улучшения состояния и самочувствия

пациента, а во-вторых, для эффективного воздействия на поражение почек.

В качестве второго типа рассматриваются любые сопутствующие заболевания, за исключением сердечно-сосудистых. Последние выделяются отдельно, как третий тип, ибо в настоящее время все более растет понимание патогенетической связи между заболеваниями почек и кардиоваскулярной патологией (табл. 9). Более того, своевременная диагностика и адекватное лечение последней играют первостепенную роль в снижении летальности нефрологических больных.

Авторы Рекомендации обращают внимание на то, что лечение сопутствующих заболеваний должно быть интегрировано в общую помощь нефрологическому больному. И если такая интеграция не вызывает заметных затруднений, когда речь идет о двух первых стадиях болезни, то в 3 и 4 стадиях, а тем более при ТХПН одновременное лечение основного и сопутствующих заболеваний подчас представляет значительные трудности и требует совместной работы специалистов разного профиля. Наш собственный опыт заставляет согласиться с авторами и показывает, что такая ситуация нередко возникает при лечении осложнений как у диализных больных, так и после трансплантации почки. Это относится, например, к случаям тяжелых воспалительных процессов в легких, гематологических и ряду других заболеваний, таких, в частности, как хронические гепатиты, когда эффективное лечение может быть достигнуто только совместными усилиями нефролога (трансплантолога) и специалистов соответствующего

**Таблица 9**  
**Классификация патологии, сопутствующей хроническим заболеваниям почек**

Тип патологии	Примеры	Цели лечения
Заболевания, вызывающие хроническое поражение почек	Диабет; артериальная гипертония; обструкция мочевого тракта;	Улучшить течение ХПН; улучшить состояние и самочувствие пациента; сочетать помощь с лечением хронической нефропатии;
Патология, не связанная с заболеванием почек	Хронические обструктивные заболевания легких; опухоли; артриты; гастроэзофагеальный рефлюкс; болезнь Альцгеймера и пр.	Улучшить состояние и самочувствие пациента; сочетать помощь с лечением хронической нефропатии
Сердечно-сосудистая патология (ССП)	Атеросклероз: коронарных артерий; мозговых артерий; периферических артерий; гипертрофия левого желудочка; сердечная недостаточность	Выявление и коррекция традиционных и связанных с ХПН факторов риска; возможное улучшение течения хронической нефропатии; повысить уровень реабилитации и качество жизни пациента; Сочетать помощь с лечением хронической нефропатии

профиля.

### Риск сердечно-сосудистой патологии

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) могут быть как причиной, так и осложнением хронических заболеваний почек. Повышение риска ССЗ характерно для всех нефрологических больных и не зависит от характера заболевания почек. Это объясняется тем, что при поражении почек, с одной стороны, возрастают частота и сочетанное действие «традиционных» факторов риска ССЗ, а с другой стороны, начинают действовать и «нетрадиционные факторы», обусловленные гемодинамическими и метаболическими расстройствами, присущими нефропатиям. Частота и интенсивность воздействия как традиционных, так и нетрадиционных факторов риска ССЗ возрастает по мере снижения МДН. Поэтому у больных с 3–5 стадиями хронической нефропатии необходимо особенно пристальное внимание к этому вопросу (см. ниже).

**В положении 3** Рекомендаций обсуждается проблема риска развития хронических заболеваний почек.

Подобно тому, как это делается при изучении эпидемиологии ССЗ, авторы выделяют 4 категории факторов риска: воздействующие обязательно или вероятно, потенциально возможные и не модифицируемые. Различают также факторы предрасположенности, к которым относятся пожилой возраст и наследственность, факторы инициации заболевания, такие как сахарный диабет, АГ, аутоиммунные заболевания, системные инфекции, инфекции мочевыводящего тракта, нефролитиаз, обструкция мочевой системы и нефротоксический воздействия, а факторы прогрессирования. Последние включают протеинурию, АГ, курение, а при сахарном диабете – и плохой контроль гликемии (см. ниже). Кроме того, в Рекомендациях указывается также на такие факторы риска хронических заболеваний почек как новообразования, перенесенная острая почечная недостаточность, воздействие ряда лекарственных препаратов, ядохимикатов и неблагоприятных условий окружающей среды.

Хотя общий уровень риска развития хронических заболеваний почек в США специально и не изучался, тем не менее, данные ряда публикаций позволяют предположить значительный масштаб этой проблемы. Так сахарный диабет в США страдают 15,6 млн человек, АГ – 43,1 млн, системной красной волчанкой – 239000 чел. Численность населения в возрасте старше 70 составляет 25,5 млн чел. 13 млн чел. постоянно ежедневно принимают нестероидные противовоспалительные препараты и еще 75 млн используют их эпизодически. В 1997 г. было зарегистрировано около 363 000 госпитализаций по поводу ОПН.

**Заключая этот раздел Рекомендаций, авторы подчеркивают необходимость профилактики болезни почек во всех случаях ее повышенного риска. В таких ситуациях при всяком обследовании следует обязательно контролировать признаки повреждения почек, а лечение должно быть направлено на максимальное ослабление риска.**

**В положении 4** обсуждаются существующие методы определения СКФ. Приводятся аргументы, доказывающие некорректность оценки функционального состояния почек только по уровню

**креатинина крови. Для определения СКФ рекомендуется использовать разработанные к настоящему времени формулы, основанные на данных о концентрации креатинина в плазме крови, но учитывающие одновременно и такие влияющие на СКФ параметры как возраст, пол и размеры тела пациента.**

У взрослых при расчете СКФ рекомендуется использовать формулы Кокрофта-Голта или MDRD (см. выше), а у детей – формулы Шварца (Schwarz) или Кунахана-Баррата (Counahan-Barratt).

По мнению авторов Рекомендаций, измерение суточного клиренса креатинина не повышает точность оценки СКФ. Вместе с тем, в определенных ситуациях его следует исследовать. Так, оценка суточного клиренса креатинина рекомендуется:

- у лиц с нетрадиционным питанием, например у вегетарианцев либо у получающих в качестве пищевой добавки креатин;

- при сниженной мышечной массе, в частности при гипотрофии мышц, у больных с ампутированными конечностями или у страдающих белково-энергетической недостаточностью.

Исследование суточного клиренса креатинина целесообразно также при оценке нутриционного статуса и решении вопроса о показаниях к началу диализа.

Основные положения этого раздела Рекомендаций мотивируются далее рядом теоретических и экспериментальных данных.

### Современные методики определения скорости клубочковой фильтрации

Известно, что СКФ может быть измерена по клиренсу веществ, удовлетворяющих следующим требованиям:

- выделяются только посредством клубочковой фильтрации, то есть не подвергаются также канальцевой секреции/или реабсорбции;
- имеют стабильную концентрацию в плазме крови;
- физиологически инертны;
- не синтезируются и не метаболизируются в почках.

Очевидно, что при таких условиях количество вещества, профильтрованного в клубочках, равно его количеству, выведенному с мочой, что может быть представлено уравнением, в котором левая часть характеризует количество профильтрованного вещества ( $GFR \times P$ ), а правая – его выделенное количество ( $U \times V$ ), то есть:

$$GFR \times P = U \times V,$$

где GFR – скорость клубочковой фильтрации, P – концентрация тест-вещества в плазме крови, U – концентрация тест-вещества в моче, V – диурез за единицу времени.

Отсюда  $GFR = (U \times V) / P$ .

Всеми перечисленными выше свойствами обладает полисахарид фруктозы инулин, клиренс которого до настоящего времени остается «золотым стандартом» измерения СКФ и рассчитывается по формуле  $GFR = (U_{in} \times V) / P_{in}$ .

Однако определение клиренса инулина весьма

трудоемко и в связи с этим не нашло широкого распространения в клинической практике. Практически недоступно в настоящее время и определение не менее надежно оценивающих СКФ клиренсов радиофармпрепаратов  $^{125}\text{I}$ -иоталамата и  $^{99\text{mTc}}$  – ДТРА. Ряд других предлагавшихся для этой цели методов также не получил должного распространения в клинике.

### Клиренс креатинина как мерило СКФ – возможности и ограничения

Многочисленными исследованиями было установлено, что между показателями клиренса креатинина и клиренса инулина имеется тесная корреляция. Именно поэтому до недавнего времени клиренс креатинина являлся общепризнанным мерилем СКФ [4–7, 15]. В исследованиях М.Я. Ратнер, однако, было показано, что только в условиях минутного диуреза от 1,5 до 2,5 мл/мин, нередко трудно достижимого при ХПН, клиренс креатинина достаточно надежно характеризует СКФ. В то же время суточный клиренс креатинина, наиболее широко используемый в таких случаях, отражает ее существенно менее точно [4].

К настоящему времени появились новые данные, еще более ограничивающие ценность определения клиренса креатинина как мерил СКФ. Во-первых, установлено, что креатинин не только фильтруется в почечных клубочках, но и секретруется канальцами, причем не только при тяжелом повреждении почек, как предполагалось ранее, но и в норме. Таким образом, клиренс креатинина (Ссr) может быть представлен как сумма объемов плазмы крови, очищающихся от креатинина посредством фильтрации и секреции, то есть:

$$\text{Ccr} = \text{GFR} + \text{TScr},$$

где Ссr – клиренс креатинина, GFR – КФ, а TScr – объем плазмы, из которого креатинин за тот же период времени удален посредством канальцевой секреции. Очевидно следует, что клиренс креатинина завывает показатель СКФ именно на величину этого второго слагаемого. Показано, что у здоровых лиц клиренс креатинина может превышать истинную величину КФ на 10–40%, а при поражениях почек и при ХПН это завывшение еще значительнее и оно трудно предсказуемо. Хотя секреция креатинина может быть ингибирована такими медикаментами как циметидин или триметоприм, тем не менее, эти методики не нашли широкого применения. Кроме того, определение суточного клиренса креатинина сопряжено и с другими методическими ошибками, обусловленными, в частности, погрешностями при сборе суточной мочи, а также вариабельностью экскреции креатинина с мочой.

Последняя представляет собой разность между генерацией креатинина в организме (Gcr) и внепочечной его элиминацией (Ecr):

$$\text{Ucr} \times \text{V} = \text{Gcr} - \text{Ecr},$$

где Ucr – концентрация креатинина в моче, V – объем мочи за определенный промежуток времени.

Обозначая в приведенном уравнении экскрецию креатинина с мочой как:

$$\text{Ucr} \times \text{V} = \text{GFR} \times \text{Pcr} + \text{Tscr},$$

где  $\text{Ucr} \times \text{V}$  – экскреция креатинина с мочой, GFR  $\times$  Pcr

– клубочковая фильтрация креатинина, Tscr – канальцевая секреция креатинина и, преобразуя его далее, получаем:

$$\text{Pcr} = (\text{Gcr} - \text{Tscr} - \text{Ecr}) / \text{GFR}.$$

Таким образом, очевидно, что уровень креатинина в сыворотке крови определяется как СКФ, так и канальцевой секрецией, генерацией в организме и внепочечной элиминацией креатинина.

Креатинин образуется, главным образом, в мышцах в процессе метаболизма креатина. Соответственно его генерация пропорциональна мышечной массе, и у мужчин она в среднем выше, чем у женщин. Точно так же образование креатинина у молодых выше, чем у пожилых. Именно различия в генерации креатинина в организме, главным образом и определяют влияние пола, возраста и расы на концентрацию креатинина в плазме крови при одинаковом уровне КФ.

*При мышечной гипотрофии генерация креатинина снижена, и, как следствие, его уровень в плазме крови ниже, чем при той же величине КФ и сохранной мышечной массе. Поэтому у больных с белково-энергетической недостаточностью концентрация креатинина в плазме крови не отражает истинной СКФ.* То же самое – не адекватное СКФ снижение уровня креатинина крови – наблюдается и при длительном соблюдении малобелковой диеты, ибо определенное количество креатина образуется из креатина, содержащегося в мясных продуктах.

Говоря о внепочечной элиминации креатинина, следует подчеркнуть, что при нормальной функции почек она минимальна, но при ХПН значимо возрастает вследствие дегградации креатинина в кишечнике, обусловленной избыточным ростом бактерий в тонкой кишке. При выраженной ХПН доля креатинина, экскретируемого с кишечником, может достигать  $2/3$  от общего объема его экскреции. В таких случаях концентрация креатинина в плазме крови не отражает его выделение с мочой, и клиренс креатинина, рассчитанный как  $\text{Ucr} \times \text{V} / \text{Pcr}$ , завывает истинную величину СКФ, что делает неправомерным его использование.

**Таким образом, в настоящее время становится все более очевидным, что при хронических заболеваниях почек показатели как уровня креатинина в плазме крови, так и измеренного клиренса креатинина могут лишь ограниченно использоваться для оценки СКФ.**

Этот тезис в Рекомендациях подтверждается результатами исследований Shemesh и соавт., которые изучили соотношение между клиренсом инулина и клиренса креатинина у больных с гломерулярными заболеваниями почек. Авторы установили, что, несмотря на достаточно тесную корреляцию между этими показателями, примерно в 40% случаев при нормальных значениях концентрации креатинина в плазме крови и клиренса креатинина СКФ, определенная по клиренсу инулина, оказывается сниженной.

Другие ограничения клиренса креатинина как мерил СКФ связаны с особенностями методики определения креатинина в сыворотке крови. Традиционно для этого использовался щелочной пикрат, который дает одинаковое окрашивание как с креатинином, так и с рядом некреатининовых хромогенов, что приводит к завывшению концентрации креатинина в крови



и, соответственно, к занижению показателя клиренса креатинина.

Интересно, что при более детальном изучении этого вопроса выяснилось, что по случайности завышение СКФ (канальцевая секреция креатинина) и ее занижение (выявление в крови, наряду с креатинином, и хромогенов) примерно друг друга уравнивают, так что измеренный клиренс креатинина близок к истинной СКФ. Однако этот эффект уравнивания исчез с появлением современных биохимических анализаторов, в которых используются методики, менее чувствительные к уровню некреатининовых хромогенов, и дающие в сравнении со старым, традиционным методом со щелочным пикратом более низкий уровень креатинина. В то же время, ошибка измерения, обусловленная канальцевой секрецией креатинина, осталась. Как следствие, клиренс креатинина, измеренный с использованием современных биохимических анализаторов, завышает истинные значения СКФ.

В заключение этого раздела рекомендаций авторы суммируют факторы, влияющие на уровень креатинина плазмы крови. Он возрастает:

1) при заболеваниях почек, когда снижается КФ, хотя при этом гиперкреатининемия и несколько сглаживается вследствие канальцевой секреции креатинина и/или снижения его генерации;

2) при потреблении большого количества мясных продуктов – вследствие транзитного повышения генерации креатинина, хотя этот эффект и может сглаживаться проходящим усилением КФ;

3) при действии триметоприма и циметидина, ингибирующих канальцевую секрецию креатинина;

4) при действии флуцитозина и некоторых цефалоспоринов (псевдоповышение вследствие положительного взаимодействия при использовании ??? методик с иминогидролазой и пикриновой кислотой);

5) при кетоацидозе (псевдоповышение вследствие положительного взаимодействия с пикриновой кислотой).

С другой стороны, креатинин плазмы крови снижается при:

1) снижении мышечной массы – вследствие снижения генерации креатинина, что весьма характерно для детей, пожилых и пациентов с недостаточным питанием;

2) белково-энергетической недостаточности (снижение генерации креатинина вследствие снижения мышечной массы и потребления мяса);

### Альтернативные методы оценки скорости клубочковой фильтрации

Альтернативой клиренс-методам является расчет СКФ по легко измеряемым параметрам. Первоначально для этой цели использовался просто показатель, представлявший собой величину, обратную креатинину сыворотки крови. Соответственно при измерении креатинина в мг/дл использовалась формула:  $Scr = СКФ = 100/Scr$ . Однако такая оценка сопряжена с теми же погрешностями, которые рассмотрены выше.

Поэтому позднее, в начале 70-х годов были предложены специальные формулы, учитывающие не только креатинин плазмы крови, но и возраст, вес и пол. Из 23

таких формул Рабочая Группа рекомендует к использованию только 4, 2 из которых предложены для взрослых, 2 другие – для детей.

Одна из методологически наиболее корректных формул, полученная по данным измерений, выполненных у 236 пациентов, была предложена в 1976 г. Кокрофтом и Голтом [10]. Согласно этой формуле КФ может быть рассчитана как:

$$КФ = [(140 - \text{возраст}) \times \text{вес тела (кг)} \times 0,85 \text{ (для женщины)}] / [814 \times \text{креатинин сыворотки (ммоль/л)}]$$

При измерении уровня креатинина в крови в мг/дл в этой формуле вместо коэффициента 814, используется 72.

Надежность формула Кокрофта и Голта для оценки СКФ была изучена позднее рядом других авторов. В исследованиях, включавших от 100 до 1775 взрослых с уровнем КФ в диапазоне от 10 до 120 мл/мин, данные расчетов по формуле Кокрофта и Голта были сопоставлены с показателями СКФ, определенными наиболее точными клиренс-методами (по клиренсам инулина,  $^{125}I$ -иоталамата,  $^{99m}Tc$  – ДТРА и  $Cr$  EDTA). Оказалось, что расчетные показатели отклоняются от измеренной СКФ, как правило, на (-14%) – (+25%) и в 75% случаев – не более чем 30%. Эти данные позволили рекомендовать формулу Кокрофта-Голта как достаточно надежный метод оценки СКФ в клинической практике.

В последние годы все большее признание получает уже упоминавшаяся выше формула MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study), согласно которой:

$$КФ = 6,09 \times (\text{креатинин сыворотки в ммоль/л})^{-0,999} \times (\text{возраст})^{-0,176} \times (0,762 \text{ для женщины}) \times (1,18 \text{ для афроамериканцев}) \times (\text{мочевина сыворотки в ммоль/л})^{-0,17} \times (\text{альбумин сыворотки в г/л})^{0,318}$$

В этой формуле при измерении уровня креатинина в крови в мг/дл и определении вместо мочевины азота мочевины величина коэффициента 6,09 заменяется на 170.

Надежность этой формулы была изучена в группах, включавших 1070 и 558 участников. Оказалось, что более чем в 90% случаев отклонения результатов расчета по формуле MDRD не превышали 30% от показателей измеренной СКФ. Только в 2% случаев ошибка превышала 50%. Таким образом, есть основания считать, что эта формула надежнее оценивает СКФ, чем формула Кокрофта-Голта. Однако данные по этому поводу пока еще все же ограничены.

В более углубленных исследованиях была сопоставлена точность четырех различных вариантов формулы MDRD, и сколь-нибудь значимых различий между ними в этом отношении не выявлено. Поэтому для клинических целей в Рекомендациях дается сокращенная формула MDRD, согласно которой:

$$СКФ (\text{мл/мин}/1,73 \text{ м}^2) = 186 \times (Scr)^{-1,154} \times (\text{возраст})^{-0,203} \times (0,742 \text{ для женщины}) = \exp(5,228 - 1,154 \times \ln(Scr) - 0,203 \times \ln(\text{возраст}) - (0,299 \text{ для женщины}) + (0,192 \text{ для афро-американцев})),$$

где  $Scr$  – креатинин сыворотки.

Авторы Рекомендаций подчеркивают, что все более увеличивается количество исследований, демонстрирующих, что сбор суточной мочи для измерения СКФ не более (а часто менее) надежен, чем расчеты с использо-

ванием приведенных формул. Как уже отмечено выше, важным исключением из этого может быть определение СКФ у лиц, соблюдающих вегетарианскую диету или получающие в качестве пищевых добавок креатин, а также при отклонениях в мышечной массе (ампутация, белково-энергетическая недостаточность, мышечное истощение), поскольку эти факторы не принимались специально во внимание при разработке предсказывающих формул.

*У детей рекомендуется оценивать КФ по формуле Шварца (1976):*

$$\text{КФ (мл/мин)} = 0,55 \times \text{рост/креатинин сыворотки крови}$$

*или по формуле Counaban – Barratt (1976):*

$$\text{КФ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)} = 0,43 \times \text{рост/креатинин сыворотки.}$$

Расчеты как по той, так и по другой формулам в большинстве случаев (более чем в 70%) дают результаты с отклонением от показателя СКФ, измеренного классическим клиренс – методом, в пределах, не превышающих 30%, что вполне достаточно в клинической практике. Авторы Рекомендаций отмечают, однако, ограниченность числа исследований, оценивающих точность формул расчета СКФ у детей.

Обсуждая возможности и ограничения предлагаемых новых подходов, авторы обращают специальное внимание на то, что любой из предлагаемых методов расчета СКФ основан на измерении уровня креатинина сыворотки крови. Это, в свою очередь, предполагает допущение стабильного состояния пациента, при котором может быть рассчитана средняя скорость генерации креатинина. Соответственно такие расчеты СКФ ненадежны при нестабильной СКФ (при острой почечной недостаточности), как и при ряде других состояний, таких как крайнее увеличение/уменьшение мышечной массы, необычное избыточное/недостаточное потребление креатина с пищей (см. выше). Состояния, при которых расчет СКФ по предлагаемым формулам ненадежен и может потребоваться ее измерение, включают:

- крайние значения возраста и размеров тела;
- тяжелая белково-энергетическая недостаточность или ожирение;
- заболевания скелетных мышц;
- пара- или тетраплегия;
- вегетарианская диета;
- быстро меняющаяся функция почек;
- состояния перед назначением препаратов с выраженным нефротоксическим эффектом.

Наконец, расчет СКФ по формулам существенно менее надежен в 1–2-й стадиях нефропатий, когда возможны гиперфильтрация и гипертрофия действующих нефронов, что и поддерживает нормальный уровень суммарной КФ.

**В положении 5 рассматриваются методические подходы к выявлению и оценке протеинурии.**

Как уже отмечено выше, в норме с мочой экскретируется ничтожное количество белка, и стойкое повышение его экскреции является признанным маркером почечного повреждения. Экскреция определенных типов белка – альбумин или низкомолекулярные глобулины – зависит от типа патологии почек. Так, альбуминурия характерна для диабетического гломерулосклероза и

других гломерулярных болезней, а также гипертонических поражений почек, тогда как повышенная экскреция низкомолекулярных глобулинов является чувствительным маркером тубуло-интерстициальной патологии.

Касаясь терминологии, авторы выделяют обозначения, такие как «протеинурия», когда речь идет об экскреции с мочой общего белка, или альбумина и других специфических белков; «альбуминурия», если имеется в виду повышение экскреции с мочой именно альбумина, и «микроальбуминурия», означающая экскрецию альбумина выше нормы, но не выявляемую тестами на общий белок.

Новым и практически наиболее важным положением этого раздела Рекомендаций является отказ от сбора мочи за определенное время (за ночь или за 24 часа). Вместо этого предлагается оценивать экскрецию белка или альбумина (как у взрослых, так и у детей) по отношению его концентрации к концентрации креатинина (см. выше) в порции мочи, собранной произвольно в любое время, хотя более предпочтительным все же является первая утренняя порция.

При проведении скрининга приемлемо использование тест-полосок на общий белок или альбумин. При положительном результате (1+ или более) белок должен определяться далее количественно (по соотношению «белок либо альбумин/креатинин»), причем эти исследования повторяются в течение 3 месяцев. Если за этот период не менее двух количественных тестов, выполненных с интервалами 1–2 недели, оказываются положительными, следует констатировать стойкую протеинурию и далее обследовать пациента.

В случаях, когда скрининг проводится в группе взрослых с повышенным риском болезней почек, рекомендуется контролировать альбумин мочи, используя для этой цели альбуминовые полоски или отношение альбумин/креатинин. В то же время, если скрининг проводится среди детей, причем не страдающих сахарным диабетом, то в таких случаях, учитывая специфику структуры патологии почек в детском возрасте, следует определять не альбумин, а общий белок мочи. Если протеинурия была выявлена при исследовании случайной порции мочи, ее ортостатическую природу надо исключать повторными измерениями белка в первой утренней порции мочи.

Контроль развития диабетической нефропатии у детей имеет некоторые возрастные отличия. Если ребенок страдает сахарным диабетом более пяти лет и находится в постпубертатном периоде, то у него, как и у взрослых, должна контролироваться альбуминурия. Во всех других случаях сахарного диабета у детей скрининг и мониторинг должны следовать проводить так же, как и у детей без диабета.

При установленном заболевании почек протеинурия должна оцениваться только количественно. При этом рекомендуется измерять отношение альбумин/креатинин, тогда как отношение «общий белок/креатинин» более приемлемо при высоком (от более 500 до 1000 мг/г) значении показателя альбумин/креатинин.

**В положении 6 рассматривается диагностическое значение других маркеров поражения почек, таких как изменения мочевого осадка и данных визуализирующих исследований.**

Авторы отмечают, что хотя альбуминурия/проте-

инурия является и высокочувствительным признаком гломерулярной патологии, тем не менее, исследование осадка мочи и результаты визуализирующих исследований могут иметь не менее важное диагностическое значение, особенно если они анализируются одновременно с оценкой протеинурии. Специальное значение это имеет при распознавании сосудистых, тубуло-интерстициальных и кистозных поражений почек, не имеющих специфической симптоматики. Осадок мочи рекомендуется исследовать также при обследовании лиц с повышенным риском заболевания почек.

Клетки в мочевом осадке могут происходить как из почек, так и из любого участка мочевого тракта и наружных половых органов. В то же время, цилиндры формируются только в почках в результате конденсации в каналах белка Тамм-Хорсфала – высокомолекулярного гликопротеина, происходящего из эпителия дистального нефрона. Цилиндры включают в себя материалы, находящиеся в просвете канальца: клетки и клеточные фрагменты, кристаллы, жир, профильтрованные белки.

Дифференциальный диагноз персистирующей гематурии очень широк и включает гломерулонефриты, тубуло-интерстициальные нефриты, сосудистую патологию и урологические заболевания. Выявление эритроцитарных цилиндров позволяет утверждать, что причиной гематурии является гломерулонефрит. Измененные эритроциты также указывают на гломерулярную патологию. Лейкоцитурия, особенно если выявляются и лейкоцитарные цилиндры и/или мононуклеары, может указывать тубуло-интерстициальный нефрит, но она возможна и при различных формах гломерулонефритов, при которых она сочетается с гематурией. Эозинофилы в моче наблюдаются при аллергическом тубуло-интерстициальном нефрите.

В Рекомендациях указывается, что для распознавания заболевания почек нередко может быть достаточным даже однократное исследование осадка мочи, однако при отсутствии его изменений и высоким риском нефропатии исследование необходимо повторять.

Мочевые полоски содержат реагенты, чувствительные к эритроцитам (гемоглобину), нейтрофилам и эозинофилам (лейкоцитарные эстеразы) и бактериям (нитриты), и поэтому выявление этих клеток не требует специального исследования осадка мочи. Однако полосками невозможно выявить канальцевый эпителий, липиды или цилиндры. Кроме того, мочевые полоски не позволяют обнаружить кристаллы, грибы или паразитов, и в таких случаях надо специально исследовать осадок мочи.

Визуализирующие исследования позволяют распознать урологическое заболевание. Они рекомендуются при повышенном риске заболевания почек вследствие уролитиаза, инфекций или обструкции мочевого тракта, при пузырно-мочеточниковом рефлюксе, а также при кистозной болезни почек. Указанием на обструкцию мочевого тракта или пузырно-мочеточниковый рефлюкс является гидронефроз, выявляемый при ультразвуковом исследовании. Присутствие кист, видимых при УЗИ как множественные, отдельные макроскопические кисты или как двустороннее увеличение почек, свидетельствует о рецессивной или аутосомно-доминантной кистозной болезни почек. Повышенная экзогенность коры – неспецифичный, но чувствительный показатель гломерулярной, интерстициальной или сосудистой патологии.

Следует иметь в виду, что визуализирующие исследования с применением йодсодержащего контраста сопряжены с риском острого повреждения почек, особенно у больных с исходным снижением их функции. Поэтому решение об их применении должно быть всесторонне взвешенным.

Обсуждая конкретные вопросы интерпретации патологии в осадке мочи и структурных изменений, выявляемых визуализирующими методами, авторы останавливаются также и на диагностическом значении несколько реже определяемых мочевых маркеров – экскреции низкомолекулярных белков и лизосомального фермента N-ацетил-β-D-глюкозамидазы (NAG). В Рекомендациях подчеркивается, что оценка именно этих двух признаков подчас имеет ключевое значение для распознавания канальцевой патологии.

В целом же новые мочевые маркеры еще ожидают своего изучения.

## Литература

1. Багдасарян А.Р. Эффективность ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента для торможения прогрессирования хронической трансплантационной нефропатии. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.: 2004.
2. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. О состоянии заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 2001 г. Нефрология и диализ 2004; 6; 1: 4–46.
3. Гинецинский А.Г. Методы количественной оценки функции почек. В кн.: Физиологические методы в клинической практике. Л.: 1952: 139–184.
4. Ратнер М.Я. Оценка почечных функций и классификация их расстройств при заболеваниях почек. В кн.: Ренальные дисфункции. Авт. Ратнер М.Я., Серов В.В., Томилина Н.А. М.: Медицина 1977: 32–54.
5. Тареев Е.М. Нефриты. М.: Медгиз 1958: 667.
6. Тареев Е.М. Хроническая почечная недостаточность. Основы нефрологии. М.: 1972; 1: 196–234.
7. Шюк О. Функциональное исследование почек. 2-е изд. Прага: 1981: 344.
8. Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D. et al. The losartan renal protection study-rationale, study design and baseline characteristics of RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan). J R A S 2000; 1: 328–325.
9. Campistol J.M., Inigo P., Larios S. et al. Role transforming growth factor-β1 in the progression of chronic allograft nephropathy. Nephron Dial Transplant 2001; 16; Suppl 1: 114–116.
10. Cockcroft D.W. a. Gault M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine Nephron 1976; 16: 31.
11. Lin J., Valeri A.M., Markowitz G.S. et al. Angiotensin converting enzyme inhibition in chronic allograft nephropathy. Transplantation Mar. 15, 2002; 73; 5: 783–788.
12. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation Classification Stratification. A J K D Supp ????????????
13. Ritz E., Mogensen C.E., Cordomier D. Renal failure due to diabetes mellitus. Oxford Textbook of Clinical Nephrology. Ed by Davison A.M., Cameron J.S., Grunfeld J.-P., Kerr D.N.S., Ritz E., Winearls Ch.G. 2-nd ed. Oxford, New York, Tokio: 1998; 3: 2273–2293.
14. Rustom R., Paraoan M.T., Sells R.A. et al. Effect of Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitors on Progression to End Stage Renal Failure in Chronic Vascular Rejection. Transplant Proceedings 2001; 33: 1175–1176.
15. Smith H.W. Principles of renal physiology. New York: 1956: 237.