

Защищая почки, спасаешь сердце

Уильям Г. Каузер, Мигель К. Риелла

От объединенного подготовительного комитета Международного общества нефрологов (МОН) и Международной федерации почечных фондов (МФПФ) по проведению Всемирного дня почки 2011 г.

Уильям Г. Каузер (МОН), Мигель К. Риелла (МФПФ), сопредседатели.

Георги Абрахам, Пол Биркенс, Джон Фили, Гильермо Гарсия Гарсия, Йен Лантик, Дан Ларсен, Филипп Ли, Марк Мэрфи и Бернардо Родригес Итурбе

Protect Your Kidneys, Save Your Heart

William G. Couser, Miguel C. Riella

William G. Couser (ISN), Miguel C. Riella (IFKF), co-chairmen. Georgi Abraham, Paul Beerkens, John Feehally, Guillermo Garcia Garcia, Jan Lantik, Dan Larsen, Philip Li, Mark Murphy and Bernardo Rodriguez-Iturbe

Ключевые слова: *Всемирный день почки, почка, сердечно-сосудистые заболевания, протеинурия, общественное мнение.*

1. Введение. Всемирный день почки 2011

10 марта 2011 г. состоялся 6-й Всемирный день почки (ВДП) – ежегодное мероприятие, которое проводится при поддержке Международной федерации почечных фондов (МФПФ) и Международного общества нефрологов (МОН). Роль ВДП, впервые отмеченного в 2006 г., стремительно возрастает, и в настоящее время ВДП стал наиболее широко отмечаемым нефрологическим событием в мире и наиболее успешной программой оповещения и предупреждения как населения, так и государственных и общественных организаций здравоохранения об опасности заболеваний почек, в особенности хронической болезни почек (ХБП).

ВДП 2011 года привлечет внимание к такой огромной, но часто недооцениваемой проблеме, как роль почечной дисфункции в раннем развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – наиболее частой причины заболеваемости и смертности в мире [1].

Действительно ли раннее обнаружение и предотвращение заболеваний почек может улучшить состояние сердечно-сосудистой системы и повлиять на отдаленный прогноз? В этом редакционном обращении мы надеемся убедить читателя в том, что повышенное внимание к состоянию почек может реально улучшить отдаленный прогноз, снижая риск и почечных, и сердечно-сосудистых заболеваний, и тем самым должно стать центральным компонентом глобальной стратегии, направленной на снижение растущей угрозы нефрологических заболеваний.

2. Сердечно-сосудистые заболевания и почки

ССЗ – наиболее распространенные неинфекционные болезни, влияющие на общую смертность. Примерно 30%

смертности в мире и 10% заболеваемости обусловлены ССЗ как таковыми [1]. И хотя в развитых странах зафиксирован некоторый спад смертности от ССЗ, такого снижения не наблюдается ни в развивающихся странах, ни в этнически или социально неблагополучных популяциях развитых стран, ни у лиц с ХБП [2, 3].

Известно, что ХБП существенно повышает риск сердечно-сосудистых событий при диабете и при гипертензии [4, 5]. Однако куда менее осознан тот факт, что ХБП сама по себе является важным фактором риска возникновения ССЗ, независимо от наличия диабета, гипертензии или других традиционных факторов риска ССЗ [6, 7]. Это особенно верно в тех случаях, когда отмечается рост протеинурии – основного целевого показателя любой программы скрининга ХБП [6–9].

20–30-кратное увеличение частоты ССЗ у пациентов с терминальной ХПН было отмечено уже давно, однако повышение риска ССЗ, связанное с менее выраженными нарушениями функции почек, было продемонстрировано лишь в 2004 г. Го и коллеги [6] в популяционном исследовании, включавшем более 1 млн обследованных лиц, продемонстрировали независимую ступенчатую связь между СКФ и риском смерти, сердечно-сосудистыми событиями и частотой госпитализаций.

Действительно ли столь драматическое увеличение риска ССЗ, ассоциированное с ХБП, связано именно с ХБП как таковой или же оно лишь отражает роль сопутствующих заболеваний – диабета и гипертензии, наблюдающихся у большинства этих пациентов? Независимое влияние ХБП как самостоятельного фактора в настоящее время документировано во многих исследованиях [7]. Риск сердечной смерти повышается на 46% у лиц с СКФ 30–60 мл/мин (III стадия ХБП) независимо от традиционных факторов риска,

E-mail: Сара Мартин <smartin@isn-online.org>

Перевод А.К. Цатуряна и И.В. Островской под редакцией Е.В. Захаровой

в том числе диабета и гипертензии [10]. Повышенный риск сердечно-сосудистых событий и смертности у лиц старше 55 лет с ХБП без сопутствующих заболеваний такой же или даже выше, чем у пациентов с диабетом или больных, перенесших инфаркт миокарда [11]. И в общей популяции [6, 12], и в популяции повышенного риска [13, 14] ХБП повышает вероятность развития ССЗ. При этом повышение риска ССЗ не ограничивается лицами пожилого возраста – в группе обследованных со средним возрастом 45 лет риск развития инфаркта миокарда, инсульта и смерти от любых причин был вдвое выше при наличии ХБП [14].

3. Протеинурия и риск сердечно-сосудистых заболеваний

Важность рекомендации по скринингу ХБП наряду со скринингом общепринятых факторов риска ССЗ подтверждают данные о том, что у некоторых пациентов риск ССЗ лучше коррелирует с протеинурией (альбуминурией), чем с СКФ. Эти результаты особенно значимы, поскольку протеинурия практически всегда является маркером почечного повреждения, но не является общепринятым фактором риска ССЗ [6, 8, 9, 15].

Что касается протеинурии как предиктора отдаленных ССЗ, исследование PREVEND показало прямую линейную связь между альбуминурией и риском сердечно-сосудистой смерти в общей популяции даже при уровне экскреции альбумина, обычно считающейся «нормальной» (15–29 мг/сутки). Если же экскреция альбумина превышала 300 мг/сутки, риск сердечно-сосудистой смерти возрастал в 6 раз [8].

Недавно полученные данные из базы данных США NHANES, а также данные из Японии доказали независимое влияние альбуминурии на риск ССЗ и смертности от любых причин независимо от уровня СКФ [15, 16]. У пациентов с застойной сердечной недостаточностью, но без диабета, гипертензии и снижения СКФ повышенный уровень альбумина в моче является предиктором как сердечно-сосудистой смертности, так и смертности от других причин [17]. Аналогичные результаты были получены в исследовании пациентов с коронарной болезнью или перенесших инфаркт миокарда, у которых протеинурия ассоциировалась с большим риском смертности, чем снижение СКФ, хотя присутствие любого из этих факторов ухудшало прогноз [18].

Интересно, что протеинурия существенно увеличивает не только вероятность, но и темпы развития ССЗ при любых значениях СКФ [19]. Среди пациентов без диабета и с нормальным уровнем сывороточного креатинина, подвергавшихся чрезмерным вмешательствам на коронарных сосудах, ХБП была выявлена примерно в 78% случаев при более тщательном скрининге с определением СКФ и протеинурии [20]. ХБП не только является фактором, который, по-видимому, ускоряет развитие ИБС, но и увеличивает риск других событий, в том числе развития геморрагических осложнений, контраст-индуцированной нефропатии, рестенозов и смерти [10]. Таким образом, многочисленные исследования подтверждают, что протеинурия является фактором риска ССЗ независимо от СКФ, гипертензии или диабета, причем риск существует и при низких уровнях экскреции белка, которые обычно рассматриваются как «нормальные» [21, 22]. Более того, увеличение риска ССЗ было убедительно продемонстрировано в нескольких исследованиях, где для скрининга экскреции белка были использованы только тест-полоски [6, 18, 23].

Высказывались опасения, что ХБП, диагностируемая на основании только лишь снижения СКФ, выявляется преимущественно у пожилых пациентов, находящихся в группе риска из-за возраста как такового [24]. Однако роль протеинурии как независимого фактора риска сердечно-сосудистой смертности была подтверждена метаанализом 22 независимых популяционных и когортных исследований – как у пожилых (>65 лет), так

и у более молодых людей разных национальных и расовых групп [23].

4. Может ли лечение ХБП снизить частоту ССЗ?

Наконец, наиболее важными с точки зрения клинической перспективы являются данные о том, что нефропротективные вмешательства, направленные на снижение протеинурии и замедление прогрессирования ХБП, снижают также и риск ССЗ. Доказаны преимущества применения ингибиторов АПФ и/или БРА в замедлении прогрессирования ХБП как у пациентов с диабетом, так и без диабета [25–29]. В связи с замедлением прогрессирования ХБП представляют интерес данные о том, что частота ССЗ при ХБП оказывается существенно выше при быстром снижении СКФ независимо от других факторов риска. Это позволяет предполагать, что воздействия, замедляющие прогрессирование ХБП, снижают ССЗ [19]. Было показано, что у пациентов, скринированных из общей популяции и не имевших никаких других факторов риска, кроме повышенного уровня альбумина в моче, при проведении нефропротективной терапии ингибиторами АПФ в течение 4 лет достигнуто снижение смертности на 44% [30]. Этот эффект был выявлен первоначально в пилотном исследовании лиц с экскрецией альбумина >50 мг/день, исследование показало рентабельность и эффективность данного вида лечения в такой популяции [31]. Частота сердечно-сосудистых событий существенно снижалась пропорционально снижению альбуминурии при лечении ингибиторами АПФ, причем альбуминурия оказалась единственным предиктором сердечно-сосудистых исходов [32]. Другие исследования также показали, что изменение уровня протеинурии у больных диабетом является лучшим предиктором исхода, чем изменение уровня АД, достигнутое в результате терапии ингибиторами АПФ [33]. Потенциальные преимущества нефропротективной терапии были продемонстрированы недавними наблюдениями, показавшими, что высокие дозы блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС), превышающие те, которые нужны только для поддержания АД, могут привести к дальнейшему снижению протеинурии независимо от их действия на уровень АД или СКФ. Кроме того, ограничение потребления соли или назначение диуретиков (как то, так и другое является недорогим методом терапевтического воздействия), может дополнительно усилить антипротеинурический эффект блокаторов РАС [34, 35]. В настоящее время не имеется данных, позволяющих подтвердить, что скрининг на ХБП и последующие воздействия позволят снизить сердечно-сосудистую смертность и окажутся экономически целесообразными у молодых людей в возрасте до 55 лет [36]. Однако известно, что альбуминурия является лучшим предиктором почечных или сердечно-сосудистых событий, чем АД как таковое, что снижение протеинурии обладает большим кардио- и нефропротективным воздействием, чем снижение АД, а также, что выявление ХБП может улучшить сердечно-сосудистые исходы.

5. Выводы

Поскольку 11 марта 2011 г. – дата, когда мы будем отмечать 6-й Всемирный день почки, – приближается, следует заметить, что вплоть до последнего десятилетия внимание руководства большинства правительственных и общественных организаций здравоохранения в отношении заболеваний почек было сфокусировано в основном на пациентах с терминальной ХПН. Это связано с тем, что,

хотя терминальная ХПН является относительно редким состоянием, чрезвычайно высокая стоимость заместительной почечной терапии обуславливает непропорционально большие финансовые затраты на здравоохранение в этой области, превосходящие возможности многих стран, в которых проживает в общей сложности более 80% населения Земли [37, 38]. С тех пор многое изменилось. Теперь мы знаем, что заболевания почек не являются редкими – признаки дисфункции почек имеются у 10% населения. Мы также знаем, что эта популяция требует внимания не только потому, что у части лиц разовьется терминальная ХПН, но в большей степени потому, что практически у всех таких пациентов резко повышен риск преждевременной смерти от ССЗ – самой распространенной и дорогой для системы здравоохранения патологии во всем мире [1]. По мере достижения значительного прогресса в устранении или ослаблении большинства традиционных факторов риска ССЗ ХБП выступает как еще один существенный независимый фактор риска сосудистой патологии. К счастью, есть и хорошая новость. Биомаркеры ХБП (протеинурия, СКФ) можно легко и сравнительно дешево определять, и один из них, протеинурия, проявляется уже на ранних стадиях генерализованного сосудистого поражения. Таким образом, программы обнаружения и предотвращения заболеваний почек предоставляют ценную возможность организации мер раннего предупреждения, которые выходят далеко за рамки традиционных кардиопротективных подходов. В настоящее время имеются убедительные доказательства того, что включение избирательного скрининга ХБП в глобальные программы здравоохранения, первоначально предназначенные для снижения ХБП, сможет существенно улучшить исходы не только почечных заболеваний, но и таких неинфекционных болезней, как диабет и ССЗ, предопределяющих будущие стратегии здравоохранения. Поэтапный план для достижения этой цели был представлен для развитых [39, 40] и развивающихся [1, 41] стран. Однако эффективное внедрение таких стратегий может произойти только тогда, когда и общественность, и сообщество нефрологов в результате совместной работы сумеют убедить руководителей здравоохранения в том, что реализация этой стратегии соответствует интересам общества. Мы искренне надеемся, что мероприятия и усилия по проведению Всемирного дня почки 2011 года помогут распространению знаний о том, что болезни почек в действительности широко распространены, весьма опасны и вместе с тем поддаются лечению. Защита почек является важной стратегией охраны здоровья, которая одновременно может защитить и сердце.

Список литературы

1. World Health Organization. Preventing Chronic Diseases: A Vital Investment: WHO Global Report. 2005. 2008–2013 action plan for the global strategy for the prevention and control of noncommunicable diseases: prevent and control cardiovascular diseases, cancers, chronic respiratory diseases and diabetes.
2. Anderson G.F., Chu E. Expanding priorities – Confronting chronic disease in countries with low income // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 356. P. 209–211.
3. Narayan K.M., Ali M.K., Koplan J.P. Global noncommunicable diseases-where worlds meet // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363. P. 1196–1198.
4. Ritz E., Bakris G. World Kidney Day Organising Committee. World Kidney Day: hypertension and chronic kidney disease. *Lancet.* 2009. Vol. 373. P. 1157–1158.
5. Atkins R.C., Zimmet P. ISN-IFKF World Kidney Day Steering Committee. Diabetic kidney disease: Act now or pay later. *Nat Rev Nephrol.* Vol. 6. P. 134–136.
6. Go A.S., Chertow G.M., Fan D., McCulloch C.E., Hsu C.Y. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 351. P. 1296–1305.
7. Tonelli M., Wiebe N., Culleton B. et al. Chronic kidney disease and mortality risk: A systematic review // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006. Vol. 17. P. 2034–2047.
8. Hillege H.L., Fidler V., Diercks G.F.H. et al. for the PREVENT study group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population // *Circulation.* 2002. Vol. 106. P. 1777–1782.
9. Klausen K., Borch-Johnsen K., Feldt-Rasmussen B. et al. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes // *Circulation.* 2004. Vol. 110. P. 32–35.
10. van Domburg R.T., Hoeks S.E., Welten GMJM et al. Renal insufficiency and mortality in patients with known or suspected coronary artery disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. Vol. 19. P. 158–163.
11. Rashidi A., Sehgal A.R., Rahman M., O'Connor A.S. The case for chronic kidney disease, diabetes mellitus, and myocardial infarction being equivalent risk factors for cardiovascular mortality in patients older than 65 years // *Am. J. Cardiol.* 2008. Vol. 102. P. 1668–1667.
12. McCullough P.A., Li S., Jurkovic C.T. et al. Kidney Early Evaluation Program Investigators. CKD and Cardiovascular Disease in Screened High-Risk Volunteer and General Populations: The Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2004 // *Am. J. Kidney Dis.* 2008. Vol. 51. P. S38–S45.
13. McCullough P.A., Jurkovic C.T., Pergola P.E. et al. for the KEEP Investigators. Independent components of chronic kidney disease as a cardiovascular risk state: results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) // *Arch. Intern. Med.* 2007. Vol. 167. P. 1122–1129.
14. McCullough P.A., Li S., Jurkovic C.T. et al. Chronic kidney disease: prevalence of premature cardiovascular disease and relationship to short-term mortality // *Am. Heart J.* 2008. Vol. 156. P. 277–283.
15. Astor B.C., Hallan S.L., Miller E.R. 3rd, Yeung E., Coresh J. Glomerular filtration rate, albuminuria, and risk of cardiovascular and all-cause mortality in the US population // *Am. J. Epidemiol.* 2008. Vol. 167. P. 1226–1233.
16. Irie F., Iso H., Sairenchi T. et al. The relationships of proteinuria, serum creatinine, glomerular filtration rate with cardiovascular disease mortality in Japanese general population // *Kidney Int.* 2006. Vol. 69. P. 1264–1271.
17. Granger C.B., Swedberg K., Pfeffer M.A., Yusuf S., McMurray J.J. CHARM Investigators. Individuals at Increased renal risk // *J. Amer. Soc. Nephrol.* 2009. Vol. 20. P. 852–862.
18. Tonelli M., Jose P., Curhan G., Sacks F., Braunwald E., Pfeffer M. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators. Proteinuria, impaired kidney function, and adverse outcomes in people with coronary disease: analysis of a previously conducted randomised trial // *BMJ.* 2006. Vol. 332. P. 1426.
19. Matsushita K., Selvin E., Bash L.D., Franceschini N., Astor B.C., Coresh J. Change in estimated GFR associates with coronary heart disease and mortality // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. Vol. 20. P. 2617–2624.
20. Malyszko J., Bachorzewska-Gajewska H., Malyszko J.S., Dobrzycki S. Prevalence of Chronic Kidney Disease in Elderly Patients with Normal Serum Creatinine Levels Undergoing Percutaneous Coronary Interventions // *Gerontol.* 2010. Vol. 56. P. 51–54.
21. Hemmelgarn B.R., Manns B.J., Lloyd A. et al. Alberta Kidney Disease Network. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes // *JAMA.* 2010. Vol. 303. P. 423–429.
22. Gansevoort R.T., de Jong P.E. The case for using albuminuria in staging chronic kidney disease // *J. Amer. Soc. Nephrol.* 2009. Vol. 20. P. 465–468.
23. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis // *Lancet.* 2010. Vol. 375. P. 2073–2081.
24. Abdelhafiz A.H., Brown S.H., Bello A., El Nahas M. Chronic kidney disease in older people: physiology, pathology or both? // *Nephron Clin. Pract.* 2010. Vol. 116. P. 19–24.
25. Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D. et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy.
26. Ruggenenti P., Perna A., Gherardi G. et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria // *Lancet.* 1999. Vol. 354. P. 359–364.
27. Ruggenenti P., Perna A., Gherardi G. et al. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). Ramipril Efficacy in Nephropathy // *Lancet.* 1998. Vol. 352. P. 1252–1256.
28. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy // *Lancet.* 1997. Vol. 349. P. 1857–1863.
29. The ESCAPE trial group: Strict blood pressure control and progression of renal failure in children // *New. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 361. P. 1639–1650.
30. Asselbergs F.W., Diercks G.F., Hillege H.L. et al. Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial (PREVENT IT) Investigators. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria // *Circulation.* 2004. Vol. 110. P. 2809–2816.
31. Athobari J., Asselbergs F.W., Boersma C. et al. PREVENT IT STUDY

GROUP. Cost-effectiveness of screening for albuminuria with subsequent foscipril treatment to prevent cardiovascular events: A pharmacoeconomic analysis linked to the prevention of renal and vascular endstage disease (PREVEND) study and the prevention of renal and vascular endstage disease intervention trial (PREVEND IT) // *Clin. Ther.* 2006. Vol. 28. P. 432–444.

32. *de Zeeuw D., Remuzzi G., Parving H.H.* et al. Albuminuria: a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic nephropathy // *Circulation.* 2004. Vol. 110. P. 921–927.

33. *Eijkelkamp W.B., Zhang Z., Remuzzi G. et al.* Albuminuria is a target for renoprotective therapy independent from blood pressure in type II diabetic patients with nephropathy. Post hoc analysis from the Reduction in End Points in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) trial // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007. Vol. 18. P. 1540–1546.

34. *Muirhead N., Rene de Cotret P., Chiu A., Pichette V., Tobe S.* SMART (Supra Maximal Atacand Renal Trial) Investigators. Supramaximal dose of candesartan in proteinuric renal disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. Vol. 20. P. 893–900.

35. *Vogt L., Waanders F., Boomsma F., de Zeeuw D., Navis G.* Effects of dietary sodium and hydrochlorothiazide on the antiproteinuric efficacy of losartan // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. Vol. 19. P. 999–1007.

36. *Fried L.* Are we ready to screen the general population for microalbuminuria? // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. Vol. 20. P. 686–688.

37. *El Nahas M.* The global challenge of chronic kidney disease // (Nephrology Forum) *Kidney Int.* 2005. Vol. 68. P. 2918–2929.

38. *Barsoum R.S.* Chronic Kidney disease in the developing world // *New. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 354. P. 997–999.

39. *Levey A.S., Schoolwerth A.C., Burrows N.R.* et al. Centers for Disease Control and Prevention Expert Panel. Comprehensive public health strategies for preventing the development, progression, and complications of CKD: report of an expert panel convened by the Centers for Disease Control and Prevention // *Am. J. Kidney. Dis.* 2009. Vol. 53. P. 522–535.

40. *James M.T., Hemmelgarn B.R., Tonelli M.* Early recognition and prevention of CKD // *Lancet.* 2010. Vol. 379. P. 1296–1309.

41. *Perico N., Bravo R.F., De Leon F.R., Remuzzi G.* Screening for chronic kidney disease in emerging countries: feasibility and hurdles // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009. Vol. 24. P. 1355–1358.