



Клинические Практические Рекомендации  
KDIGO 2012  
по Диагностике и Лечению  
Хронической Болезни Почек

KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline  
for the Evaluation and Management  
of Chronic Kidney Disease

Kidney International Supplements  
Volume 3 | Issue 1 | January 2013;  
doi:10.1038/kisup.2012.48  
<http://www.kidney-international.org>  
©2013 KDIGO

Перевод с английского Е.С. Камышовой  
под редакцией Е.В. Захаровой  
Перевод выполнен по инициативе Российского Диализного Общества  
и одобрен KDIGO

Все права принадлежат KDIGO  
Воспроизведение возможно только с разрешения РДО и KDIGO

# Предисловие к переводу на русский язык Клинических Практических Рекомендаций KDIGO 2012 по Диагностике и Лечению Хронической Болезни Почек

Глубокоуважаемые коллеги!

В этом номере журнала «Нефрология и диализ» мы продолжаем серию публикаций переводов на русский язык Клинических Практических Рекомендаций KDIGO и предлагаем вашему вниманию перевод Рекомендаций по Диагностике и Лечению Хронической Болезни Почек. Как и предыдущие переводы, опубликованные в журнале «Нефрология и диализ», данный перевод осуществлен по инициативе Российского Диализного Общества с разрешения KDIGO. Руководство РДО и редколлегия журнала «Нефрология и диализ» надеются, что публикуемый материал будет полезен вам в вашей работе. На сайте журнала «Нефрология и диализ» и на сайте KDIGO вы можете также найти осуществленные по инициативе РДО переводы на русский язык Клинических Практических Рекомендаций KDIGO по МКН-ХБП, ОПП, Анемии у больных с ХБП, Гломерулонефритам, и Ведению дислипидемии у пациентов с ХБП.

С наилучшими пожеланиями от имени KDIGO и РДО,  
Е.В. Захарова

## Рабочая группа

### Со-председатели рабочей группы

Адера Левин  
Университет Британской Колумбии,  
Ванкувер, Канада

Пол Стивенс  
Университет Восточного Кента,  
Кентерберри, Великобритания

### Члены рабочей группы

Руди Билоус  
Университет Ньюкасла  
и Университет Джеймса Кука,  
Миддлсборо, Великобритания

Хайан Ванг  
Первый Госпиталь Пекинского Университета,  
Пекин, Китай

Кристофер Винерас  
Оксфордский Госпиталь Рэдклиффа,  
Оксфорд, Великобритания

Катрин Гриффитс  
Центр Здоровья Университета Йорка,  
Йорк, Великобритания

Кунитоши Изеки,  
Университетский Госпиталь Рийкиос Нишинара,  
Окинава, Япония

Поль де Йонг  
Университетский Медицинский Центр Гронингена,  
Гронинген, Нидерланды

Джозеф Кореш  
Университет Джона Хопкинса,  
Балтимора, США

Эдмунд Ламб  
Университет Восточного Кента,  
Кентерберри, Великобритания

Андрю Леви  
Медицинский Центр Тафтса,  
Бостон, США

Мигуэль Риелла  
Евангелический Университетский Госпиталь,  
Куритиба, Бразилия

Майкл Слипак  
Медицинский Центр Ветеранов  
Калифорнийского Университета,  
Сан-Франциско, США

Коллин Уайт  
Университет Британской Колумбии,  
Ванкувер, Канада

Аньел де Франциско  
Университетский госпиталь Вальдесиллы,  
Сантандер, Испания

Бренда Хеммельграм  
Университет Калгари,  
Альберта, Канада

### Группа по сбору и анализу доказательств

**Центр Тафтса по разработке и внедрению рекомендаций по заболеваниям почек,  
Медицинский центр Тафтса, Бостон, штат Массачусетс, США:**

Катрин Улиг, Руководитель проекта, Руководитель разработки рекомендаций

Апиш Ападуэй МД, помощник Руководителя проекта

Эми Эрли, координатор проекта

Шана Хайнес, ассистент

Дженни Ламон, менеджер

**Дополнительную помощь и контроль обеспечил:**

Этан Балк, руководитель программы доказательной медицины

## Work Group Membership

### Work Group Co-Chairs

Adeera Levin, MD, FRCPC  
University of British Columbia  
Vancouver, Canada

Paul E Stevens, MB, FRCP  
East Kent Hospitals University  
NHS Foundation Trust  
Canterbury, United Kingdom

### Work Group

Rudy W Bilous, MD  
Newcastle University  
and James Cook University Hospital  
Middlesbrough, United Kingdom

Josef Coresh, MD, PhD, MHS  
Johns Hopkins University  
Baltimore, USA

Angel LM de Francisco, MD, PhD  
Hospital Universitario Valdecilla  
Santander, Spain

Paul E de Jong, MD, PhD  
University Medical Center Groningen  
Groningen, The Netherlands

Kathryn E Griffith, BM, BS, MSc, MRCP, MRCGP  
University Health Centre, York University  
York, United Kingdom

Brenda R Hemmelgarn, MD, PhD, FRCP(C)  
University of Calgary  
Alberta, Canada

Kunitoshi Iseki, MD  
University Hospital of the Ryukyus  
Nishihara, Okinawa, Japan

Edmund J Lamb, PhD, FRCPath  
East Kent Hospitals University  
NHS Foundation Trust  
Canterbury, United Kingdom

Andrew S Levey, MD  
Tufts Medical Center  
Boston, USA

Miguel C Riella, MD, PhD, FACP  
Evangelic University Hospital  
Curitiba, Brazil

Michael G Shlipak, MD, MPH  
VA Medical Center, UCSF  
San Francisco, USA

Haiyan Wang, MD  
Peking University First Hospital  
Beijing, China

Colin T White, MD, FRCPC  
University of British Columbia  
Vancouver, Canada

Christopher G Winearls, MB, DPhil, FRCP  
Oxford Radcliffe Hospitals NHS Trust  
Oxford, United Kingdom

### Evidence Review Team

#### **Tufts Center for Kidney Disease Guideline Development and Implementation, Tufts Medical Center, Boston, MA, USA:**

Katrin Uhlig, MD, MS, Project Director; Director, Guideline Development  
Ashish Upadhyay, MD, Assistant Project Director  
Amy Earley, BS, Project Coordinator  
Shana Haynes, MS, DHSc, Research Assistant  
Jenny Lamont, MS, Project Manager

#### **In addition, support and supervision were provided by:**

Ethan M Balk, MD, MPH; Program Director, Evidence Based Medicine

## Резюме

Клинические практические рекомендации KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes – Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек) 2012 по диагностике и лечению хронической болезни почек (ХБП) представляют собой пересмотр Клинических практических рекомендаций KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative – Инициатива по улучшению качества исходов заболеваний почек) 2002 г. по диагностике, классификации и стратификации ХБП, осуществленный по истечении 10 лет целенаправленных исследований и клинической практики в этой области. Цель создания этого документа – обеспечить современное руководство по диагностике, ведению и лечению всех пациентов с ХБП. В частности, в рекомендациях сохраняется определение ХБП, но представлены расширенные критерии классификации ХБП, дополнены идентификация и прогноз ХБП, обсуждается лечение прогрессирования и осложнений ХБП, а также расширенный диапазон медицинской помощи при ХБП: сроки направления к специалисту, продолжение лечения пациентов с прогрессированием ХБП, время начала диализной терапии и, наконец, внедрение программ терапии, которые включают комплекс консервативных мероприятий. Разработка Рекомендаций проводилась в соответствии с определенным процессом обзора и оценки доказательств. В каждой главе рассматриваются методы лечения, а рекомендации основываются на результатах систематического анализа наиболее значимых клинических исследований. Отдельные комментарии или положения, которые служат образовательным целям, указаны без степени, но включены как важная информация для читателя. Качество доказательств и силу рекомендаций оценивали по системе GRADE. Обсуждаются области противоречий, ограничения доказательств и международная актуальность, а также высказываются соответствующие предположения для будущих исследований.

**Ключевые слова:** альбуминурия; хроническая болезнь почек; классификация; клинические практические рекомендации; рекомендации, основанные на доказательствах; СКФ; скорость клубочковой фильтрации; KDIGO; протеинурия; систематический обзор

## Abstract

The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease (CKD) serves to update the 2002 KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification following a decade of focused research and clinical practice in CKD. The document aims to provide state-of-the-art guidance on the evaluation, management and treatment for all patients with CKD. Specifically, the guideline retains the definition of CKD but presents an enhanced classification framework for CKD; elaborates on the identification and prognosis of CKD; discusses the management of progression and complications of CKD; and expands on the continuum of CKD care: timing of specialist referral, ongoing management of people with progressive CKD, timing of the initiation of dialysis, and finally the implementation of a treatment program which includes comprehensive conservative management. The development of the guideline followed an explicit process of evidence review and appraisal. Treatment approaches are addressed in each chapter and guideline recommendations are based on systematic reviews of relevant trials. Practical comments or statements which serve as educational purposes are ungraded, but included as important information for the readership. Appraisal of the quality of the evidence and the strength of recommendations followed the GRADE approach. Ongoing areas of controversies, limitations of the evidence, and international relevance are discussed and additional suggestions are provided for future research.

**Keywords:** Albuminuria; Chronic kidney disease; Classification; Clinical practice guideline; Evidence-based recommendation; GFR; Glomerular filtration rate; KDIGO; Proteinuria; Systematic review

## Цитирование

При цитировании этого документа должен быть соблюден следующий формат: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2013; 3: 1–150.



KDIGO благодарит консорциум спонсоров, которые помогли реализовать наши инициативы: Abbott, Amgen, Bayer Schering Pharma, Belo Foundation, Bristol-Myers Squibb, Chugai Pharmaceutical, Coca-Cola Company, Dole Food Company, Fresenius Medical Care, Genzyme, Hoffmann-LaRoche, JC Penney, Kyowa Hakko Kirin, NATCO – Организацию специалистов по трансплантации (The Organization for Transplant Professionals), Совет директоров Национального Почечного Фонда, Novartis, Pharmacosmos, PUMC Pharmaceutical, Фонд Роберта и Джейн Кизик (Robert and Jane Cizik Foundation), Shire, Takeda Pharmaceutical, Transwestern Commercial Services, Vifor Pharma и Wyeth.

KDIGO поддерживается консорциумом спонсоров, разработка адресных рекомендаций финансированию не подлежит.

# Клинические практические рекомендации KDIGO по диагностике и лечению хронической болезни почек

## Содержание

23	Предисловие к переводу на русский язык
24	Рабочая группа
26	Резюме
29	Таблицы и Рисунки
31	Состав KDIGO
32	Условные обозначения
34	Номенклатура ХБП
35	Коэффициент перевода и $\text{HbA}_{1\text{C}}$ перевода
36	Аббревиатуры и сокращения
39	Примечание
40	Предисловие
41	Краткое изложение основных положений рекомендаций
54	Введение: причины пересмотра и общие положения
59	Глава 1: Определение и классификация ХБП
117	Глава 2: Определение, выявление и прогнозирование прогрессирования ХБП
130	Глава 3: Торможение прогрессирования и лечение осложнений ХБП
153	Глава 4: Другие осложнения ХБП: ССЗ, дозирование лекарственных средств, безопасность пациентов, инфекции, госпитализации и предупреждения при диагностике осложнений ХБП
181	Глава 5: Направление к специалистам и модели оказания помощи
191	Литература

## ТАБЛИЦЫ

- 58 Таблица 1. Номенклатура и описание оценки степени рекомендаций
- 60 Таблица 2. Критерии ХБП
- 60 Таблица 3. Критерии определения ХБП
- 69 Таблица 4. Классификация ХБП в зависимости от наличия/отсутствия системного заболевания и локализации патоанатомических изменений в почках
- 69 Таблица 5. Категории СКФ в классификации ХБП
- 71 Таблица 6. Категории альбуминурии в классификации ХБП
- 74 Таблица 7. Взаимосвязь между категориями альбуминурии и протеинурии
- 75 Таблица 8. Стадирование ХБП по системе ПСА (причина, СКФ, альбуминурия): примеры номенклатуры и комментарии
- 77 Таблица 9. Прогноз ХБП: взаимосвязь исходов с причиной (П), СКФ (С) и альбуминурией (А), а также другими показателями
- 79 Таблица 10. Ежегодные изменения СКФ в зависимости от диагноза (в процентном соотношении)
- 85 Таблица 11. Причины ошибок при расчете СКФ по уровню креатинина
- 87 Таблица 12. Формулы, основанные на найденных концентрациях креатинина у взрослых в контролепригодных по отношению к стандартному референсному материалу образцах
- 91 Таблица 13. Сравнительные характеристики формул для расчета СКФ на основе креатинина в Северной Америке, Европе и Австралии
- 96 Таблица 14. Сравнительные характеристики формул для расчета СКФ на основе креатинина вне Северной Америки, Европы и Австралии
- 100 Таблица 15. Причины ошибок при расчете СКФ по уровню цистатина С
- 102 Таблица 16. Формулы, основанные на контролепригодных найденных концентрациях креатинина и цистатина С
- 104 Таблица 17. Сравнительные характеристики формул для определения СКФ на основе цистатина С в северо-американской и европейской популяциях
- 106 Таблица 18. Преимущества и ограничения методов измерения и маркеров СКФ
- 111 Таблица 19. Факторы, влияющие на отношение альбумин/креатинин в моче
- 118 Таблица 20. Снижение функции почек в разных популяциях (только результаты лонгитудинальных исследований)
- 119 Таблица 21. Снижение функции почек в популяциях пациентов с ХБП
- 122 Таблица 22. Исследования, изучающие быстрое прогрессирование (только проведенные в общей популяции)
- 123 Таблица 23. Прогрессирование ХБП и риск общей смертности и тХПН в зависимости от исходного (первого) значения рСКФ
- 123 Таблица 24. Взаимосвязь между абсолютным и процентным изменением функции почек и риском тХПН в зависимости от поправки на значение рСКФ при первом и последнем измерении
- 135 Таблица 25. Влияние интенсивного контроля гликемии по сравнению со стандартным в отношении альбуминурии
- 137 Таблица 26. Рекомендуемое суточное потребление натрия у здоровых детей
- 141 Таблица 27. Распространенность осложнений ХПБ в зависимости от категории СКФ в когортах пациентов с ХБП
- 141 Таблица 28. Пороговые уровни гемоглобина, используемые для диагностики анемии
- 147 Таблица 29. Фосфат-связывающие препараты в рутинной клинической практике и их стоимость по категориям
- 150 Таблица 30. Обобщенные данные по применению бисфосфонатов при ХБП
- 166 Таблица 31. Заболевания периферических артерий и ХБП
- 168 Таблица 32. Необходимые предосторожности при назначении лекарственных препаратов пациентам с ХБП
- 174 Таблица 33. Факторы риска инфекций при ХБП
- 178 Таблица 34. Основные компоненты общественных программ по контролю ХБП
- 183 Таблица 35. Сравнение раннего и позднего направления к нефрологу: последствия и преимущества
- 183 Таблица 36. Сравнение исходов при раннем и позднем направлении

## РИСУНКИ

- 55 Рисунок 1. Концептуальная модель ХБП
- 62 Рисунок 2. Нормальные значения СКФ для разных возрастов
- 63 Рисунок 3. Связь СКФ со смертностью
- 63 Рисунок 4. Связь альбуминурии со смертностью
- 70 Рисунок 5. Стандартизированные по возрасту показатели смертности от любой причины (панель а) сердечно-сосудистых событий (панель b) и частоты госпитализаций (панель с) в соответствии со значениями рСКФ у 1120295 взрослых амбулаторных пациентов
- 72 Рисунок 6. Резюме мета-анализа непрерывных данных для когорт общей популяции с Ал/Кр
- 73 Рисунок 7. Резюме мета-анализа категориальных данных для когорт общей популяции с Ал/Кр
- 74 Рисунок 8. Распространенность ХБП в США в зависимости от категории СКФ и альбуминурии
- 78 Рисунок 9. Прогноз ХБП в зависимости от категории СКФ и альбуминурии
- 84 Рисунок 10. Факторы, определяющие сывороточный уровень эндогенных маркеров фильтрации
- 90 Рисунок 11. Эффективность формул СКD-EPI и MDRD при оценке измеренной СКФ во внешнем наборе данных для проверки достоверности
- 94 Рисунок 12. Сравнение распределения значений СКФ и распространенности ХБП по возрасту (NHANES 1999-2004)
- 95 Рисунок 13. Мета-анализ остаточного индекса реклассификации для общей смертности, смертности от ССС и тХПН
- 100 Рисунок 14. Ассоциация между определениями ХБП и смертностью от всех причин и тХПН
- 103 Рисунок 15. Сравнительные характеристики формул для расчёта СКФ
- 109 Рисунок 16. Предлагаемый протокол для дальнейшего обследования при положительном результате анализа с помощью тест-полоски на альбуминурию/протеинурию или количественного анализа на альбуминурию/протеинурию
- 117 Рисунок 17. Сетка показателей СКФ и альбуминурии, отражающая риск прогрессирования
- 124 Рисунок 18. Распределение вероятности нелинейности с тремя примерами траекторий, демонстрирующими различные вероятности нелинейности
- 146 Рисунок 19. Резюме оценки рисков общей смертности и смертности от ССЗ, связанной с уровнями фосфора, ПТГ и кальция сыворотки
- 149 Рисунок 20. Распространенность дефицита  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ,  $25(\text{OH})\text{D}_3$  и вторичного гиперпаратиреоза по интервалам уровней СКФ
- 182 Рисунок 21. Принятие решения о направлении к специалисту в зависимости от категории СКФ и альбуминурии
- 185 Рисунок 22. Модель структуры оказания медицинской помощи при ХБП

Дополнительная информация в материалах приложений на сайте:  
[http://www.kdigo.org/clinical\\_practice\\_guidelines/ckd.php](http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/ckd.php)

## Состав KDIGO

### Основатели KDIGO

Гарабед Экхоян  
Норбер Лемер

### Со-председатели KDIGO

Кай-Уве Экхарт (со-председатель до 2013 г.)  
Бертрам Казиске Дэвид Уилер

### Члены KDIGO

Омар Аббуд	Рикардо Корреа-Роттер
Раджив Агравал	Джонатан Крейг
Шарон Адлер	Мартин Кульман
Шарон Адреоли	Натан Левин
Гэвин Бекер	Жи-Хонг Ли
Фред Браун	Филип Ли
Анжела Ванг	Петер МакГуллоу
Кристоф Ваннер	Пабло Массари
Теодор Воглес	Рафик Мооса
Мохамед Гарби	Мигель Риелла
Гордон Гайат	Адибул Рижви
Симон Дженкинс	Бернардо Родригес-Итурбе
Елена Захарова	Джастин Сильвер
Энуи Имаи	Марчелло Тонелли
Лесли Инкер	Ана Фигуэредо
Поль де Йонг	Аньел де Франсиско
Дэниел Катгран	Дэвид Харрис
Сунгвон Ким	Лай Сеонг Хоон
Адриан Кович	Юсуке Цукамото
Аллан Коллинз	Роберт Шраер
Розанна Кошпо	Мишель Ядуль
Джозеф Кореш	

### Группа развития Рекомендаций NKF-KDIGO

Керри Уиллис, старший вице-президент по научной работе  
Майкл Чонг, МА, директор группы развития Рекомендаций  
Шон Шлифер, ВА, менеджер группы развития Рекомендаций

## Условные обозначения

### НОМЕНКЛАТУРА И ОПИСАНИЕ ОЦЕНКИ СТЕПЕНИ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Для каждой рекомендации сила рекомендации указана как **уровень 1, уровень 2** или **«нет степени»**; качество доказательной базы обозначено как **A, B, C** и **D**.

Степень*	Вывод		
	Для пациентов	Для клиницистов	Организация здравоохранения
<b>Уровень 1</b> «Мы рекомендуем»	Большинство людей в Вашей ситуации согласятся с рекомендуемыми действиями, и только меньшинство – не согласятся.	Большинство пациентов должны получать рекомендуемое лечение.	Рекомендация может быть оценена как потенциальная база для разработки инструкций и оценки критериев качества.
<b>Уровень 2</b> «Мы предлагаем»	Большинство людей в Вашей ситуации согласятся с рекомендуемыми действиями, но многие не согласятся.	Различные варианты могут подойти разным пациентам. Каждому пациенту следует помочь принять решение о лечении в соответствии с его предпочтениями.	Рекомендация может потребовать длительного обсуждения с привлечением заинтересованных сторон, прежде чем будут разработаны инструкции.

\* Дополнительная категория «нет степени» обычно используется для рекомендаций, основанных на здравом смысле, или указывается для случаев, когда содержание рекомендации не позволяет адекватно использовать доказательность. Типичным примером являются рекомендации по мониторингованию, консультациям и направлениям к другим специалистам. Рекомендации без степени обычно даются в виде декларативных утверждений, однако при этом не следует думать, что они сильнее, чем рекомендации уровня 1 и 2.

Степень	Качество доказательности	Значение
A	Высокое	Мы уверены, что истинный эффект близок к рассчитываемому эффекту.
B	Среднее	Истинный эффект, вероятно, близок к рассчитываемому эффекту, но может и существенно отличаться.
C	Низкое	Истинный эффект может существенно отличаться от рассчитываемого эффекта.
D	Очень низкое	Рассчитываемый эффект очень неопределенный и может быть весьма далек от истинного.

### ФОРМУЛЫ РАСЧЕТА СКФ У ВЗРОСЛЫХ

**Формула СКД-ЕРІ (2009), основанная на уровне креатинина:**  $141 \times \min(\text{СКр}/\mu, 1)^\alpha \times \max(\text{СКр}/\mu, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Возраст}} [\times 1,018 \text{ для женщин}] [\times 1,159 \text{ для представителей негроидной расы}]$ , где СКр – концентрация креатинина в сыворотке крови (в мг/дл),  $\mu$  – коэффициент, равный 0,7 для женщин и 0,9 для мужчин,  $\alpha$  – коэффициент, равный -0,329 для женщин и -0,411 для мужчин, мин – минимальное значение СКр/ $\mu$  или 1, макс – максимальное значение СКр/ $\mu$  или 1.

#### Формулы, предназначенные для использования у лиц обоего пола и с различным уровнем креатинина в сыворотке крови

Пол	Уровень креатинина в сыворотке крови	Формула для расчета СКФ
Женский	$\leq 0,7$ мг/дл ( $\leq 62$ мкмоль/л)	$144 \times (\text{СКр}/0,7)^{-0,329} \times 0,993^{\text{Возраст}} [\times 1,159 \text{ для лиц негроидной расы}]$
Женский	$> 0,7$ мг/дл ( $> 62$ мкмоль/л)	$144 \times (\text{СКр}/0,7)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Возраст}} [\times 1,159 \text{ для лиц негроидной расы}]$
Мужской	$\leq 0,9$ мг/дл ( $\leq 80$ мкмоль/л)	$144 \times (\text{СКр}/0,9)^{-0,411} \times 0,993^{\text{Возраст}} [\times 1,159 \text{ для лиц негроидной расы}]$
Мужской	$> 0,9$ мг/дл ( $> 80$ мкмоль/л)	$144 \times (\text{СКр}/0,9)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Возраст}} [\times 1,159 \text{ для лиц негроидной расы}]$

**Формула СКД-ЕРІ (2012), основанная на уровне цистатина С:**  $133 \times \min(\text{СЦис-С}/0,8, 1)^{-0,499} \times \max(\text{СЦис-С}/0,8, 1)^{-1,328} \times 0,996^{\text{Возраст}} [\times 0,932 \text{ для женщин}]$ , где СЦис-С – концентрация цистатина С в сыворотке крови (в мг/л), мин – минимальное значение СЦис-С/0,8 или 1, макс – максимальное значение СЦис-С/0,8 или 1.

#### Формулы, предназначенные для использования при разном уровне цистатина С

Пол	Уровень цистатина С в сыворотке крови	Формула для расчета СКФ
Женский или мужской	$\leq 0,8$ мг/л	$133 \times (\text{СЦис-С}/0,8, 1)^{-0,499} \times 0,996^{\text{Возраст}} [\times 0,932 \text{ для женщин}]$
Женский или мужской	$> 0,8$ мг/л	$133 \times (\text{СЦис-С}/0,8, 1)^{-1,328} \times 0,996^{\text{Возраст}} [\times 0,932 \text{ для женщин}]$

**Формула СКД-ЕРІ (2012), основанная на уровнях креатинина и цистатина С:**  $135 \times \min(\text{СКр}/\mu, 1)^\alpha \times \max(\text{СКр}/\mu, 1)^{-0,601} \min(\text{СЦис-С}/0,8, 1)^{-0,375} \times \max(\text{СЦис-С}/0,8, 1)^{-0,711} \times 0,995^{\text{Возраст}}$  [ $\times 0,969$  для женщин] [ $\times 1,08$  для лиц негроидной расы], где СКр – концентрация креатинина в сыворотке крови (в мг/дл), СЦис-С – концентрация цистатина С в сыворотке крови (в мг/л),  $\mu$  – коэффициент, равный 0,7 для женщин и 0,9 для мужчин,  $\alpha$  – коэффициент, равный -0,248 для женщин и -0,207 для мужчин,  $\min(\text{СКр}/\mu, 1)$  – минимальное значение СКр/ $\mu$  или 1,  $\max(\text{СКр}/\mu, 1)$  – максимальное значение СКр/ $\mu$  или 1,  $\min(\text{СЦис-С}/0,8, 1)$  – минимальное значение СЦис-С/0,8 или 1,  $\max(\text{СЦис-С}/0,8, 1)$  – максимальное значение СЦис-С/0,8 или 1.

### Формулы, предназначенные для использования у лиц разного пола и с разными уровнями креатинина и цистатина С в сыворотке крови

Пол	Уровень креатинина в крови	Уровень цистатина С в крови	Формула для расчета СКФ
Женский	$\leq 0,7$ мг/дл ( $\leq 62$ мкмоль/л)	$\leq 0,8$ мг/л	$130 \times (\text{СКр}/0,7)^{-0,248} \times (\text{СЦис-С}/0,8, 1)^{-0,375} \times 0,995^{\text{Возраст}}$ [ $\times 1,08$ для лиц негроидной расы]
		$> 0,8$ мг/л	$130 \times (\text{СКр}/0,7)^{-0,248} \times (\text{СЦис-С}/0,8, 1)^{-0,711} \times 0,995^{\text{Возраст}}$ [ $\times 1,08$ для лиц негроидной расы]
Женский	$> 0,7$ мг/дл ( $> 62$ мкмоль/л)	$\leq 0,8$ мг/л	$130 \times (\text{СКр}/0,7)^{-0,601} \times (\text{СЦис-С}/0,8, 1)^{-0,375} \times 0,995^{\text{Возраст}}$ [ $\times 1,08$ для лиц негроидной расы]
		$> 0,8$ мг/л	$130 \times (\text{СКр}/0,7)^{-0,601} \times (\text{СЦис-С}/0,8, 1)^{-0,711} \times 0,995^{\text{Возраст}}$ [ $\times 1,08$ для лиц негроидной расы]
Мужской	$\leq 0,9$ мг/дл ( $\leq 80$ мкмоль/л)	$\leq 0,8$ мг/л	$135 \times (\text{СКр}/0,9)^{-0,207} \times (\text{СЦис-С}/0,8, 1)^{-0,375} \times 0,995^{\text{Возраст}}$ [ $\times 1,08$ для лиц негроидной расы]
		$> 0,8$ мг/л	$135 \times (\text{СКр}/0,9)^{-0,207} \times (\text{СЦис-С}/0,8, 1)^{-0,711} \times 0,995^{\text{Возраст}}$ [ $\times 1,08$ для лиц негроидной расы]
Мужской	$> 0,9$ мг/дл ( $> 80$ мкмоль/л)	$\leq 0,8$ мг/л	$135 \times (\text{СКр}/0,9)^{-0,601} \times (\text{СЦис-С}/0,8, 1)^{-0,375} \times 0,995^{\text{Возраст}}$ [ $\times 1,08$ для лиц негроидной расы]
		$> 0,8$ мг/л	$135 \times (\text{СКр}/0,9)^{-0,601} \times (\text{СЦис-С}/0,8, 1)^{-0,711} \times 0,995^{\text{Возраст}}$ [ $\times 1,08$ для лиц негроидной расы]

### ФОРМУЛЫ ДЛЯ РАСЧЕТА СКФ У ДЕТЕЙ

#### Формулы, основанные на уровне креатинина

$$41,3 \times (\text{рост}/\text{СКр})$$

$$40,7 \times (\text{рост}/\text{СКр})^{0,64} \times (30/\text{АМК})^{0,202}$$

АМК – концентрация азота мочевины в крови (мг/дл);  
СКр – концентрация креатинина в сыворотке крови (мг/дл)

#### Формула, основанная на уровне цистатина С

$$70,69 \times (\text{СЦис-С})^{-0,931}$$

СЦис-С – концентрация цистатина С в сыворотке крови (мг/л)

## СОВРЕМЕННАЯ НОМЕНКЛАТУРА ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК (ХБП), ИСПОЛЗУЕМАЯ KDIGO

*ХБП определяется как нарушение структуры или функции почек, которые существуют >3 месяцев и оказывают влияние на состояние здоровья. ХБП классифицируется на основании Причины (Cause), категории СКФ (GFR) и категории Альбуминурии (Albuminuria) – классификация ПСА (CGA).*

### Прогноз ХБП в зависимости от категории СКФ и альбуминурии

Прогноз ХБП, определенный на основании категорий СКФ и альбуминурии: KDIGO 2012				Категории персистирующей альбуминурии Характеристика и уровень		
				A1	A2	A3
				Нормальная или незначительно повышена	Умеренно повышена	Резко повышена
				<30 мг/г <3 мг/ммоль	30-300 мг/г 3-30 мг/ммоль	>300 мг/г >30 мг/ммоль
Категории СКФ (мл/мин/1.73 м <sup>2</sup> ) Характеристика и уровень	C1	Нормальная или высокая	≥90			
	C2	Незначительно снижена	60-89			
	C3a	Умеренно снижена	45-59			
	C3b	Существенно снижена	30-44			
	C4	Резко снижена	15-29			
	C5	Почечная недостаточность	<15			

Зеленый – низкий риск (при отсутствии других маркеров повреждения почек или ХБП); желтый – умеренно повышенный риск; оранжевый – высокий риск; красный – очень высокий риск.

### КОЭФФИЦИЕНТЫ ПЕРЕВОДА ЕДИНИЦ ИЗМЕРЕНИЯ ИЗ МЕТРИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В МЕЖДУНАРОДНУЮ СИСТЕМУ ЕДИНИЦ (СИ)

Показатель	Метрические единицы	Коэффициент перевода	Единицы СИ
Альбумин (сыворотка)	г/дл	10	г/л
Азот мочевины в крови	мг/дл	0,357	ммоль/л
Креатинин (сыворотка)	мг/дл	88,4	мкмоль/л
Клиренс креатинина	мл/мин	0,01667	мл/с
Гемоглобин	г/дл	10	г/л
Фосфор (сыворотка)	мг/дл	0,323	ммоль/л
ПТГ (паратиреоидной гормон, сыворотка)	пг/мл	0,106	пмоль/л
Мочевина (плазма)	мг/мл	0,167	ммоль/л
Мочевая кислота	мг/дл	59,485	мкмоль/л
Витамин D, 25-гидроксивитамин D	нг/мл	2,496	нмоль/л

Примечание: метрическая единица x коэффициент перевода = единица СИ

### ТАБЛИЦА ПЕРЕВОДА ПОКАЗАТЕЛЕЙ HbA<sub>1c</sub>

ИКОД (%)	МФХЛМ (ммоль/моль)								
5,0	31	6,0	42	7,0	53	8,0	64	9,0	75
5,1	32	6,1	43	7,1	54	8,1	65	9,1	76
5,2	33	6,2	44	7,2	55	8,2	66	9,2	77
5,3	34	6,3	45	7,3	56	8,3	67	9,3	78
5,4	36	6,4	46	7,4	57	8,4	68	9,4	79
5,5	37	6,5	48	7,5	58	8,5	69	9,5	80
5,6	38	6,6	49	7,6	60	8,6	70	9,6	81
5,7	39	6,7	50	7,7	61	8,7	72	9,7	83
5,8	40	6,8	51	7,8	62	8,8	73	9,8	84
5,9	41	6,9	52	7,9	63	8,9	74	9,9	85

DCCT (%)	IFCC (ммоль/моль)								
10,0	86	11,0	97	12,0	108	13,0	119	14,0	130
10,1	87	11,1	98	12,1	109	13,1	120	14,1	131
10,2	88	11,2	99	12,2	110	13,2	121	14,2	132
10,3	89	11,3	10	12,3	111	13,3	122	14,3	133
10,4	90	11,4	101	12,4	112	13,4	123	14,4	134
10,5	91	11,5	102	12,5	113	13,5	124	14,5	135
10,6	92	11,6	103	12,6	114	13,6	125	14,6	136
10,7	93	11,7	104	12,7	115	13,7	126	14,7	137
10,8	95	11,8	105	12,8	116	13,8	127	14,8	138
10,9	96	11,9	107	12,9	117	13,9	128	14,9	139

$\text{МФХЛМ-HbA}_{1c} \text{ (ммоль/моль)} = [\text{ИКОД-HbA}_{1c} \text{ (\%)} - 2,15] \times 10,929$

Сокращения: ИКОД, Исследование по контролю диабета и его осложнений (DCCT, Diabetes Control and Complications Trial); МФХЛМ, Международная федерация клинической химии и лабораторной медицины (IFCC, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine).

Источник: Diabetes UK, [www.diabetes.org.uk](http://www.diabetes.org.uk).

## Аббревиатуры и сокращения

4C	Исследование сердечно-сосудистой заболеваемости у детей с ХБП (Cardiovascular Comorbidity in Children with CKD)	CKD-MBD	Минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек (Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder)
AASK	Исследование заболеваний почек и артериальной гипертензии у афроамериканцев (African American Study of Kidney Disease and Hypertension)	CKiD	Хроническая болезнь почек у детей (Chronic Kidney Disease in Children)
ACCORD	Мероприятия по контролю сердечно-сосудистого риска при диабете (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)	COGS	Конференция по стандартизации Рекомендаций (Conference on Guideline Standardization)
ADVANCE	Исследование активного контроля диабета и сосудистой патологии: контролируемая оценка Претеракса и днамикрона МВ (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation)	COGS	Конференция по стандартизации Рекомендаций (Conference on Guideline Standardization)
AGREE	Инструмент оценки качества клинических рекомендаций (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation)	COPERNICUS	Проспективное рандомизированное исследование кумулятивной выживаемости при использовании карведилола (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival)
AKDN	Сеть исследований заболеваний почек провинции Альберта (Alberta Kidney Disease Network)	CrCl	Клиренс креатинина
ANP	Предсердный натрийуретический пептид	CREATE	Снижение сердечно-сосудистого риска при ранней коррекции анемии эпоэтином бета (Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin Beta Trial)
APPROACH	Проект по оценке исходов ИБС в провинции Альберта (Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease)	CREDO	Исследование клопидогрела для уменьшения осложнений при исследованиях (Clopidogrel for Reduction of Events During Observation)
AusDiab	Австралийское исследование сахарного диабета, ожирения и образа жизни (Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle study)	CRIC	Исследование когорты больных с хронической почечной недостаточностью (Chronic Renal Insufficiency Cohort)
BNP	Мозговой натрийуретический пептид	Cr-ЭДТА	Cr-этилендиаминтетрауксусная кислота
BUN	Азот мочевины крови	cTnI	Кардиальный тропонин I
CAPRICORN	Влияние карведилола на выживаемость при дисфункции левого желудочка после инфаркта (Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction)	cTnT	Кардиальный тропонин T
CGA	Категории ХБП: <u>C</u> ause (причина), <u>G</u> FR (скорость клубочковой фильтрации) и <u>A</u> lbuminuria (альбуминурия)	DCCT/EDIC	Исследование по контролю диабета и его осложнений (Diabetes Control and Complications Trial)/ Эпидемиология интервенций и осложнений при диабете (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications)
CHARM	Кандесартан при сердечной недостаточности – Оценка снижения смертности и заболеваемости (Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity)	DIG	Группа по изучению влияния дигиталиса (Digitalis Intervention Group)
CHS	Исследование здоровья сердечно-сосудистой системы (Cardiovascular Health Study)	ESCAPE	Влияние строгого контроля артериального давления и применения ингибиторов АПФ на прогрессирование хронической почечной недостаточности у детей (Effect of Strict Blood Pressure Control and ACE-Inhibition on Progression of Chronic Renal Failure in Pediatric Patients)
CIBIS II	Исследование бисопролола при сердечной недостаточности-2 (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II)	ESUR	Европейское общество урогенитальной радиологии (European Society of Urogenital Radiology)
		GRADE	Система оценки, разработки и изучения рекомендаций (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)
		Hb	Гемоглобин
		HbA <sub>1c</sub>	Гликированный гемоглобин

HBV	Вирус гепатита В	NHANES	Национальная программа проверки здоровья и питания (National Health and Nutrition Examination Survey)
HOPE	Исследование по профилактике сердечных исходов (Heart Outcomes Prevention Evaluation)	NICE	Национальный Институт здоровья и клинического совершенствования Великобритании (National Institute for Health and Clinical Excellence)
HOT	Исследование оптимальной терапии артериальной гипертензии (Hypertension Optimal Treatment)	NIH	Национальный институт здоровья (National Institutes of Health)
HR-pQCT	Периферическая количественная компьютерная томография высокого разрешения (High-resolution peripheral quantitative computed tomography)	NKDEP	Национальная образовательная программа по заболеваниям почек (National Kidney Disease Education Program)
HUNT 2	Исследование по изучению здоровья населения Норвегии (Nord-Trøndelag Health Study) (1995-1997)	NKF	Национальный Почечный Фонд (National Kidney Foundation)
IDF	Международная федерация диабета (International Diabetes Federation)	NT-proBNP	N-терминальный промозговой натрийуретический пептид
IDMS	Масс-спектрометрия с разведением изотопов (Isotope-dilution mass spectrometry)	ONTARGET	Исследование глобальных конечных точек при продолжении монотерапии телмисартаном и в комбинации с рамиприлом (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint trial)
IRMM	Институт референсных материалов и измерений (Institute for Reference Materials and Measurements)	PICARD	Программа по улучшению качества помощи при острых заболеваниях почек (Program to Improve Care in Acute Renal Disease)
ItalKid	Итальянский регистр детей с хронической почечной недостаточностью (Italian Pediatric Registry of Chronic Renal Failure)	PREVEND	Профилактика развития терминальных стадий поражения почек и сосудов (Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease)
JCTLM	Объединенный комитет по контролепригодности в лабораторной медицине (Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine)	RENAAL	Снижение конечных точек при ИИХД на фоне терапии антагонистом рецепторов ангиотензина II лозартаном (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan)
KDIGO	Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)	SCORE	Систематическая оценка коронарного риска (Systematic COronary Risk Evaluation)
KDOQI	Инициатива по улучшению качества исходов заболеваний почек (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative)	SCysC	Уровень цистатина С в сыворотке крови
LIFE	Применение лозартана для снижения вероятности достижения конечных точек при артериальной гипертензии (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension)	SEEK	Выявление заболеваний почек на ранней стадии (Study for the Evaluation of Early Kidney disease)
MDRD	Модификации диеты при заболеваниях почек (Modification of Diet in Renal Disease)	SHARP	Исследование защиты сердца и почек (Study of Heart and Renal Protection)
MESA	Многонациональное исследование атеросклероза (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis)	SPECT	Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (Single photon emission computed tomography)
NAPRTCS	Североамериканский педиатрический регистр исследований заболеваний почек и совместных исследований (North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies)	TREAT	Исследование влияния терапии аранеспом на снижение частоты сердечно-сосудистых событий Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy
NCEP III	Третья национальная образовательная программа по холестерину (Third Report of the National Cholesterol Education Program)	UKPDS	Проспективное исследование диабета в Великобритании (United Kingdom Prospective Diabetes Study)
NECOSAD	Совместное исследование по изучению адекватности диализа в Нидерландах (Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis Study Group)		

USA-PRC	Совместное исследование эпидемиологии сердечно-сосудистых и сердечно-легочных заболеваний США и КНР (USA–People’s Republic of China Collaborative Study of Cardiovascular and Cardiopulmonary Epidemiology)	МПК МРТ НБД	Минеральная плотность костей (костной ткани) Магнито-резонансная томография Низкобелковая диета (диета с очень низким содержанием белка)
USRDS	База данных по заболеваниям почек в США (US Renal Data System)	НПВП	Нестероидные противовоспалительные препараты
VADT	Исследование диабета управления по делам ветеранов (Veterans Affairs Diabetes Trial)	НСФ ОБ/Кр	Нефрогенный системный фиброз Отношение общих белок/креатинин в моче
Val-HeFT	Применение валсартана при сердечной недостаточности (Valsartan Heart Failure Trial)	ОБП ОИТ	Острая болезнь почек Отделение интенсивной терапии
АД	Артериальное давление	ОКС	Острый коронарный синдром
Ал/Кр	Отношение альбумин/креатинин в моче	ОПП	Острое повреждение почек
АМАД	Амбулаторное мониторирование артериального давления	ОР	Относительный риск
БРА	Блокаторы рецепторов ангиотензина II	ОтР	Отношение рисков
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения	ОШ	Отношение шансов
ГЛЖ	Гипертрофия левого желудочка	ПСЭ	Препараты, стимулирующие эритропоэз
ГН	Гломерулонефрит	ПТГ	Паратиреоидный гормон
ГПАД	Группа по сбору и анализу доказательств	ПУ	Протеинурия (Экскреция белка)
ДИ	Доверительный интервал	РААС	Ренин-ангиотензин-альдостероновая система
ДЭРА	Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия	РКИ	Рандомизированные клинические исследования
ЗПА	Заболевание периферических артерий	РПБ	Рекомендуемое потребление белка
ЗПТ	Заместительная почечная терапия	рСКФ	Расчетная СКФ
и-АПФ	Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	СКр	Сывороточный креатинин
ИБС	Ишемическая болезнь сердца	СКФ	Скорость клубочковой фильтрации
ИМ	Инфаркт миокарда	Ср.АД	Среднединамическое артериальное давление
ИМТ	Индекс массы тела	СРБ	С-реактивный белок
КЖ	Качество жизни	ССЗ	Сердечно-сосудистые заболевания
КлКр	Клиренс креатинина	СтО	Стандартное отклонение
ЛПВП-ХС	Холестерин липопротеинов высокой плотности	ТПН	Терминальная почечная недостаточность
ЛПНП-ХС	Холестерин липопротеинов низкой плотности	ФРФ-23	Фактор роста фибробластов-23
МБД	Малобелковая диета	ХБП	Хроническая болезнь почек
МК	Концентрация мочевой кислоты в крови	ХСН	Хроническая сердечная недостаточность
МКБ	Международная классификация болезней	ЦОГ-2	Циклооксигеназа-2
МКР	Межквартильный размах	ЭКГ	Электрокардиография
		ЭА	Экскреция альбумина

## Примечание

### РАЗДЕЛ I: ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРАКТИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

В основу Клинических практических рекомендаций легла информация, полученная в результате систематического поиска литературы, завершеного в июне 2011 г., и дополненная данными, поступившими к ноябрю 2012 г. Цель Рекомендаций – предоставить информацию и помочь в принятии решения в конкретной клинической ситуации. Их не следует рассматривать в качестве стандартов лечения, и при выборе лечебной тактики они не должны толковаться как единственно возможное руководство к действию. Отклонения в повседневной клинической практике неизбежны, поскольку клиницисты должны принимать во внимание нужды отдельного больного, доступные ресурсы и ограничения, имеющиеся в конкретном лечебном учреждении. Каждый врач, использующий данные рекомендации, несет ответственность за их применение в конкретной клинической ситуации. Рекомендации по проведению научных исследований, представленные ниже, носят общий характер и не предполагают использования определенного протокола.

### РАЗДЕЛ II: КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

KDIGO прикладывает все усилия для того, что бы избежать каких-либо реальных или потенциально возможных конфликтов интересов, которые могут возникнуть в результате внешних связей, профессиональных или бизнес-интересов членов Рабочей Группы. Все члены Рабочей Группы заполнили и подписали специальную аттестационную форму, в которой описали все свои взаимоотношения, которые могли бы быть причиной конфликта интересов при работе над данными Рекомендациями. Этот документ ежегодно обновляется, и в него вносились соответствующие коррективы. Вся информация, касающаяся возможного возникновения конфликтов интересов членов Рабочей Группы, полностью опубликована в конце текста данных Рекомендаций, в разделе «Биографические данные и уведомление о конфликте интересов членов Рабочей группы» и, кроме того, содержится в архивах Национального Почечного Фонда (NKF), управляющего агента KDIGO.

Copyright © 2013 by KDIGO. Все права защищены.

Отдельные экземпляры могут быть сделаны для персонального использования в соответствии с национальными законами об авторском праве. Особые условия предоставляются учебным учреждениям, которые хотят сделать копии для некоммерческого использования в образовательных целях. Никакая часть этой публикации не может быть воспроизведена, исправлена или передана в любой форме или любым способом, электронным, механическим, включая фотокопирование, запись или любую систему хранения и поиска информации, без предварительного письменного разрешения KDIGO. Сведения о том, как получить разрешение на воспроизводство или перевод, а также дополнительную информацию о политике разрешений KDIGO можно получить у исполнительного директора KDIGO: Danielle Green, [danielle.green@kdigo.org](mailto:danielle.green@kdigo.org)

В соответствии с законом, ни KDIGO, Kidney International Supplements, National Kidney Foundation (главный управляющий агент KDIGO), ни авторы, помощники или редакторы не принимают на себя никакой ответственности за любое причинение вреда здоровью или собственности, связанное с качеством выпускаемой продукции, допущенной небрежностью или иным, а также любого применения или использования любых методов, продуктов, инструкций или идей, содержащихся в представленном материале.

## Предисловие

Мы надеемся, что эти Рекомендации будут полезны для практической работы. Наша основная задача – улучшить качество лечения больных. Мы надеемся достигнуть этого в ближайшее время, помогая клиницистам узнать и лучше понять доказательства (или недостаток этих доказательств), определяющие текущую клиническую практику. Кроме того, предоставляя полноценные, основанные на доказательствах рекомендации, этот документ поможет определить те области, где этих доказательств недостаточно и необходимо проведение соответствующих исследований. Помощь в определении направлений дальнейших исследований – часто забываемая, но крайне важная составляющая разработки клинических практических рекомендаций.

Для определения качества доказательности и силы рекомендаций мы использовали систему присвоения степеней – GRADE (Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation), то есть градаций для определения. В целом только 12 (17,1%) рекомендаций основаны на доказательствах уровня «А», 36 (51,4%) рекомендациям присвоена степень «В», 17 (24,3%) – степень «С» и 5 (7,1%) – степень «D». Несмотря на наличие других причин, помимо качества доказательств, которые определяют степень 1 или степень 2 рекомендации, в общем, существует корреляция между качеством доказательств в целом и силой рекомендации. Следовательно, 43 (62,3%) рекомендации определены как рекомендации уровня «1» и 26 (37,7%) – как уровня «2». Таким образом, 9 (13,0%) рекомендациям была бы присвоена градация «1А», 23 (33,3%) – градация «1В», 10 (14,5%) – «1С» и 1 (1,4%) – «1D». Градация «2А» определена для 2 (2,9%) рекомендаций, «2В» – для 13 (18,8%), «2С» – для 7 (10,1%) и 4 (5,8%) присвоен уровень «2D».

Для 41 (37,3%) положений градация не была определена.

Некоторые полагают, что не должно быть рекомендаций без достаточно доказательной силы. Однако, поскольку клиницистам необходимо принимать решения в их текущей повседневной практике, они часто задают вопрос: «Что бы сделал эксперт в той или иной ситуации?» Мы предпочли сформулировать рекомендации, а не отвечать молчанием на подобные вопросы. Эти рекомендации часто оценены как имеющие низкую степень доказательности или малую рекомендательную силу, или вовсе не имеют степени. Очень важно, чтобы те, кто будет пользоваться рекомендациями, были об этом осведомлены (см. раздел Примечания). В любом случае эти рекомендации предназначены для того, чтобы быть для клиницистов отправной, а не конечной точкой в изучении вопросов, относящихся к специфическому лечению пациентов в повседневной практике.

Мы благодарны сопредседателям Рабочей Группы, Адере Левин и Полу Стивенсу, добровольно посвятившим, наряду со всеми членами Рабочей группы, бесчисленное количество часов своего времени созданию этих Рекомендаций. Мы также выражаем признательность группе экспертов, оценивавших доказательную базу, и персоналу Национального почечного фонда, благодаря которым реализация этого проекта стала возможной. Наконец, мы должны выразить специальную признательность многим членам исполнительного комитета KDIGO и отдельным экспертам, также потратившим свое время на анализ Рекомендаций и сделавшим очень много полезных предложений.

Бертрам Казиске  
сопредседатель KDIGO

Дэвид Уилер  
сопредседатель KDIGO

# Краткое изложение основных положений рекомендаций

## Глава 1: Определение и классификация ХБП

### 1.1: ОПРЕДЕЛЕНИЕ ХБП

1.1.1: Под ХБП понимают нарушения структуры или функции почек, персистирующие более трех месяцев и оказывающие влияние на состояние здоровья (Таблица 2). *(Нет степени)*

#### Критерии ХБП (если оба сохраняются более 3-х месяцев)

Маркеры повреждения почек (один и более)	Альбинурия (скорость экскреции альбумина с мочой $\geq 30$ мг/сут; отношение Ал/Кр мочи $\geq 30$ мг/г [ $\geq 3$ мг/ммоль]) Изменения осадка мочи Электролитные и другие нарушения вследствие канальцевой дисфункции Гистологические изменения Структурные нарушения при визуализирующих методах исследования Трансплантация почки в анамнезе
Снижение СКФ	СКФ $< 60$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (категории СКФ С3а-С5)

Сокращения: ХБП – хроническая болезнь почек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

### 1.2: ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ ХБП

1.2.1: Мы рекомендуем классифицировать ХБП с учетом причины и категорий СКФ и альбинурии (правило ПСА: Причина, СКФ, Альбинурия). *(1В)*

1.2.2: Установите причину ХБП, основываясь на наличии или отсутствии системного заболевания, и локализации наблюдаемых или предполагаемых патологоанатомических изменений в почках. *(Нет степени)*

1.2.3: Установите категорию СКФ в соответствии с нижеследующими критериями *(Нет степени)*:

#### Категории СКФ при ХБП

Категория СКФ	СКФ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	Определение
C1	$\geq 90$	Нормальная или повышенная
C2	60-89	Незначительно сниженная*
C3a	45-59	Умеренно сниженная
C3b	30-44	Существенно сниженная
C4	15-29	Резко сниженная
C5	$< 15$	Терминальная почечная недостаточность

Сокращения: ХБП – хроническая болезнь почек, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

\* Относительно уровня, характерного для взрослых молодого возраста

В отсутствие признаков повреждения почек категории СКФ C1 или C2 не удовлетворяют критериям ХБП.

1.2.4: Установите категорию альбинурии\* в соответствии с нижеследующими критериями *(Нет степени)*:

\* обратите внимание, что при отсутствии возможности измерить уровень альбинурии, можно ориентироваться на результаты исследования мочи с помощью тест-полосок (Таблица 7).

#### Категории альбинурии при ХБП

Категория	Экскреция альбумина (мг/сут)	Отношение Ал/Кр (примерный эквивалент)		Определение
		мг/ммоль	мг/г	
A1	$< 30$	$< 3$	$< 30$	Нормальная или незначительно повышенная
A2	30-300	3-30	30-300	Умеренно повышенная*
A3	$> 300$	$> 30$	$> 300$	Значительно повышенная**

Сокращения: ХБП – хроническая болезнь почек Ал/Кр – альбумин/креатинин.

\* Относительно уровня, характерного для взрослых молодого возраста.

\*\* Включая нефротический синдром (экскреция альбумина обычно  $> 2200$  мг/сут [отношение Ал/Кр  $> 2220$  мг/г;  $> 220$  мг/ммоль]).

### 1.3: ПРОГНОЗ ПРИ ХБП

- 1.3.1: При прогнозировании риска исходов ХБП установите следующие факторы: 1) причину ХБП; 2) категорию СКФ; 3) категорию альбуминурии; 4) другие факторы риска и сопутствующие заболевания. *(Нет степени)*
- 1.3.2: У лиц с ХБП осуществляйте оценку риска сопутствующих осложнений и будущих исходов для принятия решения о проведении обследования с целью диагностики осложнений ХБП и их лечения. *(Нет степени)*
- 1.3.3: В популяциях пациентов с ХБП объединяйте категории СКФ и альбуминурии с одинаковым относительным риском исходов ХБП в категории риска. *(Нет степени)*

Прогноз ХБП, определенный на основании категорий СКФ и альбуминурии: KDIGO 2012				Категории персистирующей альбуминурии Характеристика и уровень		
				A1	A2	A3
				Нормальная или незначительно повышена	Умеренно повышена	Резко повышена
				<30 мг/г <3 мг/ммоль	30-300 мг/г 3-30 мг/ммоль	>300 мг/г >30 мг/ммоль
Категории СКФ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) Характеристика и уровень	C1	Нормальная или высокая	≥90			
	C2	Незначительно снижена	60-89			
	C3a	Умеренно снижена	45-59			
	C3b	Существенно снижена	30-44			
	C4	Резко снижена	15-29			
	C5	Почечная недостаточность	<15			

Зеленый – низкий риск (при отсутствии других маркеров повреждения почек или ХБП); желтый – умеренно повышенный риск; оранжевый – высокий риск; красный – очень высокий риск.

### 1.4: ОЦЕНКА ХБП

#### 1.4.1: Оценка хронизации

1.4.1.1: У лиц с СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (категории СКФ C3a-C5) или признаками повреждения почек необходимо изучить анамнез и результаты проведенных обследований для определения длительности заболевания почек. *(Нет степени)*

- Если длительность составляет >3 месяцев, наличие ХБП подтверждено. Следуйте рекомендациям по ХБП.
- Если длительность не превышает 3-х месяцев или неизвестна, наличие ХБП не подтверждается. У пациента может быть ХБП, острая болезнь почек (в том числе ОПП) или их сочетание; соответственно исследования следует повторить.

#### 1.4.2: Оценка причины

1.4.2.1: Для установления причины заболевания почек оцените клиническую ситуацию, в том числе индивидуальный и наследственный анамнез, социальные факторы и факторы окружающей среды, прием лекарственных препаратов, данные физикального обследования, лабораторных, визуализирующих и патоморфологических исследований. *(Нет степени)*

#### 1.4.3: Оценка СКФ

1.4.3.1: Мы рекомендуем для первичной оценки использовать показатели креатинина в сыворотке крови и расчетную СКФ. *(1A)*

1.4.3.2: Мы предлагаем использовать дополнительные исследования (например, определение цистатина С или измерение клиренса) в качестве подтверждающих тестов при определенных обстоятельствах, когда расчет СКФ по уровню креатинина в сыворотке крови дает менее точный результат. (2B)

1.4.3.3: Мы рекомендуем, чтобы клиницисты (1B):

- рассчитывали СКФ по формуле на основании уровня креатинина в сыворотке крови ( $rСКФ_{кр}$ ), а не ориентировались только на концентрацию креатинина в сыворотке крови;
- имели представление о клинических ситуациях, в которых точность  $rСКФ_{кр}$  снижается.

1.4.3.4: Мы рекомендуем, чтобы клинические лаборатории (1B):

- измеряли уровень креатинина в сыворотке крови с помощью специального метода с калибровкой контролепригодности по отношению к международным стандартным образцам и минимальной погрешностью по сравнению с референсным методом – масс-спектрометрией с изотопным разведением (МСИР);
- помимо концентрации креатинина в сыворотке крови у взрослых указывали в отчетах  $rСКФ_{кр}$  и формулу, используемую для расчета  $rСКФ_{кр}$ ;
- у взрослых указывали в отчетах  $rСКФ_{кр}$ , рассчитанную по формуле СКD-EPI 2009 на основании уровня креатинина. Допустимо применение альтернативной формулы для расчета СКФ по концентрации креатинина, если показано, что она дает более точное значение СКФ по сравнению с формулой СКD-EPI 2009.

При указании в отчетах уровня сывороточного креатинина:

- Мы рекомендуем указывать в отчетах концентрацию креатинина в сыворотке крови, округленную до ближайшего целого числа при выражении в стандартных международных единицах (мкмоль/л) и до ближайших сотых при выражении в стандартных единицах (мг/дл).

При указании в отчетах  $rСКФ_{кр}$ :

- Мы рекомендуем у взрослых указывать в отчетах значения  $rСКФ_{кр}$ , округленные до ближайшего целого числа и стандартизированные к площади поверхности тела, равной  $1,73 \text{ м}^2$ , в следующих единицах: мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ .
- Мы рекомендуем рассматривать уровни  $rСКФ_{кр}$  менее  $60 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$  как «сниженные».

1.4.3.5: Если требуется подтверждение диагноза ХБП, мы предлагаем у взрослых с  $rСКФ_{кр}$   $45\text{--}59 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$  при отсутствии маркеров повреждения почек измерять уровень цистатина С. (2C)

- Если  $rСКФ_{цис}/rСКФ_{кр-цис}$  также остается  $<60 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$ , диагноз ХБП подтверждается.
- Если  $rСКФ_{цис}/rСКФ_{кр-цис}$  оказывается  $\geq 60 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$ , диагноз ХБП не подтверждается.

1.4.3.6: Если измерена концентрация цистатина С, мы рекомендуем медицинским работникам (2C):

- использовать формулу, чтобы рассчитать СКФ по цистатину С, а не ориентироваться только на концентрацию цистатина С в сыворотке крови;
- иметь представление о клинических ситуациях, в которых точность  $rСКФ_{цис}$  и  $rСКФ_{кр-цис}$  недостаточна.

1.4.3.7: Мы рекомендуем, чтобы клинические лаборатории, которые определяют концентрацию цистатина С (1B):

- измеряли концентрацию цистатина С в сыворотке крови с помощью методов анализа с калибровкой, контролепригодной по отношению к международным стандартным образцам;

- указывали в отчетах величину рСКФ по цистатину С в дополнение к концентрации цистатина С в сыворотке крови у взрослых и указывали формулу, используемую для расчета рСКФ<sub>цис</sub> и рСКФ<sub>кр-цис</sub>;
- указывали в отчетах показатели рСКФ<sub>цис</sub> и рСКФ<sub>кр-цис</sub> у взрослых, полученные при расчете по формулам СКД-ЕРІ «Цистатин С» (2012) и СКД-ЕРІ «Креатинин-Цистатин С» (2012) соответственно, или с помощью альтернативных формул для расчета СКФ по цистатину С, если показано, что их точность оценки СКФ выше по сравнению с формулами СКД-ЕРІ «Цистатин С» (2012) и СКД-ЕРІ «Креатинин-Цистатин С» (2012).

При указании в отчетах концентрации цистатина С в сыворотке крови:

- Мы рекомендуем указывать в отчетах концентрацию цистатина С в сыворотке крови, округленную до ближайших сотых целого числа и выраженную в стандартных единицах (мг/л).

При указании в отчетах рСКФ<sub>цис</sub> и рСКФ<sub>кр-цис</sub>:

- Мы рекомендуем у взрослых указывать в отчетах рСКФ<sub>цис</sub> и рСКФ<sub>кр-цис</sub> округленные до ближайшего целого числа и стандартизированные к площади поверхности тела, равной 1,73 м<sup>2</sup>, в следующих единицах: мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.
- Мы рекомендуем уровни рСКФ<sub>цис</sub> и рСКФ<sub>кр-цис</sub> менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> интерпретировать как «сниженные».

1.4.3.8: Мы предлагаем измерять СКФ с помощью экзогенных маркеров фильтрации в ситуациях, когда более точная оценка СКФ будет влиять на выбор терапии. (2B)

#### 1.4.4: Оценка альбуминурии

1.4.4.1: Мы предлагаем проведение следующих анализов при первичном исследовании протеинурии (в порядке убывания предпочтения, во всех случаях предпочтительней исследовать первую порцию утренней мочи) (2B):

- (1) отношение альбумин/креатинин (Ал/Кр) в моче;
- (2) отношение общий белок/креатинин (ОБ/Кр) в моче;
- (3) исследование общего белка в моче с помощью тест-полосок с автоматическим считыванием результата;
- (4) определение общего белка в моче с помощью тест-полосок с визуальной оценкой результата.

1.4.4.2: Мы рекомендуем клиническим лабораториям указывать отношения Ал/Кр и ОБ/Кр в моче в случайной разовой порции мочи в дополнение к концентрации альбумина или белка, а не только одну концентрацию. (1B)

1.4.4.2.1: Лабораториям следует отказаться от использования термина «микроальбуминурия». (Нет степени)

1.4.4.3: Клиницисты должны иметь представление о факторах, которые могут повлиять на интерпретацию результатов измерения альбуминурии, и назначить следующие подтверждающие исследования (Нет степени):

- Подтвердить положительные результаты исследования на альбуминурию и протеинурию, полученные с помощью тест-полосок, с помощью количественного измерения в лаборатории и выразить результаты с поправкой на уровень креатинина (когда возможно).
- Подтвердить значение отношения Ал/Кр  $\geq 30$  мг/г ( $\geq 3$  мг/ммоль) в случайной порции мочи повторным исследованием первой утренней пробы мочи.
- Если требуется более точная оценка альбуминурии или протеинурии, исследовать экскрецию альбумина или общего белка в порции мочи, собранной за определенное время.

1.4.4.4: При подозрении на значительную протеинурию, не обусловленную альбумином, используйте анализы, выявляющие специфические белки в моче (например,  $\alpha_1$ -микроглобулин, моноклональные тяжелые или легкие цепи [в некоторых странах известные как белок Бенс-Джонса]). (Нет степени)

## Глава 2: Определение, выявление и прогнозирование прогрессирования ХБП

### 2.1: ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ВЫЯВЛЕНИЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХБП

- 2.1.1: У лиц с ХБП величину СКФ и уровень альбуминурии необходимо оценивать не реже 1 раза в год. Чаще контролировать СКФ и альбуминурию следует у пациентов с высоким риском прогрессирования и/или когда результаты измерения должны учитываться при назначении терапии (см. рисунок ниже). *(Нет степени)*
- 2.1.2: Следует принимать во внимание, что небольшие изменения уровня СКФ наблюдаются довольно часто и не всегда указывают на прогрессирование. *(Нет степени)*
- 2.1.3: Прогрессирование ХБП определяется на основании наличия одного и более следующих признаков *(Нет степени)*:
- Снижение категории СКФ ( $\geq 90$  [C1], 60-89 [C2], 45-59 [C3a], 30-44 [C3b], 15-29 [C4],  $< 15$  [C5] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Достоверное снижение рСКФ определяется как переход в более низкую категорию СКФ в сочетании со снижением рСКФ на 25% и более от исходного уровня.
  - Быстрое прогрессирование определяется как постоянное снижение рСКФ более чем на 5 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год.
  - Вероятность выявления прогрессирования возрастает при увеличении числа измерений концентрации креатинина в сыворотке крови и продолжительности наблюдения.
- 2.1.4: У пациентов с прогрессированием ХБП, диагностированным в соответствии с Рекомендацией 2.1.3, необходима коррекция проводимой терапии, обследование для выявления обратимых причин прогрессирования и решение вопроса о направлении к специалисту. *(Нет степени)*

Руководство по частоте мониторингования (количество раз в год) в зависимости от категории СКФ и альбуминурии				Категории персистирующей альбуминурии Характеристика и уровень		
				A1	A2	A3
				Нормальная или незначительно повышена	Умеренно повышена	Резко повышена
				<30 мг/г <3 мг/ммоль	30-300 мг/г 3-30 мг/ммоль	>300 мг/г >30 мг/ммоль
Категории СКФ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) Характеристика и уровень	C1	Нормальная или высокая	$\geq 90$	1 при ХБП	1	2
	C2	Незначительно снижена	60-89	1 при ХБП	1	2
	C3a	Умеренно снижена	45-59	1	2	3
	C3b	Существенно снижена	30-44	2	3	3
	C4	Резко снижена	15-29	3	3	4+
	C5	Почечная недостаточность	<15	4+	4+	4+

Интенсивность цвета (зеленый, желтый, оранжевый, красный, темно-красный) в ячейках СКФ и альбуминурии отражает риск прогрессирования. Цифры в ячейках указывают частоту мониторингования (количество раз в год).

## 2.2: ПРЕДИКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ

- 2.2.1: Для оценки прогноза необходимо выявить факторы, ассоциированные с прогрессированием ХБП. К ним относятся причина ХБП, уровень СКФ, уровень альбуминурии, возраст, пол, расовая/этническая принадлежность, повышенное АД, гипергликемия, дислипидемия, курение, ожирение, наличие в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний, продолжающееся воздействие нефротоксических средств и др. *(Нет степени)*

# Глава 3: Тактика ведения при прогрессировании ХБП и лечение осложнений ХБП

## 3.1: ПРОФИЛАКТИКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХБП

### *АД и блокада РААС*

- 3.1.1: Используйте индивидуальный подход к определению целевых значений АД и подбору лекарственных препаратов в зависимости от возраста, сердечно-сосудистых и других сопутствующих заболеваний, риска прогрессирования ХБП, наличия или отсутствия ретинопатии (у пациентов с ХБП и сахарным диабетом), а также переносимости терапии, описанный в Рекомендациях KDIGO 2012 по лечению артериальной гипертензии. *(Нет степени)*
- 3.1.2: Осведомляйтесь о постуральных головокружениях и регулярно контролируйте наличие постуральной гипотензии у пациентов с ХБП, получающих антигипертензивные препараты. *(Нет степени)*
- 3.1.3: Устанавливайте режим антигипертензивной терапии у пожилых пациентов с ХБП осторожно с учетом возраста, сопутствующих заболеваний и других видов терапии, постепенно увеличивая дозы препаратов и уделяя внимание нежелательным явлениям, связанным с антигипертензивной терапией, в том числе электролитным нарушениям, острому ухудшению функции почек, ортостатической гипотензии и побочным эффектам препаратов. *(Нет степени)*
- 3.1.4: Мы рекомендуем взрослым пациентам с ХБП (как с сахарным диабетом, так и без) и альбуминурией  $<30$  мг/сут (или эквивалентом\*), у которых постоянные «офисные» значения САД  $>140$  или ДАД  $>90$  мм рт.ст., назначать антигипертензивные препараты для стойкого поддержания САД на уровне  $\leq 140$  и ДАД  $\leq 90$  мм рт.ст. *(1B)*
- 3.1.5: Мы предлагаем взрослым пациентам с ХБП (как с сахарным диабетом, так и без) и альбуминурией  $\geq 30$  мг/сут (или эквивалентом\*), у которых постоянные «офисные» значения САД  $>130$  или ДАД  $>80$  мм рт.ст., назначать антигипертензивные препараты для стойкого поддержания САД на уровне  $\leq 130$  и ДАД  $\leq 80$  мм рт.ст. *(2D)*
- 3.1.6: Мы предлагаем взрослым пациентам с сахарным диабетом и ХБП при экскреции альбумина 30-300 мг/сут (или эквивалентом\*) назначать БРА или ингибиторы АПФ. *(2D)*
- 3.1.7: Мы рекомендуем взрослым пациентам с ХБП (с сахарным диабетом или без) и альбуминурией  $>300$  мг/сут (или эквивалентом\*) назначать БРА или иАПФ. *(1B)*
- 3.1.8: Недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать комбинацию иАПФ и БРА для предотвращения прогрессирования ХБП. *(Нет степени)*
- 3.1.9: Мы рекомендуем у детей с ХБП начинать антигипертензивную терапию при АД, стойко превышающем 90-й перцентиль для соответствующего возраста, пола и роста. *(1C)*
- 3.1.10: Мы предлагаем у детей с ХБП (особенно при наличии протеинурии) снижать АД до достижения стойкого САД и ДАД ниже или равного 50-му перцентилю для соответствующего возраста, пола и роста, если этому не препятствует появление признаков или симптомов гипотензии. *(2D)*
- 3.1.11: Мы предлагаем у детей с ХБП, которым показана антигипертензивная терапия, использовать БРА или иАПФ независимо от уровня протеинурии. *(2D)*

\* Соответствующие эквиваленты суточной экскреции альбумина с мочой – суточная протеинурия, отношение альбумин/креатинин в моче, отношение общий белок/креатинин в моче и положительный результат исследования на белок методом тест-полосок – представлены в Таблице 7, Глава 1.

**ХБП и риск ОПП**

3.1.12: Мы рекомендуем всех пациентов с ХБП рассматривать как больных с повышенным риском развития ОПП. (1A)

3.1.12.1: При ведении пациентов с ХБП и повышенным риском ОПП на фоне интеркуррентных заболеваний, или при проведении исследований и процедур, сопровождающихся повышенным риском ОПП, необходимо следовать рекомендациям, подробно описанным в Клинических практических рекомендациях KDIGO по ОПП. (Нет степени)

**Потребление белка**

3.1.13: Мы предлагаем уменьшить потребление белка до 0,8 г/кг массы тела в сутки у взрослых пациентов с сахарным диабетом (2C) или без диабета (2B) и СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (категории СКФ С4-С5) с проведением соответствующего обучения больных.

3.1.14: Мы предлагаем избегать употребления большого количества белка (>1,3 г/кг массы тела в сутки) у взрослых пациентов с ХБП и риском прогрессирования. (2C)

**Контроль гликемии**

3.1.15: Мы рекомендуем поддерживать целевые показатели гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) на уровне 7,0% (53 ммоль/моль), для предотвращения или торможения прогрессирования микрососудистых осложнений сахарного диабета, в том числе диабетического поражения почек. (1A)

3.1.16: Мы не рекомендуем добиваться снижения целевого HbA<sub>1c</sub> <7,0% (53 ммоль/моль) у пациентов с риском развития гипогликемии. (1B)

3.1.17: Мы предлагаем установить уровень целевого HbA<sub>1c</sub> выше 7,0% (53 ммоль/моль) у пациентов с сопутствующими заболеваниями или ограниченной ожидаемой продолжительностью жизни и риском гипогликемии. (2C)

3.1.18: У пациентов с ХБП и диабетом контроль гликемии должен быть частью многофакторной стратегии вмешательств, направленных на контроль артериального давления и сердечно-сосудистого риска, с более активным применением ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина, статинов и антиагрегантов при наличии клинических показаний. (Нет степени)

**Потребление соли**

3.1.19: Мы рекомендуем снизить потребление соли до <90 ммоль/сут (<2 г/сут) натрия (соответствует 5 г натрия хлорида) у взрослых при отсутствии противопоказаний (см. Обоснование). (1C)

3.1.19.1: Мы рекомендуем ограничить потребление натрия у детей с ХБП, страдающих артериальной гипертензией (систолическое и/или диастолическое АД >95-го перцентиля) или предгипертензией (систолическое и/или диастолическое АД >90-го перцентиля и <95-го перцентиля), в соответствии с рекомендуемыми нормами суточного потребления с учетом возраста. (1C)

3.1.19.2: Мы рекомендуем дополнительное свободное потребление воды и дополнительное потребление натрия детям с ХБП и полиурией во избежание хронической гиповолемии и для обеспечения нормального развития. (1C)

**Гиперурикемия**

3.1.20: Недостаточно доказательств за или против использования с целью торможения прогрессирования ХБП средств, снижающих концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови у пациентов с ХБП и как симптоматической, так и бессимптомной гиперурикемией. (Нет степени)

**Образ жизни**

3.1.21: Мы рекомендуем призывать пациентов с ХБП к физической активности с учетом состояния сердечно-сосудистой системы и переносимости (как минимум по 30 минут 5 раз в неделю), к достижению здорового веса (ИМТ 20-25 кг/м<sup>2</sup> в зависимости от специфических демографических показателей в разных странах), и к отказу от курения. (1D)

### *Дополнительные рекомендации по питанию*

3.1.22: Мы рекомендуем оказывать пациентам с ХБП экспертную консультативную помощь по вопросам питания и предоставлять информацию в контексте образовательных программ с учетом тяжести ХБП и потребности в коррекции потребления соли, фосфатов, калия и белка (при наличии показаний). (1B)

## **3.2: ОСЛОЖНЕНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ СО СНИЖЕНИЕМ ФУНКЦИИ ПОЧЕК**

### *Определение и установление наличия анемии при ХБП*

3.2.1: У взрослых и детей старше 15 лет с ХБП анемия диагностируется при концентрации Hb <13,0 г/дл (<130 г/л) у мужчин и <12,0 г/дл (<120 г/л) у женщин. (Нет степени)

3.2.2: У детей с ХБП анемия диагностируется при концентрации гемоглобина <11,0 г/дл (<110 г/л) в возрасте 0,5-5 лет; <11,5 г/дл (115 г/л) в возрасте 5-12 лет; и <12,0 г/дл (120 г/л) в возрасте 12-15 лет. (Нет степени)

### *Обследование на анемию у пациентов с ХБП*

3.2.3: Для выявления анемии у пациентов с ХБП необходимо измерять концентрацию Hb (Нет степени):

- у лиц с СКФ  $\geq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (категории СКФ С1-С2) – при наличии клинических показаний;
- у лиц с СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (категории СКФ С3a-С3b) – как минимум ежегодно;
- у лиц с СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (категории СКФ С4-С5) – как минимум два раза в год.

## **3.3: МИНЕРАЛЬНЫЕ И КОСТНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ХБП, ВКЛЮЧАЯ ОТКЛОНЕНИЯ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ**

3.3.1: Мы рекомендуем измерять уровни кальция, фосфора, ПТГ и щелочной фосфатазы в сыворотке у взрослых с СКФ <45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (категории СКФ С3b-С5) как минимум однократно, чтобы определить исходный уровень этих показателей и иметь возможность при необходимости использовать расчётные формулы. (1C)

3.3.2: Мы предлагаем не выполнять рутинное исследование минеральной плотности кости у пациентов с рСКФ <45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (категории СКФ С3b-С5), поскольку информация может быть неоднозначной или ошибочной. (2B)

3.3.3: У пациентов с СКФ <45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (категории СКФ С3b-С5) мы предлагаем поддерживать концентрацию фосфора в сыворотке крови в пределах нормальных значений в соответствии с референсными значениями местных лабораторий. (2C)

3.3.4: У пациентов с СКФ <45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (категории СКФ С3b-С5) оптимальные уровни ПТГ не установлены. Мы предлагаем пациентам с уровнем интактного ПТГ, превышающим верхнюю границу нормы, в первую очередь обследовать на наличие гиперфосфатемии, гипокальциемии и недостаточности витамина D. (2C)

### *Дополнительное назначение витамина D и бисфосфонатов у пациентов с ХБП*

3.3.5: Для снижения повышенной концентрации ПТГ у пациентов с ХБП, не получающих диализ, мы предлагаем не назначать в рутинной практике препараты витамина D или его аналоги при отсутствии подозреваемой или подтвержденной недостаточности витамина D. (2B)

3.3.6: Мы предлагаем не назначать бисфосфонаты пациентам с СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (категории СКФ С4-С5) без строгих клинических показаний. (2B)

## **3.4: АЦИДОЗ**

3.4.1: Для поддержания сывороточного бикарбоната в пределах нормальных значений мы предлагаем у пациентов с ХБП и концентрацией бикарбоната в сыворотке крови <22 ммоль/л проводить лечение с применением бикарбоната внутрь (при отсутствии противопоказаний). (2B)

## Глава 4: Другие осложнения ХБП: ССЗ, дозирование лекарственных средств, безопасность пациентов, инфекции, госпитализации, и оговорки, касающиеся диагностики осложнений ХБП

### 4.1: ХБП и ССЗ

- 4.1.1: Мы рекомендуем рассматривать всех пациентов с ХБП как лиц с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. (1A)
- 4.1.2: Мы рекомендуем, чтобы характер лечения, проводимого по поводу ишемической болезни сердца пациентам с ХБП, не был ограничен в связи с наличием у них ХБП. (1A)
- 4.1.3: Мы предлагаем назначать антиагреганты взрослым пациентам с ХБП и риском атеросклеротических осложнений (при отсутствии повышенного риска кровотечений, который быть сопоставлен с возможными преимуществами в отношении ССЗ). (2B)
- 4.1.4: Мы предлагаем, чтобы объем терапии, назначаемой по поводу сердечной недостаточности пациентам с ХБП, был таким же, как и у лиц без ХБП. (2A)
- 4.1.5: У пациентов с ХБП и сердечной недостаточностью при любом увеличении объема терапии и/или клиническом ухудшении следует незамедлительно контролировать рСКФ и концентрацию калия в сыворотке крови. (Нет степени)

### 4.2: ОГОВОРКИ, КАСАЮЩИЕСЯ ИНТЕРПРЕТАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ВЫЯВЛЕНИЮ ССЗ У ПАЦИЕНТОВ С ХБП

*BNP/N-terminal-proBNP (NT-proBNP) – мозговой натрийуретический пептид/N-концевой прогормон мозгового натрийуретического пептида*

- 4.2.1: При диагностике сердечной недостаточности и оценке степени гидратации у пациентов с СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (категории СКФ С3а-С5) мы рекомендуем с осторожностью интерпретировать уровни BNP/NT-proBNP и учитывать СКФ. (1B)

#### *Тропонины*

- 4.2.2: При диагностике острого коронарного синдрома у пациентов с СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (категории СКФ С3а-С5) мы рекомендуем с осторожностью интерпретировать концентрацию тропонина в сыворотке крови. (1B)

#### *Неинвазивные исследования*

- 4.2.3: Мы рекомендуем, чтобы пациентов с ХБП и жалобами на боли в грудной клетке обследовали по поводу болезней сердца и других заболеваний в соответствии с тем же местным стандартом, что и лиц без ХБП (и последующее лечение следует начинать по такому же принципу). (1B)
- 4.2.4: Мы предлагаем, чтобы клиницисты ознакомились с ограничениями, касающимися неинвазивных исследований состояния сердечно-сосудистой системы (например, ЭКГ с нагрузкой, сцинтиграфии миокарда, эхокардиографии и др.) у взрослых с ХБП и интерпретировали результаты соответствующим образом. (2B)

### 4.3: ХБП И ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ

- 4.3.1: Мы рекомендуем регулярно проводить обследование с целью выявления признаков поражения периферических артерий у взрослых пациентов с ХБП и использовать общепринятую тактику лечения. (1B)
- 4.3.2: Мы предлагаем регулярно проводить обследование состояния стоп взрослым пациентам с ХБП и сахарным диабетом. (2A)

### 4.4: МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ХБП

- 4.4.1: Мы рекомендуем лицам, назначающим лечение, учитывать СКФ при определении дозы препарата. (1A)

- 4.4.2: Когда требуется особая точность при определении дозы препарата (из-за узкого терапевтического или токсического диапазона) и/или расчетные показатели могут быть недостоверными (например, при низкой мышечной массе), мы рекомендуем использовать методы, основанные на концентрации цистатина С, или прямое измерение СКФ. (1С)
- 4.4.3: Мы рекомендуем временно отменить потенциально нефротоксические и экскретируемые почками препараты у лиц с СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (категории СКФ С3а-С5) при серьезных интеркуррентных заболеваниях, увеличивающих риск ОПП. Эта группа препаратов включает блокаторы РААС (в том числе, иАПФ, БРА, ингибиторы альдостерона, прямые ингибиторы ренина), диуретики, НПВП, метформин, литий и дигоксин и ряд других. (1С)
- 4.4.4: Мы рекомендуем взрослым пациентам с ХБП перед применением безрецептурных препаратов или белковых пищевых добавок посоветоваться с врачом или фармацевтом. (1В)
- 4.4.5: Мы рекомендуем не применять лекарственные средства растительного происхождения у пациентов с ХБП. (1В)
- 4.4.6: Мы рекомендуем продолжать терапию метформином у пациентов с СКФ ≥45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (категории СКФ С1-С3а); у лиц с СКФ 30-44 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (категория СКФ С3b) необходим пересмотр терапии, а при СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (категории СКФ С4-С5) терапию метформином следует прекратить. (1С)
- 4.4.7: Мы рекомендуем регулярно контролировать СКФ, электролиты и концентрации препаратов в крови у всех больных, получающих потенциально нефротоксические препараты, например, литий или ингибиторы кальцинейрина. (1А)
- 4.4.8: Пациентам с ХБП не должно быть отказано в лечении других заболеваний, например, злокачественных новообразований, но должна проводиться соответствующая коррекция доз цитотоксических препаратов в зависимости от СКФ. (Нет степени)

#### 4.5: ВИЗУАЛИЗИРУЮЩИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 4.5.1: Сопоставляйте риск развития острого нарушения функции почек, связанного с использованием контрастных веществ, с диагностической ценностью исследования и его возможным влиянием на тактику лечения. (Нет степени)

##### *Рентгеноконтрастные вещества*

- 4.5.2: Мы рекомендуем осуществлять ведение всех пациентов с СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (категории СКФ С3а-С5), которым проводятся плановые исследования с внутрисосудистым введением йодсодержащих рентгеноконтрастных веществ, согласно *Клиническим практическим рекомендациям KDIGO по острому почечному повреждению*, в том числе:
- избегать применения высокоосмолярных веществ (1В);
  - использовать минимально возможную дозу рентгеноконтрастного вещества (Нет степени);
  - отменить прием потенциально нефротоксических препаратов на период до и после процедуры (1С);
  - проводить адекватную гидратацию растворами хлорида натрия до, во время и после процедуры (1А);
  - измерить СКФ через 48-96 часов после процедуры (1С).

##### *Гадолиний-содержащие контрастные вещества*

- 4.5.3: Мы рекомендуем не использовать гадолиний-содержащие контрастные препараты у больных с СКФ <15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (категория СКФ С5), за исключением тех случаев, когда нет адекватных альтернативных методов исследования. (1В)
- 4.5.4: При необходимости введения гадолиний-содержащих контрастных препаратов больным с СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (категории СКФ С4-С5) мы предлагаем отдавать предпочтение макроциклическим хелатам. (2В)

##### *Препараты для подготовки кишечника*

- 4.5.5: Мы рекомендуем не использовать фосфат-содержащие препараты для подготовки кишечника у лиц с СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (категории СКФ С3а-С5) или у лиц с риском развития фосфатной нефропатии. (1А)

**4.6: ХБП И РИСК ИНФЕКЦИЙ, ОПП, ГОСПИТАЛИЗАЦИИ И СМЕРТИ***ХБП и риск инфекций*

- 4.6.1: Мы рекомендуем при отсутствии противопоказаний предлагать проведение ежегодной вакцинации против гриппа всем взрослым пациентам с ХБП. (1B)
- 4.6.2: Мы рекомендуем при отсутствии противопоказаний проводить вакцинацию поливалентной пневмококковой вакциной всем взрослым пациентам с рСКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (категории СКФ С4-С5) и пациентам с высоким риском пневмококковой инфекции (например, с нефротическим синдромом, сахарным диабетом или получающим иммуносупрессивную терапию). (1B)
- 4.6.3: Мы рекомендуем всем взрослым пациентам с ХБП, проходившим противопневмококковую вакцинацию, проводить ревакцинацию через 5 лет. (1B)
- 4.6.4: Мы рекомендуем проводить вакцинацию против гепатита В с подтверждением формирования иммунитета соответствующими серологическими исследованиями всем взрослым пациентам с высоким риском прогрессирования ХБП и СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (категории СКФ С4-С5). (1B)
- 4.6.5: При обсуждении возможности применения живых вакцин следует учитывать иммунный статус пациента, и вакцинация должна проводиться в строгом соответствии рекомендациям официальных или правительственных органов. (Нет степени)
- 4.6.6: Схемы вакцинации детей должны соответствовать официальным международным и региональным рекомендациям для детей с ХБП. (Нет степени)

*ХБП и риск ОПП*

- 4.6.7: Мы рекомендуем всех пациентов с ХБП рассматривать как имеющих повышенный риск ОПП. (1A)
- 4.6.7.1: При лечении пациентов с ХБП с риском развития ОПП во время интеркуррентных заболеваний или при проведении исследований и процедур, при которых возрастает риск ОПП, необходимо следовать рекомендациям, подробно описанным в Клинических практических рекомендациях KDIGO по ОПП. (Нет степени)

*ХБП и риск госпитализации и смерти*

- 4.6.8: Для оптимизации амбулаторного лечения пациентов с ХБП и снижения риска госпитализаций должны быть разработаны программы лечения ХБП. (Нет степени)
- 4.6.9: Вмешательства по снижению частоты госпитализаций и смертности у пациентов с ХБП должны быть нацелены на лечение ассоциированных коморбидных состояний и в особенности сердечно-сосудистых заболеваний. (Нет степени)

## Глава 5: Направление к специалистам и модели оказания помощи

**5.1: НАПРАВЛЕНИЕ К СПЕЦИАЛИСТУ**

- 5.1.1: Мы рекомендуем направлять пациентов с ХБП к специалистам службы нефрологической помощи в следующих ситуациях (1B):
- при развитии ОПП или внезапном и неуклонном снижении СКФ;
  - при СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (категории СКФ С4-С5)\*;
  - при персистировании выраженной альбуминурии (Ал/Кр ≥300 мг/г [≥30 мг/ммоль] или СЭА ≥300 мг/сут, что примерно соответствует ОБ/Кр ≥500 мг/г [≥50 мг/ммоль] или СЭБ ≥500 мг/сут);
  - при прогрессировании ХБП (определение см. в Рекомендации 2.1.3);
  - при появлении и персистировании в моче эритроцитарных цилиндров, эритроцитов, в количестве >20 в п/зр, причина которого неизвестна;
  - при ХБП с гипертензией, рефрактерной к приему 4-х и более антигипертензивных препаратов;

- при стойком отклонении от нормы концентрации калия в крови;
- при рецидивирующем нефролитиазе или большом количестве конкрементов в почках;
- при наследственных заболеваниях почек.

**5.1.2: Мы рекомендуем своевременно направлять к специалисту для планирования заместительной почечной терапии (ЗПТ) пациентов с прогрессирующей ХБП, у которых рассчитанный с помощью валидированных калькуляторов риск наступления тХПН в течение года составляет 10-20% и более<sup>†</sup>. (1B)**

\* Если это изолированное стабильное отклонение, формальное направление (т.е. формальная консультация и постоянное наблюдение) может не требоваться, для обеспечения качественной помощи может быть достаточно только совета специалиста. Это зависит от системы здравоохранения.

<sup>†</sup> Цель – избежать позднего направления, определяемого как направление в специальную службу менее чем за год до начала ЗПТ.

Руководство по частоте мониторингования (количество раз в год) в зависимости от категории СКФ и альбуминурии				Категории персистирующей альбуминурии Характеристика и уровень		
				A1	A2	A3
				Нормальная или незначительно повышена	Умеренно повышена	Резко повышена
				<30 мг/г <3 мг/ммоль	30-300 мг/г 3-30 мг/ммоль	>300 мг/г >30 мг/ммоль
Категории СКФ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) Характеристика и уровень	C1	Нормальная или высокая	≥90		Наблюдать	Направлять*
	C2	Незначительно снижена	60-89		Наблюдать	Направлять*
	C3a	Умеренно снижена	45-59	Наблюдать	Наблюдать	Направлять
	C3b	Существенно снижена	30-44	Наблюдать	Наблюдать	Направлять
	C4	Резко снижена	15-29	Направлять*	Направлять*	Направлять
	C5	Почечная недостаточность	<15	Направлять	Направлять	Направлять

Решение о направлении принимают в зависимости от категории СКФ и альбуминурии. \* Направляющие пациентов врачи, возможно, (в зависимости от местных правил организации мониторинга или направления пациентов) пожелают проконсультироваться с нефрологической службой.

## 5.2: ОКАЗАНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ ХБП

**5.2.1: Мы предлагаем осуществлять наблюдение и лечение пациентов с прогрессирующей ХБП в условиях многопрофильного лечебного учреждения. (2B)**

**5.2.2: Мультидисциплинарная команда должна обеспечивать возможность обучения, консультаций по питанию и по особенностям различных видов ЗПТ, иметь службу трансплантации и формирования сосудистого доступа, а также предоставлять этическую, психологическую и социальную поддержку. (Нет степени)**

## 5.3: ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВРЕМЕНИ НАЧАЛА ЗПТ

**5.3.1: Мы предлагаем начинать диализную терапию в следующих ситуациях: наличие симптомов или признаков почечной недостаточности (серозит, нарушения кислотно-основного состояния или электролитные нарушения, кожный зуд); невозможность контролировать водный баланс или АД; прогрессирующее ухудшение нутритивного статуса, рефрактерное к коррекции питания; наличие когнитивных нарушений. Это часто (но не всегда) происходит при СКФ в пределах 5-10 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. (2B)**

- 5.3.2: Вопрос о преэмптивной трансплантации почки от живого донора у взрослых следует рассматривать при СКФ  $<20$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и доказанной прогрессирующей и необратимой ХБП в течение предшествующих 6-12 месяцев. *(Нет степени)*

#### 5.4: СХЕМА И ПРОВЕДЕНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ

- 5.4.1: Консервативное лечение должно быть доступно для пациентов, которые решили отказаться от ЗПТ, и оно должно поддерживаться программами комплексной терапии. *(Нет степени)*
- 5.4.2: Все программы ведения ХБП и поставщики медицинских услуг должны быть способны обеспечить заблаговременное планирование профессионального ухода за больными, которым требуется пожизненный уход – в том числе лицам, получающим консервативную терапию. *(Нет степени)*
- 5.4.3: Координированное осуществление пожизненного ухода должно быть доступно больным и их семьям на первичном или специализированном уровне в зависимости от местных установленных порядков. *(Нет степени)*
- 5.4.4: Программы комплексной консервативной терапии должны включать протоколы по облегчению симптомов и боли, психологическую поддержку, духовное попечительство и помощь умирающим больным и их семьям (в домашних условиях, в хосписе или в стационаре), с последующим оказанием поддержки (с учетом культурных обычаев) при потере близких. *(Нет степени)*

## Введение: причины обновления рекомендаций и общий контекст

### *Обоснование пересмотра рекомендаций по определению, оценке, классификации и стратификации ХБП с точки зрения международных перспектив*

В 2002 г. созданная в США Инициатива по улучшению качества исходов заболеваний почек (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, KDOQI) опубликовала рекомендации по определению, классификации и оценке хронической болезни почек (ХБП). В рекомендациях предлагались единое определение ХБП и система стадирования<sup>1</sup>, и описывались связанные с измерением функции почек проблемы, которые ранее не были четко определены на клиническом уровне. Эта публикация коренным образом изменила как саму концепцию ХБП, так и подходы к ее ведению, она стала стимулом к важным исследованиям и активным дискуссиям и повлияла на общественную политику и лабораторную практику. Проведенные исследования привели к новым открытиям, потребовавшим оценки в современном контексте, а также представили доказательства, послужившие стимулом к пересмотру рекомендаций по определению, диагностике, стадированию и лечению ХБП, и способствовали повышению качества помощи, оказываемой пациентам на ранних стадиях ХБП. Ряд международных проблемных конференций, проведенных под руководством KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes – Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек) позволил очертить область задач для международного пересмотра. Проблемные конференции

1. способствовали повсеместному внедрению определения и классификации ХБП, выявили наиболее сомнительные аспекты и разработали план совместных исследований с целью улучшения доказательной базы и облегчения внедрения (ноябрь 2004).
2. дали оценку определению и классификации ХБП с точки зрения общих перспектив здравоохранения (октябрь 2006).
3. Критически оценили определение и классификацию ХБП на основании данных о прогнозе для пациентов, полученных в результате уникальной совместной научно-исследовательской работы по изучению прогноза (октябрь 2009).

Принимая во внимание *международный* интерес к пониманию и улучшению прогноза у пациентов с заболеваниями почек, а также огромное количество данных, накопленных с 2002 года, назрела потребность в анализе, пересмотре и обновлении первоначальных рекомендаций KDOQI (2002).

Опубликовано большое количество работ, наглядно свидетельствовавших о риске неблагоприятных

последствий и исходов при экскреции альбумина (ЭА) >30 мг/сут и/или скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (категория СКФ С3а-С5) независимо от причины и длительности снижения функции почек. Описание взаимосвязи между СКФ, альбуминурией и прогнозом существенно обогатило представления о ХБП во многих популяциях.<sup>2-5</sup> Широкое повсеместное использование отношения альбумин/креатинин (Ал/Кр) в моче и тест-полосок для выявления повышенного уровня альбуминурии в сочетании с определением расчетной СКФ (рСКФ) упростило выявление лиц с ХБП. Тем не менее, само по себе повышение уровня альбуминурии или само по себе снижение СКФ не всегда указывают на необходимость направления к специалисту. Отдельные клиницисты и системы здравоохранения в целом пока еще приспосабливаются к повышенной «выявляемости» ХБП, поэтому необходимы рекомендации по соответствующей стратификации риска и модифицированным алгоритмам действия в различных подгруппах, особенно в аспекте дополнительного обследования, направления к специалистам и лечения.

*Цель этого руководства – уточнить определение и классификацию ХБП и разработать соответствующие рекомендации по лечению и оказанию помощи пациентам с ХБП. Кроме того, мы предлагаем концептуальную схему, которая должна способствовать развитию обширных совместных исследований в следующем десятилетии и предоставить данные для будущих рекомендаций.*

### **Заболевания почек – важная общемировая проблема**

Болезнь почек определяется как нарушения структуры или функции почек, которые могут возникнуть внезапно и либо разрешиться, либо стать хроническим, и оказывают влияние на здоровье человека. ХБП – общее понятие, включающее разные заболевания, при которых изменяется структура и функция почек и наблюдаются различные клинические проявления, в той или иной мере связанные с причиной, тяжестью поражения и скоростью прогрессирования. Концепция ХБП возникла после обнаружения влияния на здоровье человека нарушений структуры и функции почек при самой различной степени их тяжести.<sup>1</sup> Польза этой концепции заключается в том, что выявление ХБП будет иметь значение для больных и оказываемой им помощи. Почечная недостаточность традиционно считается наиболее серьезным исходом ХБП. Симптомы, как правило, обусловлены осложнениями снижения функции почек, и в тяжелых случаях методом лечения может быть только диализ или трансплантация. Заболевания почек на ранних стадиях часто протекают бес-



**Рисунок 1 | Концептуальная модель ХБП. Непрерывная схема развития, прогрессирования, развития осложнений ХБП и стратегии улучшения исходов.** Горизонтальными стрелками между кругами представлены этапы развития, прогрессирования и ремиссии ХБП. Направленные влево горизонтальные стрелки означают, что ремиссия развивается реже, чем прогрессирование. Диагональные стрелки представляют возникновение осложнений ХБП, включая токсичность препаратов, эндокринные и метаболические осложнения, сердечно-сосудистые заболевания и другие инфекции, когнитивные нарушения, ослабленность. При осуществлении вмешательств, проводимых для профилактики или лечения заболевания, также могут возникать осложнения. ХБП – хроническая болезнь почек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ПУ – пожизненный уход и/или консервативное лечение; ХБП – хроническая болезнь почек.

Приводится с изменениями из: Levey AS, Stevens LA, Coresh J.<sup>6</sup> Conceptual model of CKD: applications and implications. *Am J Kidney Dis.* 2009;53:S4-16, с разрешения Национального Почечного фонда США (National Kidney Foundation); адрес <http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/0272-6386/PIIS0272638608017186.pdf>

симптомно, выявляются при обследовании по поводу сопутствующих заболеваний и могут быть обратимыми. Быстро прогрессирующие заболевания могут привести к почечной недостаточности в течение нескольких месяцев, но большинство заболеваний развиваются десятилетиями и у некоторых больных не прогрессируют в течение длительного времени.

На рисунке 1 представлена концептуальная модель развития, прогрессирования и исходов ХБП.<sup>1-6</sup> Модель включает предшествующие заболевания и состояния, ассоциированные с повышенным риском развития ХБП, стадии заболевания и осложнения, в том числе смерть. Риски развития ХБП можно разделить на две категории: предрасположенность к заболеванию почек вследствие социально-демографических и генетических факторов, или воздействие факторов, способных вызывать заболевание почек. Нарушения структуры почек (повреждение) обычно предшествуют нарушениям функции. Исходами ХБП может быть прогрессирование (показано горизонтальными стрелками), развитие осложнений (показаны диагональными стрелками) или то и другое.

Несмотря на то, что диализ или трансплантации почки для лечения хронической почечной недостаточности требуются только 1% пациентов с ХБП, последняя остается хроническим заболеванием, требующим наибольших затрат и значительно сокращающим продолжительность жизни. Расходы на диализ

и трансплантацию поглощают несоизмерные суммы из бюджетов здравоохранения во всех странах (5% годового бюджета расходуется на менее чем 1% популяции). Неумение распознавать ХБП приводит к недооценке ее последствий и осложнений, позднему направлению пациентов с далеко зашедшей ХБП к специалистам, и в результате – к худшим исходам заместительной почечной терапии (ЗПТ). Кроме того, растет число доказательств, что у пациентов с ХБП повышен риск острого повреждения почек (ОПП), которое также ассоциировано с неблагоприятными исходами и может ускорять прогрессирование ХБП. Следовательно, выявление ХБП на ранних стадиях, проведение соответствующей терапии и раннее направление к нефрологу тех пациентов, которым необходима специализированная медицинская помощь, должно быть выгодным как с экономической, так и с клинической точки зрения.

В странах, где доступ к диализу и трансплантации может быть ограничен или невозможен, окончательным исходом прогрессирования ХБП является смерть. Следовательно, раннее выявление ХБП имеет большое значение повсеместно, независимо от доступности диализа и трансплантации, поскольку торможение и профилактика прогрессирования дает возможность сохранить здоровье и жизнь с меньшими затратами, чем расходы на проведение ЗПТ. Несмотря на то, что причины ХПН в разных странах отличаются (и в процентном соотношении и в абсо-

лютных величинах), доля лиц со значимыми предрасполагающими к развитию ХБП факторами, например, сахарным диабетом, с угрожающей скоростью растет во всем мире (как в развитых, так и в развивающихся странах).

Осложнения ХБП поражают все органы и системы. Почечная недостаточность приводит к появлению широко известных симптомов уремии. Менее тяжелая ХБП признана независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и других состояний (например, инфекций или функциональных и когнитивных нарушений), часто встречающихся у лиц пожилого возраста. Кроме того, ХБП ассоциирована с повышенным риском развития нежелательных эффектов при назначении лекарственных препаратов, внутрисосудистом введении рентгеноконтрастных средств и оперативных вмешательствах. Все эти осложнения в свою очередь ассоциированы высокой заболеваемостью, смертностью и высокой стоимостью лечения. Если ХБП диагностирована на ранней стадии, с помощью соответствующих вмешательств можно отсрочить и даже предотвратить развитие сопутствующих осложнений и прогрессирование почечной недостаточности. Регулярное обследование групп высокого риска: пациентов с сахарным диабетом, артериальной гипертензией (АГ), ССЗ, аномалиями строения мочевых путей, системными заболеваниями с потенциальным вовлечением почек (например, системной красной волчанкой), наличием почечной недостаточности в семейном анамнезе, врожденными болезнями почек, а также больных пожилого возраста, пациентов, получающих потенциально нефротоксические препараты, или лиц, у которых при случайных обследованиях выявлена гематурия или протеинурия – способствует ранней диагностике поражения почек, позволяя тем самым применить соответствующие доступные вмешательства на ранней стадии, а также испытывать новейшие вмешательства с потенциальными дополнительными преимуществами.

Факторы, ассоциированные с прогрессированием ХБП и повышенным риском развития ССЗ, в значительной степени совпадают. Следовательно, ориентация на модифицируемые факторы риска позволит и снизить риск ССЗ у лиц с ХБП и затормозить прогрессирование ХБП до терминальной почечной недостаточности (тХПН). Существуют надежные доказательства в пользу того, что блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), являющаяся общепринятой стратегией по снижению артериального давления (АД), более эффективна в отношении снижения риска поражения почек и ССЗ при наличии альбуминурии.

*Разработка рекомендаций для поставщиков медицинских услуг позволит повысить качество помощи, оказываемой пациентам с заболеваниями почек. Мы надеемся, что этот документ послужит стимулом к разработке программ стратегических исследований в области фунда-*

*ментальной науки, междисциплинарных взаимодействий, клинических проявлений и исходов лечения.*

### **Краткое резюме: что вошло и что не вошло в данное руководство**

1. В руководстве представлен передовой опыт и основанные на доказательствах рекомендации по оценке и подходам к лечению ХБП.
  - a. Целевая популяция – все пациенты с ХБП, которым не проводится ЗПП (т.е. больные, не получающие диализную терапию и не являющиеся реципиентами почечного трансплантата).
  - b. Целевая популяция включает взрослых и детей. Рекомендации охватывают всех пациентов с ХБП: от детей до лиц пожилого возраста, которые образуют важные подгруппы. Рекомендации подчеркивают, с учетом доказательной базы, насущные проблемы, касающиеся крайних возрастов – в особенности в отношении вопросов внедрения и лечения. Если рекомендации окажутся неприемлемыми для детей, то будут сформулированы положения соответствующего содержания. Освещение всех проблем, связанных с ХБП у детей, выходит за рамки этих рекомендаций, учитывая неоднородный состав этой группы, включающей период от новорожденности до позднего подросткового возраста с определенными физиологическими различиями внутри каждой группы. При необходимости специфические доказательства и обоснования будут четко изложены в каждом разделе.
  - c. Целевое заболевание – ХБП любой (или неизвестной) этиологии. Настоятельно рекомендуется устанавливать причину ХБП, поскольку с одной стороны может потребоваться коррекция терапии в соответствии с этиологией, а с другой стороны – этиология влияет на прогноз и относительную значимость факторов риска, ассоциированных с ХБП. Полный список возможных причин создать практически невозможно, а подробные рекомендации по диагностике специфических причин ХБП выходят за рамки этого документа (будут указаны ссылки на другие соответствующие источники). Мы рассмотрим, однако, как знание этиологии (причины) ХБП у отдельного пациента может повлиять на оценку прогноза и лечение.
  - d. Целевая аудитория включает нефрологов, терапевтов (специалистов первичного звена), других специалистов (например, кардиологов, диабетологов и др.), клинических фармацевтов и других медицинских работников, оказывающих помощь взрослым и детям с ХБП. Кроме того, ожидается, что рекомендации будут подходить для использования в общественной политике и других сферах, имеющих отношение к здравоохранению.

- e. Будучи общими рекомендациями, они предназначены для применения в разных медицинских учреждениях, но их полное внедрение неизбежно зависит от ресурсов здравоохранения, которые не везде доступны. Мы это открыто признаем и обсуждаем в некоторых разделах данных рекомендаций.
  - f. Целевые медицинские учреждения включают учреждения первичного, вторичного и третичного уровня оказания медицинской помощи.
2. В руководстве будет представлена информация, советы и обучающие материалы по диагностике и ведению ХБП как для пациентов с ХБП (в аспекте оказания самопомощи), так для лиц, ухаживающих за больными с ХБП. Во избежание перегруженности и возможной утраты актуальности мы просим читателей обратиться к существующим рекомендациям KDIGO по лечению анемии, костных и метаболических нарушений, артериальной гипертензии, ОПП, гепатита С, липидных нарушений, гломерулонефрита (ГН) и другим соответствующим рекомендациям.
  3. В руководстве будет предложен проект подхода к оказанию помощи при ХБП в международном контексте. Но поскольку предложенные рекомендации будут уязвимы в отношении проблем, связанных с этническими и географическими аспектами, ожидается, что потребуются последующая региональная адаптация для специфических систем здравоохранения или обстоятельств.
  4. Рекомендации по проведению научных исследований изложены в общих чертах, чтобы определить рамки для текущих исследовательских задач в международном сообществе. Мы попытались определить важные исследовательские вопросы, требующие ответа. Выявляя пробелы в знаниях, читатель сможет лучше определять методологию, характеристики популяций и давать оценку исходов релевантности при изучении проектов в будущем.
4. Ведение беременности у женщин с ХБП или при развитии заболеваний почек во время беременности.
  5. Подробное описание лечения эндокринных и метаболических осложнений ХБП. Эти вопросы всесторонне рассмотрены в Клинических практических рекомендациях KDIGO по минеральным и костным нарушениям,<sup>9</sup> лечению артериальной гипертензии<sup>10</sup> и анемии.<sup>11</sup>
  6. Подробное описание лечения ССЗ и факторов риска ССЗ при ХБП. Оно представлено в недавних публикациях KDIGO.<sup>12</sup>
  7. Дозирование лекарственных средств при ХБП. Эта тема обсуждалась в недавней публикации KDIGO.<sup>13</sup>
  8. Подробное описание источников финансирования и препятствий к внедрению выходит за рамки данных рекомендаций. Благодаря международному характеру вариабельность этих аспектов в различных странах, регионах и даже в зависимости от юрисдикции обширна. Мы рассматриваем отдельные комментарии, полученные со всего мира, чтобы наиболее полно осветить эти аспекты.

#### Краткий обзор методологии

В состав Рабочей группы вошли специалисты по заболеваниям почек, терапевты, диabetологи, эпидемиологи, фармакологи и администраторы из разных стран мира, а также профессиональная Группа по сбору и анализу доказательств, которая обеспечила поддержку и методическую помощь. Подробно информация об используемых Группой по сбору и анализу доказательств методах, а также проведенном систематическом поиске по темам, определенным членами Рабочей группы, изложена в главе «Методы, используемые при разработке рекомендаций» (с этим разделом при необходимости можно ознакомиться в оригинальной англоязычной версии – прим. ред.).

Сформулированные здесь рекомендации и положения будут полезны как при оказании помощи, так и при определении направлений исследований в следующем десятилетии. Важно отметить, мы ожидаем, что обновленная классификация и концепция стратификации риска подтвердят необходимость исследований и проведение испытаний, целью которых будет изучение методов лечения по улучшению исходов у больных.

**Оценка утверждений и формулировки.** Методы формулировки рекомендаций основаны на модифицированной системе присвоения степеней GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation); слово «рекомендуется» используется, если совокупность доказательств подтверждает мнение, что большинство больных получили пользу от внедрения этой рекомендации. Слово «предлагается» используется, когда совокупность доказательств подтверждает мнение, что внедрение этой рекомендации принесет пользу некоторым больным,

#### Темы, которые не были освещены

*Этот документ не должен заменить подготовку и обучение нефрологии или служить руководством по нефрологии, поскольку не содержит всей необходимой для этого информации.*

Следовательно, некоторые специфические вопросы не обсуждаются. Например, не обсуждаются:

1. Обследование и лечение лиц, получающих ЗПТ (лечение почечной недостаточности с помощью диализной терапии или трансплантации почек).
2. Специфические подходы к диагностике ОПП и других острых заболеваний почек. Эта тема подробно рассматривается в *Клинических практических рекомендациях KDIGO по острому почечному повреждению*.<sup>7</sup>
3. Диагностика или лечение специфических причин ХБП, включая ГН.<sup>8</sup>

Таблица 1 | Номенклатура и описание оценки степени рекомендаций

Степень*	Вывод		
	Для пациентов	Для клиницистов	Организация здравоохранения
<b>Уровень 1</b> «Мы рекомендуем»	Большинство людей в Вашей ситуации согласятся с рекомендуемыми действиями, и только меньшинство – не согласятся.	Большинство пациентов должны получать рекомендуемое лечение.	Рекомендация может быть оценена как потенциальная база для разработки инструкций и оценки критериев качества.
<b>Уровень 2</b> «Мы предлагаем»	Большинство людей в Вашей ситуации согласятся с рекомендуемыми действиями, но многие не согласятся.	Различные варианты могут подойти разным пациентам. Каждому пациенту следует помочь принять решение о лечении в соответствии с его предпочтениями.	Рекомендация может потребовать длительного обсуждения с привлечением заинтересованных сторон, прежде чем будут разработаны инструкции.

\* Дополнительная категория «нет степени» обычно используется для рекомендаций, основанных на здравом смысле, или указывается для случаев, когда содержание рекомендации не позволяет адекватно использовать доказательность. Типичным примером являются рекомендации по мониторингованию, консультациям и направлениям к другим специалистам. Рекомендации без степени обычно даются в виде декларативных утверждений, однако при этом не следует думать, что они сильнее, чем рекомендации уровня 1 и 2.

но для адаптации этой рекомендации к практике необходимо учитывать особенности пациентов, врачей и систем здравоохранения. Кроме того, есть рекомендации без степени, многие из которых отражают основные практические положения или содержат образовательные аспекты (Таблица 1). В конечном счете, они представлены здесь как рекомендации без степени, чтобы их не упустили из виду те, кто стремится лучше разобраться в проблеме.

Значительная часть формулировок в этих рекомендациях оценены как «без степени», поскольку система присвоения степеней наиболее подходит для положений о вмешательствах. Международная система GRADE предусматривает такие утверждения, отражающие скорее общие соображения и отношение к вопросу, а не специфические действия. Присвоить степень описательным формулировкам по выявлению, классификации и определению состояния ХБП невозможно. Поскольку сравнительных исследований различных методов оценки или моделей оказания помощи мало, эти положения также трудно оценить. Таким образом, оценка специфических утверждений предназначена для вмешательств или альтернативных диагностических методов исследования, для которых имеется значительная доказательная база.

**Учет пользы для здоровья, побочных эффектов и рисков.** Эти аспекты рассматривались при формулировке рекомендаций, но с учетом недостаточного количества данных по многим рассматриваемым вопросам, они менее последовательны, чем хотелось бы

Рабочей группе. Мы рассматриваем это как основные направления научно-исследовательской работы и дальнейших исследований, которые предоставят информацию для будущих пересмотров.

**Процесс подготовки к публикации.** Как и при разработке других рекомендаций KDIGO, здесь был использован двухступенчатый процесс. Он включал рецензирование, проводимое Советом директоров, имеющих обратную связь с председателями Рабочей группы, и последующие пересмотры документа. Затем проводилось общественное рецензирование, в котором участвовали лидеры мнений из международных сообществ, организаций и отдельных лиц. Макет документа был разослан в общей сложности 2320 внешним рецензентам, 293 отзыва было получено и обобщено в виде таблицы. Комментарии были тщательно проанализированы и там, где необходимо, предложенные изменения были включены в окончательный документ. В интересах прозрачности Рабочая группа подготовила отдельные ответы на каждый комментарий, и они будут опубликованы на вебсайте KDIGO.

**Планируемый пересмотр.** В данный момент полный пересмотр рекомендаций официально не запланирован. Учитывая широту и глубину текущего представления в сочетании с результатами новых исследований, а также применения некоторых из этих рекомендаций, Рабочая группа рекомендовала пересматривать отдельные разделы этих рекомендаций каждые 3-5 лет по мере появления новых данных. Мы полагаем, что это будет более удобно для читателей.

# Глава 1: Определение и классификация ХБП

## 1.1: ОПРЕДЕЛЕНИЕ ХБП

**1.1.1: Под ХБП понимают нарушения структуры или функции почек, персистирующие более трех месяцев и оказывающие влияние на состояние здоровья (Таблица 2). (Нет степени)**

### ОБОСНОВАНИЕ

Определение ХБП в основном осталось без изменений, однако мы внесли уточнения в классификацию и стратификацию риска (как представлено ниже). Добавление фразы «оказывающие влияние на состояние здоровья» призвано отразить представление о том, что не все возможные многочисленные нарушения структуры и функции почек влияют на состояние здоровья индивидуума и, следовательно, должны учитываться при постановке диагноза ХБП.

Под повреждением почек подразумевают целый ряд выявляемых при клинико-лабораторном обследовании нарушений, которые могут быть недостаточно чувствительными и специфичными для установления причины заболевания, но могут предшествовать снижению функции почек (Таблица 2). При большинстве хронических заболеваний почек происходит одновременное снижение их выделительной, эндокринной и метаболической функций. СКФ – общепризнанный показатель, наиболее точно характеризующий функцию почек. СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> расценивают как снижение функции почек (Таблица 2), а СКФ <15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> соответствует терминальной почечной недостаточности. У больных ХБП может возникать ОПП, что ускоряет прогрессирование до терминальной почечной недостаточности.<sup>14</sup>

К осложнениям относят токсическое действие лекарственных средств, метаболические и эндокринные нарушения, повышенный риск ССЗ и ряд других недавно признанных осложнений, в том числе, инфекции, общее ослабление организма и когнитивные нарушения.<sup>15-18</sup> Осложнения могут возникнуть на любой стадии ХБП и часто приводят к летальному исходу даже при отсутствии прогрессирования почечной недостаточности. Кроме того, осложнения могут возникать как нежелательные эффекты вмешательств по профилактике или лечению основного заболевания и сопутствующих состояний.

### Критерии диагностики ХБП

*Терминология: в данном разделе в целях унификации даны определения специальных терминов и понятий. Кроме того, обосновано введение этих терминов.*

В Таблице 3 представлено обоснование критериев диагностики ХБП. Критерии диагностики ХБП объективны и могут быть выявлены с помощью простых лабораторных методов без установления причины заболевания, тем самым позволяя врачам различных специальностей (не нефрологам) и другим медицинским работникам диагностировать ХБП.

### Длительность >3 месяцев

Заболевания почек бывают острыми и хроническими. Мы четко, хотя и произвольно выбрали срок более 3 месяцев (>90 дней) в качестве критерия «хронической» болезни почек. Целесообразность введения определения «хроническая» связана с необходимостью дифференцировать ХБП от острых заболеваний почек (например, острого гломерулонефрита), включая и ОПП, имеющих иную этиологию и исходы и требующих иных видов вмешательства.<sup>7</sup> Мы не приводим здесь определения термина «острая болезнь почек» (ОБП), поскольку для точной дефиниции, на наш взгляд, не имеется достаточно доказательной базы.

Длительность поражения почек можно определить по медицинским документам или исходя из клинического контекста. Например, снижение функции почек или поражение почек в разгар острого заболевания (при отсутствии документально подтвержденного заболевания почек в анамнезе) можно расценить как ОПП. Выздоровление в течение нескольких дней или недель явилось бы подтверждением этого диагноза. Пациента с такими же проявлениями при отсутствии острого заболевания можно рассматривать как больного ХБП, а сохраняющаяся в дальнейшем симптоматика послужила бы подтверждением наличия ХБП. В обоих случаях для уточнения диагноза рекомендуется повторная оценка признаков повреждения и функции почек. Время проведения повторного обследования зависит от клинической ситуации: более раннее обследование показано больным с подозрением на ОПП, а более позднее – пациентам с подозрением на ХБП. Подробнее см. в Главе 1.4 «Обследование при ХБП».

**Обратимость.** Во многих случаях заболевания почек протекают бессимптомно вплоть до поздних стадий и распознаются только в тех случаях, когда являются хроническими. Большинство заболеваний, являющихся причиной ХБП, необратимы и характеризуются пожизненным течением, их лечение направлено на замедление прогрессирования почечной недостаточности. Тем не менее, понятие «хроническая» не является синонимом понятия «необратимая». В некоторых случаях ХБП полностью обратима (либо спонтанно, либо на фоне терапии), в других – лечение может вызвать частичный регресс

Таблица 2 | Критерии ХБП

Маркеры повреждения почек (один и более)	Альбинурия (СЗА $\geq$ 30 мг/сут; Ал/Кр $\geq$ 30 мг/г [ $\geq$ 3 мг/ммоль]) Изменения осадка мочи Электролитные и другие нарушения вследствие тубулопатий Гистологические изменения Структурные нарушения, выявленные с помощью визуализирующих методов обследования Трансплантация почки в анамнезе
Снижение СКФ	СКФ $<$ 60 мл/мин/1,73 м <sup>3</sup> (категории СКФ С3а-С5)

Сокращения: СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ХБП – хроническая болезнь почек.

Таблица 3 | Критерии определения ХБП<sup>19</sup>

Критерий	Комментарий
Длительность $>$ 3 месяцев (на основании документации или умозаключений)	Представление о длительности необходимо, чтобы дифференцировать хроническое заболевание почек от острого <ul style="list-style-type: none"> <li>Клиническая оценка предполагает возможность документального подтверждения или умозаключения о длительности</li> <li>Документальное подтверждение длительности обычно не указывается в эпидемиологических исследованиях</li> </ul>
СКФ $<$ 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (СКФ категории С3а-С5)	СКФ – наилучший общий показатель функции почек в норме и при заболевании <ul style="list-style-type: none"> <li>Нормальная СКФ у взрослых молодого возраста составляет примерно 125 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, СКФ <math>&lt;</math>15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (СКФ категории С5) расценивают как почечную недостаточность</li> <li>Снижение СКФ можно выявить с помощью современных формул для расчета СКФ на основании SCr или цистатина С, но не только по одному из этих показателей</li> <li>Снижение рСКФ можно подтвердить с помощью измерения СКФ (при необходимости)</li> </ul>
Повреждение почек, диагностируемое при наличии структурных или функциональных нарушений (помимо снижения СКФ)	Альбинурия как маркер повреждения почек (увеличения клубочковой проницаемости), экскреция альбумина с мочой $\geq$ 30 мг/сут примерно соответствует отношению Ал/Кр в моче $\geq$ 30 мг/г ( $\geq$ 3 мг/ммоль)* <ul style="list-style-type: none"> <li>Нормальное значение отношения Ал/Кр в моче у взрослых молодого возраста <math>&lt;</math>10 мг/г (<math>&lt;</math>1 мг/ммоль)</li> <li>Отношение Ал/Кр 30-300 мг/г (3-30 мг/ммоль; категория А2), обычно соответствовавшее «микроальбуминурии», в настоящее время определяют как «незначительное повышение»</li> <li>Отношение Ал/Кр <math>&gt;</math>300 мг/г (<math>&gt;</math>30 мг/ммоль; категория А3), как правило, соответствовало «макроальбуминурии», в настоящее время определяют как «выраженное увеличение»</li> <li>Отношение Ал/Кр <math>&gt;</math>2200 мг/г (220 мг/ммоль) может сочетаться с признаками и симптомами нефротического синдрома (например, гипоальбуминемией, отеками и гиперхолестеринемией)</li> <li>Пороговые значения при исследовании с помощью тест-полосок соответствуют результатам исследования «следы» или «+», в зависимости от концентрированности мочи</li> <li>Высокое значение отношения Ал/Кр можно подтвердить с помощью определения количества альбумина, экскретируемого с мочой за определенное время (скорость экскреции альбумина с мочой)</li> </ul> <p>Изменения осадка мочи как маркеры повреждения почек</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Изолированная микрогематурия (не определяющаяся визуально) с нарушением морфологии эритроцитов (анизоцитоз) при повреждении БМК</li> <li>Эритроцитарные цилиндры при пролиферативных формах гломерулонефритов</li> <li>Лейкоцитарные цилиндры при пиелонефрите или интерстициальном нефрите</li> <li>Овальные жировые тельца или жировые цилиндры при протеинурии</li> <li>Гранулярные цилиндры и клетки почечного канальцевого эпителия при многих паренхиматозных заболеваниях (неспецифические признаки)</li> </ul>

Таблица 3 | Продолжение

Критерий	Комментарий
	<p>Канальцевые дисфункции</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Почечный канальцевый ацидоз</li> <li>• Нефрогенный почечный несахарный диабет</li> <li>• Калий-пеническая почка</li> <li>• Магний-теряющая почка</li> <li>• Синдром Фанкони</li> <li>• «Неальбуминовая» протеинурия</li> <li>• Цистинурия</li> </ul> <p>Патологические нарушения, подтвержденные при гистологическом исследовании или предполагаемые (примеры причин)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Поражение клубочков (сахарный диабет, аутоиммунные заболевания, системные инфекции, лекарственные препараты, новообразования)</li> <li>• Поражение сосудов (атеросклероз, АГ, ишемия, васкулит, тромботическая микроангиопатия)</li> <li>• Тубулоинтерстициальное поражение (мочевые инфекции, камни, обструкция, лекарственная токсичность)</li> <li>• Кистозные и врожденные заболевания</li> </ul> <p>Структурные нарушения как маркеры повреждения почек, выявленные при визуализации (УЗИ, КТ и МРТ с контрастным усилением или без, изотопные методы, ангиография)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Поликистоз почек</li> <li>• Дисплазия почек</li> <li>• Гидронефроз вследствие обструкции</li> <li>• Сморщивание коркового слоя вследствие инфарктов, пиелонефрита или ассоциированное с пузырно-мочеточниковым рефлюксом</li> <li>• Наличие в почках объемных образований или увеличение размеров почек при инфильтративных заболеваниях</li> <li>• Стеноз почечной артерии</li> <li>• Маленькие и гиперэхогенные почки (часто наблюдаются при более выраженной ХБП, обусловленной многочисленными паренхиматозными заболеваниями)</li> </ul> <p>Наличие в анамнезе трансплантации почки</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• При биопсии почки у большинства реципиентов почечного трансплантата обнаруживают гистологические изменения даже при СКФ &gt;60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (СКФ категории C1-C2) и отношении Ал/Кр &lt;30 мг/г (&lt;3 мг/ммоль)</li> <li>• У реципиентов почечного трансплантата повышен риск смерти и почечной недостаточности по сравнению с популяциями пациентов без заболеваний почек</li> <li>• Реципиенты почечного трансплантата обычно получают узкоспециализированную помощь</li> </ul>

Сокращения: SCr – уровень креатинина в сыворотке крови; АГ – артериальная гипертензия; Ал/Кр – отношение альбумин/креатинин в моче; БМК – базальная мембрана клубочка; КТ – компьютерная томография; МРТ – магнитно-резонансная томография; ХБП – хроническая болезнь почек.

\* Для пересчета см. Таблицу 7, Глава 1

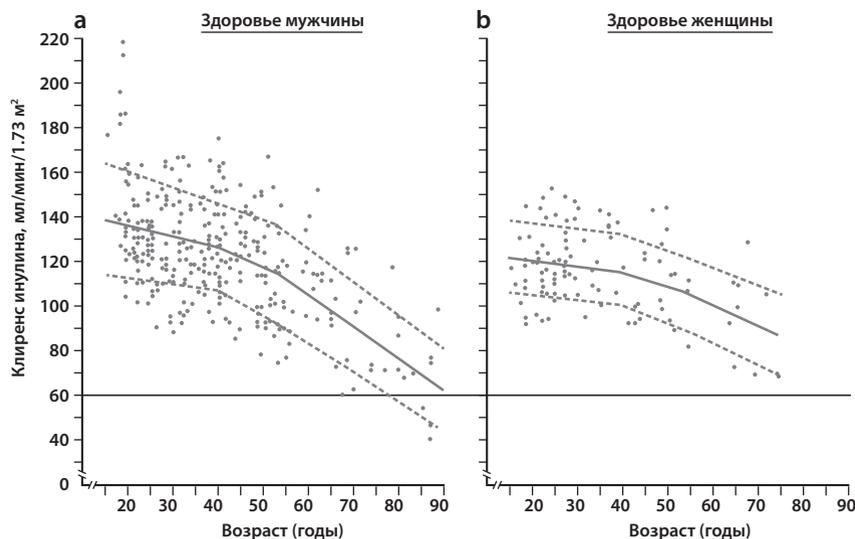
повреждения почек и улучшение их функции (например, иммуносупрессивная терапия при ГН). Даже терминальная почечная недостаточность обратима при выполнении трансплантации почки. Вследствие длительного (в большинстве случаев) течения ХБП больные часто переносят один и более эпизодов ОПН, «наслаивающихся» на ХБП.

### Снижение СКФ

Почки выполняют многочисленные функции, в том числе выделительную, эндокринную и метаболическую. СКФ является лишь одной из составляющих выделительной функции, но она широко признана как наиболее точный суммарный показатель почеч-

ной функции, так как обычно снижается при целом ряде структурных повреждений, и большинство других функций при ХБП снижается параллельно с СКФ.

Снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (категории СКФ C3a-C5), сохраняющееся в течение 3 и более месяцев, выбрано в качестве порогового значения для подтверждения ХБП. СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> составляет менее половины от нормального уровня СКФ у взрослых мужчин и женщин молодого возраста (примерно 125 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). На Рисунке 2 представлены значения СКФ по данным измерений, выполненных более 40 лет назад в разных возрастных группах у здоровых мужчин и женщин в США и странах Европы.<sup>20</sup> Снижение СКФ, связан-



**Рисунок 2 | Нормальные значения СКФ для разных возрастов.** СКФ представлена для мужчин (Панель а) и женщин (Панель б) различных возрастов, причем значения СКФ измеряют по мочевоому клиренсу инулина. Горизонтальной линией указано значение СКФ, равное 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (пороговое для определения ХБП). Сплошные линии представляют собой средние значения СКФ по десятилетиям возраста, а пунктирные линии – диапазоны в 1 СтО от среднего значения СКФ по десятилетиям возраста. СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СтО – стандартное отклонение; ХБП – хроническая болезнь почек. Приводится с разрешения, по: Wesson L.<sup>20</sup> Physiology of the Human Kidney. Grune & Stratton: New York, 1969.

ное с возрастом, наблюдалось как в лонгитудинальных, так и в срезовых исследованиях, но значительно варьировало среди отдельных индивидуумов в популяции.<sup>21</sup> Более современные данные, полученные у доноров почки, подтверждают эти общие тенденции.<sup>22,23</sup> Данные, касающиеся лиц не-европеоидного происхождения в США, Европе или в других странах ограничены, но они свидетельствуют о том, что нормальные значения для измеренной СКФ и ассоциированного с возрастом снижения не имеют существенных отличий.<sup>24-26</sup>

Снижение СКФ до уровня ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> может быть выявлено при рутинном лабораторном исследовании. Современные формулы для расчета СКФ (рСКФ), основанные на уровне сывороточного креатинина (СКр), но включающие и другие показатели, достаточно чувствительны для выявления соответствующего уровня измеренной СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.<sup>27</sup> Снижение рСКФ, рассчитанной на основании уровня СКр, при необходимости может быть подтверждено расчетом СКФ с помощью альтернативного маркера фильтрации (цистатина С) или непосредственного измерения СКФ.

При СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> риск осложнений ХБП выше, чем при сохранной функции почек. Механизмы, лежащие в основе этой ассоциации, окончательно не установлены. Мы рассматриваем три основных типа осложнений, которые актуальны для всех пациентов с ХБП и сниженной СКФ независимо от страны проживания пациентов, их возраста или этиологии ХБП:

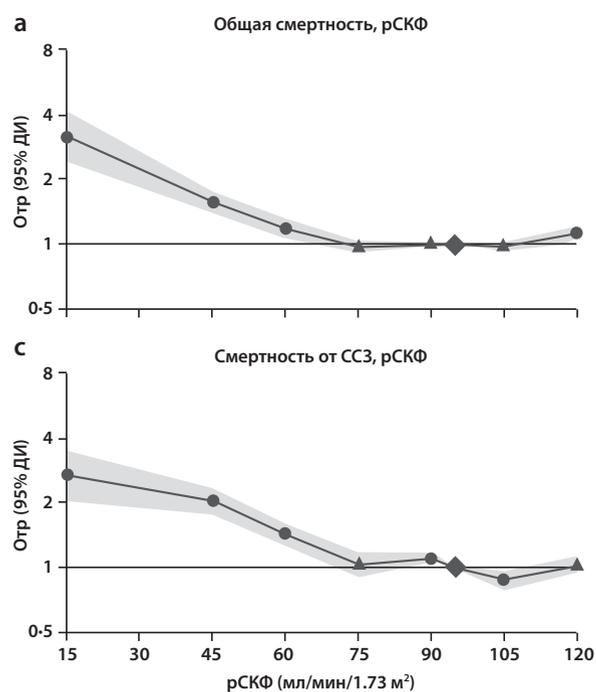
**Лекарственная токсичность.** Изменения фармакокинетики лекарственных средств, экскретируемых

почками, и повышенный риск лекарственных взаимодействий наблюдаются очень часто и требуют коррекции доз многих лекарственных препаратов (см. Главу 4.4).<sup>13</sup> При снижении СКФ также могут отмечаться изменения фармакокинетики и фармакодинамики препаратов, которые не экскретируются почками. Ошибки при определении дозы лекарственных средств у пациентов с ХБП весьма распространены и могут быть ассоциированы с токсическим воздействием на почки (приводящим к ОПП) или системной токсичностью, угрожающей безопасности больного.

#### **Метаболические и эндокринные осложнения.**

По мере снижения СКФ развиваются многочисленные осложнения, отражающие нарушения эндокринной или экзокринной функции почек, в том числе анемия, ацидоз, нутритивные и костно-минеральные нарушения (описаны в Главе 3 и Главе 4).

**Риск ССЗ и смерти.** Мета-анализ Консорциума по прогнозу ХБП продемонстрировал ассоциацию между рСКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и последующим риском общей смертности, смертности от ССЗ, развития почечной недостаточности, ОПП и прогрессирования ХБП в общей популяции и в популяциях с повышенным риском ССЗ.<sup>3-5</sup> На Рисунке 3 представлены эти взаимосвязи с общей смертностью и со смертностью от ССЗ в общей популяции. Риск наступления обоих исходов был относительно постоянным при рСКФ 75-105 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> с тенденцией к U-образному типу кривой для показателя общей смертности. При рСКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> отмечено значительное повышение относительного риска (ОтР) наступления обоих исходов.

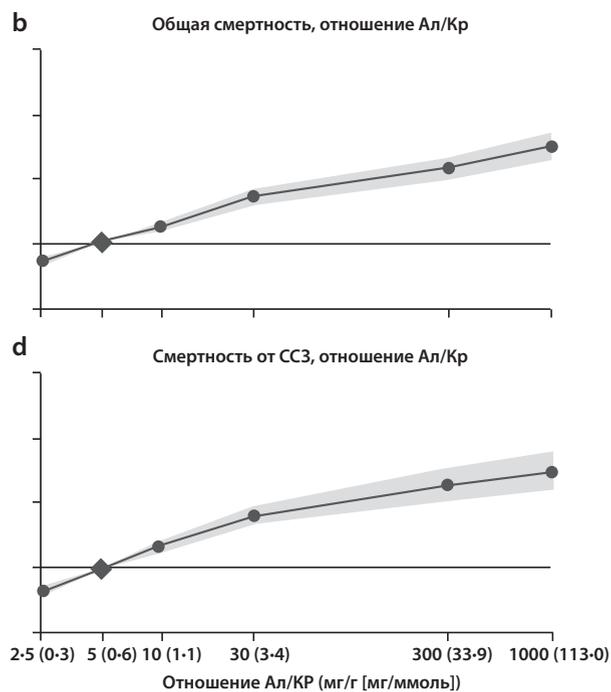


**Рисунок 3 | Связь рСКФ со смертностью.** ОТР и 95% ДИ общей смертности (а) и смертности от ССЗ (с) в соответствии с кривой рСКФ. ОТР и 95% ДИ (заштрихованные участки) скорректированы по Ал/Кр, возрасту, полу, этническому происхождению, ССЗ в анамнезе, систолическому АД, наличию сахарного диабета, курению, уровню общего холестерина. Эталонные (ромбики) значения приняты равными рСКФ = 95 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, а Ал/Кр = 5 мг/г (0,6 мг/ммоль) соответственно. Кружками представлены статистически значимые, а треугольниками – статистически незначимые величины. АД — артериальное давление; Ал/Кр – отношение альбумин/креатинин в моче; ДИ – доверительный интервал; ОР – отношение рисков; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания. Приводится из: The Lancet, vol 375, Matshushita K, van de Velde M, Astor BC, et al.<sup>4</sup> Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis, p. 2073-2081, 2010, с разрешения издательства Elsevier; сайт <http://download.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140673610606745.pdf>

### Повреждение почек

Повреждение почек может затрагивать паренхиму, крупные кровеносные сосуды или собирательную систему, о его наличии в большинстве случаев судят скорее на основании маркеров, чем результатов непосредственного исследования ткани почки. Маркеры повреждения почек часто дают ключ к вероятной локализации поражения и, в сочетании с другими клиническими данными, о причине заболевания почек.

**Протеинурия.** Протеинурия – общий термин, обозначающий повышение концентрации белка в моче. Протеинурия может отражать аномальную потерю белков плазмы в результате: а) повышения проницаемости клубочка для крупномолекулярных белков (альбуминурия или клубочковая протеинурия);



**Рисунок 4 | Связь альбуминурии со смертностью.** ОТР и 95% ДИ общей смертности (b) и смертности от ССЗ (d) в соответствии со значениями Ал/Кр. ОТР и 95% ДИ (заштрихованные участки) скорректированы по возрасту, полу, этническому происхождению, ССЗ в анамнезе, систолическому АД, наличию сахарного диабета, курению, уровню общего холестерина, кривой рСКФ. Эталонные (ромбики) значения приняты равными Ал/Кр = 5 мг/г (0,6 мг/ммоль) и рСКФ = 95 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> соответственно. Кружками представлены статистически значимые, а треугольниками – статистически незначимые величины. Ал/Кр представлено в мг/г. Чтобы преобразовать Ал/Кр из мг/г в значения мг/ммоль, умножьте их на 0,113. Приближенные преобразования в значения мг/ммоль указаны в скобках. АД – артериальное давление; Ал/Кр – отношение альбумин/креатинин в моче; ДИ – доверительный интервал; ОТР – отношение рисков; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации. Приводится из: The Lancet, vol 375, Matshushita K, van de Velde M, Astor BC, et al.<sup>4</sup> Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis, p. 2073-2081, 2010, with permission from Elsevier; сайт <http://download.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140673610606745.pdf>

б) неполной канальцевой реабсорбции фильтрующихся в норме низкомолекулярных белков (канальцевая протеинурия) или с) повышения содержания в плазме низкомолекулярных белков (протеинурия «переполнения», обусловленная, например, избытком легких цепей иммуноглобулинов). Кроме того, протеинурия может отражать аномальную потерю белков почечного происхождения (компоненты клеток почечных канальцев при канальцевом повреждении), а также повреждение нижних мочевых путей. Альбуминурия, канальцевая протеинурия и белки клеток почечных канальцев служат патогномичными признаками повреждения почек тех или иных почечных структур. Кроме того, результаты экспериментальных и клинических исследований свиде-

тельствуют о важной роли протеинурии в патогенезе прогрессирования ХПБ как таковой.<sup>28</sup>

**Альбуминурия.** Альбуминурия отражает аномальную потерю альбумина с мочой. Альбумин – один из видов белков плазмы, обнаруживаемый в моче здоровых индивидуумов, и в повышенном количестве – у пациентов с заболеваниями почек.

Изменения клинической терминологии с акцентом на альбуминурию, а не на протеинурию, обусловлены рядом причин: а) альбумин – основной вид белков, выявляемых в моче при большинстве заболеваний почек, поэтому в современных рекомендациях по определению белков в моче особое значение придается количественному определению альбуминурии, а не уровня общего белка; б) недавние эпидемиологические исследования демонстрируют сильную возрастающую зависимость между уровнем альбуминурии и риском развития, как поражения почек, так и ССЗ во всем мире; в) в настоящих рекомендациях болезни почек классифицируются по уровню альбуминурии. В данном руководстве мы будем упоминать о протеинурии при обсуждении основной концепции и будем говорить либо об общем белке, либо об альбумине или других специфических белках при обсуждении методов измерения, характере и интерпретации протеинурии.

Альбуминурия – частое, но не однородное проявление ХБП. Она представляет собой наиболее ранний маркер гломерулярных заболеваний (в том числе и диабетического гломерулосклероза), при которых она появляется, как правило, еще до снижения СКФ. Альбуминурия служит маркером гипертонического нефроангиосклероза, но в таких случаях может отсутствовать до начала снижения СКФ. Альбуминурия часто ассоциирована с предсуществующей артериальной гипертензией, ожирением и сосудистыми заболеваниями, при которых лежащие в основе морфологические изменения неизвестны.

Нормативные значения альбуминурии и протеинурии обычно выражаются в виде скорости потерь с мочой. Потери альбумина и белка с мочой обычно обозначаются как скорость экскреции альбумина (СЭА) и скорость экскреции белка (СЭБ), соответственно, хотя в строгом физиологическом смысле они не экскретируются. В данном руководстве мы также будем придерживаться терминов СЭА и СЭБ.

В качестве порогового уровня СЭА, указывающего на наличие ХБП, мы выбрали значение  $\geq 30$  мг/сут, сохраняющееся в течение 3 и более месяцев. Считается, что эта величина примерно соответствует значению отношения альбумин/креатинин (Ал/Кр)  $\geq 30$  мг/г или  $\geq 3$  мг/ммоль в случайном разовом анализе мочи. Обоснованием этого порогового значения является следующее:

- СЭА  $\geq 30$  мг/сут (Ал/Кр в моче  $\geq 30$  мг/г [ $\geq 3$  мг/ммоль]) в 3 раза превышает нормальные значения, составляющие примерно 10 мг/сут

(Ал/Кр в моче 10 мг/г или 1 мг/ммоль) у мужчин и женщин молодого возраста.

- При исследовании с помощью тест-полосок СЭА  $\geq 30$  мг/сут (Ал/Кр в моче  $\geq 30$  мг/г [ $\geq 3$  мг/ммоль]) может иногда выявляться как «следы» (в зависимости от концентрации мочи), но этот признак не является постоянным до тех пор, пока СЭА не превысит уровня, примерно равного 300 мг/сут (Ал/Кр в моче  $\geq 300$  мг/г [ $\geq 30$  мг/ммоль]). Как описано ниже, следовые или положительные результаты, полученные при исследовании с помощью тест-полосок, могут быть подтверждены определением отношения Ал/Кр в моче, а повышенное значение отношения Ал/Кр в моче при необходимости можно подтвердить определением экскреции альбумина с мочой за определенный интервал времени.
- СЭА  $\geq 30$  мг/сут (Ал/Кр в моче  $\geq 30$  мг/г [ $\geq 3$  мг/ммоль]) ассоциирована с повышенным риском осложнений ХБП. В мета-анализе Консорциума по прогнозу ХБП обнаружены ассоциации между СЭА  $\geq 30$  мг/сут (Ал/Кр в моче  $\geq 30$  мг/г [ $\geq 3$  мг/ммоль]) наличием белка «+1» при исследовании тест-полосками, с риском общей смертности и смертности от ССЗ, почечной недостаточности, ОПП и прогрессирования ХБП в общей популяции и в популяциях с повышенным риском развития ССЗ<sup>3-5</sup> (Рисунок 4).

**Аномалии осадка мочи.** Форменные элементы, такие как клетки, цилиндры, кристаллы и микроорганизмы могут появляться в осадке мочи при различных заболеваниях почек и мочевыводящих путей, но наличие клеток канальцевого эпителия, эритроцитарных, лейкоцитарных, крупных зернистых и гигантских цилиндров, а также большого количества дисморфных эритроцитов патогномично для поражения почек.

**Электролитные и другие нарушения при поражении канальцев.** Дисбаланс электролитов и других растворенных веществ может возникнуть в результате нарушений процессов реабсорбции и секреции в почечных канальцах. Эти синдромы наблюдаются редко, но являются патогномичными для заболеваний почек. Часто эти заболевания являются генетически обусловленными и не имеют в своей основе каких-либо морфологических нарушений. Другие заболевания являются приобретенными в результате воздействия лекарственных средств или токсинов и обычно характеризуются выраженными морфологическими изменениями со стороны канальцев.

**Патологические изменения, непосредственно выявляемые в ткани почки, полученной при биопсии.** Признаки паренхиматозных изменений, выявленные в нефробиоптатах, должны быть признаны в качестве важного критерия при диагностике поражения почек независимо от рСКФ или других маркеров почечного повреждения. Морфологическая классификация заболеваний почечной паренхимы отражает лока-

лизацию процесса в клубочках, сосудах, канальцах и интерстиции, а также наличие кист. Биопсию почки выполняют лишь небольшому числу пациентов с ХБП.

**Аномалии, выявленные при визуализирующих исследованиях.** Методы визуализации позволяют диагностировать заболевания почечных структур, сосудов и/или собирательной системы. Считается, что у пациентов с выраженными структурными изменениями имеется ХБП, если эти аномалии сохраняются в течение 3 и более месяцев (обратите внимание, что это не касается простых кист, и что для осуществления вмешательства необходим клинический контекст).

**Трансплантация почки в анамнезе.** Реципиенты почечного трансплантата по определению имеют ХБП, независимо от уровня СКФ или наличия признаков повреждения почек. Обоснованием этого определения служит то, что при биопсии почечного трансплантата патологические изменения обнаруживают даже у пациентов, не имеющих снижения СКФ или альбуминурии. У реципиентов почечного трансплантата повышен риск смерти и рецидива тХПН по сравнению с общей популяцией, и они нуждаются в специализированном медицинском наблюдении.<sup>29</sup>

#### Влияние на состояния здоровья

ХБП ассоциирована с широким спектром осложнений, неблагоприятно влияющих на состояние здоровья. Для некоторых осложнений причинно-следственная связь между заболеванием почек и неблагоприятным исходом четко установлена. Для таких осложнений существуют клинические практические рекомендации по выявлению и лечению модифицируемых факторов с целью предотвращения развития нежелательных исходов. Начиная с 2002 г., в большом числе эпидемиологических исследований обнаружена ассоциация снижения СКФ и альбуминурии с риском неблагоприятных исходов, ранее не считавшихся осложнениями ХБП. Изучение механизмов взаимосвязи ХБП с этими осложнениями – быстро растущая сфера для фундаментальных и клинических исследований. В связи с высокой распространенностью, неблагоприятными исходами и большими расходами на лечение ХБП (особенно почечной недостаточности), некоторые страны разрабатывают специальные программы общественного здравоохранения по раннему выявлению и лечению ХБП и ее осложнений. Эффективность таких программ в настоящее время анализируется.

#### Значение для клинической практики и общественной политики

Концепция ХБП впервые была предложена в 2002 г. в рекомендациях KDOQI и одобрена с незначительными изменениями на последующих Проблемных конференциях KDIGO.<sup>30,31</sup> Предлагаемое здесь определение ХБП не изменилось и предназначено для использования в клинической практике, научных

исследованиях и общественном здравоохранении. Таким образом, обновленная версия влияет на одну из действующих общественно-политических инициатив. Мы осознаем различия в мировой клинической практике, касающиеся определения в моче альбумина и общего белка, и мы ожидаем отличия при внедрении настоящих рекомендаций еще до того, как они получат широкое распространение. Для дополнительного обсуждения методов точного определения альбумина в моче в сравнении с общим белком см. Рекомендацию 1.4.4 (Оценка альбуминурии). Внедрение среди врачей общей практики представлений о значимости альбуминурии при обследовании пациентов и прогнозировании исходов заболевания имеет большое значение для выявления определенных категорий больных и планирования медицинской помощи. Тем не менее, остается ряд проблем, связанных с определением ХБП, которые будут разъяснены ниже.<sup>30,32-36</sup>

#### Области, в которых существуют противоречия, неопределенность или не достигнут консенсус, и разъяснение проблем и ключевых положений

##### Общие проблемы:

##### *а) Использование одного порогового значения без учета специфических особенностей пациента*

Использование одного порогового значения для определения снижения СКФ, также как и для определения повышения СЭА без учета причины заболевания, возраста, пола, расовой/этнической принадлежности и клинической ситуации согласуется с использованием одного порогового значения для маркеров других хронических неинфекционных заболеваний – таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет и гиперхолестеринемия, преимущественно развивающихся у лиц пожилого возраста и ассоциированных с повышенным риском смерти от ССЗ. Вместе с тем, биологическая вариабельность и ошибки в измерении СКФ и СЭА могут привести к ошибочному отнесению пациентов к той или иной стадии ХБП и к ложной диагностике. Кроме того, в многочисленных исследованиях эти единственные пороговые значения, по-видимому, дифференцируют группы индивидуумов и исходы вне зависимости от специфических характеристик больных. Однако они скорее соответствуют пороговым значениям относительного риска развития осложнений, нежели предсказывают абсолютный риск. Более того, как и при любых других диагностических исследованиях, результаты следует интерпретировать с учетом вероятности наличия заболевания на основании клинической ситуации, хотя при этом не следует отказываться от применения стандартного определения ХБП.

##### Вопросы, вызывающие особое беспокойство:

##### *б) Взаимосвязь критериев ХБП со старением*

Эпидемиологические исследования показали высокую распространенность снижения рСКФ и по-

вышения отношения Ал/Кр в моче у лиц пожилого возраста. Вопрос о том, является ли снижение СКФ или повышение отношения Ал/Кр в моче следствием заболеванием или же «нормального старения» послужил причиной жарких дебатов. В многочисленных исследованиях обнаружены патологические изменения, ассоциированные со старением, в том числе гломерулосклероз, атрофия канальцев и склероз сосудов. Причина этой ассоциации не ясна, но, как предполагают, она отражает такие в корне различные процессы, как заболевания сосудов и одряхление.<sup>37-39</sup> Независимо от причины, существует по-видимому повышенный риск, ассоциированный со снижением рСКФ или повышением отношения Ал/Кр в моче у лиц пожилого возраста, поэтому мы рассматриваем всех индивидуумов со стойким снижением СКФ или повышением альбуминурии как страдающих ХБП. Сравнение величины риска между пожилыми людьми и лицами более молодого возраста затруднительно. Как и в отношении других факторов риска ССЗ, абсолютный риск, по-видимому, будет выше у пожилых, чем у молодых, но ОР, очевидно, будет ниже.<sup>3-5</sup> Кроме того, замечено, что у здоровых лиц пожилого возраста СКФ не обязательно снижена, поэтому хотя и можно ожидать некоторого снижения, уровень СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> у лиц без сопутствующих заболеваний является скорее исключением.<sup>20</sup>

#### *с) Изолированное снижение СКФ без маркеров повреждения почек*

Целый ряд клинических состояний ассоциирован со снижением СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в течение >3 месяцев при отсутствии явных структурных изменений. Ниже приведены примеры этих состояний и обоснование того, почему их следует рассматривать как ХБП:

- **Сердечная недостаточность, цирроз печени и гипотиреоз.** Снижение СКФ затрудняет лечение основного заболевания, и у пациентов с этими заболеваниями и сниженной СКФ прогноз хуже, чем при нормальной СКФ. Кроме того, при биопсии почки у этих больных можно обнаружить повреждение паренхимы почек.
- **Доноры почки.** Обычно уровень СКФ у доноров почки после выполнения трансплантации составляет примерно 70% от дооперационного (у большинства доноров в пределах 60-90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Однако у небольшой части доноров СКФ может быть <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Прогноз у таких доноров по сравнению с теми, у кого СКФ выше, недостаточно изучен. Тем не менее, так же как и при снижении СКФ в рамках какого-либо известного заболевания почек, доноры почки со сниженной СКФ нуждаются в более тщательном наблюдении для коррекции доз лекарственных препаратов.
- **Нутритивные нарушения.** Содержание белка в привычном рационе влияет на уровень

СКФ.<sup>40</sup> У здоровых взрослых при низком потреблении белка могут наблюдаться более низкие средние значения СКФ, но обычно не ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Ранние исследования у больных с белково-энергетической недостаточностью и более поздние исследования у лиц с нервной анорексией подтвердили, что снижение уровня измеренной СКФ может быть частично обратимым по мере восстановления нутритивного статуса. Однако в биоптате почки при этих состояниях могут быть выявлены структурные изменения, а сниженная СКФ может затруднить их лечение.

#### *д) Изолированная альбуминурия без снижения СКФ*

Как описано ниже, транзиторное повышение отношения Ал/Кр в моче  $\geq 30$  мг/г ( $\geq 3$  мг/ммоль) может наблюдаться не только при ХБП, но и при других заболеваниях. В этом случае исчезновение альбуминурии в течение 3-х месяцев при выздоровлении от тех или иных заболеваний не позволяет расценивать имевшую место альбуминурию как ХБП. Вместе с тем пациенты с персистирующей альбуминурией должны рассматриваться как имеющие ХБП. Ниже приведены примеры этих состояний и обоснование того, почему их следует рассматривать как ХБП:

- **Ожирение и метаболический синдром.** Альбуминурия может быть ассоциирована с ожирением и метаболическим синдромом и может исчезнуть при снижении массы тела. Механизм альбуминурии при этих состояниях неизвестен, но при биопсии почки обнаруживаются выраженные сосудистые изменения. У пациентов с ожирением и метаболическим синдромом повышен риск развития сахарного диабета и артериальной гипертензии. Риск персистенции альбуминурии при этих состояниях детально не изучался.
- **Ортостатическая (постуральная) протеинурия.**<sup>41</sup> Альбуминурия в редких случаях может возникать в положении стоя и отсутствовать в положении лежа у пациентов с синдромом ортостатической протеинурии. Это состояние не ассоциировано с повышенным риском отдаленных неблагоприятных исходов, но требует тщательного обследования для исключения других причин ХБП. Исключить ортостатический характер протеинурии, как правило, можно при исследовании первой порции утренней мочи, полученной после сна в положении лежа: потери общего белка >100 мг/сут вряд ли можно объяснить ортостатической протеинурией.

#### *е) Повышение сниженной СКФ или исчезновение маркеров повреждения почек*

Если на фоне терапии отмечается повышение ранее сниженной СКФ или исчезновение признаков повреждения почек, больного можно рассматривать как пациента с излеченной ХБП. Это соответствует

номенклатуре для излеченной артериальной гипертензии, сахарного диабета или гиперхолестеринемии, если уровень АД, глюкозы и холестерина в крови остаются в пределах нормальных значений на фоне терапии. Если ранее сниженная СКФ остается в пределах нормы и маркеры почечного повреждения отсутствуют после отмены терапии, можно рассматривать такой индивидуум как пациента с ХБП в анамнезе.

#### *f) Заболевание почек при отсутствии снижения СКФ и маркеров почечного повреждения*

СКФ  $\geq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> может, тем не менее, отражать снижение относительно ранее имевшихся более высоких значений, а экскреция альбумина с мочой  $< 30$  мг/сут (отношение Ал/Кр в моче  $< 30$  мг/г или  $< 3$  мг/ммоль) – повышение относительно более низкого уровня. Оба признака могут быть ассоциированы с патологическим процессом даже при отсутствии других маркеров повреждения почек. Хотя такие пациенты не соответствуют критериям ХБП, высокий индекс клинического подозрения может служить основанием для проведения дополнительных диагностических исследований или для тщательного наблюдения с целью выявления начала ХБП.

#### **Педиатрические аспекты**

В целом определение ХБП у взрослых применимо к детям (в возрасте от 0 до 18 лет) со следующими исключениями или поправками:

- Критерий «продолжительность  $> 3$  месяцев» не применим к новорожденным или младенцам в возрасте  $\leq 3$  месяцев.
- Критерий СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> не применим к детям в возрасте  $< 2$  лет, у которых следует изменять значения, соответствующие возрасту.
- Общий белок в моче или экскреции альбумина с мочой выше пределов нормальных значений для соответствующего возраста может быть заменен на альбуминурию  $\geq 30$  мг/сут.
- Все электролитные нарушения должны рассматриваться с точки зрения возрастных норм.

Аномалии развития почек выявляются у 30-50% детей с ХБП или тХПН.<sup>42</sup> В связи с этим многие младенцы, хотя и рождаются с нормальным уровнем СКр (соответствующим возрасту), фактически будут соответствовать определению ХБП на основании наличия структурных аномалий, несмотря на обманчиво нормальную СКФ, и могут быть классифицированы как таковые в течение первых дней жизни.

СКФ у новорожденных в норме составляет менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, и лишь к 2-летнему возрасту можно ожидать, что значение СКФ, скорректированное на площадь поверхности тела, достигнет значений, сравнимых с наблюдаемыми у взрослых.<sup>43-44</sup> Ожидаемое увеличение СКФ в первые месяцы жизни является результатом повышения среднего артериального да-

вления, снижения резистентности почечных сосудов, а также перераспределения внутрипочечного кровотока в пользу поверхностных кортикальных нефронов у новорожденных и увеличения размеров клубочков и проницаемости капилляров у младенцев.<sup>45-48</sup> Таким образом, использование пороговых значений СКФ (соответствующих современному определению ХПБ) у детей младше 2-х лет не уместно, поскольку у них нормальные максимальные значения будут ниже, чем у взрослых или детей более старшего возраста. Иначе у большинства новорожденных и младенцев СКФ могла бы быть *a priori* определена как сниженная, но не на основании снижения СКФ относительно более высоких значений, а скорее в связи с недостаточной зрелостью почек.

Существует большое число источников, касающихся значений СКФ у плода,<sup>49</sup> доношенных<sup>44,48</sup> и недоношенных<sup>46,50,51</sup> новорожденных, младенцев, детей и подростков;<sup>43,44</sup> и мы настоятельно рекомендуем обращаться к этим источникам в случаях, когда сравнение с нормативными границами требуется, чтобы приблизительно вычислить снижение почечного клиренса в каждом отдельном случае. Необходимо отметить, что в этих возрастных группах методы измерения СКФ часто варьируют. Большинство таких измерений у новорожденных (доношенных или недоношенных) и младенцев основано на сборе мочи и определении клиренса креатинина (КлКр), тогда как у детей более старшего возраста и подростков СКФ чаще оценивали с помощью экзогенных маркеров, в том числе инулина, радиофармацевтических препаратов и других маркеров, таких как йогексол или поталамат.

Наиболее полный перечень значений СКФ, измеренной на основании золотого стандарта (клиренса инулина), и стратифицированных по возрасту как для доношенных, так и для недоношенных детей, а также детей и подростков, можно найти в обзоре Schwartz и Furth, посвященном измерению и оценке СКФ в педиатрической популяции.<sup>52</sup>

Аналогично, возрастные нормы следует использовать при интерпретации значений протеинурии (альбуминурии), а также других важных показателей анализов мочи и крови. Эти нормы можно найти в ряде руководств по педиатрической нефрологии. Для новорожденных и младенцев – в главе руководства Comprehensive Pediatric Nephrology, написанной Waters,<sup>53</sup> а начиная с постнатального периода и по подростковый период включительно наиболее – в главе того же руководства, написанной Langlois.<sup>54</sup>

## **1.2: ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ ХБП**

**1.2.1: Мы рекомендуем классифицировать ХБП с учетом причины и категорий СКФ и альбуминурии (правило ПСА: Причина, СКФ, Альбуминурия). (1B)**

**ОБОСНОВАНИЕ**

Это положение сформулировано именно таким образом, поскольку классификация, включающая как причину ХБП, так и ее тяжесть (выраженную в виде уровня СКФ и уровня альбуминурии), имеет четкую связь с рисками неблагоприятных исходов, в том числе смертью и почечными исходами. Эти факторы, следовательно, будут определять тактику ведения ХБП. Рекомендуемая здесь классификация согласуется с другими классификационными системами, основанными на таких универсальных понятиях, как причина, длительность и тяжесть основного заболевания, которые, в свою очередь, определяют прогноз. В качестве классификационных критериев мы включили только почечные показатели, хотя следует признать, что и внепочечные показатели, такие как уровень АД, также влияют на прогноз при ХБП.

Рекомендуемое здесь определение стадии ХБП с учетом двух дополнительных критериев отражает результаты пересмотра предыдущих рекомендаций по ХБП, в которых стадию определяли только по уровню СКФ. Причину заболевания включили, поскольку она имеет решающее значение при прогнозировании исходов ХБП и выборе специфической терапии. Включив причины заболевания почек в классификацию, мы сочли, что больше нет необходимости обозначать буквой «Т» реципиентов почечного трансплантата. Альбуминурию включили в качестве дополнительного показателя тяжести заболевания не только из-за того, что она служит маркером тяжести повреждения, но и потому, что альбуминурия сама по себе ассоциирована с прогрессированием болезни почек. В многочисленных исследованиях установлено неблагоприятное прогностическое значение альбуминурии независимо от состояния почечной функции.

Мы предлагаем, чтобы эта классификация ХБП, учитывающая Причину, СКФ и Альбуминурию, обозначалась соответственно как ПСА классификация стадий. Она может быть использована как информация о необходимости направления к специалисту для осуществления общемедицинских мероприятий и для определения показаний к исследованиям и терапевтическим вмешательствам. Кроме того, данная классификация может применяться для проведения исследований эпидемиологии, естественного течения и прогноза ХБП.

**Педиатрические аспекты**

Принципы, изложенные в этих рекомендациях, полностью применимы у детей.

Несмотря на крайне малое число крупномасштабных исследований причин ХБП, СКФ и альбуминурии или протеинурии у детей, принципы мультимодальной классификации с использованием вышеуказанных трех критериев следует применять и у детей.

К настоящему времени единственным крупномасштабным исследованием с использованием ва-

лидированных методов измерения СКФ с помощью экзогенного маркера (йогексол), и определением экскреции белка с мочой в хорошо описанной когорте детей с заболеваниями почек, является исследование SKiD (Chronic Kidney Disease in Children – хроническая болезнь почек у детей).<sup>55</sup> В нем участвовали около 600 детей в возрасте от 1 года до 16 лет. Авторы описали следующие ассоциированные с СКФ и протеинурией исходы: неврологическое развитие, когнитивную функцию и поведение, состояние сердечно-сосудистой системы и сердечно-сосудистые риски, а также физическое развитие. Кроме того у участников исследования был взят материал для текущих и будущих генетических исследований. Несмотря на то, что эти данные невелики по объему сравнительно с общим объемом данных у взрослых, исследование SKiD представляет собой одно из крупнейших исследований в детской нефрологии. Использование истинной измеренной СКФ, качество и полнота данных и продолжительный период наблюдения формируют основу доказательной базы для определения исходов у детей с ХБП в обозримом будущем. В недавно опубликованном обзоре Copelovitch et al.<sup>56</sup> обобщаются основные результаты исследований, проведенных к настоящему времени.

**1.2.2: Установите причину ХБП, основываясь на наличии или отсутствии системного заболевания и локализации наблюдаемых или предполагаемых патологоанатомических изменений в почках. (Нет степени)**

**ОБОСНОВАНИЕ**

Это утверждение включено, чтобы сосредоточить внимание врачей на том факте, что ХБП сама по себе не является диагнозом, и что установление причины ХБП имеет большое значение для оценки прогноза и выбора терапии.

Причину ХБП традиционно устанавливали на основании наличия или отсутствия предшествующего системного заболевания и локализации явных или предполагаемых морфологических нарушений. Различие между системным заболеванием с поражением почек или первичным заболеванием почек основано на определении первопричины и локализации патологического процесса. При первичном заболевании почек процесс возникает в почках и ограничивается ими, тогда как при системных заболеваниях почки являются только «жертвой» специфического процесса, например, сахарного диабета. Некоторые генетические заболевания выходят за эти рамки, поражая различные ткани, например, поликистозная болезнь взрослых. Локализация морфологических изменений основывается на уровне протеинурии, результатах исследования осадка мочи, данных визуализирующих методов исследования и патоморфологического исследования почек. В Таблице 4 представлены

**Таблица 4 | Классификация\* ХБП в зависимости от наличия/отсутствия системного заболевания и локализации патологических изменений в почках**

	Примеры системного заболевания, поражающего почки	Примеры первичного заболевания почек (отсутствие системного заболевания, поражающего почки)
<b>Гломерулярное поражение</b>	Сахарный диабет, системные аутоиммунные заболевания, системные инфекции, лекарственные препараты, новообразования (включая амилоидоз)	Диффузный, фокальный или полунунный пролиферативный ГН; фокальный и сегментарный гломерулосклероз, мембранозная нефропатия, болезнь минимальных изменений
<b>Тубулоинтерстициальное поражение</b>	Системные инфекции, аутоиммунные заболевания, саркоидоз, лекарственные препараты, ураты, экзогенные токсины (свинец, аристолохиевая кислота), новообразования (миелома)	Инфекции мочевых путей, камни, обструкция
<b>Сосудистое поражение</b>	Атеросклероз, АГ, ишемия, эмболия кристаллами холестерина, системный васкулит, тромботическая микроангиопатия, системный склероз	АНЦА-ассоциированный ограниченный почками васкулит, фибромускулярная дисплазия
<b>Кисты и врожденные заболевания</b>	Поликистозная болезнь почек, синдром Альпорта, болезнь Фабри	Дисплазия почек, медуллярная кистозная болезнь почек, подоцитопатии

Сокращения: АГ – артериальная гипертензия; АНЦА – антитела к цитоплазме нейтрофилов; ГН – гломерулонефрит; ХБП – хроническая болезнь почек.

Генетические заболевания не рассматриваются отдельно, поскольку некоторые заболевания в каждой категории в настоящее время считаются генетически обусловленными.

\* Обратите внимание, что есть много способов классифицировать ХБП. Этот метод, разделяющий поражение почек при системных заболеваниях и первичные поражения почек, является только одним из предложенных Рабочей группой в дополнение к концептуальному подходу.

примеры классификации причин заболеваний почек с учетом этих двух групп признаков.

Существует значительная географическая вариативность причин заболеваний почек. В развитых странах наиболее частыми причинами ХБП, особенно у лиц пожилого возраста, являются АГ и сахарный диабет. В популяциях с высокой распространенностью сахарного диабета и АГ дифференциальная диагностика ХБП, обусловленной АГ и сахарным диабетом, с ХБП возникающей вследствие других причин может быть затруднена. В других странах различные иные причины ХБП (например, гломерулярные болезни в Восточной Азии) могут наблюдаться столь же часто, как АГ и сахарный диабет или сосуществовать с ними. Специализированные диагностические исследования, такие как биопсия почки или инвазивные визуализирующие исследования, проводятся только в тех случаях, когда это необходимо для подтверждения определенного диагноза, и если преимущества, связанные с их проведением, оправдывают риски и стоимость. Следует ожидать, что у многих пациентов с ХБП причина заболевания не будет окончательно установлена, а будет либо предполагаться, либо останется неизвестной.

### Педиатрические аспекты

Принципы, изложенные в этих рекомендациях, полностью применимы у детей.

### 1.2.3: Установите категорию СКФ в соответствии с нижеследующими критериями (Таблица 5) (Нет степени):

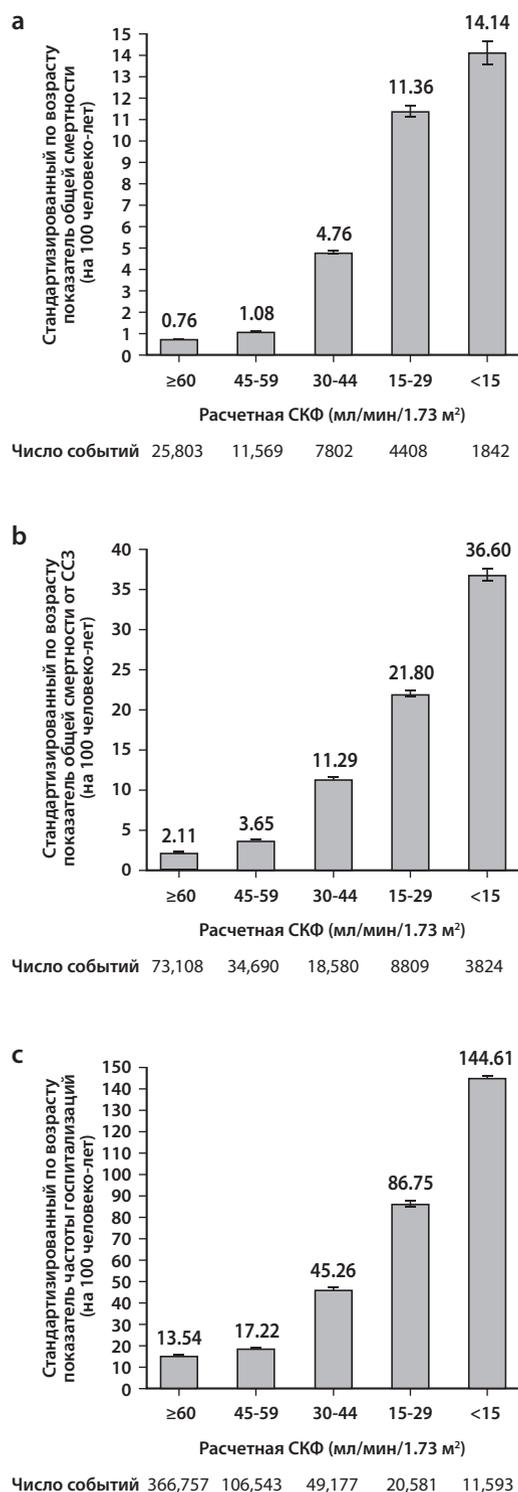
**Таблица 5 | Категории СКФ в классификации ХБП**

Категория СКФ	Уровень СКФ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	Описание
C1	≥90	Нормальная или повышенная
C2	60-89	Незначительно сниженная*
C3a	45-59	Умеренно сниженная
C3b	30-44	Существенно сниженная
C4	15-29	Резко сниженная
C5	<15	Терминальная почечная недостаточность

Сокращения: СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ХБП – хроническая болезнь почек.

\* Относительно уровня, характерного для взрослых молодого возраста

В отсутствие признаков повреждения почек категории СКФ C1 или C2 не удовлетворяют критериям ХБП.



**Рисунок 5 | Стандартизованные по возрасту показатели смертности от любой причины (панель а), сердечно-сосудистых событий (панель б) и частоты госпитализаций (панель в) в зависимости от рСКФ у 1120295 амбулаторных взрослых пациентов.** рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации. Из N Engl J Med, Go AS, Chertow GM, Fan D, et al.<sup>58</sup> Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization, 351: 1296-1305. Копирайт © 2004 Медицинское общество Массачусетса (Massachusetts Medical Society). Печатается с разрешения Массачусетского медицинского общества; доступно по ссылке: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa041031>

## ОБОСНОВАНИЕ

Цель этого утверждения состоит в том, чтобы внести ясность при обмене информацией. Термины, ассоциированные с каждой из категорий СКФ, являются характеристиками, привязанными к нормам для здоровым лиц молодого возраста, их необходимо рассматривать в индивидуальном контексте. Обратите внимание, что незначительное снижение функции почек (С2) при отсутствии других маркеров не является ХБП.

Ассоциации между более низкими категориями СКФ и рисками метаболических и эндокринных осложнений сформировали основу для предыдущей стратификации, предусматривавшей 5 стадий. Настоящая классификация признает важность разделения 3 стадии ХБП на категории С3а и С3б на основании данных, свидетельствующих о различиях исходов и профилей риска (Таблица 5). С более низкими категориями СКФ ассоциирован и ряд других сопутствующих осложнений (в том числе инфекций, нарушений когнитивных и физических функций), угрожающих безопасности больных.<sup>57</sup>

На Рисунках 6 и 7 представлены относительные риски (ОР) развития осложнений (включая смерть и почечные исходы) при снижении рСКФ и увеличении отношения Ал/Кр в моче.<sup>30</sup> Даже для групп с самым низким уровнем альбуминурии увеличение ОР для всех исходов является статистически значимым при рСКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (при анализе непрерывных переменных), и при рСКФ в пределах 45-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (при анализе категориальных переменных).

## Педиатрические аспекты

У детей с ХБП в возрасте <2 лет категории СКФ, выделяемые у взрослых (см. Таблицу 5), не применяются; у таких детей следует выделять следующие категории скорректированной по возрасту СКФ: нормальная, умеренно сниженная или резко сниженная.

В настоящее время отсутствует консенсус относительно международных нормальных значений СКФ у детей до 1-2 лет. Однако международное сообщество педиатров-нефрологов, согласно предложению Hogg et al.<sup>43</sup>, переняло систему определения стадии ХБП у взрослых по Рекомендациям KDOQI 2002 для детей старше 2-х лет.

Как указано в разделе «Педиатрические аспекты» для Рекомендации 1.1, нормальные значения СКФ для детей младше 2-х лет очень широко варьируют в зависимости как от возраста, так и от метода исследования. Более того, ожидается нелинейное увеличение этих значений в течение первых 2-х лет жизни с наиболее выраженным изменением в первые несколько месяцев после рождения. В настоящее время отсутствуют доказательства влияния каких-либо коморбидных состояний на СКФ (при любом заданном уровне измеренной или расчетной СКФ) в этой

популяции. В связи с этим, специфическая категоризация по критерию СКФ с выделением С1-5, как предлагается данных Рекомендациях, лишена смысла и может ввести в заблуждение, будучи использована у детей младше 2-х лет.

С учетом этих особенностей предлагается следующий подход: при использовании выбранного индивидуально метода измерения СКФ (т.е. КлКр, определения с помощью радиоизотопных или «холодных» экзогенных сывороточных маркеров или расчетных формул) следует попытаться на основании нормальных значений и стандартных отклонений для каждого из методов классифицировать каждого отдельного ребенка в возрасте до 2-х лет как имеющего нормальную, умеренно или резко сниженную СКФ. Доказательства в пользу этой рекомендации отсутствуют, но признается то, что снижение значения СКФ на величину, превышающую одно стандартное отклонение (СО), вероятно должно вызывать у клинициста беспокойство и способствовать более тщательному наблюдению. С целью коррекции доз лекарственных средств предлагается классифицировать детей, у которых СКФ ниже средней на  $>1$ , но  $<2$  СО, как имеющих умеренное снижение СКФ; а детей, у которых снижение СКФ превышает 2 стандартных отклонения (для данного метода), как пациентов с резко сниженной СКФ.

#### 1.2.4: Установите категорию альбуминурии\* в соответствии с нижеследующими критериями (Нет степени):

\* обратите внимание, что при отсутствии возможности измерить уровень альбуминурии, можно ориентироваться на результаты исследования мочи с помощью тест-полосок (Таблица 7).

**Таблица 6 | Категории альбуминурии в классификации ХБП**

Категория	СЭА (мг/сут)	Ал/Кр (примерный эквивалент)		Описание
		мг/ммоль	мг/г	
A1	<30	<3	<30	Нормальная или незначительно повышенная
A2	30-300	3-30	30-300	Умеренно повышенная*
A3	>300	>30	>300	Значительно повышенная**

Сокращения: СЭФ – скорость экскреции альбумина; Ал/Кр – соотношение альбумин/креатинин; ХБП – хроническая болезнь почек.

\* Относительно уровня, характерного для взрослых молодого возраста.

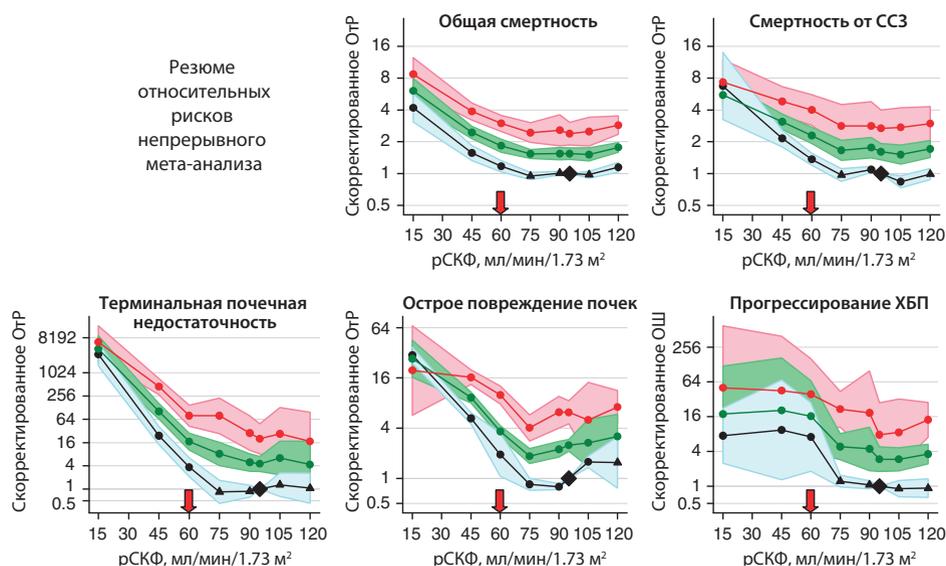
\*\* Включая нефротический синдром (экскреция альбумина обычно  $>2200$  мг/сут [отношение Ал/Кр  $>2220$  мг/г;  $>220$  мг/ммоль]).

## ОБОСНОВАНИЕ

Цель этого утверждения – обеспечить взаимопонимание и показать, что категория альбуминурии служит важным предиктором исхода. Взаимосвязь между высоким уровнем протеинурии и клиническими проявлениями нефротического синдрома давно известна. Выявление и оценка более низких уровней протеинурии приобрели дополнительную значимость, поскольку многочисленные исследования продемонстрировали диагностическую, патогенетическую и прогностическую роль протеинурии. Существует постоянный риск, ассоциированный с альбуминурией, но простой категориальный подход был выбран, чтобы упростить эту концепцию для клинической практики. Несколько групп исследователей предложили дополнительно подразделить категории СКФ на основании категории альбуминурии.

Для диагностики диабетической нефропатии некоторые руководства рекомендуют использовать разные пороговые значения отношения Ал/Кр в моче для мужчин и женщин ( $>25$  мг/г [ $2,5$  мг/ммоль] и  $>35$  мг/г [ $3,5$  мг/ммоль] соответственно), чтобы учитывать различия в экскреции креатинина. В Северной Америке используют единое пограничное значение ( $30$  мг/г или  $3,4$  мг/ммоль). В своих более ранних рекомендациях мы отказались от внедрения гендерных пороговых значений во избежание усложнения процедур оценки, а также из-за отсутствия уверенности в точности измерения и возможного влияния иных факторов – расовой и этнической принадлежности, диеты и размеров тела пациентов на уровень креатинина. Мы придерживаемся этой точки зрения и в настоящих рекомендациях. Чтобы упростить оценку и отразить тот факт, что пороговая величина носит приблизительный характер, в настоящих рекомендациях мы округлили пороговое значение, равное  $3,4$  мг/ммоль до  $3,0$  мг/ммоль.

Для всех категорий СКФ показано ступенчатое увеличение риска при высоких категориях альбуминурии, при этом какого-либо четкого установленного порогового значения нет. Даже у лиц с СКФ  $>60$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup> ОР смерти и почечных исходов статистически значимо увеличивается при отношении Ал/Кр в моче  $\geq 30$  мг/г ( $\geq 3$  мг/ммоль) (Рисунки 6 и 7). Прогностическая значимость альбуминурии для всех категорий СКФ подкрепляет предложение включить дополнительно критерий альбуминурии во все категории СКФ. Поскольку ассоциация с альбуминурией носит постоянный характер, выбор числа категорий и пограничных значений представляется произвольным. Рабочая Группа, исходя из практических соображений, рекомендует классифицировать альбуминурию только на 3 категории, но признает, что дальнейшее подразделение внутри категории  $<30$  мг/сут (Ал/Кр в моче  $<30$  мг/г или  $<3$  мг/ммоль) может быть полезно для стратификации риска, и что подразделение внутри категории  $>300$  мг/сут (Ал/Кр в моче  $>300$  мг/г или  $>30$  мг/ммоль) мо-



**Рисунок 6 | Резюме мета-анализа непрерывных данных (скорректированное ОР) для когорт общей популяции с Ал/Кр.** Смертность представлена для когорт населения, в которых альбуминурию оценивали по Ал/Кр в моче. «Почечные» исходы представлены для когорт населения, в которых альбуминурию оценивали либо по Ал/Кр в моче, либо с помощью тест-полосок. рСКФ представлена в виде непрерывной переменной. Три линии изображают Ал/Кр в моче с значениями  $<30$ ,  $30-299$  и  $\geq 300$  мг/г ( $<3$ ,  $3-29$  и  $\geq 30$  мг/ммоль соответственно) или результат исследования с помощью тест-полоски как «отрицательный» и «следовой»,  $1+$  положительный,  $\geq 2+$  положительный. Все результаты скорректированы для ковариат и сопоставлены с референсной рСКФ  $95$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup>, и Ал/Кр  $<30$  мг/г ( $<3$  мг/ммоль), или отрицательным результатом анализа с помощью тест-полоски (ромбики). Каждая точка представляет собой объединенное значение ОР из мета-анализа. Сплошными кружками обозначена статистическая значимость по сравнению с референсным значением ( $P < 0,05$ ); треугольниками обозначены статистически незначимые величины. Красными стрелками указаны значения СКФ= $60$  мл/мин/ $1,73$  м<sup>2</sup>, которые были пороговыми значениями СКФ для текущего определения ХБП. Ал/Кр – отношение альбумин/креатинин в моче; ОР – относительный риск; ОтР – отношение рисков; ОШ – отношение шансов; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; ХБП – хроническая болезнь почек. Печатается с разрешения издательства Macmillan Publishers Ltd: *Kidney International*. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO controversies conference report. *Kidney Int* 2011; 80: 17-28<sup>30</sup>; сайт <http://www.nature.com/ki/journal/v80/n1/full/ki2010483a.html>

жет быть полезно для диагностики и лечения. Так, признано, что протеинурия нефротического уровня: (СЭА  $>2200$  мг/сут [Ал/Кр в моче  $>2200$  мг/г;  $>220$  мг/ммоль]; СЭБ  $>3000$  мг/сут [ $>3000$  мг/г;  $>300$  мг/ммоль]) создает специфические дополнительные риски и, как правило, ассоциирована с определенными состояниями (например, гломерулонефритом). Но поскольку эти состояния в общей практике наблюдаются относительно редко, предпочтение было отдано более простой категоризации по СЭА. В таблице 7 представлена примерная взаимосвязь между категориями СЭА и другими методами оценки альбуминурии и протеинурии.

### Значение для клинической практики и общественной политики

По общемировым данным распространенность ХБП составляет от 10% до 16%, но сведения о распространенности в популяции в зависимости от категории СКФ или отношения Ал/Кр в моче крайне скудны. На Рисунке 8 представлено распределение взрослого населения США в соответствии с категориями СКФ и альбуминурии.<sup>19</sup> Несмотря на то, что ХБП – распространенное состояние, только у небольшого числа индивидуумов имеется выраженное снижение СКФ

и почечная недостаточность или значительно повышенный уровень альбуминурии.

Классификация болезни почек по причине, категории СКФ и категории альбуминурии не соответствует Международной классификации болезней (МКБ), утвержденной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). В настоящее время ВОЗ проводит ее обновление (МКБ-11), в связи с чем представляется очень важным осуществлять координированное взаимодействие с Рабочей подгруппой МКБ-11 по заболеваниям почек. Однако сама по себе предложенная классификация отвечает нуждам клиницистов распознавать параметры и отклонения необходимые для оценки отдельных пациентов. В Таблице 8 представлены примеры использования номенклатуры «ПСА».

Определение категорий СКФ было преднамеренно основано на концепции «истинной» СКФ, в то время как в клинической практике и исследованиях преимущественно использовалась СКФ, рассчитанная по уровню креатинина в крови. Рабочая Группа уверена, что не связанные непосредственно с СКФ особенности метаболизма креатинина и неточность рассчитанной по креатинину СКФ являются причиной отсутствия сильной «дозозависимой» ассоци-

Общая смертность					Смертность от ССЗ				
	ACR <10	ACR 10-29	ACR 30-299	ACR ≥300		ACR <10	ACR 10-29	ACR 30-299	ACR ≥300
eGFR >105	1.1	1.5	2.2	5.0	eGFR >105	0.9	1.3	2.3	2.1
eGFR 90-105	Ref	1.4	1.5	3.1	eGFR 90-105	Ref	1.5	1.7	3.7
eGFR 75-90	1.0	1.3	1.7	2.3	eGFR 75-90	1.0	1.3	1.6	3.7
eGFR 60-75	1.0	1.4	1.8	2.7	eGFR 60-75	1.1	1.4	2.0	4.1
eGFR 45-60	1.3	1.7	2.2	3.6	eGFR 45-60	1.5	2.2	2.8	4.3
eGFR 30-45	1.9	2.3	3.3	4.9	eGFR 30-45	2.2	2.7	3.4	5.2
eGFR 15-30	5.3	3.6	4.7	6.6	eGFR 15-30	14	7.9	4.8	8.1

Терминальная почечная недостаточность					Острое повреждение почек (ОПП)					Прогрессирование ХБП				
	ACR <10	ACR 10-29	ACR 30-299	ACR ≥300		ACR <10	ACR 10-29	ACR 30-299	ACR ≥300		ACR <10	ACR 10-29	ACR 30-299	ACR ≥300
eGFR >105	Ref	Ref	7.8	18	eGFR >105	Ref	Ref	2.7	8.4	eGFR >105	Ref	Ref	0.4	3.0
eGFR 90-105	Ref	Ref	11	20	eGFR 90-105	Ref	Ref	2.4	5.8	eGFR 90-105	Ref	Ref	0.9	3.3
eGFR 75-90	Ref	Ref	3.8	48	eGFR 75-90	Ref	Ref	2.5	4.1	eGFR 75-90	Ref	Ref	1.9	5.0
eGFR 60-75	Ref	Ref	7.4	67	eGFR 60-75	Ref	Ref	3.3	6.4	eGFR 60-75	Ref	Ref	3.2	8.1
eGFR 45-60	5.2	22	40	147	eGFR 45-60	2.2	4.9	6.4	5.9	eGFR 45-60	3.1	4.0	9.4	57.9
eGFR 30-45	56	74	294	763	eGFR 30-45	7.3	10	12	20	eGFR 30-45	3.0	19	15	22
eGFR 15-30	433	1044	1056	2286	eGFR 15-30	17	17	21	29	eGFR 15-30	4.0	12	21	7.7

**Рисунок 7 | Резюме мета-анализа категориальных данных для когорт общей популяции сАл/Кр.** Смертность представлена для когорт населения, в которых альбуминурию оценивали по Ал/Кр в моче. «Почечные» исходы представлены для когорт населения, в которых альбуминурию оценивали либо по Ал/Кр в моче, либо с помощью тест-полосок. рСКФ представлена в виде непрерывной переменной. Три линии изображают Ал/Кр в моче с значениями <30, 30-299 и ≥300 мг/г (<3, 3-29 и ≥30 мг/ммоль соответственно) или результат исследования с помощью тест-полоски как «отрицательный» и «следовой», 1+ положительный, ≥2+ положительный. Все результаты скорректированы для ковариат и сопоставлены с референсной рСКФ 95 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, и Ал/Кр <30 мг/г (<3 мг/ммоль), или отрицательным результатом анализа с помощью тест-полоски (ромбики). Каждая точка представляет собой объединенное значение ОР из мета-анализа. Сплошными кружками обозначена статистическая значимость по сравнению с референсным значением (P<0,05); треугольниками обозначены статистически незначимые величины. Красными стрелками указаны значения СКФ=60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, которые были пороговыми значениями СКФ для текущего определения ХБП. Ал/Кр – отношение альбумин/креатинин в моче; ОР – относительный риск; ОтР – отношение рисков; ОШ – отношение шансов; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; ХБП – хроническая болезнь почек. Печатается с разрешения издательства Macmillan Publishers Ltd: *Kidney International*. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO controversies conference report. *Kidney Int* 2011; 80: 17-28<sup>30</sup>; сайт <http://www.nature.com/ki/journal/v80/n1/full/ki2010483a.html>

ации между рСКФ и клиническими исходами при СКФ >60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Рабочая Группа уверена, что уровень СКФ ≥90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> служил бы предиктором лучшего прогноза, чем уровень СКФ 60-89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, если бы их оценка рСКФ была более точной. Поэтому категория СКФ включает отдельные градации С1 (≥90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и С2 (60-89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), несмотря на то, что данные о различии прогноза для этих категорий, полученные исходя из основанных на креатинине расчетов, ограничены. Кроме того, установлено, что степень точности некоторых измерений может и не позволить достоверно дифференцировать эти 2 категории. Как описано ниже, исследования, в которых использовали цистатин С, обнаружили различия в прогнозе при уровне рСКФ выше 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, что поддерживает уверенность Комитета в целесообразности выделения этих 2-х категорий СКФ в классификации ХБП.

Категории альбуминурии «широки» в отношении риска со статистически значимыми различиями

внутри каждой категории. Решение выделить только 3 категории основано на осознанной потребности упрощения категоризации для практического применения. В специализированных клинических нефрологических центрах категория А3 (>300 мг/г или >30 мг/ммоль) часто оценивается более точно и разделяется на дополнительные категории. Например, протеинурия нефротического уровня определяется как СЭБ >3500 мг/сут или отношение белок/креатинин (ОБ/Кр) в моче >3500 мг/г [>350 мг/ммоль], что примерно соответствует СЭА >220 мг/сут или отношению Ал/Кр в моче >220 мг/г [220 мг/ммоль]. С очевидностью столь высокий уровень протеинурии несет в себе больший риск, чем относительно низкий уровень в пределах той же категории. Дальнейшая дифференцировка внутри категории, проводимая после общей количественной оценки, могла бы повлиять на выбор терапии у отдельных пациентов. Эти категории служат инструментами для первичного анализа и оценки прогноза; дальнейшая классификация пригодна лишь для определенных клинических

**Таблица 7 | Взаимосвязь между категориями альбуминурии и протеинурии**

Показатель	Категории		
	Нормальная или незначительно повышенная (A1)	Умеренно повышенная (A2)	Значительно повышенная (A3)
СЭА (мг/сут)	<30	30-300	>300
СЭБ (мг/сут)	<150	150-500	>500
<b>Ал/Кр</b>			
(мг/ммоль)	<3	3-30	>30
(мг/г)	<30	30-300	>300
<b>ОБ/Кр</b>			
(мг/ммоль)	<15	15-50	>50
(мг/г)	<150	150-500	>500
<b>Уровень белка при исследовании с помощью тест-полосками</b>	Отрицательно или «следы»	«следы» или «+»	«+» или выше

Сокращения: Ал/Кр – отношение альбумин/креатинин в моче; СЭА – альбуминурия; ОБ/Кр – отношение общий белок/креатинин в моче; СЭБ – протеинурия.

Альбуминурию и протеинурию можно измерить по скорости экскреции в пробе мочи, собранной за определенное время, по отношению их концентрации к концентрации креатинина в разовой пробе мочи с помощью тест-полосок в разовой пробе мочи. Взаимоотношения между методами измерения в пределах категории не строгие. Например, взаимосвязь между СЭА и Ал/Кр и между СЭБ и ОБ/Кр основана на допущении, что средняя скорость экскреции креатинина составляет примерно 1,0 г/сут или 10 ммоль/сут. Переводные коэффициенты округляются из практических соображений. (Для точного перевода из мг/г креатинина в мг/ммоль креатинина умножьте на 0,113). Экскреция креатинина варьирует в зависимости от возраста, пола, расы и диеты; следовательно, взаимосвязь между этими категориями только приблизительная. Отношение Ал/Кр <10 мг/г (<1 мг/ммоль) считается нормальным; 10-30мг/г (1-3 мг/ммоль) – «высоко-нормальным», >220 мг/г (>220 мг/ммоль) – рассматривается как нефротический уровень. Взаимосвязь между результатами определения с помощью тест-полосок и других методов зависит от концентрации мочи.

Процентное распределение категорий СКФ и альбуминурии среди населения США Категория: KDIGO 2012 и NHANES 1999-2006				Категории персистирующей альбуминурии Характеристика и уровень			
				A1	A2	A3	
				Нормальная или незначительно повышена	Умеренно повышена	Резко повышена	
				<30 мг/г <3 мг/ммоль	30-300 мг/г 3-30 мг/ммоль	>300 мг/г >30 мг/ммоль	
Категории СКФ (мл/мин/1.73 м <sup>2</sup> ) Характеристика и уровень	C1	Нормальная или высокая	≥90	55,6	1,9	0,4	57,9
	C2	Незначительно снижена	60-89	32,9	2,2	0,3	35,4
	C3a	Умеренно снижена	45-59	3,6	0,8	0,2	4,6
	C3b	Существенно снижена	30-44	1,0	0,4	0,2	1,6
	C4	Резко снижена	15-29	0,2	0,1	0,1	0,4
	C5	Почечная недостаточность	<15	0,0	0,0	0,1	0,1
				93,2	5,4	1,3	100,0

**Рисунок 8 | Распространенность ХБП в США в зависимости от категории СКФ и альбуминурии.** В ячейках представлены доли взрослого населения США. Данные получены в исследовании NHANES 1999-2006, N=18026. СКФ оценивали по формуле СКD-EPI и стандартизированному уровню креатинина в сыворотке.<sup>19</sup> Альбуминурию определяли при однократном измерении Ал/Кр, ее стойкость оценивали, как описано в другой публикации.<sup>59</sup> Значения в ячейках могут не соответствовать значениям по краям таблицы из-за округления. Категория резко повышенной альбуминурии включает нефротический уровень Зеленый – низкий риск (при отсутствии других маркеров повреждения почек или ХБП); желтый – умеренно повышенный риск; оранжевый – высокий риск; красный – очень высокий риск. Ал/Кр – отношение альбумин/креатинин в моче; ХБП – хроническая болезнь почек; СКD-EPI – сотрудничество по эпидемиологии ХБП ; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; NHANES – Национальная программа США по проверке здоровья и питания. Печатается с изменениями с разрешения издательства Macmillan Publishers Ltd: *Kidney International*. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al.<sup>30</sup> The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO controversies conference report. *Kidney Int* 2011; 80: 17-28; сайт <http://www.nature.com/ki/journal/v80/n1/full/ki2010483a.html>

**Таблица 8 | Стадирование ХБП по системе ПСА (причина, СКФ, альбуминурия): примеры номенклатуры и комментарии**

Причина	Категория СКФ	Категория альбуминурии	Критерии ХБП	Комментарии
Диабетическое поражение почек	C5	A3	Снижение СКФ, альбуминурия	Самое частое состояние в группе с низкой СКФ
Идиопатический фокальный склероз	C2	A3	Альбуминурия	Частая причина нефротического синдрома у детей
Реципиент почечного трансплантата	C2	A1	Наличие трансплантации почки в анамнезе	Наилучший исход после трансплантации почки
Поликистозная болезнь почек	C2	A1	Данные визуализирующих исследований	Наиболее распространенное заболевание, обусловленное мутацией одного гена
Пузырно-мочеточниковый рефлюкс	C1	A1	Данные визуализирующих исследований	Распространенное заболевание у детей
Дистальный почечный канальцевый ацидоз	C1	A1	Электролитные нарушения	Редкое генетическое заболевание
Поражение почек при гипертензии	C4	A2	Снижение СКФ, альбуминурия	Обычно обусловлено длительно существующей плохо контролируемой АГ, возможно, включает больных с генетической предрасположенностью (чаще у представителей негроидной расы), которых необходимо направлять к нефрологу в связи с выраженным нарушением СКФ
ХБП, предположительно обусловленная диабетом или гипертензией	C4	A1	Снижение СКФ	Следует направить к нефрологу в связи с выраженным нарушением СКФ
ХБП, предположительно обусловленная диабетом или гипертензией	C2	A3	Альбуминурия	Следует направить к нефрологу в связи с альбуминурией
ХБП, предположительно обусловленная диабетом или гипертензией	C3a	A1	Снижение СКФ	Наблюдается очень часто, направлять к нефрологу необязательно
Причина ХБП неизвестна	C3a	A1	Снижение СКФ	Может оказаться тот же пациент, что и в ячейке выше

Сокращения: ПСА – Причина, СКФ, Альбуминурия; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ХБП – хроническая болезнь почек.

ситуаций и не ограничивается первичной классификацией, различающей только 3 категории.

Обратите внимание, что в этой классификации термин «микроальбуминурия» не используется и не приветствуется. Это потребует внедрения образовательных программ и пересмотра существующих рекомендаций в других дисциплинах с тем, чтобы обеспечить единство терминологии и универсальность представлений (см. Рекомендацию 1.4.4.2.1).

#### Педиатрические аспекты

Для применения в педиатрической практике эта формулировка должна быть изменена. У детей с ХБП при обнаружении любой патологической экскреции белка с мочой независимо от маркеров справедливо следующее:

- Необходимо учитывать различие показателей в зависимости от возраста, пола, стадии полового развития и/или размера тела (роста, веса, индекса массы тела [ИМТ]).
- Следует учитывать возможность преобладания скорее канальцевой, чем гломерулярной протеинурии в зависимости от предсуществующего заболевания.
- Можно ориентироваться на протеинурию вместо альбуминурии.

Единого стандарта в отношении нормального диапазона экскреции белка (или альбумина) с мочой, подходящего для всех детей, не существует. Значения варьируют в зависимости от возраста, пола, расы, стадии полового созревания, наличия ожирения (высо-

кого ИМТ) и могут изменяться на фоне физической нагрузки, лихорадки и в положении «стоя». <sup>60-63</sup>

В целом у новорожденных и детей раннего возраста ожидаются и допускаются более высокие потери с мочой как гломерулярных, так и канальцевых белков из-за незрелости проксимальных канальцев, отвечающих за реабсорбцию белков. Приблизительные эквиваленты для отношений Ал/Кр и ОБ/Кр в моче, упоминаемые в педиатрической литературе близки, но не идентичны значениям, приводимым для взрослых. Диапазоны нормальных значений варьируют, но как минимум в одном источнике предлагается считать приемлемым уровень протеинурии в пределах 6-8 мг/м<sup>2</sup>/ч или >240 мг/м<sup>2</sup>/сут у детей <6 месяцев; <sup>64</sup> нормальные значения альбуминурии для этого возраста неизвестны.

Нормальные уровни СЭБ у детей в возрасте 6-24 месяцев составляют <4 мг/м<sup>2</sup>/ч (<150 мг/м<sup>2</sup>/сут) при исследовании суточной мочи, в то время как в первой пробе утренней мочи нормальным считается уровень ОБ/Кр <500 мг/г (<50 мг/ммоль). У детей старше 24 месяцев эти значения составляют <4 мг/м<sup>2</sup>/ч (<150 мг/м<sup>2</sup>/сут) в суточной моче, ОБ/Кр <200 мг/г (<20 мг/ммоль) в первой порции утренней мочи, или Ал/Кр <30 мг/г (<3 мг/ммоль) в первой порции утренней мочи. <sup>43,65</sup>

В любой возрастной группе общая потеря белка с мочой >40 мг/м<sup>2</sup>/ч (>3 г/1,73 м<sup>2</sup>/сут) рассматривается как протеинурия нефротического уровня; промежуточные значения, т.е. 4-40 мг/м<sup>2</sup>/ч или эквивалентные значения ОБ/Кр отражают патологическую, но не «нефротическую» потерю белка. <sup>43,65</sup>

У детей в возрасте >24 месяцев можно уже ожидать нормальных («взрослых») уровней белка за исключением значительной постуральной потери гломерулярных белков [альбумина], т.е. ортостатической протеинурии, которая может наблюдаться у 2-5% подростков. <sup>62</sup>

По результатам исследования NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey III – Третья Национальная программа проверки здоровья и питания), включавшего почти 6000 здоровых детей в возрасте 6-19 лет и использовавшего иммунофелометрию или радиоиммунный анализ, были даны следующие дефиниции: экскреция альбумина с мочой определялась как 30-300 мг/сут, 20-200 мг/мин в ночной порции мочи или ОБ/Кр 30-300 мг/г (3-30 мг/ммоль) в первой порции утренней мочи. <sup>66</sup>

Следует отметить, что к настоящему времени в большинстве исследований, в которых изучали эффекты потери белка с мочой или терапевтических вмешательств, акцент был сделан на так называемой экскреции общего белка или на отношении ОБ/Кр в случайной или первой утренней порции мочи. Польза измерения только фракции альбумина и, в частности, количественное определение его наиболее низких доступных измерению величин, т.е. Ал/Кр <30 мг/г (<3 мг/ммоль), в настоящее время

подробно изучается в крупных исследованиях у детей. В связи с этим следует признать, что у детей может быть предпочтительнее определять количественное значение не альбуминурии, а протеинурии при оценке риска, поскольку он связан именно с потерей белка с мочой.

Таким образом, у детей старше 2-х лет для определения категории «протеинурии» можно использовать уровни, рекомендованные в руководствах для взрослых, но при этом следует понимать, что с учетом вышесказанного может потребоваться коррекция верхней границы ожидаемых значений. Хотя предпочтительнее указывать значения альбумина, в настоящее время многие клиницисты по-прежнему классифицируют этих детей на основании уровня общего белка, а у детей <2 лет или у подростков с явной ортостатической протеинурией современные категории альбуминурии вряд ли применимы.

### 1.3: ПРОГНОЗ ПРИ ХБП

- 1.3.1: При прогнозировании риска исходов ХБП установите следующие факторы: 1) причину ХБП; 2) категорию СКФ; 3) категорию альбуминурии; 4) другие факторы риска и сопутствующие заболевания. (Нет степени)**
- 1.3.2: У лиц с ХБП осуществляйте оценку риска сопутствующих осложнений и будущих исходов для принятия решения о проведении обследования с целью диагностики осложнений ХБП и их лечения (Рисунок 9). (Нет степени)**
- 1.3.3: В популяциях пациентов с ХБП объединяйте категории СКФ и альбуминурии с одинаковым относительным риском исходов ХБП в категории риска (Рисунок 9). (Нет степени)**

### ОБОСНОВАНИЕ

Эти положения сформулированы таким образом, поскольку при всех осложнениях ХБП прогноз отличается в зависимости от: 1) причины ХБП; 2) уровня СКФ, 3) степени альбуминурии и 4) других сопутствующих заболеваний. Относительная сила каждого из этих факторов будет варьировать для каждого конкретного осложнения или исхода. Риск достижения «почечных» конечных точек (таких как почечная недостаточность и ОПП) у каждого конкретного пациента определяется в первую очередь клиническим диагнозом, СКФ и уровнем альбуминурии или других маркеров почечного повреждения. При ССЗ риск может определяться наличием ССЗ в анамнезе, а также традиционными и нетрадиционными факторами риска. При других состояниях риск будет определяться факторами, специфичными для этих состояний. Во всех случаях причина ХБП, категория СКФ и категория альбуминурии по-прежнему будут иметь большое значение как

Таблица 9 | Прогноз ХБП: взаимосвязь исходов с Причиной (П), СКФ (С) и Альбуминурией (А), а также другими показателями\*<sup>67,68</sup>

Исходы	Показатели со стороны почек			
	Причина	СКФ	Альбуминурия	Другие показатели
<b>Почечные исходы</b>				
Снижение СКФ	+++	+	+++	Высокое АД, мужской пол, негроидная раса, более молодой возраст
Повышение альбуминурии	+++	+	+++	Высокое АД, сахарный диабет
ОПП	+	+++	+	Пожилой возраст
tХПН (СКФ <15 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ; СКФ категории С5)	+++	+++	+	Более молодой возраст
<b>Осложнения (на данный момент и в отдаленном периоде)</b>				
Лекарственная токсичность	+	+++	+	Воздействие лекарственных средств, болезни печени
Эндокринные и метаболические	+	+++	+	Различные
ССЗ и смертность	++	+++	+++	Пожилой возраст, наличие ССЗ в анамнезе, факторы риска ССЗ
Другие (инфекции, когнитивные нарушения, болезненность и др.)	++	++	++	Пожилой возраст, коморбидные состояния

Сокращения: АД – артериальное давление; ОПП – острое повреждение почек; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, СКФ – скорость клубочковой фильтрации; tХПН – терминальная почечная недостаточность.

Знак «+» обозначает силу ассоциации между показателями ХБП и риском наступления исходов:

«+» – незначительная ассоциация, «++» – умеренно выраженная ассоциация, «+++» – сильная ассоциация.

\* Обратите внимание, что число знаков «+» характеризует силу ассоциации, а не силу имеющихся доказательств и основано на общем мнении членов Рабочей группы. Приведено с изменениями с разрешения Uhlig K, Levey AS.<sup>68</sup> Developing guidelines for chronic kidney disease: we should include all of the outcomes. *Ann Intern Med* 2012; 156(8): 599-601.

«факторы, умножающие риск», но их общее влияние на прогноз заболевания будет менее выраженным, чем влияние факторов риска, специфичных для этого состояния. Все эти обстоятельства оказывают влияние на ожидаемую продолжительность и качество жизни и вносят существенный вклад в определение прогноза ХБП. ХБП ассоциирована с многочисленными осложнениями, прямо или косвенно связанными с причиной ХБП, снижением СКФ или наличием альбуминурии (Таблица 9).

Риски, ассоциированные с категориями СКФ и альбуминурии, по-видимому, в значительной степени независимы друг от друга. Следовательно, ни категория СКФ, ни категория альбуминурии сама по себе не может полностью определять прогноз больного с ХБП. Величина и различия риска внутри категорий СКФ и альбуминурии, вероятно, будут отличаться для каждого определенного нежелательного явления. Эта гетерогенность относительных рисков различных исходов в ячейках сетки ХБП, соответствующим разным категориям СКФ и альбуминурии, делает нецелесообразным простое иерархическое стадирование прогноза во всех ячейках. Таким образом, определение стадии по системе «ПСА» должно быть описательным, но включать установленные категории СКФ и альбуминурии (Рисунок 9).

Система стадирования «ПСА», предложенная в этом руководстве, служит основой для будущих рекомендаций по клиническому ведению ХБП. В настоящее время значительная часть доказательств, ис-

пользуемых для принятия клинических решений при ХБП, основывается только на СКФ. Целью этой рекомендации было освещение разных аспектов ХБП, чтобы подчеркнуть многофакторность данного состояния.

#### Доказательная база

Доказательная база, лежащая в основе этих положений, включает крупные наблюдательные когортные исследования в различных популяциях. Для некоторых исходов (в том числе, смерти, ССЗ и прогрессирования болезни почек), ассоциации рисков были обобщены по данным метаанализа. Для исходов, наблюдающихся преимущественно у лиц пожилого возраста (например, деменция, переломы), доказательная база в значительной степени ограничена когортой пожилых лиц.

Серьезная работа Консорциума по прогнозу ХБП определила отношение рисков в категориях СКФ и альбуминурии для нескольких значимых исходов, в том числе общей смертности, ССЗ и почечной недостаточности (Рисунки 6 и 7). Риск постепенно нарастает в обоих направлениях: вниз в категории СКФ и вдоль в категории альбуминурии. Уровни риска можно идентифицировать и сгруппировать в категории, но для каждого исхода они могут чем-то различаться. Необходимы дополнительные исследования, чтобы определить место категорий СКФ и альбуминурии и причины болезни почек по отношению к другим важным исходам ХБП (Таблица 9).

**Прогноз ХБП  
в зависимости от категории СКФ  
и альбуминурии: KDIGO 2012**

				Категории персистирующей альбуминурии Характеристика и уровень		
				A1	A2	A3
				Нормальная или незначительно повышена	Умеренно повышена	Резко повышена
				<30 мг/г <3 мг/ммоль	30-300 мг/г 3-30 мг/ммоль	>300 мг/г >30 мг/ммоль
Категории СКФ (мл/мин/1.73 м <sup>2</sup> ) Характеристика и уровень	C1	Нормальная или высокая	≥90			
	C2	Незначительно снижена	60-89			
	C3a	Умеренно снижена	45-59			
	C3b	Существенно снижена	30-44			
	C4	Резко снижена	15-29			
	C5	Почечная недостаточность	<15			

**Рисунок 9 | Прогноз ХБП в зависимости от категории СКФ и альбуминурии.** Зеленый – низкий риск (при отсутствии других маркеров повреждения почек или ХБП); желтый – умеренно повышенный риск; оранжевый – высокий риск; красный – очень высокий риск. ХБП – хроническая болезнь почек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) – Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек. Печатается с изменениями с разрешения издательства Macmillan Publishers Ltd: *Kidney International*. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al.<sup>30</sup> The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO controversies conference report. *Kidney Int* 2011; 80: 17-28; сайт <http://www.nature.com/ki/journal/v80/n1/full/ki2010483a.html>

### Международная актуальность

Вышеупомянутые утверждения представляются обоснованными для Северной Америки, Европы и Азии.<sup>30</sup> Следовательно, при использовании всех методов оценки СКФ и выявления альбуминурии, применение 3-х показателей (причины, категории СКФ и категории альбуминурии) на наш взгляд влияет на прогноз независимо от этнической принадлежности и страны происхождения.

### Значение для клинической практики и общественной политики

Поставщики медицинских услуг должны учитывать причину заболевания почек, категорию ХБП и категорию альбуминурии для разработки более точных методов оценки индивидуального прогноза при ХБП. Многие поставщики медицинских услуг, не являющиеся нефрологами, будут на локальном уровне нуждаться в руководстве по назначению и интерпретации исследования альбуминурии и расчета СКФ. Рекомендуется использовать шкалы оценки риска, которые в настоящее время разрабатываются и совершенствуются.

Общественная политика и необходимость оценки общего бремени болезни в сообществе требуют принимать во внимание заболеваемость и распространенность для ряда определенных состояний (таких как сахарный диабет и застойная сердечная недостаточность). Кроме того, представление о распределе-

нии уровней рСКФ и отношения Ал/Кр может быть важным при планировании ресурсов. Общественные или инициированные системой здравоохранения мероприятия по снижению заболеваемости почечной недостаточностью в различных популяциях должны быть целенаправленными и ранжированными по приоритетам на основании этих 3-х критериев.

Основное влияние на клиническую практику коснется специфических почечных осложнений ХБП и порядка направления к врачу-специалисту для улучшения в профилактике и лечения этих осложнений. Решения, связанные со скринингом и мониторингом заболеваний, являющихся причиной ХБП, будут приниматься и осуществляться на основе системы стадирования ПСА. В настоящее время доказательная база в области лечения анемии, минерально-костных нарушений при ХБП и нарушений кислотно-основного состояния не структурирована и не представлена соответствующим образом.

Решения, касающиеся скрининга и направления к специалисту, оказывают большое влияние на стоимость и качество медицинской помощи. Ценность этой обновленной системы классификации заключается в том, что она позволит оценить различия в порядке направления к врачу-специалисту и влияние стратегий терапии у лиц с различными стадиями по системе ПСА. Таким образом, мы получим дополнительные доказательства, которое дадут необходимую информацию для формирования клини-

ческих подходов. Они будут обязательно разрабатываться локально и отражать затраты и экономические реалии для каждой системы здравоохранения.

**Области, в которых существуют противоречия, неопределенность или не достигнут консенсус, и разъяснение проблем и ключевых положений**

Современная клиническая практика явным образом не учитывает эти три переменные во всех алгоритмах принятия решений. Польза данной системы должна изучаться как теми, кто направляет больных к специалистам, так и теми, к кому направляют больных. Четкое определение при диагностике и стадировании болезни почек всех 3 аспектов (причины, категории СКФ и категории альбуминурии) должно помочь при направлении к специалисту и определении схем лечения в больших группах больных. В настоящее время разрабатываются калькуляторы риска развития специфических исходов.

- Классификационная система ПСА будет полезна для количественного определения риска специфических исходов ХБП, но ее польза не была еще всесторонне оценена в клинической практике и научных исследованиях.
- Требуются дополнительные доказательства, чтобы была доступна полная информация для принятия решения о скрининге, мониторинговании и порядке направления.

**Педиатрические аспекты**

Обоснование и принципы, лежащие в основе Рекомендации 1.3.1, могли бы применяться в педиатрии, несмотря на недостаток данных.

В отличие от взрослых, данные о риске прогрессирования или развитии исходов ХБП у детей менее надежны, причем большая часть информации почерпнута либо из регистров баз данных, либо из лонгитудинальных исследований. Согласно отчету регистра NAPRTCS (North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies – Североамериканский педиатрический регистр исследований заболеваний почек и совместных исследований) за 2008 г., в специально отобранной группе больных, наблюдавшихся в различных педиатрических нефрологических центрах Северной Америки, в 46% случаев из почти 7100 была достигнута окончательная «конечная точка», причем у 86% прогрессирование с развитием ТПН произошло в период их нахождения в регистре.<sup>69</sup> По данным проспективного регистра и популяционного исследования ItalKid (Italian Pediatric Registry of Chronic Renal Failure – Итальянский регистр детей с хронической почечной недостаточностью), риск развития ТПН к 20 годам составляет примерно 68%.<sup>70</sup>

**Причины ХБП.** Специфические данные о скорости прогрессирования при разных причинах ХБП у детей практически отсутствуют. Однако результаты проспективного лонгитудинального Skid продемонстрировали более быстрое снижение функции

почек у детей, у которых основной причиной ХБП были гломерулярные болезни, причем ежегодная скорость снижения СКФ, измеренной с помощью йогексола, составила 10,5% по сравнению со скоростью снижения СКФ при негломерулярных причинах ХБП, равной только 3,9%.<sup>71</sup> При оценке абсолютных значений изменения СКФ, измеренной по йогексолу, при дополнительном анализе данных того же исследования медианы изменения СКФ в группах гломерулярных и негломерулярных заболеваний составили -4,3 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и -1,5 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, соответственно.<sup>72</sup> Кроме того, в этой статье дается единственная современная индивидуальная оценка ежегодного снижения СКФ при разных заболеваниях в педиатрической популяции. В Таблице 10 представлены медианы значений ежегодного снижения СКФ при различных диагнозах.

Аналогично, европейское рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) по оценке влияния диеты на скорость прогрессирования<sup>73</sup> продемонстрировало статистически значимые различия КЛКр между группами гломерулярных и негломерулярных заболеваний при 2-летнем периоде наблюдения; причем среднее снижение (стандартное отклонение) в группе гломерулярных заболеваний составило -10,7 [11,3] по сравнению с -8,4 [13,5] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> у пациентов с негломерулярными заболеваниями ( $P=0,048$ ).

**Категория СКФ.** Четко установлено существование обратной зависимости между скоростью прогрессирования болезни почек и уровнем функции почек на момент установки диагноза, причем более быстрое снижение наблюдается у пациентов с более низкими исходными уровнями СКФ. Staples et al.<sup>74</sup> в ретроспективном анализе базы данных NAPRTCS CKD, включавшей примерно 4200 детей с СКФ С2-С4 (СКФ 15-89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) на момент включения в регистр, продемонстрировали значительно более быстрые темпы прогрессирования (определяемого как пере-

**Таблица 10 | Ежегодные изменения СКФ в зависимости от диагноза (в процентном соотношении)**

Заболевание	Ежегодный процент изменения [число больных]
Фокально-сегментарный гломерулосклероз	-13,3% [N=34]
Гемолитико-уремический синдром	-1,3% [N=27]
Другие гломерулярные заболевания	-15,5% [N=51]
Обструктивная уропатия	-4,6% [N=109]
Аплазия/гипоплазия/дисплазия почек	-3,3% [N=96]
Рефлюкс-нефропатия	-3,8% [N=82]
Аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек	-4,4% [N=18]
Другие негломерулярные заболевания	-2,5% [N=119]

Сокращения: СКФ – скорость клубочковой фильтрации. Из: Furth et al.<sup>72</sup>

ход в категорию СКФ С5 [СКФ <15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>] или начало диализа или трансплантация почки) у детей с СКФ С3а-С4 (СКФ 15-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) по сравнению с СКФ С2 (СКФ 60-89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Отношение рисков (ОтР) для категории С3а и С3b (СКФ 30-50 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) составило 2,00 (95% доверительный интервал [ДИ] 1,64-2,42;  $P < 0,0001$ ), а для категории СКФ С4 (СКФ 15-29 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) – 6,68 (95% ДИ 5,46-8,18;  $P < 0,0001$ ); ОтР для категории С2 (СКФ 60-89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), которую рассматривали как референсную, составило 1,00.

**Альбинурия (протеинурия).** В нескольких исследованиях также продемонстрировано влияние протеинурии на скорость прогрессирования ХБП у детей. Анализ данных регистров и данных исследования Italkids<sup>75</sup> (популяция детей с негломерулярными заболеваниями) свидетельствует о значительно более медленном снижении КЛКр у пациентов с исходным соотношением ОБ/Кр в моче <200 мг/г (20 мг/ммоль) и даже 200-900 мг/г (20-90 мг/ммоль) по сравнению с пациентами, у которых отношение ОБ/Кр в моче >900 мг/г (>90 мг/ммоль); наклон кривой +0,16±3,64 и -0,54±3,67 по сравнению с -3,61±5,47 соответственно ( $P < 0,0001$ ). Это отражается и в виде лучшей 5-летней почечной выживаемости в группах с низкой протеинурией: 96,7% и 94,1% по сравнению с 44,9% ( $P < 0,01$ ). Многофакторный анализ подтвердил, что исходный уровень ОБ/Кр в моче коррелировал с более быстрым снижением КЛКр при любом уровне исходной функции.

В проспективном многоцентровом рандомизированном исследовании влияния потребления белка на скорость прогрессирования ХБП у детей в возрасте 2-18 лет Wingen et al. использовали для оценки КЛКр формулу Шварца. При многофакторном анализе исходный уровень протеинурии оказался наиболее значимым независимым предиктором изменения КЛКр. Авторы показали, что коэффициент детерминации R<sup>2</sup> равен 0,259 через 2 года наблюдения; сходные результаты были получены после продления исследования еще на один год.<sup>73</sup> Анализ таблиц выживаемости в этом исследовании также показал, что пороговое значение протеинурии 50 мг/кг/сут было мощным предиктором промежутка времени до снижения КЛКр на >10 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, с отношением рисков 4,01 (95% ДИ 2,23-7,25;  $P < 0,001$ ).

Наконец, Wong et al.<sup>76</sup> использовали одномерные срезовые данные проспективного лонгитудинального исследования SKiD, чтобы продемонстрировать, что даже после поправки на возраст, расу, ИМТ, причину ХБП и применение блокаторов РААС можно ожидать снижения измеренной СКФ в среднем на 10% при увеличении соотношения ОБ/Кр в моче на 14% (95% ДИ 10-18%).

**Другие факторы риска и коморбидные состояния.** Многие другие факторы риска и коморбидные состояния также ассоциированы с более высоким риском прогрессирования ХБП у взрослых, но лишь неко-

торые из этих ассоциированных факторов были убедительно подтверждены у детей, поскольку проспективные исследования такого рода в педиатрической популяции почти не проводились.

Наиболее полно изучена у детей роль артериальной гипертензии, в многочисленных исследованиях получены четкие доказательства влияния агрессивного контроля АД на замедление скорости прогрессирования ХБП. Wingen et al.<sup>73</sup> продемонстрировали вклад систолического АД в темпы прогрессирования ХБП как в однофакторной, так и в многофакторной моделях. В этом исследовании анализ модели пропорциональных рисков Кокса показал, что систолическое АД >120 мм рт.ст. было независимым фактором риска снижения КЛКр на >10 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; отношение рисков составило 3,1 (95% ДИ 1,74-5,53;  $P < 0,001$ ).

В наиболее значимом на данный момент проспективном исследовании АД в педиатрии – исследовании ESCAPE (Effect of Strict Blood Pressure Control and ACE-Inhibition on Progression of Chronic Renal Failure in Pediatric Patients – Влияние строгого контроля артериального давления и применения ингибиторов АПФ на прогрессирование хронической почечной недостаточности у детей) – использовали данные амбулаторного суточного мониторирования АД (СМАД) при применении фиксированных доз рамиприла в комбинации с антигипертензивными препаратами, не влияющими на РААС. В качестве первичных исходов были выбраны время до снижения СКФ на 50% или развития тХПН. Полученные результаты свидетельствовали о снижении риска достижения первичной конечной точки на 35% при более интенсивном лечении АД: ОтР 0,65; 95% ДИ 0,44-0,94;  $P = 0,02$ . Дальнейший анализ подгрупп, представленный в Рекомендациях KDIGO по АГ,<sup>10</sup> продемонстрировал что 5-летняя почечная выживаемость составила 66,1% у пациентов с систолическим АД <90-го перцентиля для соответствующего возраста, и 41% у больных, которые не достигли этого уровня снижения АД ( $P = 0,0002$ ); сходные результаты наблюдались, если оцениваемым показателем было диастолическое АД.

Проблема полового созревания и его влияние на скорость прогрессирования ХБП недавно была изучена в исследовании Italkids.<sup>77</sup> И хотя методология этого анализа не безупречна, поскольку авторы не определяли фактические стадии полового созревания по шкале Таннера в большей части когорты и использовали преимущественно расчетную, а не измеренную СКФ, представляется, что они продемонстрировали действительное снижение вероятности почечной выживаемости у подростков с ХБП – начиная с примерно с 10,9 лет у девочек и с 11,6 лет у мальчиков. Следует отметить, что доказательства резко возрастающей скорости снижения почечной выживаемости у детей обоего пола при использовании этих возрастных точек в качестве «переломных» или точек разрыва, представлены в графической

форме, однако более точный анализ на основании представленных данных невозможен.

Как и у взрослых, при мониторинговании риска прогрессирования ХБП у детей следует рассматривать и оценивать и другие факторы, такие как ожирение, метаболический ацидоз, анемию, кальциево-фосфорный обмен, хроническое воспаление, сахарный диабет, гиперурикемию, дислипидемию и курение.

Наиболее обширный обзор многих из этих факторов у детей содержится в ретроспективном исследовании базы данных NAPRTCS CKD. Staples et al.<sup>74</sup> продемонстрировали, что при многофакторном анализе, включавшем почти 4200 детей с ХБП и категорией СКФ С2-С4 (СКФ 15-89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), с риском прогрессирования ХБП (снижением категории СКФ до С5 [СКФ <15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>] или началом диализа/трансплантации почки) были значимо ассоциированы следующие факторы: возраст, основное заболевание, категория СКФ, год внесения в регистр, АГ, скорректированный уровень кальция, фосфора, альбумина и гематокрита; и как косвенные показатели – использование препаратов для лечения анемии и низкий рост. Результаты этой статьи не могут служить доказательством причинно-следственной связи или роль осуществления лечения любого из этих состояний в надежде затормозить прогрессирование ХБП, поскольку они ограничены ретроспективным характером исследования и тем фактом, что данные были получены в результате добровольного участия в регистре.

Внушают оптимизм продолжающиеся в настоящее время крупные педиатрические исследования, такие как SKiD<sup>55</sup> и 4C (European Cardiovascular Comorbidity in Children with CKD – Европейское исследование сердечно-сосудистой заболеваемости у детей с ХБП)<sup>78</sup>. Возможно, их проспективные данные дадут более полное представление о том, как различные факторы риска могут влиять на скорость прогрессирования ХБП у детей.

Обоснование и принципы, лежащие в основе Рекомендации 1.3.2, несмотря на отсутствие доступных данных, применимы и в педиатрии. Однако в настоящее время доказательств, касающихся прогностической ценности распространенных факторов риска, недостаточно, чтобы рекомендовать конкретные дальнейшие решения об обследовании и лечении осложнений ХБП у конкретного ребенка.

Можно надеяться, что достаточно мощные проспективные исследования с адекватным периодом наблюдения, такие как SKiD<sup>55</sup> и 4C<sup>78</sup> наберут необходимое число больных, а также данных о сопутствующих заболеваниях и исходах. Это позволит построить такие предикторные модели ХБП у детей, которые будут учитывать традиционные и нетрадиционные сердечно-сосудистые факторы риска, в том числе дислипидемию и АГ, а также протеинурию (альбуминурию), специфические нарушения, связанные с определенными заболеваниями (например, сахар-

ным диабетом или тубулопатиями), недоношенность и вес при рождении.

Обоснование и принципы, лежащие в основе Рекомендации 1.3.3, несмотря на отсутствие доступных данных, применимы и в педиатрии. Именующиеся в настоящее время доказательства и малочисленность доступных исследований не позволяют признать статистически релевантной категоризацию ОтР для исходов ХБП на основании только СКФ и альбуминурии или протеинурии. Также как и вышеуказанные дефекты, эти недостатки могут быть преодолены в исследованиях SKiD<sup>55</sup> и 4C.<sup>78</sup>

## 1.4: ОЦЕНКА ХБП

### 1.4.1: Оценка хронизации

**1.4.1.1: У лиц с СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (СКФ категории С3а-С5) или признаками повреждения почек необходимо изучить анамнез и результаты проведенных обследований для определения длительности заболевания почек. (Нет степени)**

- Если длительность составляет >3 месяцев, наличие ХБП подтверждено. Следуйте рекомендациям по ХБП.
- Если длительность не превышает 3-х месяцев или неизвестна, наличие ХБП не подтверждается. У пациента может быть ХБП, острая болезнь почек (в том числе ОПП) или их сочетание; соответственно исследования следует повторить.

### ОБОСНОВАНИЕ

При впервые выявленной ХБП доказательства хронизации могут быть получены или подтверждены с помощью:

- (i) анализа результатов предшествующих измерений СКФ;
- (ii) анализа результатов предшествующих измерений уровня альбуминурии или протеинурии, а также анализов мочи;
- (iii) результатов визуализирующих исследований (например, уменьшение размеров почек и толщины коркового слоя);
- (iv) патоморфологических находок (например, выявление фиброза и атрофии);
- (v) сбора медицинского анамнеза, в частности, уточнения длительности заболеваний, приводящих к ХБП;
- (vi) повторных исследований в течение 3 и более месяцев.

Хронизация не должна рассматриваться как нечто само собой разумеющееся, поскольку аналогичные нарушения могут наблюдаться при ОПП.

**Педиатрические аспекты**

См. «Педиатрические аспекты» следующего раздела.

**1.4.2: Оценка причины**

**1.4.2.1: Для установления причины заболевания почек оцените клиническую ситуацию, в том числе индивидуальный и наследственный анамнез, социальные факторы и факторы окружающей среды, прием лекарственных препаратов, данные физикального обследования, лабораторных, визуализирующих и патоморфологических исследований. (Нет степени)**

**ОБОСНОВАНИЕ**

Как только наличие ХБП будет доказано, необходимо установить ее причину, поскольку это позволит осуществлять специфическую терапию или уточнить прогноз. Диагноз должен быть установлен с помощью стандартного клинического метода (например, сбора анамнеза) и специального обследования, основанного на представлениях о наиболее распространенных причинах ХБП и проявлениях этих заболеваний. Не все исследования требуются всем больным, их проведение будет определяться клинической ситуацией и доступностью ресурсов. Большинству больных показаны следующие исследования:

- Исследование мочи с помощью тест-полосок для выявления гематурии или пиурии. При положительном результате необходимо проведение микроскопии осадка мочи для обнаружения эритроцитарных или лейкоцитарных цилиндров.
- Ультразвуковое исследование строения почек (т.е. оценка формы и размеров почек и их симметричности, а также признаков обструкции мочевыводящих путей) при наличии клинических показаний.
- Определение концентрации электролитов в сыворотке крови и в моче для выявления канальцевых нарушений (при наличии клинических показаний).

Во многих случаях ХБП окажется результатом не первичного заболевания почек, а поражения почек вследствие сахарного диабета, сосудистых нарушений или артериальной гипертензии. Задачей клинициста будет определить, является ли наличие этих заболеваний достаточным объяснением наличия ХБП, и если нет, то продолжить поиск. Распространенность заболеваний почек и других заболеваний будет варьировать в зависимости от региона проживания, возраста больных и других факторов.

Описание процесса установления специфического диагноза выходит за рамки данного руководства, но врачи других специальностей (не нефрологи) должны, прежде всего, проанализировать наслед-

ственный и лекарственный анамнез, и наличие симптомов системных заболеваний. Если предполагается наличие обструкции мочевых путей или поликистозной болезни почек, необходимо выполнить анализ мочи в сочетании с визуализирующими исследованиями почек.

**Педиатрические аспекты**

Для применения Рекомендаций 1.4.1.1 и 1.4.2.1 в педиатрической популяции их формулировки должны быть изменены следующим образом.

Для установления причины (причин) заболевания почек у всех детей с СКФ  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (или снижением СКФ более чем на 1 стандартное отклонение от ожидаемого значения для соответствующего возраста и пола) или с признаками поражения почек необходимо тщательное изучение анамнеза, предыдущих показателей функции почек (измеренной или определенной расчетными методами), а также всесторонний анализ клинической ситуации. Последний включает данные о внутриутробном развитии, лекарственных воздействиях на плод или на мать, генетических нарушениях, аномалиях развития органов, результаты физикального обследования, лабораторные показатели во внутриутробном и постнатальном периодах (включая анализ амниотической жидкости), результаты визуализирующих исследований в пре- и постнатальном периоде, а также данные патоморфологических исследований, в том числе плода и плаценты.

Как упоминается в разделе «Педиатрические аспекты» для Рекомендации 1.1.1, аномалии развития почек наблюдаются у 30-50% детей с ХБП.<sup>42</sup> Для выявления ХБП до или сразу после рождения необходимо тщательно проанализировать все воздействия на плод или на мать, наличие генетических факторов риска и любую значимую информацию, касающуюся внутриутробного периода. Новорожденный может родиться с ХБП, а это требует незамедлительной оценки по системе стадирования ПСА – вплоть до потребности в диализе.

**1.4.3: Оценка СКФ**

В этом разделе представлены различные методы оценки СКФ. Мы описали лабораторные методы, которые соответствуют требованиям, необходимым для получения надежных результатов и сравнили точность имеющихся расчетных формул, чтобы предложить использование единой формулы для расчета СКФ (в случаях, когда это применимо). Мы делаем акцент на формулах, основанных на стандартизированных измерениях СКр, но также рассматриваем вновь разработанные формулы, основанные на стандартизированных измерениях концентрации цистатина С (СЦис-С) в сыворотке крови, поскольку они внедряются в клиническую практику. Мы призываем клиницистов к осознанию преимуществ и ограничений обоих маркеров фильтрации и важности

стандартизованных подходов при измерении обоих этих маркеров, а также к пониманию того, что при необходимости точно оценить функцию почек следует применять прямые методы измерения.

**1.4.3.1: Мы рекомендуем для первичной оценки использовать показатели креатинина в сыворотке крови и расчетную СКФ. (1A)**

**1.4.3.2: Мы предлагаем использовать дополнительные исследования (например, определение цистатина С или измерение клиренса) в качестве подтверждающих тестов при определенных обстоятельствах, когда расчет СКФ по уровню креатинина в сыворотке крови дает менее точный результат. (2B)**

#### ОБОСНОВАНИЕ

Эти положения особо подчеркивают необходимость убедиться в том, что расчетные формулы внедрены в клиническую практику, и что клиницисты имеют представление о важности дальнейшей оценки с помощью дополнительных методов в ситуациях, когда это необходимо.

СКФ измеряется по клиренсу экзогенных или эндогенных маркеров фильтрации.<sup>27</sup> Все клиренсовые методики сложны, поэтому в клинической практике СКФ рассчитывают по концентрации в сыворотке крови эндогенного маркера фильтрации – креатинина. Цистатин С является альтернативным эндогенным маркером фильтрации, изучаются также и другие маркеры фильтрации. Принципы расчета СКФ обсуждаются в обосновании к рекомендациями, касающимся использования креатинина в качестве маркера фильтрации, но концепция в целом применима ко всем расчетам СКФ с использованием эндогенных маркеров фильтрации. Комментарии о расчете СКФ на основании цистатина С представлены отдельно.

В большинстве клинических ситуаций для установления диагноза, определения стадии и скорости прогрессирования ХБП достаточно расчета СКФ по СКр. Однако, как и при всех диагностических исследованиях, на интерпретацию результатов влияют различия характеристик теста в определенных клинических ситуациях и априорная вероятность болезни. В частности, вероятность того, что изолированное снижение рСКФ окажется ложноположительным выше у здоровых в остальном лиц, чем у лиц с факторами риска или признаками повреждения почек. Подтверждение снижения рСКФ с помощью альтернативного эндогенного маркера фильтрации (цистатина С) или клиренсовых методов требуется в определенных ситуациях: если СКФ, рассчитанная по СКр, представляется неточной; или если принятие решения зависит от более точного определения СКФ. Примером такой ситуации служит подтверждение или опровержение диагноза ХБП для оцен-

ки возможности индивидуума стать донором почки или для коррекции дозы токсических препаратов, экскретируемых почками.<sup>79</sup> Выбор подтверждающего исследования зависит от клинической ситуации и доступности методов в учреждении, где пациент получает лечение.

#### Педиатрические аспекты

Для применения Рекомендации 1.4.3.1 в педиатрической практике ее формулировка должна быть изменена следующим образом: для первичной оценки функции почек у детей использование СКр и недавно разработанной специальной формулы расчета СКФ у детей, включающей переменную роста,<sup>80</sup> предпочтительнее, чем использование только СКр.

Рекомендация 1.4.3.2 полностью применима в педиатрической популяции.

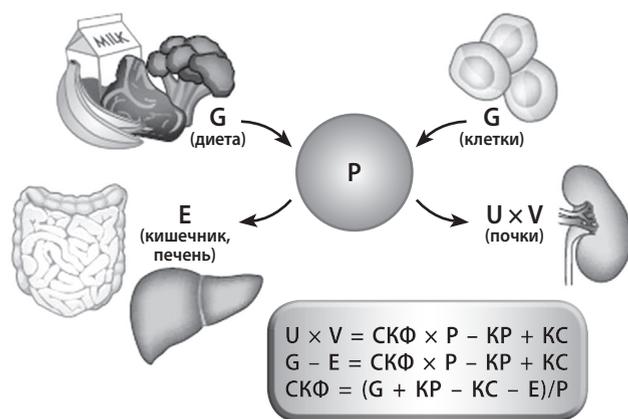
**1.4.3.3: Мы рекомендуем, чтобы клиницисты (1B):**

- **рассчитывали СКФ по формуле на основании уровня креатинина в сыворотке крови (рСКФ<sub>кр</sub>), а не ориентировались только на концентрацию креатинина в сыворотке крови.**
- **имели представление о клинических ситуациях, в которых точность рСКФ<sub>кр</sub> снижается.**

#### ОБОСНОВАНИЕ

Оценка СКФ только по концентрации СКр подразумевает необходимость дополнительной оценки, включающей обратное преобразование, учет детерминант, не связанных с СКФ, и преобразование в шкалу СКФ, что затруднительно в повседневной клинической практике. Использование формул для расчета СКФ обеспечивает более точную оценку СКФ, чем СКр сам по себе. На концентрацию СКр влияют не только СКФ, но и другие физиологические процессы, в целом называемые «не связанными с СКФ детерминантами», в том числе продукция креатинина в мышцах и поступление с пищей, канальцевая секреция креатинина органическими анионными транспортерами и внепочечное выведение креатинина через желудочно-кишечный тракт (Рисунок 10).

Формулы для расчета СКФ разработаны с использованием регрессии, чтобы установить взаимосвязь измеренной СКФ с равновесной концентрацией СКр и комплексом демографических и клинических переменных (суррогатных маркеров, не связанных со СКФ детерминант СКр). По определению, СКФ, рассчитанная по концентрации СКр, более точно соответствует измеренной СКФ, чем сама по себе концентрация СКр в популяции, для которой были разработаны формулы расчета. Источники ошибок при расчете СКФ по концентрации СКр включают условия неустановившегося состояния, не связанные с СКФ детерминанты СКр, ошибки измерения при высокой СКФ и искажения результатов при определе-



**Рисунок 10 | Факторы, определяющие сывороточный уровень эндогенных маркеров фильтрации.** Уровень в плазме (P) эндогенного маркера фильтрации определяется его образованием (G) в клетках поступлением с пищей, внепочечной элиминацией (E) в кишечнике и печени, а также экскрецией (UV) почками. Экскреция почками определяется суммой фильтрации (СКФ × P), канальцевой секреции (КС) и реабсорбции (КР). В устойчивом состоянии экскреция почками равна образованию и внепочечной элиминации. Проведя в формуле замену и преобразование, можно выразить СКФ как отношение не-СКФ детерминант (G, КС, КР, и E) к уровню в плазме. СКФ – скорость клубочковой фильтрации. Печатается с разрешения Американского общества нефрологии (American Society of Nephrology), Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR, Stevens LA, Levey AS.<sup>79</sup> J Am Soc Nephrol 20: 2305-2313, 2009; разрешение предоставлено Центром по проверке авторских прав США; сайт <http://jasn.asnjournals.org/content/20/11/2305.full.pdf>

нии уровня креатинина (Таблица 11). При более высоких уровнях СКФ расчетные формулы дают менее точный результат, чем при более низких.

Клиницисты должны знать обо всех ограничениях расчетных формул, которые могут повлиять на точность оценки СКФ у отдельно взятого пациента.

Поскольку при разработке расчетных формул учитывались физиологические и статистические аспекты, точность расчета СКФ при более высоких уровнях меньше, чем при более низких. В принципе, формулы, основанные на многочисленных эндогенных маркерах фильтрации, позволяют преодолеть некоторую неточность при расчете СКФ при более высоком уровне СКФ из-за устранения ошибок, обусловленных не связанными со СКФ детерминантами.

#### Педиатрические аспекты

Эта рекомендация полностью применима в педиатрической практике.

#### 1.4.3.4: Мы рекомендуем, чтобы клинические лаборатории (1B):

- измеряли уровень креатинина в сыворотке крови с помощью специального метода с калибровкой контролепригодности по отношению к международным стандартным образцам и минимальной погрешностью по сравнению с референс-

ным методом – масс-спектрометрией с изотопным разведением (МСИР).

- помимо концентрации креатинина в сыворотке крови у взрослых указывали в отчетах  $r\text{СКФ}_{\text{кр}}$  и формулу, используемую для расчета  $r\text{СКФ}_{\text{кр}}$ .
- у взрослых указывали в отчетах  $r\text{СКФ}_{\text{кр}}$ , рассчитанную по формуле СКД-ЕРІ 2009 на основании уровня креатинина. Допустимо применение альтернативной формулы для расчета СКФ по концентрации креатинина, если показано, что она дает более точное значение СКФ по сравнению с формулой СКД-ЕРІ 2009.

При указании в отчетах уровня сывороточного креатинина:

- Мы рекомендуем указывать в отчетах концентрацию креатинина в сыворотке крови, округленную до ближайшего целого числа при выражении в стандартных международных единицах (мкмоль/л) и до ближайших сотых при выражении в стандартных единицах (мг/дл).

При указании в отчетах  $r\text{СКФ}_{\text{кр}}$ :

- Мы рекомендуем у взрослых указывать в отчетах значения  $r\text{СКФ}_{\text{кр}}$ , округленные до ближайшего целого числа и стандартизированные к площади поверхности тела, равной  $1,73 \text{ м}^2$ , в следующих единицах:  $\text{мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$ .
- Мы рекомендуем рассматривать уровни  $r\text{СКФ}_{\text{кр}}$  менее  $60 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$  как «сниженные».

#### ОБОСНОВАНИЕ

Положение сформулировано таким образом, чтобы показать, что калибровки методов совершенно необходима для интерпретации результатов измерения показателей функции почек. Эта рекомендация адресована лабораториям и имеет целью разъяснить детали такой калибровки и использование определенных формул для упрощения международной стандартизации.<sup>81</sup>

Существует целый ряд методов определения уровня креатинина, используемых в клинических лабораториях. Различия в определяемой концентрации СКр в зависимости от метода более выражены при низких концентрациях, что соответствует более высоким уровням СКФ. Различия в результатах количественного определения при низких концентрациях СКр ведут к неточностям в расчете СКФ при ее высоких уровнях.

Существующие методы делятся на две большие категории: анализ с помощью щелочного пикрата (реакция Яффе) и ферментный анализ. В целом ферментные методы анализа меньше расходятся со стандартизированными эталонными образцами

Таблица 11 | Причины ошибок при расчете СКФ по уровню креатинина

Причина ошибки	Пример
<b>Неустойчивое состояние</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ОПП</li> </ul>
<b>Не связанные с СКФ детерминанты СКр, отличающиеся от тех, которые наблюдались в популяциях, в которых разрабатывались формулы</b>	
Факторы, влияющие на выработку креатинина	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Иная расовая/этническая принадлежность, чем европеоидная и негроидная популяции в США и Европе</li> <li>● Крайние значения мышечной массы</li> <li>● Крайние значения размера тела</li> <li>● Диета и нутритивный статус               <ul style="list-style-type: none"> <li>● Высокобелковая диета</li> <li>● Дополнительный прием креатина</li> </ul> </li> <li>● Заболевания, приводящие к снижению мышечной массы</li> <li>● Употребление термически обработанного мяса</li> </ul>
Факторы, влияющие на канальцевую секрецию креатинина	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Снижение за счет ингибирования, обусловленного лекарственными средствами               <ul style="list-style-type: none"> <li>● Триметоприм</li> <li>● Циметидин</li> <li>● фенофибрат</li> </ul> </li> </ul>
Факторы, влияющие на внепочечную элиминацию креатинина	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Диализ</li> <li>● Снижение за счет ингибирования кишечной креатининазы антибиотиками</li> <li>● Увеличение при большой потере внеклеточной жидкости</li> </ul>
<b>Повышение СКФ</b>	<p>Более высокая биологическая вариабельность не связанных с СКФ детерминант, относящихся к СКФ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Более высокая погрешность измерения СКр и СКФ</li> </ul>
<b>Интерференции при измерении уровня креатинина</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Спектральные интерференции (например, билирубин, некоторые лекарственные препараты)</li> <li>● Химические интерференции (например, глюкоза, кетоны, билирубин, некоторые лекарственные препараты)</li> </ul>

Сокращения: СКр – сывороточный креатинин; ОПП – острое повреждение почек, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

и менее чувствительны к помехам. Все методы доступны на ряде платформ.

Мы рекомендуем лабораториям использовать методы, пригодные для контроля с чистым стандартизованным креатинином с использованием действующей иерархии калибровки; являющиеся специфичными и имеющими минимальную погрешность по сравнению с референсным методом масс-спектрометрии с разведением изотопов (МСРИ). Результаты должны быть пригодны для контроля с помощью референсных материалов и методов, перечисленных в базе данных Объединенного комитета по контролю в лабораторной медицине (Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine, JCTLM). В идеале лаборатории должны переходить на ферментные методы определения креатинина: как минимум, следует прекратить использование традиционных кинетических или конечных точек в реакции Яффе и использовать выверенные по МСРИ реакции Яффе.

Информационные системы клинических лабораторий обычно имеют доступ к данным о возрасте и поле пациентов, и таким образом могут предоставлять клиницистам показатели рСКФ, рассчитанной

по СКр, возрасту и полу, и выраженной в единицах, рекомендованных для интерпретации. К настоящему времени в США более чем в 75% клинических лабораторий при выдаче результатов исследования уровня СКр указывают также и величину рСКФ.<sup>82</sup> В Великобритании, также как и как и в Австралии, Канаде и многих европейских странах до 93% лабораторий, относящихся к Национальной системе здравоохранения, указывают рСКФ в дополнение к уровню СКр.<sup>83</sup>

Выбор единой формулы для расчета СКФ, в тех случаях, когда это возможно, мог бы облегчить взаимодействие между поставщиками медицинских услуг, пациентами, исследователями и чиновниками здравоохранения. Критерии выбора должны основываться на наиболее точном соответствии измеренной СКФ и полезности для клинической практики и общественного здравоохранения.

Интерпретация данных измеренной и расчетной СКФ основана на сравнении с нормативными значениями, скорректированными на площадь поверхности тела, поскольку имеет место физиологическое соответствие между СКФ и размерами почек, которые, в свою очередь, коррелируют с площадью поверх-

ности тела. Значение «1,73 м<sup>2</sup>» соответствует средней площади поверхности тела 25-летних мужчин и женщин в США в 1927г.<sup>84</sup> Хотя установлено, что в современных популяциях нормальные показатели площади поверхности тела могут отличаться от ранее установленных, с целью стандартизации значение, равное 1,73 м<sup>2</sup>, будет сохранено.

Определение дозы лекарственных средств должно основываться на СКФ, не скорректированной на площадь поверхности тела. Эффект дозирования лекарственных средств по СКФ, скорректированной и не скорректированной на площадь поверхности тела, досконально не изучался, и более точные рекомендации недоступны.

Снижение рСКФ служит сигналом для клиницистов и должно насторожить их в отношении вероятности ОПП или ХБП, а также указать на необходимость проведения дополнительных исследований или лечения, в том числе коррекции доз препаратов, экскретируемых почками. Однако и уровень СКФ в пределах 60-89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> является незначительно сниженным по сравнению с обычно наблюдающимся у молодых здоровых индивидуумов. Поэтому важно, чтобы клиницисты понимали, что формально «не сниженная» рСКФ (>60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) не обязательно является нормальной.

#### Доказательная база

Разработаны многочисленные формулы для расчета СКФ или КлКр у взрослых. В основном формулы для расчета СКФ по концентрации креатинина включают возраст, пол, расу и размер тела (как суррогаты продукции креатинина мышцами). При обзоре формул для расчета СКФ мы рассматриваем только те формулы, которые были разработаны с использованием методов, доступных контролю в сравнении с референсными методами, и только в тех популяциях, где концентрацию СКр измеряли с помощью доступных методов анализа (Таблица 1 Приложения).<sup>85</sup>

Исходя из опубликованных данных, только формулы MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study – Модификация диеты при заболеваниях почек), СКD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) и их модификации были разработаны с использованием методов определения креатинина, доступных контролю с международными референсными стандартными образцами креатинина (Таблица 12).<sup>86,87</sup> Формула Кокрофта-Голта (Cockcroft и Gault) и другие были разработаны до стандартизации методов определения креатинина и не могут быть преобразованы для использования со стандартизированными результатами измерения креатинина (Таблица 2 Приложения).

Формула MDRD была разработана в 1999 г. и в настоящее время рекомендована Национальной образовательной программой по заболеваниям почек (National Kidney Disease Education Program, NKDEP)

и Департаментом Здравоохранения Великобритании для отчетов об уровне рСКФ у взрослых. В этой формуле для расчета СКФ, скорректированной на площадь поверхности тела (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), используются стандартизованный СКр, возраст, пол и раса (негроидная или европеидная и другие).<sup>86,94</sup> Принимая во внимание снижение точности результатов при высоких значениях СКФ, NKDEP рекомендует при рСКФ  $\geq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, рассчитанной по формуле MDRD, не указывать в отчетах численное значение рСКФ. По той же причине Департамент Здравоохранения Великобритании рекомендует при рСКФ >90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, полученной с помощью формулы MDRD, не указывать в отчетах численные значения.

Формула СКD-EPI была разработана в 2009 г. и включает те же 4 переменные, что и формула MDRD.<sup>87</sup> Формула СКD-EPI дает меньше погрешностей, чем формула MDRD, особенно при СКФ  $\geq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, и характеризуется несколько меньшим разбросом данных и большей точностью (Рисунок 11). Значительная часть (но не все) исследований в Северной Америке, Европе и Австралии показали, что формула СКD-EPI дает более точные результаты, чем формула MDRD, особенно при высокой СКФ (Таблица 13),<sup>85</sup> что позволяет указывать в отчетах численные значения СКФ в пределах категории. К настоящему времени крупные коммерческие клинические лаборатории в США перешли с использования формулы MDRD на формулу СКD-EPI при создании отчетов по рСКФ.

Меньшая погрешность формулы СКD-EPI по сравнению с формулой MDRD отражает более высокую рСКФ в большей части возрастного диапазона и значений креатинина, особенно у лиц молодого возраста, женщин и представителей европеидной расы. Более высокие показатели рСКФ обуславливают, соответственно, снижение оценочной распространенности ХБП в этих группах (Рисунок 12) с установлением более четкой взаимосвязи между снижением рСКФ и неблагоприятными исходами (Рисунок 13).<sup>107</sup>

Чтобы учесть возможные различия мышечной массы и особенностей питания в зависимости от расовой/этнической принадлежности и географического региона, формулы СКD-EPI и MDRD были модифицированы для применения в других расовых/этнических группах и странах. В некоторых (но не во всех) исследованиях эти использование этих модификаций обеспечило увеличение точности (Таблица 14), поэтому при расчете рСКФ в этих регионах следует отдавать предпочтение модифицированным формулам. Однако где бы ни проводились сравнительные исследования, формула СКD-EPI и ее модификации в целом были точнее, чем формула MDRD и ее модификации. При отсутствии необходимости в специфических поправках на расовые/этнические или региональные различия для

Таблица 12 | Формулы, основанные на найденных концентрациях креатинина у взрослых в контролепригодных по отношению к стандартному референсному материалу образцах

Исследование	Название формулы	Формула	Популяция, в которой формула разрабатывалась и проходила внутреннюю валидацию, N	Метод измерения СКФ	Метод количественного определения СКр
Северная Америка, Европа, Австралия					
Levey et al. <sup>86</sup>	Формула MDRD	$175 \times \text{СКр}^{-1,154} \times \text{возраст}^{-0,203} \times 0,742$ (для женщин) $\times 1,212$ (для представителей негроидной расы)	1628 пациентов, включенных в исследование MDRD (средний возраст 50,6 лет)	<sup>125</sup> Иоталапат (моча); СКФ измеряли в мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ; средняя СКФ составила 39,8 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (СТО = 21,2)	Образцы из исследования MDRD анализировали с 1988 по 1994 г. с помощью кинетической реакции Яффе на анализаторе Beckman Synchro CX3 (Global Medical Instrumentation, Inc., Рэмси, штат Миннесота, США). Образцы были повторно проанализированы в 2004 году на том же инструменте. Анализатор Beckman Synchro CX3 (Global Medical Instrumentation, Inc., Рэмси, штат Миннесота, США) был откалиброван для ферментативного анализа компании Рош (Roche Diagnostics, Базель, Швейцария), прослеживаемого к анализу IDMS в NIST.
Levey et al. <sup>87</sup>	Формула СКД-EPI	$141 \times \text{мин}(\text{СКр}/\text{k}, 1)^a \times \text{макс}(\text{СКр}/\text{k}, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{возраст}}$ $\times 1,018$ (для женщин) $\times 1,159$ (для представителей негроидной расы), где k равен 0,7 у женщин и 0,9 у мужчин, и -0,411 у мужчин, мин означает минимальное значение СКр/к или 1, макс означает максимальное значение СКр/к или 1.	8254 участника из 6 исследованных и 4 клинических популяций (средний возраст 47 лет)	<sup>125</sup> Иоталапат (моча); СКФ измеряли в мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ; средняя СКФ составила 68 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (СТО = 40)	Значения СКр были откалиброваны по стандартизированным измерениям СКр в клинике Кливленда с помощью ферментативного анализа Рош (прибор Roche-Hitachi P-Module с анализатором Roche Creatininase Plus, Hoffman-La Roche, Базель, Швейцария).
Остальные страны (кроме стран Северной Америки, Европы и Австралии)					
Horio et al. <sup>88</sup>	Формула MDRD с коэффициентом для японцев	$0,808 \times 175 \times \text{СКр}^{-1,154} \times \text{возраст}^{-0,203} \times 0,742$ (для женщин)	413 японцев из 80 медицинских центров (средний возраст 51,4 год)	СКФ измеряли по клиренсу инулина (в моче) в мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (не документировано для разработки или набора для внутренней проверки достоверности)	Уровни СКр были измерены с помощью ферментативного анализа креатинина фирмы Hitach, полученные величины сравнили с таковыми из клиники Кливленда.

Таблица 12 | продолжение

Исследование	Название формулы	Формула	Популяция, в которой формула разрабатывалась и проходила внутреннюю валидацию, N	Метод измерения СКФ	Метод количественного определения СКр
Imai et al. <sup>89</sup>	Уравнение MDRD, модифицированное для японцев	$0,741 \times 175 \times \text{СКр}^{-1,154} \times \text{возраст}^{-0,203} \times 0,742$ (для женщин)	248 пациентов с ХБП, госпитализированных для оценки и определения коэффициента для формулы MDRD у больных в Японии (средний возраст 50,1 лет)	СКФ измеряли по клиренсу инулина (в моче) в мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (не документировано для разработки или набора для внутренней проверки достоверности)	Уровни СКр натощак анализировали и ферментативным, и некомпенсированным кинетическим (по Яффе) методами у 116 пациентов в клиническом исследовании с использованием инулина и ферментативным методом у 132 госпитализированных пациентов в женском медицинском университете Токио в период с 2003 по 2004 гг. и у 168 больных с ХБП в больнице университета Цукуба с 1988 по 1994 гг. Уровни СКр в образцах от 101 пациента из женского медицинского университета Токио в период между 2001 и 2002 годами измеряли с помощью некомпенсированного кинетического метода Яффе. Уровни СКр, используемые в клиническом испытании с инулином одновременно измеряли и некомпенсированным кинетическим методом по Яффе, и ферментативным методом в центральной лаборатории, утвержденной Международной организацией по стандартизации. На основе калиброванных стандартов, прямым методом откалиброванных IDMS, значения СКр, измеренные некомпенсированным методом по Яффе, во всем измеряемом диапазоне оказались на 0,207 выше, чем измеренные ферментативным методом.
Praditpornsilpa et al. <sup>90</sup>	Формула MDRD с коэффициентом для тайцев	$175 \times \text{СКр}^{-1,154} \times \text{возраст}^{-0,203} \times 0,742$ (для женщин) $\times 1,129$ (для тайцев)	250 наблюдений у тайских больных ХБП, состояние которых было стабильным (средний возраст 59,5 лет)	<sup>99m</sup> Tc-DTPA (в плазме); СКФ в мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (не документировано для разработки или набора для внутренней проверки достоверности)	Уровни СКр натощак были измерены с помощью ферментативного анализа Roche (Roche Diagnostics, Индианаполис, США), и значения были скорректированы с помощью референсного значения СКр (SRM 967) из анализа IDMS в NIST. Уровни СКр также измеряли с помощью кинетического анализа по Яффе от компании Roche (Roche Diagnostics, Индианаполис, США) без корректировки на референсное значение из анализа IDMS. В каждой из расчетных формул для СКФ были использованы соответствующие уровни СКр, полученные ферментативным методом и анализом по Яффе.
Hojo et al. <sup>88</sup>	Формула СКД-ЕРІ с коэффициентом для японцев	$0,813 \times 141 \times \text{мин}(\text{СКр}/k, 1)^a \times \text{макс}(\text{СКр}/k, 1)^{-1,209} \times 0,99^{\text{возраст}}$ $\times 1,018$ (для женщин) $\times 1,159$ (для представителей негроидной расы), где k равен 0,7 для женщин и 0,9 для мужчин, а равен -0,329 для женщин и -0,411 для мужчин, мин означает минимальное значение СКр/k или 1, макс означает максимальное значение СКр/k или 1.	413 японцев из 80 медицинских центров (средний возраст 51,4 год)	СКФ измеряли по клиренсу инулина (в моче) в мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (не документировано для разработки или набора для внутренней проверки достоверности)	Уровни СКр измеряли с помощью ферментативного анализа фирмы Hitachi и полученные величины сравнивали с таковыми из клиники Кливленда.
Matsuo et al. <sup>91</sup>	Формула JSN-CKDI (формула 2) Формула для японцев с 3 переменными (формула 4)	$171 \times \text{СКр}^{-1,004} \times \text{возраст}^{-0,287} \times 0,782$ (для женщин) $194 \times \text{СКр}^{-1,094} \times \text{возраст}^{-0,287} \times 0,739$ (для женщин)	413 японцев из 80 медицинских центров (средний возраст 51,4 год); данные получены с 1 декабря 2006 г. по 20 апреля 2007 г. (средний возраст 51,4 года)	Инулин (моча) Среднее значение СКФ = 59,1 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (Sto = 35,4)	Уровни СКр измеряли с помощью ферментативного анализа фирмы Hitachi (Hitachi, Токио, Япония), полученные величины сравнивали с таковыми из клиники Кливленда.

Таблица 12 | продолжение

Исследование	Название формулы	Формула	Популяция, в которой формула разрабатывалась и проходила внутреннюю валидацию, N	Метод измерения СКФ	Метод количественного определения СКр
Levey et al. <sup>22</sup>	Исходная формула MDRD, откалиброванная для измерения уровня креатинина в клинике Кливленда (формула 2, исследования) <sup>†</sup>	$186 \times \text{СКр}^{-1,154} \times \text{возраст}^{-0,287} \times 0,742$ (для женщин)	1628 пациентов, у которых СКФ измеряли как часть исследования MDRD (средний возраст 50,6 лет)	<sup>125</sup> I-иоталамат (моча) СКФ измеряли в мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ; средняя СКФ составила 39,8 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (StO = 21,2)	Уровни креатинина в сыворотке и моче измеряли с помощью кинетического анализа по Яффе.
Ma et al. <sup>93</sup>	Оригинальная формула MDRD, откалиброванная для измерения креатинина в клинике Кливленда, с коэффициентом для китайцев (формула 4, исследования) <sup>†</sup>	$186 \times \text{СКр}^{-1,154} \times \text{возраст}^{-0,287} \times 0,742$ (для женщин) $\times 1,227$ (для китайцев), со значениями СКр, откалиброванными в клинике Кливленда	454 пациента из 9 нефрологических учреждений в рамках университетских больниц, расположенных в 9 географических регионах Китая (средний возраст 49,9 лет)	<sup>99m</sup> Tc-DTPA (в плазме); СКФ в мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (не документировано для разработки или набора для внутренней проверки достоверности)	Уровни СКр измеряли по Яффе с помощью кинетического анализа фирмы Hitachi, и значения калибровали в лаборатории клиники Кливленда.
Pradiroomsripa et al. <sup>90</sup>	Расчетная СКФ для тайцев	$206 \times \text{СКр}^{-1,234} \times \text{возраст}^{-0,227} \times 0,803$ (для женщин) $\times 1,227$ (для китайцев), со значениями СКр, откалиброванными в клинике Кливленда	250 наблюдений у тайских больных ХБП, состояние которых было стабильным (средний возраст 59,5 лет)	<sup>99m</sup> Tc-DTPA (в плазме); СКФУровни СКр натощак были измерены с помощью ферментативного анализа Roche (Roche Diagnostics, Индианаполис, США), и значения были скорректированы с помощью референсного значения СКр (SRM 967) из анализа IDMS в NIST. Уровни СКр также измеряли с помощью кинетического анализа по Яффе (Roche Diagnostics, Индианаполис, США) без корректировки на референсное значение из анализа IDMS. В каждой из расчетных проверки достоверности) формул для СКФ были использованы соответствующие уровни СКр, полученные ферментативным методом и анализом по Яффе.	

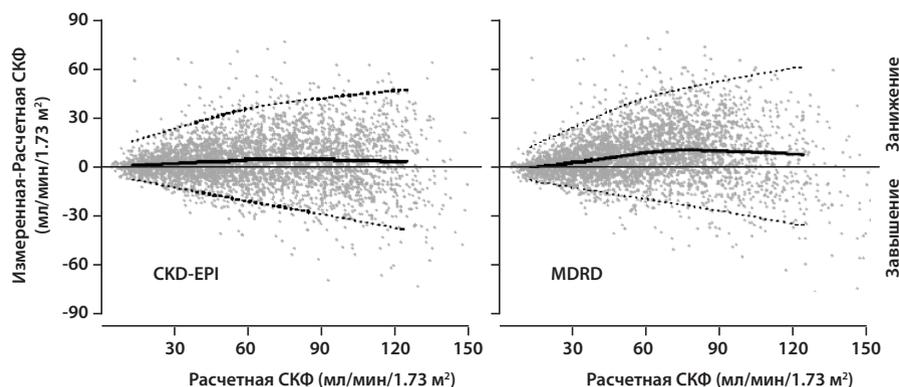
Сокращения: CKI-EPD (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) – сотрудничество по эпидемиологии хронической болезни почек; IDMS (isotope-dilution mass spectrometry) – масс-спектрометрия с изотопным разведением; JSN-CKDI (Japanese Society of Nephrology – Chronic Kidney Disease Initiatives) – инициативы Японского общества по нефрологии – хронической болезни почек; MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) – модификация диеты при заболеваниях почек; NIST (National Institute of Standards and Technology) – Национальный институт США по стандартам и технологиям; СКр – уровень креатинина в сыворотке крови; SRM – стандартный референсный материал; Tc-DTPA – технеций-диэтилентриаминпентауксусная кислота; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ХБП – хроническая болезнь почек.

\* Коэффициент для afroамериканцев в формуле исследования MDRD.

† Получено с помощью оригинальной формулы MDRD (с коэффициентом 186). Для использования СКр, контролепригодного с SRM, коэффициент 186 должен быть заменен на коэффициент 175, полученный из преобразованной формулы MDRD.

‡ Получено с помощью оригинальной формулы MDRD (с коэффициентом 186). Для использования СКр, контролепригодного с SRM, значение СКр следует заменить на СКр  $\times 0,95$ , представляющее собой калибровочный коэффициент для анализа СКр в лаборатории клиники Кливленда относительно стандартизированного анализа СКр.

Печатается с разрешения из Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, et al.<sup>95</sup> Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization: a systematic review. Ann Intern Med 2012; 156(11): 785-795.



**Рисунок 11 | Эффективность формул СКД-ЕРІ и MDRD при оценке измеренной СКФ во внешнем наборе данных для проверки достоверности.** На обеих панелях показана разница между измеренным и расчетным значениями СКФ по сравнению с расчетной СКФ. Сглаженная линия регрессии показана с 95% ДИ (вычисленным с использованием наименьшей сглаживающей функции в программе R), с использованием квантильной регрессии, исключая самые низкие и самые высокие 2,5% от расчетной СКФ. Для преобразования СКФ из мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup> в мл/с на м<sup>2</sup> значение умножали на 0,0167. CKI-EPD (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) – сотрудничество по эпидемиологии хронической болезни почек; MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) – модификация диеты при заболеваниях почек; ДИ – доверительный интервал; СКФ – скорость клубочковой фильтрации. Печатается с разрешения из Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al.<sup>87</sup> A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150(9): 604-612.

расчета СКФ целесообразно использовать формулу СКД-ЕРІ. Не следует полагаться на один лишь СКр, этот показатель не может служить адекватной альтернативой рСКФ, поскольку неопределенность влияния «не связанных с СКФ детерминант» отражается на интерпретации СКр в той же мере, как и на интерпретации рСКФ. Необходимо более масштабное изучение формул расчета СКФ для уточнения целесообразности применения поправок на расовую, этническую и географическую принадлежность.<sup>108</sup>

### Педиатрические аспекты

Для применения в педиатрической популяции эту рекомендацию необходимо изменить следующим образом.

- У всех младенцев и детей измерение концентрации креатинина должно проводиться с помощью методов, которые сводят к минимуму искажающие факторы и калиброваны в соответствии с международными стандартами.
- Величина рСКФ<sub>кр</sub> может быть указана в отчете лаборатории, только если известен рост ребенка.
- Если в отчете указывается рСКФ<sub>кр</sub>, лаборатории должны использовать наиболее современные и точные формулы расчета СКФ у детей, основанные на имеющихся демографических и лабораторных показателях.

У младенцев и детей младшего возраста измеренный уровень креатинина часто ниже, чем нижняя граница нормы для взрослых. В связи с этим лаборатории, определяющие уровень креатинина у младенцев или детей младшего возраста, должны гарантировать, что их калибровочные образцы включают наиболее низкую концентрацию

в ожидаемом диапазоне значений для исследуемой группы.

Поскольку большая часть опубликованных формул расчета СКФ у детей включают рост, стандартный лабораторный отчет, содержащий информацию об рСКФ<sub>кр</sub>, не является ни практически пригодным, ни рекомендованным у детей. На основании результатов измерения клиренса йогексола («золотого стандарта» измерения СКФ) в популяции детей с ХБП, Schwartz et al. разработали ряд новых формул для расчета СКФ.<sup>80</sup> Авторы продемонстрировали важность переменной рост/СКр в этой популяции, поскольку именно она наиболее точно коррелирует с СКФ, определенной по клиренсу йогексола ( $R^2 = 65\%$ ). Простота этой формулы, учитывающей только рост, СКр и константу, равную 41,3 или 0,413, в зависимости от того, выражается ли рост в метрах или в сантиметрах, обеспечила соответствие 79% данных расчетной СКФ 30%-м значений СКФ, измеренной по клиренсу йогексола и 37% данных расчетной СКФ 10%-м значений СКФ, измеренной по клиренсу йогексола.

Любая формула рСКФ<sub>кр</sub>, используемая у детей, должна быть по возможности валидирована для соответствующего возраста и состояния функции почек, а лабораторные методы, используемые локально, должны быть калиброваны или сопоставимы с теми, которые использовались в процессе разработки применяемой формулы. Наиболее надежные из имеющихся в настоящее время формул для расчета СКФ у детей были получены в исследовании SKiDs. Они разработаны на основе клиренса йогексола и измерений креатинина, централизованных, калиброванных и проконтролированных по отношению к международным стандартам.<sup>80</sup>

Таблица 13 | Сравнительные характеристики формул для расчета СКФ на основе креатинина в Северной Америке, Европе и Австралии

Исследование	Страна	Группы обследуемых	Пациенты, N	Измеренная СКФ		Оценка СКФ		Результаты			
				Референсный стандарт	Значение (СТО), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	Калибровка и анализ СКР	Формула	Погрешность (СТО), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> *	Прецизионность (95% ДИ), % <sup>‡</sup>	R <sub>30</sub>	
Murata et al. <sup>95</sup>	США	Взрослые, у которых амбулаторно измеряли клиренс иоталамата в клинике Майо в Рочестере, штат Миннесота, США (женщин 45%, afro-американцев 2%, средний возраст 56 лет, доноры или потенциальные доноры – 13%; РПТ – 26%)	5238	<sup>125</sup> I-иоталамат (моча)	55,9 (29,7)	Анализ по Яффе с наборами фирмы Roche (Roche P- или D-Modular или Roche Cobas C501 с набором для анализа Roche Creatininase Plus; компания Roche Diagnostics, Индианаполис, США) с показанным выравниванием методом IDMS	MDRD CKD-EPI	-4,1 -0,7	ND	77,6 78,4	
Levey et al. <sup>87</sup>	США	Внешний набор данных для проверки, состоящий из 16 исследованных (женщин 45%; европеоидной или другой расы 87%; негроидной расы 10%; латиноамериканского происхождения 2%; монголоидной расы 2%; средний возраст 50 лет; диабетом страдали 28%; доноры 16%; РПТ 29%)	3896	<sup>125</sup> I-иоталамат (моча) и другие	68 (36)	Исследование с помощью ферментативного анализа Рош (прибор Roche-Hitachi P-Module с анализатором Roche Creatininase Plus, Hoffman-La Roche, Базель, Швейцария), повторная калибровка стандартизованного SCr в клинике Кливленда	MDRD CKD-EPI	-5,5 (от -5,0 до -5,9) -2,5 (от -2,1 до -2,9)	0,274 (от 0,255 до 0,283) <sup>§</sup> 0,250 (от 0,241 до 0,259) <sup>§</sup>	80,6 (от 79,5 до 82,0) 84,1 (от 83,0 до 85,3)	
Lane et al. <sup>96</sup>	Соединенные Штаты Америки	Пациенты в клинике Кливленда до и после нефрэктомии по другим, за исключением донорства, причинам (европеоидной расы 91%, женщин 93%; негроидной расы 7%; средний возраст 58 лет)	425	<sup>125</sup> I-иоталамат (моча)	50 (ИКР 29-69)	Измерено в клинике Кливленда; анализ стандартизован по сравнению с NIST	MDRD CKD-EPI	-1,0 -1,7	15,0 <sup>  </sup> 13,8 <sup>  </sup>	75 80	
Michels et al. <sup>97</sup>	Нидерланды	Потенциальные доноры почки и взрослые, у которых по клиническим причинам в Академическом медицинском центре в Амстердаме определяли СКФ (женщин 56%, пациентов негроидной расы 12%, средний возраст 44 года)	271	<sup>125</sup> I-иоталамат (моча)	78,2 мл/мин (33,4)	Ферментативный анализ по Hitachi (Hitachi H911; Boehringer Mannheim, Маннгейм, Германия), валидирован по IDMS	MDRD CKD-EPI	14,6 мл/мин, 12,3 мл/мин	19,9 <sup>  </sup> 12,1 <sup>  </sup>	81,2 84,5	
Tent et al. <sup>98</sup>	Нидерланды	Почки живых доноров, пожертвованные в 1996-2007 гг. (женщин 57%, европеоидной расы 100%, средний возраст 50 лет)	253 перед донорством 253 после донорства	<sup>125</sup> I-иоталамат (моча)	115 мл/мин (20)	Ферментативный анализ по Roche или анализ Яффе на анализаторе MEGA (Merck KGaA, Дармштадт, Германия); оба метода откалиброваны по референсному стандарту в клинике Кливленда	MDRD CKD-EPI	-22 мл/мин (20-25) -14 мл/мин (11-16)	20 (14-26) <sup>  </sup> 18 (14-22) <sup>  </sup>	73 (68-79) 89 (85-93)	

Таблица 13 | Продолжение

Исследование	Страна	Группы обследуемых	Пациенты, N	Измеренная СКФ		Оценка СКФ		Результаты		
				Референсный стандарт	Значение (СТО), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	Калибровка и анализ СКР	Формула	Погрешность (СТО), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> *	Прецизионность (95% ДИ), % <sup>‡</sup>	R <sub>30</sub> (95% ДИ), % <sup>‡</sup>
Kukla et al. <sup>99</sup>	США	У РПТ проводили иммуносупрессию (женщин 40%; пациентов европеоидной расы 86%; средний возраст 49 лет, получали триметоприм 100%)	107 получили не содержащую стероидов иммуносупрессию в ранние сроки после трансплантации	<sup>125</sup> I-иоталамат (моча)	55,5 (17,0)	Измерена по Яффе с использованием метода CXR Synchro, а затем — прослеживаемый IDMS метод анализа; анализ по Яффе на основе SCr преобразован в отслеживаемые IDMS значения	MDRD CKD-EPI	8,23 13,30	17,9 <sup>§</sup> 21,1 <sup>§</sup>	71,7 58,5
White et al. <sup>100</sup>	Канада	Стабильные РПТ (женщин 36%; пациентов европеоидной расы 92%; получали триметоприм 19%)	207	<sup>99m</sup> Tc-DTPA (плазма)	58 (22)	Для повторно выраженных формул из исследования MDRD и формулы CKD-EPI значения SCr приводят к стандарту IDMS	MDRD CKD-EPI	-7,4 -5,2	14,4 <sup>  </sup> 15,7 <sup>  </sup>	79 (73-84) 84 (78-88)
Roge et al. <sup>101</sup>	Германия	Пациенты со стабильной функцией почек после трансплантации (женщин 40%; лиц европеоидной расы 99%; средний возраст 49 лет)	170	<sup>99m</sup> Tc-DTPA (плазма)	39,6 (ИКР 11,8-82,9)	Анализ по Яффе на анализаторе Dimension RxLTM (Dade Behring, Марбург, Германия); анализ скорректирован для калибровки с помощью метода IDMS	MDRD CKD-EPI	4,49 8,07	10,0 <sup>¶</sup> 10,9 <sup>¶</sup>	71,8 64,1
Jones и Imam <sup>102</sup> и Jones <sup>103</sup>	Австралия	Австралийские пациенты, направленные для планового измерения СКФ (женщин 43%; средний возраст 61 год)	169	<sup>99m</sup> Tc-DTPA (плазма)	75 (ИКР 5-150)	Анализ по Яффе на анализаторе Roche (Roche, Австралия) с продемонстрированным выравниванием по IDMS	MDRD CKD-EPI	-3** -1,5**	ND	81 86
Cirillo et al. <sup>104</sup>	Италия	Взрослые лица европеоидной расы с и без заболеваний почек (с заболеванием почек 49%; женщин 41%; средний возраст 47 лет, диабетическая нефропатия в 26 случаев; гломерулонефрит в 40 случаев; ПКБП в 15 случаях)	356	Инулин (плазма)	71,5 (36,3)	Кинетический анализ по Яффе (Bayer Express Plus, Siemens, Мюнхен, Германия), стандартизированный в NIST	MDRD CKD-EPI	-5,2 -0,9	14,9 <sup>¶</sup> 13,2 <sup>¶</sup>	87,4 88,2
Eriksen et al. <sup>105</sup>	Норвегия	Пациенты, принимающие участие в 6-м обследовании населения г. Тромсе, без инфаркта миокарда, инсульта, стенокардии, диабета или заболеваний почек в анамнезе (женщин 51%; средний возраст 57 лет)	1621	Йогексол (плазма)	91,7 (14,4)	Ферментативный метод по Filach (CREA Plus; Roche Diagnostics, Мангейм, Германия), стандартизированный по IDMS	MDRD CKD-EPI	1,3 (0,4-2,1) 2,9 (2,2-3,5)	18,2 (17,2-19,5) <sup>  </sup> 15,4 (14,5-16,3) <sup>  </sup>	93 (91-94) 95 (94-96)

Таблица 13 | Продолжение

Исследование	Страна	Группы обследуемых	Пациенты, N	Измеренная СКФ		Оценка СКФ		Результаты		
				Референсный стандарт	Значение (СТО), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	Калибровка и анализ СКФ	Формула	Погрешность (СТО), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> *	Прецизионность (95% ДИ), % <sup>‡</sup>	Р <sub>30</sub> (95% ДИ) <sup>†</sup>
Reda-Baigori et al. <sup>106</sup>	Дания	Больные раком, направленные для определения СКФ до начала химиотерапии (женщин 57%, средний возраст 62 года)	185	<sup>51</sup> Cr-ЭДТА (плазма)	85,1 (20,3)	Яффе (анализатор Abbott Architect C systems, реагент 7D64; Abbott Park, Иллинойс, США), метод стандартизирован в IDMS	MDRD СКD-EPI	0,81 (МКР от -1,56 до 3,19) 1,16 (МКРот -0,76 до 3,09)	16,49 <sup>†</sup> 13,37 <sup>†</sup>	88,6 89,7

Сокращения: SKI-EPD (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) – сотрудничество по эпидемиологии хронической болезни почек; Cr-ЭДТА – хром-этилендиаминтетрауксусная кислота; IDMS (isotope-dilution mass spectrometry) – масс-спектрометрия с изотопным разведением; MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) – модификация диеты при заболеваниях почек; ND – не документировано; NIST (National Institute of Standards and Technology) – Национальный институт США по стандартам и технологиям; Р<sub>30</sub> – процент от расчетных значений СКФ в пределах 30% от измеренной СКФ; СКр – уровень креатинина в сыворотке крови; Tc-DTPA – технический диэтилтриаминпентауксусная кислота; ДИ – доверительный интервал; ИКР – интерквартильный размах; ПКБП – поликистозная болезнь почек; РПТ – реципиенты почечного трансплантата; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СТО – стандартное отклонение.

\* Рассчитано как расчетное значение СКФ минус измеренное значение СКФ. Положительные значения указывают на завышение, а отрицательные – на недооценку измеренного значения СКФ. Меньшие абсолютные значения указывают на меньшую систематическую ошибку.

† Более высокие значения указывают на более высокую прецизионность.

‡ Более высокие значения указывают на более высокую точность. Среди 3-х исследований<sup>99,101,104</sup> в которых указаны альтернативные показатели точности, результаты во всем согласуются с Р<sub>30</sub>. В дополнение к Р<sub>30</sub> в трех случаях<sup>99,101,104</sup> указан Р<sub>10</sub>; Cirillo et al.<sup>104</sup> также сообщили Р<sub>20</sub>.

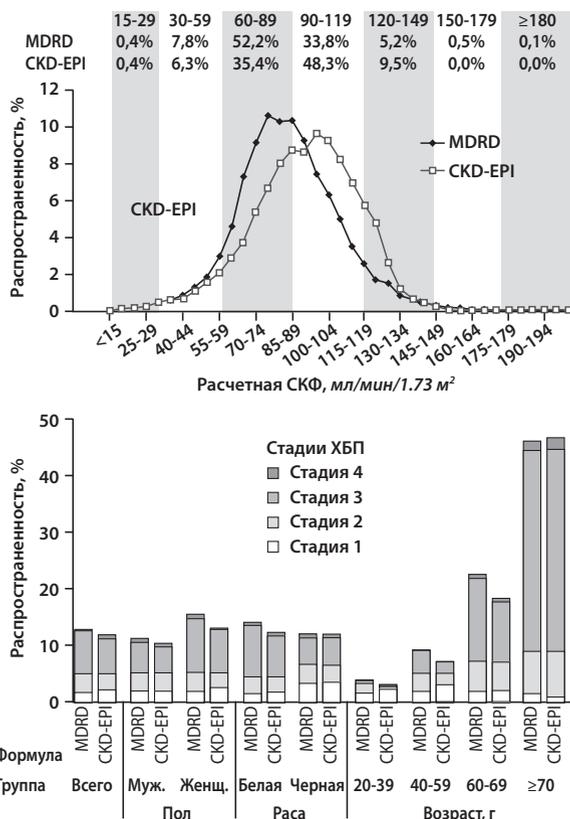
<sup>§</sup> Оценено как корень квадратный из показателя среднеквадратичной ошибки для регрессии расчетной СКФ по сравнению с измеренной СКФ.

<sup>||</sup> Оценено как МКР для различий между расчетной и измеренной СКФ.

<sup>¶</sup> Оценено как СТО для различий между расчетной и измеренной СКФ.

\*\* Преобразовано в шкалу необработанных значений путем умножения процента систематической ошибки по измеренной СКФ.

Печатается с разрешения из Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, et al.<sup>85</sup> Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization: a systematic review. Ann Intern Med 2012; 156(11): 785-795.



**Рисунок 12 | Сравнение распределения значений СКФ и распространенности ХБП по возрасту (NHANES 1999-2004).** СКФ категоризировали на основе системы классификации, установленной NKF-KDOQI. Вверху. Распределение расчетной СКФ по категориям по 4 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup>. Значения приведены по средней точке. Внизу. Распространенность ХБП по возрасту. NHANES – Национальная программа США по проверке здоровья и питания; NKF-KDOQI (National Kidney Foundation – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) – Национальный нефрологический фонд – Инициатива по улучшению качества исходов заболеваний почек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ХБП – хроническая болезнь почек. Печатается с разрешения из Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al.<sup>87</sup> A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med 2009;150(9): 604-612.

Ниже приведены две наиболее распространенные формулы расчета СКФ на основании уровня креатинина, рекомендованные к применению в клинической практике:

Обновленная формула Шварца («СКФ у постели больного»):

$$pСКФ \text{ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)} = 41,3 \times (\text{рост/СКр}),$$

где рост выражается в метрах, а СКр – в мг/дл.

Формула «1В» (включает азот мочевины крови [АМК], а не цистатин С):

$$pСКФ \text{ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)} = 40,7 \times (\text{рост/СКр})^{0,64} \times (30/\text{АМК})^{0,202},$$

где рост выражается в метрах, а СКр и АМК в мг/дл.

Дополнительная рекомендация, касающаяся показателей СКр в лабораторных отчетах полностью применима у детей.

Если клиницист знает точный фактический рост ребенка и применяет соответствующую формулу для расчета СКФ, рекомендация расценивать рСКФ<sub>кр</sub> менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> как «сниженную» применима к детям старше 2-х лет.

**1.4.3.5: Если требуется подтверждение диагноза ХБП, мы предлагаем у взрослых с рСКФ<sub>кр</sub> 45-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> при отсутствии маркеров повреждения почек измерять уровень цистатина С. (2С)**

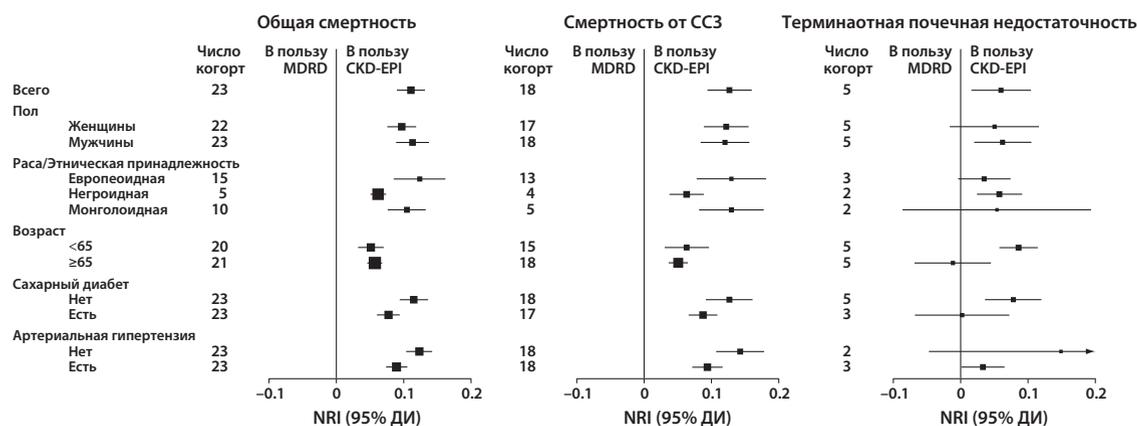
- Если рСКФ<sub>цис</sub>/рСКФ<sub>кр-цис</sub> также остается <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, диагноз ХБП подтверждается.
- Если рСКФ<sub>цис</sub>/рСКФ<sub>кр-цис</sub> оказывается ≥60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, диагноз ХБП не подтверждается.

### ОБОСНОВАНИЕ

Фундаментальная основа этого руководства заключается в соответствии классификации и стадирования ХБП клиническому прогнозу. Как будет обсуждаться ниже, многочисленные доказательства указывают на то, что СКФ, рассчитанная по цистатину С, является более мощным предиктором клинических исходов, чем СКФ, рассчитанная по креатинину. Эти данные были наиболее значимыми в отношении смертности и сердечно-сосудистых событий, а прогностическое преимущество цистатина С оказалось наиболее очевидным у лиц с СКФ >45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Более того, новые данные свидетельствуют, что применение цистатина С в дополнение к СКр может увеличить точность оценки СКФ, в том числе и применительно к классификации ХБП. По мнению Рабочей группы, эти соображения оправдывают внедрение новых рекомендаций расчета СКФ по цистатину С.

### Доказательная база

Доказательства поддерживают применение формул для расчета СКФ по цистатину С в популяции лиц с ХБП, диагностированной на основании рСКФ<sub>кр</sub> 45-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (С3а) при отсутствии альбуминурии (А1) или других признаков повреждения почек. Такие пациенты с ХБП, диагностированной на основании рСКФ<sub>цис</sub> составляют 3,6% популяции США, в то время как 41% населения США имеют ХБП по оценкам, основанным только на рСКФ<sub>кр</sub> и отношении А<sub>1</sub>/К<sub>р</sub> в моче (Рисунок 8). Таким образом, возникает серьезное противоречие относительно того, есть у этих лиц ХБП или нет. Представленные ниже данные свидетельствуют, что использование цистатина С для расчета СКФ в этой популяции позволяет более точно оценить СКФ и прогнозировать риск неблагоприятных событий в будущем.



**Рисунок 13 | Мета анализ NRI (Net Reclassification Indices – Остаточного индекса реклассификации) для общей смертности, смертности от ССЗ и ТПН.** NRI обобщает риски развития клинических исходов у участников, переведенных из одной категории оценки СКФ по уравнению исследования MDRD в другую категорию оценки СКФ по уравнению СКД-ЕПИ, по сравнению с не переведенными. Значение NRI больше нуля свидетельствует в пользу уравнения СКД-ЕПИ. Значение NRI меньше нуля свидетельствует в пользу уравнения исследования MDRD. Объем данных для маркера пропорционален величине, обратной дисперсии NRI. CKI-EPD (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) – сотрудничество по эпидемиологии хронической болезни почек; MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) – модификация диеты при заболеваниях почек; NRI – остаточный индекс реклассификации; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; тХПН – терминальная стадия хронической почечной недостаточности. Печатается с разрешения из: Matsushita K, Mahmoodi BQ, Woodward M, et al.<sup>107</sup> Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD Study equation for estimated glomerular filtration rate. JAMA 2012; 307(18): 1941-1951. Копирайт © (2012) Медицинское общество Массачусетса (Massachusetts Medical Society). Все права защищены.

В нескольких исследованиях измеряли  $pСКФ_{шис}$  в популяциях со снижением  $pСКФ_{кр} < 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и без такого снижения. Участники исследований были разделены на группы со снижением  $pСКФ_{шис} < 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и без такого снижения (Рисунок 14). Из тех, у кого  $pСКФ_{кр}$  была  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, примерно у 2/3 и  $pСКФ_{шис}$  была также  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. В этой группе был значимо повышен риск наступления таких конечных точек как смерть, ССЗ и ТПН, по сравнению группой с  $pСКФ_{кр} > 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Таким образом, Рабочая группа рассматривает этих у группу как пациентов с подтвержденной ХБП. Напротив, примерно 1/3 лиц с  $pСКФ_{кр} < 60$  мл/мин/1,72 м<sup>2</sup> имели  $pСКФ_{шис} > 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, и в этой группе риск неблагоприятных исходов был сопоставим с участниками с  $pСКФ_{кр} > 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Новые данные, касающиеся формулы СКД-ЕПИ, также показали увеличение точности при расчете СКФ с использованием и креатинина, и цистатина С ( $pСКФ_{кр-шис}$ ) по сравнению с оценкой по каждому из маркеров в отдельности. В подгруппе с  $pСКФ_{кр} 45-59$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> результаты применения комбинированной формулы, в большей степени соответствующие измеренной СКФ, позволили корректно отнести 16,8% лиц с  $pСКФ 45-59$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> к категории СКФ  $\geq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.<sup>113</sup>

Таким образом, Рабочая группа пришла к следующему консенсусу: множество пациентов без признаков повреждения почек с  $pСКФ_{кр} 45-59$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, но  $pСКФ_{шис}/pСКФ_{кр-шис} \geq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> могут рассматриваться как не имеющие ХБП. Снятие диагноза и «маркировки» ХБП может с одной стороны

успокоить пациентов, а с другой стороны помочь клиницистам сосредоточить усилия на пациентах с ХБП высокого риска.

Положение, предлагающее использовать  $pСКФ_{шис}/pСКФ_{кр-шис}$ , нуждается в нескольких важных оговорках. Во-первых, клиницисты могут не захотеть или не видеть необходимости подтверждать диагноз ХБП у пациентов с  $pСКФ_{кр} 45-59$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> без маркеров повреждения почек либо из-за наличия факторов риска ХБП, делающих этот диагноз высоко-вероятным, либо из-за развития у больного осложнений ХБП. Во-вторых, исследование цистатина С не является общедоступным, поэтому у клиницистов может не быть практической возможности провести это исследование. В-третьих, в определенных клинических условиях препятствием может быть стоимость определения цистатина С (1-5 \$США). В связи с этим Рекомендация 1.4.3.5 сформулирована как предложение.

Помимо вышеописанной популяции, определение  $pСКФ_{шис}$  может быть полезно в качестве подтверждающего теста в ситуациях, когда  $pСКФ_{кр}$  может быть неточной или ошибочной, либо когда клинические условия оправдывают дополнительное исследование (Рекомендация 1.4.3.2). В таких клинических ситуациях клиренсовые методы с использованием экзогенных маркеров фильтрации могут быть оптимальным выбором (где это возможно). Измерение  $pСКФ_{шис}/pСКФ_{кр-шис}$  могло бы быть относительно недорогой альтернативой, когда прямое измерение СКФ невозможно. Рабочая группа считает, что как подтверждающий тест измерение КлКр с мочой уступало измерению СКФ или расчету СКФ по двум показателям (креатинину и цистатину С).

**Таблица 14 | Сравнительные характеристики формул для расчета СКФ на основе креатинина вне Северной Америки, Европы и Австралии**

Исследование	Страна	Группы обследуемых	Пациенты, N	Измеренная СКФ		Оценка СКФ		Результаты		
				Референсный стандарт	Значение (СтО), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	Калибровка и анализ СКР	Формула	Систематическая ошибка (95% ДИ), мл/мин на 1,73 м <sup>2</sup> *	Прецизионность: (95% ДИ) <sup>†</sup>	R <sub>30</sub> (95% ДИ), % <sup>‡</sup>
Stevens et al. <sup>109</sup>	Китай, Япония и Южная Африка	Группы из 3 исследований в Китае, Японии и Южной Африке (женщин 48%; пациентов монголоидной расы 90%; пациентов негроидной расы 10%; Средний возраст 49 лет; страдали диабетом 6%; РПТ – 0%)	99 пациентов негроидной расы (Южная Африка)	<sup>125</sup> I-иоталамат (моча) и другие маркеры филтрации	61 (32)	Откалибровано по стандартизованным измерениям Scr с помощью ферментативного анализа по Рош (прибор Roche-Hitachi P-Module Creatinase Plus, Hoffmann-La Roche, Базель, Швейцария) в клинике Кливленда.	Формула СКД-ЕРИ с коэффициентом 2 уровня для учета расового или этнического происхождения пациентов	12,4 (7,6-18,3)	0,325 (0,292-0,351) <sup>  </sup>	55,6 (46,5-64,6)
			248 пациентов монголоидной расы (Япония)		55 (35)		Формула СКД-ЕРИ с коэффициентом 2 уровня для учета расового или этнического происхождения пациентов	17,8 (14,7-20,1)	0,459 (0,424-0,515) <sup>  </sup>	29,4 (23,8-35,1)
			675 пациентов монголоидной расы (Китай)		53 (31)		Формула СКД-ЕРИ с коэффициентом 4 уровня для учета расового или этнического происхождения пациентов	21,4 (18,2-23,3)	0,507 (0,453-0,553) <sup>  </sup>	36,3 (30,6-42,3)
							Формула СКД-ЕРИ с коэффициентом 2 уровня для учета расового или этнического происхождения пациентов	-2,7 (от -3,7 до -1,9)	0,325 (0,302-0,348) <sup>  </sup>	73,2 (от 69,9 до 76,6)
							Формула СКД-ЕРИ с коэффициентом 4 уровня для учета расового или этнического происхождения пациентов	-1,3 (от -2,2 до -0,6)	0,318 (0,295-0,343) <sup>  </sup>	72,1 (от 68,7 до 75,7)
Matsuo et al. <sup>31</sup>	Япония	Японские госпитализированные больные; набор для внешней проверки (женщин 42%, средний возраст 54 года; больных СД 44; доноров 10; РПТ 2 случая; гломерулонефрита 176 случаев; ПКБП 0 случаев; СКВ 3 случая)	350	Инулин (моча)	57,2 (34,7) (СКФ ≥60 – 41%; СКФ <60 – 59%)	Ферментативный анализ по Хитачи (Hitachi, Токио, Япония) с отличной согласованностью с методом клиники Кливленда	MDRD	12,0	25,2 <sup>  </sup>	59 (54-64)
							Формула MDRD, модифицированная для японцев (формула 1)	-5,9	19,9 <sup>  </sup>	72 (67-76)
							Формула J5N-CKDI (формула 2)	-7,9	20,3 <sup>  </sup>	73 (69-78)
							MDRD с коэффициентом для японцев (формула 3)	-1,3	19,4 <sup>  </sup>	73 (59-78)
							Формула для японцев с 3 переменными (формула 4)	-2,1	19,1 <sup>  </sup>	75 (70-79)

Таблица 14 | Продолжение

Исследование	Страна	Группы обследуемых	Пациенты, N	Измеренная СКФ		Оценка СКФ		Результаты		
				Референсный стандарт	Значение (СтО), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	Калибровка и анализ СКФ	Формула	Систематическая ошибка (95% ДИ), мл/мин на 1,73 м <sup>2</sup> *	P <sub>90</sub> Прецизионность: (95% ДИ), %†	
Norio et al. <sup>88</sup>	Япония	Японцы (женщин 42%; средний возраст 54 года; СДУ 22%; доноры 3%; РПТ 1%; АГ у 58%)	350	Инулин (моча)	45 (25)	Ферментативный анализ, валидированный с помощью калибровочного набора клиники Кливленда	MDRD с коэффициентом для японцев	-1,3	19,4 <sup>‡</sup>	73 (69-78)
Yeo et al. <sup>110</sup>	Корея	РПТ из Кореи в раннем послеоперационном периоде (женщин 43%; средний возраст 42 года; СДУ 16%)	102	<sup>51</sup> Сг-ЭДТА (плазма)	76,8 (17,0)	Кинетический анализ по Яффе без учета частоты, компенсированный по Тошиба (Toshiba Medical Systems, Токио, Япония) с использованием калибратора Рош (Roche Diagnostics, Индианаполис, Индиана, США), прослеживаемый эталонным методом IDMS	MDRD Уравнение MDRD, модифицированное для японцев	-0,33 17,95	12,57 <sup>‡</sup> 11,05 <sup>‡</sup>	94,1 68,6
van Deventer et al. <sup>111</sup>	Южная Африка	Южно-Африканцы (женщин 49%; средний возраст 47 лет; СДУ 25%; доноры 7%; РПТ 20%; АГ у 36%)	100	<sup>51</sup> Сг-ЭДТА (плазма)	61,5 (49,6)	Кинетический анализ по Яффе без учета частоты, компенсированный по Тошиба (Toshiba Medical Systems, Токио, Япония) с использованием калибратора Рош (Roche Diagnostics, Индианаполис, Индиана, США), прослеживаемый эталонным методом IDMS, по сравнению с ферментативным анализом по Рош (Creatinine Plus; Roche Diagnostics, Индианаполис, Индиана, США) в клинике Кливленда со значениями, скорректированными методом регрессии	MDRD с коэффициентом для расовой или этнической принадлежности** MDRD без коэффициента для расовой или этнической принадлежности**	13,1 (от 5,5 до 18,3)	28,5 <sup>‡</sup> 16,6 <sup>‡</sup>	52 74

Таблица 14 | Продолжение

Исследование	Страна	Группы обследуемых	Измеренная СКФ		Оценка СКФ		Результаты		
			Референсный стандарт	Значение (СТО), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	Калибровка и анализ СКР	Формула	Систематическая ошибка (95% ДИ), мл/мин на 1,73 м <sup>2</sup> **	Прецизионность: (95% ДИ)†	R <sub>30</sub> %‡
Teo et al. <sup>112</sup>	Сингапур	Амбулаторные больные с ХБП в нефрологической клинике больницы национального университета, Сингапур (женщин 48%; китайского происхождения 41%; малайского происхождения 31%; индийского или другого происхождения 28%; средний возраст 58 лет; СД у 23%; АГ у 50%)	<sup>99m</sup> Tc-DTPA (плазма)	51,7 (27,5) (СКФ ≥60 – 69%; СКФ <60 – 31%)	Ферментативный анализ по Siemens (Siemens Advia 2400; Siemens, Мюнхен, Германия), калиброванный по предоставляемым производителем материалам, прослеживаемых до стандартизованного креатинина (NIST SRM 967), измераемый методом IDMS	MDRD СКФ-EPI	-3,0 (от -4,2 до -1,7) -1,2 (от -2,7 до 0,3)	12,2 (10,0-14,4) <sup>§</sup> 12,1 (9,0-15,1) <sup>§</sup>	79,7 (74,6-84,9) 82,8 (77,9-87,6)
Ma et al. <sup>93</sup>	Китай	Пациенты с ХБП из 9 нефрологических учреждений в рамках университетских больниц, расположенных в 9 географических регионах Китая	<sup>99m</sup> Tc-DTPA (плазма)	ND	Кинетический анализ по Яффе с прибором Hitachi, с коррекцией значений методом регрессионного анализа для анализатора Beckman CX3 (Beckman Coulter, Фуллертон, Калифорния, США) из клиники Кливленда	Исходная формула MDRD, откалиброванная для измерения уровня креатинина в клинике Кливленда (формула 2 исследования) <sup>††</sup>	-7,8 (от -21,5 до -1,8)	ND	66,1
Praditomsri et al. <sup>30</sup>	Таиланд	Тайские пациенты с ХБП в стабильном состоянии	<sup>99m</sup> Tc-DTPA (плазма)	51,1 (28,4)	Ферментативный анализ по Рош (Roche Diagnostics, Индианаполис, Индиана, США) со значениями, скорректированными методом IDMS для референсной сыворотки SRM 967	MDRD СКФ-EPI Формула MDRD с коэффициентом для лиц тайского происхождения	-11,9 -10,9 -10,3	8,8 <sup>¶</sup> 7,8 <sup>¶</sup> 8,5 <sup>¶</sup>	62,7 68,0 73,3
					Уравнение для китайцев (формула б исследования) <sup>†††</sup>	Расчетная формула СКФ для тайцев	-0,8 (от -9,7 до 7,4)	ND	79,6
							-7,2	6,3 <sup>¶</sup>	90,0

Сокращения: СКФ-EPD (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) – сотрудничество по эпидемиологии хронической болезни почек; Cr-ЭДТА – хром-этилендиаминтетрауксусная кислота; IDMS (isotope-dilution mass spectrometry) – масс-спектрометрия с изотопным разведением; JSN-CKDI (Japanese Society of Nephrology – Chronic Kidney Disease Initiatives) – инициативы Японского общества по нефрологии – хронической болезни почек; MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) – модификация диеты при заболеваниях почек; ND – не документировано; NIST (National Institute of Standards and Technology) – Национальный институт США по стандартам и технологиям; R<sub>30</sub> – процент от расчетных значений СКФ в пределах 30% от измеренной СКФ; СКР – уровень креатинина в сыворотке крови; SRM – стандартный референсный материал; Tc-DTPA – техниций-дизителенилтриаминтетрауксусная кислота; АГ – артериальная гипертензия; ДИ – доверительный интервал; ИКР – интерквартильный размах; ПКБП – поликистозная болезнь почек; РПТ – реципиенты почечного трансплантата; СД – сахарный диабет; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СТО – стандартное отклонение; ХБП – хроническая болезнь почек.

## Таблица 14 | Продолжение

\* Рассчитано как расчетное значение СКФ минус измеренное значение СКФ. Положительные значения указывают на завышение, а отрицательные — на недооценку измеренного значения СКФ. Меньшие абсолютные значения указывают на меньшую систематическую ошибку.

† Меньшие значения указывают на более высокую точность.

‡ Более высокие значения указывают на более высокую достоверность. Среди 5-х исследований, в которых указаны альтернативные показатели достоверности, результаты согласуются с  $R_{30}$  в 3 исследованиях. Из исследований, в которых представлены результаты, соответствующие  $R_{30}$ , Praditpornsilpa et al.<sup>90</sup> сообщили о  $R_{10}$  и  $R_{15}$ , Yeo et al.<sup>110</sup> сообщили о  $R_{10}$  и  $R_{15}$ . В двух исследованиях<sup>83,112</sup> описаны противоречивые результаты между  $R_{15}$  и  $R_{30}$ .

<sup>§</sup> Оценено как МКР для различий между расчетной и измеренной СКФ.

<sup>||</sup> Оценено как корень квадратный из показателя среднеквадратичной ошибки для регрессии расчетной СКФ по сравнению с измеренной СКФ.

<sup>¶</sup> Оценено как СГО для различий между расчетной и измеренной СКФ.

\*\* Коэффициент для афроамериканцев в формуле исследования MDRD.

<sup>††</sup> Получено с помощью оригинальной формулы MDRD (с коэффициентом 186). Для использования с SCr, прослеживаемым до SRM, коэффициент 186 должен быть заменен на коэффициент 175, полученный из преобразованной формулы MDRD.

<sup>‡‡</sup> Получено с помощью оригинальной формулы MDRD (с коэффициентом 186). Для использования с SCr, прослеживаемым до SRM, значение SCr следует заменить на  $SCr \times 0,95$ , представляющее собой калибровочный коэффициент для анализа SCr в лаборатории клиники Кливленда относительно стандартизированного анализа SCr.

Печатается с разрешения из Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, et al.<sup>85</sup> Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization: a systematic review. Ann Intern Med 2012; 156(11): 785-795.

Если желательно исследование цистатина С, очень важно, чтобы клиницисты имели представление о принципах расчета СКФ по цистатину С. Как и при расчете по креатинину, СКФ следует рассчитывать по цистатину С, соответствующая формула должна быть выбрана для специфической клинической популяции (Рекомендация 1.4.3.6); метод измерения цистатина С должен быть доступен контролю с международными стандартными образцами (Рекомендация 1.4.3.7).

### Педиатрические аспекты

Применимость конкретно этого положения в педиатрии не установлена, поскольку подавляющее большинство детей со значительным снижением СКФ (например, ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) имеют либо структурные аномалии, либо признаки повреждения почек, подтвержденные отклонениями в анализах мочи или в сыворотке крови. Крайне маловероятно, что у детей будет иметь место изолированное снижение СКФ, как это наблюдается у взрослых. В связи с этим подтверждение ХБП будет при необходимости базироваться помимо СКФ также и на других критериях.

#### 1.4.3.6: Если измерена концентрация цистатина С, мы рекомендуем медицинским работникам (2С):

- использовать формулу, чтобы рассчитать СКФ по цистатину С, а не ориентироваться только на концентрацию цистатина С в сыворотке крови.
- иметь представление о клинических ситуациях, в которых точность  $rСКФ_{цис}$  и  $rСКФ_{кр-цис}$  недостаточна.

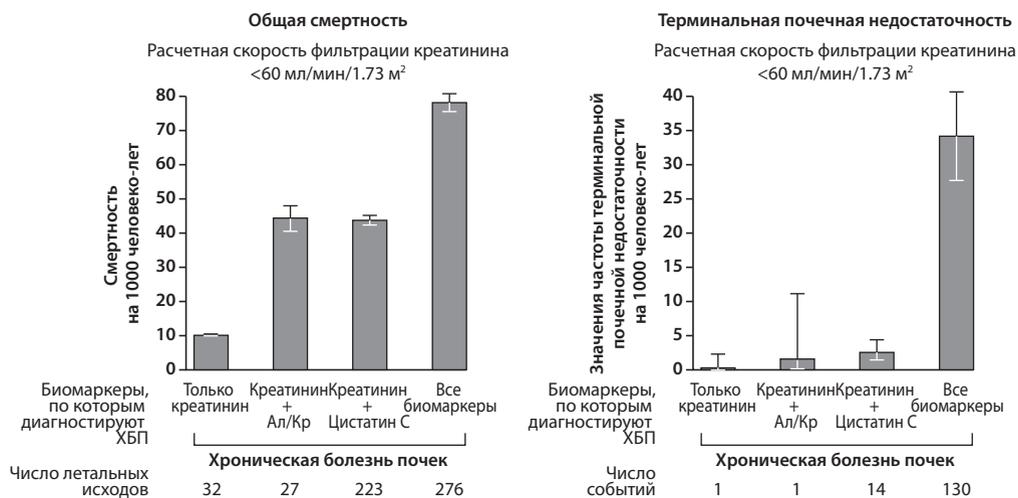
### ОБОСНОВАНИЕ

Цистатин С одобрен к применению в некоторых странах Европы, а в США получил одобрение FDA для использования в качестве показателя функции почек уже почти 10 лет назад. В определенных регионах, особенно в Швеции и некоторых областях Китая,  $rСКФ$  рутинно рассчитывают и по креатинину, и по цистатину С. Как и в случае с креатинином, СКФ, рассчитанная по цистатину С, более точно соответствует значению измеренной СКФ, чем оценка СКФ только по концентрации СЦис-С. Как в случае с креатинином, источниками ошибок при оценке СКФ по концентрации СЦис-С служат условия неустановившегося состояния, не связанные с СКФ детерминанты СЦис-С, ошибки измерения при высоком уровне СКФ и искажения результатов при определении цистатина С (Таблица 15).

### Педиатрические аспекты

Рекомендация 1.4.3.6 полностью применима в педиатрии. Подробности см. в Рекомендации 1.4.3.7.

Относительно клинической ситуации, при которой  $rСКФ_{цис}$  может быть менее точной, следует отметить, что Schwartz et al. установили, что единственной переменной, объясняющей аномальные выбросы показателей расчетной СКФ (в формулах как с одной, так и с несколькими переменными) был большой вес; раса, высокое АД, уровень альбумина и применение глюкокортикостероидов не имели значения.<sup>115</sup>



**Рисунок 14 | Ассоциация определений ХБП со смертностью от всех причин и тХПН.** тХПН – терминальная стадия хронической почечной недостаточности. ХБП – хроническая болезнь почек. Приводится с разрешения из: Peralta CA, Shlipak MG, Judd S, et al.<sup>114</sup> Detection of chronic kidney disease with creatinine, cystatin C, and urine albumin-to-creatinine ratio and association with progression to end-stage renal disease and mortality. JAMA 2011; 305(15):1545-1552. Копирайт © (2011) Американская медицинская ассоциация (American Medical Association). Все права защищены.

**Таблица 15 | Причины ошибок при расчете СКФ по уровню цистатина С**

Причина ошибки	Пример
<b>Неустойчивое состояние</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ОПП</li> </ul>
<b>Не связанные с СКФ детерминанты СЦис-С, отличающиеся от тех, которые наблюдались популяциях, в которых разрабатывались формулы</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Иная расовая/этническая принадлежность, чем европеоидная и негроидная популяции в США и Европе</li> <li>Нарушение функции щитовидной железы</li> <li>Терапия глюкокортикоидами</li> <li>Другие предполагаемые факторы, на которые указывают эпидемиологические ассоциации (сахарный диабет, ожирение)</li> </ul>
Факторы, влияющие на выработку цистатина С	
Факторы, влияющие на канальцевую реабсорбцию цистатина С	Не идентифицированы
Факторы, влияющие на внепочечную элиминацию цистатина С	Увеличивается при выраженном нарушении СКФ
<b>Повышение СКФ</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Более высокая биологическая вариабельность не связанных со СКФ детерминант относительно СКФ</li> <li>Более высокая погрешность измерения SCr и СКФ</li> </ul>
<b>Интерференции при измерении уровня цистатина С</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Гетерофильные антитела</li> </ul>

Сокращения: СЦис-С – уровень цистатина С в сыворотке крови; ОПП – острое повреждение почек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

**1.4.3.7: Мы рекомендуем, чтобы клинические лаборатории, которые определяют концентрацию цистатина С (1В):**

- измеряли концентрацию цистатина С в сыворотке крови с помощью методов анализа с калибровкой, контролепригодной по отношению к международным стандартным образцам;

- указывали в отчетах величину рСКФ по цистатину С в дополнение к концентрации цистатина С в сыворотке крови у взрослых и указывали формулу, используемую для расчета рСКФ<sub>цис</sub> и рСКФ<sub>кр-цис</sub>;
- указывали в отчетах показатели рСКФ<sub>цис</sub> и рСКФ<sub>кр-цис</sub> у взрослых, полученные при расчете по формулам СКД-EPI «Ци-

статин С» (2012) и СКД-ЕРІ «Креатинин-Цистатин С» (2012), соответственно, или с помощью альтернативных формул для расчета СКФ по цистатину С, если показано, что их точность оценки СКФ выше по сравнению с формулами СКД-ЕРІ «Цистатин С» (2012) и СКД-ЕРІ «Креатинин-Цистатин С» (2012).

При указании в отчетах концентрации цистатина С в сыворотке крови:

- Мы рекомендуем указывать в отчетах концентрацию цистатина С в сыворотке крови, округленную до ближайших сотых целого числа и выраженную в стандартных единицах (мг/л).

При указании в отчетах  $rСКФ_{цис}$  и  $rСКФ_{кр-цис}$ :

- Мы рекомендуем у взрослых указывать в отчетах  $rСКФ_{цис}$  и  $rСКФ_{кр-цис}$  округленные до ближайшего целого числа и стандартизированные к площади поверхности тела, равной  $1,73 \text{ м}^2$ , в следующих единицах: мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ .
- Мы рекомендуем уровни  $rСКФ_{цис}$  и  $rСКФ_{кр-цис}$  менее  $60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$  интерпретировать как «сниженные».

## ОБОСНОВАНИЕ

Как и для СКр, указание в отчетах  $rСКФ_{цис}$  дополнительно к концентрации цистатина С, облегчит клиницистам применение показателя цистатина С для оценки СКФ. Важно признать, что калибровка методов имеет большое значение для интерпретации показателей функции почек. Существует ряд иммунохимических анализов для измерения концентрации цистатина С, и как и для креатинина, результаты определения уровня СЦис-С разными методами могут различаться, хотя согласно сообщениям, аналитические отклонения, по-видимому, наблюдаются реже, чем у креатинина. В июне 2010 г. Институт стандартных материалов и измерений (Institute for Reference Materials and Measurements – IRMM) выпустил стандартный образец для определения цистатина С (ERM-DA471/IFCC). Производители реагента в настоящее время осуществляют перекалибровку методов по этому стандарту, что позволит стандартизировать результаты определения цистатина С и  $rСКФ$ . Эта рекомендация предназначена для лабораторий с целью разъяснить детали такой калибровки и пользу специальных формул, чтобы облегчить международную стандартизацию.

## Доказательная база

Для расчета СКФ были разработаны многочисленные формулы. Некоторые из них включают только одну переменную – цистатин С, в то время как другие учитывают возраст, пол или расу, при этом величина коэффициентов для этих переменных меньше,

чем в формулах, основанных на уровне креатинина, поскольку образование цистатина С, в отличие от креатинина, мало зависит от мышечной массы. Формулы без учета расовой принадлежности имеют потенциальное преимущество для расчета СКФ по цистатину С у лиц, не относящихся к негроидной или европеоидной расе.

В обзоре формул для расчета СКФ мы рассматривали только те уравнения, которые были разработаны с использованием результатов анализов, доступных контролю по отношению к новым референсным методам, и разработанные для популяций, в которых концентрация СЦис-С была измерена с помощью доступных методов. К настоящему моменту только формулы, разработанные СКД-ЕРІ, подходят для использования стандартизированных значений СЦис-С (Таблица 16), включая уравнения, разработанные для популяций с ХБП в 2008 г.<sup>116,117</sup> и преобразованные для использования со стандартизированным цистатином С в 2011 г., а также формулы, разработанные для различных популяций в 2012 г.<sup>113</sup> Формулы, использующие методы, которые не доступны контролю по отношению к референсным стандартам, перечислены в Таблице 3 Приложения.

Формула «Креатинин-Цистатин С» (2012) характеризуется более высокой точностью, чем формулы, использующие только креатинин или цистатин С (Рисунок 15), и чем формула «Креатинин-Цистатин С» (2008). (Таблица 17) Средняя СКФ, рассчитанная только по креатинину и только по цистатину С, была сопоставима с СКФ, рассчитанной по формуле креатинин-цистатин С. Формула на основе цистатина С, разработанная в 2012 г., обладает такой же точностью, как и формула на основе креатинина от 2009 г., но не требует учета расовой принадлежности и может быть более точной в популяции, не принадлежащей к негроидной или европеоидной расе, а также в клинических условиях с различиями не связанных со СКФ детерминант СКр. Мы ожидаем разработки дополнительных формул на основе цистатина С в будущем, и рекомендуем сравнивать их с формулами СКД-ЕРІ «Цистатин С» (2012) и СКД-ЕРІ «Креатинин-Цистатин С» (2012), а также формулой СКД-ЕРІ «Креатинин» (2009).

## Педиатрические аспекты

Для применения Рекомендация 1.4.3.7 в педиатрической практике ее формулировка должна быть изменена следующим образом:

- Измерять Цис-С с помощью иммунонефелометрического метода, с использованием калиброванных приборов с возможностью контроля со стандартными референсными образцами.
- Указывать в отчетах  $rСКФ_{цис}$  в дополнение к концентрации СЦис-С у детей.
- Указывать в отчетах  $rСКФ_{цис}$  у детей со ссылкой на применяющуюся для расчета формулу.

Таблица 16 | Формулы основанные на контролепригодных найденных концентрациях креатинина и цистатина С

Название формулы	Формула	Популяция, в которой формула разрабатывалась и проходила внутреннюю валидацию	Метод измерения СКФ	СКр и/или СЦис-С метод	Референсный уровень
Формула для цистатина С					
СКD-EPi Цистатин С (только) 2008	$76,7 \times (-0,105 + 1,13 \times \text{стандартизированный СЦис-С})^{1,19}$	2.980 участников – обобщенные индивидуальные данные пациентов из исследований MDRD, AASK (African American Study of Kidney Disease – Исследование заболеваний почек у афроамериканцев) и CSG (Collaborative Study Group – Совместной исследовательской группы)	$^{125}\text{I}$ -иоталапат (U) [средняя СКФ $51 \pm 26$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ] Единицы для СКФ – мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	Анализы на СКр были откалиброваны по стандартизированным значениям СКр в научно-исследовательской лаборатории клиники Кливленда (CCRL; Кливленд, Огайо, США). Результаты процедуры калибровки для исследования MDRD, AASK и CSG были описаны ранее. Образцы для всех исследований были заморожены при 70°C до 2005-2006 года, когда измеряли СЦис-С в CCRL с помощью расширенного иммунонефелометрического анализа (N Latex System С; Девид Беринг, Дирфилд, Иллинойс, США). Коэффициенты вариации между анализами были 5,05% и 4,87% при средней концентрации 0,97 и 1,90 мг/л (72,7 и 142,3 нмоль/л), соответственно.	Stevens LA et al. <sup>117</sup> Inker LA, et al. <sup>116</sup>
Вновь предложена в 2011 г.	$[127,7 * (-0,105 + 1,13 * \text{стандартизированный СЦис-С})^{1,17} * \text{возраст}^{-0,13} * 0,91 \text{ [для женщин]} * 1,06 \text{ [для негроидов]]}$				
СКD-EPi креатинин-цистатин С 2008 г.	$[177,6 * \text{СКр} - 0,65 (-0,105 + 1,13 * \text{стандартизированный СЦис-С}) - 0,57 * \text{возраст}^{0,20} * 0,82 \text{ [для женщин]} * 1,11 \text{ [для негроидов]]}$				
Вновь предложена в 2011 г.					
СКD-EPi цистатин С 2012 г.	$133 * \min(\text{СЦис-С}/0,8, 1)^{-0,499} * \max(\text{СЦис-С}/0,8, 1)^{1,238} * 0,996^{\text{возраст}} * 0,932 \text{ [для женщин], где СЦис-С – уровень цистатина С в сыворотке крови, мин – минимальное значение СЦис-С/0,8 или 1 и макс – максимальное значение СЦис-С/0,8 или 1}$	5352 участника из 13 исследований (7 RS и 6 CP)	$^{125}\text{I}$ -иоталапат (U) [средняя СКФ $68 (39)$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ; 51% СКФ $\geq 60$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ; 49% СКФ $< 60$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ] Единицы для СКФ – мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	Все анализы были проведены в научно-исследовательской лаборатории клиники Кливленда (Кливленд, Огайо, США). Мы калибровали анализы на СКр или измеряли СКр в сыворотке непосредственно ферментативным методом по Рош (инструмент Roche-Hitachi P-Module с набором для анализа Roche Creatinine Plus, Hoffman-La Roche, Ltd., Базель, Швейцария), подтвержденным прослеживанием до стандартного референсного материала 967 для креатинина из NIST. Мы калибровали анализ для СЦис-С или измеряли СЦис-С непосредственно на нефелометре Dade Behring компании Siemens. Недавно мы описали стандартизацию этого анализа для недавно выпущенных сертифицированных референсных материалов для Цистатина С производства Рабочей группы по стандартизации СЦис-С Международной Федерации клинической химиков (International Federation for Clinical Chemists – IFCC) и Института референсных материалов и измерений (Institute for Reference Materials and Measurements – IRMM) в университете Миннесоты.	Inker LA, et al. <sup>113</sup>

Таблица 16 | Продолжение

Название формулы	Формула	Метод измерения СКФ	СКр и/или СЦис-С метод	Референсный уровень
СКД-EPI креатинин-цистатин С 2012 г.	$135 \times \min(\text{СКр}/k, 1)^a \times \max(\text{СКр}/k, 1)^{0,601} \times \min(\text{СЦис-С}/0,8, 1)^{0,375} \times \max(\text{СЦис-С}/0,8, 1)^{0,711} \times 0,995^{\text{возраст}} \times 0,969$ [для женщин] $\times 1,08$ [для представителей негроидной расы], где СКр – креатинин в сыворотке крови, СЦис-С – цистатин С в сыворотке крови, k равен 0,7 для женщин и 0,9 для мужчин, a равна -0,248 для женщин и -0,207 для мужчин, min(СКр/k, 1) означает минимальное значение СКр/k или 1, и макс(СКр/k, 1) означает максимальное значение СКр/k или 1; min(СЦис-С/0,8, 1) обозначает минимальное значение СЦис-С/0,8 или 1, и макс(СЦис-С/0,8, 1) означает максимальное значение СЦис-С/0,8 или 1	Метод измерения СКФ	СКр и/или СЦис-С метод	Референсный уровень

Сокращения: AASK (African American Study of Kidney Disease) – Исследование заболеваний почек у афроамериканцев; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) – сотрудничество по эпидемиологии хронической болезни почек; CR – популяция для клинического наблюдения; IFCC (International Federation for Clinical Chemists) – Международная Федерация клинических химиков; IRMM (Institute for Reference Materials and Measurements) – Институт стандартных материалов и измерений; MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) – модификация диеты при почечной недостаточности; СКр – креатинин в сыворотке; СЦис-С – цистатин С в сыворотке; U – клиренс с мочой.

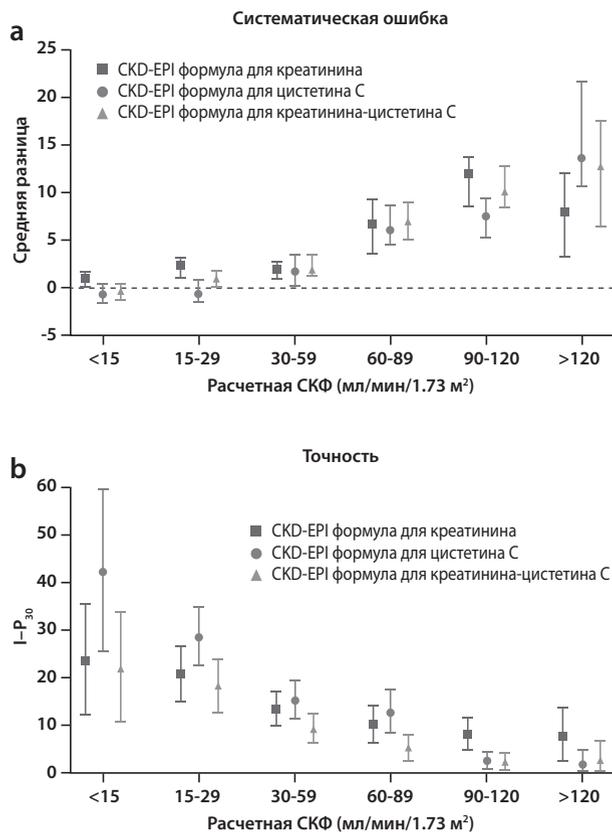


Рисунок 15 | Эффективность трех формул для расчета СКФ.

График **a** – медиана разницы между измеряемой и расчетной СКФ. Систематическая ошибка сходна для формулы с использованием только креатинина, формулы с использованием только цистатина С, и комбинированной формулы с креатинином и цистатином С. График **b** показывает точность трех формул относительно процента оценок, оказавшихся больше 30% от измеренного значения СКФ (1 - P<sub>30</sub>). Столбиками представлены пределы 95% доверительного интервала. P<sub>30</sub> – процент расчетных значений СКФ, оказавшихся в пределах 30% от измеренной СКФ; СКФ – скорость клубочковой фильтрации. Из: N Engl J Med, Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al.<sup>113</sup> Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. 367: 20-29. Копирайт © 2012 Медицинское общество Массачусетса (Massachusetts Medical Society). Печатается с разрешения Массачусетского медицинского общества.

Schwartz et al. в своих последних работах сравнили нефелометрический и турбидиметрический методы иммуноанализа с латексным усилением для определения концентрации цистатина С в популяции детей с выраженным снижением СКФ (медиана СКФ ~45 мл/мин/1,73 м²). Им удалось продемонстрировать, что нефелометрический метод дает меньше погрешностей, и, соответственно, его результаты значительно лучше коррелируют с СКФ, измеренной с помощью йогексола по сравнению с результатами турбидиметрического анализа (0,87 против 0,74).<sup>115</sup> Это демонстрирует важность применения метода, калиброванного и контролепригодного по отношению к стандартными референсным образцам.

Таблица 17 | Сравнительные характеристики формул для определения СКФ на основе цистатина С в северо-американской и европейской популяциях

Автор	Описание исследования		мСКФ		Расчет СКФ		Результаты				
	Подгруппа населения	Н	Референсный стандарт (СТО)	исКФ (СТО)	Калибровка сывороточного креатинина (СКр) и подробное описание анализа	Калибровка цистатина С и подробное описание анализа	Формулы	ошибка мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> * Прецизионность † Достоверность ‡			
Inker LA, et al. <sup>113</sup> Multi	RS/CP: 5 исследований (2 RS и 3 CP) с использованием формул, разработанных в группах ХБП [3% негроидной расы, средний возраст 50 лет, СД у 53%]	1119	Экзогенные маркеры фильтрации, другие и иоталамат мочи (U)	70 (41)	Да (IFCC SRM 967)	Да (IRMM)	Повторно предложенная MDRD СКD-EPI цистатин С 2011 г. СКD-EPI креатинин-цистатин С 2011 г. СКD-EPI креатинин 2009 г. СКD-EPI цистатин С 2012 г. СКD-EPI креатинин-цистатин С 2012 г.	-6,3 (-7,8, -5,4) -6,0 (-7,1, -4,9) -4,9 (-5,9, -4,2) 15,3 (14,0, 16,3) -3,7 (-4,6, -2,8) -3,4 [-4,4, -2,3] -3,9 (-4,5, -3,2) -3,5 (-4,1, -2,8)	19,4 (17,4, 21,1) 18,7 (17,5, 20,0) 15,3 (14,0, 16,3) 15,4 (14,3, 16,5) 16,4 (14,8, 17,8) 13,4 (12,3, 14,5) 13,9 (12,9, 14,7)	83% 84% 92% 87% 86% 92% 92%	
Stevens LA et al. <sup>17</sup> Франция	CP: Клиническая популяция в Париже, Франция [29% женщин, 79% европеоидной расы, 8% негроидной расы, 13% других, средний возраст 59 лет, СД у 22%, 16%]	438	<sup>51</sup> Cr-ЭДТА	34 (17)	Да (IFCC SRM 967)	Да (IRMM)	Повторно выраженная MDRD СКD-EPI цистатин С (только) 2011 г. СКD-EPI цистатин С 2011 г. СКD-EPI креатинин-цистатин С 2011 г.	-2 (-3, -1) 3 [2, 3] 2 [1, 2] 0 [0, 1]	0,229 (0,210 0,247) 0,264 (0,239 0,289) 0,248 (0,223 0,271) 0,193 (0,174 0,211)	0,229 (0,210 0,247) 0,264 (0,239 0,289) 0,248 (0,223 0,271) 0,193 (0,174 0,211)	84% (83, 85) 73% (72, 74) 79% (78, 80) 90% (89, 91)

Сокращения: СКD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) – сотрудничество по эпидемиологии хронической болезни почек; CP – клиническая популяция; Cr-ЭДТА – хром-этилендиаминтетрауксусная кислота; IFCC (International Federation for Clinical Chemists) – Международная Федерация клинических химиков; IRMM (Institute for Reference Materials and Measurements) – Институт стандартных материалов и измерений; MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) – модификация диеты при почечной недостаточности; иСКФ – измеренная скорость клубочковой фильтрации; RMSE – среднеквадратичная ошибка; RS – научное исследование; СКр – креатинин сывотки; SRM (standard reference material) – стандартный референсный материал; U – моча; СД – сахарный диабет; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ХБП – хроническая болезнь почек.

Сноски:

\* Систематическая ошибка рассчитана как расчетное значение СКФ минус измеренное значение СКФ. Положительное число означает, что расчетная СКФ завышена относительно измеренной СКФ. Отрицательное число означает, что расчетная СКФ занижена относительно измеренной СКФ. Меньшие абсолютные значения указывают на меньшую систематическую ошибку. Меньшие значения RMSE, МКР или СТО указывают на более высокую точность.

† Прецизионность оценивали как МКР для различий между расчетной и измеренной СКФ.

‡ Более высокие значения P<sub>30</sub> указывают на более высокую точность. Значения в скобках являются 95% доверительными интервалами.

Было опубликовано большое количество формул расчета рСКФ<sub>цис</sub>, как разработанных специально для детей, так и заимствованных. Самая современная и последняя формула предложена Schwartz<sup>115</sup>, который взял новейшую из доступных версию из контрольной выборки исследования SKiD и сравнил ее результаты с 3 другими общепризнанными формулами, упоминаемыми в литературе, а именно Zapitelli et al.,<sup>118</sup> Filler и Lepage<sup>119</sup> и Hoek et al.<sup>120</sup>

Оказалось, что новейшая формула, выведенная на основании результатов, полученных с когорте исследования SKiD и учитывающая только показатель цистатина С, имеет превосходную точность и обеспечивает соответствие 82,6% данных рСКФ<sub>цис</sub> 30%-м истинной СКФ, измеренной по йогексолу; и 37,6% данных рСКФ<sub>цис</sub> 10%-м истинной СКФ, измеренной по йогексолу. Кроме того, погрешность 0,3% и корреляция 0,85 являются наилучшими по сравнению со всеми формулами, известными на данный момент. Формула, которую они использовали, и которая дала такие результаты, выглядит следующим образом:  $70,69 \times (\text{цистатин С})^{-0,931}$ .

Необходимо отметить, что их окончательная формула со многими переменными, применявшаяся в контрольной выборке и учитывавшая рост/Цис-С, концентрацию цистатина С, определенного нефелометрическим методом, АМК, пол и скорректированный показатель роста, продемонстрировала наилучшую точность среди исследований в педиатрии на настоящий момент, 91% и 45% в пределах 30%-ого и 10%-го интервала значений истинной СКФ соответственно; при этом ошибка не превышала 0,2, а корреляция составляла 0,92.

#### 1.4.3.8: Мы предлагаем измерять СКФ с помощью экзогенных маркеров фильтрации в ситуациях, когда более точная оценка СКФ будет влиять на выбор терапии. (2B)

##### ОБОСНОВАНИЕ

В клинической практике измерение СКФ может потребоваться в ситуациях, когда необходимо установить «истинное» наиболее точное значение (например, при донорстве органов или дозировании токсических препаратов). Цель данного положения рекомендаций состоит в том, чтобы подчеркнуть роль специализированных нефрологических центров. Речь идет о том, чтобы в центрах, куда направляют пациентов для оказания специализированной помощи, имелась возможность измерить СКФ с помощью экзогенных маркеров фильтрации. Мы признаем, что в настоящее время эта возможность не входит в программу услуг центров по оказанию высокоспециализированной нефрологической помощи, и что это может вызывать затруднения, но ресурсы для обеспечения точного измерения СКФ необходимо сделать доступными. Принимая во внимание, что эти специфические измерения требуют уровней надежности и воспроизводимости,

сходных с данными лабораторной калибровки, именно специализированные центры должны предоставлять возможность такого обследования.

##### Доказательная база

СКФ измеряется по клиренсу экзогенных маркеров фильтрации. «Золотым стандартом» является клиренс инулина с мочой на фоне его непрерывного внутривенного введения. Для упрощения процедуры можно использовать ряд альтернативных клиренсовых методов и альтернативных маркеров фильтрации, значительно различающихся между собой.<sup>79</sup> При всех методах измерения величину измеренной СКФ следует указывать в отчетах так, как это описано для рСКФ.

В Таблице 18 суммированы преимущества и ограничения клиренсовых методов и используемых в них маркеров фильтрации. Из этого следует, что измеренная СКФ также может быть ошибочной, и при оценке СКФ, рассчитанной по формулам, случайные ошибки в измерении СКФ являются причиной неточности результатов расчета СКФ по формулам.<sup>27,121</sup> В принципе, по причинам, перечисленным в Таблицах 11 и 15, при измерении СКФ величина случайной ошибки, видимо, все же будет меньше, чем при расчете СКФ по уровням креатинина и цистатина С.

##### Международная актуальность

Расчет СКФ по этим формулам, как правило, требует использования компьютерных программ и возможности мониторинга качества. Тем не менее, вышеуказанное положение помещено здесь для того, чтобы служить рекомендацией по «наилучшей практике», и чтобы в регионах, где в настоящее время нет возможности внедрения этих рекомендаций, специалисты стремились внедрить их в будущем.

Рабочая группа принимает во внимание, что не все лаборатории имеют возможность определять уровень цистатина С. Разные страны и регионы могут иметь разные возможности по измерению СКФ. Рекомендация по измерению СКФ главным образом относится к тем странам, где имеется высокоспециализированная медицинская помощь, например трансплантация и онкологическая служба.

##### Значение для клинической практики и общественной политики

Важно, чтобы клиницисты имели представление о разных методах расчета и измерения функции почек и о ситуациях, в которых определенные методы могут иметь решающее значение для принятия клинического решения относительно терапии или направления к специалисту.

Стандартизированные методы исследования и надежные формулы особенно важны для эпидемиологических целей и планирования в здравоохранении. Органы управления и общественность должны полу-

**Таблица 18 | Преимущества и ограничения методов измерения и маркеров СКФ**

Подход	Преимущества	Ограничения
<b>Методы</b>		
<b>Клиренс с мочой</b>		
Катетеризация мочевого пузыря и непрерывная внутривенная инфузия маркера	<ul style="list-style-type: none"> <li>• «Золотой стандарт»</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Инвазивный</li> </ul>
Спонтанное опорожнение мочевого пузыря	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Удобен для пациентов</li> <li>• Менее инвазивный</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Возможно неполное опорожнение мочевого пузыря</li> <li>• Низкая скорость мочевыделения при низких уровнях СКФ</li> </ul>
Болюсное введение маркера	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Более короткое исследование</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Быстрое снижение уровня в плазме крови при высокой СКФ</li> <li>• Более длительный период достижения равновесия при увеличении объема внеклеточной жидкости</li> </ul>
Сбор суточной мочи		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Может быть неудобен</li> <li>• Возможны ошибки</li> </ul>
<b>Клиренс плазмы</b>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Не требуют сбора мочи</li> <li>• Возможно увеличение точности</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Завышение СКФ при увеличении объема внеклеточной жидкости</li> <li>• Неточности при оценке только 1 пробы, особенно при низкой СКФ</li> <li>• Необходимость забора проб крови в течение более длительного периода времени при низкой СКФ</li> </ul>
<b>Радионуклидная визуализация</b>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Не требуется сбор мочи или повторные заборы проб крови</li> <li>• Относительно короткая продолжительность исследования</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Менее точен</li> </ul>
<b>Маркеры</b>		
<b>Инулин</b>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• «Золотой стандарт»</li> <li>• Нет побочных эффектов</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Дорогой</li> <li>• Сложно разводить инулин и поддерживать в растворенном состоянии</li> <li>• Ограничены поставки</li> </ul>
<b>Креатинин</b>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Эндогенный маркер, нет необходимости его вводить</li> <li>• Определение доступно во всех клинических лабораториях</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Существует меж- и внутрииндивидуальная вариабельность секреции</li> </ul>
<b>Иоталамат</b>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Недорогой</li> <li>• Длительный период полужизни</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Возможна канальцевая секреция</li> <li>• Необходимо соблюдение требований по хранению, назначению и утилизации радиоактивных веществ при использовании в качестве радиоактивной метки <sup>125</sup>I</li> <li>• Использование нерадиоактивного иоталамата требует дорогостоящего анализа</li> <li>• Нельзя применять у больных с непереносимостью йода</li> </ul>
<b>Йогексол</b>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Не радиоактивен</li> <li>• Недорогой</li> <li>• Чувствительный анализ позволяет использовать низкие дозы</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Возможны канальцевая реабсорбция или связывание с белками</li> <li>• Использование низких доз требует дорогого исследования</li> <li>• Нельзя применять при непереносимости йода</li> <li>• При использовании высоких доз возможно нефротоксическое действие и риск аллергических реакций</li> </ul>
<b>ЭДТА</b>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Широко применяется в Европе</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Возможна канальцевая реабсорбция</li> <li>• Необходимо соблюдение требований по хранению, назначению и утилизации радиоактивных веществ при использовании в качестве радиоактивной метки <sup>51</sup>Cr</li> </ul>
<b>ДТПА</b>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Широко применяется в США</li> <li>• Новый чувствительный и простой в применении анализ с использованием гадолиния</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Необходимо соблюдение требований по хранению, назначению и утилизации радиоактивных веществ при использовании в качестве радиоактивной метки <sup>99m</sup>Tc</li> <li>• Необходимость стандартизации для <sup>99m</sup>Tc</li> <li>• <sup>99m</sup>Tc распадается и связывается с белками</li> <li>• Опасность развития НСФ при использовании гадолиния в качестве радиоактивной метки</li> </ul>

Сокращения: ДТПА – диэтиленetriаминпентауксусная кислота; НСФ – нефрогенный системный фиброз; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота.

чать информацию, основанную на наиболее точных оценках распространенности ХБП, а это возможно только при улучшении стандартизации, как методов исследования, так и формул.

В разных частях мира методы исследования и формулы для расчета СКФ могут отличаться. Следовательно, учет и знание местных стандартов важны как для отдельных пациентов (например, собирающихся путешествовать), так и для проведения сравнительных исследований в разных странах или регионах.

В случае, когда клиницисту требуется измерить, а не рассчитать СКФ, представление об этих различных методах исследования и их доступности имеет большое значение. Обстоятельства, в которых может потребоваться измерение СКФ, возникают нечасто, но включают такие важные ситуации, как обследование донора перед трансплантацией почки и необходимость использования токсических лекарственных средств с узким терапевтическим диапазоном. Мы признаем, что разработки лекарственных препаратов и программы клинического наблюдения вряд ли могут установить различные пороговые значения с такой степенью разрешения, чтобы потребовалась более высокая точность, чем та, которую обеспечивает  $rСКФ_{кр}$ . В настоящее время создаются рекомендации по оценке функции почек во время осуществления программ по разработке лекарственных препаратов.<sup>13</sup> Рекомендация об измерении СКФ не имеет директивного значения для общественной политики.

#### **Области, в которых существуют противоречия, неопределенность или не достигнут консенсус**

Рабочая группа признает, что ни одна формула для расчета СКФ по креатинину не будет работать оптимально во всех клинических ситуациях, и что эффективность расчетных формул может изменяться со временем или в различных регионах. Однако для указания  $rСКФ$  в лабораторных отчетах важно выбрать единую формулу в пределах региона или страны. При написании этого руководства мы учитывали, что выявленные в Северной Америке, Европе и Австралии преимущества формулы СКД-ЕРІ при более высокой СКФ, делают ее более пригодной для общей практики и общественного здравоохранения по сравнению с формулой MDRD.

Хотя цистатин С как основа расчетных формул характеризуется определенными преимуществами по сравнению с СКр, стоимость исследования и потенциальное отсутствие стандартизации этого «нового» теста в разных лабораториях ограничивают нашу возможность рекомендовать его в качестве предпочтительного или даже обычного «второго теста» после креатинина. Мы признаем, что эти факторы могут привести к различиям при внедрении. Рекомендация по применению подтверждающих или дополнительных тестов при необходимости более точного определения СКФ имеет большое значение. Мы поместили здесь информацию об альтер-

нативных лабораторных маркерах для расчета СКФ (таких как цистатин С), поскольку были накоплены данные в поддержку его применения в подобных ситуациях. Именно поэтому мы специально упомянули цистатин С.

#### **Разъяснение спорных вопросов и ключевые положения**

Важно, чтобы клиницисты учитывали необходимость использования стандартизованных методов исследования и стандартизованных уравнений при включении величины  $rСКФ$  в лабораторные отчеты. Клиницисты должны быть информированы об изменениях в лабораторных методиках или методах расчета во избежание заблуждений при динамическом наблюдении, поскольку колебания показателей у конкретных пациентов, как будто бы свидетельствующие об ухудшении или улучшении  $rСКФ$ , могут быть обусловлены различиями методов исследования или расчета, а не отражать истинные изменения СКФ.

В случаях, когда необходима более точная оценка СКФ, должно быть выполнено непосредственное измерение СКФ с помощью надежных методов.

#### **Педиатрические аспекты**

Рекомендация 1.4.3.8 полностью применима в педиатрической практике.

#### **1.4.4: Оценка альбуминурии**

- 1.4.4.1: Мы предлагаем проведение следующих анализов при первичном исследовании протеинурии (в порядке убывания предпочтения, во всех случаях предпочтительней исследовать первую порцию утренней мочи) (2B):**
- (1) отношение альбумин/креатинин (Ал/Кр) в моче;
  - (2) отношение общий белок/креатинин (ОБ/Кр) в моче;
  - (3) исследование общего белка в моче с помощью тест-полосок с автоматическим считыванием результата;
  - (4) определение общего белка в моче с помощью тест-полосок с визуальной оценкой результата.

- 1.4.4.2: Мы рекомендуем клиницистам лабораториям указывать отношения Ал/Кр и ОБ/Кр в моче в случайной разовой порции мочи в дополнение к концентрации альбумина или белка, а не только одну концентрацию. (1B)**

- 1.4.4.2.1: Лабораториям следует отказаться от использования термина «микроальбуминурия». (Нет степени)**

**1.4.4.3: Клиницисты должны иметь представление о факторах, которые могут повлиять на интерпретацию результатов измерения альбуминурии, и назначить следующие подтверждающие исследования (*Нет степени*):**

- Подтвердить положительные результаты исследования на альбуминурию и протеинурию, полученные с помощью тест-полосок, с помощью количественного измерения в лаборатории и выразить результаты с поправкой на уровень креатинина (когда возможно).
- Подтвердить значение отношения  $Ал/Кр \geq 30$  мг/г ( $\geq 3$  мг/ммоль) в случайной порции мочи повторным исследованием первой утренней пробы мочи.
- Если требуется более точная оценка альбуминурии или протеинурии, исследовать экскрецию альбумина или общего белка в порции мочи, собранной за определенное время.

**ОБОСНОВАНИЕ**

Мы рекомендуем измерение концентрации альбумина в моче, поскольку это относительно стандартизированный метод, а альбумин – единственный наиболее важный белок, теряемый с мочой при большинстве хронических заболеваний почек. Использование измерения концентрации альбумина в моче в качестве предпочтительного теста для выявления протеинурии улучшит чувствительность, качество и последовательность подхода к ранней диагностике и лечению болезней почек.

Напротив, лабораторные методы измерения общего белка в моче в большинстве случаев дают искаженные результаты, часто являясь стандартизированными по альбумину и преимущественно чувствительными к нему. Эти методы характеризуются малой точностью при низких концентрациях и демонстрируют плохую сопоставимость результатов, полученных в разных лабораториях, будучи нечувствительными, неспецифичными и дающими ряд ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Иногда имеются клинические основания для использования отношения ОБ/Кр в моче вместо отношения Ал/Кр для количественного определения и мониторинга массивной протеинурии (например, у больных с моноклональными гаммапатиями).

Наиболее часто используемые тест-полоски для определения общего белка характеризуются недостаточной чувствительностью для достоверного выявления протеинурии, не скорректированы на концентрацию мочи и представляют собой лишь

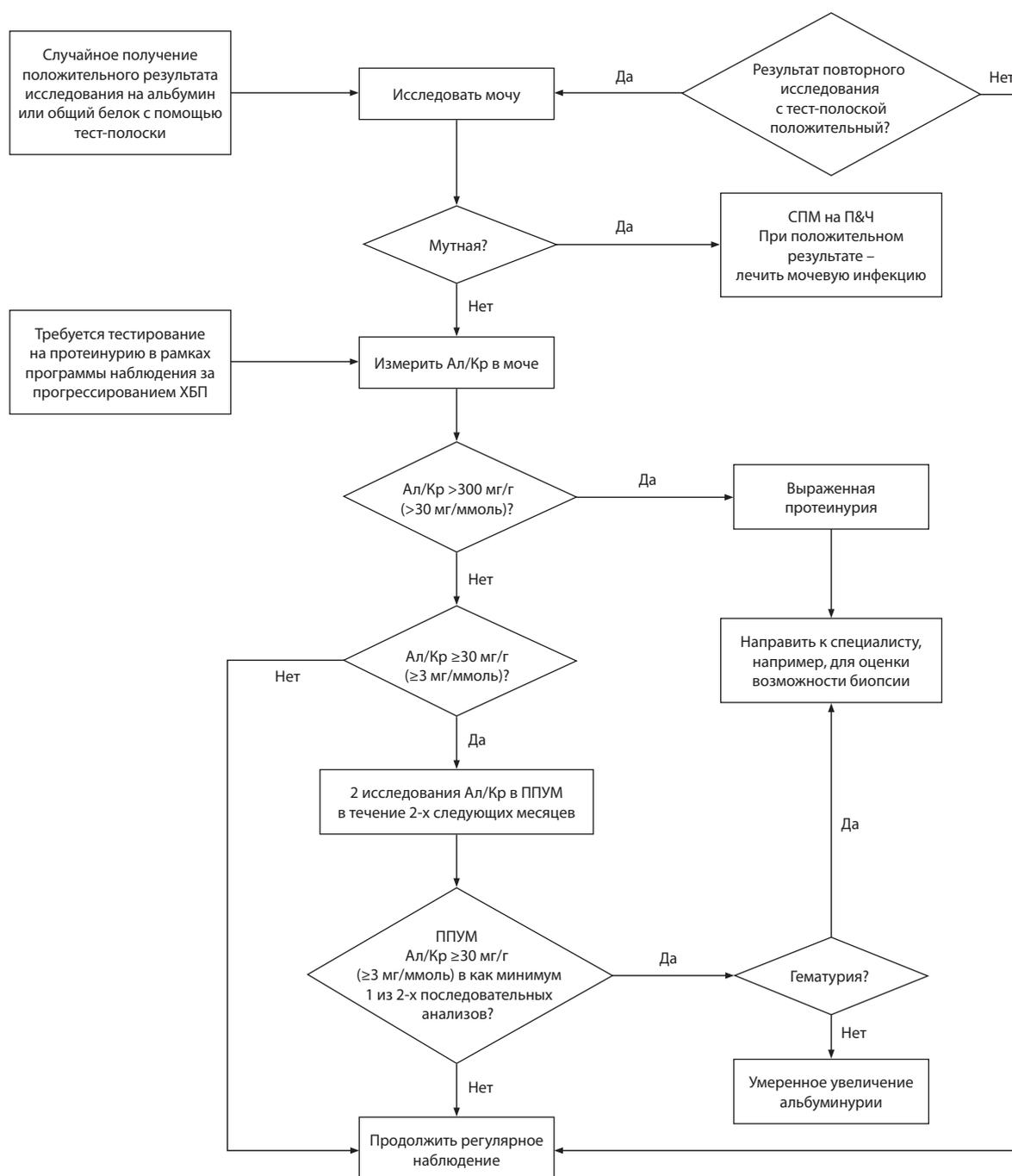
полуколичественный метод. Более того, отсутствует стандартизация между различными производителями тест-полосок. От использования таких тест-полосок следует отказаться в пользу количественных лабораторных измерений альбуминурии или протеинурии. Если же тест-полоски применяются, то их результаты следует подтверждать данными лабораторных исследований (Рисунок 16).

Сочетание исследования при помощи тест-полосок с автоматическими считывающими устройствами может положительно повлиять на межоператорскую вариабельность. Более современные считывающие устройства, способные представлять результаты определения альбумина или общего белка по отношению к креатинину в моче, требуют дальнейшего изучения для получения доказательств эквивалентности их чувствительности и специфичности лабораторным исследованиям, а также экономической выгоды.

Несмотря на то, что референсной остается проба, собранная за 24 часа, считается, что процедура сбора суточной мочи сложна для осуществления эффективного контроля, и что погрешности при сборе мочи могут быть причиной ошибки при определении потери белка с мочой. На практике методом первичной диагностики альбуминурии является исследование случайной разовой порции мочи. Проба первой утренней мочи («первое мочеиспускание») является предпочтительной, поскольку хорошо коррелирует с суточной экскрецией белка, имеет относительно низкую внутрииндивидуальную вариабельность и необходима для исключения ортостатической (постуральной) протеинурии. Однако если получить первую порцию утренней мочи не удастся, подходит и случайная разовая порция мочи.

Концентрация белка или альбумина в пробе мочи будет зависеть от степени гидратации (т.е. того, насколько сильно моча разведена или концентрирована). Экскреция креатинина считается довольно постоянной в течение дня, и стало общепринятым делать поправку на концентрацию мочи, выражая концентрации белка или альбумина в виде их отношения к концентрации креатинина в той же пробе мочи.

Исследование порций мочи, полученных за определенное время, может использоваться в качестве подтверждающего метода, но не является необходимым, за исключением ситуаций, в которых отношение Ал/Кр в случайной порции мочи дает менее точные результаты. Очень важно отметить, что экскреция альбумина и белка отражает значительную биологическую вариабельность и может увеличиваться под влиянием ряда патологических и физиологических факторов. Следовательно, наличие повышенной экскреции альбумина и белка рекомендуется подтвердить повторным исследованием.



**Рисунок 16 | Предлагаемый протокол для дальнейшего обследования при положительном результате анализа с помощью тест-полоски на альбуминурию/протеинурию или количественного анализа на альбуминурию/протеинурию.** Результаты теста с индикаторной полоской должны быть подтверждены лабораторным исследованием Ал/Кр по крайней мере еще двукратно. При двух или более положительных ( $\geq 30$  мг/г или  $\geq 3$  мг/ммоль) результатах анализа пробы первой порции утренней мочи с интервалом 1-2 недели следует диагностировать постоянную альбуминурию. Исследование первой порции утренней мочи позволяет исключить возможность постуральной (ортостатической) протеинурии. ОБ/Кр можно заменить на Ал/Кр, но последнее нечувствительно для выявления умеренного повышения альбуминурии/протеинурии. Приблизительный эквивалент отношения Ал/Кр, равного 30 мг/ммоль, для отношения ОБ/Кр составляет 50 мг/ммоль.

Ал/Кр – отношение альбумин/креатинин в моче; ОБ/Кр – соотношение белок/креатинин в моче; П & Ч – посев с определением чувствительности; ППУМ – первая порция утренней мочи; СПМ – средняя порция мочи; ХБП – хроническая болезнь почек. Рассмотрите другие причины повышения Ал/Кр (например, контаминация менструальными выделениями, неконтролируемая гипертония, клинически проявляющиеся инфекции мочевыводящих путей, сердечная недостаточность, другие переходящие болезни, напряженные физические нагрузки), особенно при сахарном диабете 1 типа давностью менее 5 лет. Наличие гематурии может указывать на недиабетическое поражение почек.

Рисунок опубликован с изменениями из: Lamb EJ, Price CP.<sup>122</sup> Kidney function tests, в книге: *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*, ред. Burtis CA, Ashwood E, Bruns DE, 5е издание, с. 669-708, 2012. Авторское право Elsevier.

## Доказательная база

### Почему рекомендуется измерять в моче уровень альбумина, а не общего белка?

Определение альбумина в моче является более специфичным и чувствительным показателем изменений клубочковой проницаемости по сравнению общим белком в моче.<sup>123-125</sup> Существуют надежные доказательства связи между увеличением уровня альбуминурии и исходами ХБП<sup>4,30</sup> (например, данные исследований CKD Prognosis Consortium<sup>2-5</sup>, Nord-Trøndelag Health Study [HUNT 2]<sup>125a</sup>, Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease [PREVEND]<sup>125b</sup>). Кроме того, есть доказательства, что альбуминурия – более чувствительный тест, способный выявить гломерулярную патологию, ассоциированную с некоторыми системными заболеваниями, в том числе сахарным диабетом, артериальной гипертензией и системной склеродермией.<sup>126-129</sup>

В норме с мочой теряется относительно небольшое количество альбумина (<30 мг/24 часа). В связи с этим, а также с тем, что исследование общего белка мочи характеризуется низкой точностью и малой чувствительностью при низких концентрациях, может наблюдаться довольно значительное увеличение экскреции альбумина с мочой, не вызывающее, тем не менее, заметного поддающегося измерению увеличения уровня общего белка в моче.<sup>125</sup>

Проблемы, связанные с измерением общего белка в моче связаны с рядом факторов: существенные различия в количестве и составе белков от пробы к пробе; высокие и вариабельные концентрации небелковых субстанций, искажающих концентрацию белка; и большое содержание неорганических ионов в моче. Все эти факторы влияют на воспроизводимость и точность различных методов. Большинство лабораторий в настоящее время используют либо турбидиметрический, либо колориметрический методы<sup>130</sup> для определения общего белка, и, как и в случае с тест-полосками, эти методы не обладают эквивалентной аналитической специфичностью и чувствительностью для всех белков, что может вносить вклад в различие оценок распространенности протеинурии.<sup>131,132</sup> Большинство методов характеризуется тенденцией к более сильной реакции с альбумином, чем с глобулином или другими не-альбуминовыми белками.<sup>34,133-135</sup> Имеются значительные интерференции, приводящие к ложноположительным результатам.<sup>136-138</sup> Не существует ни референсного метода измерения, ни и стандартизированных эталонных образцов для общего белка в моче, включенных в базу Объединенного комитета по контролепригодности в лабораторной медицине (JCTLM). Разнообразие используемых методов и калибрующих веществ определяет неизбежные существенные различия результатов между разными лабораториями.<sup>139-141</sup> Поскольку в действительности происходит измерение содержания смеси белков, трудно установить стандартизированный референсный материал.

### Как следует измерять альбумин и в каком виде представлять результат?

Альбумин следует измерять с помощью иммунологических методов, способных специфично и точно определить количество альбумина при его низкой концентрации и выдать количественные результаты в клинически значимом диапазоне. В настоящее время в диагностических лабораториях альбумин в основном измеряется турбидиметрическим методом.<sup>130</sup> На данный момент нет ни референсного метода измерения, ни стандартизированного эталонного образца для альбумина в моче, перечисленного в JCTLM, хотя NKDEP и Международная федерация клинической химии и лабораторной медицины недавно создали объединенный комитет для решения этих проблем.<sup>142,143</sup> В настоящее время, как это ранее рекомендовалось KDIGO<sup>31</sup>, большинство методов анализа стандартизировано по калибрантам на основе сыворотки крови (CRM 470), предоставляемым Институтом референсных материалов и измерений (IRMM) Европейской комиссии.

Концентрацию альбумина следует указывать в отчетах лабораторий в виде отношения к концентрации креатинина в моче (в мг/ммоль или мг/г). Результат определения отношения Ал/Кр следует указывать в виде десятичного (мг/ммоль) или целого (мг/г) числа. Для измерения концентрации креатинина в моче подходят как ферментный анализ, так и реакция Яффе. Мы предлагаем отказаться от использования термина «микроальбуминурия», поскольку он может приводить к ошибочному впечатлению, что альбумин может быть «мелким» или вообще каким-то различным. Предложенные категории альбуминурии А1-А3 представляют собой наиболее клинически значимый способ выражения информации о категоризации в пределах континуума экскреции альбумина.

Устройства, позволяющие с помощью тест-полосок определить низкие концентрации альбумина «у постели больного», также подходят для полуколичественного и количественного определения отношения Ал/Кр. Были продемонстрированы аналитические<sup>144-147</sup> и диагностические результаты таких исследований.<sup>148-150</sup> Несмотря на некоторое ограничение по размеру выборки, исследования этих устройств свидетельствуют об их потенциально большом значении при оказании помощи пациентам с подозрением на наличие ХБП.

### Почему измерение белка в моче при помощи тест-полосок считается менее точным, чем лабораторное исследование?

Метод выявления протеинурии с помощью тест-полосок используется уже более 50 лет. Как обсуждалось выше, положительные результаты исследования с помощью тест-полосок ассоциированы с исходами ХБП. Этот метод использовался при проведении скрининговых исследований в некоторых странах<sup>151-153</sup> хотя, по-видимому, доказательств

в пользу эффективности такого скрининга в общей популяции нет.<sup>154</sup>

Несмотря на то, что предметом измерения является общий белок, индикаторный слой («подушка» с реагентом) наиболее чувствителен к альбумину.<sup>155-157</sup> Есть данные, что тест-полоски разных производителей дают разные результаты при пороговой («+») концентрации 300 мг/л и степень «да-нет» у разных производителей не всегда соответствует одной и той же номинальной концентрации белка в моче.<sup>124</sup> Концентрированная моча может давать изменение цвета в положительном диапазоне тест-полоски, даже если потеря белка остается нормальной, и наоборот. Ложноположительные результаты могут наблюдаться при защелачивании мочи (например, при инфекции мочевых путей) или в присутствии четвертичных соединений аммония, которые изменяют рН мочи. Результаты тест-полосок зависят от техники выполнения исследования<sup>158</sup> и от присутствия в моче красящих соединений, например, билирубина или определенных лекарственных средств (таких как ципрофлоксацин, хинин и хлорохин).<sup>159</sup> Тест-полоски не позволяют достоверно выделить категории протеинурии<sup>124,157</sup> и дают относительно низкую диагностическую точность при выявлении протеинурии.<sup>160,161</sup> В исследовании AusDiab (Australian Diabetes,

Obesity and Lifestyle study – Австралийское исследование сахарного диабета, ожирения и образа жизни) чувствительность результатов «+» или более, полученных с помощью тест-полосок, составила 58% для АЛ/Кр  $\geq 30$  мг/г ( $\geq 3$  мг/ммоль), и 99% для АЛ/Кр  $\geq 300$  мг/г ( $\geq 30$  мг/ммоль), соответственно. У 47% лиц, у которых результат был «+» или выше, при лабораторном исследовании АЛ/Кр оказалось  $\geq 30$  мг/г ( $\geq 3$  мг/ммоль).<sup>162</sup>

Существуют автоматические приборы, способные считывать изменения цвета тест-полосок с помощью отражательной спектрометрии. Это снижает вариабельность результатов, зависящую от исполнителя исследования, и улучшает точность диагностики.<sup>150,158,163</sup> В некоторых тест-полосках добавлен индикаторный слой для определения креатинина, что позволяет получить в результате ОБ/Кр, а не просто выявить протеинурию, и таким образом снижает внутриндивидуальную вариабельность, наблюдаемую при анализе случайных проб мочи. Показано, что такие устройства пригодны для исключения значимой протеинурии (>300 мг/сут) в амбулаторных условиях.<sup>149</sup>

**Поправка на разведение мочи.** Поскольку экскреция креатинина с мочой в течение суток довольно постоянна, измерение АЛ/Кр (или ОБ/Кр) позволяет

**Таблица 19 | Факторы, влияющие на отношение альбумин/креатинин в моче**

Фактор	Пример эффекта
<b>Преаналитические факторы</b>	
Транзиторное увеличение альбуминурии	Контаминация за счет менструальных выделений ИМП с клиническими проявлениями <sup>181</sup> Физические нагрузки <sup>182</sup> Вертикальное положение тела (ортостатическая протеинурия) <sup>41,183</sup> Другие состояния, сопровождающиеся увеличением проницаемости сосудов (например, септицемия)
Внутрииндивидуальная вариабельность	Истинная биологическая вариабельность <sup>180</sup> Генетическая вариабельность <sup>184</sup>
Преаналитические условия хранения	Деградация альбумина до проведения анализа <sup>a</sup>
Внепочечные причины вариабельности экскреции креатинина	Возраст (ниже у детей и лиц пожилого возраста) Раса (у представителей европеоидной расы ниже, чем у представителей негроидной) Мышечная масса (например, ниже у лиц с ампутациями, параличом, мышечной дистрофией) Пол (ниже у женщин)
Изменение экскреции креатинина	Неустойчивые состояния с колебаниями (ОПП)
<b>Аналитические факторы</b>	
Эффект избытка антигенов (эффект «прозоны»)	Пробы с очень высоким содержанием альбумина могут давать ложно пониженные или нормальные результаты в некоторых анализах <sup>124</sup>

Сокращения: ИМП – инфекция мочевых путей; ОПП – острое повреждение почек.

<sup>a</sup> Исследовать концентрацию альбумина (или общего белка) можно в пробе свежесобранной мочи, пробе мочи, хранившейся при температуре 4 °С до 1 недели или при -70 °С в течение более длительного времени. Заморозка при -20 °С, по-видимому, приводит к потере измеряемого альбумина и поэтому не рекомендуется. Прежде чем проводить анализ хранящихся образцов, их следует нагреть до комнатной температуры и тщательно перемешать.<sup>142</sup>

внести поправку на концентрацию мочи.<sup>164,165</sup> Отношение Ал/Кр – подходящая альтернатива определению потерь альбумина за определенный период времени.<sup>143,166-170</sup> Отношение ОБ/Кр в случайной разовой или первой утренней пробе мочи показывает хорошие диагностические результаты и коррелирует с данными, полученными при исследовании суточной мочи.<sup>160,163,171-177</sup>

Метод выражения альбуминурии в виде соотношения с креатинином в моче снижает внутрииндивидуальную вариабельность: наиболее низкая вариабельность Ал/Кр наблюдалась в пробах первой утренней мочи по сравнению с другими пробами, собранными без учета или с учетом времени.<sup>142,178</sup> В одном исследовании вариабельность альбуминурии снизилась с 80% до 52%, когда значения указывались как отношение Ал/Кр, а не концентрация альбумина.<sup>179</sup> В первой утренней пробе моче биологическая вариабельность Ал/Кр у одного и того же субъекта составила 31%, по сравнению с 36% для концентрации альбумина в моче.<sup>180</sup> В том же исследовании вариабельность Ал/Кр составила 103% и 85% в случайной разовой и суточной пробах мочи соответственно.<sup>180</sup> Внутрииндивидуальная вариабельность потерь белка также значительно снизилась использовании ОБ/Кр вместо концентрации белка при исследовании случайных разовых порций мочи, взятых в течение суток (в среднем с 97% до 39%).<sup>179</sup>

#### Почему и каким образом следует подтверждать результаты определения альбуминурии?

Учитывая высокую биологическую вариабельность и другие патологические и физиологические причины альбуминурии (Таблица 19),<sup>143</sup> рекомендуется повторное исследование для подтверждения альбуминурии, в идеале – лабораторное исследование первой утренней пробы мочи (Рисунок 16).

В литературе широко обсуждалось, какие пробы мочи подходят для оценки потерь белка с мочой. Общеизвестно, что точным способом выявления протеинурии является исследование мочи, собранной за 24 ч. Однако также исследуют ночную, первую и вторую утренние или случайные порции мочи. По данным систематического обзора ОБ/Кр больше подходит как тест для исключения, нежели для выявления значительной протеинурии, авторы предполагают, что положительные результаты ОБ/Кр по-прежнему могут требовать подтверждения с помощью анализа суточной мочи.<sup>185</sup> Если исследование первой утренней пробы мочи недоступно, последующие порции также могут служить достоверным показателем суточной потери белка с мочой.<sup>174</sup>

#### Международная актуальность

Рекомендация заменить определение общего белка в моче на определение альбумина как метод выбора при исследовании протеинурии согласуется с большинством<sup>1,21,130,186,187</sup>, но не со всеми<sup>188,189</sup> современ-

ными национальными и международными рекомендациями. Признано, что стоимость таких анализов в разных странах может различаться и, соответственно, может повлиять на внедрение этой рекомендации.

Большинство международных рекомендаций также выступает против использования тест-полосок для выявления протеинурии.<sup>186,189-191</sup> Тем не менее, в данном руководстве мы признаем, что эти методы могут использоваться, в частности, в условиях ограниченного доступа к лабораторным службам.

В Северной Америке наблюдается тенденция выражать отношение Ал/Кр в мг/г, тогда как в остальных странах чаще используют обозначение в виде мг/ммоль. Это различие, по-видимому, вряд ли будет преодолено в обозримом будущем. При публикации результатов авторы должны позаботиться, чтобы были представлены обе единицы измерения или указать переводной коэффициент.

Международные и национальные лаборатории и некоторые клинические структуры все шире используют термин «альбуминурия» вместо «микроальбуминурия».

#### Значение для клинической практики и общественной политики

Непосредственная стоимость реактивов для измерения общего белка обычно ниже, чем для альбумина, для определения которого требуются реактивы на основе антител. Использование тест-полосок часто рассматривается как наиболее дешевый метод. В связи с этим в некоторых странах органы здравоохранения должны предоставлять обоснования и добиваться следования рекомендациям, изложенным в этом руководстве.

Стоимость диагностических тестов варьирует в зависимости от местных финансовых соглашений между клиниками и поставщиками. В Великобритании Национальный институт здоровья и клинического совершенствования (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) изучил ценовую политику в нескольких случайно выбранных лабораториях, средняя стоимость определения Ал/Кр составила 2,16 фунта, тогда как средняя стоимость определения ОБ/Кр – в 1,42 фунта.<sup>186</sup> Признано, что рост количества исследований Ал/Кр может снизить себестоимость одного исследования в результате экономии за счет роста производства. В Канаде стоимость исследований (в Канадских долларах) составляет для тест-полосок 2,81, для ОБ/Кр – 11,67, а для Ал/Кр – 29,23 соответственно.<sup>192</sup> Что касается стоимости тест-полосок для определения альбумина – она составляет примерно 4 доллара при использовании Micral test II (Roche Diagnostics), тогда исследование Ал/Кр в лаборатории стоит 2 доллара.<sup>193</sup>

Сравнительная экономическая и клиническая эффективность подхода с использованием сначала тест-полосок, а затем лабораторного измерения, и подхода, при котором пробы мочи направляются

непосредственно в лабораторию (для определения альбумина или белка) недавно были изучена в фармакоэкономической модели.<sup>183</sup> Результаты свидетельствовали в пользу отказа от использования тест-полосок для выявления протеинурии.

### Области, в которых существуют противоречия, неопределенность, или не достигнут консенсус

По некоторым данным, Ал/Кр является худшим предиктором суточной потери белка, чем ОБ/Кр,<sup>194</sup> и не имеет преимуществ по сравнению с ОБ/Кр при прогнозировании почечных исходов и смерти у пациентов с ХБП.<sup>195,196</sup> При прогнозировании отторжения трансплантата ОБ/Кр и Ал/Кр на различались,<sup>192</sup> хотя в другом исследовании было показано, что Ал/Кр является лучшим предиктором.<sup>197</sup>

При диагностике преэклампсии протеинурией обычно считается экскреция белка  $\geq 300$  мг/сут или ОБ/Кр  $\geq 300$  мг/г ( $\geq 30$  мг/ммоль).<sup>175</sup> В настоящее время недостаточно доказательств, чтобы заменить измерение общего белка в моче на измерение альбумина в этой клинической ситуации.<sup>172</sup>

Экскреция креатинина зависит от ряда внепочечных факторов (Таблица 19) и, следовательно, у разных индивидуумов могут устанавливаться разные пороговые значения Ал/Кр (и ОБ/Кр).<sup>194,198</sup> Хотя возрастные пороговые значения в клинической практике, как правило, не применяются, врачи должны помнить об этом, когда интерпретируют результаты определения Ал/Кр у лиц старшего возраста или с крайне низкой массой тела, поскольку эти факторы будут влиять на экскрецию креатинина с мочой.

Хотя большинство руководств сходится в том, что при сахарном диабете Ал/Кр более 3 мг/ммоль (30 мг/г) является патологией, для диагностики протеинурии в популяции без диабета обычно используют более высокие пороговые значения. В рекомендациях NICE для Англии и Уэллса протеинурия у лиц без сахарного диабета определена как  $\geq 30$  мг/ммоль ( $\geq 300$  мг/г), а высокая протеинурия – как  $> 70$  мг/ммоль ( $> 700$  мг/г).<sup>186</sup> Результаты в интервале 30-70 мг/ммоль (300-700 мг/г) рекомендовано подтверждать дополнительно.<sup>186</sup> В настоящем руководстве предлагается более низкое пороговое значение альбуминурии как у больных сахарным диабетом, так и у лиц без него.

Исследование сахарного диабета 2 типа, проведенное в Италии, показало, что, несмотря на большие внутрииндивидуальные биологические различия альбуминурии, единственное измерение (либо Ал/Кр, либо альбумина в пробе, собранной за определенное время) позволяет классифицировать больных по категориям альбуминурии, не требуя многократных сборов мочи.<sup>178</sup>

Некоторые исследования указывают на то, что значительная часть альбумина, присутствующего в моче, может не давать иммунной реакции,<sup>199-202</sup> хотя эти данные представляются сомнительными.<sup>203,204</sup>

Имеется значительное количество публикаций, в которых используется термин «микроальбуминурия», и многие существующие рекомендации также используют этот термин, особенно в контексте сахарного диабета и риска сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку наличие микроальбуминурии ассоциировано с рисками. Тем не менее, Рабочая группа полагает, что для этого международного руководства важно способствовать «лучшей практике» и улучшению взаимопонимания при обмене информацией, и поскольку риск неблагоприятных событий непрерывен во всем диапазоне альбуминурии, мы выступаем за внедрение термина «альбуминурия» с последующим определением ее уровня или количества.

### Педиатрические аспекты

Для применения Рекомендации 1.4.4.1 в педиатрической практике ее формулировку необходимо изменить следующим образом:

Мы предлагаем исследовать следующие показатели при первичном исследовании протеинурии у детей (в порядке убывания предпочтения):

- (1) ОБ/Кр в моче (желательно в первой утренней порции);
- (2) Ал/Кр в моче (желательно в первой утренней порции);
- (3) общий белок в моче с помощью тест-полоски с автоматическим считыванием результатов;
- (4) общий белок в моче с помощью тест-полоски с визуальным определением результатов.

Для применения Рекомендаций 1.4.4.2 и 1.4.4.3 в педиатрической практике их формулировки необходимо изменить следующим образом:

У детей в настоящее время предпочтение отдается исследованию ОБ/Кр, а не Ал/Кр. В отличие от взрослых, у которых существуют надежные доказательства в пользу измерения альбумина а не общего белка для прогнозирования неблагоприятных исходов, у детей доказательства такого уровня на данный момент отсутствуют.<sup>205</sup> Однако проводимые в настоящее время лонгитудинальные исследования, такие как SKiD55 и Европейское исследование 4C,<sup>78</sup> могут в итоге пролить свет на эту проблему.

У детей при решении вопроса о том, какой метод исследования является наиболее значимым, необходимо также учитывать основное заболевание, лежащее в основе ХБП. В отличие от взрослых, у которых ХБП в большинстве случаев обусловлена гломерулярными заболеваниями или АГ, у подавляющего большинства детей имеются аномалии развития, часто обозначаемые как САКУТ (congenital anomalies of the kidney and urinary tract – врожденные аномалии почек и мочевых путей).<sup>70</sup> Соответственно, относительная малочисленность гломерулярных заболеваний делает определение экскреции альбумина менее чувствительным диагностическим тестом, поскольку у многих детей имеется поражение канальцев и, сле-

довательно, тенденция к экскреции большого количества белка Тамма-Хорсфалла и других низкомолекулярных белков, которые не будут улавливаться при исследовании Ал/Кр (или экскреции альбумина).

Рекомендации 1.4.4.2 и 1.4.4.2.1 полностью применимы в педиатрии. Рекомендация о том, что клинические лаборатории должны указывать в отчетах Ал/Кр и ОБ/Кр в случайных разовых порциях мочи в дополнение к концентрации альбумина или белка, а не только одну концентрацию, применимы и полезны в педиатрической популяции. Согласно Рекомендации 1.2.4, однако должно быть сделано примечание о необходимости учета возрастных норм потерь белка с мочой, если лаборатории указывают Ал/Кр или ОБ/Кр.

У детей измерение альбуминурии (в виде общего количества за сутки, скорости экскреции или отношения Ал/Кр) чревато большим количеством погрешностей, чем у взрослых, поскольку, как известно, альбуминурия у детей варьирует в зависимости от возраста, пола, роста, и стадии полового развития по Таннеру.<sup>206</sup>

Результаты всех исследований, касающихся нормативных уровней СЭА и Ал/Кр проанализированы в двух последних обзорах Rademacher<sup>206</sup> и Tsioufis et al.<sup>205</sup> В работе Rademacher et al., в частности, представлена детальная информация о среднем уровне СЭА (со стандартным отклонением) в различных исследованиях и в зависимости от возраста, пола и расы, а также приведены нормы ночной СЭА (в пределах 2-6 мг/мин) или 95-го перцентиля (от 4,5 до 28 мг/мин). Кроме того, они обобщили результаты измерений Ал/Кр у здоровых детей, и предположили, что среднее значение у детей старше 6 лет будет, по-видимому, попадать в интервал 8-10 мг/г (0,8-1,0 мг/ммоль).

Рекомендация 1.4.4.3 полностью применима в педиатрии.

**1.4.4.4: При подозрении на значительную протеинурию, не обусловленную альбумином, используйте анализы, выявляющие специфические белки в моче (например,  $\alpha_1$ -микроглобулин, моноклональные тяжелые или легкие цепи [в некоторых странах известные как белок Бенс-Джонса]). (Нет степени)**

**ОБОСНОВАНИЕ**

Исследование канальцевой протеинурии методами, предназначенными для выявления общего белка в моче, практически всегда характеризуется крайне низкой чувствительностью для диагностики поражения канальцев. При подозрении на изолированное канальцевое повреждение (Таблица 3) специфические канальцевые белки (например,  $\alpha_1$ -микроглобулин), вероятно, лучше всего исследовать иммунохимическими методами.

**Доказательная база**

Существовало опасение, что при замене исследования в моче общего белка на исследование альбумина, протеинурия другого типа (канальцевая или протеинурия переполнения) останется незамеченной. Протеинурия, обусловленная низкомолекулярными белками, является отличительным признаком некоторых редких болезней почек (например, болезни Дента).<sup>207</sup> Однако, по некоторым обсуждавшимся выше причинам, исследования общего белка в моче также будет недостаточно для выявления канальцевой протеинурии. При обследовании больного на канальцевую протеинурию мы советуем применять методы, направленные на обнаружение специфических канальцевых белков.

В исследовании AusDiab среди всех участников с протеинурией (они составили 2,4% общей популяции если протеинурию определяли как ОБ/Кр >23 мг/ммоль [230 мг/г]), у 92% имелась альбуминурия (определяемая как Ал/Кр >3,4 мг/ммоль [34 мг/г]); тогда как у 8% Ал/Кр находилось в пределах референсных значений.<sup>208</sup> Вероятность того, что эти лица страдали сахарным диабетом была ниже, чем у тех, кто имел как протеинурию, так и альбуминурию, но дополнительная информация относительно природы протеинурии и ее возможном значении у этих пациентов отсутствует. Авторы предполагают, что протеинурия у этих участников могла быть обусловлена секрецией легких цепей или интерстициальным поражением. При использовании теста на альбуминурию с целью выявления протеинурии специфичность составила 95%. Негативное прогностическое значение составило 99,8%, а позитивное прогностическое значение – 32,4%. Авторы пришли к выводу, что исследования на альбуминурию предпочтительнее, чем на протеинурию.

Как обсуждалось выше, должно произойти весьма значительное увеличение экскреции альбумина с мочой, прежде чем это увеличение можно будет обнаружить при исследовании общего белка. Еще сложнее обстоит дело с канальцевыми белками, которые в норме присутствуют в моче в даже более низких концентрациях, чем альбумин (например, нормальная суточная потеря ретинол-связывающего белка,  $\alpha_1$ -микроглобулина и  $\beta_2$ -микроглобулина составляет 0,08, 3,6 и 0,1 мг/сут соответственно).<sup>209</sup> Ситуация усугубляется тем фактом, что распознавание канальцевых белков с помощью методов для выявления общего белка очень низкое.<sup>210</sup>

При ряде заболеваний концентрация канальцевых белков (по крайней мере, суммарная) может достигнуть уровня, выявляемого методом анализа на общий белок. Например, среди больных с тубулоинтерстициальным поражением, но без почечной недостаточности, медиана концентрации  $\alpha_1$ -микроглобулина составила 37 мг/л при наблюдаемых концентрациях до 100 мг/л; более высокие концентрации наблюда-

лись у больных со сниженной СКФ.<sup>211</sup> В группе больных с острым канальцевым некрозом, нуждавшихся в проведении диализной терапии, медиана концентрации  $\alpha_1$ -микроглобулина составила 35 мг/ммоль по отношению к креатинину.<sup>212</sup> Однако, несмотря на то, что канальцевая протеинурия характеризуется относительным увеличением концентрации низкомолекулярных белков, альбумин обычно остается значительным компонентом, входящим в состав общего белка в моче. Считается, что повреждение канальцев действительно приводит к нарастанию альбуминурии в результате снижения канальцевой реабсорбции профильтровавшегося альбумина. Например, было установлено, что при полном прекращении канальцевой реабсорбции потеря  $\beta_2$ -микроглобулина возрастает до 180 мг/сут (примерно в 1800 раз выше нормы), но и альбуминурия также увеличивается примерно до 360 мг/сут (почти в 20 раз выше нормы).<sup>209</sup> В серии наблюдений пациентов с болезнью Дента (классическим канальцевым нарушением) у 21 из 23 больных с повышенной потерей  $\alpha_1$ -микроглобулина и  $\beta_2$ -микроглобулина также возрастали потери альбумина с мочой. Тогда как случаи, когда отсутствовало пограничное увеличение потери канальцевых белков, не могли быть выявлены при использовании методов измерения общего белка в моче.<sup>207</sup> Авторы отмечают, что у больных с выраженной протеинурией (>1 г/сут), также наблюдалось существенное увеличение потерь альбумина с мочой. В некоторых случаях, однако, сообщалось о канальцевой протеинурии в отсутствие альбуминурии (например, у некоторых детей с сахарным диабетом 1 типа<sup>213</sup> и при сморщивании почек вследствие рефлюкс-нефропатии<sup>214</sup>).

### Международная актуальность

Нет причин предполагать, что в разных странах мира имеются значимые различия в заболеваемости и распространенности тех состояний, при которых могло бы потребоваться определение других белков помимо альбумина. Тем не менее, доступность надежных тестов для выявления этих белков в разных регионах может различаться.

### Значение для клинической практики и общественной политики

Заболеваемость и распространенность канальцевых нарушений будет варьировать географически в зависимости от клинической ситуации (например, у взрослых и у детей) и других факторов, например, профвредностей. Клиницисты должны согласовать с местными лабораториями приемлемый подход к диагностике канальцевой протеинурии, а лаборатории должны быть способны дать консультацию по вопросам забора и подготовки проб для исследования. Известно, что многие лаборатории в настоящее время не выполняют анализ на канальцевые белки.

У больных с подозрением на миелому, моноклональные тяжелые или легкие цепи (в ряде стран известные как «белок Бенс-Джонса»), в соответствии с современными руководствами по миеломе, необходимо исследовать в концентрированной моче методом электрофореза с иммунофиксацией любых выявленных полосок белка.<sup>215</sup> При подозрении на амилоидоз, обусловленный легкими цепями иммуноглобулинов (AL амилоидоз), или болезнь отложения легких цепей, необходимо одновременное измерение концентрации альбумина.

Протеинурию, обусловленную другими белками помимо альбумина, можно также заподозрить у пациентов с канальцевыми дисфункциями (см. Таблица 3).

### Области, в которых существуют противоречия, неопределенность или не достигнут консенсус

При исследовании протеинурии с помощью измерения альбумина в моче в качестве метода первой линии можно случайно пропустить случаи канальцевой протеинурии, но значимость этой проблемы, вероятно, переоценивается и должна быть предметом дальнейших исследований.

В более раннем руководстве KDOQI1 предлагалось для выявления протеинурии у детей определять общий белок, а не альбумин, из-за более высокой распространенности негломерулярных заболеваний в этой группе больных. По вышеупомянутым причинам мы не считаем, что анализ на общий белок подходит для этой цели, и в идеале при подозрении на негломерулярное заболевание мы рекомендовали бы исследование на альбумин и на специфические канальцевые белки.

### Педиатрические аспекты

Рекомендация 1.4.4.4 полностью применима в педиатрии. У детей вероятность любой формы протеинурии переполнения (что наблюдается, например, при состояниях, ассоциированных с продукцией тяжелых или легких цепей) крайне низка, однако значительное число генетически детерминированных заболеваний канальцев действительно существует, и электрофорез белков мочи может помочь практическому врачу диагностировать эти состояния, также как и сопутствующие тяжелые поражения канальцев при гломерулярных заболеваниях.

### ОТКАЗ ОТ ОТВЕТСТВЕННОСТИ

Поскольку издателями, редакцией и ISN были приняты все возможные усилия, чтобы избежать появления на страницах журнала неточных или вводящих в заблуждение данных, мнений или заявлений, они ясно декларируют, что данные и мнения, содержащиеся в статьях и рекламных материалах, находятся полностью в сфере ответственности авторов, владельцев авторских прав или рекламодателей. Соответственно, издатели и ISN, редакция и их заказчи-

ки, служащие и агенты не несут никакой ответственности за какие бы то ни было последствия любых таких неточных или вводящих в заблуждение данных, мнений или заявлений. И хотя были предприняты все усилия для того, чтобы дозы лекарств и другие количественные величины, приведенные в этом тексте, были представлены аккуратно, читателям при использовании новых методов и техник применения лекарственных препаратов, описанных в этом журнале, рекомендуется пользоваться ими только вместе с собственными публикациями производителей препаратов.

#### **ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ**

*Таблица 1 Приложения:* Стратегия поиска.

*Таблица 2 Приложения:* Уравнения для расчета СКФ у взрослых, основанные на результатах анализа креатинина, не прослеживаемых по отношению к стандартным референсным образцам.

*Таблица 3 Приложения:* Уравнения для расчета СКФ у взрослых, основанные на результатах анализа цистатина С, не прослеживаемых по отношению к стандартным референсным образцам.

Дополнительные материалы доступны в online-версии документа по ссылке [http://www.kdigo.org/clinical\\_practice\\_guidelines/ckd.php](http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/ckd.php)

## Глава 2: Определение, выявление и прогнозирование прогрессирования ХБП

### 2.1: ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ВЫЯВЛЕНИЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХБП

**2.1.1:** У лиц с ХБП величину СКФ и уровень альбуминурии необходимо оценивать не реже 1 раза в год. Чаше контролировать СКФ и альбуминурию следует у пациентов с высоким риском прогрессирования и/или когда результаты измерения должны учитываться при назначении терапии (Рисунок 17). (Нет степени)

#### ОБОСНОВАНИЕ

Положение сформулировано таким образом, чтобы напомнить клиницистам о необходимости использовать для оценки прогрессирования как СКФ, так альбуминурию, что согласуется с определением ХБП, предложенным в Главе 1 и включающим оба параметра. Накапливаются доказательства в поддержку

значимости обоих показателей, как более низкая СКФ, так и более высокая альбуминурия ассоциированы с повышенной скоростью прогрессирования и оказывают синергичное влияние.

У пациентов с низкой СКФ и значительной альбуминурией следует учитывать необходимость более частого контроля рСКФ и альбуминурии, поскольку у них выше вероятность прогрессирования. Частоту измерений следует определять индивидуально в зависимости от анамнеза и характера основного заболевания.

В определенных обстоятельствах (например, при гломерулонефрите или при высоком уровне альбуминурии) частое (каждые 1-3 месяца) обследование может повлиять на тактику терапии. Регулярное мониторирование у стабильных пациентов может подразумевать контроль показателей чаще, чем один раз в год, но это будет определяться характером основного заболевания, анамнезом и предыдущими показателями СКФ и Ал/Кр мочи.

Руководство по частоте мониторирования (количество раз в год) в зависимости от категории СКФ и альбуминурии				Категории персистирующей альбуминурии Характеристика и уровень		
				A1	A2	A3
				Нормальная или незначительно повышена <30 мг/г <3 мг/ммоль	Умеренно повышена 30-300 мг/г 3-30 мг/ммоль	Резко повышена >300 мг/г >30 мг/ммоль
Категории СКФ (мл/мин/1.73 м <sup>2</sup> ) Характеристика и уровень	C1	Нормальная или высокая	≥90	1 при ХБП	1	2
	C2	Незначительно снижена	60-89	1 при ХБП	1	2
	C3a	Умеренно снижена	45-59	1	2	3
	C3b	Существенно снижена	30-44	2	3	3
	C4	Резко снижена	15-29	3	3	4+
	C5	Почечная недостаточность	<15	4+	4+	4+

**Рисунок 17 | Сетка рСКФ и альбуминурии, отражающая риск прогрессирования. Интенсивность цвета (зеленый, желтый, оранжевый, красный, темно-красный) в ячейках СКФ и альбуминурии отражает риск прогрессирования.** Цифры в ячейках указывают частоту проведения мониторинга (количество раз в год). Зеленым цветом представлено стабильное течение болезни, с последующим контролем показателей ежегодно при наличии ХБП; желтым цветом – требуется внимание и контроль показателей по крайней мере один раз в год; оранжевым – требуется контроль показателей дважды в год; красным – контроль необходим в 3 раза в год, интенсивным красным цветом – может потребоваться более частый мониторинг, примерно 4 раза в год или более (по крайней мере каждые 1–3 месяца). Эти параметры только ориентировочные, решение принимают на основании заключения экспертов с учетом основных коморбидных заболеваний и патологических состояний, а также вероятной эффективности каких-либо изменений в ведении данного пациента. СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ХБП – хроническая болезнь почек. Печатается с изменениями с разрешения издательства Macmillan Publishers Ltd: *Kidney International*. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al.<sup>30</sup> The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO controversies conference report. *Kidney Int* 2011; 80: 17-28; сайт <http://www.nature.com/ki/journal/v80/n1/full/ki2010483a.html>

**Таблица 20 | Снижение функции почек в разных популяциях (только результаты лонгитудинальных исследований)**

Источник	Популяция	N	Снижение СКФ
<b>Здоровые</b>			
Slack TK <sup>216</sup>	Здоровые доноры почки	141	0,40 мл/мин/год
Rowe JW et al. <sup>217</sup>	Здоровые мужчины	293	0,9 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> в год (КлКр)
Lindeman RD <sup>218</sup>	Здоровые мужчины	254	0,75 мл/мин/год (КлКр)
Halbesma N et al. <sup>219</sup>	Когорта исследования PREVEND (все участники)	6894	0,55 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> в год
Imai E et al. <sup>220</sup>	Ежегодное медицинское обследование участников в Японии	120 727	0,36 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> в год
Matsuchita K et al. <sup>221</sup>	Риск атеросклероза в разных группах населения	13029	0,47% в год (медиана)
Kronborg J et al. <sup>222</sup>	Здоровое взрослое население Норвегии	4441	1,21 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> в год (мужчины) 1,19 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> в год (женщины)
<b>С сопутствующими заболеваниями</b>			
Lindeman RD <sup>218</sup>	Мужчины с заболеваниями почек/мочевыводящих путей	118	1,10 мл/мин/год (CrCl)
Lindeman RD <sup>218</sup>	Мужчины с гипертонией	74	0,92 мл/мин/год (CrCl)
Halbesma N et al. <sup>219</sup>	Когорта исследования PREVEND – взрослые с макроальбуминурией (>300 мг/сут)	86	1,71 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> в год
Halbesma N et al. <sup>219</sup>	Когорта исследования PREVEND – взрослые с нарушением функции почек (5% наиболее низких значений CrCl/СКФMDRD)	68	0,05 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> в год
Imai E et al. <sup>220</sup>	Ежегодное медицинское обследование участников с гипертонией в Японии	16722	0,3-0,5 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> в год
Imai E et al. <sup>220</sup>	Ежегодное медицинское обследование участников с протеинурией (белок ≥1+ при исследовании с помощью тест-полоски) в Японии	2054	0,6-0,9 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> в год
<b>Лица пожилого возраста</b>			
Hemmelgarn B et al. <sup>223</sup>	Мужчины в возрасте >65 лет с диабетом	490	2,7 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> в год
Hemmelgarn B et al. <sup>223</sup>	Мужчины в возрасте >65 лет без диабета	2475	1,4 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> в год
Hemmelgarn B et al. <sup>223</sup>	Женщины в возрасте >65 лет с диабетом	445	2,1 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> в год
Hemmelgarn B et al. <sup>223</sup>	Женщины в возрасте >65 лет без диабета	3163	0,8 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> в год
Keller C et al. <sup>224</sup>	Исследование здоровья сердечно-сосудистой системы (Cardiovascular Health Study)	4128	1,83 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> в год (на основании расчета СКФ по цистатину С)

Сокращения: КлКр – клиренс креатинина; MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) – модификация диеты при заболеваниях почек; PREVEND (Prevention of Renal and Vascular End-Stage Disease) – предотвращение развития терминальных стадий почечных и сосудистых заболеваний; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

### Доказательная база

У лиц с ХБП распространенность снижения функции почек существенно различаются. Скорость, с которой происходит это снижение, также различается в зависимости от популяции, причины ХБП, наличия альбуминурии/протейнурии, сопутствующих заболеваний и возраста. Рабочая группа провела поиск имеющихся в литературе лонгитудинальных исследований, посвященных оценке снижения функции почек. Как показано в Таблице 20, исследуемые популяции включали здоровых взрослых, лиц с сопутствующими заболеваниями, а также подгруппы лиц в возрасте ≥65 лет.

Результаты исследования PREVEND – проспективного популяционного когортного исследования – дали важную информацию о снижении функции почек на популяционном уровне.<sup>219</sup> В ис-

следовании PREVEND (6894 участников, наблюдавшихся в течение 4-х лет) сообщалось о снижении рСКФ на 2,3 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> за 4 года в популяции в целом; на 7,2 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> за 4 года у участников с макроальбуминурией (>300 мг/сут); и на 0,2 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> за 4 года у лиц с нарушением функции почек. Ежегодное снижение рСКФ среди населения Японии за более чем 10-летний период оказалось немного ниже – 0,36 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.<sup>220</sup> Скорость снижения рСКФ была примерно в 2 раза выше у участников с протеинурией и примерно в 1,5 раз выше у пациентов с АГ.<sup>220</sup> У лиц в возрасте ≥65 лет темпы прогрессирования (медиана наблюдения 2 года) варьировали в зависимости от пола и наличия сахарного диабета.<sup>223</sup> В целом эти исследования свидетельствуют о том, что скорость прогрессирования составляет примерно 0,3-1 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год

Таблица 21 | Снижение функции почек в популяциях пациентов с ХБП

Исследование	Исследуемая популяция	N	Исходная СКФ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	Средний период наблюдения годы	Снижение СКФ Среднее (СтО) или (95% ДИ) мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> в год
Группа исследований MDRD <sup>226</sup>	Исследование А: СКФ 25-80 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	28	Среднее (СтО) 37,1 (8,7)	1,2	3,7 (7,6)
	Исследование В: СКФ 7,5-24 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	63	15,0 (4,5)		4,3 (4,7)
Klahr S et al. <sup>227</sup>	Исследование 1: СКФ 25-55 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>		Среднее (СтО)	2,2 года	
	– нормальное потребление белка, нормальное ср.АД	145	37,6 (9,0)		4,5 (3,7-5,3)
	– нормальное потребление белка, низкое ср.АД	149	38,2 (8,6)		3,3 (2,5-4,1)
	– МБД, нормальное ср.АД	140	38,9 (8,8)		3,3 (2,5-4,2)
	– МБД, низкое ср.АД	151	39,7 (9,1)		2,3 (1,5-3,0)
	Исследование 2: СКФ 13-45 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>				
	– МБД, нормальное ср.АД	62	18,7 (3,1)		4,9 (3,8-5,9)
– МБД, низкое ср.АД	67	18,8 (3,3)		3,9 (3,2-4,7)	
– НБД, нормальное ср.АД	61	18,3 (3,7)		3,6 (2,8-4,4)	
– НБД, низкое ср.АД	65	18,4 (3,5)		3,5 (2,6-4,5)	
Wright J et al. <sup>228</sup>	Афроамериканцы с гипертензией и СКФ 20-65 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>		Среднее (СтО)	4 года	Среднее (СОш)
	– низкое ср.АД	380	46,0 (12,9)		2,21 (0,17)
	– нормальное ср.АД	374	45,3 (13,2)		1,95 (0,17)
Eriksen B <sup>229</sup>	Категории СКФ С3а и С3b (СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	3047	Медиана (МКР) 55,1 (50,8-57,9)	Медиана 3,7 лет	Среднее 1,03 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>
Jones C et al. <sup>230</sup>	Направлены к нефрологу с категориями СКФ С3а и С3b (СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	726	Медиана (МКР) 29 (18-38)	Медиана (ИКР) 2,9 лет (1,3-4,1)	Медиана 0,35 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>
Levin A et al. <sup>231</sup>	Направлены к нефрологу с категориями СКФ С3а и С3b (СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	4231	Медиана 33 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	Медиана (ИКР) 2,6 лет (1,6-3,6)	Среднее 2,65 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>

Сокращения: MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) – модификация диеты при заболеваниях почек; АД – артериальная гипертензия; ДИ – доверительный интервал; ИКР – интерквартильный размах; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СОш – стандартная ошибка; ср.АД – среднединамическое артериальное давление; СтО – стандартное отклонение; ХБП – хроническая болезнь почек.

у участников без протеинурии и сопутствующих заболеваний и примерно в 2-3 раза выше у лиц с протеинурией и сопутствующими заболеваниями. Несколько неожиданные данные относительно более низкой скорости прогрессирования в группе пациентов с исходным нарушением функции почек<sup>219</sup>, продемонстрированные в других исследованиях<sup>225</sup>, могут быть связаны со статистическим феноменом регрессии к среднему значению. Кроме того, нельзя не учитывать трудности поддержания постоянной калибровки метода измерения СКФ в течение длительного времени, поскольку результаты оценки прогрессирования высокочувствительны к колебаниям измерений креатинина.

Исследования, специально оценивающие скорость снижения рСКФ в популяциях пациентов с ХБП, представлены в Таблице 21 и в основном

демонстрируют несколько более высокую скорость снижения в этой подгруппе, указывая тем самым на необходимость более частой оценки СКФ и альбуминурии.

Данные, полученные в исследовании MDRD за период наблюдения в среднем составивший 2,2 года, показали, что средняя скорость снижения СКФ находилась в пределах 2,3-4,5 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год в зависимости от исходного уровня СКФ и от распределения в группы лечения по поводу протеинурии и ср.АД.<sup>227</sup> Более современное исследование с участием 4231 пациентов с СКФ категорий С3а-С5 (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), направленных к нефрологу, также продемонстрировало снижение СКФ в среднем на 2,65 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год<sup>231</sup> и вариабельность скорости снижения в этой когорте.

Следует отметить, что исследований по оценке преимуществ более или менее частого контроля в когортах пациентов с ХБП в настоящее время не имеется.

### Международная актуальность

Частота измерений СКФ и альбуминурии может варьировать в зависимости от страны, также как и от доступности экономических ресурсов для обеспечения этих исследований, и от возможности внедрения терапевтических стратегий, направленных на коррекцию этих изменений. Тем не менее, учитывая доступность простых способов мониторинга, таких как исследование мочи при помощи тест-полосок, может обсуждаться внедрение этого подхода в группах риска.

### Значение для клинической практики и общественной политики

Врачи должны учитывать категории СКФ и альбуминурии, а также причину заболевания почек и характеристики конкретного пациента при определении частоты проведения контрольных обследований. Практическая значимость состоит во включении регулярного контроля как СКФ, так и альбуминурии в программу оказания помощи пациентам с ХБП.

Речь не идет о немедленном внедрении этой рекомендации в политику здравоохранения.

### Области, в которых существуют противоречия, неопределенность или не достигнут консенсус

Многие клиницисты хотели бы получить более конкретные рекомендации по частоте контрольного обследования в соответствующих группах риска. Однако в настоящее время дать такие рекомендации невозможно, поскольку доказательная база отсутствует, а значительное количество индивидуальных особенностей пациентов может свести на нет роль любого предложенного протокола.

Мы рекомендуем проведение дальнейших исследований, чтобы более точно установить частоту, с которой должны проводиться измерения СКФ и альбуминурии, в зависимости от того, насколько их результаты могут повлиять на возможность профилактики неблагоприятных исходов (например, прогрессирование заболевания почек или смерть).

### Разъяснение спорных вопросов и ключевые положения

- Для оценки темпов прогрессирования необходимо определять и СКФ, и альбуминурию.
- При прогрессировании заболевания почек необходимы более частые исследования.
- Не все пациенты с ХБП нуждаются в тщательном наблюдении и мониторинге; клиническая ситуация остается важным модифицирующим фактором для всех рекомендаций.
- Несмотря на то, что причина ХБП является важным предиктором прогрессирования, его оценивают по уровню СКФ и альбуминурии.

### Педиатрические аспекты

Данных о роли более частых исследований СКФ или протеинурии у детей с ХБП в настоящее время не имеется. Возможно, со временем будут получены более полные лонгитудинальные данные по когорте исследования Skid<sup>55</sup>, и тогда большая степень детализации темпа снижения СКФ у отдельных лиц и в группах обеспечит информацию, необходимую для усиления степени доказательности этой рекомендации у детей.

Как подробно описано в разделе «Педиатрические аспекты» для Рекомендации 1.3.1, в наблюдательных исследованиях были получены надежные доказательства, подтверждающие важность исходного уровня СКФ и протеинурии для прогнозирования скорости прогрессирования. Вполне вероятно, что если бы было доступно более тщательное мониторинговое и раннее выявление ухудшения этих показателей у отдельных пациентов, то появились бы и возможности воздействия. Для изучения этого вопроса требуются дальнейшие исследования.

**2.1.2:** Следует принимать во внимание, что небольшие изменения уровня СКФ наблюдаются довольно часто и не всегда указывают на прогрессирование. (*Нет степени*)

**2.1.3:** Прогрессирование ХБП определяется на основании наличия одного и более следующих признаков (*Нет степени*):

- Снижение категории СКФ ( $\geq 90$  [C1], 60-89 [C2], 45-59 [C3a], 30-44 [C3b], 15-29 [C4],  $< 15$  [C5] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Достоверное снижение рСКФ определяется как переход в более низкую категорию СКФ в сочетании со снижением рСКФ на 25% и более от исходного уровня.
- Быстрое прогрессирование определяется как постоянное снижение рСКФ более чем на 5 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год.
- Вероятность выявления прогрессирования возрастает при увеличении числа измерений концентрации креатинина в сыворотке крови и продолжительности наблюдения.

### ОБОСНОВАНИЕ

Это положение призвано информировать клиницистов о том, что необходимо некоторое устойчивое определение понятия «прогрессирование», которое должно применяться с учетом оценки исходного уровня у конкретного пациента. Существуют серьезные противоречия, касающиеся того, что следует считать нормальным прогрессированием ХБП. Необходимо учитывать возможность биологических и аналитических различий, ассоциированных с измерениями СКФ, поскольку они отражают обратимые колебания СКФ и не обязательно свидетельствуют о прогрессировании. Более того, важно признать, что

степень точности оценки прогрессирования во многом зависит от двух факторов: количества измерений СКр, используемых для определения прогрессирования, и длительности наблюдения. Оценка риска наступления тХПН, основанная на экстраполяции предшествующей скорости изменения СКФ, требует наличия надежных данных (в большинстве случаев  $\geq 4$  измерений в течение  $\geq 3$ -х лет), чтобы дополнить информацию, основанную на последнем измерении СКФ. Более того, следует учитывать, что некоторые нефропротективные препараты (например, гипотензивные и антагонисты РААС) приводят к замедлению скорости снижения СКФ в отдаленном периоде, но поначалу могут резко снижать СКФ в результате гемодинамических эффектов. Даже значительное (на 5-25%) снижение СКФ может быть протективным, однако это затрудняет интерпретацию темпа прогрессирования у этих пациентов. Наконец, при оценке прогрессирования нарушения функции почек необходимо учитывать активность основного заболевания.

Роль выяснения темпов снижения функции почек состоит в том, чтобы выявить больных, у которых фактическая скорость прогрессирования выше ожидаемой, что в свою очередь ассоциировано с повышенной заболеваемостью и смертностью. У больных с «быстрым прогрессированием» тактика ведения должна быть направлена на замедление прогрессирования и ассоциированных с ним неблагоприятных исходов. Прогрессирующее снижение функции почек зависит от исходных категорий СКФ и альбуминурии.

### Доказательная база

К сожалению, количество исследований, позволяющих предложить оптимальное определение понятия «быстрое прогрессирование», очень невелико. Такие исследования требуют последовательного наблюдения пациентов с расчетом изменения СКФ с течением времени, и к тому же с более частыми измерениями и с более длительным периодом наблюдения, обеспечивающими точную оценку. Рабочая группа проанализировала когортные исследования в общей популяции, в которых оценивалось быстрое прогрессирование нарушения функции почек (Таблица 22).

Подходы к определению снижения функции почек включают оценку абсолютной скорости снижения<sup>232,233,235</sup>, а также процентного выражения изменений.<sup>221,234</sup> Проведенные исследования устойчиво демонстрируют, что более быстрый темп снижения функции почек ассоциирован с повышенным риском неблагоприятных клинических исходов, в том числе смерти и сосудистых осложнений. Эти исследования, однако, были ограничены относительно небольшим числом пациентов с уровнем СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, малым числом измерений СКр и относительно короткой продолжительностью наблюдения, чтобы можно было точно оценить ско-

рость снижения функции почек. Точность оценки уклона кривой зависит от ряда факторов, в том числе количества измерений функции почек, биологической вариабельности, ошибок измерений и длительности наблюдения. В целом для оценки уклона кривой необходимо не менее 3-х исследований функции почек.<sup>1</sup>

Ни в одном из этих исследований не оценивали влияние протеинурии на скорость «быстрого снижения» функции почек. Однако, как отмечается в Рекомендации 2.1.1, наличие протеинурии было ассоциировано с более быстрым снижением функции почек по сравнению пациентами без протеинурии.<sup>236-238</sup> В двух наиболее крупных проспективных исследованиях обнаружено почти двукратное увеличение скорости снижения СКФ при наличии протеинурии.<sup>219,220</sup> Дальнейшие доказательства потенциально неблагоприятных эффектов альбуминурии в отношении исходов были получены у больных сахарным диабетом. СЭА с мочой является одним из лучших индикаторов риска диабетической нефропатии при сахарном диабете как типа 1, так и типа 2; показано, что у больных с микроальбуминурией риск развития протеинурии в 200-400% выше, чем у больных с без микроальбуминурии.<sup>239,240</sup> Исследования с длительным периодом наблюдения также свидетельствуют о повышенном риске тХПН, ассоциированном с альбуминурией, у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа.<sup>241,242</sup>

Принимая во внимание указанные ограничения в определении понятия «быстрое прогрессирование», Рабочая группа стремилась предоставить варианты определения прогрессирования на основе их клинической пригодности и простоты применения. Один из подходов включал оценку изменения категории СКФ в сочетании с минимальным процентом изменения. Критерий, учитывающий как изменения категории СКФ (например, переход из С2 в С3а), так и процент изменения, гарантирует, что незначительное изменение СКФ, например, с 61 до 59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, которое является минимальным, хотя и маркирует переход в другую категорию, не будет ошибочно интерпретироваться как признак прогрессирования. Изменение в пределах  $< 25\%$  при двух измерениях СКФ может отражать скорее физиологическую вариабельность, чем истинное прогрессирование.

Дополнительная работа по наполнению содержанием этого определения была предпринята с использованием данных AKDN (Alberta Kidney Disease Network – Сеть исследований заболеваний почек провинции Альберта).<sup>243</sup> В этот анализ были включены 598 397 взрослых, у которых как минимум дважды с интервалом не менее 6 месяцев амбулаторно исследовали уровень СКр. Прогрессирование определяли как «достоверное», если за время наблюдения (медиана 2,4 года) наблюдалось изменение категории СКФ в сочетании с изменением СКФ на 25% и более

**Таблица 22 | Исследования, изучающие быстрое прогрессирование (только проведенные в общей популяции)**

Исследование	Группа обследуемых	N	Категории по снижению функции почек	Исход	Последующее наблюдение	Результаты (95% ДИ)
Al-Aly <i>et al.</i> <sup>232</sup>	Департамент по делам ветеранов – категории СКФ С3а и С3b (СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) при ≥2 измерениях рСКФ	4171	Нет снижения: рСКФ 0 мл/мин/год Незначительное снижение: от 0 до 1 Умеренное снижение: от 1 до 4 Выраженное снижение: >4	Смерть	5,7 лет (медиана)	ОТР (многомерное): Нет снижения: 1,15 (0,99-1,24) Незначительное: Референсный уровень Умеренное: 1,10 (0,98-1,30) Выраженное: 1,54 (1,30-1,82)
Shlipak <i>et al.</i> <sup>233</sup>	Исследование здоровья сердечно-сосудистой системы – возраст 65+ лет – значения рСКФ исходно, через 3 и 7 лет	4378	Быстрое снижение: рСКФ >3 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> /год Нет быстрого снижения: <3 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> /год	Осложнения: СН ИМ Инсульт ЗПА	Последующие 8 лет после включения в год 7	ОТР (многомерное): СН: 1,40 (1,20-1,65) ИМ: 1,42 (1,14-1,76) Инсульт: 1,11 (0,89-1,37) ЗПА: 1,67 (1,02-2,75)
Matsushita <i>et al.</i> <sup>21</sup>	Исследование ARIC – значения рСКФ исходно и через 3 года	13 029	Квартили от % годовых изменений рСКФ: Квартиль 1 (от -52,76 до -5,65) Квартиль 2 (от -5,65 до -0,47) Квартиль 3 (от -0,47 до -0,33) Квартиль 4 (от -0,33 до 42,94)	Смертность от ИБС и от любых причин	До 1 марта 2006 г. (Исходно 1987-89 гг.)	ОТР (многомерное): ИБС: Квартиль 1: 1,30 (1,11-1,52) Квартиль 2: 1,16 (1,00-1,35) Квартиль 3: Референсный уровень Квартиль 4: 1,04 (0,90-1,22) Смертность: Квартиль 1: 1,22 (1,06-1,41) Квартиль 2: 1,05 (0,92-1,21) Квартиль 3: Референсный уровень Квартиль 4: 1,10 (0,96-1,27)
Cheng <i>et al.</i> <sup>234</sup>	Тайваньские государственные служащие и учителя школ	7968	% снижения: <20% снижения ≥20% снижения	Смертность от всех причин, ССЗ, ИБС, инсульта	До 31 марта 2005 г. (Исходно 1989-94 гг.)	ОТР (многомерное): Все случаи смерти: 1,45 (1,13-1,86) Смерть от ССЗ: 2,48 (1,58-3,89) Смерть от ССЗ: 2,14 (1,07-4,29) Смерть от инсульта: 2,79 (1,45-5,36)
Rifkin <i>et al.</i> <sup>235</sup>	Исследование здоровья сердечно-сосудистой системы – возраст 65+ лет – значения рСКФ исходно, через 3 и 7 лет	4380	Быстрое снижение: рСКФ >3 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> /год Нет быстрого снижения: <3 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> /год	Смертность от всех причин и ССЗ	Средний срок динамического наблюдения 9,9 лет	ОТР (многомерное): Все случаи смерти: 1,73 (1,54-1,94) Смерть от ССЗ: 1,70 (1,40-2,06)

Сокращения: ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) – риск атеросклероза в сообществах; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ДИ – доверительный интервал; ЗПА – заболевания периферических артерий; ИМ – инфаркт миокарда; ОТР – отношение рисков; рСКФ – расчетная величина скорости клубочковой фильтрации; СН – сердечная недостаточность; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ХБП – хроническая болезнь почек.

от исходного уровня. Участники, у которых изменилась категория СКФ, но изменение СКФ составило <25%, были отнесены в группу «недостовверного» изменения. Контрольная группа состояла из лиц, у которых категория СКФ не менялась в течение всего наблюдения. Как показано в Таблице 23, у пациентов с достоверным снижением рСКФ риск общей смертности был повышен почти в 2 раза (ОтР 1,89; 95% ДИ 1,83-1,95)<sup>244</sup>, а риск развития тХПН – в 5 раз (ОтР 5,11; 95% ДИ 4,56-5,71) по сравнению с участниками со стабильной рСКФ.<sup>245</sup> У лиц с недостаточным снижением рСКФ (у которых изменялась только категория) наблюдалась меньшая степень риска. Необходимо отметить, что как только будет констатировано наличие прогрессирования, то последнее, самое низкое значение рСКФ, часто дает максимальную информацию о риске тХПН. Экстраполяция дальнейшего прогрессирования на основании данных о предшествующем прогрессировании и самом последнем уровне рСКФ имеет смысл, только если информация о прогрессировании точна, а траектория снижения СКФ у пациента носит линейный характер.

Второй подход к определению прогрессирования заключается в расчете скорости изменения функции почек по уклону кривой. При таком подходе темп снижения определяется как абсолютной скоростью снижения, так и процентом снижения, как это было определено для когорты из 529 312 взрослых пациентов, у которых уровень СКр за 4 года исследовали как минимум трижды (база данных AKDN). Рассчи-

**Таблица 23 | Прогрессирование ХБП и риск общей смертности и тХПН в зависимости от исходного (первого) значения рСКФ**

Определение прогрессирования	Общая смертность ОтР** (95% ДИ)	тХПН* ОтР** (95% ДИ)
Достоверное увеличение	1,51 (1,46-1,56)	0,33 (0,26-0,42)
Недостовверное увеличение	1,12 (1,08-1,16)	0,39 (0,30-0,51)
<b>Стабильный уровень (контроль)</b>	<b>контроль</b>	<b>контроль</b>
Недостовверное снижение	0,98 (0,95-1,01)	2,13 (1,84-2,47)
Достоверное снижение	1,89 (1,83-1,95)	5,11 (4,56-5,71)

Сокращения: ДИ – доверительный интервал; ОтР – отношение рисков; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; тХПН – терминальная стадия хронической почечной недостаточности. Из: Turin et al.<sup>244,245</sup>

\* тХПН определяли как потребность в заместительной почечной терапии.

\*\* С поправкой на возраст, пол, артериальную гипертензию, сахарный диабет, протеинурию, индекс коморбидности по Чарльсон и исходное (первое) значение рСКФ.

тывали два индекса изменения рСКФ: абсолютную ежегодную скорость изменения (выделяли следующие категории: увеличение, без изменений и снижение на -1, -2, -3, -4 и  $\geq$ -5 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год) и ежегодный процент снижения (категории: увеличение, без изменений и снижение от -1 до -2,

**Таблица 24 | Взаимосвязь между абсолютным и процентным изменением функции почек и риском тХПН\* в зависимости от поправки на значение рСКФ при первом и последнем измерении**

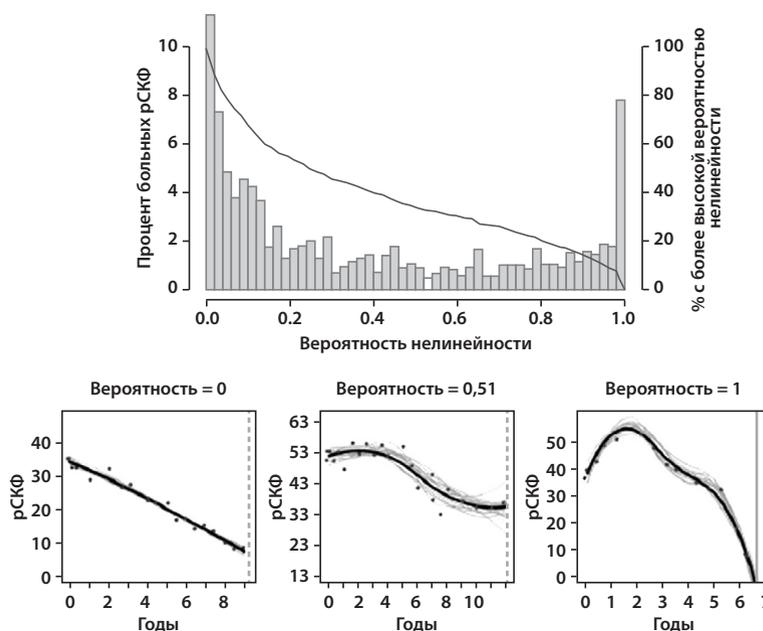
Абсолютная скорость изменения (медиана наблюдения 3,5 года)	ОтР** (95% ДИ), скорректированный на рСКФ при первом измерении уровня креатинина	ОтР** (95% ДИ), скорректированный на рСКФ при первом измерении уровня креатинина
Увеличение рСКФ	0,64 (0,48-0,86)	1,2 (0,9-1,61)
Стабильная рСКФ (0 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> в год)	контроль	контроль
-1 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> в год	2,05 (1,56-2,69)	1,45 (1,11-1,90)
-2 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> в год	2,71 (2,08-3,53)	1,58 (1,21-2,06)
-3 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> в год	3,98 (3,06-5,17)	1,63 (1,25-2,13)
-4 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> в год	5,82 (4,45-7,61)	1,90 (1,45-2,48)
-5 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> в год	12,49 (10,04-15,53)	1,70 (1,36-2,12)
<b>Процентное изменение:</b>		
Увеличение	0,76 (0,55-1,07)	1,11 (0,80-1,55)
Стабильная	контроль	контроль
От -1 до -2% в год	1,17 (0,81-1,68)	0,97 (0,67-1,40)
От -3 до -4% в год	1,79 (1,25-2,56)	1,19 (0,83-1,71)
От -5 до -7% в год	2,26 (1,55-3,29)	1,21 (0,83-1,78)
От -7% в год и более	11,30 (8,53-14,97)	2,17 (1,60-2,93)

Сокращения: ДИ – доверительный интервал; ОтР – отношение рисков; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; тХПН – терминальная почечная недостаточность.

Из: Alberta Kidney Disease Network.

\* тХПН определяли как потребность в заместительной почечной терапии.

\*\* С поправкой на возраст, пол, артериальную гипертензию, сахарный диабет, протеинурию, индекс коморбидности по Чарльсон и рСКФ на момент первого и последнего измерения.



**Рисунок 18 | Распределение вероятности нелинейности (вверху) с тремя примерами траекторий, демонстрирующими различные вероятности нелинейности (внизу).** Приводится из: Li L, Astor BC, Lewis J, et al. Longitudinal Progression Trajectory of GFR Among Patients With CKD. *Am J Kidney Dis* 2012;59: 504-512 с разрешения Национального Почечного фонда (National Kidney Foundation).<sup>247</sup> Доступно по ссылке: <http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/0272-6386/PIIS0272638611017896.pdf>

от -3 до -4, от -5 до -6 и  $\geq -7\%$  в год). В каждой категории изменения рСКФ оценивали скорректированный риск тХПН, в качестве контроля использовали группу со стабильной рСКФ («без изменений»). Результаты были скорректированы двумя способами: по рСКФ и ковариатам на момент первого и на момент последнего определения рСКФ. Как представлено в Таблице 24, после поправки на ковариаты и рСКФ на момент первого определения, риск тХПН увеличивался почти в 2 раза при каждом снижении рСКФ на 1 мл в год. Риск оставался достоверным, но был менее выражен, когда поправка выполнялась на момент последнего определения рСКФ. Это указывает на то, что экстраполяция функции почек на основании предшествующих последнему уровню рСКФ информативно, но идентифицирует меньший риск. Аналогичные результаты были получены при определении процента изменения рСКФ.

Относительно влияния изменений альбуминурии в динамике анализ результатов исследования ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint trial – Исследование глобальных конечных точек при продолжении монотерапии телмисартаном и в комбинации с рамиприлом) показал, что нарастание альбуминурии в 2 раза и более от исходного уровня в течение 2 лет было ассоциировано с повышением смертности почти на 50% (ОтР 1,48; ДИ 1,32-1,66), а снижение альбуминурии в  $\geq 2$  раза – со снижением смертности на 15% (ОтР 0,85; ДИ 0,74-0,98) по сравнению с лицами, у которых изменение уровня альбуминурии было менее выраженным (с поправкой на исходный уровень

альбуминурии, АД и другие потенциальные искажающие факторы). Нарастание альбуминурии также было значимо ассоциировано с почечными исходами, определяемыми как развитие тХПН или удвоение СКр (ОтР 1,40; ДИ 1,11-1,78), в то время как снижение альбуминурии было ассоциировано со снижением частоты наступления комбинированного почечного исхода (ОтР 0,73; ДИ 0,57-0,95).<sup>246</sup> Однако предварительный анализ когортных исследований ограничен и свидетельствует о том, что необходимы дальнейшие исследования для более точного определения изменений альбуминурии, ассоциированных с повышенным риском прогрессирования поражения почек.

Накапливаются доказательства, что траектория снижения СКФ носит нелинейный характер и с течением времени может принимать различное направление. Чем продолжительнее период наблюдения за пациентом, тем больше вероятность нелинейных изменений траектории.<sup>247,248</sup> Нелинейность траектории может быть обусловлена сопутствующими заболеваниями, изменениями лекарственной терапии, особенностями течения самого заболевания почек или любыми сочетаниями этих факторов. Li et al.<sup>247</sup> описали индивидуальные траектории динамики СКФ у участников исследования AASK (African American Study of Kidney Disease – Исследование заболеваний почек и артериальной гипертензии у афроамериканцев) за 12 лет наблюдения (Рисунок 18). Авторы сообщили, что у 41,6% больных наблюдалась более чем 90%-ная вероятность нелинейной траектории; и у 66,1% вероятность нелинейной траектории была  $>50\%$ .

**Международная актуальность**

К настоящему времени исследование, изучающие быстрое прогрессирование заболевания почек, ограничены североамериканской (белые и афроамериканцы), европейской и азиатской популяциями. Учитывая различную распространенность ХБП в разных этнических группах, могут также существовать различия в скорости прогрессирования в зависимости от этнической принадлежности и, в частности, в этнических группах с высокой частотой сопутствующих заболеваний, приводящих к тХПН, например, в популяции аборигенов. Таким образом, определение понятия «быстрое прогрессирование» может варьировать в зависимости от страны или региона. Тем не менее, мы полагаем, что определение прогрессирования может применяться во всех когортах, если использовать общее определение, которое включает изменения категории рСКФ или альбуминурии, или обеих этих категорий, а также численные изменения за определенный период времени.

**Значение для клинической практики и общественной политики**

Практические врачи должны мониторить СКФ и альбуминурию через регулярные промежутки времени для выявления скорости снижения, превышающей нормальную. У отдельных индивидуумов скорость снижения СКФ может быть относительно постоянной; однако скорость снижения СКФ может сильно различаться у разных лиц или в течение длительного периода наблюдения у одного и того же пациента. Таким образом, мы призываем клиницистов оценивать изменения СКФ или альбуминурии путем многократных измерений в динамике и с учетом клинических факторов, которые могут повлиять на изменения. На оценку скорости прогрессирования влияет ряд факторов, в том числе частота определения СКФ и альбуминурии и длительность наблюдения, а также некоторые особенности пациентов (например, исходный уровень СКФ, наличие сопутствующих заболеваний, возраст и т.п.).

В настоящее время значение для общественной политики не установлено.

**Области, в которых существуют противоречия, неопределенность или не достигнут консенсус**

Практическая проблема в клинической практике и клинических исследованиях – как определить понятие «прогрессирование» (как истинное ухудшение функции почек) с конкретными пороговыми значениями, доступными пониманию не нефрологов. Хотя уровень протеинурии может существенно изменяться в зависимости от клинической ситуации, не имеется данных, позволяющих предположить, что изменения протеинурии как таковой достоверно ассоциированы с прогрессированием ХБП. Это может дезориентировать практических врачей, поскольку изменение

количества белка в моче служит показанием для направления к нефрологу.

Мы рекомендуем проведение научных исследований для установления того, какую скорость прогрессирования заболевания почек можно классифицировать как медленную, среднюю или быструю. Скорость, соответствующая определению «быстрое прогрессирование», может варьировать в зависимости от рассматриваемых исходов, например, развития почечной недостаточности по сравнению с летальным исходом. Для исследователей будет важно определить методы, с помощью которых могут быть разработаны воспроизводимые классификации для описания скорости прогрессирования. Все больше данных, свидетельствующих о нелинейном характере прогрессирования у многих пациентов, это делает экстраполяцию рискованной и требует оценки уклона кривой на регулярной основе.

**Разъяснение спорных вопросов и ключевые положения**

Небольшие колебания уровня СКФ наблюдаются часто и не должны ошибочно трактоваться как прогрессирующее снижение функции почек. Многие факторы могут привести к небольшим изменениям СКФ, в том числе применение некоторых лекарственных препаратов, гипо- и гиперволемиа, ошибки измерения и биологическая вариабельность. При оценке прогрессирующего снижения СКФ необходимо учитывать количество и частоту измерений.

В педиатрии вопрос о целесообразности для диагностики прогрессирования или регресса последовательных измерений концентрации креатинина в период роста ребенка (и, соответственно, увеличения мышечной массы) остается открытым.

**Педиатрические аспекты**

Применение строгих критериев СКФ для разработки пороговых значений, ассоциированных с «истинным» прогрессированием у какого-либо конкретного ребенка в настоящее время невозможно. В принципе, оценка динамики по отношению к различным исходным уровням СКФ, в особенности, если это ассоциировано с увеличением количества или тяжести сопутствующих состояний, является обоснованным подходом.

Наиболее информативные данные, имеющиеся у детей, получены из отдаленных результатов исследования SKiD.<sup>72</sup> Анализ когорты в целом выявил ежегодное снижение СКФ на -4,2%; медиана снижения СКФ составила -1,8 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (интерквартильный размах [ИКР] от -6,6 до 1,6); это можно выразить как медиану абсолютного снижения СКФ, равную -4,3 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (ИКР от -11,9 до 1,1) и -1,5 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (ИКР от -5,0 до 1,8).

Учитывая, что, как это установлено здесь, нижнее значение интерквартильного размаха в когорте

в целом и в обеих подгруппах равно или превышает предлагаемое снижение на 5 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, мы полагаем целесообразным принять это определение по крайней мере с целью классификации, поскольку оно связано с «быстрым» прогрессированием; обратите внимание, что все вышеупомянутые значения относятся к измеренной СКФ.

Увеличение количества любых заданных измерений любого показателя, как правило, обеспечивает более высокую точность и достоверность. Однако маловероятно, что простое повторное измерение концентрации креатинина у детей будет настолько же ценным, как и у взрослых с ХБП. В отличие от взрослых, у которых мышечная масса стабильна и, следовательно, ожидается стабильная концентрация креатинина, или от взрослых с ожидаемым снижением мышечной массы и, следовательно, с ожидаемым снижением уровня креатинина при условии стабильной функции почек, в педиатрической популяции может наблюдаться увеличение мышечной массы в сочетании с ожидаемым увеличением креатинина у здорового ребенка без ХБП. У ребенка с ХБП, который еще растет и, в особенности, вступает в период полового развития, простого сравнения уровня креатинина при повторных исследованиях, скорее всего, будет недостаточно, чтобы судить о прогрессировании или регрессе ХБП. Однако возможны исключения: а) значительное увеличение концентрации креатинина при повторных измерениях за короткий период времени, в течение которого отсутствовало явное или ожидаемое увеличение мышечной массы; б) уровень креатинина в динамике превышает ожидаемый у ребенка соответствующего возраста и пола (исходя из популяционных норм для лаборатории и метода измерения).

**2.1.4: У пациентов с прогрессированием ХБП, диагностированным в соответствии с Рекомендацией 2.1.3, необходима коррекция проводимой терапии, обследование для выявления обратимых причин прогрессирования и решение вопроса о направлении к специалисту. (Нет степени)**

**ОБОСНОВАНИЕ**

Цель этой рекомендации – убедить больных и врачей в том, что не всех пациентов обязательно следует направлять к специалистам, но что это требует обсуждения в ситуациях, когда пациент или клиницист нуждаются в дальнейших указаниях или уточнении прогноза. Прогрессирование ХБП, оцениваемое в контексте конкретных обстоятельств, не всегда требует направления к специалисту, но в более ранних рекомендациях это так явно не формулировалось. Ускоренная или необычная траектория прогрессирования должен послужить сигналом для больного и врача к выявлению потенциально обратимых причин прогрессирования.

При прогрессировании заболевания почек требуется более активное обследование и лечение, которое может включать направление к нефрологу или иному специалисту (если больной в настоящее время не наблюдается нефрологом).

**Доказательная база**

Снижение СКФ может быть непостоянным, возможны острые эпизоды снижения, наложившиеся на ХБП (обсуждение факторов, ассоциированных с прогрессированием при собственно хроническом течении см. в Главе 2.2). Наиболее распространенные факторы риска острого снижения СКФ у пациентов с ХБП включают: обструкцию мочевыводящих путей; дегидратацию; применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), в том числе ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2); отдельных антибактериальных препаратов, таких как аминогликозиды и амфотерицин В; рентгеноконтрастных средств; а также ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА).<sup>249-252</sup> Подробное описание факторов риска и тактики лечения такого быстрого прогрессирования см. в *Клинических практических рекомендациях KDIGO по острому почечному повреждению*.<sup>7</sup>

Быстрое и устойчивое снижение СКФ, сохраняющееся после того, как вышеупомянутые потенциально обратимые факторы были выявлены и скорректированы, является показанием для направления к специалисту. Целью направления к специалисту является дополнительная помощь нефролога в ведении пациентов с ХБП и подготовка к ЗПТ, которая может потребоваться при быстром снижении СКФ. Руководство NICE по лечению ХБП также рекомендует направлять к специалисту при «быстром снижении СКФ», хотя определение быстрого снижения в нем не приводится.<sup>186</sup> В большинстве исследований, касающихся оценки роли направления к нефрологу, акцент был сделан на сравнении раннего и позднего направления, а влияние или последствия направления к нефрологу в ситуациях, ассоциированных с быстрым снижением СКФ, не рассматривались.<sup>253</sup> Доказательства, что такое направление изменит исходы, сомнительны, но учитывая, что нефролог часто имеет доступ к образовательным или специализированным мероприятиям, которые необходимы для оптимальной подготовки к ЗПТ, направление к специалисту рекомендуется. Дополнительное обсуждение вопросов, касающихся направления к нефрологу, содержится в Главе 5.

**Международная актуальность**

Факторы риска острого ухудшения функции почек в разных странах и регионах могут несколько отличаться, хотя основные категории в целом (например, лекарственные средства, дегидратация и обструкция мочевыводящих путей) могут быть актуальны,

независимо от страны. Этот ряд рекомендаций призван гарантировать, что внимание к изменению почечной функции у лиц с поражением почек является частью повседневной медицинской помощи этим пациентам.

### **Значение для клинической практики и общественной политики**

Практические врачи должны помнить о часто встречающихся факторах риска развития острого повреждения почек на фоне ХБП, приводящего к быстрой потере функции почек. Остро возникшее быстрое ухудшение функции почек должно служить сигналом для обследования с целью выявления потенциально обратимых причин прогрессирования. Такое обследование должно включать исключение возможной обструкции мочевыводящих путей, а также оценку волеического статуса и тщательный анализ принимаемых препаратов.

### **Области, в которых существуют противоречия, неопределенность или не достигнут консенсус**

Проблемы, связанные с определением, диагностикой и лечением быстро прогрессирующего нарушения функции почек, соответствующего определению ОПП, подробно обсуждаются в *Клинических практических рекомендациях KDIGO по острому почечному повреждению*.<sup>7</sup>

### **Разъяснение спорных вопросов и ключевые положения**

Специфических числовых показателей для определения «быстрого снижения» нет, причина заключается в различиях темпов прогрессирования в рамках одного и того же и тем более различных заболеваний, у одного и того же и у разных пациентов и в одной и той же и разных популяциях. Ключевой момент для врачей – последовательное изучение индивидуальных траекторий изменения функции почек чтобы определить, стабильна она или нет, выявить изменения в ранее стабильных траекториях и проявлять настороженность в отношении ситуаций, при которых ОПП изменяет течение ХБП. Необходимы дальнейшие исследования для установления скорости снижения СКФ, которая соответствует понятию «быстрое» снижение функции почек. У детей для интерпретации изменений концентрации СКр в динамике необходимо иметь представление о пределах нормальных значений и об отличных от взрослой популяции факторах, влияющих на изменения СКр.

## **2.2: ПРЕДИКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ**

**2.2.1: Для оценки прогноза необходимо выявить факторы, ассоциированные с прогрессированием ХБП. К ним относятся причина ХБП, уровень СКФ, уровень альбуминурии, возраст, пол, расовая/этническая принадлежность, повышенное АД, гипергликемия, дислипидемия, курение, ожирение, наличие в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний, продолжающееся воздействие нефротоксических средств и др. (Нет степени)**

### **ОБОСНОВАНИЕ**

Обоснованием для оценки риска развития почечной недостаточности служит то, что такая оценка может повлиять на направление к специалисту, планирование оказания помощи и другие стратегические подходы, включая частоту мониторингования и длительность наблюдения. Предыдущие руководства не могли предложить формулы для оценки риска или определить относительный и абсолютный риск определенных исходов, но теперь, благодаря накопленным данным, это стало возможно. Существует несколько факторов, которые влияют на вероятность и скорость прогрессирования ХБП, в том числе категории СКФ и альбуминурии, степень альбуминурии, причина заболевания почек, продолжающееся воздействие нефротоксических препаратов, ожирение, АД, возраст, расовая/этническая принадлежность и лабораторные показатели, например, уровни Hb (гемоглобина), альбумина, кальция, фосфора и бикарбоната.

Поскольку некоторые из этих факторов риска являются модифицируемыми, их следует активно выявлять и, при наличии, лечить, так как они могут влиять на отдаленные исходы, в том числе ССЗ, качество жизни и прогрессирование ХБП.

Каков относительный вес каждого из этих факторов в прогнозировании того, будет ли у конкретного пациента прогрессировать ХБП или нет, пока не ясно.

### **Доказательная база**

Поскольку прогрессирование ХБП определяется либо как прогрессирующее снижение СКФ, либо как прогрессирующее нарастание альбуминурии, мы должны рассмотреть, действительно ли разные факторы могут служить предикторами этих двух компонентов ХБП по-разному. Поскольку доказательства ограничены, это не будет обсуждаться отдельно. Однако установлено, что у лиц с более низкой исходной СКФ прогрессирование до СКФ <15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> будет происходить быстрее, точно также, как и у пациентов с уже повышенной альбуминурией быстрее будет происходить прогрессирование до Ал/Кр >300 мг/г (>30 мг/ммоль). Хорошо известно также,

что у больных мембранозной нефропатией более вероятно разовьется нефротический синдром, в том время как у пациентов с поликистозной болезнью почек взрослых вероятнее всего будет происходить прогрессирование до тХПН.

Хотя существует много одномоментных исследований, в которых рассматривали факторы, ассоциированные с низкой СКФ и факторы, ассоциированные с высокой альбуминурией, количество исследований, оценивающих, какие факторы ассоциированы с прогрессирующим снижением СКФ и прогрессирующим увеличением альбуминурии, довольно ограничено. В целом можно утверждать, что большинство вышеупомянутых факторов ассоциировано с более значительным прогрессирующим повышением альбуминурии и более значительным прогрессирующим снижением СКФ. Исследования последнего времени были направлены на разработку шкалы риска для выявления прогрессирующего снижения СКФ и прогрессирующего увеличения альбуминурии. Какую прогностическую формулу лучше использовать, пока не установлено. Некоторые формулы включают только простые демографические и клинические показатели, в то время как другие учитывают также результаты лабораторных исследований. Некоторые формулы были разработаны для популяций высокого риска, например, пациентов с ССЗ,<sup>254</sup> с ХБП в целом<sup>255</sup> или с ХБП, обусловленной определенными причинами, например, IgA-нефропатией,<sup>256</sup> диабетической нефропатией<sup>257</sup> или стенозом почечной артерии.<sup>258</sup> Другие разрабатывали модель прогнозирования риска в общей популяции.<sup>259</sup> Последняя модель учитывает возраст, расу, пол и в дихотомической версии – наличие анемии, АГ, сахарного диабета и ССЗ в анамнезе. Недавно в двух исследованиях использовали более точные лабораторные показатели в дополнение к демографическим характеристикам. Первое из них включало больных с рСКФ в пределах 15-60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и учитывало возраст, пол, рСКФ, альбуминурию и концентрации кальция, фосфора, бикарбоната и альбумина в крови.<sup>260</sup> Во втором исследовании участвовали субъекты из общей популяции и учитывались возраст, рСКФ, альбуминурия, измеренный уровень АД и С-реактивного белка (СРБ).<sup>261</sup> Результаты этих прогностических моделей нуждаются в подтверждении в дальнейших исследованиях, но они уже продемонстрировали потенциальную возможность разработки клинически значимой классификации риска для отдельных больных. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы установить, действительно ли прогностические формулы могут отличаться в зависимости от этнической принадлежности.

#### Международная актуальность

Исследования, описывающие факторы, ассоциированные с более низкой СКФ и более высокой СЭА, проводились во всем мире. В целом их данные перекрываются, хотя в разных частях мира относительный

вес каждого из факторов, прогнозирующих прогрессирующее увеличение альбуминурии или снижение СКФ, может существенно отличаться.

#### Значение для клинической практики и общественной политики

Важно понимать, что некоторые предикторы прогрессирования ХБП являются модифицируемыми. Это касается мероприятий по изменению образа жизни, таких как отказ от курения и профилактика ожирения. Кроме того, это также подразумевает снижение АД, снижение альбуминурии и профилактику гипергликемии. Еще одним фактором, который может оказаться модифицируемым, является причина ХБП. Поскольку целый ряд заболеваний может отвечать на специфическое лечение, считается, что причина ХБП – отправная точка при обследовании лиц с ХБП. Если основное заболевание модифицируемо, например, иммуносупрессивной терапией, то такое лечение следует рассматривать в первую очередь. Лечение пациентов с ХБП и торможение прогрессирования рассматриваются в Главе 3 и более подробно в других руководствах (см. *Клинические практические рекомендации KDIGO по гломерулонефриту*<sup>8</sup> и *Обновленные клинические практические рекомендации KDOQI по диабету и ХБП: 2012*<sup>262</sup>).

#### Области, в которых существуют противоречия, неопределенность или не достигнут консенсус

Хотя существуют прогностические формулы, учитывающие сочетание рСКФ, альбуминурии, причины ХБП и некоторых или всех перечисленных отклонений лабораторных показателей, они пока не используются в клинической практике для выбора тактики лечения. Более того, хотя увеличение тяжести некоторых нарушений однозначно приводит к ухудшению функции почек, их нормализация в ряде случаев не замедляет прогрессирования до тХПН. Необходимость разработки прогностических формул, учитывающих изменения во времени (траекторию) и стабильность или нестабильность специфических факторов, многократно обсуждалась, так как возможность выявить прогрессирующее или стабильное течение, несомненно, значима для больных и врачей.

#### Разъяснение спорных вопросов и ключевые положения

Клиницисты должны пытаться определить стабильность или прогрессирующее у пациентов с ХБП с целью оказания обоснованной помощи. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, какая прогностическая формула лучше и у кого будет наблюдаться прогрессирующее нарастание альбуминурии и прогрессирующее снижение СКФ. Ключевые переменные формул для прогнозирования развития тХПН могут отличаться от переменных в уравнениях для оценки риска сердечно-сосудистых осложнений или смерти.

### **Педиатрические аспекты**

Более подробное обсуждение доказательств, подтверждающих, что у детей эти факторы потенциально связаны с риском прогрессирования в дополнение к педиатрическому риску роста/полового созревания, представлено в разделе «*Педиатрические аспекты*» Рекомендации 1.3.1.

### **ОТКАЗ ОТ ОТВЕТСТВЕННОСТИ**

Поскольку издателями, редакцией и ISN были предприняты все возможные усилия, чтобы избежать появления на страницах журнала неточных или вводящих в заблуждение данных, мнений или заявлений, они ясно декларируют, что данные и мнения, содержащиеся в статьях и рекламных материалах, находятся полностью в сфере ответственности авторов, владельцев авторских прав или рекламодателей. Соответственно, издатели и ISN, редакция и их заказчики, служащие и агенты не несут никакой ответственности за какие бы то ни было последствия любых таких неточных или вводящих в заблуждение данных, мнений или заявлений. И хотя были предприняты все усилия для того, чтобы дозы лекарств и другие количественные величины, приведенные в этом тексте, были представлены аккуратно, читателям при использовании новых методов и техник применения лекарственных препаратов, описанных в этом журнале, рекомендуется пользоваться ими только вместе с собственными публикациями производителей препаратов.

## Глава 3: Тактика ведения при прогрессировании ХБП и лечение осложнений ХБП

### ТОРМОЖЕНИЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХБП

В данном разделе представлены ключевые рекомендации, а также руководство для пациентов с ХБП в отношении торможения прогрессирования ХБП. Приведены общие рекомендации по образу жизни, а также разъяснения для больных сахарным диабетом. Кроме того, затрагивается проблема снижения сердечно-сосудистого риска, в том числе лечение АГ, дислипидемии и гиперурикемии. Кроме специально оговоренных случаев, рекомендации предназначены для применения у взрослых пациентов с ХБП.

Для практикующих врачей (в идеале сотрудничающих с командой работников здравоохранения) важно внедрить общие мероприятия по модификации образа жизни у пациентов с ХБП в дополнение к лечению собственно поражения почек. Часто эти общие мероприятия игнорируются или не принимаются во внимание у пациентов с ХБП, поэтому здесь специально подчеркивается их польза.

#### 3.1: ПРОФИЛАКТИКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХБП

Тактика ведения при прогрессировании ХБП направлена на коррекцию множества факторов, которые считаются ассоциированными с прогрессированием. Существуют общие мероприятия, которые, как было показано, ориентированы на состояние сердечно-сосудистой системы и на ХБП – одновременно или по отдельности. Воздействие на факторы риска ССЗ может прямо или косвенно замедлять прогрессирование ХБП. Стратегии включают общие мероприятия по изменению образа жизни, улучшающие состояние сердечно-сосудистой системы, контроль АД и блокаду РААС. Кроме того, контроль других метаболических показателей, например, уровня глюкозы в крови, мочевой кислоты, ацидоза и дислипидемии, также имеет большое значение. Этот раздел посвящен лечению АГ, блокаде РААС, контролю гликемии и мероприятиям по модификации диеты/образа жизни, которые изучались в контексте торможения прогрессирования ХБП.

##### АД и блокада РААС

Следующие положения взяты с некоторыми сокращениями из *Клинических практических рекомендаций KDIGO по коррекции артериального давления при ХБП*<sup>10</sup>.

**3.1.1:** Используйте индивидуальный подход к определению целевых значений АД и подбору лекарственных препаратов в зависимости от возраста, сердечно-сосуди-

стых и других сопутствующих заболеваний, риска прогрессирования ХБП, наличия или отсутствия ретинопатии (у пациентов с ХБП и сахарным диабетом), а также переносимости терапии, описанный в Рекомендациях KDIGO 2012 по лечению артериальной гипертензии. (*Нет степени*)

**3.1.2:** Осведомляйтесь о постуральных головокружениях и регулярно контролируйте наличие постуральной гипотензии у пациентов с ХБП, получающих антигипертензивные препараты. (*Нет степени*)

**3.1.3:** Устанавливайте режим антигипертензивной терапии у пожилых пациентов с ХБП осторожно с учетом возраста, сопутствующих заболеваний и других видов терапии, постепенно увеличивая дозы препаратов и уделяя внимание нежелательным явлениям, связанным с антигипертензивной терапией, в том числе электролитным нарушениям, острому ухудшению функции почек, ортостатической гипотензии и побочным эффектам препаратов. (*Нет степени*)

**3.1.4:** Мы рекомендуем взрослым пациентам с ХБП (как с сахарным диабетом, так и без) и альбуминурией <30 мг/сут (или эквивалентом\*), у которых постоянные «офисные» значения САД >140 или ДАД >90 мм рт.ст., назначать антигипертензивные препараты для стойкого поддержания САД на уровне ≤140 и ДАД ≤90 мм рт.ст. (*1B*)

**3.1.5:** Мы предлагаем взрослым пациентам с ХБП (как с сахарным диабетом, так и без) и альбуминурией ≥30 мг/сут (или эквивалентом\*), у которых постоянные «офисные» значения САД >130 или ДАД >80 мм рт.ст., назначать антигипертензивные препараты для стойкого поддержания САД на уровне ≤130 и ДАД ≤80 мм рт.ст. (*2D*)

**3.1.6:** Мы предлагаем взрослым пациентам с сахарным диабетом и ХБП при экскреции альбумина 30-300 мг/сут (или эквивалентом\*) назначать БРА или ингибиторы АПФ. (*2D*)

**3.1.7:** Мы рекомендуем взрослым пациентам с ХБП (с сахарным диабетом или без) и альбуминурией >300 мг/сут (или эквивалентом\*) назначать БРА или иАПФ. (*1B*)

**3.1.8:** Недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать комбинацию иАПФ и БРА для предотвращения прогрессирования ХБП. (*Нет степени*)

- 3.1.9:** Мы рекомендуем у детей с ХБП начинать антигипертензивную терапию при АД, стойко превышающем 90-й перцентиль для соответствующего возраста, пола и роста. (1C)
- 3.1.10:** Мы предлагаем у детей с ХБП (особенно при наличии протеинурии) снижать АД до достижения стойкого САД и ДАД ниже или равного 50-му перцентилю для соответствующего возраста, пола и роста, если этому не препятствует появление признаков или симптомов гипотензии. (2D)
- 3.1.11:** Мы предлагаем у детей с ХБП, которым показана антигипертензивная терапия, использовать БРА или иАПФ независимо от уровня протеинурии. (2D)

\* Соответствующие эквиваленты суточной экскреции альбумина с мочой – суточная протеинурия, отношение альбумин/креатинин в моче, отношение общий белок/креатинин в моче и положительный результат исследования на белок методом тест-полосок – представлены в Таблице 7, Глава 1.

Эти положения сформулированы именно таким образом для того, чтобы сохранить соответствие с *Клиническими практическими рекомендациями KDIGO по коррекции артериального давления при ХБП*,<sup>10</sup> в которых помимо самих положений представлены подробное обоснование и доказательства. Детализируя целевые значения АД, мы признаем, что не разрабатывали рекомендации или предложения, касающиеся нижних границ АД. Риск избыточной терапии следует рассматривать отдельно при принятии решения о снижении АД, и это включено в первые два положения Рекомендаций.

### **ХБП и риск ОПП**

- 3.1.12:** Мы рекомендуем всех пациентов с ХБП рассматривать как больных с повышенным риском развития ОПП. (1A)
- 3.1.12.1:** При ведении пациентов с ХБП и повышенным риском ОПП на фоне интеркуррентных заболеваний или при проведении исследований и процедур, сопровождающихся повышенным риском ОПП, необходимо следовать рекомендациям, подробно описанным в Клинических практических рекомендациях KDIGO по ОПП. (Нет степени)

### **ОБОСНОВАНИЕ**

Данные наблюдательных исследований свидетельствуют о наличии явной ассоциации между предсуществующей ХБП и ОПП. Целью вышеизложенных положений является адекватная оценка того факта, что пациенты с ХБП могут быть более предраспо-

ложены к развитию ОПП. Однако методологические проблемы, например, какое именно определение ХБП и ОПП использовали в клинических исследованиях, и статистические поправки на неоднородность сопутствующих заболеваний в разных исследованиях могут влиять на валидность наблюдаемых ассоциаций. Эти положения могут быть применимы и в педиатрии, несмотря на отсутствие данных по этой специфической проблеме.

### **Доказательная база**

ХБП признана фактором риска развития ОПП из-за эпидемиологической ассоциации между ними.<sup>263,264</sup> В ряде исследований, проведенных в различных условиях, сообщается об ассоциации между предсуществующей ХБП и ОПП.<sup>265-271</sup> ХБП является мощным предиктором острого снижения функции почек при воздействии рентгеноконтрастных средств,<sup>272</sup> проведении крупных хирургических вмешательств,<sup>273</sup> а также при других медицинских состояниях.<sup>274</sup>

Hsu et al.<sup>14</sup> сравнили догоспитальные значения СКФ, рассчитанные по формуле MDRD, у 1764 взрослых участников программы медицинского страхования Kaiser Permanente Northern California, у которых во время госпитализации развилось ОПП, требующая диализной терапии, с показателями 600 820 пациентов, у которых ОПП не возникла. По сравнению с референсным исходным уровнем СКФ  $\geq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, исходный уровень СКФ 45-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> был ассоциирован со скорректированным отношением шансов (ОШ) развития внутрибольничного ОПП 1,66 (95% ДИ 1,40-1,97). Для СКФ 15-29 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> скорректированное ОШ внутрибольничного ОПП составило 20,42 (95% ДИ 17,40-23,96). Наличие сахарного диабета, гипертензии и протеинурии увеличивало вероятность развития внутрибольничного ОПП: скорректированные ОШ составили 1,99 (95% ДИ 1,78-2,23), 1,55 (95% ДИ 1,37-1,76) и 2,84 (95% ДИ 2,52-3,19) соответственно. Авторы пришли к выводу, что ХБП является основным фактором риска развития ОПП во время госпитализации. Противоположный подход использовали Singh et al., определявшие ОПП как острую почечную недостаточность, требующую диализной терапии.<sup>275</sup> Поскольку в целом клиническое решение начинать диализную терапию часто определяется высоким уровнем СКр, наличием доступа для гемодиализа или суждением о неизбежности развития тХПН, такое определение ОПП может являться причиной системных ошибок с гипердиагностикой ОПП в случаях ХБП. Более того, у пациентов с далеко зашедшей ХБП ее прогрессирование с развитием тХПН бывает иногда трудно отличить от наложения острого нарушения функции почек на хроническое. В когортном исследовании Lafrance et al. наблюдали популяцию пациентов с ХБП в Британской Колумбии (медиана наблюдения 19,4 месяца), направленных к специалисту после достижения СКФ  $\leq 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. У 45% этих больных наблюдался как минимум один эпизод

ОПП.<sup>276</sup> В другом когортном исследовании с участием 920983 взрослых пациентов из провинции Альберта (Канада), у которых по меньшей мере однократно измеряли уровни СКр и протеинурию в амбулаторных условиях и которые не нуждались в хроническом диализе, риск госпитализации по поводу ОПП возрастал по мере увеличения протеинурии и снижения СКФ.<sup>16</sup>

#### Международная актуальность

Частота возникновения ОПП в популяциях пациентов с ХБП в разных странах может различаться или быть обусловлена разными причинами. Пока не ясно, какова частота восстановления после ОПП и как она варьирует в разных странах мира в зависимости от причины и длительности ОПП.

#### Области, в которых существуют противоречия, неопределенность или не достигнут консенсус

Интерпретация опубликованных данных, касающихся влияния предсуществующей ХБП на повышение вероятности ОПП, по ряду причин может быть искаженной. Эта группа причин включает сопутствующие состояния, ассоциированные с ХБП; повторные воздействия различных нефротоксических факторов или внутрибольничных ошибок;<sup>57,277</sup> или изначальные физиологические изменения при ХБП. Существуют также методологические проблемы, связанные, например, с тем, какие определения ХБП и ОПП использовались в клинических исследованиях и с различиями статистических поправок на сопутствующие заболевания.

Еще одна важная проблема – установить, действительно ли предсуществующая ХБП влияет на исход ОПП. В настоящее время не имеется единого биомаркера, который позволил бы дифференцировать «острую» болезнь почек от «хронической» и помочь решить эту проблему. В нескольких крупных наблюдательных исследованиях и анализах баз данных была обнаружена неожиданно более низкая внутрибольничная летальность у пациентов с ОПП, развившемся на фоне ХБП, по сравнению с контрольной группой.<sup>278-283</sup> По данным программы PICARD (Program to Improve Care in Acute Renal Disease – Программа по улучшению качества помощи при острых заболеваниях почек), у лиц с ОПП, развившемся на фоне ХБП, по сравнению с пациентами с ОПП, но без предсуществующей ХБП, внутрибольничная летальность и медиана продолжительности пребывания в отделении интенсивной терапии (ОИТ) были ниже, хотя частота начала диализной терапии после выписки была выше у пациентов с предсуществующей ХБП.<sup>284</sup>

#### Разъяснение спорных вопросов и ключевые положения

ОПП довольно часто наблюдается у пациентов с ХБП и вносит отрицательный вклад в прогрессирование. Врачи должны попытаться свести к минимуму

частоту предотвратимых эпизодов ОПП (подробности см. в Главе 4) в рамках комплексного подхода к торможению прогрессирования.

#### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ИССЛЕДОВАНИЙ

Необходимы проспективные клинические исследования с четким и унифицированным определением ХБП и ОПП и поправками на сопутствующие заболевания, чтобы определить:

- частоту эпизодов ОПП в популяции пациентов с ХБП;
- исходы ОПП у пациентов с ХБП;
- вклад протеинурии в дополнение к низкой СКФ в формирование риска развития ОПП.

#### Потребление белка

**3.1.13: Мы предлагаем уменьшить потребление белка до 0,8 г/кг массы тела в сутки у взрослых пациентов с сахарным диабетом (2С) или без диабета (2В) и СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (категории СКФ С4-С5) с проведением соответствующего обучения больных.**

**3.1.14: Мы предлагаем избегать употребления большого количества белка (>1,3 г/кг массы тела в сутки) у взрослых пациентов с ХБП и риском прогрессирования. (2С)**

#### ОБОСНОВАНИЕ

Эти положения призваны отразить потенциальные преимущества и риски, связанные с различным уровнем пищевого потребления белка (ППБ) пациентами с ХБП. Избыточное потребление белка приводит к накоплению уремических токсинов и напротив, недостаточное потребление белка может привести к потере тощей массы тела и нарушению питания (последнее чаще наблюдается у лиц пожилого возраста). Преимущества ограничения поступления белка с пищей включают ограничение накопления конечных продуктов обмена, которые могут подавлять аппетит и стимулировать потерю мышечных белков. Роль ограничения белка в пище в отношении торможения прогрессирования ХБП более противоречива, и далеко зашедшая ХБП ассоциирована с синдромом белково-энергетической недостаточности, который непосредственно коррелирует с заболеваемостью и смертностью. Необходимо отметить, что учитывая проблемы, связанные с ростом и питанием, положения об ограничении белка в пище в педиатрической популяции неприменимы.

#### Доказательная база

В ряде систематических обзоров и мета-анализов были суммированы доступные результаты РКИ.<sup>285-289</sup> Pedrini et al.<sup>288</sup> сравнили малобелковую диету (МБД), определяемую как ППБ 0,4-0,6 г/кг/сут, с обычной

диетой (5 РКИ,  $N=1413$ ) в течение периода наблюдения 18-36 месяцев у пациентов с недиабетической ХБП и СКФ  $<55$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Fouque et al.<sup>285</sup> дополнили этот анализ, включив 8 РКИ с участием пациентов с недиабетической ХБП ( $N=1524$ ). ППБ в их группе МБД составило 0,3-0,6 г/кг/сут, а длительность наблюдения была 12-24 месяца (в 5-ти из 8-ми исследований участвовали пациенты со СКФ категории С4-С5 [СКФ  $<30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>]). Roberston et al.<sup>289</sup> сравнивали больных сахарным диабетом (8 исследований при сахарном диабете 1 типа,  $N=322$ ; 1 исследование при сахарном диабете 2 типа,  $N=263$ ). ППБ в группе МБД составило 0,3-0,8 г/кг/сут, а в группе, получавшей обычную диету – 1-2 г/кг/сут. Средний период наблюдения варьировал от 4,5 месяцев до 4 лет. Во всех исследованиях приверженность больных к низкому ППБ была неудовлетворительной. Не было получено убедительных или однозначных доказательств того, что длительное ограничение белка замедляет прогрессирование ХБП.

Наиболее крупным РКИ до настоящего времени было исследование MDRD,<sup>227</sup> в котором сравнивали влияние МБД и контроля АД на прогрессирование ХБП более чем у 800 участников, разделенных на 2 группы. В исследовании А сравнивали ППБ 1,3 г/кг/сут (обычное потребление белка) с 0,58 г/кг/сут (МБД) у 585 участников с измеренной СКФ 25-55 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, причем фактическое потребление белка составило 1,11 и 0,73 г/кг/сут соответственно. В исследовании Б 255 пациентов с измеренной СКФ 13-24 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> были рандомизированы в группы с потреблением ППБ 0,58 г/кг/сут (МБД) или 0,28 г/кг/сут в сочетании с кетоаминокислотами (низкобелковая диета – НБД-КА); фактическое потребление белка составило 0,69 и 0,46 г/кг/сут, соответственно. В каждой из групп рандомизации допускалось применение иАПФ, которые и использовали 32-44% больных. Средний период наблюдения составил 2,2 года, снижение СКФ оценивали по уклону кривой клиренса <sup>125</sup>I-ноталамата, измерявшегося в течение 2 лет. Различия в снижении СКФ между группами в исследовании А и в исследовании Б отсутствовали. И хотя наблюдалось несколько более быстрое снижение СКФ в группе МБД по сравнению с группой НБД-КА, различия не были статистически значимыми.

Изучение отдаленных результатов оригинального исследования MDRD, включавшее субъектов, которые участвовали в исследовании Б в период с 1989 по 1993 гг., продолжалось до 2000 г. Медиана длительности наблюдения до развития почечной недостаточности, смерти или административного цензурирования пациентов составила 3,2 года, медиана времени до смерти – 10,6 лет.<sup>290</sup> Авторы пришли к выводу, что назначение НБД не замедляет прогрессирование почечной недостаточности, но, вероятно, увеличивает риск смерти в отдаленном периоде. Главным ограничением этого исследования отдален-

ных результатов было отсутствие оценки ППБ и показателей нутритивного статуса во время длительного периода наблюдения и, следовательно, осталось неизвестным, как много больных продолжали соблюдать МБД или НБД после окончания оригинального исследования.

Есть некоторые доказательства, позволяющие предположить, что потребление белка, превышающее рекомендованную суточную норму, способно ускорить снижение функции почек на ранних стадиях ХБП. В исследовании Nurses' Health Study (Исследование здоровья медицинских сестер), включавшем 1624 женщины, Knight et al. описали влияние потребления белка в течение 11-летнего периода у участниц с исходной рСКФ  $\geq 80$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (нормальная функция почек) и с рСКФ 55-80 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. ППБ за время исследования оценивали дважды с интервалом в 4 года, используя полуколичественный опросник частоты потребления продуктов, в котором запрашивались сведения о среднем потреблении определенных продуктов и напитков за предыдущий год. У женщин с нормальной исходной функцией почек диета с высоким содержанием белка не была значимо ассоциирована с изменением рСКФ. Однако у участниц с исходной рСКФ 55-80 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> количество потребляемого белка было значимо ассоциировано с изменением рСКФ на -1,69 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (95% ДИ от -2,93 до -0,45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) при увеличении потребления белка на каждые 10 г. Этот эффект был наиболее выражен у лиц с высоким потреблением немолочных белков животного происхождения.

Ограничение потребления белка до  $<0,8$  г/кг/сут, по-видимому, не дает преимуществ, и при любом ограничении в пище белка необходим тщательный контроль клинических и биологических маркеров нутритивной недостаточности. Высокое потребление белка, в частности, немолочных белков животного происхождения, может ускорять снижение функции почек у лиц с ХБП, и его следует избегать.

### Международная актуальность

Исследования по ограничению потребления белка не проводились достаточно широко в различных этнических или культурах сообществах с исходно низким потреблением белка, а также среди сторонников строгих вегетарианских диет. Таким образом, применимость вышеуказанных положений ко всем регионам мира ограничена.

### Значение для клинической практики и общественной политики

Клиницисты должны иметь представление о различных источниках белка, и если рекомендуется снизить потребление белка, то необходимо обучить больных и мониторировать недостаточность питания. Соответствующее консультирование по диете пациентов с ХБП может потребовать затрат ресурсов здравоохранения.

ранения, хотя в некоторых странах может считаться экономически эффективной как часть комбинированной стратегии по коррекции ожирения, сахарного диабета и злоупотребления солью на популяционном уровне. Важно избегать развития недостаточности питания.

#### **Области, в которых существуют противоречия, неопределенность или не достигнут консенсус**

Данные о роли ограничения белка, достижимых результатах в общей популяции и уровне СКФ, при которой его следует назначать, противоречивы. Тем не менее, Рабочая группа полагает, что имеется достаточное количество данных в поддержку ограничения количества потребляемого с пищей белка у отдельных индивидуумов. Важно воздерживаться от ограничения белка в пище у лиц с признаками или риском развития нутритивных нарушений.

#### **Педиатрические аспекты**

В Кокрановском обзоре, посвященном изучению этой проблемы у детей,<sup>292</sup> эффекты ограничения поступления белка в отношении ряда переменных проанализированы по данным двух РКИ, включавших в общей сложности 250 детей. В группе малобелковой диеты по сравнению с группой нормального потребления белка ОР развития тХПН составил 1,12 (95% ДИ 0,54-2,33). Через 2 года отсутствовало значимое прогрессирование поражения почек, которое оценивали по изменению КлКр, средняя разница составила 1,47 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; 95% ДИ -1,19-4,14). Оценивали также развитие детей по средней разнице веса: -0,13 кг (95% ДИ -1,10-0,84); или средней разнице роста: -1,99 см (95% ДИ -4,84-0,86). Авторы пришли к выводу, что малобелковая диета не способствует торможению прогрессирования почечной недостаточности у детей, но может отрицательно влиять на развитие.

#### **Контроль гликемии**

Сахарный диабет – ведущая причина ХБП во всем мире. Диабетическая нефропатия обнаруживается у 25-40% больных диабетом типа 1 или типа 2 через 20-25 лет после начала заболевания и является независимым фактором риска ранней смерти от ССЗ. У больных с диабетом и Ал/Кр в моче >30 мг/г (>3 мг/ммоль) частота летальных исходов более чем в 2 раза выше, чем у лиц с нормальным уровнем альбумина в моче.

*Клинические практические рекомендации по сахарному диабету и ХБП KDOQI Национального почечного фонда (National Kidney Foundation – NKF)<sup>293</sup> были пересмотрены в 2012 г. Ниже дословно воспроизведены первые несколько рекомендаций из этого руководства.*

**3.1.15: Мы рекомендуем поддерживать целевые показатели гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) на уровне 7,0% (53 ммоль/моль)**

**для предотвращения или торможения прогрессирования микрососудистых осложнений сахарного диабета, в том числе диабетического поражения почек. (1A)**

**3.1.16: Мы не рекомендуем добиваться снижения целевого HbA<sub>1c</sub> <7,0% (53 ммоль/моль) у пациентов с риском развития гипогликемии. (1B)**

**3.1.17: Мы предлагаем установить уровень целевого HbA<sub>1c</sub> выше 7,0% (53 ммоль/моль) у пациентов с сопутствующими заболеваниями или ограниченной ожидаемой продолжительностью жизни и риском гипогликемии. (2C)**

**3.1.18: У пациентов с ХБП и диабетом контроль гликемии должен быть частью многофакторной стратегии вмешательств, направленных на контроль артериального давления и сердечно-сосудистого риска, с более активным применением ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина, статинов и антиагрегантов при наличии клинических показаний. (Нет степени)**

#### **ОБОСНОВАНИЕ**

Эти положения включены, чтобы отразить современные данные о том, что достижение уровня гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) ~7,0% (53 ммоль/моль) способно предотвратить микрососудистые осложнения сахарного диабета, хотя признано, что основной риск у пациентов, добивающихся HbA<sub>1c</sub> <7,0% (<53 ммоль/моль) связан с развитием гипогликемии, и что этот риск будет выше у лиц с более выраженным нарушением функции почек.

#### **Доказательная база**

Доказательная база для этих положений рассматривается в *Клинических практических рекомендациях NKF KDOQI по сахарному диабету и ХБП: пересмотр 2012 г.*<sup>293</sup> и не будет полностью воспроизведена здесь. Следует отметить, что доказательства снижения частоты микрососудистых осложнений диабета при интенсивном контроле гликемии основаны почти исключительно на предотвращении развития альбуминурии (Ал/Кр>30 мг/г или >3 мг/ммоль) и профилактике ее нарастания. Результаты трех наиболее современных исследований: ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation – Действие при сахарном диабете и сосудистом поражении: контролируемая оценка применения претеракса и диамикрона),<sup>294</sup> ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes – Мероприятия по контролю сердечно-сосудистого риска при диабете)<sup>295</sup> и VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial – Исследование диабета управления по делам ветеранов)<sup>296</sup> обобщены в Таблице 25.

**Таблица 25 | Влияние интенсивного контроля гликемии по сравнению со стандартным в отношении альбуминурии**

Исследование	Целевые значения HbA <sub>1c</sub> при интенсивной и стандартной терапии	Динамика альбуминурии
ADVANCE <sup>294</sup>	6,5% (48 ммоль/мл) vs. 7,3% (56 ммоль/л)	↓ на 9% частоты новых случаев Ал/Кр 3-30 мг/ммоль (30-300 мг/г) ↓ на 30% частоты случаев увеличения Ал/Кр >30 мг/ммоль (>300 мг/г)
ACCORD <sup>295</sup>	6,3% (45 ммоль/мл) vs. 7,6% (60 ммоль/л)	↓ на 21% частоты новых случаев Ал/Кр 3-30 мг/ммоль (30-300 мг/г) ↓ на 32% частоты случаев увеличения Ал/Кр >30 мг/ммоль (>300 мг/г)
VADT <sup>296</sup>	6,9% (52 ммоль/мл) vs. 8,4% (68 ммоль/л)	↓ на 32% частоты новых случаев Ал/Кр 3-30 мг/ммоль (30-300 мг/г) ↓ на 37% частоты случаев увеличения Ал/Кр >30 мг/ммоль (>300 мг/г)

Сокращения: ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) – Мероприятия по контролю сердечно-сосудистого риска при сахарном диабете; ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation) – Исследование активного контроля диабета и сосудистой патологии: контролируемая оценка Претеракса и диамикрона МВ; HbA<sub>1c</sub> – гликированный гемоглобин; VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) – Исследование диабета управления по делам ветеранов; Ал/Кр – отношение альбумин/креатинин в моче.

Исследования ADVANCE, ACCORD и VADT не продемонстрировали значимых преимуществ более интенсивного контроля гликемии в отношении СКФ, рассчитанной по уровню креатинина. Тем не менее, при оценке отдаленных результатов исследований DCCT (Diabetes Control and Complications Trial – Исследование контроля диабета и его осложнений)/ EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications – Эпидемиология вмешательств и осложнений при диабете), у 1,4% участников, ранее получавших интенсивную терапию, и у 3,6% пациентов из группы стандартной терапии наблюдалось повышение уровня СКр >2,0 мг/дл (177 мкмоль/л) ( $P=0,01$ ), и 0,6% и 1,9% пациентов соответственно потребовалась заместительная почечная терапия ( $P<0,03$ ).<sup>297</sup> У больных диабетом 2 типа в исследовании UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study – Проспективное исследование диабета в Соединенном Королевстве) интенсивная терапия была ассоциирована с 67%-ным снижением риска удвоения уровня креатинина в плазме крови через 9 лет (0,71% в группе интенсивной терапии и 1,76% в группе стандартной терапии,  $P=0,027$ ).<sup>298</sup>

#### Международная актуальность

Частота и распространенность сахарного диабета растет во всем мире и особенно быстро – в развивающихся странах. Таким образом, контроль гликемии является одной из наиболее важных стратегий по торможению прогрессирования ХБП независимо от региона или страны. Известно, что не все стратегии и методы лечения, направленные на снижение уровня гликемии, доступны во всех странах.

#### Значение для клинической практики и общественной политики

Практические врачи должны поощрять контроль гликемии у всех пациентов с ХБП и диабетом, в том числе и направление на специальные образовательные курсы и в клиники по лечению сахарного диа-

бета (если это доступно). Политика общественного здравоохранения и стратегии в отношении диабета должны включать скрининг популяций высокого риска, таких как диабетики, поскольку наличие ХБП предрасполагает к более высокому риску нежелательных явлений и в то же время предоставляет возможность для более интенсивного вмешательства, что вносит значительный вклад в деятельность системы здравоохранения.

#### Области, в которых существуют противоречия, неопределенность или не достигнут консенсус

Рекомендации по использованию специфических лекарственных средств для контроля гликемии (например, метформина или глибурида) различаются в зависимости от того, с какой точки зрения их рассматривают. Они подробно обсуждаются в Главе 4 в разделе, посвященном определению доз лекарственных средств и ОПП.

#### Разъяснение спорных вопросов и ключевые положения

Контроль гликемии улучшает исходы у больных диабетом, как с ХБП, так и без ХБП. У пациентов с диабетом и ХБП выше риск неблагоприятных исходов и, следовательно, можно ожидать больших преимуществ от контроля. Многие вещества экскретируются почками, следовательно, может быть потребоваться коррекция доз лекарственных средств по мере снижения СКФ или при острых состояниях (см. Главу 4, Дозирование лекарственных средств).

#### Предостережения, касающиеся оценки контроля гликемии с помощью HbA<sub>1c</sub>

*У пациентов с ХБП, у которых снижена продолжительность жизни эритроцитов, HbA<sub>1c</sub> может не отражать контроль гликемии и, следовательно, должен интерпретироваться с осторожностью. Более показательным может быть анализ ежедневных результатов измерения уровня глюкозы в крови.*

Клиницисты должны помнить, что измерения  $HbA_{1c}$  с целью контроля гликемии основаны на ожидаемой продолжительности жизни эритроцита, составляющей 90 дней. У пациентов с ХБП продолжительность жизни эритроцитов сокращается, даже если они получают эритропоэз-стимулирующие средства (ЭСС). В связи с этим показатель может отражать качество контроля гликемии за более короткий период (менее чем за ожидаемые 3 месяца) и, следовательно, результаты измерения  $HbA_{1c}$  могут быть ложно заниженными. Понимание этого может изменить доверие врачей к этому показателю как к критерию, отражающему контроль гликемии за длительный период.<sup>299-304</sup> Продолжающиеся исследования, сравнивающие  $HbA_{1c}$  с гликированным альбумином, свидетельствуют о том, что гликированный альбумин может оказаться более надежным показателем контроля гликемии у пациентов с далеко зашедшей ХБП.

#### Педиатрические аспекты

Рекомендуется пересмотреть Рекомендации Американской ассоциации диabetологов<sup>305</sup> или аналогичные национальные рекомендации по лечению сахарного диабета у детей и подростков, чтобы учесть проблемы лечения детей с сахарным диабетом и ХБП (или риском развития ХБП).

#### Потребление соли

**3.1.19: Мы рекомендуем снизить потребление соли до <90 ммоль/сут (<2 г/сут) натрия (соответствует 5 г натрия хлорида) у взрослых при отсутствии противопоказаний (см. ОБОСНОВАНИЕ). (1С)**

**3.1.19.1: Мы рекомендуем ограничить потребление натрия у детей с ХБП, страдающих артериальной гипертензией (систолическое и/или диастолическое АД >95-го перцентиля) или предгипертензией (систолическое и/или диастолическое АД >90-го перцентиля и <95-го перцентиля), в соответствии с рекомендуемыми нормами суточного потребления с учетом возраста. (1С)**

**3.1.19.2: Мы рекомендуем дополнительное свободное потребление воды и дополнительное потребление натрия детям с ХБП и полиурией во избежание хронической гиповолемии и для обеспечения нормального развития. (1С)**

#### ОБОСНОВАНИЕ

У пациентов с ХБП часто нарушается экскреция натрия. Употребление большого количества натрия

приводит к повышению АД и нарастанию протеинурии, индуцирует клубочковую гиперфильтрацию и ухудшает ответ на блокаду РААС. При уменьшении количества потребляемого натрия снижается не только АД, но и альбуминурия. Нельзя переоценить роль ограничения потребления соли в общих мероприятиях по ведению пациентов с ХБП, поэтому здесь необходимо сформулировать соответствующие положения. Мы признаем, что существует ряд состояний, при которых ограничение соли может принести вред, отсюда вытекает уточнение «при отсутствии противопоказаний». Сюда относятся больные с сольтероящими нефропатиями и пациенты, склонные к гипотензии и гиповолемии и не имеющие сердечной недостаточности.

#### Доказательная база

Целью систематического обзора, включавшего 16 исследований, посвященных изучению употребления соли при заболеваниях почек, было установить, действительно ли различия в суточном количестве потребляемого натрия влияют на почечные исходы у пациентов с ХБП.<sup>306</sup> Несмотря на значительную гетерогенность данных, обзор свидетельствовал, что употребление большого количества натрия ассоциировано с нарастанием альбуминурии и увеличением вероятности снижения СКФ. Хотя качество включенных исследований было недостаточным для подтверждения предположения авторов о том, что употребление большого количества соли является нефротоксичным, результаты были достаточно надежными, чтобы предложить рекомендовать лицам с ХБП умеренное ограничение соли, особенно при наличии АГ и/или протеинурии. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ограничения потребления соли у 40 больных афро-карибского происхождения с гипертензией диета с ограничением соли (примерно до 5 г/сут) способствовала значимому снижению суточной протеинурии на 19% и привела к снижению систолического и диастолического АД на 8 мм рт.ст. и на 3 мм рт.ст., соответственно.<sup>307</sup> Снижение протеинурии коррелировало со снижением экскреции натрия с мочой, но не со снижением АД. Лица с метаболическим синдромом могут быть особенно чувствительны к влиянию потребления соли. Hoffman и Cubeddu изучили роль потребления соли в повышении АД у 109 пациентов с метаболическим синдромом.<sup>308</sup> Ограничение соли со среднего уровня, равного 8,2 г/сут, до примерно 2,3 г/сут, снизило процент больных с гипертензией с 23,8% до 8,2%. В 6-месячном проспективном контролируемом исследовании 110 больных с СКФ категорий С4 или С5 (СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) соблюдали низкосолевою диету (около 1 г/сут) в составе либо МБД (0,6 г/кг/сут), либо НБД в сочетании с незаменимыми аминокислотами (0,35 г/кг/сут), либо на фоне свободного потребления белка.<sup>309</sup> АД значимо снизилось в группе

НБД (с  $143 \pm 19 / 84 \pm 10$  до  $128 \pm 16 / 78 \pm 7$  мм рт.ст.,  $P < 0,0001$ ), несмотря на ограничение объема антигипертензивной терапии. Снижение АД коррелировало со снижением концентрации натрия в моче, и авторы пришли к заключению, что антигипертензивный эффект был результатом снижения потребления соли независимо от фактического потребления белка. Наконец, в рандомизированном контролируемом перекрестном исследовании с участием 52 пациентов с ХБП без диабета сравнивали влияние низкосолевой диеты (целевое потребление натрия 50 ммоль [1,15 г] в сутки), и диеты с обычным содержанием натрия (200 ммоль [4,60 г] в сутки) на снижение протеинурии при блокаде РААС.<sup>310</sup> При соблюдении низкосолевой диеты в дополнение к терапии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента, снижение протеинурии было более значительным ( $P < 0,001$ ), чем при добавлении блокаторов рецепторов ангиотензина к ингибиторам ангиотензин-превращающего фермента; аналогично, снижение систолического АД при присоединении низкосолевой диеты также было значимо более выраженным ( $P = 0,003$ ), чем при добавлении блокаторов рецепторов ангиотензина. Авторы пришли к выводу, что ограничение потребления натрия до уровня, рекомендованного в руководствах, было более эффективно, чем двойная блокада РААС в отношении снижения протеинурии и АД при недиабетическом поражении почек.

#### Международная актуальность

Употребление соли было признано значимым фактором повышения АД во всех странах, следовательно, у взрослых эта рекомендация имеет международную актуальность и применимость. Актуальность и специальные оговорки у детей в различных ситуациях в разных странах мира требуют дальнейшего анализа.

#### Значение для клинической практики и общественной политики

В большинстве развитых стран снижение потребления соли может быть достигнуто при постепенном и устойчивом снижении количества поваренной соли, добавляемой в продукты в пищевой индустрии. В других странах, где большую часть потребляемой соли составляет соль, добавляемая при приготовлении пищи или входящая в состав приправ, необходимо проведение кампаний здравоохранения, чтобы поощрить потребителей использовать меньше соли. Уровень потребления натрия ассоциирован с улучшением отдаленных исходов, легко достижим и может способствовать существенному улучшению исходов для здоровья у пациентов с ХБП во всем мире.

#### Области, в которых существуют противоречия, неопределенность или не достигнут консенсус

Несмотря на то, что ограничение потребления соли имеет преимущества и на популяционном уровне, и у большинства больных с АГ и ХБП, существует

**Таблица 26 | Рекомендуемое суточное потребление натрия у здоровых детей**

Возраст	Верхняя граница
0-6 месяцев	Нет данных
7-12 месяцев	Нет данных
1-3 года	1500 мг
4-8 лет	1900 мг
9-13 лет	2200 мг
14-18 лет	2300 мг

ряд состояний, при которых ограничение соли может принести вред (например, при сольтеряющих тубулоинтерстициальных нефропатиях, у лиц с гипотензией при отсутствии сердечной недостаточности, или у лиц, предрасположенных к гиповолемии). Таким образом, несмотря на то, что вышеприведенные общие положения применимы у большинства больных, необходим индивидуальный подход с учетом клинической ситуации. Особенно это актуально у детей.

#### Педиатрические аспекты

Предлагаемое относительное ограничение потребления соли у детей с ХБП и/или АГ, причем с учетом как среднего потребления, так и его верхней границы, зависит от возраста. Рекомендованные верхние границы потребления натрия, из которых необходимо исходить при его снижении, представлены в Таблице 26.

Необходимо также учитывать, что у детей с ХБП основной причиной часто являются тубулопатии, которые предрасполагают к потере ряда электролитов, в том числе натрия. Эти детям потребуются скорее не ограничение, а дополнительное назначение натрия.

#### Гиперурикемия

**3.1.20: Недостаточно доказательств за или против использования с целью торможения прогрессирования ХБП средств, снижающих концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови у пациентов с ХБП и как симптоматической, так и бессимптомной гиперурикемией. (Нет степени)**

Гиперурикемия часто встречается у пациентов с ХБП и определяется как концентрация мочевой кислоты в крови выше 7,0 мг/дл (420 ммоль/л) при измерении автоматическими ферментными (уриказы) лабораторными методами. Концентрации, полученные с помощью колориметрических методов, примерно на 1 мг/дл (60 ммоль/л) ниже. Рабочая группа полагает, что важно признать накапливающиеся доказательства ассоциации гиперурикемии с ХБП и неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами, и, следовательно, включить гиперурикемию в список

потенциальных факторов прогрессирования. Однако к моменту написания данных рекомендаций надежные доказательства, позволяющие рекомендовать лечение гиперурикемии именно с целью торможения прогрессирования ХБП, отсутствуют. Таким образом, это не имеющее степени положение сформулировано с большой осторожностью.

## ОБОСНОВАНИЕ

Наблюдательные данные указывают на ассоциацию между уровнем мочевой кислоты и прогрессированием ХБП, позволяя предположить, что специфическая гипоурикемическая терапия может оказать благоприятное воздействие на нежелательные исходы у пациентов с ХБП. В небольшом числе исследований с использованием соответствующего дизайна РКИ на фоне терапии было продемонстрировано уменьшение массы миокарда левого желудочка, улучшение состояния эндотелия и замедление прогрессирования ХБП у пациентов с ХБП и симптоматической/бессимптомной гиперурикемией. Таким образом, вышеприведенное специфическое положение призвано поощрить проведение РКИ для тщательной оценки рисков и преимуществ различных методов снижения уровня мочевой кислоты у пациентов с ХБП.

## Доказательная база

Опубликованные данные свидетельствуют о взаимосвязи между повышением мочевой кислоты в сыворотке (СМК) крови и прогрессированием ХБП.<sup>311-315</sup> Показано, что снижение СМК с помощью аллопуринола замедляет прогрессирование ХБП у пациентов с ХБП как диабетической, так и недиабетической природы.<sup>316,317</sup> Лечение бессимптомной гиперурикемии также улучшает функцию почек, даже у лиц с нормальным уровнем СКФ.<sup>318,319</sup> У пациентов с бессимптомной гиперурикемией, рандомизированных в группы приема аллопуринола в дозе 300 мг/сут или плацебо, значительно улучшалась как СКФ, так и эндотелиальная функция.<sup>318</sup> В двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании в параллельных группах с участием 67 пациентов с ХБП (СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), пациенты были рандомизированы в группы терапии аллопуринолом (300 мг/сут) или плацебо, длительность лечения составила 9 месяцев.<sup>320</sup> У больных, получавших аллопуринол, наблюдалось значимое снижение массы миокарда левого желудочка, оцененной методом магнитно-резонансной томографии (МРТ); улучшение эндотелиальной функции, оцененной при измерении УЗ-датчиком диаметра плечевой артерии после сдавления ее манжетой; и уменьшение жесткости центральных артерий, оцененной по скорости распространения пульсовой волны, по сравнению с группой плацебо. В другом исследовании 70 участников с ранее диагностиро-

ванной гиперурикемией или с концентрацией СМК  $\geq 7,0$  мг/дл ( $\geq 420$  ммоль/л), рандомизировали в группы монотерапии аллопуринолом (в дозе 100-200 мг/сут) или лечения аллопуринолом в сочетании с цитратом (3 г/сут).<sup>321</sup> Концентрация СМК снижались в обеих группах, но оказалась значительно ниже в группе комбинированной терапии. СКФ, определявшаяся по К<sub>л</sub>К<sub>р</sub>, увеличивалась при комбинированной терапии, но оставалась без изменений при монотерапии аллопуринолом. Было показано, что другие гипоурикемические средства также улучшают исходы у пациентов с ХБП. В 8-недельном плацебо-контролируемом исследовании с группами сравнения, получавшими расбуриказу или плацебо, однократный прием расбуриказы в дозе 4,5 мг/сут значимо снижал СМК и приводил к значимому улучшению функции почек, оцененной по К<sub>л</sub>К<sub>р</sub>.<sup>322</sup> В *post hoc* анализе, включавшем 1342 больных сахарным диабетом 2 типа с нефропатией, участвовавших в исследовании RENAAL (Reduction of Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan – Снижение частоты конечных точек при инсулин-независимом сахарном диабете на фоне терапии антагонистом рецепторов ангиотензина II лозартаном), Miao et al. проанализировали взаимосвязь между изменениями концентрации СМК через 6 месяцев терапии лозартаном и удвоением СКР или развитием тХПН.<sup>323</sup> Исходный уровень СМК в группе плацебо и в группе терапии лозартаном не различался – 6,7 мг/дл (400 ммоль/л). В течение первых 6-ти месяцев лозартан снижал СМК на 0,16 мг/дл (9,5 ммоль/л) по сравнению с плацебо (95% ДИ 0,30-0,01;  $P=0,031$ ). Риск удвоения СКР или развития тХПН снижался на 6% (95% ДИ 10-3%) на каждые 0,5 мг/дл (30 мкмоль/л) снижения СМК в течение первых 6-ти месяцев. Этот эффект не зависел от других маркеров риска, в том числе альбуминурии.

## Международная актуальность

Отсутствуют данные за или против роли гиперурикемии в разных географических зонах или этнических группах. Необходимы дальнейшие исследования.

## Значение для клинической практики и общественной политики

Недостаточно данных, чтобы рекомендовать применение гипоурикемических средств у пациентов с бессимптомной гиперурикемией только лишь с целью замедления прогрессирования ХБП. Необходимы дальнейшие крупные исследования для получения более полного представления о потенциальных преимуществах снижения мочевой кислоты с этой целью.

**Образ жизни**

**3.1.21: Мы рекомендуем призывать пациентов с ХПБ к физической активности с учетом состояния сердечно-сосудистой системы и переносимости (как минимум по 30 минут 5 раз в неделю), к достижению здорового веса (ИМТ 20-25 кг/м<sup>2</sup> в зависимости от специфических демографических показателей в разных странах) и к отказу от курения. (1D)**

**ОБОСНОВАНИЕ**

Пациенты с ХБП по сравнению с общей популяцией при заполнении опросников отмечают уменьшение физической активности и снижение аэробных нагрузок. Слабость, ухудшение физического состояния, инвалидизация и гериатрические синдромы часто встречаются у лиц пожилого возраста даже при незначительном поражении почек. Уменьшение или отсутствие физической активности ассоциированы с повышенной смертностью и низким качеством жизни. Ожирение ассоциировано с повышенной заболеваемостью, смертностью, снижением ожидаемой продолжительности жизни и приводит к увеличению частоты развития диабета, гипертензии и дислипидемии. Ассоциации между курением и ХБП указывают на то, что курение увеличивает риск почечной недостаточности и отказ от курения снижает это риск. Таким образом, это положение отражает важность выполнения рекомендаций, касающихся изменения образа жизни.

**Доказательная база**

У пациентов с ХБП снижена толерантность к физическим нагрузкам и снижена физическая активность.<sup>324-326</sup> Более того, у пациентов с ХБП снижение физической активности ассоциировано с повышением смертности и низким качеством жизни.<sup>327-329</sup> Регулярные физические упражнения способствуют повышению переносимости физических нагрузок, снижению смертности и улучшению связанного с состоянием здоровья качества жизни. Физические упражнения могут снизить риск ССЗ за счет положительного влияния на уровень АД, триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП-ХС), инсулинорезистентность и контроль гликемии. Показано, что при тХПН физические нагрузки снижают жесткость артерий, АД, улучшают кардиореспираторную функцию и качество жизни.<sup>333-339</sup> Гораздо меньше данных имеется о положительном влиянии физических упражнений при ранних стадиях ХБП. Однако, поскольку риск ССЗ постепенно увеличивается как по мере снижения СКФ, так и по мере увеличения Ал/Кр, можно ожидать, что физические нагрузки также помогут предотвратить прогрессирование ССЗ при менее выраженной ХБП. Действительно, у лиц с СКФ катего-

рии С3а-С4 (СКФ 15-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) длительные тренировки положительно повлияли на физическое состояние, жесткость артерий и качество жизни, связанное со здоровьем.<sup>340</sup> Все это послужило аргументом в пользу того, что физические нагрузки у пациентов с ХБП обязательны<sup>341</sup> и что с целью предотвращения высокого риска ССЗ при ХБП должны применяться программы поддержки, включая самоконтроль, словесное подкрепление и мотивирование.<sup>342-344</sup> В проспективном исследовании сравнивали преимущества регулярной ходьбы в течение 6 месяцев у 40 пациентов с преддиализной стадией ХБП (СКФ категории С4-С5 [СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>]). 20 больных были включены в группу физических упражнений и еще 20 участников, которые сохраняли обычный уровень физической активности, составили группу сравнения. Наступившее через 1 месяц улучшение сохранялось потом еще в течение 6 месяцев у 18 из 20 больных, которые завершили исследование в группе физических нагрузок. Это улучшение включало: повышение толерантности к физическим нагрузкам (меньше усилий требовалось для поддержания прежнего уровня активности); потерю веса; улучшение активности сердечно-сосудистой системы; отсутствие потребности в интенсификации антигипертензивной терапии; улучшение состояние здоровья и качества жизни; и уменьшение выраженности симптомов уремии (оцениваемых в баллах с помощью анкетирования).<sup>345</sup>

Доказательств в поддержку причинно-следственной связи между ожирением и ХБП при отсутствии диабета, гипертензии и других факторов риска развития ССЗ, недостаточно. Наблюдательные исследования позволяют предположить, что ожирение является независимым фактором риска ХБП.<sup>346-348</sup> Данные популяционных исследований противоречивы; в одних исследованиях связи между ожирением и снижением СКФ не обнаружено,<sup>349,350</sup> возможно, из-за того, что один лишь ИМТ является недостаточным критерием ожирения; в то время как в других ХБП была независимо ассоциирована с ИМТ.<sup>351</sup> Довольно давно известно, что ожирение ассоциировано со вторичным фокальным и сегментарным гломерулосклерозом,<sup>352</sup> хотя значимые связи между ожирением и ХБП в крупных наблюдательных исследованиях (например, Фрамингемском исследовании сердца) нивелировались после поправки на возраст, пол и факторы риска развития ССЗ.<sup>353</sup> Тем не менее систематический обзор и мета-анализ вмешательств по снижению массы тела при ХБП показал, что в течение 7,4 месяцев наблюдения у пациентов с ХБП снижение веса было ассоциировано со значимым снижением протеинурии и систолического АД без дальнейшего снижения СКФ.<sup>354</sup> В последующем систематическом обзоре были сделаны очень похожие выводы. Вмешательства, направленные на снижение веса, были ассоциированы со снижением протеинурии и альбуминурии на 1,7 г (95% ДИ 0,7-2,6 г) и 14 мг (95% ДИ

11-17 мг) соответственно ( $P < 0,05$ ).<sup>355</sup> При снижении веса на каждый килограмм протеинурия снижалась на 110 мг (95% ДИ 60-160 мг;  $P < 0,001$ ), а альбуминурия – на 1,1 мг (95% ДИ 0,5-2,4 мг;  $P = 0,011$ ) соответственно, независимо от снижения АД.

Многочисленные исследования подтвердили наличие четкой ассоциации между курением и поражением почек в общей популяции, у больных с диабетом и пациентов с гипертензией.<sup>356</sup> Курение является причиной развития сердечно-сосудистых осложнений в общей популяции, а также ассоциировано с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХБП.<sup>357-360</sup> Во всех исследованиях, изучавших благотворное влияние отказа от курения на функцию почек, были получены положительные результаты.<sup>361-365</sup>

### Международная актуальность

Физические упражнения, снижение веса и отказ от курения при ХБП одинаково важны во всех странах и, следовательно, эта рекомендация имеет международную актуальность и применимость.

### Значение для клинической практики и общественной политики

Внедрение этой рекомендации не требует расходов со стороны общественного здравоохранения, но сулит многообещающие выгоды для здравоохранения как с точки зрения здоровья популяции, так и с точки зрения экономики.

### Дополнительные рекомендации по питанию

**3.1.22: Мы рекомендуем оказывать пациентам с ХБП экспертную консультативную помощь по вопросам питания и предоставлять информацию в контексте образовательных программ с учетом тяжести ХБП и потребности в коррекции потребления соли, фосфатов, калия и белка (при наличии показаний). (1B)**

### ОБОСНОВАНИЕ

#### Международная актуальность

Значение рекомендаций, касающихся образа жизни и питания, нельзя переоценить. Тем не менее, признано, что степень внедрения этих рекомендаций различается в контексте особенностей разных стран, систем здравоохранения и законодательств. Эти рекомендации представляют собой предложение по «наилучшей практике».

### 3.2: ОСЛОЖНЕНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ СО СНИЖЕНИЕМ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

Пациенты с ХБП предрасположены к развитию ряда осложнений, которые отражают утрату эндокринной или экзокринной функции почек. Частота

возникновения и распространенность этих осложнений возрастает по мере увеличения тяжести ХБП, определяемой преимущественно по категории СКФ (Таблица 27).

Подробное описание каждого осложнения и предлагаемых методов лечения выходит за рамки данного документа, поскольку рекомендации по лечению этих состояний можно найти в других источниках. Тем не менее, для полноты представлений в этом разделе освещены основные осложнения и рекомендации по их лечению у пациентов с ХБП.

Помимо этих осложнений мы описали стратегии по торможению прогрессирования ХБП, которые отчасти основаны на идентификации и лечении клинических, метаболических и гематологических осложнений. Обратите внимание, что не у всех пациентов с ХБП возникнут все осложнения, и частота и тяжесть осложнений у пациентов с одинаковыми категориями СКФ или альбуминурии будет различаться. Тем не менее, представление о наиболее частых осложнениях и методах лечения имеет большое значение при оказании медицинской помощи при ХБП.

### Лечение осложнений

**Анемия при ХБП.** Анемия – серьезное осложнение ХБП, поскольку вносит существенный вклад в тяжесть симптомов ХБП. Она оказывает значительное влияние на жизнь пациентов с ХБП, но потенциально обратима при соответствующем лечении. Здесь представлены положения рекомендаций, которые мы рассматриваем как ключевые аспекты для пациентов с додиализными стадиями ХБП. Подробные рекомендации по этой теме см. в *Клинических практических рекомендациях KDIGO по анемии при ХБП*.<sup>11</sup>

### Определение и установление наличия анемии при ХБП

**3.2.1: У взрослых и детей старше 15 лет с ХБП анемия диагностируется при концентрации Hb  $< 13,0$  г/дл ( $< 130$  г/л) у мужчин и  $< 12,0$  г/дл ( $< 120$  г/л) у женщин. (Нет степени)**

**3.2.2: У детей с ХБП анемия диагностируется при концентрации гемоглобина  $< 11,0$  г/дл ( $< 110$  г/л) в возрасте 0,5-5 лет;  $< 11,5$  г/дл (115 г/л) в возрасте 5-12 лет; и  $< 12,0$  г/дл (120 г/л) в возрасте 12-15 лет. (Нет степени)**

### ОБОСНОВАНИЕ

Это положение отражает необходимость измерения уровня Hb у пациентов с ХБП с целью выявления анемии (учитывая как ее ассоциацию с неблагоприятными исходами, так и использование в прогно-

**Таблица 27 | Распространенность осложнений ХБП в зависимости от категории СКФ\* в когортах пациентов с ХБП**

Осложнение	Категория СКФ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )					Ссылка
	≥90	60-89	45-59	30-44	<30	
Анемия <sup>1</sup>	4,0%	4,7%	12,3%	22,7%	51,5%	<sup>366</sup>
Гипертензия <sup>2</sup>	18,3%	41,0%	71,8%	78,3%	82,1%	<sup>366</sup>
Дефицит 25(ОН) D <sup>3</sup>	14,1%	9,1%	10,7%	27,2%	36,7%	<sup>367</sup>
Ацидоз <sup>4</sup>	11,2%	8,4%	9,4%	18,1%	31,5%	<sup>366</sup>
Гиперфосфатемия <sup>5</sup>	7,2%	7,4%	9,2%	9,3%	23,0%	<sup>366</sup>
Гипоальбуминурия <sup>6</sup>	1,0%	1,3%	2,8%	9,0%	7,5%	<sup>366</sup>
Гиперпаратиреоз <sup>7</sup>	5,5%	9,4%	23,0%	44,0%	72,5%	<sup>366</sup>

Сокращения: СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ХБП – хроническая болезнь почек.

\* Обратите внимание, что данные об изменении распространенности осложнений в зависимости от категории альбуминурии пока отсутствуют, что не позволяет заполнить эту таблицу соответствующим образом, тем не менее, ограниченные результаты указывают на увеличение распространенности гипоальбуминурии, артериальной гипертензии, анемии и ацидоза при увеличении категории альбуминурии

<sup>1</sup> Определяется как уровень гемоглобина <12 г/дл (120 г/л) у женщин; <13,5 г/дл (135 г/л) у мужчин

<sup>2</sup> Определяется как систолическое АД ≥140 мм рт.ст., диастолическое АД ≥90 мм рт.ст. или прием антигипертензивных препаратов

<sup>3</sup> Менее 15 нг/мл [37 нмоль/л] (согласно определению в исследовании SEEK [Study for the Evaluation of Early Kidney disease])

<sup>4</sup> Определяется как концентрация бикарбоната в сыворотке крови ниже 21 мэкв/л

<sup>5</sup> Определяется как уровень фосфора в сыворотке крови ≥4,5 мг/дл (≥1,5 ммоль/л)

<sup>6</sup> Определяется как уровень сывороточного альбумина ниже 3,5 г/дл (35 г/л)

<sup>7</sup> Определяется как уровень ПТГ ≥70 пг/мл (≥7,4 пмоль/л)

стических моделях). Анемия часто встречается у пациентов с ХБП, хотя существуют индивидуальные различия во времени ее возникновения и степени тяжести. Поэтому в рекомендациях заостряется внимание на том, что у пациентов с ХБП оценка и лечение анемии должны проводиться так же, как и у других лиц, и подчеркивается, что анемия, обусловленная ХБП, является диагнозом исключения. Помимо всего прочего, в рекомендациях сделан акцент на том, что уровни лабораторных показателей, используемые для диагностики, не являются пороговыми или целевыми значениями для терапии. Более подробную информацию см. в *Клинических практических рекомендациях KDIGO по анемии при ХБП*.<sup>11</sup>

#### Доказательная база

Традиционно анемия определяется как концентрация Hb ниже установленного порогового значения, определенного ВОЗ.<sup>368</sup> В разных биологических группах пороговые значения Hb, ниже которых можно говорить о наличии анемии, различны, варьируя от 11 г/дл (110 г/л) для беременных женщин и детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет до 12 г/дл (120 г/л) для небеременных женщин и до 13 г/дл (130 г/л) для мужчин (Таблица 28).

**Таблица 28 | Пороговые уровни гемоглобина, используемые для диагностики анемии**

Группа, выделенная в зависимости от возраста или пола	Пороговые уровни гемоглобина: г/дл (г/л)
Дети	
6 мес. – 5 лет	11,0 (110)
5-12 лет	11,5 (115)
12-15 лет	12,0 (120)
Небеременные женщины > 15 лет	12,0 (120)
Беременные женщины > 15 лет	11,0 (110)
Мужчины > 15 лет	13,0 (130)

Приведено с разрешения по: World Health Organization. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005: WHO global database on anaemia.<sup>368</sup> In: de Benoist B, McLean E, Egli I and Cogswell M (eds), 2008; accessed: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596657\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596657_eng.pdf).

#### Международная актуальность

В целом распространенность анемии в популяции составляет 24,8%, большая часть случаев обусловлена нутритивной недостаточностью, отягощенной инфекционными заболеваниями. Однако такие факторы как высота над уровнем моря, раса и курение также будут влиять на концентрацию Hb. Считается, что концентрация Hb будет увеличиваться на 0,6 г/дл (6 г/л) у женщин и на 0,9 г/дл (9 г/л) у мужчин на каждые 1000 м высоты над уровнем моря.<sup>369</sup> Концентрация Hb также различается у представителей различных рас, так у афроамериканцев Hb устойчиво ниже, чем у представителей европеоидной или азиатской популяций – на 0,5-0,9 г/дл (5-9 г/л).<sup>370-372</sup> Курение ассоциировано с повышением уровня карбоксигемоглобина, которое сопровождается компенсаторным увеличением концентрации общего Hb. Следовательно, Центры по контролю и профилактике заболеваний США рекомендуют применять у курильщиков понижающую поправку на 0,3 г/дл (3 г/л).<sup>373</sup> Таким образом, определенные уровни Hb, ожидаемые при различных уровнях СКФ, должны оцениваться в контексте нормального распределения в популяции.

#### Значение для клинической практики и общественной политики

Рекомендованные пороговые значения для диагностики и оценки анемии должны использоваться только для идентификации этого состояния, их не следует рассматривать как пороговые значения для лечения анемии. Практические предпочтения в отношении подходов к лечению должны регулироваться в соответствии с местными ресурсами.

**Обследование на анемию у пациентов с ХБП****3.2.3: Для выявления анемии у пациентов с ХБП необходимо измерять концентрацию Hb (Нет степени):**

- у лиц с СКФ  $\geq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (категории СКФ С1-С2) – при наличии клинических показаний;
- у лиц с СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (категории СКФ С3a-С3b) – как минимум ежегодно;
- у лиц с СКФ  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (категории СКФ С4-С5) – как минимум два раза в год.

**ОБОСНОВАНИЕ**

Рекомендация, касающаяся необходимости обследовать пациентов как минимум ежегодно, основана на результатах клинических исследований, согласно которым при естественном течении (то есть без терапии ЭСС) у лиц с ХБП со временем наблюдается постепенное снижение уровня Hb.<sup>374-376</sup> Конкретная частота мониторинга концентрации Hb будет зависеть от функции почек, основного заболевания, исходной концентрации Hb и скорости ее изменения. Последнее будет зависеть и от того, проводилось лечение анемии или нет и какая именно терапия проводилась. Эти положения специально указывают лишь минимальную частоту измерения концентрации Hb, что никоим образом не препятствуют более частым измерениям, если этого требует конкретная ситуация.

Первичное обследование по поводу анемии при ХБП направлено на исключение других причин анемии, не связанных непосредственно с поражением почек (относительного дефицита железа и эритропоэтина); подробнее см. *Клинические практические рекомендации KDIGO по анемии при ХБП*.<sup>11</sup>

**Доказательная база**

Как упоминалось выше, частота выявления анемии у пациентов с ХБП возрастает по мере снижения СКФ (Таблица 27). Это обусловлено рядом причин, в том числе снижением эффективности и продукции эритропоэтина, дефицитом субстрата (в первую очередь, железа) и другими состояниями, которые могут вносить вклад в отсутствие эффективного эритропоэза. Поскольку подробное описание доказательной базы выходит за рамки этого положения, см. *Клинические практические рекомендации KDIGO по анемии при ХБП*.<sup>11</sup>

**Международная актуальность**

Частота мониторинга концентрации Hb и первичное обследование по поводу анемии в разных странах не должны отличаться, хотя не связанные с ХБП причины анемии и могут

быть различными. Нутритивная недостаточность (главным образом, дефицит железа, который часто усугубляется на фоне инфекционных заболеваний) очень распространена в бедных ресурсами регионах.

**Значение для клинической практики и общественной политики**

Анемия ассоциирована с повышением заболеваемости, смертности и расходов на здравоохранение. Основные последствия для здоровья включают неблагоприятные исходы беременности, нарушение физического и когнитивного развития и повышенный риск заболеваемости у детей и снижение трудоспособности у взрослых.

**Лечение анемии при ХБП.** За последние 30 лет произошло существенное изменение подходов к лечению анемии у пациентов с ХБП, начиная со внедрения в клиническую практику эритропоэтина, и с последующим возрождением интереса к терапии препаратами железа. Перспективы раннего начала лечения анемии на додиализных стадиях ХПБ, основанные на результатах наблюдательных исследований, ограничены из-за реального риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, выявленного по данным РКИ. Тем не менее, лечение анемии препаратами железа и ЭСС играет важную положительную роль в жизни пациентов с ХБП. Подробно Рекомендации по лечению анемии у пациентов с ХБП см. в *Клинических практических рекомендациях KDIGO по анемии при ХБП*.<sup>11</sup>

Ключевые положения, которые необходимо помнить практическим врачам, включают следующее:

1. Обследование по поводу анемии при ХБП должно включать оценку вторичных причин, в том числе дефицита железа.
2. Заместительная терапия препаратами железа часто эффективна как первоначальный метод лечения при анемии, обусловленной ХБП; путь введения (внутривенно или внутрь) будет определяться врачами, наблюдающими пациентов, предпочтениями самих пациентов и доступными местными ресурсами.
3. Терапия ЭСС не рекомендуется при активном злокачественном процессе или наличии злокачественного новообразования в недавнем прошлом.
4. У большинства пациентов с ХБП ЭСС не следует назначать с целью повышения концентрации Hb более 11,5 г/дл (115 г/л).
5. В педиатрической популяции выбор пороговой концентрации Hb, при которой следует начинать терапию ЭСС, должен быть индивидуальным с учетом потенциальных преимуществ (например: улучшения качества жизни; возможности посещать школу/улучшения успеваемости; а также возможности избежать трансфузий) и потенциального вреда.

### 3.3: МИНЕРАЛЬНЫЕ И КОСТНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ХБП, ВКЛЮЧАЯ ОТКЛОНЕНИЯ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Изменения костного и минерального метаболизма и нарушения фосфорно-кальциевого обмена возникают на ранней стадии ХБП и прогрессируют по мере ухудшения функции почек (Таблица 27). Эти изменения объединены под общим термином «минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек» (МКН-ХБП), который включает почечную остеодистрофию и внескелетную (сосудистую) кальцификацию, связанную с нарушениями костного и минерального метаболизма. Почечная остеодистрофия представляет собой компонент МКН-ХБП, который идентифицируется и количественно оценивается по гистоморфометрии при биопсии костной ткани и включает фиброзный остейт (гиперпаратиреоз), остеопороз и адинамическую болезнь кости.

Доказательства, на основании которых установлены рекомендуемые современными руководствами целевые концентрации кальция, фосфора и паратиреоидного гормона (ПТГ) в крови, и стратегии по достижению этих целевых значений на фоне терапии, получены исключительно на основании наблюдательных исследований и в связи с этим спорными. Более того, крайне мало данных получено у пациентов с додиализными стадиями ХБП. Тем не менее мы считаем, что необходимо включить в этот документ некоторые ключевые положения, касающиеся нарушений минерального метаболизма у пациентов с додиализной ХБП из *Клинических практических рекомендаций KDIGO по диагностике, оценке, предотвращению и лечению минеральных и костных нарушений при ХБП (МКН-ХБП)*, опубликованных с 2009 г.<sup>9</sup> Эти положения будут уточнены, когда появятся новые данные после публикации рекомендаций по МКН-ХБП.

**3.3.1: Мы рекомендуем измерять уровни кальция, фосфора, ПТГ и щелочной фосфатазы в сыворотке у взрослых с СКФ <45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (категории СКФ С3b-C5) как минимум однократно, чтобы определить исходный уровень этих показателей и иметь возможность при необходимости использовать расчётные формулы. (1C)**

#### ОБОСНОВАНИЕ

По мере снижения функции почек прогрессируют отклонения уровней кальция, фосфора и гормонов в сыворотке крови, связанные с МКН-ХБП. Они включают ПТГ; 25-гидроксивитамин D (25(OH)D); 1,25-дигидроксивитамин D (1,25(OH)<sub>2</sub>D) и другие метаболиты витамина D; фактор роста фибробластов-23 (ФРФ-23) и гормон роста. На тканевом уровне наблюдается снижение экспрессии рецепторов к витамину D и резистентность к действию ПТГ.

Иммуногистохимические нарушения в кости также возникают рано и, как правило, предшествуют изменениями минерального гомеостаза. Внескелетная кальцификация может возникнуть вследствие расстройств минерального и костного метаболизма и в результате терапии, направленной на коррекцию этих нарушений. Ассоциации между нарушениями минерального метаболизма и ССЗ расширили комплекс МКН-ХБП с включением в это понятие нарушений минерального метаболизма, костных нарушений и внескелетной кальцификации. После определения исходных уровней, последующая частота исследований будет определяться индивидуально в зависимости от текущих показателей и любых вмешательств, которые могут быть предприняты.

#### Доказательная база

Существуют наблюдательные исследования, которые описывают отклонения каждого из этих показателей при относительно высоком уровне рСКФ и в общей популяции, и в популяционных когортах высокого риска.<sup>367,377,378</sup> Важно отметить, что отклонения уровней кальция и фосфора, по-видимому, происходят на относительно более поздних стадиях ХБП, чем отклонения уровней 1,25(OH)<sub>2</sub>D, 25(OH)D и ПТГ. Таким образом, рекомендуется исследовать эти показатели в относительно раннем периоде ХБП, с тем, чтобы оценить тяжесть заболевания. Имеются сообщения о повышении риска смерти у диализных больных при сочетании высоких уровней фосфора и кальция в крови как с высоким уровнем ПТГ (ОР 3,71; 95% ДИ 1,53-9,03; P=0,004), так и с низким (ОР 4,30; 95% ДИ 2,01-9,22; P<0,001) по сравнению с пациентами с высоким уровнем ПТГ и нормальным содержанием кальция и фосфора в крови, у которых наблюдалась самая низкая смертность и которые рассматривались как индексированная категория.<sup>379</sup> Значимость исследования сочетания показателей минерального метаболизма, по-видимому, не будет отличаться у пациентов с менее выраженной ХБП, но в недиализных популяциях это не изучалось.

Существуют также расовые различия показателей минерального обмена. В многоцентровом когортном исследовании с участием пациентов с ранними стадиями ХБП (227 больных негроидной расы и 1633 представителей других рас) у чернокожих пациентов уровни 1,25(OH)<sub>2</sub>D были такие же, как и у представителей других рас, но наблюдалось значимое снижение уровня 25(OH)D и повышение концентрации кальция, фосфора и ПТГ, а также была выше вероятность наличия гиперфосфатемии по сравнению с остальными пациентами.<sup>380</sup> В многофакторном анализе, скорректированном по возрасту, полу, рСКФ, ИМТ и сахарному диабету у чернокожих пациентов были значимо снижены уровни 25(OH)D и повышены – ПТГ по сравнению с представителями других рас. При изучении взаимосвязи между концентрациями 25(OH)D и ПТГ у 8415 взрослых участников (25%

чернокожих и 24% американцев мексиканского происхождения) в исследованиях NHANES 2003-2004 и NHANES 2005-2006 и взаимосвязи между 25(OH)D и минеральной плотностью кости (МПК) у 4206 взрослых участников (24% чернокожих и 24% американцев мексиканского происхождения) в выборке NHANES 2003-2004, Gutierrez et al. обнаружили статистически значимые расовые различия.<sup>381</sup> У представителей негроидной расы и американцев мексиканского происхождения были значимо снижены уровни 25(OH)D и повышены концентрации ПТГ по сравнению с белой популяцией ( $P < 0,01$  для обеих групп). МПК, а также уровень 25(OH)D в крови и потребление кальция значимо ( $P < 0,01$ ) снижались у белых и американцев мексиканского происхождения, но не у чернокожих ( $P = 0,2$ ).

#### Международная актуальность

Независимая от известных факторов риска ассоциация между негроидным и латиноамериканским происхождением и вторичным гиперпаратиреозом свидетельствует, что в развитие вторичного гиперпаратиреоза при ХБП у лиц этого происхождения могут вносить вклад неизвестные механизмы. При исследовании этих показателей, следовательно, должны указываться демографические характеристики популяции. В различных странах и регионах возможность исследовать эти показатели может варьировать, в связи с чем авторы рекомендаций признают, что внедрение регулярных измерений всех этих показателей во всех странах или территориях может оказаться невозможным.

#### Значение для клинической практики и общественной политики

Принимая во внимание отсутствие четких рекомендаций относительно «ожидаемой» ценности этих исследований при ХБП, и консенсуса касательно пороговых значений, при которых необходимо начинать терапию, исследование концентрации ПТГ и витамина D может привести к существенным затратам на здравоохранение. Выявленные отклонения требуют проведения повторного исследования. Не имеется данных, позволяющих предполагать, насколько эффективным и полезным является повторное измерение при отклонениях показателей, или каким должен быть приемлемый интервал между повторными исследованиями, чтобы это повлияло на тактику лечения. Лабораторное исследование уровней фосфора и кальция относительно недорогое, но лечение и последующее мониторингирование могут быть связаны с большими затратами. В настоящее время дать рекомендации по частоте повторных исследований в клинической практике затруднительно.

#### Области, в которых существуют противоречия, неопределенность или не достигнут консенсус

Взаимосвязь между кальцием, фосфором и ПТГ, а также потенциальное влияние витамина D на эти ме-

таболиты и внескелетную кальцификацию остается предметом изучения и обсуждения среди клиницистов. Современные исследования роли ФРФ-23, этой важной для гомеостаза фосфора, ПТГ и витамина D молекулы, заставили многих рассматривать ранее имевшиеся представления о первостепенной ценности уровня ПТГ как неоправданные. Вопрос, действительно ли терапия витамином D токсична для некоторых или всех больных и какие уровни фосфора считать патологическими, до сих пор не решен.

#### Педиатрические аспекты

Применение рекомендаций, связанных с состоянием костной ткани, ростом и наличием ХБП у детей крайне затруднительно. При обсуждении методов и целей обследования и лечения возникают многочисленные проблемы, в том числе связанные с возрастными различиями нормальных значений; сравнениями в пределах категорий возраста, пола и размеров тела; необходимостью учитывать изменения при пубертате и др.

Рекомендуется, чтобы при применении любой из этих специфических рекомендаций, читатель внимательно изучил публикации, касающиеся педиатрии, начиная с нижеследующих двух документов, а затем оценил самые современные доступные источники по ХБП у детей.

Рекомендуемые основные источники по проблеме МКН-ХБП в педиатрии:

- *Клинические практические рекомендации KDOQI по питанию у детей с ХБП: пересмотр 2008 г.*<sup>382</sup>
- *Клинические практические рекомендации KDIGO по диагностике, оценке, профилактике и лечению МКН-ХБП.*<sup>9</sup>

#### 3.3.2: Мы предлагаем не выполнять рутинное исследование минеральной плотности кости у пациентов с рСКФ <45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (категории СКФ С3b-С5), поскольку информация может быть неоднозначной или ошибочной. (2B)

#### ОБОСНОВАНИЕ

Несмотря на признание того, что МПК часто измеряют у лиц пожилого возраста, цель этой рекомендации – подчеркнуть для клиницистов тот факт, что информация, полученная при исследовании МПК у пациентов со сниженной СКФ, может быть некорректной, что приведет либо к недостаточной, либо к избыточной интенсивности терапии. Хотя частота переломов и связанной с переломами смертности при ХБП повышена, денситометрия костной ткани не информативна ни в отношении прогнозирования риска переломов у пациентов с СКФ <45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, ни в отношении предсказания типа почечной остеодистрофии. Следовательно, изменение МПК не дает информации, обычно ожидаемой от такого исследования и являющейся основой для вмешательства.

**Доказательная база**

Снижение костной массы и изменения микроархитектоники кости возникают на ранней стадии ХБП и нарастают по мере прогрессирования заболевания, приводя к повышению риска переломов костей у пациентов с ХБП.<sup>383</sup> Прочность кости определяется плотностью и качеством костной ткани. Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДЭРА) измеряет плотность кости, но не дает возможность определить качество кости (кортикальную и трабекулярную микроархитектонику). Исследования, использующие периферическую количественную компьютерную томографию высокого разрешения (ВР-пККТ), демонстрируют нарушения микроархитектуры на кортикальном и трабекулярном уровне у пациентов с ранними стадиями ХБП по сравнению со здоровым контролем.<sup>384</sup> Несмотря на то, что у пациентов с ХБП отклонения и при ДЭРА, и при ВР-пККТ ассоциированы с переломами, анализ ROC-кривой свидетельствует о том, что ни один из методов не позволяет прогнозировать переломы (площадь под кривой  $<0,75$ ), хотя у пациентов с большей продолжительностью ХБП возможности диагностики несколько лучше.<sup>385</sup> В поперечном исследовании сочетание этих методов визуализации с маркерами костного обмена улучшало качество прогнозирования возникновения переломов.<sup>386</sup>

**Значение для клинической практики и общественной политики**

Основная составляющая риска переломов связана с риском падений, таким образом, снижение риска падений может быть достигнуто при налаживании программ по профилактике падений. Такие программы включают анализ медикаментозной терапии, профилактику постуральной гипотензии, установку кардиостимуляторов (при наличии показаний), оценку и модификацию риска в домашних условиях, укрепление мышц и переобучение пациентов и лечение недостаточности витамина D.

**Области, в которых существуют противоречия, неопределенность или не достигнут консенсус**

Комбинированный подход, включающий измерение толщины кости, МПК на уровне шейки бедренной кости и уточнение наличия в анамнезе переломов, может быть полезен для выявления пациентов с ХБП, у которых мероприятия по профилактике переломов могут принести пользу. Для оценки пользы этих показателей в отношении прогнозирования возникновения переломов в популяции с ХБП необходимы проспективные исследования.

**Лечение МКН-ХБП**

Отклонения показателей кальция, фосфора, витамина D и ПТГ возникают на ранней стадии ХБП и ассоциированы с неблагоприятными исходами. Исследования этих и других маркеров минерального

и костного метаболизма усовершенствовали наши представления о механизмах, приводящих к неблагоприятным исходам МКН-ХБП, но клинические исследования еще только должны показать, действительно ли вмешательства, направленные на эти коррекцию этих маркеров, улучшает исходы у пациентов. При создании рекомендаций по целям терапии при нарушениях минерального обмена мы старались не выйти за рамки доказательств.

**3.3.3: У пациентов с СКФ  $<45$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (категории СКФ С3b-C5) мы предлагаем поддерживать концентрацию фосфора в сыворотке крови в пределах нормальных значений в соответствии с референсными значениями местных лабораторий. (2C)**

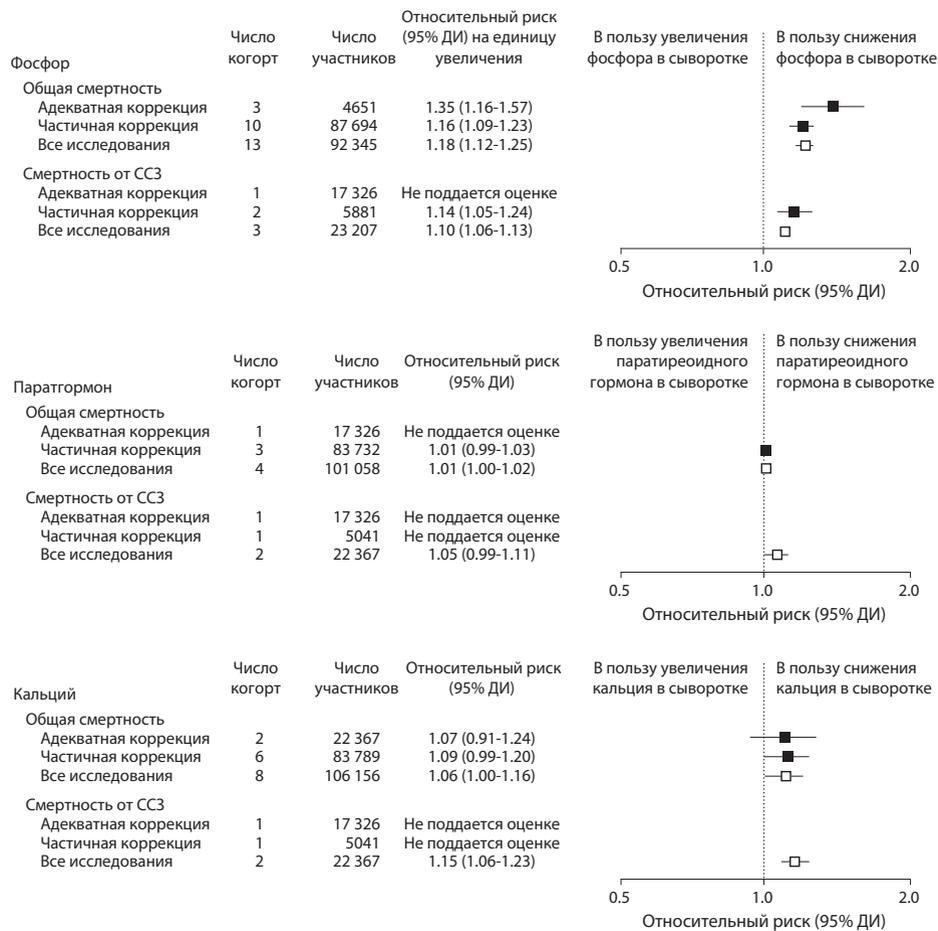
**3.3.4: У пациентов с СКФ  $<45$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (категории СКФ С3b-C5) оптимальные уровни ПТГ не установлены. Мы предлагаем пациентам с уровнем интактного ПТГ, превышающим верхнюю границу нормы, в первую очередь обследовать на наличие гиперфосфатемии, гипокальциемии и недостаточности витамина D. (2C)**

**ОБОСНОВАНИЕ**

Повышенные концентрации фосфора в сыворотке ассоциированы со смертностью, и экспериментальные данные свидетельствуют, что концентрация сывороточного фосфора непосредственно связана с заболеваниями костей, сосудистой кальцификацией и ССЗ. У пациентов с ХБП существует взаимосвязь между уровнями фосфора, кальция и ПТГ в сыворотке крови. Рандомизированные исследования, оценивающие связь между воздействиями на эти показатели и клиническими исходами, отсутствуют, но систематические обзоры свидетельствуют, что ранний контроль фосфора может помочь снизить частоту ранних клинических последствий МКН-ХБП. Точно также недостаточно данных о том, какой-либо определенный фосфат-связывающий препарат значимо влияет на исходы у больных.

**Доказательная база**

Систематический обзор данных о сывороточных концентрациях кальция, фосфора и ПТГ и риске смерти и ССЗ у пациентов с ХБП показал, что при повышении концентрации фосфора в крови на 1 мг/дл (0,33 ммоль/л) риск смерти возрастает на 18% (ОР 1,18; 95% ДИ 1,12-1,25).<sup>387</sup> Ассоциация между ПТГ или уровнем кальция в сыворотке и общей смертностью отсутствовала (Рисунок 19). Из 327 644 пациентов, включенных в обзор, только 16 247 не получали диализную терапию и из них только 8998 пациентов имели СКФ  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и не получали ЗПТ. У этих больных риск общей смертности при повышении уровня фосфора в крови на 1 мг/дл



Риски общей смертности, смертности от ССЗ и нефатальных сердечно-сосудистых событий указаны для повышения уровня фосфора в сыворотке крови 1 мг/дл, увеличения паратгормона в сыворотке крови на 100 пг/мл и увеличения кальция в сыворотке крови на 1 мг/дл. Когда включены данные только одной когорты, обобщающие расчеты не приводятся. ДИ – доверительный интервал.

**Рисунок 19 | Резюме оценки рисков общей смертности и смертности от ССЗ, связанной с уровнями фосфора, ПТГ и кальция сыворотки.** ПТГ – паратиреоидный гормон. Перепечатано с разрешения из: Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2011; 305(1 1): 1 1 19-1 127.<sup>387</sup> Копирайт © (2011) Американская медицинская ассоциация (American Medical Association). Все права защищены. Доступно по ссылке: [http://jama.jamanetwork.com/data/Journals/JAMA/18301/jrv15003\\_1119\\_1127.pdf](http://jama.jamanetwork.com/data/Journals/JAMA/18301/jrv15003_1119_1127.pdf)

(0,33 ммоль/л) был очень сходным (ОР 1,29; 5% ДИ 1,12-1,48). Как и у всех участников исследования, у пациентов с ХБП, не получающих ЗПТ, отсутствовала ассоциация между концентрацией кальция в сыворотке крови и общей смертностью (ОР 1,02; 95% ДИ 0,81-1,29). Данные об ассоциации уровней кальция, фосфора и ПТГ с сердечно-сосудистой смертностью были представлены только в одном из всех включенных в обзор исследований.

В исследовании MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis – Многонациональное исследование атеросклероза) ассоциации между уровнем фосфора в сыворотке и кальцификацией сосудов и клапанного аппарата сердца были изучены у 439 больных с СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Увеличение сывороточной концентрации фосфора на 1 мг/дл (0,33 ммоль/л) было ассоциировано с увеличением распростра-

ненности кальцификации коронарных артерий, грудного отдела аорты, аортального и митрального клапанов на 21% (P=0,002), 33% (P=0,001), 25% (P=0,16) и 62% (P=0,007), соответственно.<sup>388</sup> Сила ассоциации не различалась в зависимости от пола, расы или наличия/отсутствия сахарного диабета. Поправка на концентрацию ПТГ и 1,25(ОН)<sub>2</sub>D в крови также не влияла на силу ассоциации.

Всасывание фосфора в желудочно-кишечном тракте зависит от воздействия 1,25(ОН)<sub>2</sub>D, состава пищи, биодоступности фосфора и фосфат-связывающих веществ (естественных или назначаемых врачом). Источником пищевых фосфатов служат богатая белком пища, в том числе молочные продукты, мясо и рыба, а также бобы, орехи, шоколад и добавки с неорганическим фосфором, например, содержащиеся в газированных напитках. В невегетарианской западной моде-

Таблица 29 | Фосфат-связывающие препараты в рутинной клинической практике и их стоимость по категориям

Препарат	Суточная доза	Клинический опыт и доказательная база	Стоимость по категориями*
Алюминия гидроксид	1,425-2,85 г	Обширный опыт клинического применения при ХБП и ТПН, сравнительные РКИ с плацебо отсутствуют. Алюминий накапливается в костной и нервной тканях при длительном использовании, следует избегать одновременного приема кальция	1
Кальция цитрат	1,5-3 г	Ограниченные данные исследований при тХПН. Дозозависимое снижение фосфора и повышение кальция	2
Магния карбонат	0,7-1,4 г (плюс кальция карбонат 0,33-0,66 г)	Результаты краткосрочных РКИ при тХПН, реже гиперкальциемия	3
Сочетание кальция ацетата и магния карбоната	Кальция ацетат 435 мг и магния карбонат 235 мг, 3-10 табл. в сутки	Результаты краткосрочных РКИ при тХПН, реже гиперкальциемия	3
Кальция карбонат	3-6 г	Обширный опыт клинического применения при ХБП и ТПН, ограниченное число сравнительных РКИ с плацебо. Дозо-зависимое снижение фосфора и повышение кальция	4
Кальция ацетат	3-6 г	Обширный опыт клинического применения при ТПН, данные сравнительных РКИ с другими биндерами. Дозозависимое снижение фосфора и повышение кальция, но в меньшей степени, чем для кальция карбоната	4
Лантана карбонат	3 г	Многочисленные данные проспективных когортных исследований, данные сравнительных РКИ с другими ФСП. Возможно накопление в костной и других тканях. Следует избегать одновременного приема кальция	5
Севеламера гидрохлорид	4,8-9,6 г	Многочисленные данные проспективных когортных исследований при ТПН, данные сравнительных РКИ с другими ФСП; суррогатные исходы и исходы у больных, следует избегать одновременного приема кальция	6
Севеламера карбонат	4,8-9,6 г	Данные сравнительных РКИ с другими ФСП, исследования сравнения эквивалентности с севеламера гидрохлоридом, следует избегать одновременного приема кальция	6

Сокращения: РКИ – рандомизированные клинические исследования; тХПН – терминальная стадия хронической почечной недостаточности; ФСП – фосфат-связывающие препараты; ХБП – хроническая болезнь почек.

\* Средняя годовая стоимость алюминия гидрохлорида в Великобритании, например, составляет 51 £/год, что соответствует 84\$ США/год. Стоимость лантана и севеламера в Великобритании в 38-42 раза выше, а стоимость ФСП на основе кальция и магния в 5-7 раз выше, чем алюминия гидроксида (Стоимость всех препаратов приведена из прайс-листа British National Formulary 2011).

ли питания более половины поступающего с пищей фосфора приходится на животные белки. Несмотря на то, что содержание фосфора в растительных источниках выше, чем в животных, его биодоступность в отношении всасывания в желудочно-кишечном тракте ниже.<sup>389</sup> Добавки, содержащие неорганический фосфор, характеризуются наиболее высокой биодоступностью. В ряде клинических исследований подробно изучены преимущества контроля содержания фосфора и белка в пище в отношении развития вторичного гиперпаратиреоза и прогрессирования ХБП у пациентов с умеренно выраженной ХБП.<sup>390</sup> Влияние ограничения содержания фосфора в пище на костные нарушения или сосудистую кальцификацию оценивали только в нескольких исследованиях и лишь в одном изучали выживаемость. По данным *post hoc*-анализа, более строгое ограничение фосфора у боль-

ных, получающих гемодиализ, было ассоциировано с худшими показателями нутритивного статуса и большей потребностью в дополнительной нутритивной поддержке.<sup>391</sup> Наблюдалась ступенчатая тенденция к улучшению выживаемости при менее строгом ограничении содержания фосфора, которая достигла статистической значимости у пациентов, получавших 1001-2000 мг/сут, и тех, кто вообще не имел ограничений по фосфору. В результате возникли опасения о развитии белково-энергетической недостаточности при ограничении содержания фосфора в пище. Таким образом, методы, с помощью которых достигается ограничение фосфора, имеют большое значение.

В Таблице 29 представлено детальное сравнение относительной стоимости фосфат-связывающих препаратов (ФСП), в настоящее время используемых в клинических условиях, и эффективность

которых была продемонстрирована в наблюдательных исследованиях или клинических испытаниях. Данные, касающиеся сравнения исходов у больных (таких как смертность), не представлены.

Существует ряд доступных ФСП, которые перечислены в таблице в порядке относительной стоимости, с учетом того, что и доступность, и стоимость зависят от страны и временного периода.

В Кокрановском мета-анализе, включавшем 60 РКИ или квази-РКИ (7631 участников), оценивали влияние различных ФСП у взрослых пациентов с ХБП.<sup>392</sup> Авторы пришли к выводу, что все доступные ФСП снижают сывороточную концентрацию фосфора в сравнении с плацебо, но при этом полученные к настоящему времени данные не позволяют определить превосходство современных не содержащих кальций ФСП в отношении таких исходов у больных, как общая смертность и сердечно-сосудистые конечные точки при ХБП.

### Международная актуальность

Доступность различных фосфат-связывающих препаратов в мире различна. Следовательно, рекомендации относительно определенных препаратов в контексте этих положений дать невозможно. Точно также, уровень потребления фосфора с пищей различается в разных странах мира, что делает эту проблему более или менее значимой в разных территориях. Измерение концентрации специфических гормонов (ПТГ, витамина D) на данный момент стоит дорого и может не дать достаточно информации, чтобы оправдать затраты.

### Значение для клинической практики и общественной политики

Существующие данные поддерживают профилактику развития гиперфосфатемии и ассоциированного вторичного гиперпаратиреоза при ХБП. При отсутствии гиперкальциемии нет показаний к назначению бескальциевых фосфат-связывающих препаратов, которые менее рентабельны, чем препараты на основе кальция. Имеющихся данных недостаточно, чтобы можно было дать рекомендации по целевым уровням кальция или ПТГ в крови, достижение которых позволит добиться снижения смертности или частоты развития ССЗ у пациентов с додиализными стадиями ХБП. Оценка вариабельности уровней ПТГ и витамина D по-прежнему представляет проблему, и эта проблема выходит за рамки данного руководства. Практическим врачам и организаторам здравоохранения мы советуем учитывать это при разработке целей лечения или пороговых значений для начала терапии.

### Области, в которых существуют противоречия, неопределенность или не достигнут консенсус

Как обсуждалось выше, данные, касающиеся уровня лабораторных показателей, при которых следует начинать терапию, видов вмешательств и целевых значений остаются неоднозначными. Следовательно,

рекомендации по терапии также остаются спорными, а практическое применение варьирует в зависимости от региона и доступных ресурсов. В настоящее время прагматический подход состоит в оценке возможной корреляции симптомов с уровнями показателей в крови и анализе отклонений лабораторных показателей в этом контексте. Неспециалистам следует обратиться к местным экспертам для получения советов по конкретным пациентам.

На момент написания рекомендаций по ХБП рекомендации KDIGO по этой проблеме не были подвергнуты пересмотру. Мы попытались сопоставить современные представления с опубликованными рекомендациями, предназначенными для популяций без ХБП.

### Разъяснение спорных вопросов и ключевые положения

Необходимы клинические исследования, сравнивающие с плацебо такие методы лечения как заместительная терапия витамином D, ограничение содержания в пище фосфора, применение фосфат-связывающих препаратов и кальцимитетиков, чтобы оценить такие исходы как смертность и ССЗ у пациентов с ХБП.

Определение уровня витамина D – спорное и дорогое исследование, поэтому здесь оно не поддерживается.

### Дополнительное назначение витамина D и бисфосфонатов у пациентов с ХБП

**3.3.5: Для снижения повышенной концентрации ПТГ у пациентов с ХБП, не получающих диализ, мы предлагаем не назначать в рутинной практике препараты витамина D или его аналоги при отсутствии подозреваемой или подтвержденной недостаточности витамина D. (2B)**

### ОБОСНОВАНИЕ

Это положение призвано подчеркнуть отсутствие надежных данных в поддержку как измерения, так и лечения недостаточности витамина D в популяции пациентов с додиализными стадиями ХБП. В нем клиницистам рекомендуется более полно оценивать конкретную ситуацию. Согласно международному определению недостаточность витамина D диагностируют при концентрации витамина D в крови <20 нг/мл (<50 нмоль/л). Снижение уровня 25(ОН)D часто встречается у пациентов с додиализными стадиями ХБП; концентрация <15 нг/мл (<37 нмоль/л) наблюдаются как минимум у 12-15% пациентов с ХБП, и более распространена при более низких уровнях СКФ, у госпитализированных пациентов и у лиц, относящихся к крайним возрастным группам и определенным расам. Дефицит 25(ОН)D характеризуется повышенным риском переломов и ассоциирован с повышением смертности. При прогрессировании ХБП уровень 1,25(ОН)<sub>2</sub>D постепенно снижается и тесно

связан с увеличением концентрации ПТГ. У лиц с дефицитом витамина D его дополнительное назначение приводит к увеличению МПК и мышечной силы, снижает риск переломов и падений, а также концентрацию ПТГ. Показано, что при отсутствии дефицита лечение препаратами витамина D и его аналогами не оказывает положительного влияния ни на смертность, ни развитие сердечно-сосудистых исходов.

### Доказательная база

Существует большое количество данных, подтверждающих, что дефицит 25(OH)D в общей популяции и в популяции пациентов с ХБП,<sup>367,393</sup> по-видимому, является многофакторным. Кроме дефицита 25(OH)D, при снижении СКФ было отмечено прогрессирующее повышение распространенности дефицита 1,25(OH)<sub>2</sub>D, возникающего раньше, чем дефицит 25(OH)D (Рисунок 20).

Отсутствие взаимосвязи между уровнями 25(OH)D и 1,25(OH)<sub>2</sub>D было очевидно, но отмечалась сильная ассоциация между дефицитом 1,25(OH)<sub>2</sub>D и концентрацией ПТГ. Стоит отдельно отметить, что при СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> повышение Ал/Кр в моче было ассоциировано со снижением уровня 1,25(OH)<sub>2</sub>D.

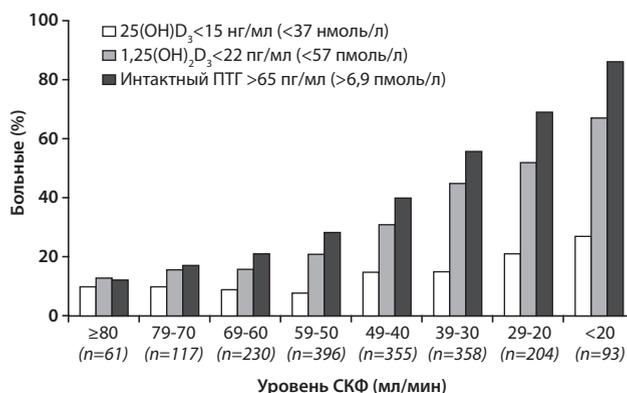
Потенциальное значение дефицита этих веществ было проиллюстрировано в ряде исследований, посвященных изучению взаимосвязи между низкими уровнями 25(OH)D и 1,25(OH)<sub>2</sub>D и общей смертностью и смертностью от ССЗ в разных когортах.<sup>393,394</sup>

Несмотря на ассоциации со смертностью, систематический обзор опубликованных к настоящему времени данных о дополнительном назначении витамина D пациентам с додиализными стадиями ХБП, показал только улучшение биохимических конечных точек. В ряде публикаций<sup>395,396</sup> была сделана попытка обобщить эффективность терапии витамином D в отношении биохимических, костных, сердечно-сосудистых исходов и смертности у пациентов с додиализными стадиями ХБП. Обнаружено, что ни состав, ни путь или схема введения препаратов витамина D не влияют на риск смерти или потребность в диализной терапии, хотя препараты витамина D значительно снижали концентрацию ПТГ в крови. Ни в одном из этих исследований не оценивали исходы, связанные с ССЗ, поражением костей или смертностью.

### Международная актуальность

Значение дефицита витамина D изучалось как в общей популяции, так и в популяции лиц с ХБП. В зависимости от культурных особенностей и факторов окружающей среды были идентифицированы определенные популяции с более высоким риском развития дефицита витамина D; по существующим оценкам, распространенность дефицита витамина D в мире варьирует от 25% до 60%. Популяции с ХБП на территориях высокого риска могут быть более уязвимыми. Взаимосвязь между снижением функции почек и нарастанием дефицита витамина D неизвестна.

Распространенность дефицита 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> и 25(OH)D<sub>3</sub> и уровень интактного ПТГ в зависимости от СКФ



**Рисунок 20 | Распространенность дефицита 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, 25(OH)D<sub>3</sub> и вторичного гиперпаратиреоза по интервалам уровней СКФ.** ПТГ – паратиреоидный гормон; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; Печатается с изменениями, с разрешения издательства Macmillan Publishers Ltd: *Kidney International*. Levin A, Bakris GL, Molitch M, et al.<sup>367</sup> Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007;71: 31-38; доступно по ссылке: <http://www.nature.com/ki/journal/v71/n1/pdf/5002009a.pdf>

### Значение для клинической практики и общественной политики

Дополнительная терапия витамином D улучшает биохимические конечные точки практически в той же степени, что и активные аналоги витамина D, но при более низкой стоимости и меньшем количестве побочных эффектов. Определение уровня 25(OH)D в крови – дорогостоящий метод, и все что требуется в популяции пациентов с ХБП и дефицитом витамина D, это простое восполнение дефицита витамина D, по крайней мере, до получения новых доказательств. Нет необходимости определять уровень витамина D в общей практике, кроме как в образовательных или научно-исследовательских целях.

### Области, в которых существуют противоречия, неопределенность или не достигнут консенсус

Соответствующие дозы и состав препаратов витамина D, целевые уровни для начала терапии, частота, путь введения и безопасность при различной тяжести ХБП требуют уточнения.

### 3.3.6: Мы предлагаем не назначать бисфосфонаты пациентам с СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (категории СКФ C4-C5) без строгих клинических показаний. (2B)

### ОБОСНОВАНИЕ

Соотношение риск/польза для бисфосфонатов в популяции ХБП изучено недостаточно хорошо. Показания к назначению бисфосфонатов включают остеопороз, кортикостероидную

Таблица 30 | Обобщенные данные по применению бисфосфонатов при ХБП

Препарат	Показания	Доза, кратность и путь введения	Специальные рекомендации при ХБП и комментарии по клиническим исследованиям
Алендронат	Постменопаузный остеопороз Применение ГКС	10 мг/сут, внутрь 70 мг/нед, внутрь	СКФ <35 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> : не рекомендуется Отсутствуют сообщения о нежелательных явлениях, специфичных для ХБП
Клодронат	Поражение костей при злокачественных новообразованиях	1,6-3,2 г/сут, внутрь	СКФ <10 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> : противопоказан СКФ 10-30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> : снизить дозу на 50%
Этидронат	Постменопаузный остеопороз Применение ГКС Болезнь Педжета	400 мг/сут 14 дней, внутрь 5-10 мг/кг/сут до 6 мес	Незначительное снижение функции почек: снизить дозу Умеренное или тяжелое нарушение функции почек: избегать применения Данные о применении при ХБП отсутствуют
Ибандронат	Поражение костей при злокачественных новообразованиях Постменопаузный остеопороз	150 мг раз в месяц, внутрь 3 мг каждые 3 мес, в/в	СКФ <30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> : не рекомендуется Отсутствуют сообщения о нежелательных явлениях, специфичных для ХБП
Памидронат	Поражение костей при злокачественных новообразованиях Болезнь Педжета	15-60 мг однократно, в/в 30 мг в нед. в течение 6 мес, в/в	СКФ <30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> : избегать применения Сообщалось о развитии ОПП
Ризедронат	Постменопаузный остеопороз Применение ГКС Болезнь Педжета	5 мг/сут, внутрь 35 мг/нед., внутрь	СКФ <30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> : противопоказан Отсутствуют сообщения о нежелательных явлениях, специфичных для ХБП
Тилудронат	Болезнь Педжета	400 мг/сут в течение 3 мес	КлКр <30 мл/мин: противопоказан Данные о применении при ХБП отсутствуют
Золедронат	Поражение костей при злокачественных новообразованиях Постменопаузный остеопороз Болезнь Педжета	4-5 мг однократно, в/в	СКФ <30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> : избегать применения СКФ <60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> : ступенчатое снижение дозы Данные о применении при ХБП отсутствуют, сообщалось о развитии ОПП у пациентов без ХБП

Сокращения: КлКр – клиренс креатинина; в/в – внутривенно; ОПП – острое повреждение почек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ХБП – хроническая болезнь почек.

терапию, злокачественные заболевания и болезнь Педжета. У пациентов с ХБП и категориями СКФ >60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> с остеопорозом и/или высоким риском переломов, а также у пациентов с СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> с нормальным уровнем ПТГ, остеопорозом и/или высоким риском переломов лечение должно быть таким же как и в общей популяции (хотя может потребоваться изменение дозы, см. Таблицу 30).

У пациентов с ХБП и более низкими категориями СКФ (<30-35 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) правильно диагностировать остеопороз становится все сложнее, и до обсуждения терапии бисфосфонатами необходимо исключить другие формы почечной остеодистрофии, требующие альтернативных подходов к лечению. У пациентов с адинамической болезнью кости, вероятность которой возрастает при низких категориях СКФ, нет доказательств вреда или пользы бисфосфонатов в отношении прочности кости или сосудистой кальцификации.

### Доказательная база

Бисфосфонаты увеличивают МПК, снижают метаболизм костной ткани и риск переломов, связанных с хрупкостью костей. Биодоступность внутривенных форм бисфосфонатов составляет 100%, а пероральных – только 1-5%. Примерно 50-80% доступного бисфосфоната захватывается костью, а оставшиеся 20-50% экскретируются с мочой в неизменном виде. Несмотря на то, что бисфосфонаты при приеме внутрь не оказывали неблагоприятного влияния на функцию почек у лиц с выраженным снижением СКФ (до 15мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), в *post hoc*-анализе результатов клинического исследования их безопасность и эффективность при СКФ ниже 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> не были достаточно подтверждены, а с внутривенным введением бисфосфонатов была связана нефротоксичность, особенно при большой скорости инфузии (Таблица 30).<sup>9,397,398</sup> Таким образом, исходя из соображений безопасности для пациентов, данная рекомендация призвана ограничить применение этих препаратов у лиц с нарушением функции почек.

**Международная актуальность**

Учитывая различия в стоимости и клиническом применении, использование бисфосфонатов в мире различается. Следовательно, это положение может быть менее применимо в отдельных странах и регионах.

**Значение для клинической практики и общественной политики**

Учитывая широкое применение бисфосфонатов в развитых странах, особенно у женщин пожилого возраста, у которых также есть вероятность некоторого нарушения функции почек, отказ от использования бисфосфонатов с этой группе может представлять проблему. Необходимо мониторировать клиническое применение и иметь представление о результатах внедрения этой рекомендации в крупных популяциях, которые могут извлечь или же не извлечь пользу из применения этих препаратов.

**Области, в которых существуют противоречия, неопределенность или не достигнут консенсус**

Несмотря на эти сомнения, данные, полученные на уровне первичного звена оказания медицинской помощи в США, свидетельствуют, что бисфосфонаты часто назначаются пациентам с ХБП. Даже в подгруппе пациентов с СКФ  $<30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> использование бисфосфонатов было не менее частым, чем в популяции без ХБП.<sup>399</sup> В этом исследовании у пациентов с ХБП вероятность получения бисфосфонатов была почти в 7 раз выше, чем вероятность получения активных метаболитов витамина D. Схожая неопределенность в отношении эффективности и безопасности такой терапии у пациентов с ХБП была продемонстрирована в британском исследовании, включавшем пациентов, наблюдавшихся в нефрологических центрах.<sup>400</sup> У половины больных, которым назначали бисфосфонаты, СКФ была  $<30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и в то же время не менее 50% больных с более высокой СКФ и подтвержденным остеопорозом не получали терапию бисфосфонатами.

**Разъяснение спорных вопросов и ключевые положения**

Необходимы дальнейшие исследования, чтобы оценить, будут ли бисфосфонаты за счет снижения метаболизма в костной ткани у лиц с исходно низким костным метаболизмом оказывать положительное или отрицательное воздействие на костную ткань и кальцификацию сосудов или нет.

**3.4: АЦИДОЗ**

Распространенность и тяжесть метаболического ацидоза у пациентов с ХБП прогрессивно возрастает по мере снижения СКФ (Таблица 27).

Адаптивные изменения экскреции кислот почками сначала предотвращают снижение концентрации

бикарбоната в сыворотке крови, но как только СКФ становится  $<40$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, как правило развивается метаболический ацидоз.

**3.4.1: Для поддержания сывороточного бикарбоната в пределах нормальных значений мы предлагаем у пациентов с ХБП и концентрацией бикарбоната в сыворотке крови  $<22$  ммоль/л проводить лечение с применением бикарбоната внутрь (при отсутствии противопоказаний). (2B)**

**ОБОСНОВАНИЕ**

Концентрация бикарбоната в сыворотке крови ниже 22 ммоль/л ассоциирована с повышенным риском прогрессирования ХБП и смерти. Напротив, повышение уровня бикарбоната в крови более 32 ммоль/л ассоциировано с повышением риска смерти независимо от состояния функции почек. Небольшие исследования дополнительного назначения щелочных средств показали замедление скорости прогрессирования ХБП и улучшение нутритивного статуса у пациентов с ХБП. Таким образом, это положение призвано подчеркнуть потенциальные преимущества дополнительного назначения бикарбоната внутрь для поддержания концентрации бикарбоната в крови в нормальных пределах, но формулировка «предлагаем» в этом положении отражает отсутствие надежной доказательной базы в поддержку этой рекомендации.

**Доказательная база**

Хронический метаболический ацидоз ассоциирован с повышением катаболизма белков, уремическим поражением костей, потерей мышечной массы, хроническим воспалением, нарушением обмена глюкозы, нарушением сердечной функции, прогрессированием ХБП и повышенной смертностью.<sup>401-410</sup> Предположение о благотворном воздействии коррекции ацидоза впервые было высказано Richard Bright<sup>411</sup> и было с энтузиазмом воспринято Arthur Osman,<sup>313</sup> а позднее исследовано Lyon et al. Lyon предпринял что-то вроде перекрестного исследования по применению бикарбоната у 17 больных с умеренно выраженной почечной недостаточностью и пришел к выводу, что назначение щелочных средств может способствовать сохранению функции почек.<sup>313</sup> Rustom et al. отметили у 11 пациентов с незначительно/умеренно выраженным нарушением функции почек (средняя СКФ по клиренсу <sup>51</sup>Хр-ЭДТА,  $46,2 \pm 6,0$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и протеинурией ( $3,2 \pm 0,8$  г/сут) снижение как катаболизма в проксимальных почечных канальцах, так и концентрации маркеров канальцевого повреждения после приема внутрь NaHCO<sub>3</sub>.<sup>414</sup> Они предположили, что пероральный прием бикарбоната натрия позволит защитить проксимальные почечные канальцы и замедлить прогрессирование поражения почек. Mathur et al. рандомизировали 40 пациентов с незначительно или умеренно выраженной ХБП в группы

перорального приема бикарбоната (1,2 мэкв/кг массы тела) или плацебо, проводили лечение в течение 3-х месяцев и предположили, что коррекция метаболического ацидоза значительно замедляет прирост мочевины в крови.<sup>415</sup> В более крупном исследовании рандомизировали 134 взрослых пациента с умеренно выраженной и тяжелой ХБП (КлКр 15-30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и уровнем бикарбоната в сыворотке 16-20 ммоль/л либо на дополнительный прием бикарбоната натрия внутрь (1,82±0,80 г/сут), либо на стандартную терапию в течение 2-х лет.<sup>416</sup> Первичными конечными точками были скорость снижения функции почек, доля пациентов с быстрым снижением функции почек (>3 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год) и развитие тХПН (КлКр <10 мл/мин [ $<0,17$  мл/сек]). Вторичными конечными точками были ППБ, нормализация белкового азота, уровень альбумина в сыворотке крови и окружность мышц в средней трети плеча. В группе терапии бикарбонатом уровень бикарбоната в сыворотке значимо возрастал, но, несмотря на нагрузку натрием, у этих больных различий в уровне АД, потребности в антигипертензивных средств и петлевых диуретиков или частоте госпитализации по поводу сердечной недостаточности по сравнению с контрольной группой не отмечено. Скорость снижения КлКр в группе бикарбоната значительно замедлялась по сравнению с контролем (5,93 против 1,88 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>,  $P<0,0001$ ), быстрое прогрессирование наблюдалось реже (9% против 45%, ОР 0,15; 95% ДИ 0,06-0,4;  $P<0,0001$ ), и у меньшего количества больных развивалась тХПН (6,5% против 33%, ОР 0,13; 95% ДИ 0,04-0,40;  $P<0,001$ ). На фоне дополнительного приема бикарбоната также значительно улучшались показатели нутритивного статуса. В нерандомизированном исследовании сравнивали влияние перорального приема цитрата натрия (в дозе, эквивалентной 1 ммоль/кг бикарбоната в сутки) течение 2 лет у 30 пациентов с гипертонической нефропатией и у 29 лиц из контрольной группы.<sup>417</sup> Статистически значимых различий исходных демографических показателей, систолического АД, уровня бикарбоната в венозной крови или показателей функции почек между этими двумя группами не было. Все больные во время исследования получали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, и в течение 6-месячного вводного периода до начала исследования АД контролировалось на одинаковом уровне в обеих группах. После 24 месяцев лечения у пациентов, получавших цитрат натрия внутрь, уровень экскреции эндотелина-1 и N-ацетил-p-D-глюкозаминидазы с мочой был значительно ниже, а снижение СКФ существенно замедлялось по сравнению с контрольной группой.

#### Международная актуальность

Дополнительное назначение щелочных препаратов представляется весьма перспективным, недорогим и высокоэффективным методом дополнительной

терапии у пациентов с ХБП, доступным во всех популяциях. Сведения о распространенности ацидоза в разных популяциях и странах мира отсутствуют.

#### Значение для клинической практики и общественной политики

Применение натрия бикарбоната или кальция карбоната как источника щелочных оснований не представляет финансовых затруднений для практического здравоохранения в большинстве стран.

#### Области, в которых существуют противоречия, неопределенность или не достигнут консенсус

Назначение пациентам с ХБП бикарбоната натрия или цитрата натрия может вызывать беспокойство в связи с дополнительной нагрузкой натрием. Перекрестное исследование по применению бикарбоната натрия в дозе 200 ммоль/сут (17 г/сут) по сравнению с хлоридом натрия в дозе 200 ммоль/сут (12 г/сут) у 10 пациентов с тяжелой ХБП (КлКр 2,5-16,8 мл/мин [0,04-0,28 мл/с]) на фоне резкого ограничения приема соли с пищей показало, что хлорид натрия, вызывает увеличение веса и повышение АД, а бикарбонат натрия не дает таких осложнений.<sup>418</sup> Последующее изучение отдаленных результатов свидетельствовало, что если резкое ограничение приема хлорида натрия внутрь переносимо, то с целью сохранения баланса натрия, прием бикарбоната натрия внутрь следует сочетать с ограничением потребления хлорида натрия.<sup>419</sup> Учитывая отсутствие крупных и продолжительных исследований, многие все еще не убеждены, что это обоснованная рекомендация и считают этот вопрос спорным. Мы все-таки сочли возможным ознакомить клиницистов с этими противоречиями, а не умолчать о данной проблеме.

#### ОТКАЗ ОТ ОТВЕТСТВЕННОСТИ

Поскольку издателями, редакцией и ISN были предприняты все возможные усилия, чтобы избежать появления на страницах журнала неточных или вводящих в заблуждение данных, мнений или заявлений, они ясно декларируют, что данные и мнения, содержащиеся в статьях и рекламных материалах, находятся полностью в сфере ответственности авторов, владельцев авторских прав или рекламодателей. Соответственно, издатели и ISN, редакция и их заказчики, служащие и агенты не несут никакой ответственности за какие бы то ни было последствия любых таких неточных или вводящих в заблуждение данных, мнений или заявлений. И хотя были предприняты все усилия для того, чтобы дозы лекарств и другие количественные величины, приведенные в этом тексте, были представлены аккуратно, читателям при использовании новых методов и техник применения лекарственных препаратов, описанных в этом журнале, рекомендуется пользоваться ими только вместе с собственными публикациями производителей препаратов.

## Глава 4: Другие осложнения ХБП: ССЗ, дозирование лекарственных средств, безопасность пациентов, инфекции, госпитализации и оговорки, касающиеся диагностики осложнений ХБП

В этом разделе рассматривается ряд важных проблем, которые влияют на исходы у пациентов с ХБП. В частности, обсуждаются ССЗ, интерпретация результатов исследований по диагностике ССЗ, инфекции, вакцинация, госпитализации, медикаментозная терапия и безопасность пациентов. Этот раздел предназначен в помощь практическому врачу при учете специфических нюансов, связанных с исследованиями и назначением лекарственных препаратов пациентам с ХБП, а также служит для предупреждения всех клиницистов о том, что многие широко распространенные методы исследования, возможно, могут оказаться не столь полезны для диагностики или оценки результатов терапии у пациентов с ХБП. Полный анализ всех методов исследования в отношении их чувствительности и специфичности в разных группах пациентов с ХБП выходит за рамки данного руководства и обзора доказательств, но в будущем это может быть полезным направлением исследований.

### 4.1: ХБП и ССЗ

В популяционных исследованиях продемонстрировано увеличение риска общей и сердечно-сосудистой смертности при снижении СКФ  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или при альбуминурии. Это не может быть объяснено только за счет традиционных факторов риска. Существуют специфические для ХБП факторы риска, ассоциированные с далеко зашедшей ХБП, которые обуславливают высокую заболеваемость и смертность даже у лиц молодого возраста. У пациентов с ХБП вероятность развития сердечно-сосудистых событий выше, чем вероятность прогрессирования до тХПН, у них хуже прогноз, выше летальность после острого инфаркта миокарда (ИМ) и выше риск рецидива ИМ, сердечной недостаточности и внезапной сердечной смерти. Воздействия на модифицируемые факторы сердечно-сосудистого риска, например, коррекция АД и контроль сахарного диабета, замедляют также и прогрессирование ХБП.

**4.1.1: Мы рекомендуем рассматривать всех пациентов с ХБП как лиц с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. (1A)**

#### ОБОСНОВАНИЕ

Это положение сформулировано таким образом, чтобы отразить сильные и независимые ассоциации между категориями СКФ и альбуминурии и риском ССЗ

у пациентов с ХБП, и оно применимо как у взрослых, так и у детей.

#### Доказательная база

Крупные когортные исследования продемонстрировали сильную и независимую связь между ССЗ (острым коронарным синдромом [ОКС], инсультом, сердечной недостаточностью и внезапной сердечной смертью) и ХБП, классифицируемой по категории рСКФ (после поправки на известные факторы риска ССЗ, наличие ССЗ в анамнезе и протеинурию). У пациентов с рСКФ 45-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> риск возрастал на 43%, а у пациентов с рСКФ ниже 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – на 343%.<sup>58</sup> Несмотря на то, что у больных с СКФ категории С5 (СКФ  $<15$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) имеется наиболее высокий риск сердечно-сосудистых событий, частота таких событий будет выше у лиц с СКФ категории С3а-С3b (СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) из-за гораздо большей распространенности этих категорий.<sup>420</sup> У пациентов с ХБП сердечно-сосудистые осложнения возникают в более молодом возрасте, свидетельствуя о том, что ХБП способствует ускоренному развитию ССЗ.<sup>421</sup> Прогноз после острого события зависит от уровня СКФ; при СКФ ниже 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> наблюдается значительное повышение летальности.<sup>422-424</sup>

Альбуминурия ассоциирована с длительностью и тяжестью АГ, неблагоприятным липидным профилем (повышением уровня общего холестерина, триглицеридов и липопротеинов(а) и снижением ХС-ЛПВП),<sup>425</sup> а также нарушениями свертывания крови. При высоком уровне протеинурии, независимо от уровня рСКФ, повышается риск смертности и развития ИМ.<sup>426</sup> Во многих исследованиях продемонстрирована независимая от функции почек ассоциация между даже небольшой альбуминурией и повышением риска ССЗ у больных СД, популяционные исследования с участием лиц без сахарного диабета подтвердили, что даже небольшая альбуминурия ассоциирована с повышенным риском ССЗ. В исследовании Third Copenhagen study (Третье Копенгагенское исследование) у больных с микроальбуминурией риск ишемической болезни сердца (ИБС) возрастал независимо от возраста, пола, функции почек, наличия СД, АГ и уровня липидов в крови.<sup>427</sup> Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium (Консорциум по прогнозу хронической болезни почек) продемонстрировал, что в когорте пациентов, наблюдающихся у врачей общей практики, отмечалось повышение смертности от ССЗ при Ал/Кр более 30 мг/г

(3 мг/ммоль).<sup>4</sup> Анализ данных исследования HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation – Исследование по профилактике сердечных исходов) показал, что любой уровень альбуминурии является фактором риска развития сердечно-сосудистых событий у лиц с диабетом и без него.<sup>428</sup> Отсутствие порогового значения альбуминурии, определяющего сердечный риск, было также подтверждено у пациентов с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) в исследованиях HUNT 2<sup>429</sup> и LIFE (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension – Применение лозартана для снижения вероятности достижения конечных точек при артериальной гипертензии).<sup>430</sup> Альбуминурия и снижение рСКФ были синергическими факторами риска смерти от ССЗ в исследовании HUNT2, а использование одновременно критериев Ал/Кр и рСКФ улучшало стратификацию риска ССЗ во всех возрастных категориях и особенно у лиц в возрасте  $\geq 70$  лет.<sup>429</sup>

В исследовании MDRD в когорте пациентов с категориями СКФ С3а-С4 (СКФ 15-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) обнаружена сильная ассоциация между уровнем цистатина С и общей смертностью и смертностью от ССЗ, особенно у лиц пожилого возраста.<sup>431</sup> Анализ данных исследований MESA и CHS (Cardiovascular Health Study – Исследование сердечно-сосудистого здоровья) показал, что наихудший прогноз в отношении развития ССЗ, сердечной недостаточности и прогрессирования ХБП оказался у пациентов с ХБП, диагностированной по формуле, основанной на уровне цистатина С.<sup>432</sup>

ГЛЖ часто встречается при ХБП, является признаком поражения органа-мишени и ассоциирована с повышением сердечно-сосудистой смертности при ХБП.<sup>360</sup> Кроме того, важно учитывать значение связанных с ХБП специфических факторов риска, особенно у пациентов с более тяжелой ХБП (СКФ  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и, по возможности, корректировать их. Считается, что анемия играет особую роль в раннем развитии ССЗ у пациентов с ХБП. Хотя лечение анемии ассоциировано с улучшением общего состояния и повышением толерантности к физическим нагрузкам, результаты нескольких РКИ, посвященных коррекции анемии, свидетельствуют о нецелесообразности полной коррекции анемии у больных со снижением СКФ ( $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Мета-анализ 9-ти РКИ, сравнивающих различные целевые уровни Hb, свидетельствовал об увеличении смертности и ухудшении контроля АД при более высоких целевых значениях Hb независимо от категории СКФ.<sup>433,434</sup> У больных с исходной ГЛЖ (признаком поражения органа-мишени), частота которой в когорте исследования CREATE (Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin Beta Trial – Снижение сердечно-сосудистого риска при ранней коррекции анемии эпоэтином бета) достигала 47%, сердечно-сосудистые исходы были значимо хуже при достижении высоких целевых значений Hb на фоне терапии.<sup>435</sup>

В исследовании SEEK (Study for the Evaluation of Early Kidney disease – Выявление заболеваний почек на ранней стадии) было обнаружено, что нарушения минерального обмена со снижением уровней 1,25-дигидроксивитамина D и ПТГ наблюдались уже на ранней стадии ХБП, однако уровни кальция и фосфора в крови, как правило, оставались в пределах нормы, пока рСКФ не снижалась до  $< 40$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.<sup>367</sup> Ассоциация между повышением уровня фосфора в крови и смертностью от ССЗ была продемонстрирована в проспективном исследовании пациентов с ХБП, и это также считали ассоциированным со снижением уровня витамина D.<sup>436</sup>

### Педиатрические аспекты

Хотя большинство данных и доказательств, касающихся высокого риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в популяции детей с заболеваниями почек, получены у детей с тХПН (получающих диализ или перенесших трансплантацию),<sup>437-440</sup> признается, что многие, если не все факторы, ответственные за такие исходы, появятся на более ранних стадиях ХБП. Фактически, современные рекомендации American Heart Association (Американской ассоциации сердца) по снижению риска ССЗ у детей, относят детей с ХБП в категорию наиболее высокого риска.<sup>441</sup>

В подгрупповом анализе исследования SKiD Wilson et al.<sup>442</sup> обнаружили крайне высокую распространенность четырех традиционных факторов риска развития ССЗ (АГ, дислипидемии, нарушения обмена глюкозы и ожирения) в когорте, состоящей из 586 детей с незначительно и умеренно выраженной ХБП, диагностированной на основании результатов измерения СКФ с помощью йогексола. В этом поперечном исследовании у 250 детей (у которых наличествовали данные по всем исследуемым переменным) медиана СКФ составила 45,2 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (ИКР 34,6-58,2), распространенность АГ – 46%, дислипидемии – 44%, нарушений обмена глюкозы – 21% и ожирения – 15%. Отмечалась высокая частота гипертриглицеридемии (в 33% случаев). В общей сложности только у 26% детей в группе отсутствовали факторы риска, у 39% присутствовал как минимум один фактор риска, у 22% – два, у 11% – три и у 2% обнаруживались все четыре фактора риска. Распространенность всех этих факторов оставалась повышенной даже когда исследуемая популяция была ограничена группой худых пациентов (ИМТ  $< 85$ -го перцентиля). В этой группе по-прежнему присутствовали два или три фактора риска ССЗ: у 20% и 2% детей, соответственно. Даже среди худых пациентов у 12% были обнаружены нарушения метаболизма глюкозы. Наконец, при многофакторном регрессионном анализе было показано, что гломерулярное заболевание как причина ХБП и наличие протеинурии нефротического уровня были ассоциированы со значительным увеличением вероятности факторов риска ССЗ:

1,96 (95% ДИ 1,04-3,72) и 2,04 (95% ДИ 0,94-4,43), соответственно.

Кроме того, хорошо известно, что толщина комплекса интима-медиа сонных артерий и скорость пульсовой волны, которые являются потенциальными суррогатными показателями сосудистого поражения у детей, могут увеличиваться в педиатрической популяции с ХБП.<sup>443,444</sup>

Более подробно патофизиология и многокомпонентность ССЗ в популяции детей с ХБП обсуждается в двух последних обзорах Mitsnefes и Shroff et al.<sup>446</sup> В обеих публикациях рассматривается и обсуждается патофизиология как традиционных, так и связанных с ХБП факторов риска развития ССЗ, наблюдающихся в этой популяции.

**4.1.2: Мы рекомендуем, чтобы характер лечения, проводимого по поводу ишемической болезни сердца пациентам с ХБП, не был ограничен в связи с наличием у них ХБП. (1A)**

**4.1.3: Мы предлагаем назначать антиагреганты взрослым пациентам с ХБП и риском атеросклеротических осложнений (при отсутствии повышенного риска кровотечений, который быть сопоставлен с возможными преимуществами в отношении ССЗ). (2B)**

## ОБОСНОВАНИЕ

Эти положения призваны отразить рост доказательной базы, свидетельствующей о том, что у пациентов с ХБП терапия, направленная на традиционные факторы риска, оказывает положительное воздействие, и что у них заранее отказываться от общепринятых исследований и методов лечения или модифицировать таковые. В связи с тем, что популяция пациентов с ХБП изучена недостаточно, но, по всей видимости, эти больные так или иначе входили в крупные популяционные исследования, обоснование для модификации факторов риска такое же, как и в общей популяции. Модификация факторов риска включает:

1. Отказ от курения.
2. Физические нагрузки.
3. Снижение веса до оптимального целевого значения.
4. Модификацию липидного спектра, учитывая, что снижение риска, ассоциированное с терапией статинами у взрослых пациентов с ХБП, относительно постоянно в широком диапазоне исходных уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП).
5. Оптимальный контроль сахарного диабета ( $HbA_{1c} < 7\%$  [53 ммоль/моль]).
6. Оптимальный контроль АД на уровне  $< 140/90$  мм рт.ст. или  $< 130$  мм рт.ст. у лиц с ХБП и с учетом степени протеинурии (см. рекомендации 3.1.4 и 3.1.5).
7. Назначение аспирина с целью вторичной, но не первичной профилактики.

8. Коррекция анемии в соответствии с индивидуальными целевыми значениями (см. *Клинические практические рекомендации KDIGO по коррекции анемии при ХБП*<sup>11</sup>).

## Доказательная база

Принимая во внимание взаимосвязь между сердечной функцией, перфузией почек, атеросклерозом и гломерулосклерозом, поддержание здоровья сердечно-сосудистой системы, в конечном счете, влияет на «здоровье почек». Подробное описание этих сложных биологических механизмов выходит за рамки данных рекомендаций, но ссылки на него можно найти в списке использованной литературы.

Имеются доказательства, что в общей популяции отказ от курения ассоциирован со снижением риска ССЗ. В отношении ХБП имеются доказательства, что курение ассоциировано с прогрессированием поражения почек, хотя специфических данных в поддержку отказа от курения для замедления прогрессирования нет.<sup>447</sup>

У пациентов с ХБП мышечная сила и аэробная активность снижены. Показано, что на додиализных стадиях ХБП физические нагрузки положительно влияют на функциональные возможности и АД.<sup>448</sup>

Снижение веса у пациентов с ХБП и ожирением позволяет замедлить прогрессирование, уменьшает протеинурию и АД.<sup>354</sup>

Исследование SHARP (Study of Heart and Renal Protection – Исследование защиты сердца и почек)<sup>449</sup> на сегодняшний день представляет собой наиболее крупное РКИ с участием пациентов с ХБП. Его результаты свидетельствуют, что липид-снижающая стратегия, включающая прием симвастина и эзетимиба в фиксированных дозах, привела к снижению частоты атеросклеротических событий по сравнению с плацебо. Исследуемая когорта состояла из пациентов в возрасте старше 40 лет с рСКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; исследование было международным и включало более 9000 участников из разных стран мира. Липид-снижающая стратегия была эффективна и безопасна. Специфические целевые уровни липидов для пациентов с ХБП установлены не были. Лечебные стратегии следует внедрять в соответствии с современными рекомендациями для популяций высокого риска.

В момент написания этого руководства *Клинические практические рекомендации KDIGO ведения дислипидемии при хронической болезни почек* находились на стадии подготовки к публикации. Вкратце, ключевые положения чернового варианта этих рекомендаций включают назначение липид-снижающих препаратов лицам в возрасте  $\geq 50$  лет с высоким риском атеросклероза независимо от уровня ЛПНП. Поскольку это руководство к моменту публикации настоящих рекомендаций еще не было завершено, заинтересованным читателям следует обратиться к окончательному документу, опубликованному в 2013 г.

Преимущества аспирина у пациентов с ХБП и АГ были продемонстрированы в *post hoc*-анализе исследования HOT (Hypertension Optimal Treatment – Оптимальная терапия артериальной гипертензии).<sup>450</sup> Jardine et al. сообщили, что на каждую тысячу пациентов с рСКФ <45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, получавших лечение в течение 3,8 лет, будет предотвращено 76 значимых сердечно-сосудистых событий и 54 летальных исхода, но возникнет 27 случаев больших кровотечений. По заключению авторов, эти существенные преимущества, по-видимому, превосходили повышенный риск больших кровотечений. Клопидогрел применяется в качестве альтернативы аспирину, но показано, что ХБП ассоциирована с увеличением реактивности тромбоцитов, и у пациентов с ХБП, СД и ССЗ наблюдается резистентность к клопидогрелю.<sup>451</sup> По данным исследования CREDO (Clopidogrel for Reduction of Events During Observation – Клопидогрел для уменьшения осложнений при исследованиях), терапия клопидогрелом при незначительно или умеренно выраженной ХБП может не оказывать тех положительных эффектов, какие наблюдаются у лиц без ХБП. У участников с нормальной функцией почек, получавших клопидогрел в течение 1 года, отмечено существенное снижение частоты летальных исходов, ИМ или инсульта по сравнению с лицами, получавшими плацебо (10,4% vs. 4,4%,  $P<0,001$ ), тогда как у пациентов с незначительно и умеренно выраженной ХБП значимая разница в исходах на фоне терапии клопидогрелом по сравнению с плацебо отсутствовала (незначительно выраженная ХБП: 12,9% vs. 10,3%,  $P=0,30$ ; умеренно выраженная ХБП: 13,1% vs. 17,8%,  $P=0,24$ ). Применение клопидогрела было ассоциировано с увеличением ОР больших и малых кровотечений, но степень повышения риска не зависела от функции почек.<sup>452</sup>

### Международная актуальность

Хотя ассоциация ХБП с увеличением риска ССЗ известна и упоминается во многих руководствах, во многих алгоритмах оценки ее не учитывают; также не имеется специфических алгоритмов, учитывающих этническую принадлежность и региональные особенности.

Алгоритм оценки NCEP III (US Third Report of the National Cholesterol Education Program – Третьей национальной образовательной программы по холестерину) не включает ХБП. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology (Объединенная IV рабочая группа Европейского общества кардиологов) высказала предположение о том, что и рСКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, и альбуминурия увеличивают, но не определяют риск количественно, и не включила ХБП в разработанную ею шкалу SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation – Систематическая оценка коронарного риска).<sup>453</sup> В Великобритании онлайн-калькулятор QRISK<sup>®</sup>2 учитывает наличие ХБП как «да» или «нет» и, следовательно, не включает уровень

рСКФ или протеинурии.<sup>454</sup> В рекомендациях Joint British Societies (Объединенных научных обществ Великобритании) протеинурию расценивают как признак поражения органов-мишеней, который ведет за собой как минимум 20-процентный риск в течение 10 лет.<sup>455</sup>

При оценке риска ССЗ у взрослых лиц китайского происхождения в исследовании USA-PRC Study (USA-People's Republic of China Collaborative Study of Cardiovascular and Cardiopulmonary Epidemiology – Совместное исследование эпидемиологии сердечно-сосудистых и сердечно-легочных заболеваний США и КНР) ХБП вообще не рассматривали как фактор.<sup>456</sup> Кроме того, важно помнить, что в этой популяции преобладающим ССЗ был инсульт. Обзор 25 алгоритмов оценки риска обнаружил только 2 алгоритма, разработанные в азиатской популяции.<sup>457</sup> Тем не менее, взаимосвязь между категориями СКФ и сердечно-сосудистыми событиями в азиатской популяции очевидна, и подтверждается, например, в японском исследовании Gouguo.<sup>458</sup> Проспективное исследование в общей японской популяции продемонстрировало взаимосвязь между снижением СКФ, высоким уровнем креатинина, протеинурией и смертностью от ССЗ (в частности, от инсульта).<sup>459</sup> У китайских пациентов в возрасте  $\geq 50$  лет с наличием или высоким риском развития ССЗ в 34% случаев рСКФ была <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, кроме того, было обнаружено, что рСКФ <45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> является независимым предиктором общей смертности и сердечно-сосудистой смертности.<sup>460</sup> В популяционном исследовании с участием 2352 жителей Пекина рСКФ <90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> была ассоциирована с повышением риска ССЗ, и в каждой категории ХБП инсульт наблюдался чаще, чем ИМ.<sup>461</sup>

В Индии увеличивающаяся распространенность сахарного диабета 2 типа способствует возрастанию частоты ХБП, и оба заболевания ассоциированы с повышением риска развития ССЗ. Среди пациентов с ХБП, поступивших в одну из клиник в Северной Индии, 28% страдали сахарным диабетом, 27% имели избыточный вес и 92% – АГ. Метаболический синдром, определяемый в соответствии с рекомендациями Международной Федерации Диабета (International Diabetes Federation, IDF) от 2007 г., наблюдался у 39% больных и чаще – у женщин.<sup>462</sup>

### Значение для клинической практики и общественной политики

Полная оценка риска ССЗ у пациента с ХБП должна включать расчет СКФ и количественное определение альбуминурии. Исследование цистатина С может быть полезно для стратификации риска у пациентов с умеренным риском.

Ключевым моментом этих рекомендаций является гарантия того, что пациентам с ХБП не будет отказано в методах лечения, эффективность которых подтверждена в общей популяции.

### Области, в которых существуют противоречия, неопределенность или не достигнут консенсус

Во многих традиционных алгоритмах оценки риска развития ССЗ отсутствует поправка на наличие ранних стадий ХБП. Любой алгоритм также должен учитывать уровень рСКФ, поскольку увеличение риска ассоциировано с более низким уровнем функции почек. Фрамингемская шкала риска недооценивает истинную частоту событий в популяции ХБП, но на данный момент отсутствуют другие валидированные калькуляторы, которые давали бы лучшую количественную оценку риска ССЗ или смерти в популяции пациентов с ХБП.

Считается, что протеинурия служит признаком поражения органа-мишени и, следовательно, ассоциирована с высоким риском развития ССЗ. Однако при оценке риска также следует учитывать наличие альбуминурии. Исследований, которые продемонстрировали бы, что целенаправленное снижение протеинурии приводит к снижению риска развития ССЗ, мало. Однако в ряде работ, целью которых была блокада РААС (и в которых также наблюдалось снижение протеинурии), обнаружен положительный эффект.

Необходим соответствующий алгоритм оценки риска у пациентов с ХБП. Добавление наличия ХБП к традиционным факторам риска в популяции Рейкьявика увеличило разрешающую способность оценки, но при этом ХБП не повышала риск в той же степени, что курение или сахарный диабет.<sup>463</sup> В Framingham Heart Study (Фрамингемском исследовании сердца) СКФ категории С3b (СКФ 30-44 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) была ассоциирована с ССЗ, но не эквивалентна как фактор наличия ССЗ в анамнезе.<sup>464</sup>

Модификация образа жизни не изучалась в крупных исследованиях с участием пациентов с ХБП, но отказ от курения, достижение оптимального веса, регулярные физические упражнения и ограничение потребления соли следует рассматривать как обоснованные цели.

### Педиатрические аспекты

В связи с отсутствием проспективных исследований в настоящее время остается неясным, действительно ли у детей с ХБП и повышенными уровнями липидов будет эффективна липид-снижающая стратегия. Можно надеяться, что результаты исследований SKiD<sup>55</sup> и 4C<sup>78</sup> помогут заполнить эти пробелы.

Тем не менее, принимая во внимание явное повышение риска ССЗ и атеросклероза (см. Рекомендацию 4.1.1), а также существующие данные в пользу применения ряда статинов в педиатрической популяции<sup>465</sup> и доказанное положительное влияние статинов в подгруппе исследования SHARP<sup>499</sup>, состоящей из взрослых пациентов с СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, представляется оправданным рассматривать возможность применения таких препаратов у детей с ХБП и повышенными уровнями липидов.

Рекомендации 2006 г.<sup>441</sup> по модификации диеты с последующей терапией статинами у детей старше 8 лет с персистирующим повышением уровня ХС-ЛПНП были одобрены American Academy of Pediatrics (Американской академией педиатрии). Однако на момент публикации данных рекомендаций Рабочая Группа KDIGO по дислипидемии предполагает, что терапия статинами, возможно, не является обоснованной.

До начала какой-либо терапии необходимо всесторонне рассмотреть вопрос о коррекции доз этих препаратов с учетом возраста и функции почек (см. Рекомендацию 4.4.1).

Контроль сахарного диабета целесообразно осуществлять в соответствии с национальными и международными рекомендациями по диабету. Следует отметить, что имеются специальные оговорки, касающиеся лекарственных препаратов и их побочных эффектов (см. Рекомендации 3.1.15-3.1.18).

Литература по вопросу использования антиагрегантов при атеросклеротических заболеваниях в подгруппе детей с ХБП отсутствует, и предложение назначать антитромбоцитарные препараты не применимо в педиатрической практике.

**4.1.4: Мы предлагаем, чтобы объем терапии, назначаемой по поводу сердечной недостаточности пациентам с ХБП, был таким же, как и у лиц без ХБП. (2A)**

**4.1.5: У пациентов с ХБП и сердечной недостаточностью при любом увеличении объема терапии и/или клиническом ухудшении следует незамедлительно контролировать рСКФ и концентрацию калия в сыворотке крови. (Нет степени)**

### ОБОСНОВАНИЕ

Это положение сформулировано таким образом, чтобы ориентировать клиницистов, что преимущества от лечения по поводу сердечной недостаточности не должны отличаться у пациентов с ХБП и сердечной недостаточностью, и у лиц с сердечной недостаточностью, но без ХБП. Однако объем терапии (в особенности интенсивная блокада РААС и использование диуретиков) может привести к существенным изменениям СКФ и концентрации калия в сыворотке крови. Это не означает, что такой терапии следует избегать, но клиницисты должны быть осведомлены о такой возможности, и им следует мониторировать показатели и трактовать конкретную ситуацию в контексте индивидуальных рисков и преимуществ.

Сердечная недостаточность – сложный клинический синдром, причиной которого может быть любое структурное или функциональное нарушение со стороны сердца, при котором нарушается его насосная функция и наблюдается высокая смертность. В общей популяции наиболее частыми причинами сердечной недостаточности являются ИБС,

приводящая к систолической дисфункции левого желудочка, и поражение сердца при гипертензии, характеризующееся развитием гипертрофии и диастолической дисфункции левого желудочка. Следовательно, у пациентов с ХБП повышен риск обоих этих заболеваний. Медикаментозная терапия сердечной недостаточности, основанная на принципах доказательной медицины, влияет на СКФ, и врачи, назначающие лечение, должны помнить об этом. Изменения СКФ часто являются транзиторными, и тенденция к снижению СКФ не обязательно сохраняется, если все другие аспекты медицинской помощи и клинического состояния остаются стабильными. Необходимы мониторинг и тщательное наблюдение.

### Доказательная база

Нормальный уровень СКФ при сердечной недостаточности редко наблюдается у амбулаторных пациентов. Исследование, проведенное в Alberta Heart Function Clinic (Клиника функции сердца провинции Альберта), показало, что у лиц с фракцией выброса  $\leq 35\%$  СКФ категории С3а-С3б (СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) наблюдалась у 40% больных, а СКФ категории С4 или С5 (СКФ  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) – у 16%.<sup>466</sup> В этом исследовании было обнаружено, что при каждом снижении КЛКр на 1 мл/мин смертность возрастала на 1%, что свидетельствовало о четкой взаимосвязи между функцией почек и исходами у пациентов с ХБП и сердечной недостаточностью. Мета-анализ 16 исследований с участием более 80 000 больных сердечной недостаточностью, проведенный Smith et al., показал, что нарушение функции почек наблюдалось у 63% больных и было ассоциировано с повышением смертности в зависимости от функции почек; скорректированное ОР составило 1,56 (95% ДИ 1,53-1,60).<sup>467</sup> В Программе CHARМ (Candesartan in Heart Failure – Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity – Канесартан при сердечной недостаточности – Оценка снижения смертности и заболеваемости), изучавшей применение канесартана при сердечной недостаточности, у 36% участников рСКФ была ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, что ассоциировалось с повышением летальности и частоты госпитализаций независимо от фракции выброса.<sup>468</sup> DIG (Digitalis Intervention Group – Группа по изучению влияния дигиталиса) выявила, что СКФ 50 мл/мин является пороговым значением для повышенного риска смерти при сердечной недостаточности.<sup>469</sup> Smith et al. продемонстрировали, что смертность в течение 1 года после госпитализации по поводу сердечной недостаточности составила 29% у лиц с нормальной функцией почек, и 52% – у пациентов с умеренно выраженной или тяжелой почечной недостаточностью.<sup>470</sup> Anand et al. также обнаружили у пациентов с сердечной недостаточностью независимую ассоциацию между наличием протеинурии (выявленной с помощью тест-полосок),

присутствовавшей у 8% больных, и повышенной смертностью.<sup>471</sup>

В исследовании APPROACH (Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease – Проект по оценке исходов ИБС в провинции Альберта) с участием пациентов с сердечной недостаточностью, обусловленной ИБС, у 39% больных КЛКр был ниже 60 мл/мин ( $< 1$  мл/с). В этом исследовании также было продемонстрировано, что состояние функции почек было лучшим предиктором неблагоприятного исхода, чем анатомические изменения сердца.<sup>472</sup> У больных, госпитализированных по поводу сердечной недостаточности, увеличение СКр ассоциировалось с более продолжительной госпитализацией и худшим исходом.<sup>473</sup>

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) отмечается у 40% пациентов с ХБП<sup>474</sup> и прогрессивно увеличивается по мере снижения функции почек.<sup>475</sup> Ha et al. обнаружили ГЛЖ у 87% больных с преддиализной стадией ХБП.<sup>476</sup> Parfrey et al. в исследовании с участием 432 пациентов с ХБП преддиализной стадии показали, что только у 16% больных результаты эхокардиографии были нормальными, тогда как у 41% была обнаружена концентрическая ГЛЖ, у 16% – систолическая дисфункция и у 28% – дилатация левого желудочка.<sup>477</sup> ГЛЖ связана с увеличением рабочей нагрузки сердца, обусловленным жесткостью артерий, гипертензией и при значительном снижении СКФ – перегрузкой объемом. Большое значение имеют электролитные нарушения, анемия, минеральные и костные нарушения, уремия, оксидативный стресс и воспаление.<sup>478</sup>

У большинства пациентов с ХБП развивается концентрическая гипертрофия миокарда<sup>476</sup> с интерстициальным фиброзом и ассоциированной с ХБП кардиомиопатией, приводящей к увеличению жесткости левого желудочка.<sup>474</sup> В результате развивается диастолическая сердечная недостаточность; у пациентов с ХБП смертность от диастолической сердечной недостаточности выше, чем от систолической.<sup>479</sup> Среди пациентов с ХБП диастолическая сердечная недостаточность и распространена у пожилых женщин с гипертензией и/или сахарным диабетом.<sup>480</sup>

Гипертрофия левого желудочка особенно отчетливо связана с анемией, и снижение Hb  $< 12,8$  г/дл (128 г/л) ассоциировано с увеличением массы левого желудочка у пациентов с ранней стадией ХБП.<sup>481</sup> Более низкий уровень Hb ассоциирован с повышенным риском смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности.<sup>482</sup> Другие ССЗ, например, ИМ и фибрилляция предсердий, также часто наблюдаются при ХБП и могут усугублять выраженность сердечной недостаточности.

Важно отметить, что при исследовании, выполненном в популяции лиц пожилого возраста (старше 64 лет) сердечная недостаточность была независимым предиктором быстрого снижения функции почек.<sup>483</sup>

Стандартная терапия систолической сердечной недостаточности включает иАПФ или БРА и бета-блокаторы, одобренные для лечения сердечной недостаточности, такие как бисопролол и карведилол. Мета-анализ 25 исследований блокады РААС (иАПФ или БРА) у пациентов с ХБП или протеинурией продемонстрировал снижение риска сердечной недостаточности и частоты сердечно-сосудистых исходов.<sup>484</sup> Подгрупповой анализ исследования Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial – Применение валсартана при сердечной недостаточности) показал, что валсартан оказывал положительный эффект у пациентов с ХБП и снижал рСКФ в той же степени, что и у пациентов без ХБП.<sup>471</sup> По данным исследования SHARM кандесартан также оказался клинически эффективным независимо от исходной функции почек,<sup>468</sup> а терапия ирбесартаном у больных с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией при была ассоциирована со снижением частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности на 23%.<sup>485</sup> При анализе данных по бисопрололу в исследовании CIBIS II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II – Исследование бисопролола при сердечной недостаточности-2)<sup>486</sup> оказалось, что 32% пациентов имели рСКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. У этих пациентов вероятность смерти или госпитализации была выше, чем у лиц с рСКФ ≥60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Однако терапия бисопрололом в обеих группах была одинаково эффективной. В *post hoc* анализе данных по карведилолу из исследований CAPRICORN (Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction – Влияние карведилола на выживаемость при дисфункции левого желудочка после инфаркта) и COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival – Проспективное рандомизированное исследование кумулятивной выживаемости при использовании карведилола) идентифицировано 60,8% участников с рСКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.<sup>487</sup> Карведилол обладал хорошей переносимостью у пациентов с ХБП и снижал общую смертность и смертность от ССЗ и сердечной недостаточности. Однако имелись сомнения относительно положительных эффектов при рСКФ <45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Антагонисты альдостерона включены в стандарт терапии сердечной недостаточности, как правило, они используются в дополнение к иАПФ или БРА. Это вызывает опасения, связанные с риском развития гиперкалиемии, особенно у пациентов со значительно сниженной СКФ. В исследование применения спиронолактона при тяжелой сердечной недостаточности Pitt et al.<sup>488</sup> включали пациентов с концентрацией СКр до 2,5 мг/дл (221 ммоль/л). В группе терапии спиронолактоном наблюдалось снижение смертности на 30%, а частота возникновения гиперкалиемии оставалась низкой. Однако анализ реальной клинической практики во всем мире показал значительное увеличение частоты развития гиперкалиемии при сочетании блокады РААС и антагонистов альдостерона, подчеркивая

необходимость более строгого мониторинга при назначении комбинированной терапии.<sup>489</sup>

В исследовании APPROACH, оценивавшем тактику ведения больных специалистами по лечению сердечной недостаточности, пациенты с ИБС и ХБП, несмотря на наличие высокого риска, реже получали иАПФ, бета-блокаторы, статины и аспирин. Это исследование показало, что у пациентов, принимающих бета-блокаторы, смертность ниже, однако применение иАПФ дает преимущества только при рСКФ >60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.<sup>472</sup>

### Международная актуальность

Принципы лечения сердечной недостаточности во всем мире одинаковы, однако возможность тщательно мониторировать функцию почек или назначать стандартную терапию может различаться. Но, невзирая на это, вышеприведенное положение следует считать применимым по всему миру. Различия между пациентами, принадлежащими к европеоидной и негроидной расам, изучали в рамках National Heart Care Project (Национального проекта оказания медицинской помощи при болезнях сердца) у лиц, поступивших в стационар по поводу сердечной недостаточности, изучались. Наиболее выраженное нарушение функции почек наблюдалось у чернокожих женщин старшего возраста, кроме того у представители негроидной расы были более распространены гипертензия и сахарный диабет, а вот распространенность ИБС была ниже. В то же время, у чернокожих пациентов риск смерти при каждом заданном уровне креатинина был наиболее низким: так, при каждом повышении уровня креатинина на 0,5 мг/дл (44,2 мкмоль/л) риск смерти в течение 1 года у представителей негроидной расы увеличивался на 10%, а европеоидной – на 15%.<sup>470</sup>

### Значение для клинической практики и общественной политики

Кардиоренальный синдром – нарушение функции почек при наличии заболевания сердца – является маркером худшего прогноза. Помимо СКФ, важными показателями для определения прогноза и выбора терапии служат наличие и тяжесть альбуминурии и анемии.<sup>490</sup>

В случаях, когда взаимосвязь между ГЛЖ и сердечной недостаточностью при ХБП очень сильна и исход для пациентов с ГЛЖ неблагоприятный, должны быть предприняты попытки оптимизировать терапию, особенно в отношении коррекции АД. Отсутствуют надежные доказательства по специфичной для пациентов с ХБП оптимальной медикаментозной терапии сердечной недостаточности, однако доля пациентов с ранними стадиями ХБП в исследованиях сердечной недостаточности настолько высока, что мы можем у этих больных применять стандартную терапию. Для лиц с рСКФ <45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> тактика менее очевидна.<sup>487</sup>

### Области, в которых существуют противоречия, неопределенность или не достигнут консенсус

Существуют трудности при постановке диагноза сердечной недостаточности, особенно диастолической, пациентам с ХБП. Уровень биомаркеров, таких как мозговой натрийуретический пептид [BNP]), при ХБП может быть аномально повышенным, но при этом у лиц с ХБП биомаркеры могут оказаться не столь чувствительными к лечению или диагностически точными (см. Главу 4.2). Недостаточно данных, чтобы дать рекомендации по лечению систолической дисфункции левого желудочка у пациентов с ХБП, а данные по лечению диастолической сердечной недостаточности по большому счету отсутствуют. Однако доказано, что препараты, используемые для улучшения результатов лечения у больных сердечной недостаточностью, у пациентов с ХБП применяются недостаточно.

Соответствующее лечение связанных с заболеванием почек метаболических осложнений, которые могут вызвать усугубление сердечной недостаточности, нуждается в уточнении. Необходимы клинические исследования по изучению роли установки различных приборов (например, водителей ритма, дефибрилляторов и т.п.) пациентам с ХБП.

### 4.2: ОГОВОРКИ, КАСАЮЩИЕСЯ ИНТЕРПРЕТАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ВЫЯВЛЕНИЮ ССЗ У ПАЦИЕНТОВ С ХБП

#### ***BNP/N-terminal-proBNP (NT-proBNP) – мозговой натрийуретический пептид/ N-концевой прогормон мозгового натрийуретического пептида***

По мере снижения СКФ увеличивается распространенность и тяжесть сердечно-сосудистых нарушений, которые считаются основной причиной заболеваемости и смертности пациентов с ХБП. Сочетание застойной хронической сердечной недостаточности (ХСН) и ХБП формирует худший прогноз, чем наличие только одного из этих состояний. Таким образом, целесообразно осуществление как ранней диагностики, так и агрессивной терапии ХСН. Возрастает значение ряда кардиальных биомаркеров (например, BNP и кардиальных тропонинов), которые играют важную роль как в оценке клинического состояния, так и в диагностике и стратификации ХСН. Стимулом к секреции этих биомаркеров является гемодинамическая нагрузка (например, растяжение миокарда), а сама секреция ассоциирована с тяжестью ХСН и степенью дисфункции левого желудочка. Таким образом, они являются важными маркерами для диагностики, лечения и определения прогноза у пациентов с нормальной функцией почек. Однако при рСКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> точность выявления и стратификации ХСН по уровням BNP и NT-proBNP в плазме крови снижается, а степень снижения этих показателей в ответ на терапию неизвестна.

**4.2.1: При диагностике сердечной недостаточности и оценке степени гидратации у пациентов с СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (категории СКФ С3а-С5) мы рекомендуем с осторожностью интерпретировать уровни BNP/NT-proBNP и учитывать СКФ. (1B)**

#### **ОБОСНОВАНИЕ**

Это положение призвано напомнить клиницистам, что хотя при значительном снижении СКФ распространенность гипергидратации и сердечной недостаточности растет, надежность BNP как маркера гипергидратации и сердечной недостаточности снижается. Пороговые значения BNP, указывающие на наличие сердечной недостаточности в общей популяции, при низкой СКФ необязательно будут адекватными, а изменения его уровня на фоне терапии не всегда будет иметь то же значение, что и при более высокой СКФ.

#### **Доказательная база**

Натрийуретические пептиды принадлежат к семейству циркуляторных пептидных гормонов, продуцируемых либо кардиомиоцитами (предсердный натрийуретический пептид [ANP] и BNP), либо эндотелиальными клетками (С-тип NP).<sup>491,492</sup> Они играют важную роль в регуляции АД и объема жидкости в организме за счет натрийуретического и диуретического воздействия, расширения артерий и ингибции РААС.<sup>493</sup> Диагностика ХСН на основании уровня натрийуретических пептидов стала прорывом в кардиологии: определение их концентрации в сыворотке крови может помочь идентифицировать больных с систолической дисфункцией левого желудочка.<sup>494,495</sup>

Концентрация натрийуретических пептидов у пациентов с ХСН и другими ССЗ возрастает в результате перегрузки давлением или объемом.<sup>496,497</sup> У пациентов с прогрессирующей ГЛЖ повышение уровня NT-proBNP обычно пропорционально увеличению массы ЛЖ.

В целом уровень BNP является лучшим показателем массы миокарда ЛЖ и нагрузки, чем уровень ANP. Поэтому в клинической практике, в том числе при ХСН и дисфункции левого желудочка, BNP стал широко известен как биомаркер, превосходящий в чувствительности ANP.<sup>491,498</sup> NT-proBNP может иметь аналитическое преимущество перед BNP, так как характеризуется большей стабильностью благодаря более продолжительному периоду полужизни. Причины повышения уровня BNP многочисленны и могут отражать кардиальную дисфункцию и/или изменение функции почек.<sup>499</sup> Поскольку в некоторых исследованиях было показано, что нарушение функции почек само по себе влияет на уровень BNP, диагностическое значение уровня BNP при наличии ХБП было подвергнуто сомнению.<sup>500,501</sup>

В ранних исследованиях высказывалось предположение, что измерение концентрации натрийуретических гормонов может быть использовано для мониторинга избытка жидкости и сухого веса у пациентов, получающих диализную терапию,<sup>502,503</sup> но это остается до настоящего времени недоказанным, а значимость уровня натрийуретических пептидов и их клиническая роль у диализных больных по-прежнему неизвестны.<sup>491</sup>

Несмотря на то, что в некоторых работах обнаружено повышение уровня BNP при снижении СКФ, результаты других исследований свидетельствуют, что взаимосвязь между функцией почек и уровнем BNP может в большей степени зависеть от кардиальных факторов и факторов, связанных с объемом жидкости.<sup>504-506</sup> Для проверки этой гипотезы Tagore et al. измерили уровни BNP у 143 пациентов с ХБП и клинической эволюцией, у которых было клинически подтверждено отсутствие заболевания сердца, и обнаружили, что уровень BNP в плазме не зависел от СКФ.<sup>504</sup> Suresh и Farrington<sup>507</sup> обследовали пациентов, получающих диализную терапию, и пришли к заключению, что уровень BNP является предиктором дисфункции левого желудочка, развития кардиальных осложнений и выживаемости при тХПН. Это свидетельствует о том, что уровень BNP может быть информативным при любой функции почек, в том числе и при ее практическом отсутствии. Как было установлено в нескольких более ранних исследованиях, уровень NT-proBNP является мощным прогностическим маркером как в общей популяции,<sup>508</sup> так и при различных заболеваниях, например, острой и хронической сердечной недостаточности,<sup>509,510</sup> ИБС<sup>511,512</sup> и гипертензии.<sup>513</sup>

### Международная актуальность

Проблема интерпретации уровня BNP при наличии или отсутствии ХСН и в условиях снижения функции почек привлекла огромное внимание, но остается нерешенной полностью с клинической точки зрения. Изменения почечной или кардиальной функции могут потенциально повлиять на уровни натрийуретических пептидов, и неполное представление о клиническом статусе конкретного пациента, как в отношении степени поражения сердца, так и в отношении почечной дисфункции, может затруднить интерпретацию уровня BNP. Учитывая стоимость определения биомаркеров и неоднозначность трактовки уровней BNP/NT-proBNP в крови у пациентов с ХБП, конфликт приоритетов для ресурсов здравоохранения может диктовать необходимость полагаться не на эти биомаркеры, а на клиническую оценку и локальную практику оказания помощи в некоторых регионах мира. До получения более надежных данных клиницистам советуют с осторожностью применять эти лабораторные показатели в качестве диагностических тестов для выявления сердечной недостаточности у лиц с ХБП.

### Значение для клинической практики и общественной политики

Поскольку относительный риск смерти у больных с тХПН и высокими уровнями BNP повышен, это биомаркер можно было бы использовать для выявления пациентов с высоким риском в качестве индивидуального предиктора. Клинические корреляции очень важны для точной диагностики и выбора соответствующей терапии.

Чтобы предоставить клиницистам больше информации необходимо проведение исследований по изучению внутри- и межиндивидуальной вариабельности концентрации BNP в зависимости от категорий рСКФ и Ал/Кр мочи в динамике, а также по оценке ответа на терапию.

### Области, в которых существуют противоречия, неопределенность или не достигнут консенсус

Взаимосвязь между функцией почек и уровнем BNP, значение натрийуретических пептидов как маркеров гипергидратации и предикторов смертности, а также польза мониторинга уровней BNP/NT-proBNP у пациентов с ХБП в динамике и чувствительность к терапии неизвестны.

### Разъяснение спорных вопросов и ключевые положения

Натрийуретические пептиды могут служить сурrogатными маркерами для прогнозирования смерти у пациентов с ХБП, отражая ассоциацию смертности с дисфункцией левого желудочка и ГЛЖ. Прже чем рекомендовать рутинное исследование этих биомаркеров, необходимо оценить возможность их применения в качестве показателей, определяющих тактику лечения.

### Педиатрические аспекты

Существуют обоснованные данные о нормальных уровнях BNP как у детей, так и у новорожденных,<sup>514</sup> а также о роли BNP в прогнозировании исходов у детей с сердечной недостаточностью.<sup>515</sup> К настоящему моменту исследования, специально посвященные проблеме сниженной СКФ в популяции детей с сердечной недостаточностью, отсутствуют. Однако принципы, аналогичные применяемым у взрослых, вероятно можно было бы внедрить и у детей.

### Тропонины

В последние годы в клиническую практику были внедрены новые маркеры повреждения миокарда.<sup>516,517</sup> Доказано, что кардиальные тропонины являются специфическими маркерами поражения миокарда.<sup>518,519</sup> Кардиальные тропонины считаются «золотым стандартом» биохимического исследования для выявления повреждения миокарда, поскольку они практически полностью специфичны для ткани миокарда, а также характеризуются высокой чувствительностью, отражая даже микроскопические зоны некроза сер-

дечной мышцы.<sup>517,520</sup> Более того, растет число доказательств, указывающих на то, что отклонения результатов исследования тропонинов позволяют выделить подгруппу больных с повышенным риском основных сердечных событий<sup>519,521-525</sup> и что уровень кардиального тропонина Т (кТнТ) до начала заместительной почечной терапии является статистически значимым независимым предиктором выживаемости.<sup>526</sup> Однако эти маркеры экскретируются почками, и у лиц с ХБП часто оказываются повышенными вне зависимости от наличия специфических клинических симптомов. Таким образом, существуют сомнения относительно клинического значения их повышения (различной степени выраженности) при ХБП. Отсутствуют данные по «ожидаемым» уровням этих маркеров при ХБП в целом, или при разных категориях СКФ и альбуминурии.

**4.2.2: При диагностике острого коронарного синдрома у пациентов с СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (категории СКФ С3а-С5) мы рекомендуем с осторожностью интерпретировать концентрацию тропонина в сыворотке крови. (1В)**

**ОБОСНОВАНИЕ**

Это положение призвано напомнить клиницистам, что при сниженной СКФ изолированное повышение концентрации тропонина в крови (при отсутствии симптомов или изменений на ЭКГ) не обязательно указывает на наличие острого коронарного синдрома (ОКС). Несмотря на взаимосвязь между повышением уровня тропонина и неблагоприятными исходами, специфическое значение для отдельных пациентов в реальной клинической практике не установлено. Следовательно, это положение просто предупреждает клиницистов об осторожности при интерпретации данных, но вовсе не утверждает, что эти лабораторные показатели не важны. У пациентов с клиническими симптомами, указывающими на ИБС, повышение уровня сердечного тропонина I (сТнI) позволяет предположить наличие ОКС.

**Доказательная база**

сТнТ и сТнI представляют собой низкомолекулярные белки, которые образуют часть тропонинового комплекса и являются интегральными компонентами миофибрилярного сократительного аппарата сердца.<sup>527</sup> Нарушение целостности мембран кардиомиоцитов приводит к высвобождению кардиальных тропонинов в кровоток, где они могут быть идентифицированы с помощью высоко чувствительного анализа, разработанного для диагностики ОКС с помощью сТнТ и сТнI.<sup>521</sup> Мощным стимулом для высвобождения или продукции натрийуретических пептидов является механическое растяжение,<sup>528</sup> в то время как уровни сТнТ в плазме с высокой специфичностью и чувствительностью отражают повреждение миокар-

да и рассматриваются как показатель его необратимых изменений.<sup>521</sup> Кроме того, уровень сТнТ позволяет прогнозировать многососудистое поражение коронарных артерий у пациентов, нуждающихся в диализной терапии.<sup>529</sup> Однако значение скрининга ИБС у лиц с ХБП с помощью этих кардиальных биомаркеров сомнительно,<sup>530</sup> поскольку увеличение концентрации кардиального тропонина в крови может наблюдаться и при отсутствии ОКС.<sup>531</sup>

Большинство исследований<sup>517,532-545</sup> включало преимущественно больных тХПН, у которых повышение концентрации сТнТ в сыворотке крови наблюдалось в 20-90% случаев<sup>540</sup>, тогда как пропорция больных с повышением сТнI была существенно меньше. Сведения о кардиальных тропонинах и их взаимосвязи с сопутствующими заболеваниями у пациентов с ХБП, не получающих диализную терапию, крайне ограничены.<sup>526,527,546,547</sup> Повышение концентрации кардиальных тропонинов может наблюдаться на ранней стадии ХБП (в том числе при СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), но в большей степени характерно для далеко зашедшей ХБП.

Мощные прогностические данные, полученные в диализной популяции, демонстрируют, что увеличение концентрации кардиальных тропонинов отражает либо субклиническое повреждение миокарда, вызванное бессимптомной ишемией, либо ремоделирование миокарда при развитии ГЛЖ.<sup>539,542</sup>

Показано, что увеличение концентрации сТнТ, измеренной с помощью высокочувствительного анализа (с гораздо более низким пределом обнаружения по сравнению со стандартным анализом), ассоциировано с нарушениями структуры миокарда, в том числе с ГЛЖ – как утолщением стенок ЛЖ, так и расширением полостей, и с систолической дисфункцией левого желудочка<sup>548</sup>. Этот показатель характеризуется наличием ступенчатой ассоциации с общей и сердечно-сосудистой смертностью независимо от традиционных факторов риска, функции почек и уровней других биомаркеров, таких как высокочувствительный СРБ и NT-proBNP.

Все эти результаты свидетельствуют о том, что хроническое повышение уровней тропонинов может быть в большей степени опосредовано проявлениями сердечной недостаточности (такими как повышение миокарда ЛЖ, дисфункция левого желудочка, или повышение уровней NT-proBNP), чем атеросклероза или ишемии.<sup>548</sup>

**Международная актуальность**

До внедрения в повседневную клиническую практику следует сопоставить стоимость этих тестов, различия в чувствительности доступных методов исследования, недостаток данных у пациентов с ХБП и плохую корреляцию уровней тропонинов в крови с развитием ОКС у пациентов с ХБП с конкурирующими локальными приоритетами здравоохранения и местными ресурсами. Акцент необходимо сделать на клиниче-

ском контексте и местных стандартах оказания медицинской помощи.

### **Значение для клинической практики и общественной политики**

Повышение уровня тропонина может быть результатом повторных эпизодов клинически бессимптомного ИМ<sup>522,549</sup>, и хотя ИБС является распространенной причиной нарастания концентрации тропонина, повышение сTnT также часто наблюдается у пациентов с низким риском ИБС.<sup>517,550-552</sup> Повышение уровня кардиальных тропонинов столь же часто наблюдается у лиц без ИБС, как и у больных с диагностированной ИБС<sup>517,550-552</sup>, и у пациентов с ХБП последовательное нарастание уровня кардиотропонинов может быть более полезно для диагностики ОКС. При наличии симптомов ОКС повышение концентрации тропонинов не должно игнорироваться или некорректно трактоваться только как обусловленное ХБП. Таким образом, необходимо подчеркнуть важность назначения этого исследования у пациентов с ХБП при наличии специфических показаний.

### **Области, в которых существуют противоречия, неопределенность или не достигнут консенсус**

Информация о кардиальных тропонинах и их взаимосвязи с сопутствующими заболеваниями у пациентов с додиализными стадиями ХБП крайне скудна. Несмотря на то, что у пациентов с низкой СКФ повышенные уровни TnT часто обнаруживаются при отсутствии ОКС или ХСН, распространенность повышения у них TnI при отсутствии ОКС или ХСН может составлять только 0,4-6% в зависимости от выбранного порогового значения.<sup>532</sup>

### **Разъяснение спорных вопросов и ключевые положения**

Как отмечено Roberts et al.,<sup>553</sup> несмотря на существование четких стратегий лечения лиц без ХБП в зависимости от уровней этих биомаркеров, у пациентов с ХБП такие стратегии отсутствуют, хотя и имеются надежные данные о прогностическом значении. Эти биохимические маркеры могут быть полезны, только если они интерпретируются в контексте анамнеза и результатов целенаправленного индивидуализированного обследования и если определена или разработана сердечно-сосудистая терапия, эффективная в этой популяции.<sup>553</sup> Значение понимания и контекстуальной оценки повышения уровней тропонина в популяции пациентов с ХБП нельзя переоценить: при наличии симптомов необходимо проводить полноценное лечение. Более четкое представление о терапевтических стратегиях у лиц с отсутствием симптомов является предметом продолжающихся исследований.

### **Педиатрические аспекты**

Нормальные значения тропонина у детей установлены,<sup>554</sup> однако их применимость как основных марке-

ров при скрининге ишемии миокарда в педиатрии недавно была поставлена под сомнение,<sup>555</sup> кроме того отсутствуют данные о взаимосвязи между снижением функции почек и уровнями тропонина у детей.

### **Неинвазивные исследования**

В большинстве исследований, посвященных оценке состояния сердца у пациентов с ХБП, участвовали кандидаты на трансплантацию почки. Целью было выявить имеющуюся уже патологию сердца, поддающуюся лечению, и исключить лиц с короткой ожидаемой продолжительностью жизни, обусловленной болезнями сердца. Среди исследований состояния сердечно-сосудистой системы коронарография считается инвазивным и дорогим методом, ассоциированным с такими рисками, как развитие контраст-индуцированной нефропатии и холестериновой эмболии. Попытки выявить ИБС или прогнозировать развитие сердечно-сосудистых осложнений в будущем у пациентов с ХБП с помощью радиоизотопной сцинтиграфии с меченым таллием дали противоречивые результаты, особенно в отношении поражения мелких сосудов. Клиницисты должны помнить об ограничениях радиоизотопного исследования для скрининга значимой ИБС, учитывая ограничения метода. Исследования с физической нагрузкой ограничены плохой переносимостью нагрузки многими больными, у лиц с ХБП состояние сердечно-сосудистой системы часто оценивали на фоне медикаментозной терапии с использованием фармакологических препаратов.<sup>556,557</sup>

- 4.2.3: Мы рекомендуем, чтобы пациентов с ХБП и жалобами на боли в грудной клетке обследовали по поводу болезней сердца и других заболеваний в соответствии с тем же местным стандартом, что и лиц без ХБП (и последующее лечение следует начинать по такому же принципу). (1B)**
- 4.2.4: Мы предлагаем, чтобы клиницисты ознакомились с ограничениями, касающимися неинвазивных исследований состояния сердечно-сосудистой системы (например, ЭКГ с нагрузкой, сцинтиграфии миокарда, эхокардиографии и др.) у взрослых с ХБП и интерпретировали результаты соответствующим образом. (2B)**

### **ОБОСНОВАНИЕ**

Эти положения сформулированы именно таким образом в первую очередь потому, что, несмотря на высокий риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХБП, по данным наблюдательных исследований врачи часто относятся к ним с предубеждением, и при проведении обследования или лечения по поводу ССЗ их интересы часто страдают. Во-вторых, считается, что неинвазивные исследования состояния сердечно-сосудистой системы имеют

дополнительные ограничения при ХБП, и медицинские работники, оказывающие помощь пациентам с ХБП, должны иметь четкое представление о таких ограничениях и их последствиях.

### Доказательная база

Неинвазивные нагрузочные пробы, по-видимому, представляют собой наиболее распространенный метод оценки состояния сердечно-сосудистой системы у больных, не имеющих клинической симптоматики, поводом к обследованию обычно служит наличие сахарного диабета, возраст и наличие факторов риска. Эти виды обследования включают оценку перфузии миокарда, стресс-эхокардиографию и, в последнее время, компьютерную томографическую ангиографию (КТ-ангиографию) сердца. Однако в исследованиях, оценивающих чувствительность и специфичность диагностических неинвазивных исследований, пациенты с ХБП были недостаточно представлены. ЭКГ с нагрузкой ограничено отсутствием специфичности изменений сегмента ST и неспособностью многих пациентов с ХБП переносить значимую для диагностики рабочую нагрузку.

Эти виды обследования характеризуются недостаточной чувствительностью и специфичностью у лиц с ХБП или, в случае КТ-ангиографии, результаты оценки в этой популяции еще не опубликованы.<sup>556</sup> ИБС выявлялась у большей части больных, длительно получавших диализную терапию. В исследованиях, описывающих ассоциацию между стенозом коронарных артерий и последующими клиническими событиями у больных тХПН (в том числе, лиц, обследуемых перед трансплантацией), получены противоречивые результаты.<sup>558-562</sup>

Нарушения перфузии миокарда четко коррелируют с наличием ИБС в общей популяции; средне-взвешенная чувствительность составляет 88%, средне-взвешенная специфичность – 74%.<sup>563</sup> Эффективность исследования перфузии миокарда для диагностики поражения коронарных артерий у пациентов с ХБП более вариабельна, чувствительность и специфичность у больных тХПН находится в пределах 37-90% и 40-90% соответственно.<sup>564-567</sup> Тем не менее, результаты исследования перфузии миокарда имеют прогностическое значение в отношении коронарных осложнений и смертности.<sup>568,569</sup> В мета-анализе 12-ти исследований, включая те, в которых выполнялась сцинтиграфия с таллием-201 и стресс-эхокардиография с добутамином, у больных тХПН и индуцируемой ишемией риск ИМ был выше почти в 6 раз, а риск сердечной смерти – в 4 раза по сравнению с пациентами без индуцируемых нарушений.<sup>570</sup> Более того, у пациентов с устойчивыми нарушениями риск сердечной смерти также был примерно в 5 раз выше.

Прогностическая ценность исследования перфузии миокарда была продемонстрирована при использовании других маркеров перфузии. Например, в ис-

следованиях с участием 126 больных тХПН, которым было выполнено исследование перфузии миокарда с технецием-99m в рамках обследования перед трансплантацией, наличие обратимых дефектов было ассоциировано с трехкратным риском развития сердечно-сосудистых осложнений в посттрансплантационном периоде (ОТР 3,1; 95% ДИ 1,1-18,2) и примерно 2-кратным риском смерти (ОТР 1,92; 95% ДИ 1,1-4,4) по сравнению с нормальными результатами обследования.<sup>571</sup>

De Lima et al.<sup>572</sup> включили в проспективное исследование 126 кандидатов на трансплантацию почки, клинически классифицированных как имеющих средний (возраст >50 лет) или высокий (наличие сахарного диабета, поражения экстракардиальных сосудов или ИБС) риск поражения коронарных сосудов, которым проводилось исследование перфузии миокарда, стресс-эхокардиография с добутамином и коронарография. Выраженное поражение коронарных артерий, определяемое как стеноз более чем на 70% при ангиографии одной и более основных эпикардальных артерий, было обнаружено в 42% случаев. Наблюдение (медиана 46 месяцев) показало, что клиническая стратификация риска и коронарография являются предикторами основных коронарных осложнений, а оценка перфузии миокарда и стресс-эхокардиография с добутамином – нет.

В настоящее время проводится оценка новых методов визуализации, но их обзор выходит за рамки данного руководства; эти методы включают: оценку перфузии миокарда при нагрузке (стрессе) методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (СПЕКТ)<sup>557,573-578</sup>, <sup>18</sup>F-BMS – современный новый изотопный маркер оценки перфузии миокарда на основе фтора<sup>557-577</sup> и синхронизированную визуализацию с помощью меченого аммония (<sup>13</sup>NH<sub>3</sub>).

### Международная актуальность

Предтрансплантационное обследование пациентов с ХБП следует проводить в соответствии с национальными и международными руководствами с учетом местных стандартов и доступных ресурсов.

### Значение для клинической практики и общественной политики

По-прежнему необходим безопасный, неинвазивный метод диагностики, который позволит стратифицировать сердечно-сосудистый риск у пациентов с ХБП. С разработкой новых визуализирующих маркеров клиницистам стало труднее выбрать визуализирующее исследование, которое принесет максимальную пользу при выборе тактики ведения конкретного больного. Методы визуализации должны обеспечивать четкость и точность по приемлемой цене. Пока не будут стандартизированы более «продвинутые» визуализирующие исследования (МРТ сердца, позитронно-эмиссионная томография, КТ сердца), клиницисты должны полагаться на наиболее надежные и привычные из доступных методов.<sup>578</sup>

### **Области, в которых существуют противоречия, неопределенность или не достигнут консенсус**

Клиническая и экономическая эффективность могут быть улучшены; оценка состояния сердца у пациентов с ХБП должна основываться на результатах клинических исследований.

### **Разъяснение спорных вопросов и ключевые положения**

Если в настоящее время оценка состояния сердца преимущественно используется для стратификации риска и определения прогноза, то в будущем это может помочь оптимизировать терапию и мониторировать клиническое прогрессирование.<sup>557</sup>

### **4.3: ХБП и ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ**

Существует четкая взаимосвязь между ХБП и заболеваниями периферических артерий (ЗПА). Симптомы ЗПА могут наблюдаться лишь у небольшого числа больных с диагностированной ЗПА.<sup>579</sup> В связи с этим важно оценивать лодыжечно-плечевой индекс АД и проводить регулярное систематическое обследование нижних конечностей у лиц с высоким риском ЗПА для выявления шумов, отсутствия пульса, похолодания и бледности конечностей, задержки наполнения вен и язв на коже.<sup>580</sup>

**4.3.1: Мы рекомендуем регулярно проводить обследование с целью выявления признаков поражения периферических артерий у взрослых пациентов с ХБП и использовать общепринятую тактику лечения. (1B)**

**4.3.2: Мы предлагаем регулярно проводить обследование состояния стоп взрослым пациентам с ХБП и сахарным диабетом. (2A)**

### **ОБОСНОВАНИЕ**

Эти положения сформулированы именно так, чтобы подчеркнуть повышенный риск развития ЗПА у пациентов с ХБП, особенно при сочетании ХБП с сахарным диабетом.

### **Доказательная база**

Распространенность ЗПА у пациентов с ХБП очень высока и еще более увеличивается при снижении СКФ (Таблица 31). ЗПА может быть обусловлено более высокой частотой традиционных факторов риска (таких как сахарный диабет, гипертензия, дислипидемия, пожилой возраст) и специфических почечных факторов.<sup>581-588</sup>

Диабет является ведущей причиной ХБП во всем мире, и риск образования язв, характерных для диабетической стопы и ампутации нижних конечностей у больных с диабетом, существенно увеличивается при снижении СКФ. В когорте 90 617 больных с диабетом за период на-

блюдения с медианой 2,4 года ОтР ампутации увеличилось с 2,08 (95% ДИ 1,68-2,58) у лиц с СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> до 7,71 (95% ДИ 5,29-11,26) у пациентов с СКФ <30 мл/мин/1,7 м<sup>2</sup> по сравнению с контрольной группой (СКФ >60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).<sup>589</sup>

Скрининг на ЗПА в общей популяции рекомендуется взрослым пациентам на основании возраста и количества факторов риска.<sup>590</sup> Несмотря на то, что лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) АД <0,9, как правило, считается доказательством ЗПА, польза этого показателя при ХБП не доказана из-за высокой распространенности кальцификации сосудов. Медикаментозная терапия ЗПА, основанная на принципах доказательной медицины, у пациентов с ХБП не разработана. Обязателен отказ от курения. Аспирин может иметь преимущество в отношении профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Применение клопидогреля у пациентов с ХБП и ЗПА не изучалось. Отсутствуют РКИ, оценивающие у пациентов с ХБП и ЗПА чрескожные методы реваскуляризации по сравнению с оперативными, но изучение исходов свидетельствует о том, что ХБП увеличивает риск неблагоприятного исхода, независимо от применявшегося метода реваскуляризации.<sup>591,592</sup> В педиатрической популяции эти положения не применимы.

### **Международная актуальность**

Отсутствуют доказательства, позволяющие предполагать, что международный подход к выявлению и лечению ЗПА у пациентов с ХБП должен как-то различаться.

### **Значение для клинической практики и общественной политики**

Пациенты с ХБП имеют более высокий риск ЗПА и нуждаются в регулярном обследовании и контроле. Роль лодыжечно-плечевого индекса АД по сравнению с другими методами диагностики в будущем может повыситься. Необходимы проспективные данные по нехирургическим методам лечения и результаты сравнения чрескожной и хирургической реваскуляризации, чтобы сформировать мнение и рекомендовать конкретное вмешательство.

### **Области, в которых существуют противоречия, неопределенность или не достигнут консенсус**

Продолжаются споры о том, когда и как использовать специфические диагностические критерии для диагностики ЗПА у пациентов с ХБП, и отсутствуют исследования, оценивающие применимость стандартных методов для ранней диагностики ЗПА при ХБП. Применение определенных медикаментозных и хирургических подходов к лечению пациентов с ХБП и ЗПА не изучалось. Нет причин полагать, что подходы к лечению должны различаться, хотя риски, связанные с диагностическими исследованиями (например, артериографией), остаются реальными и значимыми.

**Таблица 31 | Заболевания периферических артерий и ХБП**

Исследование	Популяция	Определение ЗПА	Исходы
O'Hare et al. <sup>585</sup>	NHANES, возраст $\geq 40$ лет	ЛПИ $< 0,9$	24% распространенность у пациентов с ХБП и КлКр $< 60$ мл/мин ( $< 1$ мл/с) vs. 3,7% у лиц с нормальной функцией почек
O'Hare et al. <sup>587</sup>	Исследование HERS, женщины в постменопаузе с ИБС	Частота событий, связанных с ЗПА (ампутаций, реваскуляризаций или поясничной симпатэктомии)	Частота событий, связанных с ЗПА, составила 0,55%, 0,92% и 2,73% в год при КлКр 60, 30-59 и 30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> соответственно
O'Hare et al. <sup>586</sup>	Исследование сердечно-сосудистого здоровья (Cardiovascular Health Study), взрослые в возрасте $\geq 65$ лет	Вмешательства по поводу ЗПА на нижних конечностях (шунтирование, ангиопластика или ампутация)	В самом высоком квинтиле уровня цистатина С ( $\geq 1,28$ мг/л) ОтР вмешательств по поводу ЗПА составил 2,5 (95% ДИ 1,2-5,1) по сравнению с наиболее низким квинтилем ( $\leq 0,9$ мг/л)
De Vinuesa et al. <sup>582</sup>	102 взрослых пациента в клинике ХБП, средний возраст $70 \pm 11$ лет, СКФ 15-60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	ЛПИ $< 0,9$	17% имели признаки и симптомы ЗПА, ранее не диагностированной; у 32% ЛПИ был $< 0,9$ (среднее $0,64 \pm 0,25$ )
Liew et al. <sup>584</sup>	1027 участников, наблюдавшихся в течение 6 лет (ЛПИ и СКФ измеряли в период не более 90 дней)	ЛПИ $< 0,9$	6-летняя смертность при сочетании ХБП и ЗПА составила 45% по сравнению с 28% только при наличии ХБП, 26% – только при наличии ЗПА и 18% – при отсутствии обоих заболеваний
Wattanakit et al. <sup>588</sup>	6760 участников в возрасте 45-84 лет в исследовании MESA	ЛПИ $< 0,9$	Альбуминурия была ассоциирована с ЗПА у больных диабетом (ОШ 1,90, 95% ДИ 1,19-3,04), но не у пациентов без диабета
Lash et al. <sup>583</sup>	3612 участников в возрасте $58,2 \pm 11,0$ лет в исследовании CRIC	ЛПИ $< 0,9$	Распространенность ЗПА у лиц с СКФ $< 60$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> в целом составила 16%, увеличиваясь с 4% у лиц с СКФ $> 60$ до 20% у пациентов со СКФ $< 30$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>
Bello et al. <sup>581</sup>	920985 участников, у которых оценивали СКФ и протеинурию, медиана наблюдения составила 35 мес. (ИКР 22-44)	Срок до первой госпитализации по поводу ЗПА	1891 пациент (0,2%) как минимум однократно госпитализировались по поводу ЗПА, скорректированная частота возростала при снижении СКФ

Сокращения: КлКр – клиренс креатинина, CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort study) – Исследование когорты больных с хронической почечной недостаточностью; HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) – Сердце и заместительная терапия эстрогеном/прогестинами; MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) – Многонациональное исследование атеросклероза; NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) – Национальное исследование состояния здоровья и питания; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ДИ – доверительный интервал; ЗПА – заболевания периферических артерий; ЗПС – заболевание периферических сосудов; ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс; ИКР – интерквартильный размах; ОШ – отношение шансов; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ХБП – хроническая болезнь почек.

#### 4.4: МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ХБП

Многие лекарственные средства и препараты, используемые для исследования, выводятся почками, в связи чем при ХБП может требоваться снижение дозы во избежание развития токсичности. Поскольку многие пациенты с ХБП – лица пожилого возраста, следует также учитывать фактический возраст.

Перечисление всех препаратов, коррекция доз которых может потребоваться при ХБП или которых следует избегать из-за возможной нефротоксичности, выходит за рамки данного руководства. Эта информация содержится в документах, которые могут быть доступны на сайтах местных, региональных или национальных организаций (на

пример, в British National Formulary [Британском национальном формуляре]: [www.bnf.org](http://www.bnf.org)), а также в других руководствах по фармакологии.<sup>593,594</sup> Однако будут перечислены ключевые классы лекарственных средств, наиболее часто назначаемых при ХБП, а также предложения по коррекции дозы. Многие из этих рекомендаций базируются скорее на наших знаниях фармакологии и фармакокинетики, чем на результатах рандомизированных контролируемых исследований.

Представленные ниже положения призваны информировать клиницистов, оказывающих помощь пациентам с ХБП или с риском развития ХБП, о наиболее частых клинических ситуациях или воздействиях, ассоциированных с риском развития ОПП или прогрессирования ХБП.

- 4.4.1: Мы рекомендуем лицам, назначающим лечение, учитывать СКФ при определении дозы препарата. (1A)
- 4.4.2: Когда требуется особая точность при определении дозы препарата (из-за узкого терапевтического или токсического диапазона) и/или расчетные показатели могут быть недостоверными (например, при низкой мышечной массе), мы рекомендуем использовать методы, основанные на концентрации цистатина С, или прямое измерение СКФ. (1C)
- 4.4.3: Мы рекомендуем временно отменить потенциально нефротоксические и экскретируемые почками препараты у лиц с СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (категории СКФ С3а-С5) при серьезных интеркуррентных заболеваниях, увеличивающих риск ОПП. Эти группа препаратов включает блокаторы РААС (в том числе, иАПФ, БРА, ингибиторы альдостерона, прямые ингибиторы ренина), диуретики, НПВП, метформин, литий, дигоксин и ряд других. (1C)
- 4.4.4: Мы рекомендуем взрослым пациентам с ХБП перед применением безрецептурных препаратов или белковых пищевых добавок посоветоваться с врачом или фармацевтом (1B)
- 4.4.5: Мы рекомендуем не применять лекарственные средства растительного происхождения у пациентов с ХБП. (1B)
- 4.4.6: Мы рекомендуем продолжать терапию метформином у пациентов с СКФ ≥45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (категории СКФ С1-С3а); у лиц с СКФ 30-44 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (категория СКФ С3б) необходим пересмотр терапии, а при СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (категории СКФ С4-С5) терапию метформином следует прекратить. (1C)
- 4.4.7: Мы рекомендуем регулярно контролировать СКФ, электролиты и концентрации препаратов в крови у всех больных, получающих потенциально нефротоксические препараты, например, литий или ингибиторы кальцинейрина. (1A)
- 4.4.8: Пациентам с ХБП не должно быть отказано в лечении других заболеваний, например, злокачественных новообразований, но должна проводиться соответствующая коррекция доз цитотоксических препаратов в зависимости от СКФ. (Нет степени)

#### ОБОСНОВАНИЕ

Эти положения сформулированы таким образом, чтобы информировать врачей об адекватном назначении препаратов и о лечении ряда состояний у пациентов с ХБП. Рекомендация 4.4.1 сформулирована специально, чтобы гарантировать, что клиницисты

помнят о том, что в ситуациях, когда требуется точная оценка СКФ (узкий терапевтический или токсический диапазон), следует измерять СКФ, а не использовать расчетные значения.

#### Доказательная база

Потенциальные проблемы, связанные с применением лекарственных средств у пациентов с ХБП, включают:

- Снижение способности экскретировать лекарственные препараты и/или их метаболиты.
- Увеличение чувствительности к лекарственным препаратам (например, к препаратам, связывающимся с альбумином при наличии гипоальбуминемии, связанной с нефротическим синдромом).
- Снижение толерантности к побочным эффектам, в частности, у лиц пожилого возраста.
- Снижение эффективности.<sup>13</sup>

Пациенты с ХБП по возможности должны получать такое же лечение, как и лица с нормальной функцией почек. Однако может потребоваться коррекция дозы в соответствии с СКФ.

Существуют лекарственные средства, токсичность которых возрастает при острых состояниях, особенно в условиях дегидратации (например, при диарее и рвоте). При возникновении интеркуррентного заболевания у пациентов, получающих такие препараты, им необходимо дать общие рекомендации по адекватному дозированию, временной отмене и возобновлении приема этих препаратов, и посоветовать как можно скорее обратиться к врачу.

Использование лекарственных средств растительного происхождения и безрецептурных препаратов широко распространено во всем мире, и некоторые из них (например, препараты, содержащие аристолохиевую кислоту)<sup>595,596</sup> являются нефротоксичными. Надежные данные о безопасности и эффективности многих таких препаратов отсутствуют.

В Таблице 32 подробно изложены специфические рекомендации по применению разных классов препаратов, использование которых в условиях ХБП может быть проблематичным. К ним относят препараты, блокирующие активность РААС,<sup>262</sup> бета-блокаторы, анальгетики, антибиотики, препараты лития,<sup>597</sup> сахароснижающие препараты,<sup>598-600</sup> липид-снижающие препараты,<sup>449,601-604</sup> некоторые химиотерапевтические средства и антикоагулянты.<sup>605</sup>

#### Международная актуальность

Эти рекомендации основаны на универсальных знаниях фармакологии. Главное международное значение заключается в стоимости некоторых новейших препаратов по сравнению с более старыми. Некоторый парадокс заключается в том, что весомые доказательства в основном имеются для препаратов, которые были доступны в течение длительного вре-

**Таблица 32 | Необходимые предосторожности при назначении лекарственных препаратов пациентам с ХБП**

Препараты	Примечания о предосторожности
<b>1. Антигипертензивные/«сердечные» препараты</b>	
Антагонисты РААС (иАПФ, БРА, антагонисты альдостерона, прямые ингибиторы ренина)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Избегать при подозрении на функциональный стеноз почечной артерии</li> <li>● Начинать с более низких доз при СКФ &lt;45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup></li> <li>● Оценить СКФ и уровень калия в сыворотке крови через неделю после начала терапии или увеличения дозы</li> <li>● Временно отменить при интеркуррентных заболеваниях, плановом в/в введении рентгеноконтрастных препаратов, подготовке к колоноскопии, перед большими оперативными вмешательствами</li> <li>● Не отменять планово при СКФ &lt;30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, поскольку сохраняется нефропротективное действие</li> </ul>
Бета-блокаторы	● Уменьшить дозу на 50% при СКФ <30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>
Дигоксин	● Уменьшить дозу с учетом концентрации в плазме
<b>2. Анальгетики</b>	
НПВП	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Избегать назначения при СКФ &lt;30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup></li> <li>● Не рекомендуется длительный прием при СКФ &lt;60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup></li> <li>● Не применять вместе с препаратами лития</li> <li>● Избегать назначения на фоне приема блокаторов РААС</li> </ul>
Опиоиды	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Уменьшить дозу при СКФ &lt;60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup></li> <li>● Назначать с осторожностью при СКФ &lt;15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup></li> </ul>
<b>3. Антибактериальные</b>	
Пенициллин	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Риск кристаллурии при СКФ &lt;15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и назначении высоких доз</li> <li>● Бензилпенициллин нейротоксичен при СКФ &lt;15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и назначении высоких доз (максимально 6 г/сут)</li> </ul>
Аминогликозиды	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Уменьшить дозу и/или увеличить интервал между приемами при СКФ &lt;60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup></li> <li>● Контролировать концентрации в сыворотке (перед приемом очередной дозы и пиковую)</li> <li>● Избегать одновременного приема ототоксичных препаратов (например, фуросемида)</li> </ul>
Макролиды	● Уменьшить дозу на 50% при СКФ <30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>
Фторхинолоны	● Уменьшить дозу на 50% при СКФ <15 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>
Тетрациклины	● Уменьшить дозу при СКФ <45 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ; может усилить уремию
Противогрибковые	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Избегать назначения амфотерицина при СКФ &lt;60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup></li> <li>● Уменьшить поддерживающую дозу флуконазола на 50% при СКФ &lt;45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup></li> <li>● Уменьшить дозу флуцитозина при СКФ &lt;60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup></li> </ul>
<b>4. Сахароснижающие препараты</b>	
Препараты сульфонилмочевины	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Избегать назначения препаратов, которые выводятся преимущественно почками (например, глибурида/глибенкламида)</li> <li>● Может потребоваться снижение дозы других препаратов, метаболизирующихся преимущественно в печени, при СКФ &lt;30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (например, гликлазида, гликвидона)</li> </ul>
Инсулин	● Частично выводится почками, может потребоваться снижение дозы при СКФ <30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>
Метформин	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Предложено избегать при СКФ &lt;30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, но оценивать соотношение риск/польза при стабильной СКФ</li> <li>● Корректировать дозу при СКФ &lt;45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup></li> <li>● Вероятно, препарат безопасен при СКФ ≥45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup></li> <li>● Отменить при остром ухудшении состояния пациента</li> </ul>
<b>5. Липид-снижающие препараты</b>	
Статины	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Отсутствует увеличение токсичности симвастатина в дозе 20 мг/сут или сочетания симвастатина (20 мг) и эзетимиба (10 мг) в сутки при СКФ &lt;30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или больных, получающих диализную терапию<sup>449</sup></li> <li>● Другие исследования статинов у лиц с СКФ &lt;15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или получающих диализную терапию также продемонстрировали отсутствие увеличения токсичности</li> </ul>
Фенофибрат	● Увеличивает СКр примерно на 0,13 мг/дл (12 мкмоль/л)
<b>6. Химиотерапия</b>	
Цисплатин	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Уменьшить дозу при СКФ &lt;60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup></li> <li>● Избегать назначения при СКФ &lt;30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup></li> </ul>
Мелфалан	● Уменьшить дозу при СКФ <60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>
Метотрексат	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Уменьшить дозу при СКФ &lt; 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup></li> <li>● По возможности избегать назначения при СКФ &lt;30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup></li> </ul>

Таблица 32 | Продолжение

Препараты	Примечания о предосторожности
<b>7. Антикоагулянты</b>	
Низкомолекулярные гепарины	<ul style="list-style-type: none"> <li>Уменьшить дозу на 50% при СКФ &lt;30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup></li> <li>Обсудить переход на нефракционированный гепарин или контролировать содержание антифактора Ха в плазме у больных с высоким риском кровотечений</li> </ul>
Варфарин	<ul style="list-style-type: none"> <li>Увеличивает риск кровотечений при СКФ &lt;30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup></li> <li>Использовать низкие дозы и строго контролировать при СКФ &lt;30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup></li> </ul>
<b>8. Другие</b>	
Литий	<ul style="list-style-type: none"> <li>Нефротоксичен, при длительном приеме даже в терапевтической дозе может вызвать канальцевую дисфункцию</li> <li>Контроль СКФ, электролитов, концентрации лития раз в 6 месяцев или чаще, если изменяется доза или состояние пациента ухудшается</li> <li>Избегать одновременного приема НПВП</li> <li>Гидратация при интеркуррентных заболеваниях</li> <li>Оценка соотношения риск/польза в определенных ситуациях</li> </ul>

Сокращения: СКр – сывороточный креатинин; БРА – блокаторы рецептора ангиотензина II; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ХБП – хроническая болезнь почек.

мени, они имеют преимущества из-за более низкой стоимости, и их побочные эффекты хорошо известны, поэтому предпочтение часто отдается именно этим «старым» препаратам.

#### Педиатрические аспекты

Для детей с ХБП нельзя дать никаких специфических рекомендаций за или против использования рСКФ, скорректированной на площадь поверхности тела, для определения доз лекарственных средств, поскольку большинство исследований препаратов проводилось на взрослых мужчинах и экстраполировалось на детей без учета площади поверхности тела и/или функции почек или почечного клиренса.

Исключением из этого правила может быть то, что для любых лекарственных средств, фармакокинетика и фармакодинамика которых изучалась у детей, при оценке необходимости в коррекции дозы и модификации схемы приема у конкретного больного должны применяться методы оценки состояния функции почек.

Существуют многочисленные справочники по коррекции доз в популяциях детей с ХБП и тХПН, в том числе представленные в ряде руководств<sup>606,607</sup> и онлайн-источников.<sup>608</sup>

Дополнительный вклад специализированных педиатрических нефрологических мультидисциплинарных команд при оказании помощи детям с ХБП и тХПН состоит в их возможности дать «упреждающие» рекомендации пациентам и семьям. Такие команды должны, как минимум, обеспечить предоставление письменной или онлайн информации пациентам и их семьям, и рекомендовать им обратиться за советом к специалисту в ситуациях, когда они получают лекарственные назначения от других медработников или приобретают безрецептурные препараты

или пищевые добавки. Трудно переоценить роль специально обученных детских фармацевтов как части такой команды при обеспечении соответствующей поддержки и обучения как семей, так и медицинских работников, осуществляющих помощь при ХБП и местных фармацевтов.

#### ОГРАНИЧЕНИЯ

Пациентов с ХБП часто исключают или не идентифицируют в исследованиях по изучению лекарственных средств при экстраренальных заболеваниях. Рекомендации частично основаны скорее на знании фармакологии, чем на результатах контролируемых исследований в тщательно отобранных популяциях.

#### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ИССЛЕДОВАНИЙ

Национальные и международные группы исследователей и организации, имеющие отношение к проблеме ХБП (International Society of Nephrology [Международное общество нефрологов], International Federation of Kidney Foundations [Международная федерация почечных фондов] и другие национальные организации) должны обеспечить адекватную представленность пациентов с ХБП в клинических исследованиях с целью улучшения представлений о фармакодинамике у этих больных.

#### 4.5: ВИЗУАЛИЗИРУЮЩИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**4.5.1: Сопоставляйте риск развития острого нарушения функции почек, связанного с использованием контрастных веществ, с диагностической ценностью исследования и его возможным влиянием на тактику лечения. (Нет степени)**

**ОБОСНОВАНИЕ**

Применение йодсодержащих контрастных веществ было ассоциировано с развитием ОПП в 0-11% случаев в зависимости от исследуемой популяции, типа используемого препарата и используемого определения нефротоксичности.<sup>609</sup> Следующие рекомендации согласуются с рекомендациями ACR (American College of Radiology – Американской коллегии радиологов),<sup>610</sup> ESUR (European Society of Urogenital Radiology – Европейского общества урогенитальной радиологии)<sup>611</sup> и *Клиническими практическими рекомендациями KDIGO по острому почечному повреждению.*<sup>7</sup>

**Рентгеноконтрастные вещества**

**4.5.2: Мы рекомендуем осуществлять ведение всех пациентов с СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (категории СКФ С3а-С5), которым проводятся плановые исследования с внутрисосудистым введением йодсодержащих рентгеноконтрастных веществ, согласно Клиническим практическим рекомендациям KDIGO по острому почечному повреждению, в том числе:**

- избегать применения высокоосмолярных веществ (*1B*);
- использовать минимально возможную дозу рентгеноконтрастного вещества (*Нет степени*);
- отменить прием потенциально нефротоксических препаратов на период до и после процедуры (*1C*);
- проводить адекватную гидратацию растворами хлорида натрия до, во время и после процедуры (*1A*);
- измерить СКФ через 48-96 часов после процедуры (*1C*).

**ОБОСНОВАНИЕ**

Это положение сформулировано именно таким образом, чтобы обеспечить безопасность рентгенологических исследований у пациентов с ХБП и избежать потенциальной нефротоксичности, которая может быть ассоциирована с рентгенологической визуализацией.

**Доказательная база**

ОПП, ассоциированное с рентгеноконтрастными веществами, является в значительной степени предотвратимой причиной заболеваемости и смертности. Общепринятое международное определение отсутствует, но в большинстве исследований используют критерий увеличения СКр >0,5 мг/дл (44 ммоль/л) и/или 25%-ное увеличение от исходного значения СКр в течение 3 дней после процедуры.<sup>7,609-611</sup> В эпидемиологических исследованиях и сериях наблюдений выявлены следующие факторы риска развития ОПП:

- a) СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (и особенно если СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).
- b) Сахарный диабет.
- c) Сопутствующая дегидратация.
- d) ХСН.
- e) Возраст старше 70 лет.
- f) Одновременное применение препаратов с нефротоксическим действием, например, НПВП.
- g) Использование высокоосмолярных препаратов (особенно у лиц с СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).
- h) Использование больших доз контрастных препаратов.
- i) Внутривенное введение.
- j) Подагра (гиперурикемия).

Многочисленные исследования методов профилактики позволили сделать следующие выводы:

- a) Высокоосмолярные вещества ассоциированы с более высоким риском развития ОПП у пациентов с ХБП.<sup>609</sup>
- b) Изоосмолярные вещества по сравнению с низкоосмолярными ассоциированы с более низкой частотой ОПП в нескольких, но не во всех исследованиях. По возможности у пациентов с ХБП и высоким риском ОПП следует использовать изоосмолярные вещества (хотя их стоимость намного выше).<sup>612</sup>
- c) Несмотря на то, что риск ОПП возрастает уже при СКФ <60 мл/мин/1,7 м<sup>2</sup>, наиболее высокая частота ОПП наблюдается при СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (7,8% в одном из исследований). Внедрение стратегий профилактики у всех пациентов с СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> может быть не оправдано с практической точки зрения, более целесообразной может быть ступенчатая оценка степени риска, учитывающая все факторы. Некоторые рекомендации, например, American College Radiology (Американской коллегии радиологов)<sup>610</sup> и ESUR (Европейского общества урогенитальной радиологии)<sup>611</sup>, включают анкетирование как метод выявления пациентов с риском развития ОПП до проведения исследования.
- d) Широко рекомендуется увеличение объема внеклеточной жидкости, хотя число исследований хорошего качества, необходимых для разработки идеального протокола, недостаточно.<sup>609</sup> Изотонический (0,9%) раствор хлорида натрия, назначаемый в виде продолжительной инфузии, по-видимому, превосходит введение 0,45% раствора или болюсной инъекции хлорида натрия, не показано также достоверного превосходства раствора бикарбоната натрия над раствором хлорида натрия. Современные рекомендации предлагают назначать инфузии из расчета 1 мл/кг/ч в течение 3-12 часов до и после процедуры или по 100 мл/ч за 6-12 часов до процедуры и продолжая в течение 4-12 часов после внутрисосудистого введения йодсодержащего контрастного вещества.<sup>609,610</sup>

- е) Использование N-ацетилцистеина или аскорбиновой кислоты в качестве профилактических средств не продемонстрировало четких преимуществ.

### Международная актуальность

Эта рекомендация имеет универсальную значимость, хотя существуют финансовые проблемы, поскольку изоосмолярные контрастные вещества намного дороже.

### ОГРАНИЧЕНИЯ

Некоторые рекомендации основаны на ограниченных доказательствах, и необходимо больше исследований, посвященных изучению такой простой профилактической меры как регидратация перед исследованием (см. ниже). Универсального определения контраст-индуцированного ОПП раньше не существовало, однако рекомендации KDIGO по ОПП предлагают использовать единое определение и стадирование ОПП при остром нарушении функции почек независимо от этиологии.

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ИССЛЕДОВАНИЙ

Для выяснения частоты развития контраст-индуцированного ОПП необходимы проспективные исследования с прямым измерением СКФ до и после введения контрастных веществ. В таких исследованиях также можно было бы валидировать креатинин или другие показатели для расчета СКФ у лиц, которым проводятся радиологические исследования.

Крайне необходимы проспективные контролируемые исследования по изучению регидратации с помощью различных растворов (хлорида натрия, бикарбоната натрия, раствора Хартманна) и валидированных методов расчета СКФ.

Фундаментальные исследования N-ацетилцистеина и других антиоксидантов могли бы позволить определить, оказывают ли они положительные эффекты или нет.

### Гадолиний-содержащие контрастные вещества

Гадолиний – редкоземельный элемент, который по своей природе крайне токсичен. В соединении с патентованными хелатирующими агентами он фактически биологически инертен у лиц с нормальной функцией почек и обеспечивает превосходное контрастирование при МРТ. Эти хелаты экскретируются в неизменном виде почками за счет гломерулярной фильтрации и характеризуются гораздо более низкой нефротоксичностью, чем традиционные йодсодержащие контрастные вещества.<sup>613</sup> Однако к настоящему времени описано более 200 случаев развития склеродермоподобного состояния, названного нефрогенным системным фиброзом (НСФ), вследствие применения гадолиния у пациентов с ХБП.<sup>613,614</sup>

**4.5.3: Мы рекомендуем не использовать гадолиний-содержащие контрастные препараты у больных с СКФ <15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (категория СКФ С5), за исключением тех случаев, когда нет адекватных альтернативных методов исследования. (1B)**

**4.5.4: При необходимости введения гадолиний-содержащих контрастных препаратов больным с СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (категории СКФ С4-С5) мы предлагаем отдавать предпочтение макроциклическим хелатам. (2B)**

### ОБОСНОВАНИЕ

Эти положения были сформулированы, чтобы обеспечить безопасность назначения гадолиния пациентам с ХБП. Как и в отношении других исследований в популяции пациентов с ХБП, клиницисты должны иметь представление о соотношении риск/польза при использовании гадолиния у пациентов с СКФ 15-29 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

### Доказательная база

НСФ – неизлечимое и иногда смертельное состояние, которое возникает как осложнение применения гадолиний-содержащих контрастных препаратов у пациентов с ХБП. Следовательно, наилучшим подходом является профилактика, т.е. отказ от применения гадолиний-содержащих препаратов, если только нет прямых клинических показаний, и использование препаратов, характеризующихся наименьшим риском и в минимальных дозах.<sup>613,615</sup>

Несмотря на то, что риск ОПП при введении йодсодержащих контрастных веществ намного выше риска развития НСФ при введении гадолиния, в первом случае возможно лечение диализом, тогда как во втором случае – нет. Таким образом, у всех больных с СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> следует рассмотреть возможность использования более традиционных методов визуализации.<sup>610,613-615</sup>

В недавнем мета-анализе и обзоре были идентифицированы больные с наиболее высоким риском и определен ОР развития НСФ, который у пациентов с СКФ <15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> оказался 20-50.<sup>614</sup>

Несмотря на единодушное признание наличия повышенного риска у больных с СКФ >15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, точно оценить его невозможно. При отсутствии сопутствующей печеночной недостаточности ни у одного из пациентов с СКФ >30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> НСФ не развился.<sup>614</sup>

Существует предположение, что значение имеет тип гадолиний-содержащего препарата.<sup>614,615</sup> Линейные хелаты (например, гадолиамид) характеризуются большим риском развития НСФ и, следовательно, при СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> их применения следует избегать. Если клиническая ситуация требует проведения МРТ с контрастным усилением, следует рассматривать возможность применения гадотеридо-

ла, гадобутрола или гадотерата.<sup>610,613,615</sup> Более того, поскольку гадолиний свободно диализируется,<sup>616</sup> большинство руководств рекомендует проведение диализа больным с СКФ <15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или тем, кто уже получает диализную терапию, непосредственно после завершения процедуры и, возможно, повторно через 24 часа.<sup>610,615</sup> Значение диализной терапии у пациентов с СКФ >15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> не установлено.

### Международная актуальность

Эта рекомендация универсальна, хотя существуют финансовые ограничения, поскольку нелинейные хелаты намного дороже.

### Педиатрические аспекты

Что касается Рекомендаций 4.5.3 и 4.5.4, то помимо общих предупреждений относительно применения гадолиний-содержащих препаратов при СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, необходимо также рассматривать ряд соображений, специфичных для использования этих препаратов у детей младшего возраста и новорожденных. В частности, ни один гадолиний-содержащий препарат не одобрен FDA (Food and Drug Administration – Управление по контролю за продуктами и лекарственными препаратами) к применению у детей младше 2-лет; и аналогично, European Medicines Agency (Европейское медицинское агентство) предостерегает от применения каких-либо гадолиний-содержащих препаратов у детей младше 1 года.

Кроме того, поскольку оценить уровень СКФ у новорожденных или детей младшего возраста можно лишь относительно, это приводит к большим трудностям при оценке риска воздействия гадолиний-содержащих препаратов на основании почечного клиренса. В недавно вышла статья Meng et al.<sup>617</sup>, которые провели общемировой опрос кардиологов и радиологов о применении гадолиния при выполнении МРТ у детей. Хотя 93% респондентов оценивали функцию почек у части или у всех своих пациентов, только незначительное большинство (54%) использовали расчетные формулы (чаще всего – формулу Шварца), а остальные респонденты руководствовались только СКр (31%) или объемом выделенной мочи (6%). Пожалуй, наибольшее беспокойство вызвал тот факт, что функция почек была оценена только у 33% и 31% больных, классифицированных как «все новорожденные» или «все пациенты в возрасте <1 недели», соответственно. В такой же степени настораживает то, что 13% респондентов назначили бы гадолиний некоторым из этих детей при СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Поскольку у новорожденных невозможно точно измерить СКФ, а значит, и клиренс таких веществ, как гадолиний, все нефрологи и радиологи должны проявлять осмотрительность при использовании гадолиний-содержащих препаратов в этой популяции с потенциально высоким риском, и следует рассмо-

треть возможность использования всех других методов визуализации, прежде чем выбрать тот, при котором требуется введение гадолиния.

### ОГРАНИЧЕНИЯ

Доказательства в большей степени основаны на сериях наблюдений, а не на проспективных исследованиях или РКИ.

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ИССЛЕДОВАНИЙ

Как и для йодсодержащих контрастных веществ, проспективные исследования, посвященные изучению МРТ с контрастированием у пациентов с ХБП, могли бы помочь определить изменения СКФ и валидировать методы оценки. Поскольку НСФ является очень серьезным осложнением, РКИ по проведению диализа у пациентов с СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> могли бы помочь определить соотношение риск/польза у этих больных, хотя включение пациентов в исследование может быть затруднено из-за потенциальных этических проблем.

### Препараты для подготовки кишечника

Увеличение частоты проведения колоноскопии с целью скрининга рака кишечника привело к тому, что во многих случаях для подготовки кишечника к исследованию применяются пероральные препараты, содержащие фосфат натрия. Появление отдельных сообщений о развитии острой, а иногда отсроченной необратимой почечной недостаточности с морфологически подтвержденным отложением фосфатов, стало причиной выделения нового заболевания, названного острой фосфатной нефропатией.<sup>618,619</sup> Всего описано менее 40 случаев, и все они были тщательно изучены.

**4.5.5: Мы рекомендуем не использовать фосфат-содержащие препараты для подготовки кишечника у лиц с СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (категории СКФ С3а-С5) или у лиц с риском развития фосфатной нефропатии. (1A)**

### ОБОСНОВАНИЕ

Это положение сформулировано, чтобы гарантировать безопасность подготовки кишечника у пациентов с ХБП, которые нуждаются в исследовании по поводу заболевания кишечника.

### Доказательная база

У здоровых добровольцев, принимавших внутрь фосфат-содержащие препараты для подготовки кишечника, наблюдались электролитные нарушения (иногда тяжелые) в виде гиперфосфатемии, гипокальциемии, гипо- и гипернатриемии и гипокалиемии.<sup>620</sup> О повреждении почек сообщалось у небольшого числа индивидумов, хотя это нарушение, по-видимому, не-

дооценивается. В недавно проведенном исландском исследовании заболеваемость составила примерно 1 на 1000 доз,<sup>621</sup> но другие авторы указывали частоту в пределах 1-4%.<sup>618,619</sup>

Описано два типа повреждения почек. Ранний вариант, с выраженной симптоматикой, ассоциирован с тяжелой гиперфосфатемией и гипокальциемией, а поздний (от дней до месяцев) – с необратимым повреждением почек, ассоциированным со специфическим отложением фосфата кальция в тубулоинтерстициальном пространстве.<sup>618,619</sup>

Несмотря на то, что во многих случаях связь применения фосфат-содержащих препаратов с поражением почек ассоциативна, и надежные доказательства отсутствуют, считается, что к риску в значительной степени предрасполагают следующие факторы:

- a) СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.
- b) Возраст >60 лет.
- c) Женский пол.
- d) Артериальная гипертензия.
- e) Сахарный диабет.
- f) Хроническая сердечная недостаточность.
- g) Дегидратация.
- h) Активный колит.
- i) Одновременный прием препаратов, блокирующих РААС, диуретиков.
- j) Прием внутрь фосфор-содержащих препаратов в больших дозах и/или часто.
- k) Гипопаратиреоз.

Несмотря на то, что FDA запретила применять пероральные растворы, содержащие фосфаты, какие-либо качественные различия с таблетированными формами препаратов отсутствуют. У пациентов из группы риска согласно действующим рекомендациям American Society for Gastrointestinal Endoscopy (Американского общества гастроинтестинальной эндоскопии) следует избегать применения и тех, и других.<sup>622</sup>

Существуют разногласия по вопросу, является ли причиной повреждения почек дегидратация или применение самих по себе фосфатов.<sup>623</sup> Однако трудно объяснить, почему происходит отложение фосфата кальция с последующим нарушением функции почек, если единственным фактором была дегидратация.

Существует единственное РКИ, сравнивающее фосфат-содержащие и не содержащие фосфатов препараты, но возможность оценить функцию почек в них была ограничена, поскольку не сообщалось об изменении СКр и СКФ по сравнению с исходным уровнем.<sup>624</sup> Несмотря на эти ограничения, у лиц, получавших фосфат-содержащие препараты, наблюдались более выраженные изменения уровней калия, кальция и фосфора в крови.

Поскольку доступны не содержащие фосфаты препараты для подготовки кишечника, их следует использовать во всех выше упомянутых группах

(и, возможно, у всех пациентов, имеющих отклонения биохимических показателей, которые наблюдались у здоровых добровольцев). Как и при введении рентгеноконтрастных средств, у ослабленных и болезненных лиц может потребоваться проведение регидратации растворами хлорида натрия независимо от того, какой препарат для подготовки кишечника использовался.

#### Международная актуальность

Эта рекомендация имеет универсальную значимость, но не содержащие фосфора препараты для подготовки кишечника стоят дороже, поэтому их применение в разных странах может различаться.

#### ОГРАНИЧЕНИЯ

Данные основаны на изучении серий наблюдений с ограниченным числом лиц, у которых возникли осложнения, и ретроспективных популяционных исследованиях.

#### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ИССЛЕДОВАНИЙ

Необходимы проспективные исследования у лиц с нормальной функцией почек и у пациентов с ХПН различной степени выраженности, чтобы охарактеризовать острые биохимические и метаболические эффекты фосфат-содержащих препаратов для очищения кишечника. Кроме того, необходимо обследовать всех лиц, подвергающихся подготовке кишечника любыми препаратами, чтобы изучить влияние СКФ на частоту этого осложнения. Крайне необходимо всестороннее изучение методов регидратации (вид и объем) у пациентов с ХБП, подвергающихся подготовке кишечника к исследованиям.

#### 4.6: ХБП И РИСК ИНФЕКЦИЙ, ОПП, ГОСПИТАЛИЗАЦИИ И СМЕРТИ

В данном разделе представлены рекомендации по ведению пациентов с ХБП с учетом наличия у них повышенного риска ряда состояний и осложнений, например, инфекций, ОПП, ССЗ, госпитализаций и смерти. Признание того, что имеется повышенный риск, и применение некоторых изложенных ниже рекомендаций может привести к улучшению исходов у пациентов. Было бы важно также разработать политику здравоохранения и текущие исследовательские задачи для того, чтобы исследовать проблемы, не имеющие хорошей доказательной базы.

##### *ХБП и риск инфекций*

ХБП ассоциирована со множеством серьезных инфекционных осложнений, которые возникают в 3-4 раза чаще, чем в общей популяции. Инфекции – важная причина заболеваемости и смертности больных с почечной недостаточностью и являются второй ведущей причиной смерти после ССЗ. ХБП,

точно также как и ССЗ, во много раз увеличивает риск смерти, ассоциированной с острыми инфекционными заболеваниями. Несмотря на менее выраженный ответ на вакцинацию, существуют данные, свидетельствующие о таком же положительном эффекте иммунизации у лиц с ХБП, как и в общей популяции.

- 4.6.1: Мы рекомендуем, при отсутствии противопоказаний, предлагать проведение ежегодной вакцинации против гриппа всем взрослым пациентам с ХБП. (1B)**
- 4.6.2: Мы рекомендуем при отсутствии противопоказаний проводить вакцинацию polyvalentной пневмококковой вакциной всем взрослым пациентам с рСКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (категории СКФ С4-С5) и пациентам с высоким риском пневмококковой инфекции (например, с нефротическим синдромом, сахарным диабетом или получающим иммуносупрессивную терапию). (1B)**
- 4.6.3: Мы рекомендуем всем взрослым пациентам с ХБП, проходившим противопневмококковую вакцинацию, проводить ревакцинацию через 5 лет. (1B)**
- 4.6.4: Мы рекомендуем проводить вакцинацию против гепатита В с подтверждением формирования иммунитета соответствующими серологическими исследованиями всем взрослым пациентам с высоким риском прогрессирования ХБП и СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (категории СКФ С4-С5). (1B)**
- 4.6.5: При обсуждении возможности применения живых вакцин следует учитывать иммунный статус пациента, и вакцинация должна проводиться в строгом соответствии рекомендациям официальных или правительственных органов. (Нет степени)**
- 4.6.6: Схемы вакцинации детей должны соответствовать официальным международным и региональными рекомендациям для детей с ХБП. (Нет степени)**

#### ОБОСНОВАНИЕ

ХБП ассоциирована с нарушениями основных защитных механизмов организма хозяина и увеличением риска бактериальных инфекций (Таблица 33). По данным эпидемиологических исследований, в популяции пациентов с ХБП наиболее часто наблюдаются три инфекционных осложнения: инфекция мочевых путей, пневмония и сепсис. В общей популяции существуют надежные доказательства эффективности профилактических мероприятий у взрослых, и получены данные, свидетельствующие о пользе вакцинации у пациентов с ХБП.

**Таблица 33 | Факторы риска инфекций при ХБП**

Старший возраст
Выраженная тяжесть сопутствующих заболеваний, например, сахарного диабета
Гипоальбуминемия <sup>625</sup>
Иммуносупрессивная терапия <sup>628</sup>
Нефротический синдром <sup>624</sup>
Уремия
Анемия и нарушения питания <sup>625</sup>
Высокая распространенность нарушения функциональных возможностей

Сокращения: ХБП – хроническая болезнь почек.

#### Доказательная база

В предыдущих исследованиях четко продемонстрировано, что тХПН является значимым фактором риска развития инфекционных осложнений.<sup>625-628</sup> Однако лишь в небольшом количестве эпидемиологических отчетов сообщается о риске инфекций у пациентов с додиализными стадиями ХБП.<sup>629,630</sup> По данным регистра USRDS (US Renal Data System – База данных по заболеваниям почек в США), частота госпитализаций по поводу септицемии у пациентов с ХБП выше по сравнению с лицами без ХБП.<sup>631</sup> Сравнительные исследования абсолютной частоты, факторов риска, клинического течения и исходов различных видов клинически значимых инфекций при ХБП отсутствуют.

Крайне мало исследований, посвященных оценке заболеваемости или распространенности инфекций у пациентов с ХБП, и нет опубликованных данных, описывающих частоту инфекций в зависимости от категории СКФ. Среди лиц старше 66 лет с установленным диагнозом ХБП, получающих медицинскую помощь в рамках системы Medicare, частота госпитализаций по поводу пневмонии и сепсиса, по-видимому, была существенно выше, чем у лиц без ХБП.<sup>628</sup> У пациентов с ХБП, помимо повышенной частоты госпитализаций по поводу инфекций, продолжительность госпитализации по поводу инфекций была больше, чем у лиц без ХБП.<sup>632</sup>

По данным USRDS, у пациентов с ХБП частота госпитализаций по поводу ССЗ и инфекций была на 38-46% выше, чем у лиц без ХБП.<sup>633</sup> Частота пневмонии при ХБП была почти в 3 раза выше, чем при отсутствии ХБП. Госпитализации по поводу бактериемии/септицемии требовались почти в 4 раза чаще пациентам с ХБП по сравнению с больными без ХБП. Частота госпитализаций по поводу мочевых инфекций при ХБП была в 3 раза выше.

У пациентов с тХПН нарушается функция полиморфноядерных лейкоцитов, лимфоцитов и моноцитов, что, в свою очередь, приводит к нарушению защиты организма хозяина от инфекции,<sup>636-638</sup> однако эти вопросы при ХБП должным образом не изучались.

В общей популяции растет число доказательств снижения частоты инфекций, госпитализаций и летальных исходов в результате иммунизации. Современные данные свидетельствуют о недостаточном применении вакцинации в качестве метода профилактики в популяциях пациентов с ХБП и тХПН.<sup>639</sup> Потенциальные препятствия к иммунизации, специфические для ХБП, систематически не исследовались. И хотя общепризнано, что ответ на вакцинацию при тХПН менее выражен, по-прежнему неизвестно, в какой степени умеренная или выраженная ХБП влияет на формирование иммунитета после вакцинации.<sup>640-642</sup> Исследования, в которых изучали вакцинацию при ХБП или тХПН, были ограничены небольшим размером выборки, разным периодом наблюдения и установлением суррогатных точек определения эффективности вакцины (таких как антительный ответ и скорость снижения титра антител после вакцинации) вместо того, чтобы оценивать эффективность вакцины в отношении профилактики инфекции.<sup>643</sup>

**Вакцинация против вирусов гриппа А и В.** Несмотря на потенциально нарушенный антительный ответ, анализ данных по страховым искам программы Medicare в США за 2 года показал, что у диализных больных, которые были вакцинированы против гриппа А и В, риск госпитализации по любой причине и риск общей смертности были существенно ниже, чем у невакцинированных пациентов.<sup>644</sup> Этот может свидетельствовать о клинической эффективности вакцинации в этой популяции, но наблюдательный дизайн исследования может отражать также и различия в клиническом статусе вакцинированных и невакцинированных больных. У пациентов, получающих диализную терапию, специфических нежелательных явлений, связанных с противогриппозной вакциной, не наблюдалось.

**Пневмококковая вакцина.** У лиц с заболеваниями почек, вакцинированных пневмококковой вакциной, антитела к разным серотипам, по-видимому, вырабатываются в более низком титре, и впоследствии наблюдается более быстрое снижение титров антител по сравнению со здоровым контролем.<sup>639,654,646</sup> Практические врачи должны иметь представление о напряженности и длительности иммунного ответа на введение различных вакцин. От этого будет зависеть время ревакцинации.

**Вакцинация против гепатита В.** Широкое распространение вакцинации против вирусного гепатита В (HBV) до начала диализа привело к существенно снижению частоты HBV-инфекции у больных с тХПН. Правда следует отметить, что более активный скрининг компонентов крови и распространение рекомендаций по снижению роста HBV-инфекции в диализных отделениях также, очевидно, сыграли определенную роль.<sup>647</sup> Показано, что у пациентов с умеренной и выраженной ХБП формирование иммунного ответа на вакцинацию против гепатита

В варьирует от 60% до 80% в зависимости от дозы, числа введенных вакцины и исследуемой популяции. Хотя при изучении влияния уровня СКФ на поствакцинальный ответ у пациентов с ХБП были получены неоднозначные результаты<sup>640,642</sup>, вероятность наступления сероконверсии выше у лиц с более высокой СКФ независимо от других факторов.<sup>640</sup>

**Вакцина против *St. aureus*.** Показано, что у больных на гемодиализе StaphVAX неэффективна в отношении снижения риска бактериемии, обусловленной *Staphylococcus aureus*.<sup>648,649</sup> Данные для пациентов с ХБП отсутствуют.

**Живые вакцины.** Поскольку у пациентов с ХБП иммунитет часто снижен, живые вакцины должны применяться с большой осторожностью и только в индивидуальном порядке.

Таким образом, несмотря на то, что одни вакцины (например, противогриппозная) обеспечивают защитный эффект при использовании в обычных дозах, другие (против гепатита В и пневмококка) – требуют более частого введения и более высоких доз для достижения и поддержания титра антител на уровне, обеспечивающем защиту. Частота и тип вакцинации будут варьировать в зависимости от местных условий и распространенности заболевания.

#### Международная актуальность

Доступность различных видов вакцин в разных странах может отличаться, как и распространенность определенных бактериальных, вирусных и других инфекций. Целесообразно предлагать пациентам иммунизацию в соответствии с местной практикой.

#### Значение для клинической практики и общественной политики

В настоящее время в большинстве стран местными региональными или национальными консультативными комитетами по иммунизации у пациентов с ХБП рекомендуется проведение вакцинации против гриппа, гепатита В и пневмококка.

Текущие рекомендации:

- Ежегодно вакцинировать пациентов с ХБП против гриппа.
- Вводить пневмококковую вакцину в разовой бустерной дозе через 5 лет после первой вакцинации.
- Проводить вакцинацию против гепатита В пациентам с ХБП, которым может потребоваться ЗПТ. Несмотря на рекомендацию проводить вакцинацию при более тяжелой ХБП (СКФ <15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), вероятно ее предпочтительнее проводить раньше, чтобы увеличить шансы формирования иммунитета; имеются данные в поддержку такого подхода.<sup>640</sup> Кроме того, это бы гарантировало вакцинацию против гепатита В всех пациентов до проведения трансплантации почки. Уровни защитных антител могут

снижаться, это необходимо проверять (по возможности ежегодно) и при необходимости проводить ревакцинацию.

#### **Области, в которых существуют противоречия, неопределенность или не достигнут консенсус**

Остается много неясных моментов, касающихся нарушения ответной реакции организма на инфекцию у пациентов с ХБП.

- Необходимы исследования для изучения абсолютной частоты факторов риска и клинического течения различных видов клинически серьезных инфекций на разных стадиях ХБП в зависимости от категории СКФ и альбуминурии, а также причины.
- Необходимо оценить исходы разных острых инфекций в популяции пациентов с ХБП.
- Необходимы исследования по оценке частоты снижения титров поствакцинальных антител и эффективности иммунизации у пациентов с ХБП.

#### **Педиатрические аспекты**

Современные схемы иммунизации у детей регулярно обновляются в США как Centers for Disease Control and Prevention (Центрами по контролю и профилактике заболеваний)<sup>650</sup>, так и American Academy of Pediatrics (Американской академией педиатрии).<sup>651</sup>

Современные и всеобъемлющие рекомендации по иммунизации детей с ХБП были опубликованы Neu в 2012 г.<sup>652</sup> Документ посвящен ключевым проблемам использования вакцин в популяции детей с ХБП, получающих иммуносупрессивную терапию, и детей, ожидающих трансплантации. Отмечена необходимость в определении уровней защитных антител и их интерпретации для тех вакцин, где это показано.

Упрощенное резюме рекомендаций поможет составить список всех рекомендуемых детских вакцин для каждого ребенка с ХБП (за исключением любых живых вирусных вакцин для детей, получающих иммунодепрессанты). Дети, находящиеся на диализе, также не должны получать живые ослабленные вакцины, а вот инактивированный вариант может и должен ежегодно вводиться всем детям с ХБП. Вакцинация против пневмококка особенно важна у детей с нефротическим синдромом и детей с ХБП, и современные схемы вакцинации и вакцины следует тщательно анализировать, чтобы охватить все соответствующие серотипы. Статус по гепатиту В и вакцинация крайне важны у всех детей, которым может потребоваться диализ, и специфические рекомендации по продолжению мониторинга и интерпретации уровней антител должны быть учтены со всей тщательностью.

#### **ХБП и риск ОПП**

Поскольку имеется эпидемиологическая взаимосвязь между ХБП и ОПП, и ряд наблюдательных исследований свидетельствует об ассоциации между предсуществующей ХБП и ОПП, ХБП считается наиболее распространенным предсуществующим состоянием, формирующим высокий риск ОПП. Однако потенциальная взаимосвязь между популяциями пациентов с ОПП, ХБП и тХПН до настоящего времени должным образом не изучалась и остается достаточно неопределенной. В этом разделе ОПП рассматривается как требующее лечения осложнение у пациентов с ХБП. И поскольку ОПП ассоциировано с прогрессированием ХБП, мы поместили соответствующие рекомендации именно в данном разделе.

#### **4.6.7: Мы рекомендуем всех пациентов с ХБП рассматривать как имеющих повышенный риск ОПП. (1A)**

**4.6.7.1: При лечении пациентов с ХБП с риском развития ОПП во время интеркуррентных заболеваний или при проведении исследований и процедур, при которых возрастает риск ОПП, необходимо следовать рекомендациям, подробно описанным в Клинических практических рекомендациях KDIGO по ОПП. (Нет степени)**

#### **ОБОСНОВАНИЕ**

Результаты наблюдательных исследований свидетельствуют о сильной ассоциации между предсуществующей ХБП и ОПП. Признание того, что пациенты с ХБП могут быть более предрасположены к развитию ОПП, является целью вышесказанных положений. Однако методологические проблемы, в частности – какие именно определения ХБП и ОПП использовались в тех или иных клинических исследованиях, и статистические поправки на неоднородность сопутствующих заболеваний в разных исследованиях, могут влиять на валидность выявленных ассоциаций.

#### **Доказательная база**

ХБП считается фактором риска развития ОПП из-за эпидемиологической взаимосвязи между ними.<sup>263,264</sup> В ряде исследований продемонстрирована ассоциация между предсуществующей ХБП и ОПП в различных условиях.<sup>265-271</sup> ХБП является мощным предиктором острого ухудшения функции почек при воздействии рентгеноконтрастных средств,<sup>272</sup> проведении обширных оперативных вмешательств<sup>273</sup> и других состояниях.<sup>274</sup>

Nsu et al.<sup>14</sup> сравнили уровни СКФ, рассчитанную по формуле MDRD до госпитализации у 1764 взрослых клиентов страховой компании Kaiser

Permanente Northern California, у которых во время госпитализации возникло ОПП, требующее диализной терапии, с показателями у 600 820 лиц без ОПП. По сравнению с референсным исходным значением СКФ  $\geq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, исходная СКФ 45-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> была ассоциирована со скорректированным ОШ развития внутрибольничного ОПП 1,66 (95% ДИ 1,40-1,97). При СКФ 15-29 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> скорректированное ОШ было 20,42 (95% ДИ 17,40-23,96). Наличие сахарного диабета, гипертензии и протеинурии увеличивало вероятность развития внутрибольничной ОПП: скорректированные ОШ составили 1,99 (95% ДИ 1,78-2,23), 1,55 (95% ДИ 1,37-1,76) и 2,84 (95% ДИ 2,52-3,19) соответственно. Авторы пришли к выводу, что ХБП является основным фактором риска развития ОПП во время госпитализации. Singh et al.<sup>275</sup> использовали противоположный подход и определяли ОПП как острую почечную недостаточность, требующую проведения диализа. Поскольку клиническое решение о начале диализной терапии часто зависит от максимального уровня СКр, наличия доступа для гемодиализа или суждения о необратимости прогрессирования с развитием тХПН, такое определение ОПП может привести к систематической ошибке – переоценке количества случаев ОПП у пациентов с ХБП. Более того, у пациентов с далеко зашедшей ХБП, ее прогрессирование с развитием тХПН иногда трудно дифференцировать от наложения острой почечной недостаточности на хроническую. Lafrance et al. в когортном исследовании, проведенном в Британской Колумбии, наблюдали за пациентами с ХБП, направленными к специалисту после достижения СКФ  $\leq 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (медиана наблюдения составила 19,4 мес). У 45% больных развился как минимум один эпизод ОПП.<sup>276</sup> В другом когортном исследовании, выполненном в провинции Альберта (Канада), и включавшем 920 085 взрослых пациентов не нуждавшихся в хроническом диализе, у которых в амбулаторных условиях хотя бы однократно измеряли уровень СКр и протеинурии, риск госпитализации по поводу ОПП был тем выше, чем больше была протеинурия, и чем ниже – СКФ.<sup>16</sup>

### Международная актуальность

Эти рекомендации, касающиеся ОПП, применимы во всем мире. Несмотря на то, что причины ОПП могут различаться в зависимости от региона, страны, социально-экономического статуса и возраста, последствия остаются одинаковыми. Там, где нет условий для лечения ОПП или ХБП, пациенты погибнут.

### Области, в которых существуют противоречия, неопределенность или не достигнут консенсус

Интерпретация опубликованных данных, оценивающих влияние предсуществующей ХБП на увели-

чение вероятности ОПП, по ряду причин затруднена. В первую очередь речь идет о сопутствующих состояниях, ассоциированных с ХБП, влиянии вторичных воздействий различных нефротоксических факторов, внутрибольничных ошибках<sup>57,277</sup> или изначальных физиологических изменениях, свойственных ХБП. Кроме того, существуют методологические проблемы, которые могут влиять на валидность выявленных ассоциаций – например, какие определения ХБП и ОПП использовались в тех или иных клинических исследованиях и как различались статистические поправки на сопутствующие заболевания.

Еще одна важная проблема – установить, действительно ли предсуществующая ХБП влияет на исход ОПП. В настоящее время не имеется единого биомаркера, который позволил бы дифференцировать «острую» болезнь почек от «хронической» и помочь решить эту проблему. В нескольких крупных наблюдательных исследованиях и анализах баз данных была обнаружена неожиданно более низкая внутрибольничная летальность у пациентов с ОПП, развившемся на фоне ХБП, по сравнению с контрольной группой.<sup>278-283</sup> По данным программы PICARD (Program to Improve Care in Acute Renal Disease – Программа по улучшению качества помощи при острых заболеваниях почек), у лиц с ОПП, развившемся на фоне ХБП, по сравнению с пациентами с ОПП, но без предсуществующей ХБП, внутрибольничная летальность и медиана продолжительности пребывания в отделении интенсивной терапии (ОИТ) были ниже, хотя частота начала диализной терапии после выписки была выше у пациентов с предсуществующей ХБП.<sup>284</sup>

### Педиатрические аспекты

Относительно небольшое количество предназначенных только для детей рекомендаций в Клинических практических рекомендациях KDIGO по ОПП связано с отсутствием высококачественных исследований. Предполагается, что использование результатов, полученных у детей, обзоров литературы и соответствующих руководств по педиатрической нефрологии, может быть полезным для практических врачей, интересующихся более подробным анализом этого вопроса и применяющих педиатрические данные в своей практике.<sup>653-658</sup>

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ИССЛЕДОВАНИЙ

Необходимы проспективные клинические исследования с четкими и едиными определениями ХБП и ОПП, скорректированные по сопутствующим заболеваниям для определения:

- частоты эпизодов ОПП в популяции ХБП;
- исходов ОПП у пациентов с ХБП;
- роли протеинурии в дополнение к снижению СКФ в отношении риска развития ОПП.

**ХБП и риск госпитализации и смерти**

Независимо от метода, используемого для расчета СКФ, частота госпитализаций или летальных исходов у пациентов с ХБП выше. Точная частота варьирует в зависимости от сопутствующих заболеваний и тяжести ХБП и окончательно не установлена. Выбор вмешательств, которые позволили бы снизить частоту госпитализаций, заболеваемость и смертность, а также расходы на лечение ОПП у пациентов с ХБП изучены недостаточно хорошо.

**4.6.8: Для оптимизации амбулаторного лечения пациентов с ХБП и снижения риска госпитализаций должны быть разработаны программы лечения ХБП. (Нет степени)**

**4.6.9: Вмешательства по снижению частоты госпитализаций и смертности у пациентов с ХБП должны быть нацелены на лечение ассоциированных коморбидных состояний и в особенности сердечно-сосудистых заболеваний. (Нет степени)**

**ОБОСНОВАНИЕ**

Существуют наблюдательные исследования и исследования регистров, свидетельствующие об ассоциации между предсуществующей ХБП и частотой госпитализаций и летальных исходов. Более точное представление о частоте, причинах и факторах риска госпитализаций у пациентов с ХБП позволило бы оценить экономическое бремя ХБП и выявить группы риска, требующие мобилизации ресурсов здравоохранения. Пациенты с ХБП – целевая популяция для вмешательств, направленных на снижение заболеваемости, частоты госпитализаций, смертности и расходов. Эти положения предполагают, что координированный подход к выявлению и лечению приведет к улучшению исходов, и построены как рекомендации по «наилучшей практике». При этом нельзя не признать наличие значительных трудностей в разработке доказательной базы из-за проблем, связанных с распределением ресурсов (Таблица 34).

**Доказательная база**

Смертность на фоне диализной терапии остается высокой (16-22%), причем более половины летальных исходов обусловлены ССЗ. Менее известно о смертности и частоте ССЗ, а также частоте обращения за медицинской помощью у лиц со снижением СКФ, которые пока не получают поддерживающую диализную терапию. Ассоциация между ХБП и риском госпитализации изучалась лишь в небольшом числе исследований.

По данным USRDS, частота госпитализаций варьирует в зависимости от сопутствующих заболеваний и взаимосвязана с выраженностью ХБП. В целом у пациентов с ХБП скорректированная частота госпитализаций выше на 38%. При этом у пациентов с ХБП и СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> она на 19%

**Таблица 34 | Основные компоненты общественных программ по контролю ХБП**

Мониторирование заболевания
Интеграция в программы по контролю за другими хроническими заболеваниями, в том числе сахарным диабетом, гипертонией и сердечной недостаточностью
Медикаментозная терапия и диетические рекомендации
Программы лечения анемии
Программы вакцинации
Информационная и психологическая поддержка
Образовательные программы о заместительной почечной терапии (диализе и трансплантации)
Планирование расширенной помощи и пожизненного ухода (при необходимости)

Сокращения: ХБП – хроническая болезнь почек.

выше, чем у пациентов с СКФ >60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. В свою очередь, частота госпитализаций при ХБП с СКФ >60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> на 20% выше, чем у лиц без ХБП, что говорит о ступенчатом влиянии тяжести поражения почек. Неудивительно, что частота госпитализаций по поводу ССЗ выше у лиц с ХБП, особенно у пациентов с тяжелой ХБП.<sup>659</sup> Как в популяции с ХБП, так и в популяции без ХБП, скорректированная частота госпитализаций возрастает по мере увеличения числа сопутствующих заболеваний. В 2008 г., например, частота госпитализаций у пациентов с ХБП, страдающих также сахарным диабетом и ХСН, составила 726 на 1000 пациенто-лет, то есть риск был 85% выше, чем у лиц без этих заболеваний, у которых она составила всего 393. Частота госпитализаций по поводу ССЗ увеличилась еще сильнее при более высоких категориях СКФ. Среди пациентов, получающих медицинскую помощь по программе Medicare, частота госпитализаций, составившая 141 на 1000 пациенто-лет при СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, была на 26% выше, чем частота 112 при ХБП с СКФ ≥60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Частота госпитализаций 101 и 90, о которой сообщали у пациентов программ MarketScan and Ingenix i3 с СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, была выше на 48% и 16% соответственно, чем у пациентов с более высокой СКФ.<sup>633</sup> Скорректированная смертность, по данным USRDS 2008, возрастала с возрастом и была наиболее высокой у больных с категориями СКФ, соответствующими далеко запущенной ХБП: например, у лиц с СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> она оказалась на 31-72% выше по сравнению с лицами без ХБП. Что касается зависимости от пола, то у мужчин с ХБП частота составила 91,8 на 1000 пациенто-лет по сравнению с 85,6 у женщин. Показатели у пациентов с ХБП, принадлежащих к европеоидной и негроидной расам, в целом были сходными, но среди лиц с СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> частота у афроамериканцев была на 18% выше, чем у белых, 95,0 и 80,5 на 1000 пациенто-лет соответственно.<sup>633</sup>

Khan et al.<sup>660</sup> подтвердили высокую частоту госпитализаций у пациентов с ХБП. За время наблюдения (медиана 11,4 месяцев) 47% больных госпитализировались как минимум однократно, и в среднем наблюдалось 0,96 госпитализаций, 6,6 койко-дней и 4,0 амбулаторных визита к нефрологу на пациенто-год. Заболевания сердца и гипертензия были наиболее частым диагнозом при первой госпитализации, а прогрессирование ХБП/ОПН оказались наиболее частыми причинами повторных госпитализаций. Ранее авторы показали, что в популяции диализных больных в их клинике частота госпитализаций составила 2,2, а койко-день – 14,8 на пациенто-год,<sup>659</sup> что совпадало с показателями больных, находившихся на гемодиализе в США в период с 1996 по 1998 гг., у которых эти показатели составили 1,9 и 14 соответственно.<sup>661</sup> В общей популяции в 1998 г. частота госпитализаций составила 0,31 на человека, а койко-день – 1,9 на человека.<sup>662</sup>

Go et al.<sup>58</sup> сообщили о независимой ступенчатой ассоциации между СКФ и риском смерти, сердечно-сосудистых событий и госпитализации у 1 120 295 взрослых в крупной, интегрированной системе оказания медицинской помощи, наблюдавшихся в период с 1996 по 2000 гг. У этих больных был измерен СКр, и им не проводился диализ, и не выполнялась трансплантация почки. Указанные риски возникали при СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и существенно возрастали при СКФ <45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Более высокая частота госпитализаций среди пациентов с ХБП по сравнению с общей популяцией, и сходство сопутствующих заболеваний и причин госпитализации у лиц ХБП и тХПН, подтверждают гипотезу, что осложнения и коморбидности, наблюдаемые при тХПН, появляются раньше, чем наступает терминальная стадия заболевания почек. Более ранние исследования показали наличие у больных на диализе ассоциации с возрастом, полом, расой, болезнями сердца, заболеваниями периферических сосудов, уровнями сывороточного альбумина и гематокрита и использованием медицинских ресурсов.<sup>659,663,664</sup> Holland et al.<sup>665</sup> установили исходные предикторы первой неплановой госпитализации в ретроспективной когорте, состоящей из 362 пациентов с преддиализной стадией ХБП. В многофакторном анализе, скорректированном по исходному уровню креатинина, независимыми предикторами госпитализации оказались пожилой возраст (ОР 1,02, ДИ 1,05-2,27), стенокардия (ОР 1,9; ДИ 1,37-2,61), заболевания периферических артерий (ОР 1,55; ДИ 1,05-2,27) и концентрация гемоглобина (ОР 0,99; ДИ 0,94-0,98). Эти сопутствующие состояния утяжелялись при прогрессировании заболевания почек и привели к развитию серьезных осложнений к моменту начала ЗПТ у значительной части больных.

Мероприятия по снижению частоты госпитализаций и летальных исходов у пациентов с ХБП должны быть нацелены на лечение сопутствующих состояний

и ССЗ.<sup>666</sup> Пристальное внимание к лечению болезней сердца в этой популяции могло бы существенно улучшить исходы.<sup>667</sup>

Влияние коррекции анемии на частоту госпитализаций противоречиво. Driieke et al.<sup>668</sup> рандомизировали 603 больных с СКФ 15-35 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и легкой или средне-тяжелой анемией (Hb 11,0-12,5 г/дл [110-125 г/л]) на достижение целевых значений Hb, соответствующих нормальному (13,0-15,0 г/дл [130-150 г/л]) или субнормальному (10,5-11,5 г/дл [105-115 г/л]) уровню. Достоверные различия между двумя группами в частоте госпитализаций (61% и 59% соответственно) или средней продолжительности госпитализации по причине ССЗ (33,0 и 28,2 дня соответственно) отсутствовали. Singh et al.<sup>669</sup> провели исследование у 1432 пациентов с ХБП, из которых 715 больных были рандомизированы на получение эпоэтина альфа в дозе, необходимой для достижения Hb 13,5 г/дл (135 г/л), а 717 пациентов – на получение дозы, необходимой для достижения Hb 11,3 г/дл (113 г/л). Медиана наблюдения составила 16 месяцев. Первичной конечной точкой был комбинированный показатель, включавший смерть, ИМ, госпитализацию по поводу ХСН (без ЗПТ) и инсульт. Авторы обнаружили повышенный риск достижения первичной комбинированной конечной точки в группе с высоким Hb по сравнению с группой с низким Hb. Смерть и частота госпитализаций по поводу ХСН составили 74,8% от комбинированного исхода. Исследование TREAT (Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy – Исследование влияния терапии аранеспом на снижение частоты сердечно-сосудистых событий)<sup>375</sup> включало 4038 больных сахарным диабетом, ХБП и анемией. Участники были рандомизированы в группы терапии дарбэпоэтином альфа до достижения уровня Hb примерно 13 г/дл (130 г/л), или плацебо с назначением дарбэпоэтина альфа при снижении Hb <9,0 г/дл (90 г/л). Первичными конечными точками были комбинированные исходы, включавшие смерть или сердечно-сосудистые события (нефатальный ИМ, ХСН, инсульт или госпитализация по поводу ишемии миокарда), а также смерть или тХПН. И в этом случае между группами также отсутствовали статистически значимые различия оцениваемых исходов.

### Международная актуальность

Для всех стран и регионов выгодно повести оценку мобилизации ресурсов здравоохранения для популяций с ХБП. Идентификация лиц с риском высокой протебности в мобилизации ресурсов здравоохранения, и признание экономического бремени ХБП, должны привести к разработке стратегий по снижению этого риска или к исследованию последствий для ресурсов. Необходимо оценить комплекс мероприятий, которые могли бы снизить частоту госпитализаций, заболеваемость, смертность и расходы в этих популяциях.

### **ОТКАЗ ОТ ОТВЕТСТВЕННОСТИ**

Поскольку издателями, редакцией и ISN были приняты все возможные усилия, чтобы избежать появления на страницах журнала неточных или вводящих в заблуждение данных, мнений или заявлений, они ясно декларируют, что данные и мнения, содержащиеся в статьях и рекламных материалах, находятся полностью в сфере ответственности авторов, владельцев авторских прав или рекламодателей. Соответственно, издатели и ISN, редакция и их заказчики, служащие и агенты не несут никакой ответственности за какие бы то ни было последствия любых таких неточных или вводящих в заблуждение данных, мнений или заявлений. И хотя были предприняты все усилия для того, чтобы дозы лекарств и другие количественные величины, приведенные в этом тексте, были представлены аккуратно, читателям при использовании новых методов и техник применения лекарственных препаратов, описанных в этом журнале, рекомендуется пользоваться ими только вместе с собственными публикациями производителей препаратов.

## Глава 5: Направление к специалистам и модели оказания помощи

Раннее выявление ХБП и направление пациентов с ХБП к специалистам потенциально может привести к регрессу, замедлению или предотвращению прогрессирования заболевания и является ключевым моментом для международных инициатив в области заболеваний почек. Цели раннего выявления и направления многоплановы и включают:

1. Проведение специфической терапии в зависимости от диагноза.
2. Замедление/прекращение прогрессирования ХБП.
3. Выявление и лечение сопутствующих заболеваний.
4. Профилактику и лечение ССЗ.
5. Выявление, профилактику и лечение специфических осложнений ХБП (например, нарушений питания, анемии, минеральных и костных нарушений, ацидоза).
6. Планирование и подготовку к ЗПТ (например, выбор метода, создание доступа и уход за ним, преимптивную трансплантацию).
7. Психологическую поддержку, обеспечение консервативного лечения и оказание паллиативной помощи, когда это необходимо.

### 5.1: НАПРАВЛЕНИЕ К СПЕЦИАЛИСТУ

**5.1.1: Мы рекомендуем направлять пациентов с ХБП к специалистам службы нефрологической помощи в следующих ситуациях (1B):**

- при развитии ОПП или внезапном и неуклонном снижении СКФ;
- при СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (категории СКФ С4-С5)\*;
- при персистировании выраженной альбуминурии (Ал/Кр  $\geq 300$  мг/г [ $\geq 30$  мг/ммоль] или СЭА  $\geq 300$  мг/сут, что примерно соответствует ОБ/Кр  $\geq 500$  мг/г [ $\geq 50$  мг/ммоль] или СЭБ  $\geq 500$  мг/сут);
- при прогрессировании ХБП (определение см. в Рекомендации 2.1.3);
- при появлении и персистировании в моче эритроцитарных цилиндров, эритроцитов, в количестве >20 в п/зр, причина которого неизвестна;
- при ХБП с гипертензией, рефрактерной к приему 4-х и более антигипертензивных препаратов;
- при стойком отклонении от нормы концентрации калия в крови;
- при рецидивирующем нефролитиазе или большом количестве конкрементов в почках;
- при наследственных заболеваниях почек.

**5.1.2: Мы рекомендуем своевременно направлять к специалисту для планирования заместительной почечной терапии (ЗПТ) пациентов с прогрессирующей ХБП, у которых рассчитанный с помощью валидированных калькуляторов риск наступления тХПН в течение года составляет 10-20% и более<sup>†</sup>. (1B)**

\* Если это изолированное стабильное отклонение, формальное направление (т.е. формальная консультация и постоянное наблюдение) может не требоваться, для обеспечения качественной помощи может быть достаточно только совета специалиста. Это зависит от системы здравоохранения.  
<sup>†</sup> Цель – избежать позднего направления, определяемого как направление в специальную службу менее чем за год до начала ЗПТ.

#### ОБОСНОВАНИЕ

Это положение напоминает практическим врачам о необходимости своевременного направления больных к специалисту для планирования ЗПТ, чтобы принять правильное решение и добиться лучших исходов. Использование слова «своевременный» достаточно условно, поскольку определение этого понятия отсутствует, а время направления зависит и от пациента и от системных факторов. Фактически, необходимо не менее 1 года, чтобы гарантировать соответствующее обучение, добиться понимания и осуществить направление к другим специалистам (например, хирургам, формирующим сосудистый доступ, специалистам по трансплантации и др.). Вторая часть положения привлекает внимание к тому факту, что пациенты с прогрессированием ХБП (по сравнению с пациентами со стабильной функцией) – это именно те больные, кому направление к специалисту принесет пользу. Следовательно, необходимо применять калькуляторы для оценки прогноза, которые помогут выявить риск прогрессирования. Мы не утверждаем, что какой-либо метод прогнозирования является предпочтительным, поскольку они могут различаться в зависимости от информации, доступной у конкретного пациента, или от локального опыта. Примеры методов прогнозирования можно найти в последних публикациях.<sup>257,260,261</sup>

Нефрологическая практика включает широкий спектр состояний, к которым относится не только тХПН, но и острые/хронические первичные и системные заболевания, поражающие отдельные структуры почек, резистентную гипертензию и отклонения биохимических показателей. Таким образом, направление к нефрологу сопряжено с большим числом потенциальных преимуществ, помимо таких широко известных, как выявление обратимых причин ХБП,

				Категории персистирующей альбуминурии		
				Характеристика и уровень		
				A1	A2	A3
				Нормальная или незначительно повышена	Умеренно повышена	Резко повышена
				<30 мг/г <3 мг/ммоль	30-300 мг/г 3-30 мг/ммоль	>300 мг/г >30 мг/ммоль
				Категории СКФ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) Характеристика и уровень	C1	Нормальная или высокая
C2	Незначительно снижена	60-89			Наблюдать	Направлять*
C3a	Умеренно снижена	45-59	Наблюдать		Наблюдать	Направлять
C3b	Существенно снижена	30-44	Наблюдать		Наблюдать	Направлять
C4	Резко снижена	15-29	Направлять*		Направлять*	Направлять
C5	Почечная недостаточность	<15	Направлять		Направлять	Направлять

**Рисунок 21 | Принятие решения о направлении к специалисту в зависимости от категории СКФ и альбуминурии.**

\* Направляющие пациентов врачи, возможно, в зависимости от местных правил организации мониторинга или направления пациентов, пожелают проконсультироваться с нефрологической службой. СКФ — скорость клубочковой фильтрации. Печатается с изменениями, с разрешения издательства Macmillan Publishers Ltd: *Kidney International*. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al.<sup>30</sup> The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO controversies conference report. *Kidney Int* 2011; 80: 17-28; доступно по ссылке: <http://www.nature.com/ki/journal/v80/n1/full/ki2010483a.html>

проведение терапии, направленной на замедление прогрессирования ХБП, лечение метаболических осложнений при выраженной ХБП и подготовка к диализу и трансплантации.

У определенной категории пациентов, например, у больных сахарным диабетом, резкое снижение СКФ с развитием почечной недостаточности может наступить быстро. Раннее направление таких больных к нефрологу – ключевой момент, но при относительно стабильной функции почек (скорость падения СКФ <5 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год) мы предлагаем руководствоваться таблицей (Рисунок 21). Там, где слово «направлять» помечено звездочкой, врачи, направляющие больных к специалисту, могут захотеть обсудить это с нефрологической службой в зависимости от местных условий.

### Доказательная база

Несмотря на то, что опубликованные рекомендации о порядке направления к специалисту разнородны, критерии направления к нефрологу включают СКр или СКФ, протеинурию, гематурию АД и электролитные нарушения.<sup>670</sup> Данные, касающиеся направления к специалисту пациентов с гломерулярными заболеваниями, гипертензией, ОПП и сахарным диабетом, можно найти в соответствующих руководствах.<sup>7,8,10,262</sup>

В этом разделе мы кратко рассмотрим обобщенную доказательную базу, касающуюся своевременного направления на консультацию пациентов

с прогрессированием ХБП для планирования ЗПТ. В этом аспекте литература, касающаяся позднего направления, в последней четверти столетия была в высшей степени последовательна; как исследования, так и тематические обзоры выявили ряд неблагоприятных последствий позднего направления и, соответственно, преимущества раннего направления (Таблица 35).

У пациентов старше 75 лет; женщин; пациентов не-европеидного происхождения; лиц, не имеющих страховки; лиц с низким социально-экономическим статусом или малообразованных; а также у пациентов с многочисленными сопутствующими заболеваниями существует высокий риск того, что их не направят на консультацию для лечения ХБП.<sup>671,672</sup> Пациентов с заболеваниями почек никогда не рандомизировали на раннее или позднее направление к специалистам нефрологической службы, а определение позднего направления в опубликованных исследованиях варьирует. Наиболее часто используемое определение – три месяца до начала ЗПТ, хотя это меньше, чем абсолютный минимум времени, необходимый для обследования, обучения, подготовки к ЗПТ и формирования доступа. Всего опубликовано более 50 исследований, и в мета-анализе 22 из этих исследований, проведенных в 10-ти разных странах, подчеркиваются некоторые из ключевых посылов (Таблица 36), указывающих на различия в смертности и продолжительности госпитализации, а также акцентирующих

**Таблица 35 | Сравнение раннего и позднего направления к нефрологу: последствия и преимущества**

Последствия позднего направления	Преимущества раннего направления
Анемия, минеральные и костные нарушения	Позволяет отсрочить начало ЗПТ
Тяжелая гипертензия и гипергидратация	Увеличивается доля пациентов с постоянным доступом
Низкая доля больных с постоянным доступом	Больше выбор методов лечения
Отсроченное направление на трансплантацию	Снижается необходимость в экстренном диализе
Выше частота первичной госпитализации	Снижается длительность и стоимость госпитализации
Высокая летальность в течение первого года	Улучшается нутритивный статус
Меньше участие больных в выборе вида ЗПТ	Улучшается контроль ССЗ и сопутствующих состояний
Хуже психосоциальная адаптация	Улучшается выживаемость больных

Сокращения: ЗПТ – заместительная почечная терапия; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

**Таблица 36 | Сравнение исходов при раннем и позднем направлении**

Переменная	Раннее направление, среднее (СтО)	Позднее направление, среднее (СтО)	p
Общая смертность, %	11 (3)	23 (4)	<0,0001
Годичная смертность, %	13 (4)	29 (5)	0,028
Длительность госпитализации, дни	13,5 (2,2)	23,5 (3,8)	0,0007
Уровень сывороточного альбумина на момент начала ЗПТ, г/дл [г/л]	3,62 (0,05) [36,2 (0,5)]	3,40 (0,03) [34,0 (0,3)]	0,001
Концентрация гематокрита на момент начала ЗПТ, %	30,54 (0,18)	29,71 (0,10)	0,013

Сокращения: ЗПТ – заместительная почечная терапия; СтО – стандартное отклонение.

Приведено с изменениями из: Am J Med, Chan MR, Dall AT, Fletcher KE, et al.<sup>673</sup> Outcomes in patients with chronic kidney disease referred late to nephrologists: a meta-analysis. 120: 1063-1070, 2007, with permission from Elsevier; accessed <http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/0002-9343/PIIS000293430700664X.pdf>

внимание на значительно более низкий уровень сывороточного альбумина у поздно направленных больных.<sup>673</sup>

В систематическом обзоре, включавшем 27 продолжительных когортных исследований, анализировались данные 17 646 пациентов, из которых 11 734 больных были направлены рано, а 5912 (33%) – поздно.<sup>674</sup> ОШ снижения смертности у рано направленных больных стало очевидно к 3-му месяцу (ОШ 0,51; 95% ДИ 0,44-0,59;  $P < 0,0001$ ) и оставалось статистически значимым к 5-му году (ОШ 0,45; 95% ДИ 0,38-0,53;  $P < 0,0001$ ). При раннем направлении продолжительность первой госпитализации была на 8,8 дней короче (95% ДИ от -10,7 до -7,0 дней;  $P < 0,0001$ ). Разница в смертности и длительности госпитализации между двумя группами не объяснялась различиями в распространенности сахарного диабета, наличием ИБС, контролем АД и уровнями фосфора и альбумина в сыворотке крови. Раннее направление было ассоциировано с лучшей подготовкой и ранним формированием сосудистого доступа и лучшей переносимостью перитонеального диализа.

Более 10 лет назад McLaughlin et al. сравнили финансовые последствия раннего и позднего направления к нефрологу.<sup>675</sup> Оцениваемыми исходами были стоимость оказания медицинской помощи, продолжительность жизни больного, продолжительность жизни без ЗПТ и длительность госпитализации. Средняя общая стоимость на 1 пациента

за 5 лет составила 87 711 и 110 056 долларов США при раннем и позднем направлении соответственно. Средняя ожидаемая продолжительность жизни больных составила 3,53 и 3,36 лет соответственно, а продолжительность жизни без ЗПТ – 2,18 и 1,76 лет соответственно. Пациенты, направленные рано, проводили в стационаре значительно меньше времени (длительность госпитализации 25 дней против 41 дня). Klebe et al. впоследствии изучили ежегодные затраты на внедрение рекомендаций по направлению к специалисту при ХБП.<sup>676</sup> Несмотря на то, что внедрение рекомендаций при ХБП привело к значительному увеличению количества дополнительных обследований и направлений к нефрологу, оказалось, что суммарные затраты были компенсированы за счет отсроченной потребности в диализе на 1 год у 1 пациента из 10 000 больных, леченных в соответствии с рекомендациями.

#### Международная актуальность

Локальная практика и ресурсы будут определять местный порядок направления к специалисту, но независимо от системы здравоохранения торможение или профилактика прогрессирования как ХБП, так и осложнений, ассоциированных с ХБП, будут иметь дополнительное значение. Местные органы должны определить наилучшие способы коммуникации и взаимодействия между пациентами, специалистами и врачами первичного звена оказания медицинской помощи.

### Значение для клинической практики и общественной политики

Внедрение рекомендаций по направлению к специалисту неизбежно приведет к увеличению нагрузки на специалистов нефрологической службы. Однако появление местных инициатив в сочетании с деятельностью поставщиков первичной медицинской помощи может обеспечить своевременность и обоснованность направления. Местные инициативы, национальная политика и изменения установленной практики могут привести к улучшению исходов у пациентов с ХБП независимо от уровня доступных ресурсов.

### Педиатрические аспекты

В современной педиатрической практике в большинстве регионов мира направлять к специалисту предлагается при более высоких уровнях СКФ, чем у взрослых, хотя принципы остаются теми же самыми. Большая часть консультаций педиатров-нефрологов требуется детям до 2-х лет или даже в рамках дородовой диагностики, при которой у ребенка может быть выявлено наличие повышенного риска с помощью радиографических исследований, выполненных *in utero*. Относительно неспецифические симптомы и признаки большинства форм заболеваний почек у детей младшего возраста обуславливают более высокий уровень подозрения у направляющего врача и более низкий порог предоставления консультации в узкоспециализированной клинике, куда эти пациенты направляются.

Попытки разработать универсальные рекомендации по направлению детей к специалисту педиатрической нефрологической службы будут, как и у взрослых, зависеть от местных ресурсов, и это важно учитывать при широком спектре состояний, при которых можно ожидать, что направление к педиатру-нефрологу будет полезно для направляющего врача и больного/его семьи.

В недавнем обзоре Barakat<sup>677</sup> попытался изучить эти вопросы, охарактеризовав наиболее частые клинические проявления у детей со значимыми заболеваниями почек. Barakat и Chesney также отметили специфические области, касающиеся первичных исследований, лечения и наблюдения, в которых врач первичного звена может на законном основании участвовать в оказании помощи детям с заболеваниями почек, и представили перечень состояний, требующих направления к специалисту.<sup>678</sup>

Хотя основания для направления к специалисту могут варьировать, оно рекомендуется в следующих случаях: при остром или хроническом снижении функции почек, плохо контролируемой или тяжелой гипертензии, тяжелых электролитных нарушениях, признаках выраженных изменений строения мочевых путей или наличии системного заболевания, приводящего к поражению почек. Кроме того, необходимость обучения пациентов при прогрессирующих состояниях, выполнение биопсии почки и интерпретация её результатов,

а также уменьшение беспокойства родителей/больного тоже являются обоснованными причинами для направления к специалисту.

Отсутствует «минимальный допустимый уровень» нарушения функции почек, ниже которого можно быть уверенным в наличии выраженных нарушений клиренса, электролитного обмена или других побочных эффектов, ассоциированных с прогрессированием заболеваний почек у детей (например, задержки развития и нейрокогнитивных нарушения). Однако в Рекомендациях KDOQI по ХБП заявляется, что несмотря на то, что у детей уровень рСКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> во всех случаях служит основанием для направления к педиатру-нефрологу, фактически имеет смысл рассматривать вопрос о направлении к педиатру-нефрологу для обследования и лечения каждого ребенка с доказанной ХБП, и в особенности с рСКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.<sup>43</sup>

Резонно предположить, что, как и у взрослых, концепция «раннего» направления (или направления при значениях СКФ «выше» определенного минимального уровня) должна давать ряд преимуществ для больных и их семей, но опять-таки, данных, касающихся детей, недостаточно. Основная информация по обеим этим проблемам изложена в двух статьях, анализирующих проблемы позднего направления детей, которым уже фактически требуется лечение по поводу тХПН. Kennedy et al.<sup>679</sup> продемонстрировали, что к моменту направления в их специализированный центр, медиана рСКФ по формуле Шварца у детей в возрасте >1 года составляла только 27 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (ИКР 9-52), и фактически 55% этих детей старше 1 года были направлены при рСКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, что соответствует одному из двух определений позднего направления к специалисту. Когда авторы рассматривали второе определение, широко используемое в литературе по этой специфической теме (начало ЗПТ в течение 90 дней с момента направления к специалисту), 30% больных из соответствующей когорты требовали начала ЗПТ в течение 90 дней и, следовательно, рассматривались, как поздно направленные. Такая задержка направления к нефрологу может оказывать потенциальное влияние на здоровье детей: у этих детей был ниже средний уровень Нв (8,7±0,6 г/дл [87±6 г/л]) против 12,8±0,6 г/дл [128±6 г/л]), и выше – медиана уровня мочевины (34 ммоль/л [ИКР 5-14] – 203 мг/дл [ИКР 30-84] против 6 ммоль/л [ИКР 5-14] – 36 мг/дл [ИКР 30-84], P<0,001), чем у детей с рСКФ >30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Вторичный анализ подтвердил, что это было верным также в группах, если рассматривать их относительно пограничного значения рСКФ, равного 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Вторая статья Voehn и соавт.<sup>680</sup> представляла собой ретроспективный отчет одного педиатрического центра и продемонстрировала, что из 111 направлений за более чем 30 лет, 24% из них можно было рассматривать как поздние (по определению, согласно которому ЗПТ начинают в течение 90 дней после направления). В этой группе

поздно направленных детей рСКФ (по формуле Шварца) была значительно ниже, чем это наблюдалось в последующий период времени, когда детей направляли к специалисту рано (14,9 против 34,2 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>,  $P < 0,01$ ). Точно также отличался и уровень Нб при поступлении (8,0 г/дл [80 г/л] против 10,5±2,3 г/дл [105±23 г/л];  $P < 0,001$ ). Важно, что низкий уровень Нб сохранялся к моменту начала ЗПТ: в группе позднего направления Нб был 8,5 г/дл (85 г/л) по сравнению с 9,8±1,9 г/дл (98±19 г/л) в группе рано направленных больных,  $P < 0,01$ . Другим рассматриваемым критерием, выбранным авторами для оценки возможных неблагоприятных эффектов позднего направления, была вероятность проведения у детей преимптивной (т.е. до начала диализной терапии) трансплантации. Хотя эта ассоциация не была подтверждена в статье Kennedy, Boehm и соавт. продемонстрировали, что в популяции поздно направленных детей преимптивная трансплантация была выполнена только в 11% случаев по сравнению с 40% случаев у детей, которые были направлены более чем за 90 дней до возникновения потребности в каком-либо виде ЗПТ. Дальнейший интерес, хотя это и несколько неожиданно, представляет то, что в исследовании Boehm доля больных, которым был начат гемодиализ, значимо не отличалась в группе позднего и раннего направления к специалисту (62% и 67% соответственно,  $P < 0,05$ ).

При быстром прогрессировании почечной недостаточности основная концепция направления к педиатру-нефрологу, безусловно, полностью применима. Однако современные валидированные методы оценки риска прогрессирования в педиатрической нефрологии отсутствуют. Относительно того, какой уровень нарушения функции можно было бы считать «настораживающим», наилучшие доказательства получены при исследовании СКФ по клиренсу йогексола в исследовании SKiD. По данным этого исследования, относительная ежегодная частота снижения функции почек у детей с гломерулярными заболеваниями составила 10,5% по сравнению с только 3,9% у детей с негломерулярным поражением.<sup>71</sup> Любого ребенка, у которого скорость снижения превышает эти два значения должен как минимум находиться под тщательным наблюдением и/или быть обследованным с целью выявления модифицируемых факторов для замедления прогрессирования. Обратите внимание, нельзя сказать, что эти скорости снижения должны рассматриваться как «норма» для какой-либо категории. Все попытки замедлить снижение функции почек по-прежнему имеют огромное значение для каждого пациента.

## 5.2: ОКАЗАНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ ХБП

В данном разделе описаны рекомендованные схемы и ключевые вехи для пациентов с прогрессирующей ХБП. Рекомендации ориентированы на передовой

опыт, но признается, что внедрение этих рекомендаций будет варьировать в зависимости от различных систем здравоохранения, географических аспектов и экономической ситуации.

В этом разделе представлены ключевые аспекты оказания помощи пациентам с прогрессирующей ХБП, по мере приближения к концу жизни или выбору метода ЗПТ.

**5.2.1: Мы предлагаем осуществлять наблюдение и лечение пациентов с прогрессирующей ХБП в условиях многопрофильного лечебного учреждения. (2B)**

**5.2.2: Мультидисциплинарная команда должна обеспечивать возможность обучения, консультаций по питанию и по особенностям различных видов ЗПТ, иметь службы трансплантации и формирования сосудистого доступа, а также предоставлять этическую, психологическую и социальную поддержку. (Нет степени)**

### ОБОСНОВАНИЕ

Оптимальная медицинская помощь — это помощь, которая обеспечивает наилучшие исходы у отдельных индивидуумов, в популяции и в обществе. Модель оказания помощи варьирует в зависимости от тяжести ХБП, которая будет определять целевую популяцию и задачи. Эти положения сформулированы таким образом, чтобы в первую очередь охватить тех лиц, у которых возможно прогрессирование с развитием тХПН. Стандарты оказания помощи при ХБП следуют принципам, включенным в модель оказания помощи при хроническом заболевании (Рисунок 22).



**Рисунок 22 | Модель структуры оказания медицинской помощи при ХБП.** ХБП — хроническая болезнь почек. Приводится с разрешения из: BMJ Publishing Group Limited. Improving the quality of health-care for chronic conditions. Epping-Jordan JE, Pruitt SD, Bengoa R, et al.<sup>68</sup> Qual Saf Health Care. 13: 299-305, 2004; доступно по ссылке: <http://qualitysafety.bmj.com/content/13/4/299.full.pdf+html>

Специфические компоненты модели оказания помощи при ХБП включают: протоколы для лабораторных исследований и посещений врача; учет сопутствующих ССЗ и связанных с ХБП состояний (например, анемии); программы вакцинации (см. Рекомендации 4.6.1-4.6.6); программы обучения, включающие как ХБП в целом, так и ЗПТ (в том числе консервативные мероприятия, где необходимо); самостоятельное осуществление лечебных манипуляций, модификацию образа жизни (включая диеты, физические нагрузки и отказ от курения) и консультирование и поддержку по поводу утраты социальной среды, депрессии и тревожных расстройств.

### Международная актуальность

Должны рассматриваться стандартизированные и соответствующие нормам культуры протоколы. Хотя считается, что ресурсы могут варьировать между и внутри стран и территорий, представленные здесь рекомендации основаны на принципах оказания помощи, которые должны быть применимы во всем мире.

### Значение для клинической практики и общественной политики

ХБП представляет собой комплекс нарушений и существует со многими другими состояниями. Следовательно, должны быть разработаны модели оказания помощи, которые интегрируют комплекс сопутствующих клинических состояний, ориентированную на пациента философию и ситуацию в здравоохранении. Принципы оказания помощи универсальны, но внедрение может быть адаптировано к определенным обстоятельствам.

### Педиатрические аспекты

Опубликованы статьи, посвященные изучению потребности и эффективности использования многопрофильных лечебных учреждений для ведения детей с ХБП. В 2012 г. Ajarmeh et al.<sup>682</sup> представили ретроспективное сравнение двух когорт детей в возрасте 0-18 лет, наблюдавшихся в одном центре оказания высокоспециализированной (третичной) помощи в течение >1 года либо до, либо после полного внедрения мультидисциплинарного подхода к ХБП. Мультидисциплинарная команда включала штатных педиатров-нефрологов, средний медперсонал, имеющих квалификацию по нефрологии, фармакологов, диетологов, социальных работников и управляющего базами данных пациентов с заболеваниями почек. В 2009 г. Menon et al.<sup>683</sup> опубликовали данные крупного американского третичного центра и сравнили исходы у детей, включенных в одну из двух когорт 5-летнего наблюдения в период непосредственно предшествующий или следующий сразу за созданием специализированной клиники Хронической почечной недостаточности. Штат клиники состоял из педиатров-нефрологов, квалифицированных мед-

сестер, координаторов по трансплантологии, диетологов, социальных работников и психолога.

Ajarmeh et al.<sup>682</sup> сравнили эти две когорты по ряду показателей в течение года наблюдения, в то время как Menon et al.<sup>683</sup> предпочли проследить за каждым пациентом в отдельности в течение 12 месяцев, непосредственно предшествующих началу ЗПТ. Хотя в исследованиях оценивались разные переменные и использовались несколько разные подходы к сравнению результатов между группами, в обоих продемонстрировано замедление скорости снижения расчетной функции почек, повышение уровня Hb и улучшение как минимум нескольких аспектов костного и минерального метаболизма в соответствующих когортах, ведение которых осуществлялось в рамках мультидисциплинарного подхода. Кроме того, оба исследования продемонстрировали снижение мобилизации ресурсов у пациентов в мультидисциплинарной клинике, оцениваемой по медиане продолжительности госпитализации<sup>682</sup> и числу незапланированных госпитализаций на пациента в год.<sup>683</sup> Кроме того, Menon et al. продемонстрировали, что среди пациентов, впервые начавших диализную терапию и наблюдавшихся в специализированной клинике Хронической почечной недостаточности было больше больных, у которых к моменту начала гемодиализа функционировала артериовенозная фистула или протезная фистула, по сравнению с теми, кто наблюдался в общей нефрологической клинике (85,7% против 20%,  $P=0,02$ ).

## 5.3: ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВРЕМЕНИ НАЧАЛА ЗПТ

**5.3.1: Мы предлагаем начинать диализную терапию в следующих ситуациях: наличие симптомов или признаков почечной недостаточности (серозит, нарушения кислотно-основного состояния или электролитные нарушения, кожный зуд); невозможность контролировать водный баланс или АД; прогрессирующее ухудшение нутритивного статуса, рефрактерное к коррекции питания; или наличие когнитивных нарушений. Это часто (но не всегда) происходит при СКФ в пределах 5-10 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. (2B)**

**5.3.2: Вопрос о преимптивной трансплантации почки от живого донора у взрослых следует рассматривать при СКФ <20 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и доказанной прогрессирующей и необратимой ХБП в течение предшествующих 6-12 месяцев. (Нет степени)**

### ОБСУЖДЕНИЕ

Это положение сформулировано предельно четко, чтобы подчеркнуть необходимость при начале ЗПТ учитывать симптомы и избегать начала диализной

терапии на основании некоторого произвольного количественного показателя, отражающего степень остаточной функции почек. Принимая во внимание риски и преимущества ЗПТ, а также потенциальную неточность измерений, лечить больных необходимо исходя из имеющихся симптомов и признаков, а не просто на основании значений лабораторных показателей.

Данные национальных регистров продемонстрировали, что ЗПТ начинают при все более высокой СКФ. Это обусловлено отчасти желанием улучшить нутритивный статус пациентов, а также результатами предшествующих наблюдательных исследований, свидетельствующих о неблагоприятных исходах, ассоциированных с началом ЗПТ при более низкой СКФ. Эти более ранние данные были предметом многочисленных споров. Результаты РКИ, поддерживаемые крупными исследованиями на основе регистров, скорректированными на искажающие факторы, показали отсутствие преимуществ в выживаемости при раннем начале диализа (исследование IDEAL [Initiating Dialysis Early and Late – Раннее и позднее начало диализа], доказательная база представлена ниже). В связи с этим, сформулированная именно таким образом рекомендация должна помочь клиницистам соотнести симптомы с лабораторными показателями при принятии решения.

Рекомендация относительно трансплантации почки от живого донора призвана гарантировать, что практикующие врачи помнят об этой возможности в контексте всей совокупности методов ЗПТ. Она сформулирована таким образом, чтобы соответствовать местному порядку трансплантации от живых доноров. Ее цель – отразить необходимость оценки соотношения риск/польза преимпгивной трансплантации почки у всех пациентов. Обратите внимание, что положение советует клиницистам рассматривать эту возможность, но не регламентирует уровень СКФ, при котором следует проводить преимпгивную трансплантацию, поскольку это определяется местной практикой и факторам со стороны пациента.

### Доказательная база

Кажущееся преимущество раннего начала диализной терапии в отношении выживаемости было подвергнуто сомнению в исследовании NECO-SAD (Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis Study Group – Совместное исследование по изучению адекватности диализа в Нидерландах).<sup>684</sup> Из 253 пациентов с тХПН 94 (37%) начали лечение диализом поздно (СКФ  $4,9 \pm 1,7$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), а 157 – своевременно (СКФ  $7,1 \pm 2,4$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Несмотря на наличие небольшого (в 2,5 месяца) преимущества в 3-летней выживаемости в группе своевременного начала диализа, значимое различие в выживаемости между двумя группами отсутствовало, а увеличение времени выживания происходило за счет расчетной систематической ошибки разли-

чия длительности латентного периода в интервале от 4,1 до 8,3 месяцев. В исследовании, исключающем наличие систематической ошибки различия длительности латентного периода, Traunor et al. обнаружили отсутствие преимуществ в выживаемости при раннем начале диализа.<sup>685</sup> У пациентов, которым диализная терапия была начата рано (N=119), медиана и ИКР КЛКр составили 10,4 (9,1-11,9) мл/мин – по сравнению с 6,7 (5,6-7,5) мл/мин у 116 больных из группы позднего начала диализа. После поправки на многочисленные искажающие факторы авторы обнаружили повышение риска смерти на 11% при увеличении уровня КЛКр на момент начала диализа на 1 мл/мин (ОТР 1,11; 95% ДИ 1,01-1,21; P=0,024). Все последующие наблюдательные исследования, в том числе основанные на данных крупных диализных регистров со всего мира, свидетельствовали об увеличении смертности при раннем начале диализа.<sup>686-696</sup> Эти исследования столкнулись с многочисленными трудностями при формулировании выводов при таком наблюдательном подходе, включая систематические ошибки различия длительности латентного периода, проблему при оценке СКФ по СКр у лиц с низкой мышечной массой и/или гипергидратацией, факт, что пациентам с клиническими проявлениями тХПН и/или повышенной коморбидностью более вероятно диализ начнут раньше и, наконец, систематическую ошибку выживания в исследованиях, включавших больных только когда они начинали диализ (и, следовательно, исключавших тех, кто умер до начала диализа). Эти искажающие факторы были в значительной степени изучены в многоцентровом контролируемом исследовании, в котором 828 взрослых пациентов с прогрессирующей ХБП и КЛКр 10-15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> были рандомизированы в группы раннего (КЛКр 10-14 мл/мин [0,17-0,23 мл/с]) или позднего (КЛКр 5-7 мл/мин [0,08-0,12 мл/с]) начала диализа.<sup>607</sup> Протокол исследования допускал более раннее начало, когда это признавалось клинически необходимым исследователями, и хотя разница в СКФ на момент начала диализа между двумя группами была значимой (при раннем начале КЛКр 12,0 мл/мин по сравнению с 9,8 мл/мин при позднем начале, рСКФ по формуле MDRD 9,0 и 7,2 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> соответственно), она была ниже ожидаемой, поскольку у 19% больных из группы раннего начала диализа диализ был начат поздно, а у 76% из группы позднего начала диализа – рано. Различия в смертности и во вторичных исходах (сердечно-сосудистых событиях, инфекционных заболеваниях и осложнениях диализа) между группами раннего и позднего начала диализа отсутствовали. Наконец, в последующем наблюдательном исследовании стремились изучить эффект раннего начала диализа в отношении выживаемости в группе, состоявшей из 81 176 «здоровых» пациентов с тХПН в возрасте 20-64 лет без сахарного диабета и других сопутствующих заболеваний, кроме гипертензии.<sup>698</sup> Нескорректирован-

ная годовичная смертность в зависимости от рСКФ, рассчитанной по формуле MDRD на момент начала диализа варьировала от 6,8% в референсной группе (СКФ <5,0 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) до 20,1% в группе более высокой СКФ (≥15,0 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). В еще более благополучной популяции, включавшей 35 665 лиц с концентрацией сывороточного альбумина 3,5 г/дл и выше до начала лечения гемодиализом, годовичная смертность составила 4,7%. В этой группе скорректированное ОтР смерти составило 1,27 при СКФ 5,0-9,9 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; 1,53 при СКФ 10,0-14,9 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; и 2,18 при СКФ ≥15,0 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> по сравнению с референсной группой с СКФ <5,0 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

### Международная актуальность

Доступность ресурсов для формирования мультидисциплинарных команд, обеспечения обучающими материалами, специализированного консультирования по питанию, планирования доступа и преимпгивной трансплантации в разных странах мира различается. Эти положения сформулированы так, чтобы «наилучшая практика» могла быть легализована и к ней могли стремиться. Необходимость обучения, планирования и соответствующего опыта в лечении этой группы больных актуальна по всем миру. Методы, частота и инструменты, с помощью которых это может быть достигнуто, будут различаться в зависимости от регионов.

### Значение для клинической практики и общественной политики

Необходимо сосредоточиться на регулярной оценке симптомов как важнейшей части наблюдения за больными с ХБП и низким уровнем рСКФ. Индивидуальная оценка и доступность ресурсов будут диктовать определенное время начала терапии.

Клиницисты должны помнить о влиянии раннего начала диализа на качество жизни,<sup>699</sup> прежде чем рекомендовать больным эту стратегию лечения.

### Педиатрические аспекты

Время начала диализа. Как можно было ожидать, информация о соответствующем времени начала диализа у детей отсутствует. Таким образом, было бы оправдано следовать рекомендациям, предназначенным для взрослых. В обзоре Greenbaum и Schaefer<sup>700</sup> читателю предлагаются общепризнанные абсолютные и относительные показания к началу диализа у детей. Абсолютные показания включают связанные с уремией неврологические нарушения, гипертензию, резистентную к антигипертензивной терапии, отек легких, резистентный к диуретиками, перикардит, склонность к кровотечениям и рефрактерную тошноту или рвоту. Тем не менее, авторы однозначно заявляют, что на данный момент отсутствует консенсус, касательно валидности относительных показаний и особенно уровня, при котором возникает необходи-

мость в диализной терапии. Относительные показания к началу диализа включают менее тяжелые симптомы уремии, гиперкалиемию, гиперфосфатемию, синдром нарушенного питания и задержку развития. Авторы указывают также, что вопрос о «раннем» или «позднем» начале диализа у детей не может быть решен каким-либо убедительным образом, поскольку в настоящее время отсутствуют данные; а специфические для детей факторы, такие как рост, психосоциальное развитие, вероятность трансплантации почки и потребность как в продолжительном лечении диализом, так и в длительной жизни с пересаженной почкой, делают вероятность клинических исследований по изучению этой проблемы почти нереальной.

Время трансплантации от живого донора. Отсутствуют прямые доказательства, чтобы рекомендовать педиатрам-нефрологам «наилучшее» время проведения трансплантации от живого донора у детей. В каждом отдельном случае относительная вероятность облегчения симптомов уремии и бремени заболевания в результате лечения ХБП должна оцениваться в сопоставлении с рисками операции трансплантации самой по себе и сопутствующими рисками лекарственной терапии, включая постоянную иммуносупрессию. Несмотря на то, что нет особенных сомнений, касающихся преимуществ в отношении продолжительности жизни в целом у ребенка, перенесшего трансплантацию, по сравнению с продолжительностью жизни на поддерживающем стандартном диализе в детском возрасте (средняя продолжительность жизни 63 и 38 лет соответственно),<sup>701</sup> вопрос о том, при каком уровне остаточной функции почек оправдана отсрочка или напротив, проведение трансплантации, остается нерешенным.

Следует также отметить, что надежность СКФ как единственного маркера тяжести заболевания, вероятно, недостаточна для принятия такого решения, и имеющиеся у пациента симптомы и/или специфические семейные факторы могут играть значимую роль в принятии решения о времени проведения трансплантации от живого донора (например, относительно молодые бабушка и дедушка, которые достаточно здоровы, чтобы быть донорами в 60 лет, могут оказаться неподходящими донорами в 63 года, и поэтому проведение более ранней трансплантации будет предпочтительнее).

## 5.4: СХЕМА И ПРОВЕДЕНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ

**5.4.1:** Консервативное лечение должно быть доступно для пациентов, которые решили отказаться от ЗПТ, и оно должно поддерживаться программами комплексной терапии. *(Нет степени)*

**5.4.2:** Все программы ведения ХБП и поставщики медицинских услуг должны быть

способны обеспечить заблаговременное планирование профессионального ухода за больными, которым требуется пожизненный уход – в том числе лицам, получающим консервативную терапию. *(Нет степени)*

**5.4.3:** Координированное осуществление пожизненного ухода должно быть доступно больным и их семьям на первичном или специализированном уровне в зависимости от местных установленных порядков. *(Нет степени)*

**5.4.4:** Программы комплексной консервативной терапии должны включать протоколы по облегчению симптомов и боли, психологическую поддержку, духовное попечительство и помощь (с учетом культурных обычаев) умирающим больным и их семьям (в домашних условиях, в хосписе или в стационаре), с последующим оказанием поддержки (с учетом культурных обычаев) при потере близких. *(Нет степени)*

## ОБОСНОВАНИЕ

Эти положения призваны подчеркнуть необходимость комплексных консервативных мероприятий и наличия ресурсов для осуществления ухода за этой группой сложных больных. Растет понимание того, что обеспечение организованной помощи умирающим больным, или тем, кто решил отказаться от диализа и трансплантации, важно для больных и их семей. Клиницисты, принимающие участие в оказании помощи таким больным, должны быть к этому готовы. Вышеприведенные положения помещены здесь, чтобы недвусмысленно обозначить проблему.

В различных обществах и культурах форма и структура этой помощи могут чрезвычайно варьировать, и семьи или религиозные организации могут быть в состоянии предоставить квалифицированную и индивидуализированную помощь. Детали перечислены здесь не в качестве предписаний, а скорее для того, чтобы разъяснить «наилучшую практику» в сообществах, где ресурсы могут быть доступными или послужить моделью для анализа в тех регионах, где ресурсы ограничены.

## Доказательная база

Доказательная база для этих положений ограничена документами, описывающими бремя заболевания и неудовлетворенные потребности пациентов с ХБП, решивших не продолжать диализ или отказаться от ЗПТ. Как будет видно, нет ни РКИ, ни даже крупных когортных исследований, которые могли бы предоставить информацию для формулирования этих положений в популяции пациентов с ХБП. Чтобы обосновать выше изложенные рекомендации, была проведена аналогия с онкологическими

заболеваниями с использованием соответствующей литературы.

Пациенты с выраженной ХБП нуждаются в расширенной паллиативной помощи иногда за многие годы до наступления смерти. По мере прогрессирования болезни растет бремя ее проявлений.<sup>702-707</sup> Количество и тяжесть физических и эмоциональных симптомов сходны с таковыми у онкологических больных, госпитализированных в отделение оказания паллиативной помощи.<sup>703,708</sup> Пациенты с далеко зашедшей ХБП, отказавшиеся от диализа, имеют такие же симптомы.<sup>706</sup> Растет число пациентов, умерших из-за отказа от диализа из-за низкого качества жизни (10-15% в 1990 г., 20% – в 2004 г.), и это является второй ведущей причиной смерти после ССЗ.

Консервативная помощь направлена на замедление снижения функции почек, активное лечение симптомов, предварительное планирование ухода и обеспечение соответствующей паллиативной помощи. В онкологии получение ранней паллиативной помощи ассоциировано с лучшим качеством жизни, меньшей частотой поступления в отделения неотложной помощи и госпитализаций, менее агрессивной терапией в конце жизни и, как ни удивительно, большей продолжительностью жизни.<sup>709</sup> Эти наблюдения свидетельствуют, что разработка клинических моделей, включающих соответствующую паллиативную помощь, в том числе создание схем консервативной терапии, вероятно, будет иметь огромное преимущество и позволит избежать неблагоприятных эффектов диализа у тех пациентов, у которых польза от него маловероятна. Такие программы оказания консервативной помощи постепенно разрабатываются – преимущественно в Великобритании и Канаде.

Литература, описывающая опыт специальных программ и субъективную выраженность симптомов при ХБП, а также содержащая призывы к более качественной помощи, стала распространяться только с 2005 г.<sup>709-716</sup>

Низкое качество жизни, смерть во время госпитализации у больных, умирающих от рака, стали преодолеваются в результате усиления роли команды паллиативной помощи, фокусирующей внимание на контроле симптомов, психологических потребностях и выборе места оказания помощи. По данным литературы, современные модели оказания паллиативной помощи онкологическим больным, которые деинституционализируют услуги здравоохранения, не только улучшили исходы у больных и качество помощи<sup>717-720</sup>, но и не увеличили ее стоимость.<sup>721</sup>

## Международная актуальность

Во всех странах есть пациенты с ХБП, которые добровольно или вынужденно отказываются от диализной терапии. Эффективную помощь таким больным с очевидностью следует оказывать с учетом культурных и религиозных ценностей, но она обязательно

должна базироваться на соответствующих философских принципах сохранения достоинства человека. Признание потребности и широкое разъяснение методов консервативной помощи могут стать приемлемыми во всем мире.

#### **Значение для клинической практики и общественной политики**

Необходимо убедиться в наличии адекватного доступа к соответствующим службам и обучению, сопровождающим качественную помощь при терминальных стадиях хронических болезней. Внимание к этой проблеме увеличивается по многим (но не во всех) обществах. Признание различий в необходимых ресурсах и их доступности для разных групп больных имеет большое значение для внедрения. Более того, возможно активное вовлечение религиозных и культурных лидеров в пропаганду этой практики, если она будет открыто признана как часть континуума оказания помощи.

Необходима точная оценка «наилучшей практики» при ХБП и других хронических состояниях, чтобы мы могли обеспечить наилучшую помощь на протяжении всей жизни больных. Исследователи во всем мире активно стремятся к этому, поэтому мы можем иметь лучшие методы, программы и в конечном итоге лучшие исходы у наших больных.

#### **Педиатрические аспекты**

Несмотря на отсутствие опубликованных доказательств, нет причин полагать, что дети и их семьи, сталкивающиеся с необходимостью обсуждать кон-

сервативную помощь или паллиативный подход к надвигающейся ТПН, не извлекли бы пользу из всех выше изложенных рекомендаций. Представляется целесообразным для детских нефрологических центров объединяться с командами по детской онкологии или оказанию паллиативной помощи, специалистами по этике, пастырским попечением, чтобы помочь им в разработке, определении и/или идентификации доступных местных ресурсов в ситуациях, когда дети не считаются кандидатами на ЗПГ до того, как эта ситуация возникнет.

#### **ОТКАЗ ОТ ОТВЕТСТВЕННОСТИ**

Поскольку издателями, редакцией и ISN были предприняты все возможные усилия, чтобы избежать появления на страницах журнала неточных или вводящих в заблуждение данных, мнений или заявлений, они ясно декларируют, что данные и мнения, содержащиеся в статьях и рекламных материалах, находятся полностью в сфере ответственности авторов, владельцев авторских прав или рекламодателей. Соответственно, издатели и ISN, редакция и их заказчики, служащие и агенты не несут никакой ответственности за какие бы то ни было последствия любых таких неточных или вводящих в заблуждение данных, мнений или заявлений. И хотя были предприняты все усилия для того, чтобы дозы лекарств и другие количественные величины, приведенные в этом тексте, были представлены аккуратно, читателям при использовании новых методов и техник применения лекарственных препаратов, описанных в этом журнале, рекомендуется пользоваться ими только вместе с собственными публикациями производителей препаратов.

# Литература

- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1-266.
- Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. *Kidney Int* 2011; 79: 1331-340.
- Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M et al. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney Int* 2011; 80: 93-104.
- Matsushita K, van der Velde M, Astor BC et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 2073-2081.
- van der Velde M, Matsushita K, Coresh J et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int* 2011; 79: 1341-1352.
- Levey AS, Stevens LA, Coresh J. Conceptual model of CKD: applications and implications. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: S4-16.
- KDIGO AKI Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney inter., Suppl.* 2012; 2: 1-138.
- KDIGO GN Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney inter., Suppl.* 2012; 2: 139-274.
- KDIGO CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009; 76(Suppl 113): S1-130.
- KDIGO BP Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney inter., Suppl.* 2012; 2: 337-414.
- KDIGO Anemia Work Group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney inter., Suppl.* 2012; 2: 279-335.
- Herzog CA, Asinger RW, Berger AK et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2011; 80: 572-586.
- Matzke GR, Aronoff GR, Atkinson AJ, Jr. et al. Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease—a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2011; 80: 1122-1137.
- Hsu CY, Ordonez JD, Chertow GM et al. The risk of acute renal failure in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 74: 101-107.
- Hailpern SM, Melamed ML, Cohen HW et al. Moderate chronic kidney disease and cognitive function in adults 20 to 59 years of age: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2205-2213.
- James MT, Hemmelgarn BR, Wiebe N et al. Glomerular filtration rate, proteinuria, and the incidence and consequences of acute kidney injury: a cohort study. *Lancet* 2010; 376: 2096-2103.
- James MT, Quan H, Tonelli M et al. CKD and risk of hospitalization and death with pneumonia. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 24-32.
- Wilhelm-Leen ER, Hall YN, M KT et al. Frailty and chronic kidney disease: the Third National Health and Nutrition Evaluation Survey. *Am J Med* 2009; 122: 664-671 e662.
- Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet* 2012; 379: 165-180.
- Wesson L. *Physiology of the human kidney*. Grune & Stratton: New York, 1969.
- Rowe JW, Andres R, Tobin JD. Letter: Age-adjusted standards for creatinine clearance. *Ann Intern Med* 1976; 84: 567-569.
- Poggio ED, Rule AD, Tanchanco R et al. Demographic and clinical characteristics associated with glomerular filtration rates in living kidney donors. *Kidney Int* 2009; 75: 1079-1087.
- Rule AD, Amer H, Cornell LD et al. The association between age and nephrosclerosis on renal biopsy among healthy adults. *Ann Intern Med* 2010; 152: 561-567.
- Barai S, Gambhir S, Prasad N et al. Levels of GFR and protein-induced hyperfiltration in kidney donors: a single-center experience in India. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 407-414.
- Eastwood JB, Kerry SM, Plange-Rhule J et al. Assessment of GFR by four methods in adults in Ashanti, Ghana: the need for an eGFR equation for lean African populations. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 2178-2187.
- Jafar TH, Islam M, Jessani S et al. Level and determinants of kidney function in a South Asian population in Pakistan. *Am J Kidney Dis* 2011; 58: 764-772.
- Stevens LA, Coresh J, Greene T et al. Assessing kidney function—measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 354: 2473-2483.
- Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *J Clin Invest* 2006; 116: 288-296.
- KDIGO Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9 (Suppl 3): S1-155.
- Levey AS, de Jong PE, Coresh J et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011; 80: 17-28.
- Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67: 2089-2100.
- Eckardt KU, Berns JS, Rocco MV et al. Definition and classification of CKD: the debate should be about patient prognosis—a position statement from KDOQI and KDIGO. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 915-920.
- Eknoyan G. Chronic kidney disease definition and classification: no need for a rush to judgment. *Kidney Int* 2009; 75: 1015-1018.
- El Nahas M. Cardio-Kidney-Damage: a unifying concept. *Kidney Int* 2010; 78: 14-18.
- Levey AS, Astor BC, Stevens LA et al. Chronic kidney disease, diabetes, and hypertension: what's in a name? *Kidney Int* 2010; 78: 19-22.
- Winearls CG, Glasscock RJ. Dissecting and refining the staging of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2009; 75: 1009-1014.
- Silva FG. The aging kidney: a review – part I. *Int Urol Nephrol* 2005; 37: 185-205.
- Silva FG. The aging kidney: a review—part II. *Int Urol Nephrol* 2005; 37: 419-432.
- Weinstein JR, Anderson S. The aging kidney: physiological changes. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010; 17: 302-307.
- King AJ, Levey AS. Dietary protein and renal function. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3: 1723-1737.
- Vehaskari VM. Orthostatic proteinuria. *Arch Dis Child* 1982; 57: 729-730.
- Seikaly MG, Ho PL, Emmett L et al. Chronic renal insufficiency in children: the 2001 Annual Report of the NAPRTCS. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 796-804.
- Hogg RJ, Furth S, Lemley KV et al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics* 2003; 111: 1416-1421.
- Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34: 571-590.
- Aperia A, Broberger O, Elinder G et al. Postnatal development of renal function in pre-term and full-term infants. *Acta Paediatr Scand* 1981; 70: 183-187.
- Bueva A, Guignard JP. Renal function in preterm neonates. *Pediatr Res* 1994; 36: 572-577.
- Fetterman GH, Shuplock NA, Philipp FJ et al. The Growth and

- Maturation of Human Glomeruli and Proximal Convolutions from Term to Adulthood: Studies by Microdissection. *Pediatrics* 1965; 35: 601–619.
48. Guignard JP, Torrado A, Da Cunha O et al. Glomerular filtration rate in the first three weeks of life. *J Pediatr* 1975; 87: 268–272.
  49. Haycock GB. Development of glomerular filtration and tubular sodium reabsorption in the human fetus and newborn. *Br J Urol* 1998; 81 (Suppl 2): 33–38.
  50. Gallini F, Maggio L, Romagnoli C et al. Progression of renal function in preterm neonates with gestational age 0 or ¼ 32 weeks. *Pediatr Nephrol* 2000; 15: 119–124. references <http://www.kidney-international.org> & 2013 KDIGO 136 Kidney International Supplements (2013) 3, 136–150
  51. Vieux R, Hascoet JM, Merdarius D et al. Glomerular filtration rate reference values in very preterm infants. *Pediatrics* 2010; 125: e1186–1192.
  52. Schwartz GJ, Furth SL. Glomerular filtration rate measurement and estimation in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1839–1848.
  53. Waters AM. Chapter 6, Part 2: Functional development of the nephron. In: Geary DF, Schaefer F (eds). *Comprehensive Pediatric Nephrology*, Mosby Elsevier: Philadelphia, PA, 2008, pp 111–129.
  54. Langlois V. Chapter 2: Laboratory evaluation at different ages. In: Geary DF, Schaefer F (eds) *Comprehensive Pediatric Nephrology*, Mosby Elsevier: Philadelphia, PA, 2008, pp 39–54.
  55. Furth SL, Cole SR, Moxey-Mims M et al. Design and methods of the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) prospective cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 1006–1015.
  56. Copelovitch L, Warady BA, Furth SL. Insights from the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2047–2053.
  57. Seliger SL, Zhan M, Hsu VD et al. Chronic kidney disease adversely influences patient safety. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 2414–2419.
  58. Go AS, Chertow GM, Fan D et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296–1305.
  59. Coresh J, Astor BC, Greene T et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1–12.
  60. Burgert TS, Dziura J, Yeckel C et al. Microalbuminuria in pediatric obesity: prevalence and relation to other cardiovascular risk factors. *Int J Obes (Lond)* 2006; 30: 273–280.
  61. Csernus K, Lanyi E, Erhardt E et al. Effect of childhood obesity and obesity-related cardiovascular risk factors on glomerular and tubular protein excretion. *Eur J Pediatr* 2005; 164: 44–49.
  62. Houser MT, Jahn MF, Kobayashi A et al. Assessment of urinary protein excretion in the adolescent: effect of body position and exercise. *J Pediatr* 1986; 109: 556–561.
  63. Trachtenberg F, Barregard L. The effect of age, sex, and race on urinary markers of kidney damage in children. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 938–945.
  64. Brem AS. Neonatal hematuria and proteinuria. *Clin Perinatol* 1981; 8: 321–332.
  65. Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D et al. Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE). *Pediatrics* 2000; 105: 1242–1249.
  66. Jones CA, Francis ME, Eberhardt MS et al. Microalbuminuria in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 445–459.
  67. Levey AS, Coresh J. Should the K/DOQI definition of chronic kidney disease be changed? *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 626–630.
  68. Uhlig K, Levey AS. Developing guidelines for chronic kidney disease: we should include all of the outcomes. *Ann Intern Med* 2012; 156: 599–601.
  69. North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies. NAPRTCS 2008 Annual Report. (<https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/Annual%20Report%20-2008.pdf>). Accessed September 7, 2012.
  70. Ardissino G, Dacco V, Testa S et al. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the ItalKid project. *Pediatrics* 2003; 111: e382–387.
  71. Pierce CB, Cox C, Saland JM et al. Methods for characterizing differences in longitudinal glomerular filtration rate changes between children with glomerular chronic kidney disease and those with nonglomerular chronic kidney disease. *Am J Epidemiol* 2011; 174: 604–612.
  72. Furth SL, Abraham AG, Jerry-Fluker J et al. Metabolic abnormalities, cardiovascular disease risk factors, and GFR decline in children with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2132–2140.
  73. Wingen AM, Fabian-Bach C, Schaefer F et al. Randomised multi-centre study of a low-protein diet on the progression of chronic renal failure in children. European Study Group of Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood. *Lancet* 1997; 349: 1117–1123.
  74. Staples AO, Greenbaum LA, Smith JM et al. Association between clinical risk factors and progression of chronic kidney disease in children. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 2172–2179.
  75. Ardissino G, Testa S, Dacco V et al. Proteinuria as a predictor of disease progression in children with hypodysplastic nephropathy. Data from the Ital Kid Project. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 172–177.
  76. Wong CS, Pierce CB, Cole SR et al. Association of proteinuria with race, cause of chronic kidney disease, and glomerular filtration rate in the chronic kidney disease in children study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 812–819.
  77. Ardissino G, Testa S, Dacco V et al. Puberty is associated with increased deterioration of renal function in patients with CKD: data from the ItalKid Project. *Arch Dis Child* 2012; 97: 885–888.
  78. Querfeld U, Anarat A, Bayazit AK et al. The Cardiovascular Comorbidity in Children with Chronic Kidney Disease (4C) study: objectives, design, and methodology. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1642–1648.
  79. Stevens LA, Levey AS. Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2305–2313.
  80. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 629–637.
  81. Myers GL, Miller WG, Coresh J et al. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem* 2006; 52: 5–18.
  82. Miller WG. Estimating glomerular filtration rate. *Clin Chem Lab Med* 2009; 47: 1017–1019.
  83. Kilpatrick ES, Verrill H. A national audit of estimated glomerular filtration rate and proteinuria reporting in the UK. *Ann Clin Biochem* 2011; 48: 558–561.
  84. McIntosh JF, Moller E, Van Slyke DD. Studies of urea excretion. III: The influence of body size on urea output. *J Clin Invest* 1928; 6: 467–483.
  85. Earley A, Miskulin D, Lamb EJ et al. Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization: a systematic review. *Ann Intern Med* 2012; 156: 785–795.
  86. Levey AS, Coresh J, Greene T et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006; 145: 247–254.
  87. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604–612.
  88. Horio M, Imai E, Yasuda Y et al. Modification of the CKD epidemiology collaboration (CKD-EPI) equation for Japanese: accuracy and use for population estimates. *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 32–38.
  89. Imai E, Horio M, Nitta K et al. Estimation of glomerular filtration rate by the MDRD study equation modified for Japanese patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2007; 11: 41–50.
  90. Praditpornsilpa K, Townamchai N, Chaiwatanarat T et al. The need for robust validation for MDRD-based glomerular filtration rate estimation in various CKD populations. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 2780–2785.
  91. Matsuo S, Imai E, Horio M et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 982–992.

92. Levey AS, Greene T, Kusek J et al. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 155A.
93. Ma YC, Zuo L, Chen JH et al. Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2937–2944.
94. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461–470.
95. Murata K, Baumann NA, Saenger AK et al. Relative performance of the MDRD and CKD-EPI equations for estimating glomerular filtration rate among patients with varied clinical presentations. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1963–1972.
96. Lane BR, Demirjian S, Weight CJ et al. Performance of the chronic kidney disease-epidemiology study equations for estimating glomerular filtration rate before and after nephrectomy. *J Urol* 2010; 183: 896–901.
97. Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M et al. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1003–1009.
98. Tent H, Rook M, Stevens LA et al. Renal function equations before and after living kidney donation: a within-individual comparison of performance at different levels of renal function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1960–1968.
99. Kukla A, El-Shahawi Y, Leister E et al. GFR-estimating models in kidney transplant recipients on a steroid-free regimen. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1653–1661.
100. White CA, Akbari A, Doucette S et al. Estimating glomerular filtration rate in kidney transplantation: is the new chronic kidney disease epidemiology collaboration equation any better? *Clin Chem* 2010; 56: 474–477.
101. Poge U, Gerhardt T, Stoffel-Wagner B et al. Validation of the CKD-EPI formula in patients after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 4104–4108. *Kidney International Supplements* (2013) 3, 136–150 137 references
102. Jones GR, Imam SK. Validation of the revised MDRD formula and the original Cockcroft and Gault formula for estimation of the glomerular filtration rate using Australian data. *Pathology* 2009; 41: 379–382.
103. Jones GR. Use of the CKD-EPI equation for estimation of GFR in an Australian cohort. *Pathology* 2010; 42: 487–488.
104. Cirillo M, Lombardi C, Luciano MG et al. Estimation of GFR: a comparison of new and established equations. *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 802–804.
105. Eriksen BO, Mathisen UD, Melsom T et al. Cystatin C is not a better estimator of GFR than plasma creatinine in the general population. *Kidney Int* 2010; 78: 1305–1311.
106. Redal-Baigorri B, Stokholm KH, Rasmussen K et al. Estimation of kidney function in cancer patients. *Dan Med Bull* 2011; 58: A4236.
107. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA* 2012; 307: 1941–1951.
108. Rule AD, Teo BW. GFR estimation in Japan and China: what accounts for the difference? *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 932–935.
109. Stevens LA, Claybon MA, Schmid CH et al. Evaluation of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation for estimating the glomerular filtration rate in multiple ethnicities. *Kidney Int* 2011; 79: 555–562.
110. Yeo Y, Han DJ, Moon DH et al. Suitability of the IDMS-traceable MDRD equation method to estimate GFR in early postoperative renal transplant recipients. *Nephron Clin Pract* 2010; 114: c108–117.
111. van Deventer HE, George JA, Paiker JE et al. Estimating glomerular filtration rate in black South Africans by use of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations. *Clin Chem* 2008; 54: 1197–1202.
112. Teo BW, Xu H, Wang D et al. GFR estimating equations in a multiethnic Asian population. *Am J Kidney Dis* 2011; 58: 56–63.
113. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med* 2012; 367: 20–29.
114. Peralta CA, Shlipak MG, Judd S et al. Detection of chronic kidney disease with creatinine, cystatin C, and urine albumin-to-creatinine ratio and association with progression to end-stage renal disease and mortality. *JAMA* 2011; 305: 1545–1552.
115. Schwartz GJ, Schneider MF, Maier PS et al. Improved equations estimating GFR in children with chronic kidney disease using an immunonephelometric determination of cystatin C. *Kidney Int* 2012; 82: 445–453.
116. Inker LA, Eckfeldt J, Levey AS et al. Expressing the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) cystatin C equations for estimating GFR with standardized serum cystatin C values. *Am J Kidney Dis* 2011; 58: 682–684.
117. Stevens LA, Coresh J, Schmid CH et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 395–406.
118. Zappitelli M, Parvex P, Joseph L et al. Derivation and validation of cystatin C-based prediction equations for GFR in children. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 221–230.
119. Filler G, Lepage N. Should the Schwartz formula for estimation of GFR be replaced by cystatin C formula? *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 981–985.
120. Hoek FJ, Kemperman FA, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2024–2031.
121. Kwong YT, Stevens LA, Selvin E et al. Imprecision of urinary iothalamate clearance as a gold-standard measure of GFR decreases the diagnostic accuracy of kidney function estimating equations. *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 39–49.
122. Lamb EJ, Price CP. Kidney function tests. In: Burtis CA, Ashwood E, (eds.) *Bruno DE. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*, 5th edition, Elsevier, 2012, pp 669–708.
123. Ballantyne FC, Gibbons J, O'Reilly DS. Urine albumin should replace total protein for the assessment of glomerular proteinuria. *Ann Clin Biochem* 1993; 30 (Pt 1): 101–103.
124. Lamb EJ, MacKenzie F, Stevens PE. How should proteinuria be detected and measured? *Ann Clin Biochem* 2009; 46: 205–217. 125. Newman DJ, Thakkar H, Medcalf EA et al. Use of urine albumin measurement as a replacement for total protein. *Clin Nephrol* 1995; 43: 104–109.
- 125a. Hallan SJ, Ritz E, Lydersen S et al. Combining GFR and albuminuria to classify CKD improves prediction of ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1069–1077.
- 125b. Brantsma AH, Bakker SJ, Hillege HL et al. Cardiovascular and renal outcome in subjects with K/DOQI stage 1–3 chronic kidney disease: the importance of urinary albumin excretion. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 3851–3858.
126. Dawnay A, Wilson AG, Lamb E et al. Microalbuminuria in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 384–388.
127. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP et al. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care* 2005; 28: 164–176.
128. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1813–1821.
129. Shihabi ZK, Konecny JC, O'Connor ML. Albuminuria vs urinary total protein for detecting chronic renal disorders. *Clin Chem* 1991; 37: 621–624.
130. Martin H. Laboratory measurement of urine albumin and urine total protein in screening for proteinuria in chronic kidney disease. *Clin Biochem Rev* 2011; 32: 97–102.
131. Waugh J, Bell SC, Kilby M et al. Effect of concentration and biochemical assay on the accuracy of urine dipsticks in hypertensive pregnancies. *Hypertens Pregnancy* 2001; 20: 205–217.
132. Waugh J, Bell SC, Kilby MD et al. Urine protein estimation in hypertensive pregnancy: which thresholds and laboratory assay best predict clinical outcome? *Hypertens Pregnancy* 2005; 24: 291–302.
133. McElderry LA, Tarbit IF, Cassells-Smith AJ. Six methods for urinary protein compared. *Clin Chem* 1982; 28: 356–360. 134. Nishi HH, Elin RJ. Three turbidimetric methods for determining total protein

- compared. *Clin Chem* 1985; 31: 1377–1380.
135. Sedmak JJ, Grossberg SE. A rapid, sensitive, and versatile assay for protein using Coomassie brilliant blue G250. *Anal Biochem* 1977; 79: 544–552.
136. de Keijzer MH, Klases IS, Branten AJ et al. Infusion of plasma expanders may lead to unexpected results in urinary protein assays. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 59: 133–137.
137. Marshall T, Williams KM. Extent of aminoglycoside interference in the pyrogallol red-molybdate protein assay depends on the concentration of sodium oxalate in the dye reagent. *Clin Chem* 2004; 50: 934–935.
138. Yilmaz FM, Yucel D. Effect of addition of hemolysate on urine and cerebrospinal fluid assays for protein. *Clin Chem* 2006; 52: 152–153.
139. Chambers RE, Bullock DG, Whicher JT. External quality assessment of total urinary protein estimation in the United Kingdom. *Ann Clin Biochem* 1991; 28 (Pt 5): 467–473.
140. Heick HM, Begin-Heick N, Acharya C et al. Automated determination of urine and cerebrospinal fluid proteins with Coomassie Brilliant Blue and the Abbott ABA-100. *Clin Biochem* 1980; 13: 81–83.
141. Marshall T, Williams KM. Total protein determination in urine: elimination of a differential response between the coomassie blue and pyrogallol red protein dye-binding assays. *Clin Chem* 2000; 46: 392–398.
142. Miller WG. Urine albumin: Recommendations for standardization. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2008; 241: 71–72.
143. Miller WG, Bruns DE, Hortin GL et al. Current issues in measurement and reporting of urinary albumin excretion. *Clin Chem* 2009; 55: 24–38.
144. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. MHRA 04086 Point of care devices for the quantitation of microalbuminuria. 2004.
145. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. MHRA 04098. Point of care devices for the detection and semi-quantitation of microalbuminuria. 2004.
146. Parsons M, Newman DJ, Pugia M et al. Performance of a reagent strip device for quantitation of the urine albumin: creatinine ratio in a point of care setting. *Clin Nephrol* 1999; 51: 220–227.
147. Parsons MP, Newman DJ, Newall RG et al. Validation of a point-of-care assay for the urinary albumin:creatinine ratio. *Clin Chem* 1999; 45: 414–417.
148. Graziani MS, Gambaro G, Mantovani L et al. Diagnostic accuracy of a reagent strip for assessing urinary albumin excretion in the general population. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1490–1494.
149. Guy M, Newall R, Borzomato J et al. Diagnostic accuracy of the urinary albumin: creatinine ratio determined by the CLINITEK Microalbumin and DCA 2000  $\beta$  for the rule-out of albuminuria in chronic kidney disease. *Clin Chim Acta* 2009; 399: 54–58.
150. Waugh JJ, Bell SC, Kilby MD et al. Optimal bedside urinalysis for the detection of proteinuria in hypertensive pregnancy: a study of diagnostic accuracy. *BJOG* 2005; 112: 412–417.
151. Iseki K, Iseki C, Ikemiya Y et al. Risk of developing end-stage renal disease in a cohort of mass screening. *Kidney Int* 1996; 49: 800–805.
152. Kaplan RE, Springate JE, Feld LG. Screening dipstick urinalysis: a time to change. *Pediatrics* 1997; 100: 919–921.
153. Kitagawa T. Lessons learned from the Japanese nephritis screening study. *Pediatr Nephrol* 1988; 2: 256–263.
154. Boulware LE, Jaar BG, Tarver-Carr ME et al. Screening for proteinuria in US adults: a cost-effectiveness analysis. *JAMA* 2003; 290: 3101–3114.
155. Bowie L, Smith S, Gochman N. Characteristics of binding between reagent-strip indicators and urinary proteins. *Clin Chem* 1977; 23: 128–130.
156. Gyure WL. Comparison of several methods for semiquantitative determination of urinary protein. *Clin Chem* 1977; 23: 876–879. 138 *Kidney International Supplements* (2013) 3, 136–150 references
157. James GP, Bee DE, Fuller JB. Proteinuria: accuracy and precision of laboratory diagnosis by dip-stick analysis. *Clin Chem* 1978; 24: 1934–1939.
158. Rumley A. Urine dipstick testing: comparison of results obtained by visual reading and with the Bayer CLINITEK 50. *Ann Clin Biochem* 2000; 37 (Pt 2): 220–221.
159. Scotti da Silva-Colombeli A, Falkenberg M. Analytical interferences of drugs in the chemical examination of urinary protein. *Clin Biochem* 2007; 40: 1074–1076.
160. Ralston SH, Caine N, Richards I et al. Screening for proteinuria in a rheumatology clinic: comparison of dipstick testing, 24 h urine quantitative protein, and protein/creatinine ratio in random urine samples. *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 759–763.
161. Waugh JJ, Clark TJ, Divakaran TG et al. Accuracy of urinalysis dipstick techniques in predicting significant proteinuria in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 769–777.
162. White SL, Yu R, Craig JC et al. Diagnostic accuracy of urine dipsticks for detection of albuminuria in the general community. *Am J Kidney Dis* 2011; 58: 19–28.
163. Saudan PJ, Brown MA, Farrell T et al. Improved methods of assessing proteinuria in hypertensive pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 1159–1164.
164. Beetham R, Cattell WR. Proteinuria: pathophysiology, significance and recommendations for measurement in clinical practice. *Ann Clin Biochem* 1993; 30 (Pt 5): 425–434.
165. Keane WF, Eknoyan G. Proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 1004–1010.
166. Claudi T, Cooper JG. Comparison of urinary albumin excretion rate in overnight urine and albumin creatinine ratio in spot urine in diabetic patients in general practice. *Scand J Prim Health Care* 2001; 19: 247–248.
167. Gatling W, Knight C, Mullee MA et al. Microalbuminuria in diabetes: a population study of the prevalence and an assessment of three screening tests. *Diabet Med* 1988; 5: 343–347.
168. Hutchison AS, O'Reilly DS, MacCuish AC. Albumin excretion rate, albumin concentration, and albumin/creatinine ratio compared for screening diabetics for slight albuminuria. *Clin Chem* 1988; 34: 2019–2021.
169. Marshall SM. Screening for microalbuminuria: which measurement? *Diabet Med* 1991; 8: 706–711.
170. Marshall SM, Alberti KG. Screening for early diabetic nephropathy. *Ann Clin Biochem* 1986; 23 (Pt 2): 195–197.
171. Chitalia VC, Kothari J, Wells EJ et al. Cost-benefit analysis and prediction of 24-hour proteinuria from the spot urine protein-creatinine ratio. *Clin Nephrol* 2001; 55: 436–447.
172. Cote AM, Brown MA, Lam E et al. Diagnostic accuracy of urinary spot protein:creatinine ratio for proteinuria in hypertensive pregnant women: systematic review. *BMJ* 2008; 336: 1003–1006.
173. Dyson EH, Will EJ, Davison AM et al. Use of the urinary protein creatinine index to assess proteinuria in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 450–452.
174. Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA et al. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med* 1983; 309: 1543–1546.
175. Leanos-Miranda A, Marquez-Acosta J, Romero-Arauz F et al. Protein:creatinine ratio in random urine samples is a reliable marker of increased 24-hour protein excretion in hospitalized women with hypertensive disorders of pregnancy. *Clin Chem* 2007; 53: 1623–1628.
176. Lemann J, Jr., Doumas BT. Proteinuria in health and disease assessed by measuring the urinary protein/creatinine ratio. *Clin Chem* 1987; 33: 297–299.
177. Ruggenenti P, Gaspari F, Perna A et al. Cross sectional longitudinal study of spot morning urine protein:creatinine ratio, 24 h urine protein excretion rate, glomerular filtration rate, and end stage renal failure in chronic renal disease in patients without diabetes. *BMJ* 1998; 316: 504–509.
178. Pugliese G, Solini A, Fondelli C et al. Reproducibility of albuminuria in type 2 diabetic subjects. Findings from the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) study. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 3950–3954.
179. Newman DJ, Pugia MJ, Lott JA et al. Urinary protein and albumin excretion corrected by creatinine and specific gravity. *Clin Chim Acta* 2000; 294: 139–155.
180. Howey JE, Browning MC, Fraser CG. Selecting the optimum specimen for assessing slight albuminuria, and a strategy for clinical investigation: novel uses of data on biological variation. *Clin Chem* 1987; 33: 2034–2038.

181. Carter JL, Tomson CR, Stevens PE et al. Does urinary tract infection cause proteinuria or microalbuminuria? A systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3031–3037.
182. Heathcote KL, Wilson MP, Quest DW et al. Prevalence and duration of exercise induced albuminuria in healthy people. *Clin Invest Med* 2009; 32: E261–265.
183. Leung AK, Wong AH. Proteinuria in children. *Am Fam Physician* 2010; 82: 645–651.
184. Boger CA, Chen MH, Tin A et al. CUBN is a gene locus for albuminuria. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 555–570.
185. Price CP, Newall RG, Boyd JC. Use of protein:creatinine ratio measurements on random urine samples for prediction of significant proteinuria: a systematic review. *Clin Chem* 2005; 51: 1577–1586.
186. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE clinical guideline 73. Chronic kidney disease: early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care. 2008.
187. Montanes Bermudez R, Gracia Garcia S, Perez Surribas D et al. Consensus document. Recommendations on assessing proteinuria during the diagnosis and follow-up of chronic kidney disease. *Nefrologia* 2011; 31: 331–345.
188. Johnson DW, Jones GR, Mathew TH et al. Chronic kidney disease and measurement of albuminuria or proteinuria: a position statement. *Med J Aust* 2012; 197: 224–225.
189. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Guideline 103. Diagnosis and management of chronic kidney disease. 2008.
190. Caring for Australasians with Renal Impairment. <http://www.cari.org.au/guidelines.php>
191. Clarke W, Frost SJ, Kraus E et al. Renal function testing. In: Nichols JH (ed) Evidence-based Practice for Point-of-Care Testing. National Academy of Clinical Biochemistry, 2006, pp 126–134.
192. Panek R, Lawen T, Kiberd BA. Screening for proteinuria in kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1385–1387.
193. Incerti J, Zelmanovitz T, Camargo JL et al. Evaluation of tests for microalbuminuria screening in patients with diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2402–2407.
194. Methven S, MacGregor MS, Traynor JP et al. Assessing proteinuria in chronic kidney disease: protein-creatinine ratio versus albumin-creatinine ratio. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 2991–2996.
195. Methven S, MacGregor MS, Traynor JP et al. Comparison of urinary albumin and urinary total protein as predictors of patient outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis* 2011; 57: 21–28.
196. Methven S, Traynor JP, Hair MD et al. Stratifying risk in chronic kidney disease: an observational study of UK guidelines for measuring total proteinuria and albuminuria. *QJM* 2011; 104: 663–670.
197. Nauta FL, Bakker SJ, van Oeveren W et al. Albuminuria, proteinuria, and novel urine biomarkers as predictors of long-term allograft outcomes in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2011; 57: 733–743.
198. Ellam TJ. Albumin:creatinine ratio—a flawed measure? The merits of estimated albuminuria reporting. *Nephron Clin Pract* 2011; 118: c324–330.
199. Comper WD, Osicka TM, Clark M et al. Earlier detection of microalbuminuria in diabetic patients using a new urinary albumin assay. *Kidney Int* 2004; 65: 1850–1855.
200. Comper WD, Osicka TM, Jerums G. High prevalence of immunoreactive intact albumin in urine of diabetic patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 336–342.
201. Magliano DJ, Polkinghorne KR, Barr EL et al. HPLC-detected albuminuria predicts mortality. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 3171–3176.
202. Osicka TM, Comper WD. Characterization of immunochemically nonreactive urinary albumin. *Clin Chem* 2004; 50: 2286–2291.
203. Sviridov D, Drake SK, Hortin GL. Reactivity of urinary albumin (microalbumin) assays with fragmented or modified albumin. *Clin Chem* 2008; 54: 61–68.
204. Sviridov D, Meilinger B, Drake SK et al. Coelution of other proteins with albumin during size-exclusion HPLC: Implications for analysis of urinary albumin. *Clin Chem* 2006; 52: 389–397.
205. Tsioufis C, Mazaraki A, Dimitriadis K et al. Microalbuminuria in the paediatric age: current knowledge and emerging questions. *Acta Paediatr* 2011; 100: 1180–1184.
206. Rademacher ER, Sinaiko AR. Albuminuria in children. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18: 246–251.
207. Wrong OM, Norden AG, Feest TG. Dent's disease; a familial proximal renal tubular syndrome with low-molecular-weight proteinuria, hypercalciuria, nephrocalcinosis, metabolic bone disease, progressive renal failure and a marked male predominance. *QJM* 1994; 87: 473–493.
208. Atkins RC, Briganti EM, Zimmet PZ et al. Association between albuminuria and proteinuria in the general population: the AusDiab Study. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2170–2174. *Kidney International Supplements* (2013) 3, 136–150 139 references
209. Gosling P. Proteinuria. In: Marshall WJ, Bangert SK (eds). *Clinical Biochemistry: Metabolic and Clinical Aspects*, 2nd Ed. Elsevier, 2008, pp 156–173.
210. Goren MP, Li JT. The Coomassie Brilliant Blue method underestimates drug-induced tubular proteinuria. *Clin Chem* 1986; 32: 386–388.
211. Weber MH, Verwiebe R. Alpha 1-microglobulin (protein HC): features of a promising indicator of proximal tubular dysfunction. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1992; 30: 683–691.
212. Herget-Rosenthal S, Poppen D, Husing J et al. Prognostic value of tubular proteinuria and enzymuria in nonoliguric acute tubular necrosis. *Clin Chem* 2004; 50: 552–558.
213. Ginevri F, Piccotti E, Alinovi R et al. Reversible tubular proteinuria precedes microalbuminuria and correlates with the metabolic status in diabetic children. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 23–26.
214. Tomlinson PA, Smellie JM, Prescod N et al. Differential excretion of urinary proteins in children with vesicoureteric reflux and reflux nephropathy. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 21–25.
215. Bird JM, Owen RG, D'Sa S et al. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011. *Br J Haematol* 2011; 154: 32–75.
216. Slack TK, Wilson DM. Normal renal function: CIN and CPAH in healthy donors before and after nephrectomy. *Mayo Clinic Proc* 1976; 51: 296–300.
217. Rowe JW, Andres R, Tobin JD et al. The effect of age on creatinine clearance in men: a cross-sectional and longitudinal study. *J Gerontol* 1976; 31: 155–163.
218. Lindeman RD, Tobin JD, Shock NW. Association between blood pressure and the rate of decline in renal function with age. *Kidney Int* 1984; 26: 861–868.
219. Halbesma N, Kuiken DS, Brantsma AH et al. Macroalbuminuria is a better risk marker than low estimated GFR to identify individuals at risk for accelerated GFR loss in population screening. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2582–2590.
220. Imai E, Horio M, Yamagata K et al. Slower decline of glomerular filtration rate in the Japanese general population: a longitudinal 10-year follow-up study. *Hypertens Res* 2008; 31: 433–441.
221. Matsushita K, Selvin E, Bash LD et al. Change in estimated GFR associates with coronary heart disease and mortality. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2617–2624.
222. Kronborg J, Solbu M, Njolstad I et al. Predictors of change in estimated GFR: a population-based 7-year follow-up from the Tromsø study. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2818–2826.
223. Hemmelgarn BR, Zhang J, Manns BJ et al. Progression of kidney dysfunction in the community-dwelling elderly. *Kidney Int* 2006; 69: 2155–2161.
224. Keller C, Katz R, Sarnak MJ et al. Inflammatory biomarkers and decline in kidney function in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 119–124.
225. John R, Webb M, Young A et al. Unreferred chronic kidney disease: a longitudinal study. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 825–835.
226. Levey AS, Gassman JJ, Hall PM et al. Assessing the progression of renal disease in clinical studies: effects of duration of follow-up and regression to the mean. Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Group. *J Am Soc Nephrol* 1991; 1: 1087–1094.
227. Klahr S, Levey AS, Beck GJ et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330: 877–884.
228. Wright JT, Jr., Bakris G, Greene T et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002;

- 288: 2421–2431.
229. Eriksen BO, Ingebretsen OC. The progression of chronic kidney disease: a 10-year population-based study of the effects of gender and age. *Kidney Int* 2006; 69: 375–382.
230. Jones C, Roderick P, Harris S et al. Decline in kidney function before and after nephrology referral and the effect on survival in moderate to advanced chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2133–2143.
231. Levin A, Djurdjev O, Beaulieu M et al. Variability and risk factors for kidney disease progression and death following attainment of stage 4 CKD in a referred cohort. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 661–671.
232. Al-Aly Z, Zeringue A, Fu J et al. Rate of kidney function decline associates with mortality. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1961–1969.
233. Shlipak MG, Katz R, Kestenbaum B et al. Rapid decline of kidney function increases cardiovascular risk in the elderly. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2625–2630.
234. Cheng TY, Wen SF, Astor BC et al. Mortality risks for all causes and cardiovascular diseases and reduced GFR in a middle-aged working population in Taiwan. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 1051–1060.
235. Rifkin DE, Shlipak MG, Katz R et al. Rapid kidney function decline and mortality risk in older adults. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2212–2218.
236. Appel LJ, Wright JT, Jr., Greene T et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 918–929.
237. Hunsicker LG, Adler S, Caggiula A et al. Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int* 1997; 51: 1908–1919.
238. Menon V, Wang X, Sarnak MJ et al. Long-term outcomes in non-diabetic chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 73: 1310–1315.
239. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003; 63: 225–232.
240. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. Enhancing the predictive value of urinary albumin for diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 339–352.
241. Hoefield RA, Kalra PA, Baker PG et al. The use of eGFR and ACR to predict decline in renal function in people with diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 887–892.
242. Rosolowsky ET, Skupien J, Smiles AM et al. Risk for ESRD in type 1 diabetes remains high despite renoprotection. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 545–553.
243. Hemmelgarn BR, Clement F, Manns BJ et al. Overview of the Alberta Kidney Disease Network. *BMC Nephrol* 2009; 10: 30.
244. Turin TC, Coresh J, Tonelli M et al. One-year change in kidney function is associated with an increased mortality risk. *Am J Nephrol* 2012; 36: 41–49.
245. Turin TC, Coresh J, Tonelli M et al. Short-term change in kidney function and risk of end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 3835–3843.
246. Schmieder RE, Mann JF, Schumacher H et al. Changes in albuminuria predict mortality and morbidity in patients with vascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1353–1364.
247. Li L, Astor BC, Lewis J et al. Longitudinal Progression Trajectory of GFR Among Patients With CKD. *Am J Kidney Dis* 2012; 59: 504–512.
248. O'Hare AM, Batten A, Burrows NR et al. Trajectories of Kidney Function Decline in the 2 Years Before Initiation of Long-term Dialysis. *Am J Kidney Dis* 2012; 59: 513–522.
249. Leblanc M, Kellum JA, Gibney RT et al. Risk factors for acute renal failure: inherent and modifiable risks. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 533–536.
250. Naughton CA. Drug-induced nephrotoxicity. *Am Fam Physician* 2008; 78: 743–750.
251. Pannu N, Nadim MK. An overview of drug-induced acute kidney injury. *Crit Care Med* 2008; 36: S216–223.
252. Solomon R, Dauerman HL. Contrast-induced acute kidney injury. *Circulation* 2010; 122: 2451–2455.
253. Black C, Sharma P, Scotland G et al. Early referral strategies for management of people with markers of renal disease: a systematic review of the evidence of clinical effectiveness, cost-effectiveness and economic analysis. *Health Technol Assess* 2010; 14: 1–184.
254. Bang H, Mazumdar M, Newman G et al. Screening for kidney disease in vascular patients: SCreening for Occult RENal Disease (SCORED) experience. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2452–2457.
255. Johnson ES, Smith DH, Thorp ML et al. Predicting the risk of end-stage renal disease in the population-based setting: a retrospective case-control study. *BMC Nephrol* 2011; 12: 17.
256. Wakai K, Kawamura T, Endoh M et al. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: from a nationwide prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2800–2808.
257. Keane WF, Zhang Z, Lyle PA et al. Risk scores for predicting outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RE-NAAL study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 761–767.
258. Fine EJ, Blaufox MD. Prediction rule for renal artery stenosis. *Ann Intern Med* 1999; 131: 227–228.
259. Kshirsagar AV, Bang H, Bombardieri AS et al. A simple algorithm to predict incident kidney disease. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2466–2473.
260. Tangri N, Stevens LA, Griffith J et al. A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. *JAMA* 2011; 305: 1553–1559.
261. Halbesma N, Jansen DF, Heymans MW et al. Development and validation of a general population renal risk score. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1731–1738.
262. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. *Am J Kidney Dis* 2012; 60: 850–886. 140 *Kidney International Supplements* (2013) 3, 136–150 references
263. Mittalhenkle A, Stehman-Breen CO, Shlipak MG et al. Cardiovascular risk factors and incident acute renal failure in older adults: the cardiovascular health study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 450–456.
264. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005; 294: 813–818.
265. Hoste EA, Lameire NH, Vanholder RC et al. Acute renal failure in patients with sepsis in a surgical ICU: predictive factors, incidence, comorbidity, and outcome. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1022–1030.
266. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL et al. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997; 103: 368–375.
267. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1393–1399.
268. Mehta RH, Grab JD, O'Brien SM et al. Bedside tool for predicting the risk of postoperative dialysis in patients undergoing cardiac surgery. *Circulation* 2006; 114: 2208–2216.
269. Thakar CV, Worley S, Arrigain S et al. Influence of renal dysfunction on mortality after cardiac surgery: modifying effect of preoperative renal function. *Kidney Int* 2005; 67: 1112–1119.
270. Waikar SS, Liu KD, Chertow GM. Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 844–861.
271. Yegenaga I, Hoste E, Van Biesen W et al. Clinical characteristics of patients developing ARF due to sepsis/systemic inflammatory response syndrome: results of a prospective study. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 817–824.
272. Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. *N Engl J Med* 1989; 320: 143–149.
273. Browner WS, Li J, Mangano DT. In-hospital and long-term mortality in male veterans following noncardiac surgery. The Study of Perioperative Ischemia Research Group. *JAMA* 1992; 268: 228–232.
274. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB et al. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med* 1983; 74: 243–248.
275. Singh P, Rifkin DE, Blantz RC. Chronic kidney disease: an inherent risk factor for acute kidney injury? *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1690–1695.
276. Lafrance JP, Djurdjev O, Levin A. Incidence and outcomes of acute kidney injury in a referred chronic kidney disease cohort. *Nephrol*

- Dial Transplant 2010; 25: 2203–2209.
277. Chapin E, Zhan M, Hsu VD et al. Adverse safety events in chronic kidney disease: the frequency of “multiple hits”. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 95–101.
  278. Chertow GM, Christiansen CL, Cleary PD et al. Prognostic stratification in critically ill patients with acute renal failure requiring dialysis. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1505–1511.
  279. Chertow GM, Soroko SH, Paganini EP et al. Mortality after acute renal failure: models for prognostic stratification and risk adjustment. *Kidney Int* 2006; 70: 1120–1126.
  280. Mehta RL, Pascual MT, Gruta CG et al. Refining predictive models in critically ill patients with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1350–1357.
  281. Paganini EP, Larive B, Kanagasundaram NS. Severity scores and outcomes with acute renal failure in the ICU setting. *Contrib Nephrol* 2001; 181–195.
  282. Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H et al. External validation of severity scoring systems for acute renal failure using a multinational database. *Crit Care Med* 2005; 33: 1961–1967.
  283. Waikar SS, Curhan GC, Wald R et al. Declining mortality in patients with acute renal failure, 1988 to 2002. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1143–1150.
  284. Khosla N, Soroko SB, Chertow GM et al. Preexisting chronic kidney disease: a potential for improved outcomes from acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1914–1919.
  285. Fouque D, Laville M. Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD001892.
  286. Fouque D, Laville M, Boissel JP et al. Controlled low protein diets in chronic renal insufficiency: meta-analysis. *BMJ* 1992; 304: 216–220.
  287. Kasiske BL, Lakatua JD, Ma JZ et al. A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 954–961.
  288. Pedrini MT, Levey AS, Lau J et al. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a metaanalysis. *Ann Intern Med* 1996; 124: 627–632.
  289. Robertson L, Vaughn N, Robertson A. Protein restriction for diabetic renal disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD002181.
  290. Menon V, Kopple JD, Wang X et al. Effect of a very low-protein diet on outcomes: long-term follow-up of the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 208–217.
  291. Knight EL, Stampfer MJ, Hankinson SE et al. The impact of protein intake on renal function decline in women with normal renal function or mild renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003; 138: 460–467.
  292. Chaturvedi S, Jones C. Protein restriction for children with chronic renal failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD006863.
  293. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for diabetes and chronic kidney disease: 2012 Update. *Am J Kidney Dis* 2012; 60: 850–886.
  294. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–2572.
  295. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 419–430.
  296. Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129–139.
  297. Nathan DM, Zinman B, Cleary PA et al. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years’ duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983–2005). *Arch Intern Med* 2009; 169: 1307–1316.
  298. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853.
  299. Ichikawa H, Nagake Y, Takahashi M et al. What is the best index of glycemic control in patients with diabetes mellitus on hemodialysis? *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 1996; 38: 305–308.
  300. Joy MS, Cefalu WT, Hogan SL et al. Long-term glycemic control measurements in diabetic patients receiving hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 297–307.
  301. Nakao T, Matsumoto H, Okada T et al. Influence of erythropoietin treatment on hemoglobin A1c levels in patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Intern Med* 1998; 37: 826–830.
  302. Ng JM, Cooke M, Bhandari S et al. The effect of iron and erythropoietin treatment on the A1C of patients with diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Care* 2010; 33: 2310–2313.
  303. Shima K, Chujo K, Yamada M et al. Lower value of glycated haemoglobin relative to glycaemic control in diabetic patients with end-stage renal disease not on haemodialysis. *Ann Clin Biochem* 2012; 49: 68–74.
  304. Vos FE, Schollum JB, Coulter CV et al. Assessment of markers of glycaemic control in diabetic patients with chronic kidney disease using continuous glucose monitoring. *Nephrology (Carlton)* 2012; 17: 182–188.
  305. American Diabetes Association. Executive summary: Standards of medical care in diabetes—2012. *Diabetes Care* 2012; 35 (Suppl 1): S4–S10.
  306. Jones-Burton C, Mishra SI, Fink JC et al. An in-depth review of the evidence linking dietary salt intake and progression of chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2006; 26: 268–275.
  307. Swift PA, Markandu ND, Sagnella GA et al. Modest salt reduction reduces blood pressure and urine protein excretion in black hypertensives: a randomized control trial. *Hypertension* 2005; 46: 308–312.
  308. Hoffmann IS, Cubeddu LX. Increased blood pressure reactivity to dietary salt in patients with the metabolic syndrome. *J Hum Hypertens* 2007; 21: 438–444.
  309. Bellizzi V, Di Iorio BR, De Nicola L et al. Very low protein diet supplemented with ketoanalogues improves blood pressure control in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2007; 71: 245–251.
  310. Slagman MC, Waanders F, Hemmelder MH et al. Moderate dietary sodium restriction added to angiotensin converting enzyme inhibition compared with dual blockade in lowering proteinuria and blood pressure: randomised controlled trial. *BMJ* 2011; 343: d4366.
  311. Bellomo G, Venanzi S, Verdura C et al. Association of uric acid with change in kidney function in healthy normotensive individuals. *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 264–272.
  312. Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T et al. Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 642–650.
  313. Mok Y, Lee SJ, Kim MS et al. Serum uric acid and chronic kidney disease: the Severance cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1831–1835.
  314. Wen CP, David Cheng TY, Chan HT et al. Is high serum uric acid a risk marker or a target for treatment? Examination of its independent effect. *Kidney International Supplements* (2013) 3, 136–150 141 references in a large cohort with low cardiovascular risk. *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 273–288.
  315. Yamada T, Fukatsu M, Suzuki S et al. Elevated serum uric acid predicts chronic kidney disease. *Am J Med Sci* 2011; 342: 461–466.
  316. Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1388–1393.
  317. Siu YP, Leung KT, Tong MK et al. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 51–59.
  318. Kanbay M, Huddam B, Azak A et al. A randomized study of allopurinol on endothelial function and estimated glomerular filtration rate in asymptomatic hyperuricemic subjects with normal renal function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1887–1894.
  319. Kanbay M, Ozkara A, Selcoki Y et al. Effect of treatment of hyperuricemia with allopurinol on blood pressure, creatinine clearance, and proteinuria in patients with normal renal functions. *Int Urol Nephrol* 2007; 39: 1227–1233.
  320. Kao MP, Ang DS, Gandy SJ et al. Allopurinol benefits left ventricular mass and endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1382–1389.
  321. Saito J, Matsuzawa Y, Ito H et al. The alkaliizer citrate reduces se-

- rum uric Acid levels and improves renal function in hyperuricemic patients treated with the xanthine oxidase inhibitor allopurinol. *Endocr Res* 2010; 35: 145–154.
322. Malaguarnera M, Vacante M, Russo C et al. A single dose of rasburicase in elderly patients with hyperuricaemia reduces serum uric acid levels and improves renal function. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 737–742.
  323. Miao Y, Ottenbros SA, Laverman GD et al. Effect of a reduction in uric acid on renal outcomes during losartan treatment: a post hoc analysis of the reduction of endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan Trial. *Hypertension* 2011; 58: 2–7.
  324. Johansen KL. Exercise and chronic kidney disease: current recommendations. *Sports Med* 2005; 35: 485–499.
  325. Johansen KL, Chertow GM, Ng AV et al. Physical activity levels in patients on hemodialysis and healthy sedentary controls. *Kidney Int* 2000; 57: 2564–2570.
  326. Padilla J, Krasnoff J, Da Silva M et al. Physical functioning in patients with chronic kidney disease. *J Nephrol* 2008; 21: 550–559.
  327. Beddhu S, Baird BC, Zitterkoph J et al. Physical activity and mortality in chronic kidney disease (NHANES III). *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1901–1906.
  328. Churchill DN, Torrance GW, Taylor DW et al. Measurement of quality of life in end-stage renal disease: the time trade-off approach. *Clin Invest Med* 1987; 10: 14–20.
  329. DeOreo PB. Hemodialysis patient-assessed functional health status predicts continued survival, hospitalization, and dialysis-attendance compliance. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 204–212.
  330. Booth FW, Gordon SE, Carlson CJ et al. Waging war on modern chronic diseases: primary prevention through exercise biology. *J Appl Physiol* 2000; 88: 774–787.
  331. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ et al. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2006; 24: 215–233.
  332. Stewart KJ. Exercise training and the cardiovascular consequences of type 2 diabetes and hypertension: plausible mechanisms for improving cardiovascular health. *JAMA* 2002; 288: 1622–1631.
  333. Daul AE, Schafers RF, Daul K et al. Exercise during hemodialysis. *Clin Nephrol* 2004; 61 (Suppl 1): S26–30.
  334. Deligiannis A. Cardiac adaptations following exercise training in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2004; 61 (Suppl 1): S39–45.
  335. Liu SH, C. LC, Yeh SH et al. Effect of exercise training on hemodialysis. *Journal of the Formosan Medical Association* 2002; 6: 129–142.
  336. Mustata S, Chan C, Lai V et al. Impact of an exercise program on arterial stiffness and insulin resistance in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2713–2718.
  337. Ouzouni S, Kouidi E, Sioulis A et al. Effects of intradialytic exercise training on health-related quality of life indices in haemodialysis patients. *Clin Rehabil* 2009; 23: 53–63.
  338. Storer TW, Casaburi R, Sawelson S et al. Endurance exercise training during haemodialysis improves strength, power, fatigability and physical performance in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1429–1437.
  339. Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel JH et al. Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation* 1993; 88: 1456–1462.
  340. Mustata S, Groeneveld S, Davidson W et al. Effects of exercise training on physical impairment, arterial stiffness and health-related quality of life in patients with chronic kidney disease: a pilot study. *Int Urol Nephrol* 2011; 43: 1133–1141.
  341. Szromba C, Thies MA, Ossman SS. Advancing chronic kidney disease care: new imperatives for recognition and intervention. *Nephrol Nurs J* 2002; 29: 547–559.
  342. Chen PY, Huang YC, Kao YH et al. Effects of an exercise program on blood biochemical values and exercise stage of chronic kidney disease patients. *J Nurs Res* 2010; 18: 98–107.
  343. Tobita I, Suzuki S, Kobayashi T et al. A programme to encourage participation of haemodialysis patients in an exercise regimen. *J Ren Care* 2009; 35: 48–53.
  344. van Vilsteren MC, de Greef MH, Huisman RM. The effects of a low-to-moderate intensity pre-conditioning exercise programme linked with exercise counselling for sedentary haemodialysis patients in The Netherlands: results of a randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 141–146.
  345. Kosmadakis GC, John SG, Clapp EL et al. Benefits of regular walking exercise in advanced pre-dialysis chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 997–1004.
  346. Hall JE, Crook ED, Jones DW et al. Mechanisms of obesity-associated cardiovascular and renal disease. *Am J Med Sci* 2002; 324: 127–137.
  347. Wahba IM, Mak RH. Obesity and obesity-initiated metabolic syndrome: mechanistic links to chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 550–562.
  348. Wang Y, Chen X, Song Y et al. Association between obesity and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* 2008; 73: 19–33.
  349. Hobbs H, Farmer C, Irving J et al. Is high body mass index independently associated with diminished glomerular filtration rate? An epidemiological study. *J Ren Care* 2011; 37: 148–154.
  350. Mohsen A, Brown R, Hoefield R et al. Body mass index has no effect on rate of progression of chronic kidney disease in subjects with type 2 diabetes mellitus. *J Nephrol* 2012; 25: 384–393.
  351. Burton JO, Gray LJ, Webb DR et al. Association of anthropometric obesity measures with chronic kidney disease risk in a non-diabetic patient population. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1860–1866.
  352. Kasiske BL, Napier J. Glomerular sclerosis in patients with massive obesity. *Am J Nephrol* 1985; 5: 45–50.
  353. Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C et al. Body mass index and risk for endstage renal disease. *Ann Intern Med* 2006; 144: 21–28.
  354. Navaneethan SD, Yehner H, Moustarah F et al. Weight loss interventions in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1565–1574.
  355. Afshinnia F, Wilt TJ, Duval S et al. Weight loss and proteinuria: systematic review of clinical trials and comparative cohorts. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1173–1183.
  356. Orth SR, Hallan SI. Smoking: a risk factor for progression of chronic kidney disease and for cardiovascular morbidity and mortality in renal patients—absence of evidence or evidence of absence? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 226–236.
  357. Jungers P, Massy ZA, Nguyen Khoa T et al. Incidence and risk factors of atherosclerotic cardiovascular accidents in predialysis chronic renal failure patients: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2597–2602.
  358. Muntner P, He J, Astor BC et al. Traditional and nontraditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease: results from the atherosclerosis risk in communities study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 529–538.
  359. Myllymaki J, Syrjanen J, Helin H et al. Vascular diseases and their risk factors in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1876–1882.
  360. Shlipak MG, Fried LF, Cushman M et al. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA* 2005; 293: 1737–1745.
  361. Chase HP, Garg SK, Marshall G et al. Cigarette smoking increases the risk of albuminuria among subjects with type I diabetes. *JAMA* 1991; 265: 614–617.
  362. Gambaro G, Bax G, Fusaro M et al. Cigarette smoking is a risk factor for nephropathy and its progression in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Nutr Metab* 2001; 14: 337–342.
  363. Hallan SI, Orth SR. Smoking is a risk factor in the progression to kidney failure. *Kidney Int* 2011; 80: 516–523.
  364. Sawicki PT, Didjurgeit U, Muhlhauser I et al. Smoking is associated with progression of diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1994; 17: 126–131. 142 *Kidney International Supplements* (2013) 3, 136–150 references 365. Sung RS, Althoen M, Howell TA et al. Excess risk of renal allograft loss associated with cigarette smoking. *Transplantation* 2001; 71: 1752–1757.
  366. Inker LA, Coresh J, Levey AS et al. Estimated GFR, albuminuria, and complications of chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 2322–2331.
  367. Levin A, Bakris GL, Molitch M et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease.

- Kidney Int 2007; 71: 31–38.
368. World Health Organization. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005: WHO global database on anaemia. de Benoist B, McLean E, Egli I, and Cogswell M (eds), 2008.
  369. Beall CM, Goldstein MC. Hemoglobin concentration of pastoral nomads permanently resident at 4,850–5,450 meters in Tibet. *Am J Phys Anthropol* 1987; 73: 433–438.
  370. Cresanta JL, Croft JB, Webber LS et al. Racial difference in hemoglobin concentration of young adults. *Prev Med* 1987; 16: 659–669.
  371. Meyers LD, Habicht JP, Johnson CL. Components of the difference in hemoglobin concentrations in blood between black and white women in the United States. *Am J Epidemiol* 1979; 109: 539–549.
  372. Pan WH, Habicht JP. The non-iron-deficiency-related difference in hemoglobin concentration distribution between blacks and whites and between men and women. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 1410–1416.
  373. Centers for Disease Control and Prevention. CDC criteria for anemia in children and childbearing-aged women. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1989; 38: 400–404.
  374. Levin A, Djurdjev O, Thompson C et al. Canadian randomized trial of hemoglobin maintenance to prevent or delay left ventricular mass growth in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 799–811.
  375. Pfeffer MA, Burdman EA, Chen CY et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 2019–2032.
  376. Roger SD, McMahon LP, Clarkson A et al. Effects of early and late intervention with epoetin alpha on left ventricular mass among patients with chronic kidney disease (stage 3 or 4): results of a randomized clinical trial. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 148–156.
  377. Moranne O, Froissart M, Rossert J et al. Timing of onset of CKD-related metabolic complications. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 164–171.
  378. Vassalotti JA, Uribarri J, Chen SC et al. Trends in mineral metabolism: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2004. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: S56–68.
  379. Stevens LA, Djurdjev O, Cardew S et al. Calcium, phosphate, and parathyroid hormone levels in combination and as a function of dialysis duration predict mortality: evidence for the complexity of the association between mineral metabolism and outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 770–779.
  380. Gutierrez OM, Isakova T, Andress DL et al. Prevalence and severity of disordered mineral metabolism in Blacks with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 73: 956–962.
  381. Gutierrez OM, Farwell WR, Kermah D et al. Racial differences in the relationship between vitamin D, bone mineral density, and parathyroid hormone in the National Health and Nutrition Examination Survey. *Osteoporos Int* 2011; 22: 1745–1753.
  382. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for nutrition in children with CKD: 2008 update. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: S1–124.
  383. Nickolas TL, Leonard MB, Shane E. Chronic kidney disease and bone fracture: a growing concern. *Kidney Int* 2008; 74: 721–731.
  384. Bacchetta J, Boutroy S, Vilayphiou N et al. Early impairment of trabecular microarchitecture assessed with HR-pQCT in patients with stage II–IV chronic kidney disease. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 849–857.
  385. Nickolas TL, Stein E, Cohen A et al. Bone mass and microarchitecture in CKD patients with fracture. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1371–1380.
  386. Nickolas TL, Cremers S, Zhang A et al. Discriminants of prevalent fractures in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1560–1572.
  387. Palmer SC, Hayden A, Macaskill P et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011; 305: 1119–1127.
  388. Adeney KL, Siscovick DS, Ix JH et al. Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 381–387.
  389. Moe SM, Zidehsarai MP, Chambers MA et al. Vegetarian compared with meat dietary protein source and phosphorus homeostasis in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 257–264.
  390. Sigrist MK, Chiarelli G, Lim L et al. Early initiation of phosphate lowering dietary therapy in non-dialysis chronic kidney disease: a critical review. *J Ren Care* 2009; 35 (Suppl 1): 71–78.
  391. Lynch KE, Lynch R, Curhan GC et al. Prescribed dietary phosphate restriction and survival among hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 620–629.
  392. Navaneethan SD, Palmer SC, Vecchio M et al. Phosphate binders for preventing and treating bone disease in chronic kidney disease patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2011: CD006023.
  393. Mehrotra R, Kermah D, Budoff M et al. Hypovitaminosis D in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1144–1151.
  394. Navaneethan SD, Schold JD, Arrigain S et al. Low 25-hydroxyvitamin D levels and mortality in non-dialysis-dependent CKD. *Am J Kidney Dis* 2011; 58: 536–543.
  395. Kandula P, Dobre M, Schold JD et al. Vitamin D supplementation in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 50–62.
  396. Palmer SC, McGregor DO, Craig JC et al. Vitamin D compounds for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: CD008175.
  397. Miller PD. The kidney and bisphosphonates. *Bone* 2011; 49: 77–81.
  398. Torregrosa JV, Ramos AM. [Use of bisphosphonates in chronic kidney disease]. *Nefrologia* 2010; 30: 288–296.
  399. Bhan I, Dubey A, Wolf M. Diagnosis and management of mineral metabolism in CKD. *J Gen Intern Med* 2010; 25: 710–716.
  400. Courtney AE, Leonard N, McCloskey MC et al. Bisphosphonate prescribing in chronic kidney disease. *J R Coll Physicians Edinb* 2009; 39: 4–9.
  401. Ayus JC, Krothapalli RK. Effect of bicarbonate administration on cardiac function. *Am J Med* 1989; 87: 5–6.
  402. Bailey JL, Wang X, England BK et al. The acidosis of chronic renal failure activates muscle proteolysis in rats by augmenting transcription of genes encoding proteins of the ATP-dependent ubiquitin-proteasome pathway. *J Clin Invest* 1996; 97: 1447–1453.
  403. Domrongkitchaiorn S, Pongskul C, Sirikulchayanonta V et al. Bone histology and bone mineral density after correction of acidosis in distal renal tubular acidosis. *Kidney Int* 2002; 62: 2160–2166.
  404. Kovesdy CP, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Association of serum bicarbonate levels with mortality in patients with non-dialysis-dependent CKD. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1232–1237.
  405. Mak RH. Effect of metabolic acidosis on insulin action and secretion in uremia. *Kidney Int* 1998; 54: 603–607.
  406. Menon V, Tighiouart H, Vaughn NS et al. Serum bicarbonate and long-term outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 907–914.
  407. Mitch WE, Price SR. Mechanisms activated by kidney disease and the loss of muscle mass. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 1337–1342.
  408. Navaneethan SD, Schold JD, Arrigain S et al. Serum bicarbonate and mortality in stage 3 and stage 4 chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2395–2402.
  409. Raphael KL, Wei G, Baird BC et al. Higher serum bicarbonate levels within the normal range are associated with better survival and renal outcomes in African Americans. *Kidney Int* 2011; 79: 356–362.
  410. Shah SN, Abramowitz M, Hostetter TH et al. Serum bicarbonate levels and the progression of kidney disease: a cohort study. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 270–277.
  411. Bright R. Reports of Medical Cases, Selected with a View of Illustrating the Symptoms and Cure of Diseases by a Reference to Morbid Anatomy, Volume 1. London: Brown & Green. 1827.
  412. Osman AA. The value of alkalis in the treatment of chronic nephritis. *Lancet* 1930; 2: 945–959.
  413. Lyon DM, Dunlop DM, Stewart CP. The alkaline treatment of chronic nephritis. *Lancet* 1931; 2: 1009–1013.
  414. Rustom R, Grime JS, Costigan M et al. Oral sodium bicarbonate reduces proximal renal tubular peptide catabolism, ammoniogenesis, and tubular damage in renal patients. *Ren Fail* 1998; 20: 371–382.
  415. Mathur RP, Dash SC, Gupta N et al. Effects of correction of metabolic acidosis on blood urea and bone metabolism in patients with mild to moderate chronic kidney disease: a prospective randomized single blind controlled trial. *Ren Fail* 2006; 28: 1–5.
  416. de Brito-Ashurst I, Varaganam M, Rafferty MJ et al. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nu-

- tritional status. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2075–2084. *Kidney International Supplements* (2013) 3, 136–150 143 references
417. Phisitkul S, Khanna A, Simoni J et al. Amelioration of metabolic acidosis in patients with low GFR reduced kidney endothelin production and kidney injury, and better preserved GFR. *Kidney Int* 2010; 77: 617–623.
  418. Husted FC, Nolph KD, Maher JF. NaHCO<sub>3</sub> and NaCl tolerance in chronic renal failure. *J Clin Invest* 1975; 56: 414–419.
  419. Husted FC, Nolph KD. NaHCO<sub>3</sub> and NaCl tolerance in chronic renal failure II. *Clin Nephrol* 1977; 7: 21–25.
  420. Hallan SI, Dahl K, Oien CM et al. Screening strategies for chronic kidney disease in the general population: follow-up of cross sectional health survey. *BMJ* 2006; 333: 1047.
  421. McCullough PA, Li S, Jurkovic CT et al. Chronic kidney disease, prevalence of premature cardiovascular disease, and relationship to short-term mortality. *Am Heart J* 2008; 156: 277–283.
  422. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351: 1285–1295.
  423. Shlipak MG, Heidenreich PA, Noguchi H et al. Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients. *Ann Intern Med* 2002; 137: 555–562.
  424. Wright RS, Reeder GS, Herzog CA et al. Acute myocardial infarction and renal dysfunction: a high-risk combination. *Ann Intern Med* 2002; 137: 563–570.
  425. Sarnak MJ. Cardiovascular complications in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 11–17.
  426. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A et al. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA* 2010; 303: 423–429.
  427. 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; 110: 32–35.
  428. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286: 421–426.
  429. Hallan S, Astor B, Romundstad S et al. Association of kidney function and albuminuria with cardiovascular mortality in older vs younger individuals: The HUNT II Study. *Arch Intern Med* 2007; 167: 2490–2496.
  430. Ibsen H, Wachtell K, Olsen MH et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE Study. *Kidney Int Suppl* 2004; 92: S56–58.
  431. Menon V, Shlipak MG, Wang X et al. Cystatin C as a risk factor for outcomes in chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2007; 147: 19–27.
  432. Peralta CA, Katz R, Sarnak MJ et al. Cystatin C identifies chronic kidney disease patients at higher risk for complications. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 147–155.
  433. Phrommintikul A, Haas SJ, Elvik M et al. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 381–388.
  434. Strippoli GF, Tognoni G, Navaneethan SD et al. Haemoglobin targets: we were wrong, time to move on. *Lancet* 2007; 369: 346–350.
  435. Eckardt KU, Scherhag A, Macdougall IC et al. Left ventricular geometry predicts cardiovascular outcomes associated with anemia correction in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2651–2660.
  436. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 520–528.
  437. Groothoff JW, Gruppen MP, Offringa M et al. Mortality and causes of death of end-stage renal disease in children: a Dutch cohort study. *Kidney Int* 2002; 61: 621–629.
  438. McDonald SP, Craig JC. Long-term survival of children with end-stage renal disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 2654–2662.
  439. Oh J, Wunsch R, Turzer M et al. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation* 2002; 106: 100–105.
  440. Parekh RS, Carroll CE, Wolfe RA et al. Cardiovascular mortality in children and young adults with end-stage kidney disease. *J Pediatr* 2002; 141: 191–197.
  441. Kavey RE, Allada V, Daniels SR et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2006; 114: 2710–2738.
  442. Wilson AC, Schneider MF, Cox C et al. Prevalence and correlates of multiple cardiovascular risk factors in children with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2759–2765.
  443. Litwin M, Wuhl E, Jourdan C et al. Altered morphologic properties of large arteries in children with chronic renal failure and after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1494–1500.
  444. Mitsnefes MM, Kimball TR, Kartal J et al. Cardiac and vascular adaptation in pediatric patients with chronic kidney disease: role of calciumphosphorus metabolism. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2796–2803.
  445. Mitsnefes MM. Cardiovascular disease in children with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 578–585.
  446. Shroff R, Weaver DJ, Jr., Mitsnefes MM. Cardiovascular complications in children with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 642–649.
  447. Halimi JM, Giraudeau B, Vol S et al. Effects of current smoking and smoking discontinuation on renal function and proteinuria in the general population. *Kidney Int* 2000; 58: 1285–1292.
  448. Boyce ML, Robergs RA, Avasthi PS et al. Exercise training by individuals with predialysis renal failure: cardiorespiratory endurance, hypertension, and renal function. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 180–192.
  449. Baigent C, Landray MJ, Reith C et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 2181–2192.
  450. Jardine MJ, Ninomiya T, Perkovic V et al. Aspirin is beneficial in hypertensive patients with chronic kidney disease: a post-hoc subgroup analysis of a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 956–965.
  451. Angiolillo DJ, Bernardo E, Capodanno D et al. Impact of chronic kidney disease on platelet function profiles in diabetes mellitus patients with coronary artery disease taking dual antiplatelet therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1139–1146.
  452. Best PJ, Steinhilber SR, Berger PB et al. The efficacy and safety of short and long-term dual antiplatelet therapy in patients with mild or moderate chronic kidney disease: results from the Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO) trial. *Am Heart J* 2008; 155: 687–693.
  453. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14 (Suppl 2): E1–40.
  454. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ* 2008; 336: 1475–1482.
  455. Joint British Societies. JBS 2: Joint British Societies' guidelines on prevention of cardiovascular disease in clinical practice. *Heart* 2005; 91 (Suppl 5): v1–52.
  456. Wu Y, Liu X, Li X et al. Estimation of 10-year risk of fatal and non-fatal ischemic cardiovascular diseases in Chinese adults. *Circulation* 2006; 114: 2217–2225.
  457. Liau SY, Izham MI, Hassali MA et al. A literature review of the cardiovascular risk-assessment tools: applicability among Asian population. *Heart Asia* 2010; 2: 15–18.
  458. Nakayama M, Sato T, Sato H et al. Different clinical outcomes for cardiovascular events and mortality in chronic kidney disease according to underlying renal disease: the Gonryo study. *Clin Exp*

- Nephrol 2010; 14: 333–339.
459. 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; 69: 1264–1271.
  460. Yang JG, Li J, Lu C et al. Chronic kidney disease, all-cause mortality and cardiovascular mortality among Chinese patients with established cardiovascular disease. *J Atheroscler Thromb* 2010; 17: 395–401.
  461. Zhang L, Zuo L, Wang F et al. Cardiovascular disease in early stages of chronic kidney disease in a Chinese population. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2617–2621.
  462. Banerjee D, Chitalia N, Raja R et al. Metabolic syndrome in chronic kidney disease and renal transplant patients in North India. *Int Urol Nephrol* 2012; 44: 937–943.
  463. Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N et al. Chronic kidney disease and risk of major cardiovascular disease and non-vascular mortality: prospective population based cohort study. *BMJ* 2010; 341: c4986.
  464. Parikh NI, Hwang SJ, Larson MG et al. Chronic kidney disease as a predictor of cardiovascular disease (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2008; 102: 47–53. 144 *Kidney International Supplements* (2013) 3, 136–150 references
  465. Eiland LS, Luttrell PK. Use of statins for dyslipidemia in the pediatric population. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2010; 15: 160–172.
  466. McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M et al. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation* 2004; 109: 1004–1009.
  467. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1987–1996.
  468. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 2006; 113: 671–678.
  469. Shlipak MG, Smith GL, Rathore SS et al. Renal function, digoxin therapy, and heart failure outcomes: evidence from the digoxin intervention group trial. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2195–2203.
  470. Smith GL, Shlipak MG, Havranek EP et al. Race and renal impairment in heart failure: mortality in blacks versus whites. *Circulation* 2005; 111: 1270–1277.
  471. Anand IS, Bishu K, Rector TS et al. Proteinuria, chronic kidney disease, and the effect of an angiotensin receptor blocker in addition to an angiotensin-converting enzyme inhibitor in patients with moderate to severe heart failure. *Circulation* 2009; 120: 1577–1584.
  472. Ezekowitz J, McAlister FA, Humphries KH et al. The association among renal insufficiency, pharmacotherapy, and outcomes in 6,427 patients with heart failure and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1587–1592.
  473. Gottlieb SS, Abraham W, Butler J et al. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. *J Card Fail* 2002; 8: 136–141.
  474. Middleton RJ, Parfrey PS, Foley RN. Left ventricular hypertrophy in the renal patient. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1079–1084.
  475. Levin A, Singer J, Thompson CR et al. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 347–354.
  476. Ha SK, Park HS, Kim SJ et al. Prevalence and patterns of left ventricular hypertrophy in patients with predialysis chronic renal failure. *J Korean Med Sci* 1998; 13: 488–494.
  477. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD et al. Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1277–1285.
  478. Cerasola G, Nardi E, Palermo A et al. Epidemiology and pathophysiology of left ventricular abnormalities in chronic kidney disease: a review. *J Nephrol* 2011; 24: 1–10.
  479. Ahmed A, Rich MW, Sanders PW et al. Chronic kidney disease associated mortality in diastolic versus systolic heart failure: a propensity matched study. *Am J Cardiol* 2007; 99: 393–398.
  480. Lazzeri C, Valente S, Tarquini R et al. Cardiorenal syndrome caused by heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Nephrol* 2011; 634903.
  481. Levin A, Thompson CR, Ethier J et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 125–134.
  482. Go AS, Yang J, Ackerson LM et al. Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure: the Anemia in Chronic Heart Failure: Outcomes and Resource Utilization (ANCHOR) Study. *Circulation* 2006; 113: 2713–2723.
  483. Shlipak MG, Katz R, Kestenbaum B et al. Clinical and subclinical cardiovascular disease and kidney function decline in the elderly. *Atherosclerosis* 2009; 204: 298–303.
  484. Balamuthusamy S, Srinivasan L, Verma M et al. Renin angiotensin system blockade and cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease and proteinuria: a meta-analysis. *Am Heart J* 2008; 155: 791–805.
  485. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851–860.
  486. Erdmann E, Lechat P, Verkenne P et al. Results from post-hoc analyses of the CIBIS II trial: effect of bisoprolol in high-risk patient groups with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001; 3: 469–479.
  487. Wali RK, Iyengar M, Beck GJ et al. Efficacy and safety of carvedilol in treatment of heart failure with chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized trials. *Circ Heart Fail* 2011; 4: 18–26.
  488. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709–717.
  489. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004; 351: 543–551.
  490. Abdel-Qadir HM, Chugh S, Lee DS. Improving prognosis estimation in patients with heart failure and the cardiorenal syndrome. *Int J Nephrol* 2011; 351672.
  491. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339: 321–328.
  492. Wiley CL, Switzer SP, Berg RL et al. Association of B-type natriuretic Peptide levels with estimated glomerular filtration rate and congestive heart failure. *Clin Med Res* 2010; 8: 7–12.
  493. Madsen LH, Ladefoged S, Corell P et al. N-terminal pro brain natriuretic peptide predicts mortality in patients with end-stage renal disease in hemodialysis. *Kidney Int* 2007; 71: 548–554.
  494. Gustafsson F, Steensgaard-Hansen F, Badskjaer J et al. Diagnostic and prognostic performance of N-terminal ProBNP in primary care patients with suspected heart failure. *J Card Fail* 2005; 11: S15–20.
  495. McCullough PA, Omland T, Maisel AS. B-type natriuretic peptides: a diagnostic breakthrough for clinicians. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4: 72–80.
  496. Maisel A, Mehra MR. Understanding B-type natriuretic peptide and its role in diagnosing and monitoring congestive heart failure. *Clin Cornerstone* 2005; 7 (Suppl 1): S7–17.
  497. Wright SP, Doughty RN, Pearl A et al. Plasma amino-terminal pro-brain natriuretic peptide and accuracy of heart-failure diagnosis in primary care: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1793–1800.
  498. Yamamoto K, Burnett JC, Jr., Jougasaki M et al. Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1996; 28: 988–994.
  499. Burnett JC, Jr., Kao PC, Hu DC et al. Atrial natriuretic peptide elevation in congestive heart failure in the human. *Science* 1986; 231: 1145–1147.
  500. Mueller C, Laule-Kilian K, Scholer A et al. B-type natriuretic peptide for acute dyspnea in patients with kidney disease: insights from a randomized comparison. *Kidney Int* 2005; 67: 278–284.
  501. Vickery S, Price CP, John RI et al. B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with CKD: relationship to renal function and left ventricular hypertrophy. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 610–620.
  502. Ishibe S, Peixoto AJ. Methods of assessment of volume status and intercompartmental fluid shifts in hemodialysis patients: implications in clinical practice. *Semin Dial* 2004; 17: 37–43.
  503. Takahashi M, Nagake Y, Ichikawa H et al. Plasma concentrations

- of natriuretic peptides in patients on hemodialysis. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1996; 92: 19–30.
504. Tagore R, Ling LH, Yang H et al. Natriuretic peptides in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1644–1651.
  505. Takami Y, Horio T, Iwashima Y et al. Diagnostic and prognostic value of plasma brain natriuretic peptide in non-dialysis-dependent CRF. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 420–428.
  506. Zoccali C, Mallamaci F, Benedetto FA et al. Cardiac natriuretic peptides are related to left ventricular mass and function and predict mortality in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1508–1515.
  507. Suresh M, Farrington K. Natriuretic peptides and the dialysis patient. *Semin Dial* 2005; 18: 409–419.
  508. Kistorp C, Raymond I, Pedersen F et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide, C-reactive protein, and urinary albumin levels as predictors of mortality and cardiovascular events in older adults. *JAMA* 2005; 293: 1609–1616.
  509. Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J et al. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation* 2004; 110: 2168–2174.
  510. Gardner RS, Ozalp F, Murday AJ et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *Eur Heart J* 2003; 24: 1735–1743.
  511. Kragelund CB, Gronning BA, Kober L et al. [Prognostic value of N-terminal pro-BNP-type natriuretic peptide in patients with stable coronary heart disease—secondary publication]. *Ugeskr Laeger* 2006; 168: 697–700.
  512. Omland T, Persson A, Ng L et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 106: 2913–2918.
  513. Olsen MH, Wachtell K, Tuxen C et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts cardiovascular events in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a LIFE study. *J Hypertens* 2004; 22: 1597–1604.
  514. Koch A, Singer H. Normal values of B type natriuretic peptide in infants, children, and adolescents. *Heart* 2003; 89: 875–878. *Kidney International Supplements* (2013) 3, 136–150 145 references
  515. Auerbach SR, Richmond ME, Lamour JM et al. BNP levels predict outcome in pediatric heart failure patients: post hoc analysis of the Pediatric Carvedilol Trial. *Circ Heart Fail* 2010; 3: 606–611.
  516. Barret BJ, Culleton B. Reducing the burden of cardiovascular disease in patients on dialysis. *Dial Transplant* 2002; 31: 155–163.
  517. Beciani M, Tedesco A, Violante A et al. Cardiac troponin I (2nd generation assay) in chronic haemodialysis patients: prevalence and prognostic value. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 942–946.
  518. Apple FS, Wu AH. Myocardial infarction redefined: role of cardiac troponin testing. *Clin Chem* 2001; 47: 377–379.
  519. McLaurin MD, Apple FS, Voss EM et al. Cardiac troponin I, cardiac troponin T, and creatine kinase MB in dialysis patients without ischemic heart disease: evidence of cardiac troponin T expression in skeletal muscle. *Clin Chem* 1997; 43: 976–982.
  520. Musso P, Cox I, Vidano E et al. Cardiac troponin elevations in chronic renal failure: prevalence and clinical significance. *Clin Biochem* 1999; 32: 125–130.
  521. Alpert JS, Thygesen K, Antman E et al. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/ American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 959–969.
  522. Collinson PO, Boa FG, Gaze DC. Measurement of cardiac troponins. *Ann Clin Biochem* 2001; 38: 423–449.
  523. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Troponin T identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit from long-term antithrombotic protection. *Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group*. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 43–48.
  524. Rabbani LE. Acute coronary syndromes—beyond myocyte necrosis. *N Engl J Med* 2001; 345: 1057–1059.
  525. Tun A, Khan IA, Win MT et al. Specificity of cardiac troponin I and creatine kinase-MB isoenzyme in asymptomatic long-term hemodialysis patients and effect of hemodialysis on these cardiac markers. *Cardiology* 1998; 90: 280–285.
  526. Wood GN, Keevil B, Gupta J et al. Serum troponin T measurement in patients with chronic renal impairment predicts survival and vascular disease: a 2 year prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1610–1615.
  527. Abbas NA, John RI, Webb MC et al. Cardiac troponins and renal function in nondialysis patients with chronic kidney disease. *Clin Chem* 2005; 51: 2059–2066.
  528. Kinnunen P, Vuolteenaho O, Ruskoaho H. Mechanisms of atrial and brain natriuretic peptide release from rat ventricular myocardium: effect of stretching. *Endocrinology* 1993; 132: 1961–1970.
  529. deFilippi C, Wasserman S, Rosanio S et al. Cardiac troponin T and C-reactive protein for predicting prognosis, coronary atherosclerosis, and cardiomyopathy in patients undergoing long-term hemodialysis. *JAMA* 2003; 290: 353–359.
  530. Hayashi T, Obi Y, Kimura T et al. Cardiac troponin T predicts occult coronary artery stenosis in patients with chronic kidney disease at the start of renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2936–2942.
  531. Roongsritong C, Warraich I, Bradley C. Common causes of troponin elevations in the absence of acute myocardial infarction: incidence and clinical significance. *Chest* 2004; 125: 1877–1884.
  532. Apple FS, Murakami MM, Pearce LA et al. Multi-biomarker risk stratification of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, high-sensitivity C-reactive protein, and cardiac troponin T and I in end-stage renal disease for all-cause death. *Clin Chem* 2004; 50: 2279–2285.
  533. De Zoysa JR. Cardiac troponins and renal disease. *Nephrology (Carlton)* 2004; 9: 83–88.
  534. Deegan PB, Lafferty ME, Blumsohn A et al. Prognostic value of troponin T in hemodialysis patients is independent of comorbidity. *Kidney Int* 2001; 60: 2399–2405.
  535. Dierkes J, Domrose U, Westphal S et al. Cardiac troponin T predicts mortality in patients with end-stage renal disease. *Circulation* 2000; 102: 1964–1969.
  536. Fehr T, Knoflach A, Ammann P et al. Differential use of cardiac troponin T versus I in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2003; 59: 35–39.
  537. Francis GS, Tang WH. Cardiac troponins in renal insufficiency and other non-ischemic cardiac conditions. *Prog Cardiovasc Dis* 2004; 47: 196–206.
  538. Freda BJ, Tang WH, Van Lente F et al. Cardiac troponins in renal insufficiency: review and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2065–2071.
  539. Iliou MC, Fumeron C, Benoit MO et al. Factors associated with increased serum levels of cardiac troponins T and I in chronic haemodialysis patients: Chronic Haemodialysis And New Cardiac Markers Evaluation (CHANCE) study. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1452–1458.
  540. Lamb EJ, Webb MC, Abbas NA. The significance of serum troponin T in patients with kidney disease: a review of the literature. *Ann Clin Biochem* 2004; 41: 1–9.
  541. Lowbeer C, Ottosson-Seeberger A, Gustafsson SA et al. Increased cardiac troponin T and endothelin-1 concentrations in dialysis patients may indicate heart disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1948–1955.
  542. Mallamaci F, Zoccali C, Parlongo S et al. Troponin is related to left ventricular mass and predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 68–75.
  543. Needham DM, Shufelt KA, Tomlinson G et al. Troponin I and T levels in renal failure patients without acute coronary syndrome: a systematic review of the literature. *Can J Cardiol* 2004; 20: 1212–1218.
  544. Ooi DS, Zimmerman D, Graham J et al. Cardiac troponin T predicts longterm outcomes in hemodialysis patients. *Clin Chem* 2001; 47: 412–417.
  545. Roberts MA, Fernando D, Macmillan N et al. Single and serial measurements of cardiac troponin I in asymptomatic patients on chronic hemodialysis. *Clin Nephrol* 2004; 61: 40–46.
  546. Collinson PO, Hadcocks L, Foo Y et al. Cardiac troponins in patients with renal dysfunction. *Ann Clin Biochem* 1998; 35 (Pt 3): 380–386.
  547. Roppolo LP, Fitzgerald R, Dillow J et al. A comparison of troponin T and troponin I as predictors of cardiac events in patients undergoing chronic dialysis at a Veteran's Hospital: a pilot study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 448–454.

548. de Lemos JA, Drazner MH, Omland T et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA* 2010; 304: 2503–2512.
549. Haller C, Zehlein J, Remppis A et al. Cardiac troponin T in patients with end-stage renal disease: absence of expression in truncal skeletal muscle. *Clin Chem* 1998; 44: 930–938.
550. Abaci A, Ekici E, Oguzhan A et al. Cardiac troponins T and I in patients with end-stage renal disease: the relation with left ventricular mass and their prognostic value. *Clin Cardiol* 2004; 27: 704–709.
551. Ooi DS, House AA. Cardiac troponin T in hemodialyzed patients. *Clin Chem* 1998; 44: 1410–1416.
552. Parfrey PS, Foley RN. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1606–1615.
553. Roberts MA, Hedley AJ, Ierino FL. Understanding cardiac biomarkers in end-stage kidney disease: Frequently asked questions and the promise of clinical application. *Nephrology (Carlton)* 2011; 16: 251–260.
554. Hirsch R, Landt Y, Porter S et al. Cardiac troponin I in pediatrics: normal values and potential use in the assessment of cardiac injury. *J Pediatr* 1997; 130: 872–877.
555. Liesemer K, Casper TC, Korgenski K et al. Use and misuse of serum troponin assays in pediatric practice. *Am J Cardiol* 2012; 110: 284–289.
556. Lentine KL, Hurst FP, Jindal RM et al. Cardiovascular risk assessment among potential kidney transplant candidates: approaches and controversies. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 152–167.
557. McIntyre CW, Odudu A, Eldehni MI. Cardiac assessment in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18: 501–506.
558. Bennett WM, Kloster F, Rosch J et al. Natural history of asymptomatic coronary arteriographic lesions in diabetic patients with end-stage renal disease. *Am J Med* 1978; 65: 779–784.
559. Braun WE, Phillips DF, Vidt DG et al. Coronary artery disease in 100 diabetics with end-stage renal failure. *Transplant Proc* 1984; 16: 603–607.
560. Lorber MI, Van Buren CT, Flechner SM et al. Pretransplant coronary arteriography for diabetic renal transplant recipients. *Transplant Proc* 1987; 19: 1539–1541.
561. Manske CL, Wilson RF, Wang Y et al. Prevalence of, and risk factors for, angiographically determined coronary artery disease in type I-diabetic patients with nephropathy. *Arch Intern Med* 1992; 152: 2450–2455.
562. Weinrauch L, D'Elia JA, Healy RW et al. Asymptomatic coronary artery disease: angiographic assessment of diabetics evaluated for renal transplantation. *Circulation* 1978; 58: 1184–1190.
563. Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH et al. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1318–1333.
564. Dahan M, Viron BM, Faraggi M et al. Diagnostic accuracy and prognostic value of combined dipyridamole-exercise thallium imaging in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54: 255–262.
565. Koistinen MJ, Huikuri HV, Pirttiaho H et al. Evaluation of exercise electrocardiography and thallium tomographic imaging in detecting asymptomatic coronary artery disease in diabetic patients. *Br Heart J* 1990; 63: 7–11. 146 *Kidney International Supplements* (2013) 3, 136–150 references
566. Marwick TH, Steinmuller DR, Underwood DA et al. Ineffectiveness of dipyridamole SPECT thallium imaging as a screening technique for coronary artery disease in patients with end-stage renal failure. *Transplantation* 1990; 49: 100–103.
567. Schmidt A, Stefanelli T, Schuster E et al. Informational contribution of noninvasive screening tests for coronary artery disease in patients on chronic renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 56–63.
568. Morrow CE, Schwartz JS, Sutherland DE et al. Predictive value of thallium stress testing for coronary and cardiovascular events in uremic diabetic patients before renal transplantation. *Am J Surg* 1983; 146: 331–335.
569. Patel AD, Abo-Auda WS, Davis JM et al. Prognostic value of myocardial perfusion imaging in predicting outcome after renal transplantation. *Am J Cardiol* 2003; 92: 146–151.
570. Rabbat CG, Treleven DJ, Russell JD et al. Prognostic value of myocardial perfusion studies in patients with end-stage renal disease assessed for kidney or kidney-pancreas transplantation: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 431–439.
571. Wong CF, Little MA, Vinjamuri S et al. Technetium myocardial perfusion scanning in prerenal transplant evaluation in the United Kingdom. *Transplant Proc* 2008; 40: 1324–1328.
572. De Lima JJ, Sabbaga E, Vieira ML et al. Coronary angiography is the best predictor of events in renal transplant candidates compared with noninvasive testing. *Hypertension* 2003; 42: 263–268.
573. Hatta T, Nishimura S, Nishimura T. Prognostic risk stratification of myocardial ischaemia evaluated by gated myocardial perfusion SPECT in patients with chronic kidney disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 1835–1841.
574. Kusuoka H, Nishimura S, Yamashina A et al. Surveillance study for creating the national clinical database related to ECG-gated myocardial perfusion SPECT of ischemic heart disease: J-ACCESS study design. *Ann Nucl Med* 2006; 20: 195–202.
575. Momose M, Babazono T, Kondo C et al. Prognostic significance of stress myocardial ECG-gated perfusion imaging in asymptomatic patients with diabetic chronic kidney disease on initiation of haemodialysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 1315–1321.
576. Nakajima K, Nishimura T. Inter-institution preference-based variability of ejection fraction and volumes using quantitative gated SPECT with <sup>99m</sup>Tc-tetrofosmin: a multicentre study involving 106 hospitals. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33: 127–133.
577. Nekolla SG, Reder S, Saraste A et al. Evaluation of the novel myocardial perfusion positron-emission tomography tracer <sup>18</sup>F-BMS-747158-02: comparison to <sup>13</sup>N-ammonia and validation with microspheres in a pig model. *Circulation* 2009; 119: 2333–2342.
578. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 89–95.
579. Ix JH, Criqui MH. Epidemiology and diagnosis of peripheral arterial disease in patients with chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2008; 15: 378–383.
580. Lau JF, Weinberg MD, Olin JW. Peripheral artery disease. Part 1: clinical evaluation and noninvasive diagnosis. *Nat Rev Cardiol* 2011; 8: 405–418.
581. Bello AK, Hemmelgarn B, Lloyd A et al. Associations among estimated glomerular filtration rate, proteinuria, and adverse cardiovascular outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1418–1426.
582. de Vinuesa SG, Ortega M, Martinez P et al. Subclinical peripheral arterial disease in patients with chronic kidney disease: prevalence and related risk factors. *Kidney Int Suppl* 2005; 93: S44–47.
583. Lash JP, Go AS, Appel LJ et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study: baseline characteristics and associations with kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1302–1311.
584. Liew YP, Bartholomew JR, Demirjian S et al. Combined effect of chronic kidney disease and peripheral arterial disease on all-cause mortality in a high-risk population. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1084–1089.
585. O'Hare AM, Glidden DV, Fox CS et al. High prevalence of peripheral arterial disease in persons with renal insufficiency: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2000. *Circulation* 2004; 109: 320–323.
586. O'Hare AM, Newman AB, Katz R et al. Cystatin C and incident peripheral arterial disease events in the elderly: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2666–2670.
587. O'Hare AM, Vittinghoff E, Hsia J et al. Renal insufficiency and the risk of lower extremity peripheral arterial disease: results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1046–1051.
588. Watanakit K, Folsom AR, Criqui MH et al. Albuminuria and peripheral arterial disease: results from the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis* 2008; 201: 212–216.
589. Margolis DJ, Hofstad O, Feldman HI. Association between renal failure and foot ulcer or lower-extremity amputation in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31: 1331–1336.

590. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006; 114: e257–354.
591. Abbas AE, Goodman LM, Timmis R et al. Predictors of poor outcome in female patients undergoing endovascular intervention. *J Interv Cardiol* 2010; 23: 401–410.
592. O'Hare AM, Bertenthal D, Sidawy AN et al. Renal insufficiency and use of revascularization among a national cohort of men with advanced lower extremity peripheral arterial disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 297–304.
593. Goodman and Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edn. Brunston LL, Chabner BA, Knollman BA (eds). McGraw-Hill: New York, 2011.
594. Martindale: The Complete Drug Reference, 37th Edn. Sweetman SC (ed). Royal Pharmaceutical Society, London, 2011.
595. Gokmen MR, Lord GM. Aristolochic acid nephropathy. *BMJ* 2012; 344: e4000.
596. Su T, Zhang L, Li X et al. Regular use of nephrotoxic medications is an independent risk factor for chronic kidney disease—results from a Chinese population study. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1916–1923.
597. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE Clinical Guideline 38: Bipolar Disorder. 2006.
598. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care* 2011; 34: 1431–1437.
599. Rachmani R, Slavachevski I, Levi Z et al. Metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: reconsideration of traditional contraindications. *Eur J Intern Med* 2002; 13: 428.
600. Salpeter S, Greyber E, Pasternak G et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010: CD002967.
601. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009; 360: 1395–1407.
602. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1563–1574.
603. Keech A, Simes RJ, Barter P et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849–1861.
604. Wanner C, Krane V, Marz W et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353: 238–248.
605. Limdi NA, Beasley TM, Baird MF et al. Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 912–921.
606. Wahba IM, Olyaei AJ, Rozansky D et al. Handling of drugs in children with abnormal renal function, in *Pediatric Nephrology*, eds. Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa, N. Springer-Verlag: 2009, pp 1693–1711.
607. Blowey DL. Chapter 64: Drug Use and Dosage in Renal Failure, in *Comprehensive Pediatric Nephrology*, eds. Geary DF, Schaefer F. Mosby Elsevier: Philadelphia, 2008, pp 991–1002.
608. Drug prescribing in renal failure. <http://www.kdp-baptist.louisville.edu/renalbook/>.
609. Goldfarb S, McCullough PA, McDermott J et al. Contrast-induced acute kidney injury: specialty-specific protocols for interventional radiology, diagnostic computed tomography radiology, and interventional cardiology. *Mayo Clin Proc* 2009; 84: 170–179.
610. American College Radiology Guidelines. Manual on Contrast Media Version 8. <http://www.acr.org/B/media/ACR/Documents/PDF/QualitySafety/Resources/Contrast%20Manual/Nephrotoxicity.pdf>. Accessed October 12, 2012.
611. European Society for Urological Radiology (ESUR). <http://www.esur.org/Contrast-media.51.0.html>, Accessed October 9, 2012. *Kidney International Supplements* (2013) 3, 136–150 147 references
612. Heinrich MC, Haberle L, Muller V et al. Nephrotoxicity of iso-osmolar iodixanol compared with nonionic low-osmolar contrast media: metaanalysis of randomized controlled trials. *Radiology* 2009; 250: 68–86.
613. Perazella MA. Current status of gadolinium toxicity in patients with kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 461–469.
614. Agarwal R, Brunelli SM, Williams K et al. Gadolinium-based contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis: a systematic review and metaanalysis. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 856–863.
615. American College Radiology Guidelines. Manual on Contrast Media Version 8. <http://www.acr.org/B/media/ACR/Documents/PDF/QualitySafety/Resources/Contrast%20Manual/Nephrogenic%20Systemic%20Fibrosis.pdf>. Accessed October 12, 2012.
616. Saitoh T, Hayasaka K, Tanaka Y et al. Dialyzability of gadodiamide in hemodialysis patients. *Radiat Med* 2006; 24: 445–451.
617. Meng H, Grosse-Wortmann L. Gadolinium in pediatric cardiovascular magnetic resonance: what we know and how we practice. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012; 14: 56.
618. Lien YH. Is bowel preparation before colonoscopy a risky business for the kidney? *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4: 606–614.
619. Markowitz GS, Perazella MA. Acute phosphate nephropathy. *Kidney Int* 2009; 76: 1027–1034.
620. Heher EC, Thier SO, Renne H et al. Adverse renal and metabolic effects associated with oral sodium phosphate bowel preparation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1494–1503.
621. Palmadottir VK, Gudmundsson H, Hardarson S et al. Incidence and outcome of acute phosphate nephropathy in Iceland. *PLoS One* 2010; 5: e13484.
622. Wexner SD, Beck DE, Baron TH et al. A consensus document on bowel preparation before colonoscopy: prepared by a task force from the American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS), the American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE), and the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES). *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 894–909.
623. Brunelli SM. Association between oral sodium phosphate bowel preparations and kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 448–456.
624. Johanson JF, Popp JW, Jr., Cohen LB et al. A randomized, multicenter study comparing the safety and efficacy of sodium phosphate tablets with 2 L polyethylene glycol solution plus bisacodyl tablets for colon cleansing. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2238–2246.
625. Foley RN, Guo H, Snyder JJ et al. Septicemia in the United States dialysis population, 1991 to 1999. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1038–1045.
626. Hoen B, Paul-Dauphin A, Hestin D et al. EPIBACDIAL: a multicenter prospective study of risk factors for bacteremia in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 869–876.
627. Ishani A, Collins AJ, Herzog CA et al. Septicemia, access and cardiovascular disease in dialysis patients: the USRDS Wave 2 study. *Kidney Int* 2005; 68: 311–318.
628. Sarnak MJ, Jaber BL. Mortality caused by sepsis in patients with endstage renal disease compared with the general population. *Kidney Int* 2000; 58: 1758–1764.
629. Fried LF, Katz R, Sarnak MJ et al. Kidney function as a predictor of noncardiovascular mortality. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3728–3735.
630. Nissenson AR, Collins AJ, Hurley J et al. Opportunities for improving the care of patients with chronic renal insufficiency: current practice patterns. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1713–1720.
631. US Renal Data System. Atlas of Chronic Kidney Disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health. 2007.
632. Naqvi SB, Collins AJ. Infectious complications in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2006; 13: 199–204.
633. US Renal Data System. Atlas of Chronic Kidney Disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health. 2010.
634. McIntyre P, Craig JC. Prevention of serious bacterial infection in children with nephrotic syndrome. *J Paediatr Child Health* 1998;

- 34: 314–317.
635. Vanholder R, Ringoir S. Infectious morbidity and defects of phagocytic function in end-stage renal disease: a review. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3: 1541–1554.
  636. Cohen G, Haag-Weber M, Horl WH. Immune dysfunction in uremia. *Kidney Int Suppl* 1997; 62: S79–82.
  637. Minnaganti VR, Cunha BA. Infections associated with uremia and dialysis. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15: 385–406.
  638. Pesanti EL. Immunologic defects and vaccination in patients with chronic renal failure. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15: 813–832.
  639. Kausz AT, Guo H, Pereira BJ et al. General medical care among patients with chronic kidney disease: opportunities for improving outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3092–3101.
  640. DaRoza G, Loewen A, Djurdjev O et al. Stage of chronic kidney disease predicts seroconversion after hepatitis B immunization: earlier is better. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1184–1192.
  641. Kausz AT, Gilbertson DT. Overview of vaccination in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2006; 13: 209–214.
  642. McNulty CA, Bowen JK, Williams AJ. Hepatitis B vaccination in predialysis chronic renal failure patients: a comparison of two vaccination schedules. *Vaccine* 2005; 23: 4142–4147.
  643. Robinson J. Efficacy of pneumococcal immunization in patients with renal disease—what is the data? *Am J Nephrol* 2004; 24: 402–409.
  644. Gilbertson DT, Unruh M, McBean AM et al. Influenza vaccine delivery and effectiveness in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003; 63: 738–743.
  645. Dinitz-Pensy M, Forrest GN, Cross AS et al. The use of vaccines in adult patients with renal disease. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 997–1011.
  646. Nikoskelainen J, Koskela M, Forsstrom J et al. Persistence of antibodies to pneumococcal vaccine in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1985; 28: 672–677.
  647. Miller ER, Alter MJ, Tokars JI. Protective effect of hepatitis B vaccine in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 356–360.
  648. Fattom A, Fuller S, Propst M et al. Safety and immunogenicity of a booster dose of Staphylococcus aureus types 5 and 8 capsular polysaccharide conjugate vaccine (StaphVAX) in hemodialysis patients. *Vaccine* 2004; 23: 656–663.
  649. Shinefield H, Black S, Fattom A et al. Use of a Staphylococcus aureus conjugate vaccine in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2002; 346: 491–496.
  650. CDC immunization schedules. <http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/index.html>.
  651. American Academy of Pediatrics. Immunization: <http://www2.aap.org/immunization/>.
  652. Neu AM. Immunizations in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 1257–1263.
  653. Goldstein SL. Acute kidney injury in children: prevention, treatment and rehabilitation. *Contrib Nephrol* 2011; 174: 163–172.
  654. Goldstein SL. Acute kidney injury in children and its potential consequences in adulthood. *Blood Purif* 2012; 33: 131–137.
  655. Zappitelli M, Goldstein SL. Acute kidney failure in children. In: Jorres A, Ronco C, Kellum JA (eds). *Management of Acute Kidney Problems*, Springer, 2010, pp 459–467.
  656. Andreoli SP. Clinical evaluation of acute kidney injury in children. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N (eds). *Pediatric Nephrology*, (6th edn.). Springer, 2009, pp 1603–1618.
  657. Zappitelli M, Goldstein SL. Management of acute kidney failure. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N (eds). *Pediatric Nephrology* (6th edn), Springer, 2009, pp 1619–1628.
  658. Zappitelli M, Goldstein SL. Acute kidney injury: General aspects. In: Kiessling SG, Goebel J, Somers MJG (eds). *Pediatric Nephrology in the ICU*, Springer, 2009, pp 85–97.
  659. Arora P, Kausz AT, Obrador GT et al. Hospital utilization among chronic dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 740–746.
  660. Khan SS, Kazmi WH, Abichandani R et al. Health care utilization among patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2002; 62: 229–236.
  661. Becker BN, Coomer RW, Fotiadis C et al. Risk factors for hospitalization in well-dialyzed chronic hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 1999; 19: 565–570.
  662. Popovic JR, Kozak LJ. National hospital discharge survey: annual summary, 1998. *Vital Health Stat* 13 2000: 1–194.
  663. Rocco MV, Soucie JM, Reboussin DM et al. Risk factors for hospital utilization in chronic dialysis patients. Southeastern Kidney Council (Network 6). *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 889–896.
  664. Thamer M, Ray NF, Fehrenbach SN et al. Relative risk and economic consequences of inpatient care among patients with renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 751–762.
  665. Holland DC, Lam M. Predictors of hospitalization and death among predialysis patients: a retrospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 650–658.
  666. Culleton BF, Larson MG, Wilson PW et al. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 1999; 56: 2214–2219.
  667. Meyer KB, Levey AS. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: report from the National Kidney Foundation Task Force on cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: S31–42. *148 Kidney International Supplements* (2013) 3, 136–150 references
  668. Dru"eke TB, Locatelli F, Clyne N et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2071–2084.
  669. Singh AK, Szczech L, Tang KL et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 2085–2098.
  670. De Coster C, McLaughlin K, Noseworthy TW. Criteria for referring patients with renal disease for nephrology consultation: a review of the literature. *J Nephrol* 2010; 23: 399–407.
  671. Navaneethan SD, Kandula P, Jeevanantham V et al. Referral patterns of primary care physicians for chronic kidney disease in general population and geriatric patients. *Clin Nephrol* 2010; 73: 260–267.
  672. Navaneethan SD, Nigwekar S, Sengodan M et al. Referral to nephrologists for chronic kidney disease care: is non-diabetic kidney disease ignored? *Nephron Clin Pract* 2007; 106: c113–118.
  673. Chan MR, Dall AT, Fletcher KE et al. Outcomes in patients with chronic kidney disease referred late to nephrologists: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120: 1063–1070.
  674. Smart NA, Titus TT. Outcomes of early versus late nephrology referral in chronic kidney disease: a systematic review. *Am J Med* 2011; 124: 1073–1080.
  675. McLaughlin K, Manns B, Culleton B et al. An economic evaluation of early versus late referral of patients with progressive renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 1122–1128.
  676. Klebe B, Irving J, Stevens PE et al. The cost of implementing UK guidelines for the management of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2504–2512.
  677. Barakat AJ. Presentation of the child with renal disease and guidelines for referral to the pediatric nephrologist. *Int J Pediatr* 2012; 978673.
  678. Barakat AJ, Chesney RW (eds). *Pediatric Nephrology for Primary Care*. American Academy of Pediatrics: Illinois, 2009.
  679. Kennedy SE, Bailey R, Kainer G. Causes and outcome of late referral of children who develop end-stage kidney disease. *J Paediatr Child Health* 2012; 48: 253–258.
  680. Boehm M, Winkelmayer WC, Arbeiter K et al. Late referral to paediatric renal failure service impairs access to pre-emptive kidney transplantation in children. *Arch Dis Child* 2010; 95: 634–638.
  681. Epping-Jordan JE, Pruitt SD, Bengoa R et al. Improving the quality of health care for chronic conditions. *Qual Saf Health Care* 2004; 13: 299–305.
  682. Ajarmeh S, Er I, Brin G et al. The effect of a multidisciplinary care clinic on the outcomes in pediatric chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 1921–1927.
  683. Menon S, Valentini RP, Kapur G et al. Effectiveness of a multidisciplinary clinic in managing children with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1170–1175.
  684. Korevaar JC, Jansen MA, Dekker FW et al. When to initiate dialysis: effect of proposed US guidelines on survival. *Lancet* 2001; 358: 1046–1050.
  685. Traynor JP, Simpson K, Geddes CC et al. Early initiation of dialysis fails to prolong survival in patients with end-stage renal failure. *J*

- Am Soc Nephrol 2002; 13: 2125-2132.
686. Beddhu S, Samore MH, Roberts MS et al. Impact of timing of initiation of dialysis on mortality. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2305-2312.
  687. Clark WF, Na Y, Rosansky SJ et al. Association between estimated glomerular filtration rate at initiation of dialysis and mortality. *CMAJ* 2011; 183: 47-53.
  688. Hwang SJ, Yang WC, Lin MY et al. Impact of the clinical conditions at dialysis initiation on mortality in incident haemodialysis patients: a national cohort study in Taiwan. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 2616-2624.
  689. Kazmi WH, Gilbertson DT, Obrador GT et al. Effect of comorbidity on the increased mortality associated with early initiation of dialysis. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 887-896.
  690. Lassalle M, Labeeuw M, Frimat L et al. Age and comorbidity may explain the paradoxical association of an early dialysis start with poor survival. *Kidney Int* 2010; 77: 700-707.
  691. Sawhney S, Djurdjev O, Simpson K et al. Survival and dialysis initiation: comparing British Columbia and Scotland registries. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3186-3192.
  692. Shiao CC, Huang JW, Chien KL et al. Early initiation of dialysis and late implantation of catheters adversely affect outcomes of patients on chronic peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2008; 28: 73-81.
  693. Stel VS, Dekker FW, Ansell D et al. Residual renal function at the start of dialysis and clinical outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3175-3182.
  694. Tang SC, Ho YW, Tang AW et al. Delaying initiation of dialysis till symptomatic uraemia – is it too late? *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1926-1932.
  695. Wilson B, Harwood L, Locking-Cusolito H et al. Optimal timing of initiation of chronic hemodialysis? *Hemodial Int* 2007; 11: 263-269.
  696. Wright S, Klausner D, Baird B et al. Timing of dialysis initiation and survival in ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1828-1835.
  697. Cooper BA, Branley P, Bulfone L et al. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *N Engl J Med* 2010; 363: 609-619.
  698. Rosansky SJ, Eggers P, Jackson K et al. Early start of hemodialysis may be harmful. *Arch Intern Med* 2011; 171: 396-403.
  699. Harris A, Cooper BA, Li JJ et al. Cost-effectiveness of initiating dialysis early: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2011; 57: 707-715.
  700. Greenbaum LA, Schaefer F. The decision to initiate dialysis in a pediatric patient. In: Warady BA, Schaefer F, Alexander SR (eds). *Pediatric Dialysis*, Springer: New York, 2012, pp 85-100.
  701. Kramer A, Stel VS, Tizard J et al. Characteristics and survival of young adults who started renal replacement therapy during childhood. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 926-933.
  702. Davison SN. Pain in hemodialysis patients: prevalence, cause, severity, and management. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1239-1247.
  703. Davison SN, Jhangri GS, Johnson JA. Cross-sectional validity of a modified Edmonton symptom assessment system in dialysis patients: a simple assessment of symptom burden. *Kidney Int* 2006; 69: 1621-1625.
  704. Davison SN, Jhangri GS, Johnson JA. Longitudinal validation of a modified Edmonton symptom assessment system (ESAS) in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3189-3195.
  705. Murphy EL, Murtagh FE, Carey I et al. Understanding symptoms in patients with advanced chronic kidney disease managed without dialysis: use of a short patient-completed assessment tool. *Nephron Clin Pract* 2009; 111: c74-80.
  706. Murtagh FE, Addington-Hall JM, Donohoe P et al. Symptom management in patients with established renal failure managed without dialysis. *EDTNA ERCA J* 2006; 32: 93-98.
  707. Murtagh FE, Addington-Hall JM, Edmonds PM et al. Symptoms in advanced renal disease: a cross-sectional survey of symptom prevalence in stage 5 chronic kidney disease managed without dialysis. *J Palliat Med* 2007; 10: 1266-1276.
  708. Saini T, Murtagh FE, Dupont PJ et al. Comparative pilot study of symptoms and quality of life in cancer patients and patients with end stage renal disease. *Palliat Med* 2006; 20: 631-636.
  709. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 733-742.
  710. Chandna SM, Da Silva-Gane M, Marshall C et al. Survival of elderly patients with stage 5 CKD: comparison of conservative management and renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1608-1614.
  711. Davison SN. End-of-life care preferences and needs: perceptions of patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 195-204.
  712. Davison SN, Murtagh FE, Higginson IJ. Methodological considerations for end-of-life research in patients with chronic kidney disease. *J Nephrol* 2008; 21: 268-282.
  713. De Biase V, Tobaldini O, Boaretti C et al. Prolonged conservative treatment for frail elderly patients with end-stage renal disease: the Verona experience. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1313-1317.
  714. Ellam T, El-Kossi M, Prasanth KC et al. Conservatively managed patients with stage 5 chronic kidney disease—outcomes from a single center experience. *QJM* 2009; 102: 547-554.
  715. Germain MJ, Kurella Tamura M, Davison SN. Palliative care in CKD: the earlier the better. *Am J Kidney Dis* 2011; 57: 378-380.
  716. Murray AM, Arko C, Chen SC et al. Use of hospice in the United States dialysis population. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 1248-1255.
  717. Hearn J, Higginson IJ. Do specialist palliative care teams improve outcomes for cancer patients? A systematic literature review. *Palliat Med* 1998; 12: 317-332.
  718. Higginson IJ, Wade AM, McCarthy M. Effectiveness of two palliative support teams. *J Public Health Med* 1992; 14: 50-56.
  719. Ventafridda V, De Conno F, Vigano A et al. Comparison of home and hospital care of advanced cancer patients. *Tumori* 1989; 75: 619-625.
  720. Wallston KA, Burger C, Smith RA et al. Comparing the quality of death for hospice and non-hospice cancer patients. *Med Care* 1988; 26: 177-182. *Kidney International Supplements* (2013) 3, 136-150 149 references
  721. Fassbender K, Smythe JG, Carson M, et al. Report of the Institute for Public Economics Health Research Group to Alberta Health and Wellness: cost and utilization of health care services at end of life in Alberta, 1999-2002. Edmonton, AB: University of Alberta. 2006.
  722. Owens DK, Lohr KN, Atkins D et al. AHRQ series paper 5: grading the strength of a body of evidence when comparing medical interventions – agency for healthcare research and quality and the effective health-care program. *J Clin Epidemiol* 2010; 63: 513-523.
  723. Atkins D, Best D, Briss PA et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328: 1490.
  724. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008; 336: 1049-1051.
  725. Uhlig K, Macleod A, Craig J et al. Grading evidence and recommendations for clinical practice guidelines in nephrology. A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006; 70: 2058-2065.
  726. The AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Qual Saf Health Care* 2003; 12: 18-23.
  727. Shiffman RN, Shekelle P, Overhage JM et al. Standardized reporting of clinical practice guidelines: a proposal from the Conference on Guideline Standardization. *Ann Intern Med* 2003; 139: 493-498.
  728. Institute of Medicine. *Finding What Works in Health Care: Standards for Systematic Reviews*. The National Academies Press: Washington, DC, 2011.
  729. Institute of Medicine. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*. The National Academies Press: Washington, DC, 2011