

Міністерство охорони здоров'я України  
Запорізький державний медичний університет  
Кафедра сімейної медицини і терапії  
Факультету післядипломної освіти

**ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК НА  
РІЗНИХ РІВНЯХ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ**

**Навчальний посібник**

Запоріжжя  
2014

**УДК: 612.46+615.2**

**Д-58**

Посібник розглянуто на засіданні Центральної методичної Ради Запорізького державного медичного університету (протокол № 5 від 15.05.2014 року) і рекомендовано до публікації.

Посібник підготували:

викладачі кафедри сімейної медицини і терапії факультету післядипломної освіти Запорізького державного медичного університету.

Авторський колектив:

Кривенко В.І. д. мед. н., завідувач кафедри

Гріненко Т.Ю. к. мед. н., асистент кафедри

Пахомова С.П. к. мед. н., доцент кафедри

Федорова О.П. к. мед. н., доцент кафедри

Качан І.С. к. мед. н., асистент кафедри

Непрядка І.В. к. мед. н., асистент кафедри

Колесник М.Ю. к. мед. н., асистент кафедри

В посібнику представлено сучасні погляди на основні поняття, пов'язані з хронічною хворобою нирок, розглянуто класифікацію, критерії діагностики, принципи лікування. Особливу увагу приділено скринінговим дослідженням у практиці сімейного лікаря для раннього виявлення патології нирок, наведено профілактичні заходи. Також показана тактика ведення хворих на хронічну хворобу нирок на різних етапах медичної допомоги. Посібник призначається для використання студентами старших курсів медичних закладів, лікарями-інтернами за фахом “загальна практика – сімейна медицина”, “внутрішні хвороби”, лікарями-терапевтами, кардіологами, нефрологами та ендокринологами.

**РЕЦЕНЗЕНТИ:**

Сиволап В.В., д.мед.н., професор завідувач кафедри внутрішніх хвороб з доглядом за хворими.

Каленський В.Х., к.мед.н., доцент кафедри внутрішніх хвороб №1.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ _____	стр. 4
ВСТУП _____	5
1 ОСНОВНІ ВИЗНАЧЕННЯ _____	6
2 ДІАГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ І КЛАСИФІКАЦІЯ ХРОНІЧНОЇ ХВО- РОБИ НИРОК _____	7
3 МЕТОДИ ОЦІНКИ ФУНКЦІЇ НИРОК _____	11
3.1. Швидкість клубочкової фільтрації і кліренс креатиніну	11
3.2. Екскреція білку з сечею	12
4 СКРИНІНГ ПАЦІЄНТІВ ДЛЯ ВИЯВЛЕННЯ ПОРУШЕННЯ ФУНК- ЦІЇ НИРОК _____	12
5 ОСОБЛИВОСТІ ВЕДЕННЯ ХВОРИХ З ХХН І СЕРЦЕВО- СУДИННОЮ ПАТОЛОГІЄЮ _____	13
5.1. Артеріальна гіпертензія	15
5.2. Порухення ліпідного обміну	18
5.3. Метаболічний синдром і цукровий діабет 2-го типу	19
5.4. Хронічна серцева недостатність	22
5.5. Гострий коронарний синдром	26
6 ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК _____	27
6.1. Визначення і методи виявлення прогресування ХХН	27
6.2. Профілактика прогресування ХХН	30
6.3. Застосування медикаментозних препаратів і безпека при ХХН	30
6.4. Проведення візуалізуючих досліджень при ХХН	33
СПИСОК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ _____	34

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

АГ - артеріальна гіпертензія  
АТ - артеріальний тиск  
Алс - альбумін сироватки крові  
БРА - антагоністи рецепторів ангіотензину II  
ВР - відносний ризик  
ГЛШ - гіпертрофія лівого шлуночку  
ГКС - гострий коронарний синдром  
ГПН - гостре пошкодження нирок  
ДАТ – діастолічний артеріальний тиск  
ДІ - довірчий інтервал  
ЕКГ - електрокардіографія  
ЕХО-КГ - ехокардіографія  
ІАПФ - інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту  
ІХС - ішемічна хвороба серця  
ІМ - інфаркт міокарду  
ІМТ - індекс маси тіла  
ККр - кліренс креатиніну  
Кр - креатинін сироватки крові  
ЛШ - лівий шлуночок  
МАУ - мікроальбумінурія  
МРТ - магнітно-резонансна томографія  
МС - метаболічний синдром  
НПЗЗ - нестероїдні протизапальні засоби  
САТ – систолічний артеріальний тиск  
СН - серцева недостатність  
ССЗ - серцево-судинні захворювання  
ССУ - серцево-судинні ускладнення  
ТХНН - термінальна хронічна ниркова недостатність  
УОМ - ураження органів-мішеней  
УЗД - ультразвукове дослідження  
ФВ - фракція викиду  
ФК - функціональний клас  
ХХН - хронічна хвороба нирок  
ХНН - хронічна ниркова недостатність  
ХС ЛПНЩ - холестерин ліпопротеїдів низької щільності  
ХСН - хронічна серцева недостатність  
ЦД - цукровий діабет  
ШКФ - швидкість клубочкової фільтрації  
ШППХ - швидкість поширення пульсової хвилі  
ШЕА - швидкість екскреції альбуміну  
НУНА - Нью-йоркська асоціація серця

## ВСТУП

Серед хронічних неінфекційних захворювань патологія нирок займає важливе місце із-за значної поширеності в популяції, різкого зниження якості життя, високій смертності пацієнтів і призводять до необхідності застосування дорогих методів замісної терапії в термінальній стадії - діалізу і пересадки нирки.

Проте сьогодні національні рекомендації та протоколи не завжди встигають за розвитком сучасної медичної науки та дещо відстають від європейських та американських стандартів діагностики та лікування [1]. За минулі 5 років концепція хронічної хвороби нирок (ХХН) була прийнята світовою медичною спільнотою, а в 2007 р. ХХН була включена в Міжнародну класифікацію хвороб 10-го перегляду замість терміну "хронічна ниркова недостатність" [2].

У 2008 р. була розроблена і прийнята концепція кардіоренальних синдромів, було виділено 5 типів кардіоренальних взаємодій [3].

У численних великомасштабних міжнародних дослідженнях була підтверджена висока поширеність ХХН, порівнянна з поширеністю цукрового діабету (ЦД) та ішемічної хвороби серця (ІХС), а результати консорціуму з вивчення прогнозу ХХН (Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium) довели безперечну і самостійну асоціацію розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) і альбумінурії із загальною і серцево-судинною смертністю, прогресуванням ХХН до стадії термінальної ниркової недостатності і ризиком розвитку гострого пошкодження нирок (ГПН)[4].

Стратегія популяційного і цільового (у групах ризику) скринінгу КЕЕР (Kidney Early Evaluation Program), що стартувала в 2000 р., привела до виявлення порушення функції нирок і початку нефропротективної терапії на ранніх стадіях, відзначається тенденція до зниження кількості пацієнтів із захворюваннями нирок, уперше діагностованих на стадії термінальної хронічної ниркової недостатності (ТХНН) і потребуючих замісної терапії [5,6].

За період з 2008 р. завершилися декілька великих рандомізованих клінічних досліджень, що дозволило оцінити ефективність і безпеку застосування антигіпертензивних, гіполіпідемічних, діуретичних препаратів і ультрафільтрації, їх комбінованого застосування у пацієнтів з серцево-судинною патологією і ХХН, розробити нову стратегію і тактику кардіо-нефропротективної терапії.

Результати досліджень ACCOMPLISH, ALTITUDE, SHARP, ADVANCE, ROADMAP, CARRESS - HF [7-12] і деяких інших дозволили визнати ХХН незалежним чинником ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) і еквівалентом ІХС по ризику ускладнень і лягли в основу сучасних міжнародних рекомендацій по ХХН [13,14], ГПН [15], артеріальній гіпертензії [16], кардіоваскулярній профілактиці [17] і порушенням ліпідного обміну [18,19].

Основною метою даного посібника є впровадження в клінічну практику ключових підходів до ранньої діагностики ХХН, прогнозування серцево-судинного ризику і ризику розвитку ТХНН, а також принципів ефективної і безпечної терапії хворих з кардіоренальною патологією. У роботі дані визначення основних термінів і понять, використовуваних для характеристики функціонального стану нирок, представлені найбільш обґрунтовані з точки зору доказової медицини і застосування в широкій клінічній практиці методи оцінки функції нирок для стратифікації ризику і вибору медикаментозної терапії.

## 1. ОСНОВНІ ВИЗНАЧЕННЯ

Хронічна хвороба нирок (ХХН) діагностується на підставі виявлення анатомічного або структурного ушкодження нирок і/або зниження ШКФ <60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, які простежуються протягом 3 і більше місяців, незалежно від їх характеру і етіології [13,14].

### *Гостре пошкодження нирок.*

Цей термін був прийнятий в 2004 р. замість поняття "Гостра ниркова недостатність", діагностичні критерії якої не були чітко встановлені, внаслідок чого оцінити реальну поширеність цієї патології було складно.

У 2012 р. опубліковані перші рекомендації з діагностики та лікування ГПН. Діагностичними критеріями ГПН є підвищення сироваткового креатиніну (Кр) хоч би на >0,3 мл/дл (26,5 мкмоль/л) протягом 48 годин або в 1,5 рази протягом передуючих 7 днів і/або зниження діурезу менше 0,5 мл/кг/год за 6 годин. Стадія ГПН визначається на підставі рівня Кр і/або діурезу (таблиця. 1).

Таблиця 1

Стадії гострого пошкодження нирок [15]

Стадія	Критерії креатиніну сироватки*	Критерії діурезу*
1	Підвищення Кр в 1,5-1,9 рази від початкового рівня або на >0,3 міліграм/дл (>26,5 мкмоль/л)	<0,5 мл/кг/год протягом 6-12 годин
2	Підвищення Кр в 2,0-2,9 рази від початкового рівня	<0,5 мл/кг/год протягом >12 годин
3	Підвищення Кр в 3,0 рази від початкового рівня або на >4,0 міліграми/дл (>353,6 мкмоль/л) або початок замісної ниркової терапії, або зниження ШКФ <35 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> у пацієнтів молодше 18 років	<0,3 мл/кг/год за >24 години або анурія >12 годин

\* - ГПН діагностується за наявності хоча б одного з критеріїв

Ризик розвитку ГПН підвищується як у присутності чинників ризику ГПН (критичний стан хворого, сепсис, шок, травми і опіки, кардіохірургічні і великі хірургічні втручання, нефротоксичні і рентгенконтрастні препарати, отруєння) [20-24], так і за наявності станів, що підвищують сприйнятливості пацієнта до чинників ризику ГПН (дегідратація, літній вік, жіноча стать, негроїдна раса, гострі і хронічні захворювання, цукровий діабет, рак, анемія, терапія, що проводиться) [25-33]. Пацієнти з ризиком розвитку ГПН потребують ретельного контролю рівня Кр і діурезу, при цьому частота і тривалість моніторингу визначається індивідуально залежно від міри ризику і конкретної клінічної ситуації.

Причина ГПН має бути встановлена в усіх випадках, коли це можливо. Пацієнти з ГПН повинні спостерігатися протягом 3 місяців для оцінки міри відновлення функції нирок, повторного епізоду ГПН або погіршення перебігу ХХН, що мала місце раніше.

## 2. ДІАГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ І КЛАСИФІКАЦІЯ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК

*Визначення.* Під ХХН слід розуміти наявність будь-яких маркерів, пов'язаних з ушкодженням нирок, які зберігаються протягом більше трьох місяців незалежно від нозологічного діагнозу.

Сучасні міжнародні рекомендації пропонують класифікувати ХХН з урахуванням категорії ШКФ (табл. 2) і рівня альбумінурії (табл. 3), оскільки ШКФ і визначення екскреції альбуміну з сечею мають самостійне діагностичне і прогностичне значення. Крім того, нові рекомендації припускають розподіл 3 стадії ХХН по рівню ШКФ на стадії 3а і 3б, оскільки нирковий і серцево-судинний прогнози не однакові в групах осіб з ХХН 3 стадії із ШКФ від 59 до 45 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> і від 44 до 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>. Якщо в підгрупі осіб із ШКФ від 59 до 45 мл/мін/1,73 м<sup>2</sup> дуже високі серцево-судинні ризики при помірних темпах прогресу ХХН, то у пацієнтів з рівнем ШКФ в межах від 44 до 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> ризик розвитку ТХНН виявляється вище, ніж ризик летальних серцево-судинних ускладнень [13,14].

Таблиця 2

Класифікація ХХН за рівнем ШКФ [13,14]

Стадія	Рівень ШКФ (мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> )	Опис
C1	>90	Висока або оптимальна*
C2	60-89	Незначно знижена*
C3а	45-59	Помірно знижена
C3б	30-44	Істотно знижена
C4	15-29	Різко знижена
C5	<15	Термінальна ниркова недостатність (Д/Т)**

Примітка: \* - у відсутності ознак ушкодження нирок категорії ШКФ C1 або C2 не задовольняють критеріям ХХН. \*\* - Якщо пацієнт отримує замісну ниркову терапію, слід вказувати її вид - діаліз (Д) і трансплантація (Т).

Основою для введення класифікації ХХН за рівнем альбумінурії стали переконливі дані про те, що ризики загальної і серцево-судинної смертності, розвитку ТХНН, гострого ушкодження нирок і прогресу ХХН істотно відрізняються залежно від рівня екскреції альбуміну з сечею в будь-якому діапазоні ШКФ [4,34].

Таблиця 3

Класифікація ХХН за рівнем альбумінурії [13,14]

Категорія	Ал/Кр сечі		ШЕА (мг/24 год)	Опис
	мг/ммоль	мг/г		
A1	<3	<30	<30	Норма або незначно підвищена
A2	3-30	30-300	30-300	Помірно підвищена
A3	>30	>300	>300	Значно підвищена*

Примітка: ШЕА - швидкість екскреції альбуміну, Ал/Кр - відношення альбумін/креатинін; \* - включаючи нефротичний синдром (екскреція альбуміну звичайно >2200 міліграм/24 год [Ал/Кр>2200 міліграм/г; >220 міліграм/ммоль])

Аналіз наявних даних про взаємозв'язки між ШКФ, альбумінурією і результатами ХХН в загальній популяції, серед пацієнтів високого ризику і з діагностованою ХХН (всього більше мільйона чоловік) підтвердив асоціацію низького рівня ШКФ і підвищеній сечовій екскреції альбуміну з підвищенням загальної і серцево-судинної смертності, яка не залежала від основних серцево-судинних чинників ризику і віку [35]. Таким чином, розрахунок ШКФ і визначення екскреції альбуміну з сечею мають самостійне діагностичне і прогностичне значення.

У разі збереженої або підвищеної ШКФ, а також у хворих з її початковим зниженням ( $60 \leq \text{ШКФ} < 90$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) для діагнозу ХХН потрібна присутність ознак ушкодження нирок (альбумінурія  $\geq 30$  міліграм/добу або відношення альбумін/креатинін в сечі (Ал/Кр)  $\geq 30$  міліграм/г [ $\geq 3$  міліграми/ммоль], зміна осаду сечі, електролітні порушення, структурні і морфологічні зміни, трансплантація нирок в анамнезі). При ШКФ менше 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> ХХН діагностується навіть за відсутності маркерів ушкодження нирок (табл. 5).

Діагностичними критеріями ХХН є: ознаки ниркового ушкодження, виявлені при лабораторному або інструментальному дослідженні, і/або зниження ШКФ  $< 60$  мл/мін/1,73 м<sup>2</sup> (табл. 4).

Таблиця 4.

## Діагностичні критерії ХХН\* [13,14]

Маркери ушкодження нирок (один або більше)	Альбумінурія [швидкість екскреції альбуміну з сечею $\geq 30$ міліграм/24 год, відношення Ал/Кр сечі $\geq 30$ мг/г ( $\geq 3$ міліграми/ммоль)] Зміни сечового осаду Канальцева дисфункція Гістологічні зміни Структурні зміни при візуалізуючих методах дослідження Трансплантація нирки в анамнезі
Зниження ШКФ	ШКФ $< 60$ мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> (категорії ШКФ 3а-5)

Примітка: \* - якщо вони зберігаються більше 3 місяців; Ал/Кр - відношення альбумін/креатинін

Введення поняття ХХН ні в якому разі не відмінює використання сучасної нозологічної класифікації хвороб нирок, заснованої на морфологічних змінах в нирках. У діагностичному висновку слід вказувати нозологічну форму захворювання з описом особливостей клінічного перебігу і морфологічних змін (якщо проводилася біопсія), стадію ХХН як за рівнем ШКФ, так і альбумінурії (табл. 5).

У 2007 р. були внесені зміни в МКХ-10 термін "хронічна ниркова недостатність" був замінений на термін "хронічна хвороба нирок" (код N18). Коди N18.1 - N18.5 були присвоєні стадіям ХХН, а код N18.9 призначений для позначення ХХН з неуточненою стадією (табл. 6), що дозволить статистично достовірно оцінити поширеність ХХН за умови, що відповідні коди враховуватимуться в усіх випадках, коли ця патологія фігуруватиме в діагнозі [2].



Таблиця 5

Приклади діагностичних висновків з урахуванням категорій ШКФ і альбумінурії

Клінічна ситуація	Діагноз	Коментар
Пацієнт 56 р., 10 років ЦД 2 типу, контрольована АГ, ХСН, НвА1с 8.5%, Алс 22 г/л, 6 місяців ДЕБ 4-6 г/сут, ШКФ 52 мл/хв/1.73м <sup>2</sup>	Цукровий діабет 2 типу. Діабетична нефропатія. Нефротичний синдром. Артеріальна гіпертонія 3 ст., дуже високий ризик. ХХН С3а А3.	Показана консультація і спостереження нефролога, ендокринолога, кардіолога. Серцево-судинний ризик і ризик ТХНН дуже високий
Пацієнт 72 р., контрольована АГ (АГ <140/90 мм рт ст), Ал/Кр 50 міліграм/ммоль >3 міс, ШКФ 65 мл/хв/1.73м <sup>2</sup> .	Гіпертонічна хвороба II стадії, 2 ст, високий ризик. ХХН С2 А2.	Спостереження кардіолога/сімейного лікаря. Ризик ТХНН помірний
Пацієнтка 62 р., анамнез хр. пієлонефриту, Ал/Кр 0.25 міліграм/ммоль, лейкоцити у сечі- 2-3 п/зр, ШКФ 82 мл/хв/1.73м <sup>2</sup> , за даними УЗД деформація ЧЛС, синусні кісти	Хронічний пієлонефрит поза загостренням. ХХН С2 А2.	Спостереження сімейного лікаря, терапевта. Серцево-судинний ризик і ризик ТХНН низький
Пацієнт 42 р., морфологічно підтверджений мезангіокапілярний ХГН, АГ (160/110 мм рт ст) Алс 24 г/л, ШКФ 10 мл/хв/1.73м <sup>2</sup>	Мембранопроліферативний гломерулонефрит. Нефротичний синдром. Артеріальна гіпертонія 3 ст, дуже високий ризик. ХХН 5д (постійний гемодіаліз з 12.05.2010)	Спостереження і лікування у нефролога діалізного центру. Серцево-судинний ризик і ризик ТХНН дуже високий.
Пацієнтка 38 р., діагностований полікістоз нирок, обтяжений сімейний анамнез, Ал/Кр 250 міліграм/ммоль, ШКФ 29 мл/хв/1.73м <sup>2</sup>	Полікістозна хвороба дорослих. ХХН С4 А2	Спостереження і лікування у нефролога Серцево-судинний ризик і ризик ТХНН дуже високий

Примітка: ДЕБ - добова екскреція білку, Ал/Кр - відношення альбумін/креатинін, \* - включаючи нефротичний синдром (екскреція альбуміну звичайно >2200 міліграм/24 год [Ал/Кр>2200 міліграм/г; >220 міліграм/ммоль]), ШКФ - швидкість клубочкової фільтрації.

Таблиця 6

Відповідність стадій ХХН кодуванню МКХ-10 (із змінами від жовтня 2007 р.)[2,14].

Стадії ХХН	Код МКХ-10
C1	N 18.1
C2	N 18.2
C3a	N 18.3
C3б	
C4	N 18.4
C5	N 18.5
Стадія не уточнена	N 18.9

Таблиця 7

Комбінований ризик серцево-судинних подій і термінальної ниркової недостатності у хворих ХХН залежно від категорії ШКФ і альбумінурії [13]

				Альбумінурія**		
				A1	A2	A3
				Норма або незначно підвищена	Помірно підвищена	Значно підвищена
				<30 мг/г <3 мг/ммоль	30-300 мг/г 3-30 мг/ммоль	>300 мг/г >30 мг/ммоль
Категорії ШКФ (мл/хв/1,73м <sup>2</sup> )	C1	Висока або оптимальна	≥90	Низький*	Помірний	Високий
	C2	Незначно знижена	60-89	Низький*	Помірний	Високий
	C3a	Помірно знижена	45-59	Помірний	Високий	Дуже високий
	C3б	Суттєво знижена	30-44	Високий	Дуже високий	Дуже високий
	C4	Різко знижена	15-29	Дуже високий	Дуже високий	Дуже високий
	C5	Ниркова недостатність	<15	Дуже високий	Дуже високий	Дуже високий

Примітка: \* - низький ризик - як в загальній популяції, у відсутності ознак ушкодження нирок категорії ШКФ C1 або C2 не задовольняють критеріям ХХН. \*\* Альбумінурія - визначається відношення альбумін/креатинін в разовій (переважно уранішньої) порції сечі, ШКФ - розраховується по формулі СКД - EPI.

Впровадження в реальну клінічну практику ключових підходів до діагностики ХХН мало важливі наслідки. За десять років, що пройшли з моменту введення концепції ХХН, значно підвищилася обізнаність і настороженість лікарів різних спеціальностей відносно ХХН як значущої проблеми охорони здоров'я. Після введення в практику автоматичного розрахунку лабораторіями ШКФ, кількість первинних звернень до нефрологів із приводу ХХН (ШКФ<60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) збі-

льшилося на 68,4% (95% ДІ, 65,7% - 71,2%), особливо серед пацієнтів з більше вираженою дисфункцією нирок, жіночої статі, середнього і старшого віку, наявністю АГ, ЦД 2 типу і інших супутніх захворювань [36].

Використання категорій ШКФ і альбумінурії дозволяє стратифікувати хворих ХХН за ризиком ниркових результатів (зниження ШКФ, прогрес альбумінурії, ГПН, ТХНН) і інших ускладнень (табл. 7).

### 3. МЕТОДИ ОЦІНКИ ФУНКЦІЇ НИРОК

#### 3.1. Швидкість клубочкової фільтрації і кліренс креатиніну

Згідно з сучасними рекомендаціями з метою діагностики і класифікації ХХН необхідно розраховувати ШКФ по формулі СКД - EPI, в якій використовуються елементарні демографічні параметри (стать, вік, раса, Кр сироватки). Розрахунок ШКФ за цією формулою дає точніші результати порівняно з іншими формулами, порівнянні з даними, отриманими при оцінці кліренсу  $^{99m}Tc$  - ДТРА, у тому числі і при збереженій функціональній здатності нирок [37]. Показник може бути розрахований автоматично і представлений в лабораторному звіті. Потрібний варіант формули вибирається залежно від раси, статі і рівня Кр сироватки пацієнта, що дозволяє здолати вплив відмінностей в м'язовій масі осіб різного віку і статі і помилку, пов'язану з активацією каналцевої секреції креатиніну на пізніх стадіях ХХН (табл. 8).

Як альтернативний маркер функціонального стану нирок і серцево-судинного ризику останніми роками розглядається цистатин С, особливо при нормальній і незначно зниженій ШКФ у літніх і хворих на ЦД. Розроблені формули для розрахунку ШКФ на підставі цистатина С.

Вимір 24-годинного кліренсу Кр (проба Реберга-Тареева) нині рекомендується використовувати в особливих клінічних ситуаціях: вагітність, крайні значення віку і розмірів тіла, важка білково-енергетична недостатність, захворювання скелетних м'язів, параплегія і тетраплегія, вегетаріанська дієта, функція нирок, що швидко змінюється, оцінка функції нирок перед призначенням нефротоксичних препаратів.

Таблиця 8

Формула СКД - EPI, 2009 г, модифікація 2011 р.\*

Раса	Стать	Креатинін крові, мг/100 мл	Формула
Білі і інші	Жіноча	$\leq 0,7$	$144 * (0,993)^{\text{Вік} * \text{Кр} / 0,7}^{-0,328}$
Білі і інші	Жіноча	$> 0,7$	$144 * (0,993)^{\text{Вік} * \text{Кр} / 0,7}^{-1,21}$
Білі і інші	Чоловіча	$\leq 0,9$	$141 * (0,993)^{\text{Вік} * \text{Кр} / 0,9}^{-0,412}$
Білі і інші	Чоловіча	$> 0,9$	$141 * (0,993)^{\text{Вік} * \text{Кр} / 0,9}^{-1,21}$
Азіати	Жіноча	$\leq 0,7$	$151 * (0,993)^{\text{Вік} * \text{Кр} / 0,7}^{-0,328}$
Азіати	Жіноча	$> 0,7$	$151 * (0,993)^{\text{Вік} * \text{Кр} / 0,7}^{-1,21}$
Азіати	Чоловіча	$\leq 0,9$	$149 * (0,993)^{\text{Вік} * \text{Кр} / 0,9}^{-0,412}$
Азіати	Чоловіча	$> 0,9$	$149 * (0,993)^{\text{Вік} * \text{Кр} / 0,9}^{-1,21}$

Примітка: не приведені формули для негроїдної раси, іспаноамериканців і індійців.

Для розрахунку ШКФ за формулою СКD - EPІ можна скористатися калькуляторами, представленими в інтернеті ([http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr\\_calculator.cfm](http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm), [http://nkdep.nih.gov/professionals/gfr\\_calculators/index.htm](http://nkdep.nih.gov/professionals/gfr_calculators/index.htm)), спеціальними застосуваннями для мобільних телефонів (QxMDCalculator), номограмами.

### 3.2. Екскреція білку з сечею

Існують якісні і кількісні методи оцінки екскреції білку з сечею. Якісне визначення екскреції білку з сечею для первинної оцінки стану нирок виконують з використанням тест-полосок. У пацієнтів з позитивним тестом (1+ або більше) слід оцінювати екскрецію білку з сечею кількісними методами - співвідношення білок/Кр або Ал/Кр, протягом 3 місяців.

Пацієнтів з двома або більше позитивними кількісними тестами з інтервалом від одного до двох тижнів, слід розглядати як тих, що мають персистируючу патологічну екскрецію білку з сечею і проводити подальше обстеження і лікування. Моніторинг екскреції білку з сечею слід здійснювати кількісними методами.

#### *Методи визначення екскреції альбуміну з сечею*

Для кількісного визначення екскреції альбуміну з сечею використовуються радіоімунні, імуноферментні та імунотурбидиметричні методи.

Альтернативним методом кількісної оцінки протеїнурії служить вимір відношення білок/Кр або Ал/Кр в довільному зразку сечі. Перевага надається першій уранішній порції сечі, оскільки вона краще корелює з 24-годинною екскрецією білку (ДЕА).

Виділяють три категорії альбумінурії : А1 - відношення Ал/Кр <30 міліграм/г (<3 міліграми/ммоль) - норма або незначне підвищення; А2 - відношення Ал/Кр 30-300 міліграм/г (3-30 міліграм/ммоль) - помірне підвищення; А3 - відношення А/Кр >300 міліграм/г (>30 міліграм/ммоль) - значне підвищення (табл. 3).

Використання термінів "нормоальбумінурія", "мікроальбумінурія" і "макроальбумінурія" нині представляється небажаним.

Зважаючи на те, що існує ряд чинників, що призводять до псевдопозитивних або псевдонегативних результатів тестів на протеїнурію/ альбумінурію, трактувати результати дослідження екскреції білку з сечею слід з урахуванням результатів загального аналізу сечі.

## 4. СКРИНІНГ ПАЦІЄНТІВ ДЛЯ ВИЯВЛЕННЯ ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЇ НИРОК

Для діагностики ХХН у дорослих пацієнтів з ССЗ або підвищеним ризиком їх розвитку необхідно розрахувати ШКФ по формулі СКD - EPІ і визначити відношення Ал/Кр в сечі (табл. 3). При виявленні патологічного значення хоч би одного з показників, необхідно повторити дослідження через 3 міс. ХХН діагностується у разі підтвердження патологічного значення хоч би одного з них.

#### *Алгоритм визначення порушення функції нирок [13]*

· Визначити рівень Кр сироватки і розрахувати ШКФ по формулі СКD - EPІ. Якщо ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, повторити дослідження через 3 місяці або раніше.

- У випадковій порції сечі визначити відношення Ал/Кр. Якщо відношення Ал/Кр > 30 міліграм/г (> 3 міліграми/ммоль), повторити дослідження через 3 місяці або раніше.
- Виконати візуалізуючі дослідження для уточнення наявності ушкодження нирок.
- Якщо значення ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> і/або відношення Ал/Кр > 30 міліграм/г (> 3 міліграми/ммоль) зберігаються, принаймні, 3 місяці:
  - діагностується ХХН
  - показано лікування відповідно до рекомендацій
  - якщо ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> або швидко знижується або відношення Ал/Кр > 300 міліграм/г (> 30 міліграм/ммоль), пацієнта слід направити до нефролога
- Якщо обидва дослідження негативні, то їх слід повторювати щорічно

## **5. ПРИНЦИПИ ВЕДЕННЯ ХВОРИХ З ХХН І СЕРЦЕВО-СУДИННОЮ ПАТОЛОГІЄЮ**

Незважаючи на зниження серцево-судинної летальності в останні десятиліття, ССЗ залишаються головною причиною захворюваності, смерті і інвалідизації як в розвинених, так і таких, що в розвиваються країнах. ССЗ є найчастішою причиною смерті при ХХН, а остання є незалежним чинником ризику розвитку серцево-судинної патології і смерті.

Захворювання серця і нирок мають загальні "традиційні" чинники ризику (гіпертонію, цукровий діабет, ожиріння, дисліпідемію та ін.), а при їх поєднанні діють і "нетрадиційні" ниркові чинники (гіпергідратація, анемія, порушення фосфорно-кальцієвого обміну, системне запалення і гіперкоагуляція), які також можуть чинити вплив на ризик розвитку і патогенез ССЗ.

За даними численних проспективних досліджень навіть незначне зниження функції нирок асоційоване із збільшенням ризику серцево-судинної захворюваності і смерті. Було показано, що поширеність ССЗ в популяції хворих зі зниженою функціональною здатністю нирок на 64% вище, ніж у осіб зі збереженою функцією. Виявлений незалежний зворотний зв'язок між зниженням ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> і збільшенням ризику смерті, серцево-судинних подій і госпіталізації [38]. У дослідженні ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) частота нових серцево-судинних подій склала 4,8% у хворих з 2 стадією ХХН і зростала майже удвічі при 3-4 стадіях [39]. Ризик розвитку серцево-судинних подій у пацієнтів на діалізі або у реципієнтів ниркового трансплантата в десятки разів вище, ніж в загальній популяції. При ТХНН частота виявлення гіпертрофії міокарду лівого шлуночку і ІХС складає відповідно близько 75 і 40%. Більше половини смертей при ТХНН пов'язана з ССЗ [40,41].

У свою чергу, вірогідність розвитку ниркової дисфункції у хворих з серцево-судинною патологією значно вище, ніж в популяції. Було показано, що поєднання будь-яких двох чинників серцево-судинного ризику приводить до вірогідності зниження ШКФ < 60 мл/хв в 3,7 разів більшої, ніж при збереженій функції нирок, а більше за третину хворих, що перенесли інфаркт міокарду, відповідають критеріям ХХН 3-5 стадій [42-44]. При серцевій недостатності рівень летальності обернено пропорційний ШКФ, яка є таким же значущим прогностичним чин-

ником, як і величина фракції викиду лівого шлуночку або функціональний клас серцевої недостатності по NYHA [45].

За даними різних популяційних реєстрів і досліджень поширеність ниркової патології складає 10-13%, досягаючи в групах високого ризику 20%. При цьому зростання числа хворих з нирковою патологією останніми роками відбувається за рахунок їх вторинного ураження у рамках АГ і ЦД. Смерть, обумовлена ССЗ, в 10-20 разів частіше зустрічається серед хворих з ХХН, чим в популяції, а вірогідність розвитку серцево-судинних ускладнень в 25-100 разів вища, ніж ризик ТХНН [46-48].

На стадії ТХНН частота виявлення гіпертрофії лівого шлуночку та ІХС складає близько 75% і 40% відповідно, а приблизно у половини пацієнтів з ТХНН розвивається інфаркт міокарду протягом двох років від початку діалізу [49].

Навіть незначне зниження функціональної здатності нирок асоціюється з підвищеним серцево-судинним ризиком незалежно від інших чинників ризику. Ниркова дисфункція асоціюється також з частішим розвитком ускладнень і підвищенням ризику серцево-судинної смерті при гострому коронарному синдромі, інфаркті міокарду, фібринолітичній терапії, черезшкірному втручанні на коронарних артеріях і аорто-коронарному шунтуванні.

Найважливішим положенням, що визначає тактику ведення хворих з ХХН, повинне стати визнання ХХН незалежним чинником ризику розвитку ССЗ і еквівалентом ІХС за ризиком ускладнень, а пацієнтів з ХХН слід відносити до групи високого ризику. Відповідно, пацієнти з ХХН та ІХС, серцевою недостатністю, що мають високий ризик ускладнень, повинні отримувати лікування з приводу кардіальної патології в повному об'ємі відповідно до національних і міжнародних рекомендацій, якщо немає протипоказань (табл. 9). У той же час при проведенні терапії, особливо серцевої недостатності, слід строго контролювати стан хворих і моніторувати ШКФ та рівень калію сироватки крові.

Таблиця 9

Терапевтичні стратегії у хворих серцево-судинними захворюваннями і ХХН [17].

Рекомендації	Клас рекомендацій	Рівень доказів
Пацієнтів з ХХН слід відносити до групи високого ризику ССЗ	I	A
При лікуванні ІХС у хворих ХХН слід виходити з існуючих рекомендацій за відсутності протипоказань*	I	A
Антитромботична терапія може призначатися хворим ХХН з високим ризиком ССУ, якщо не підвищений ризик кровотечі*	2	B
Лікування СН при ХХН слід проводити в тому ж об'ємі, що і у пацієнтів без ХХН*	2	A
При болях в грудній клітці хворі ХХН повинні обстежуватися так само, як і пацієнти без ХХН	1	B

Примітка: ССУ - серцево-судинні ускладнення; СН - серцева недостатність, \* - потрібна корекція дози препаратів з урахуванням ШКФ.

Слід мати на увазі, що при ШКФ <60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (ШКФ категорії 3а- 5) сироваткові рівні тропоніну і натрійуретичних пептидів можуть бути підвищені і повинні оцінюватися з урахуванням функціонального стану нирок і клінічної картини (ІВ).

### 5.1. Артеріальна гіпертензія

Спостережливі дослідження свідчать про наявність прямого взаємозв'язку між АГ і ХХН/ТХНН. У міжнародних рекомендаціях ESH - ESC 2013 р. з АГ був змінений нирковий розділ [16], сформульовані нові цільові рівні АТ у хворих з ХХН (табл. 10). Так, в рубриках "Ураження органів-мішеней" і "Асоційовані клінічні стани" виключені діагностичні критерії з Кр сироватки, а критерії з ШКФ замінені на категорію ХХН. При цьому ХХН розділена по рубриках залежно від рівня ШКФ: пацієнти з ХХН і ШКФ 30-60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (3 стадії) відносяться до тих, що мають ураження органів-мішеней, а пацієнти з ХХН і ШКФ <30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (ХХН 4-5 стадій) - асоційовані клінічні стани.

Аналіз результатів досліджень, в яких хворі ХХН були рандомізовані для досягнення нижчого (<125-130 мм рт. ст.) і вищого (<140 мм рт. ст.) цільових рівнів систолічного АТ, не виявив відмінностей між групами за ризиком розвитку ниркової недостатності або смерті.

Таблиця 10

Зміни діагностичних критеріїв ураження органів-мішеней і асоційованих клінічних станів в рекомендаціях з артеріальної гіпертензії ESH - ESC

	2007 [50]	2013 [16]
<b>Ураження органів-мішеней (нирковий розділ)</b>		
Незначне підвищення Кр сироватки	Чоловіки: 115-133 мкмоль/л (1,3-1,5 мг/дл); Жінки: 107-124 мкмоль/л (1,2-1,4 мг/дл)	Ні
Низька ШКФ або кліренс Кр	<60 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> <60 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	ХХН з ШКФ 30-60 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>
Мікроальбумінурія	30-300 мг/24 год або Ал/Кр в сечі: ≥ 22 мг/г (у чоловіків) або ≥ 31 мг/г (у жінок)	30-300 мг/24 год або Ал/Кр 30-300 мг/г, 3,4-34 мг/ммоль (переважно в уранішній разовій порції сечі)
<b>Асоційовані клінічні стани. Захворювання нирок.</b>		
Ниркова недостатність	Кр сироватки >133 мкмоль/л у чоловіків, >124 мкмоль/л у жінок	ХХН з ШКФ <30 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>
Протеїнурія	> 300 мг/24 год	> 300 мг/24 год

Примітки: Кр - креатинін, Ал/Кр - відношення альбумін/креатинін в сечі, ШКФ - швидкість клубочкової фільтрації

З позицій доказової медицини у пацієнтів з діабетичною і недіабетичною нефропатією рівень цільового систолічного АТ складає <140 мм рт. ст. (ІаВ), а за наявності явної протеїнурії можна розглядати досягнення цільового рівня АТ <130 мм рт. ст. за умови моніторингу динаміки ШКФ (ІвВ). Цільовий рівень діа-

столічного АТ складає <90 мм рт. ст. для усіх пацієнтів, а для хворих з ЦД слід розглядати рівні між 80 і 85 мм рт. ст. (ІА), які зазвичай добре переносяться і безпечні.

Розрахунок ШКФ і визначення МАУ у хворих на АГ є доступними, відтвореними маркерами ураження органів-мішеней з високою прогностичною значущістю, вигідним співвідношенням "вартість-ефективність" [16]. Відповідно до нових рекомендацій усім хворим на АГ рекомендується вимірювання Кр сироватки і розрахунок ШКФ (ІВ), оцінка білку в сечі з використанням тест-полоски (ІВ). МАУ слід оцінювати в разовій порції сечі по відношенню Ал/Кр (ІВ).

Мікроальбумінурія є доведеним предиктором розвитку ниркових і серцево-судинних ускладнень, а її зниження, за даними рандомізованих клінічних досліджень, визнається терапевтичною метою кардіо-нефропротективної стратегії. Проте, нині, ми не маємо в розпорядженні даних досліджень, що порівнюють режими більш менш агресивного зниження протеїнурії відносно ниркових або серцево-судинних результатів. Переконаливо показано, що блокатори РААС ефективніші в зниженні альбумінурії в порівнянні з плацебо або іншими антигіпертензивними препаратами у хворих з діабетичною і недіабетичною нефропатією, ССЗ, а також ефективні в запобіганні МАУ.

Досягнення цільового АТ зазвичай вимагає використання комбінованої терапії. У дослідженні ACCOMPLISH (Avoiding cardiovascular Events through combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) комбінація інгібітору АПФ з блокатором кальцієвих каналів в порівнянні з комбінацією інгібітору АПФ з тiazидним діуретиком була ефективніша відносно запобігання подвоєнню Кр сироватки, але менш ефективніша відносно профілактики протеїнурії [51].

У дослідженні ADVANCE (Actionin Diabetes and Vascular Disease : Preterax and MR Controlled Evaluation) у хворих з ЦД додавання фіксованої комбінації периндоприла 4мг/індапаміда 1,25 мг до звичайної антигіпертензивної терапії асоціювалося як зі зниженням загальної і серцево-судинної смертності, коронарних ускладнень, так і зі зниженням ниркових ускладнень (на 21%;  $p < 0,0001$ ), в основному за рахунок зниження ризику розвитку МАУ (на 21%;  $p < 0,0001$ ), уповільнення прогресу МАУ до макроальбумінурії (на 31%,  $p = 0,0074$ ). Ефект лікування не залежав від рівня початкового АТ. На підставі результатів дослідження ADVANCE фіксована комбінація Ноліпрел-форте отримала нове свідчення для застосування: у пацієнтів з АГ і ЦД 2 типу для зниження ризику розвитку мікро-судинних ускладнень (з боку нирок) і макросудинних ускладнень від ССЗ [52].

Комбінація двох блокаторів РААС, хоча і ефективніша в зниженні протеїнурії, не рекомендується. Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів, особливо в комбінації з блокаторами РААС, не рекомендуються при ХХН із ШКФ <30 мм/хв/1,73 м<sup>2</sup>, враховуючи ризик зниження функції нирок і гіперкаліємії [53,54]. Основні терапевтичні стратегії у хворих АГ з ХХН підсумовані в таблиці 11.



Таблиця 11

Терапевтичні стратегії у хворих артеріальною гіпертензією і ХХН [16].

Рекомендації	Клас рекомендацій	Рівень доказів
Слід розглядати зниження систолічного АТ <140 мм рт. ст.	IIa	B
Цільовий діастолічний АТ <90 мм рт. ст. для усіх хворих, <85 мм рт. ст. при ЦД	I	A
За наявності явної протеїнурії можна розглянути зниження систолічного АТ <130 мм рт. ст. за умови моніторингу змін ШКФ	IIb	B
Блокатори РААС ефективніші в зниженні альбумінурії, ніж інші антигіпертензивні препарати, і показані пацієнтам з АГ за наявності мікроальбумінурії або явної протеїнурії	I	A
Досягнення цільового АТ зазвичай вимагає комбінованої терапії, рекомендується комбінувати блокатори РААС з іншими антигіпертензивними препаратами	I	A
Комбінація двох блокаторів РААС, хоча потенційно ефективніша в зниженні протеїнурії, не рекомендується	III	A
Антагоністи альдостерону не можуть бути рекомендовані при ШКФ <30 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> , особливо в комбінації з блокатором РААС, враховуючи ризик погіршення функції нирок і гіперкаліємії	III	C

У деяких дослідженнях було показано, що регрес ознак ураження органів-мішеней на тлі антигіпертензивної терапії відбиває зниження серцево-судинної захворюваності і смертності і дозволяє оцінити ефективність обраної терапевтичної стратегії. Така медикаментозно обумовлена асоціація була виявлена відносно регресу ознак ГЛШ за даними ЕКГ і ЕхоКГ, протеїнурії та МАУ [55-59]. Представляється доцільним моніторинг виразності змін органів-мішеней на тлі терапії, що проводиться, вибравши найбільш інформативні і доступні методи дослідження (табл. 12).

У дослідженні HOT (Hypertension Optimal Treatment) було показано, що прийом аспірину асоціювався з достовірним зниженням серцево-судинних подій, у тому числі і ризика смерті, цей зв'язок був особливо помітним у пацієнтів з АГ і ШКФ <45 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, при цьому ризик кровотеч був значно нижчий, ніж позитивні серцево-судинні ефекти [60]. Таким чином, зберігають свою силу рекомендації ESH - ESC 2007 р.: низькі дози аспірину показані пацієнтам з контрольованою АГ і анамнезом серцево-судинних ускладнень, про призначення його слід подумати так само у пацієнтів з АГ і зниженою функцією нирок або високим серцево-судинним ризиком [50].

Таблиця 12

Зміни стану органів-мішеней на тлі терапії: чутливість, час і прогностичне значення

Маркер УОМ	Чутливість до змін	Час змін	Прогностичне значення змін
ГЛШ/ЕКГ	Низька	Середній (>6 місяців)	Так
ГЛШ/ЕХО	Середня	Середній (>6 місяців)	Так
ГЛШ/МРТ	Висока	Середній (>6 місяців)	Немає даних
ШКФ	Середня	Дуже повільний (роки)	Немає даних
Протеїнурія	Висока	Швидко (тижні-місяці)	Середнє
Товщина інтима-медіа сонної артерії	Дуже низька	Повільно (>12 місяців)	Ні
ШППХ	Висока	Швидко (тижні-місяці)	Обмежені дані
Гомілково-плечовий індекс	Низька	Немає даних	Немає даних

Примітка: УОМ - ураження органів мішеней, ШППХ - швидкість поширення пульсової хвилі.

### 5.2. Порушення ліпідного обміну

ХХН розглядається як незалежний чинник ризику розвитку ССЗ і як еквівалент ІХС з ризику ускладнень. Відповідно до національних рекомендацій з кардіо-оваскулярної профілактики 2011 р. та діагностиці і корекції порушень ліпідного обміну з метою профілактики і лікування атеросклерозу 2012 р. пацієнти з ХХН (яка визначається по ШКФ <60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) відносяться до категорії дуже високого ризику розвитку смертельних серцево-судинних ускладнень, що припускає відповідну тактику досягнення цільових рівнів холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС-ЛПНЦ) для цієї категорії ризику [19,61]. Проте представляється, що розподіл хворих ХХН на категорії високого (ШКФ 30-60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) і дуже високого (ШКФ <30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) ризику більшою мірою відбиває сучасні уявлення про різний прогноз хворих залежно від рівня ШКФ. Сучасні міжнародні рекомендації з серцево-судинної профілактики і лікуванню дисліпідемій пропонують як цільові рівні ХС-ЛПНЦ <2,5 ммоль/л для хворих ХХН із ШКФ 30-60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> і <1,8 ммоль/л для хворих ХХН із ШКФ <30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> [17,18].

Вторинний аналіз, аналіз підгруп і мета-аналіз результатів великих статистичних досліджень демонструють ефективність і безпеку терапії статинами відносно

зниження ризику основних серцево-судинних ускладнень в популяції хворих з ХХН 1-3 стадії. Дані про ефективність і безпеку ліпідмодифікуючої терапії у хворих ХХН 4 стадії до недавнього часу були відсутні. Досягнення цільового рівня ХС-ЛПНЩ у більшості пацієнтів дуже високого ризику можливо при використанні високих доз статинів або комбінованій гіполіпідемичній терапії, що пояснює настороженість відносно ризику розвитку міопатії і обґрунтовує застосування комбінованої терапії низькими дозами статина і езитиміба у хворих з важкими порушеннями функції нирок.

У рандомізованому дослідженні SHARP (Study of Heart and Renal Protection) у хворих ХХН комбінована терапія симвастатином 20 мг і езитимібом 10 мг в порівнянні з плацебо призводила до зниження рівня ХС-ЛПНЩ на 0,85 ммоль/л і відповідного зниження ризику основних атеросклеротичних ускладнень на 17% [62]. Рекомендації з ліпідмодифікуючої терапії у хворих ХХН підсумовані в таблиці 13.

Таблиця 13

Рекомендації з проведення ліпідмодифікуючої терапії у пацієнтів з помірною і важкою ХХН (стадії 2-4, ШКФ 15-89 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>)[17,19]

Рекомендації	Клас рекомендацій	Рівень доказів
ХХН є еквівалентом ІХ з серцево-судинного ризику, тому в цій групі пацієнтів зниження рівня ХС-ЛПНЩ є основною метою терапії	I	A
Зниження рівня ХС-ЛПНЩ сприяє зниженню ризику розвитку ССЗ у пацієнтів з ХХН	IIa	B
Слід розглянути призначення статинів для уповільнення прогресу ниркової дисфункції і запобігання розвитку ТХНН, що вимагає проведення діалізу	IIa	C
Оскільки статини чинять позитивний вплив на протеїнурію (>300 міліграм/день), їх призначення слід розглянути пацієнтам з ХХН 2-4 стадії	IIa	B
При помірній і важкій ХХН статини як монотерапія або в комбінації з іншими лікарськими препаратами показані для досягнення рівня ХС-ЛПНЩ <2,5 ммоль/л при ШКФ 30-60 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> і <1,8 ммоль/л при ШКФ <30 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	IIa	C

### 5.3. Метаболічний синдром і цукровий діабет 2-го типу.

Ґрунтуючись на результатах численних популяційних досліджень, можна з упевненістю говорити про існування тісного зв'язку кардіоренальних взаємодій і обмінних порушень, а також про провідну роль обмінних порушень у поєднанні з АГ у формуванні популяції хворих, що постійно збільшується, з серцево-судинною і нирковою патологією.

Нині не викликає сумніву той факт, що саме серцево-судинні чинники ризику є ключовими з точки зору формування схильності до стійкого погіршення функції нирок. Скринінгу на наявність помірної альбумінурії підлягають ті ж особи, у яких потрібний прицільний пошук ССЗ, що особливо страждають метаболічним

синдромом (МС). МС збільшує вірогідність розвитку ХХН не менше чим в 2,6 рази, проте і кожна з його складових асоціюється з підвищеним ризиком розвитку альбумінурії і зниження ШКФ, поєднання ж п'яти компонентів збільшує ризик майже в 6 разів. Патогенетичною основою розвитку поєданого ушкодження серцево-судинної системи і нирок при МС є інсулінорезистентність і гіперінсулінемія, активація симпатичної нервової системи і РААС, гіперурикемія і розвиток ендотеліальної дисфункції, що призводить до стійкої вазоконстрикції і активації тромбогенеза [63,64].

Вивчення взаємозв'язків ХХН з МС дозволяє стверджувати, що висока поширеність зниження ШКФ в загальній популяції визначається, головним чином, нефропатіями метаболічного генезу - діабетичного, уратного, що асоціюється з ожирінням, а також гіпертонічним нефроангіосклерозом. Чинники, що призводять до їх розвитку, багато в чому пов'язані з особливостями способу життя, їх своєчасне і, по можливості, повне усунення є одним з основних підходів до глобальної профілактики ХНН.

Ожиріння, особливо абдомінальне, являється самостійним ФР безповоротного погіршення функції нирок: збільшення індексу маси тіла (ІМТ) на 10% обумовлює збільшення вірогідності стійкого зменшення ШКФ в 1,27 рази, що пов'язано з розвитком відносної олігонефронії при ожирінні [65]. Патогенетичні механізми ураження органів-мішеней при ожирінні реалізуються через дію адипокінів і, передусім, лептину на міокард, судинну стінку і ниркову тканину з розвитком генералізованої ендотеліальної дисфункції.

Неухильне зростання популяції хворих на ЦД 2-го типу у всьому світі, недостатній, в більшості випадків, контроль АГ і компенсації діабету, робить діабетичну нефропатію нині першою за частотою причини розвитку ТХНН.

Поєднання ЦД і АГ підвищує ризик розвитку ІХС в 2-4 рази, інсульту - в 2-3 рази, повної втрати зору - в 10-25 разів, уремії - в 15-20 разів і гангрену нижніх кінцівок - в 20 разів порівняно з пацієнтами, що не страждають на АГ. При неконтрольованій АГ (САТ > 140 мм рт. ст.) функція нирок прогресивно погіршується, а зниження ШКФ може досягати 13% на рік [66].

Частота серцево-судинних подій на 100 людино-років серед пацієнтів без діабету і ХХН склала 14,1, за наявності ХХН - 35,7, а при поєднанні ХХН і ЦД - 49 випадків. При застійній ХСН частота подій зростає ще драматичніше - з 8,6 до 30,7 за наявності ХХН і до 52,3 випадків на 100 людино-років у разі поєднання ХХН і ЦД [67].

У пацієнтів з ХХН і діабетом контроль глікемії є частиною нефро- і кардіо-протективної стратегії, нарівні з антигіпертензивною і гіполіпідемичною терапією, з метою попередження серцево-судинних ускладнень і уповільнення прогресування ХХН.

При призначенні цукрознижувальної терапії хворим на ЦД з діабетичною нефропатією потрібна оцінка функції нирок і, при необхідності, корекція дози препаратів при ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (табл. 15). Необхідно також пам'ятати про підвищення ризику розвитку гіпоглікемії при інсулінотерапії по мірі прогресування захворювання нирок, що вимагає зниження дози інсуліну.

Таблиця 15

Застосування цукрознижувальних препаратів при ХХН [13,68,69]

Препарат	Помірна ХХН		Важка ХХН		ТХНН
	ШКФ (мл/мин/1.73 м <sup>2</sup> )				<15 або діаліз
	45-60	30-45	15-30		
Метформін	Корекція дози не потрібна	Корекція дози	Небажано, але можливо при стабільній ШКФ		Не показано
Глібенкламід	Не показано				
Гліклазид та гліклазид МВ	Корекція дози не потрібна		Корекція дози		Не показано
Глімепірид	Корекція дози не потрібна		Корекція дози		
Гліквідон	Корекція дози не потрібна				
Гліпізид	Корекція дози не потрібна				
Репаглінід	Корекція дози не потрібна		Корекція дози		
Натеглінід	Корекція дози не потрібна		Корекція дози		
Піоглітазон	Корекція дози не потрібна				
Росиглітазон	Корекція дози не потрібна				
Ситагліптин	Корекція дози не потрібна		Корекція дози		
Вілдагліптин	Корекція дози не потрібна		Корекція дози		
Саксагліптин	Корекція дози не потрібна		Корекція дози		
Лінагліптин	Корекція дози не потрібна				
Ексенатид	Корекція дози не потрібна		Не показано		
Ліраглутид	Корекція дози не потрібна, застосовувати з обережністю		Не показано		
Акарбоза	Корекція дози не потрібна		Не показано		
Інсуліни*	Корекція дози не потрібна				

Примітка: \* - при прогресуванні ХХН знижується потреба в інсуліні, що може привести до гіпоглікемії

Гіперурикемія, не є визнаним чинником ризику серцево-судинних ускладнень, проте виступає як маркер ризику АГ, дисліпідемії, зниження ШКФ, надмірного застосування сечогінних препаратів в популяції. Концентрація сечової кислоти в сироватці крові достовірно корелює з мірою виразності абдомінального ожиріння і триглицеридемією, а у пацієнтів з АГ і гіперурикемією частіше відзначається ГЛШ. В той же час визначається сильний незалежний зв'язок рівня сечової кислоти з ризиком розвитку серцево-судинної патології у жінок порівняно з чоловіками, у представників чорної раси порівняно з білою, а також у хворих з АГ або застійною серцевою недостатністю порівняно із загальною популяцією.

Крім того, гіперурикемія є одним з найбільш поширених чинників ризику розвитку ниркового ушкодження. Негативний вплив підвищених рівнів сечової кислоти пов'язана, мабуть, з ініціацією ендотеліальної дисфункції і хронічного системного запалення, уповільненням окислювального метаболізму, адгезією тромбоцитів, порушенням реології крові і агрегації [70,71].

Нині недостатньо даних, щоб ясно висловитися на користь призначення препаратів, що знижують зміст сечової кислоти в сироватці крові у пацієнтів з симптомною або безсимптомною гіперурикемією з метою загальмувати прогрес або запобігти розвитку ХХН.

#### 5.4. Хронічна серцева недостатність

Поширеність порушення функції нирок при ХСН за даними різних досліджень коливається від 25% до 60%. Поєднання ХСН і ХХН описується терміном "хронічний кардіоренальний синдром 2-го типу".

Порушена функція нирок є найважливішим предиктором несприятливого прогнозу у хворих з ХСН, навіть більше значущим, ніж тяжкість СН і фракція викиду лівого шлуночку (ФВ ЛШ). При ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> ризик смертності збільшується в 2,1 рази, при зниженій функції систоли ЛШ ризик смерті пацієнтів за наявності ниркової недостатності зростає в 3,8 рази, при незмінній функції систоли - в 2,9 рази. При виражених порушеннях швидкості міокарду ЛШ зниження ШКФ, як правило, співпадає з появою іншого несприятливого маркера - зростання концентрації натрійуретичних пептидів в плазмі [72,73].

У хворих з ХСН, особливо при вже наявних ознаках ниркової дисфункції, нерідко прогресуюче наростання сироваткового Кр спостерігають після призначення блокаторів РААС і спіронолактона. Саме порушення функції нирок найбільшою мірою обмежує застосування цих класів препаратів у хворих з ХСН, що завжди призводить до значного зниження ефективності лікування останньою, особливо з позиції поліпшення довгострокового прогнозу. Слід підкреслити високий ризик подальшого погіршення функції нирок при ХСН, обумовленою призначенням ІАПФ у великих дозах без належного контролю Кр і калію сироватки, передозуванням петльових або тiazидних діуретиків, застосуванням деяких антибактеріальних препаратів, рентген-контрастних агентів, а також нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ).

Як вже вказувалося вище, у пацієнтів з ХСН і ХХН терапія, що проводиться, повинна відповідати вимогам сучасних рекомендацій [13], проте потрібний ретельний контроль функції нирок, а лікування слід починати з призначення мінімальних доз препаратів (табл. 16).

#### *Алгоритм призначення блокаторів РААС (ІАПФ і БРА) пацієнтам з ХСН і ризиком погіршення функції нирок:*

- Протипоказані при двосторонньому стенозі ниркових артерій, вагітності, анамнезі ангіоневротичного набряку
- Оцінити функціональний стан нирок (ШКФ) і рівень калію в сироватці крові
- Призначення блокаторів РААС вимагає особливої обережності, якщо рівень калію >5,0 ммоль/л, рівень креатиніну >221 мкмоль/л (>2,5 міліграм/дл) або ШКФ <30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> або САД <90 мм рт.ст.
- Починати лікування з мінімальних доз (табл. 16)
- Подвоєння дози слід проводити не раніше, ніж через 2 тижні при амбулаторному веденні пацієнтів; швидше збільшення дози можливе у хворих в стаціонарі при ретельному моніторингу стану хворого і функції нирок

- Слід прагнути до досягнення цільових або, принаймні, максимально переносимих доз препаратів (табл. 16)
- Контроль сироваткових рівнів сечовини, креатиніну, калію слід проводити через 1-2 тижні після початку терапії і через 1-2 тижні після останнього підвищення дози, після чого - 1 раз в 4 місяці
- *При погіршенні функції нирок або розвитку гіперкаліємії*  
При призначенні блокаторів РААС слід чекати деякого погіршення функції нирок і підвищення рівня калію; якщо зміни незначні і безсимптомні, ніяких змін терапії не потрібно
- Підвищення рівня креатиніну менш, ніж на 50% від початкового або до рівня <266 мкмоль/л (3 міліграми/дл), зниження ШКФ до 25 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, підвищення калію до ≤5,5 ммоль/л допустимо
- При підвищенні рівнів сечовини, креатиніну або калію слід оцінити можливість відміни нефротоксичних (передусім НПЗЗ, аміноглікозидів) і калійвмісних і калійзберігаючих препаратів, за відсутності ознак застою - зменшення дози діуретиків
- Якщо рівні креатиніну і калію перевищують вказані вище значення незважаючи на зміни в терапії, слід зменшити дозу блокатора РААС в 2 рази і оцінити рівні креатиніну і калію через 1-2 тижні
- При підвищенні рівня калію >5,5 ммоль/л, креатиніну більше, ніж на 100% або >310 мкмоль/л (3,5 міліграм/дл), зниженні ШКФ <20 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> блокатори РААС слід відмінити і направити пацієнта на консультацію до нефролога
- Рівні креатиніну і калію слід моніторувати до їх стабілізації

*Алгоритм призначення діуретиків пацієнтам з ХСН і ризиком погіршення функції нирок:*

- Оцінити функціональний стан нирок (ШКФ) і рівень калію в сироватці крові
- Призначення діуретиків вимагає особливої обережності, якщо рівень креатиніну >221 мкмоль/л (>2.5 міліграм/дл) або ШКФ <30 мл/хв/1.73 м<sup>2</sup>, оскільки може привести до погіршення функції нирок (чи не дати діуретичного ефекту)
- Комбінація з ІАПФ або БРА може привести до гіпотонії
- Комбінація з іншими діуретиками (петльові+тиазидні) підвищує ризик гіповолемії, гіпотонії, гіпокаліємії і погіршення функції нирок
- Комбінація з НПЗЗ зменшує діуретичний ефект
- Починати лікування з мінімальних доз (табл. 17)
- Контроль сироваткових рівнів сечовини, креатиніну, калію слід проводити через 1-2 тижні після початку терапії і після підвищення дози
- *При погіршенні функції нирок*  
Виключити гіповолемію/дегідратацію  
Відмінити нефротоксичні препарати  
Утриматися від призначення антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів  
При використанні комбінації петльового і тiazидного діуретика, відмінити тiazидний діуретик  
При необхідності - зменшити дозу ІАПФ/БРА

Таблиця 16

Дозування хвороба-модифікуючих препаратів при серцевій недостатності і після інфаркту міокарду з корекцією за ШКФ [74,75].

Препарат	Початкова доза (мг)	Цільова доза (мг)	Корекція дози (%) за ШКФ (мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> )		
			>50	10-50	<10
<b>ІАПФ</b>					
• Каптоприл	6.25 мг х 3 р/добу	50 мг х 3 р/добу	100	75	50
• Еналаприл	2.5 мг х 2 р/добу	10-20 мг х 2 р/добу	100	75-100	50
• Лізиноприл	2.5-5.0 мг/добу	20-35 мг/добу	100	50-75	25-50
• Раміприл	2.5 мг/добу	5 мг/добу	100	50-75	25-50
• Трандолаприл	0.5 мг/добу	4 мг/добу	100	50-100	50
<b>БРА</b>			Корекція дози не потрібна		
• Кандесартан	4-8 мг/добу	32 мг/добу			
• Валсартан	40 мг х 2 р/добу	160 мг х 2 р/добу			
• Лозартан	50 мг/добу	150 мг/добу			
<b>Бета-блокатори</b>					
• Бісопролол	1.25 мг/добу	10 мг/добу	100	75	50
• Карведілол	3.125 мг х 2 р/добу	25-50 мг х 2 р/добу	Корекція дози не потрібна		
• Метопролол (CR/XL)	12.5-25 мг/добу	200 мг/добу			
• Небіволол	1.25 мг/добу	10 мг/добу	100	100	50
<b>Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів</b>			Не показано при ШКФ <50 мл/хв/1.73 м <sup>2</sup>		
• Еплеренон	25 мг/добу	50 мг/добу			
• Спіронолактон	25 мг/добу	25-50 мг/добу	Не показано при ШКФ <30 мл/хв/1.73 м <sup>2</sup>		

*Алгоритм призначення антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) пацієнтам з ХСН і ризиком погіршення функції нирок:*

- Оцінити функціональний стан нирок (ШКФ) і рівень калію в сироватці крові
- Призначення АМР вимагає особливої обережності, якщо рівень калію >5.0 ммоль/л, рівень креатиніну >221 мкмоль/л (>2.5 міліграм/дл) або ШКФ <30 мл/хв/1.73 м<sup>2</sup>
- Починати лікування з мінімальних доз (табл. 16,17)



- Підвищення дози, якщо необхідно, слід починати через 4-8 тижнів від початку терапії
- Контроль сироваткових рівнів креатиніну і калію слід проводити через 1 і 4 тижні після початку терапії або підвищення дози, потім - на 8 і 12 тижню, через 6, 9 і 12 місяців, після чого - 1 раз в 4 місяці
- Якщо рівень калію  $>5.5$  ммоль/л, рівень креатиніну  $>221$  мкмоль/л ( $>2.5$  міліграм/дл) або ШКФ  $<30$  мл/хв/1.73 м<sup>2</sup>, слід зменшити дозу в 2 рази і контролювати рівні калію і креатиніну
- Слід уникати комбінації з калійвмісними і калійзберігаючими діуретиками (амілорід, триамтерен) і нефротоксичними препаратами (НПЗЗ); деякі замінники солі містять значну кількість калію
- Комбінація АМР одночасно з ІАПФ і БРА протипоказана
- При підвищенні рівня калію  $>6.0$  ммоль/л, креатиніну  $>310$  мкмоль/л (3.5 міліграм/дл), зниженні ШКФ  $<20$  мл/хв/1.73 м<sup>2</sup> препарат слід відмінити і направити пацієнта на консультацію до нефролога

Таблиця 17

Дозування діуретиків при гострій і хронічній серцевій недостатності (зі збереженою і зниженою фракцією викиду) з корекцією за ШКФ [74,75]

Препарат	Початкова доза (мг)		Цільова доза (мг)		Корекція дози (%) за ШКФ (мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> )		
					>50	10-50	<10
Петльові					Корекція дози не потрібна		
• Фуросемід	20-40 мг		40-240 мг				
• Буметанід	0.5-1.0 мг		1-5 мг				
• Торасемід	5-10 мг		10-20 мг				
Тіазидні					Не рекомендовано при ШКФ $<30$ мл/хв/1.73 м <sup>2</sup>		
• Гідрохлортиазид	25 мг		12.5-100 мг				
• Метолазон	2.5 мг		2.5-10 мг		Корекція дози не потрібна		
• Індапамід	2.5 мг		2.5-5 мг		Не ефективно при ШКФ $<10$ мл/хв/1.73 м <sup>2</sup>		
Калійзберігаючі	+ИАПФ/БРА	- ИАПФ/БРА	+ИАПФ/БРА	- ИАПФ/БРА	Не показано при ШКФ $<30$ мл/хв/1.73 м <sup>2</sup> / $<50$ мл/хв/1.73 м <sup>2</sup>		
	• Спіронолактон/еплеренон	12.5-25	50	50			
• Амілорид	2.5	5	5-10	10-20	100	50	0
• Триамтерен	25	50	100	200	Не рекомендовано при ШКФ $<50$ мл/хв/1.73 м <sup>2</sup>		

У третини хворих з гострою серцевою недостатністю (ГСН) і в 25-70% випадків гострої декомпенсації ХСН (ГДХСН) розвивається ГПН, поєднане ушкодження серця і нирок описується терміном гострий кардіоренальний синдром 1-го типу (ГКРС)[76].

Встановлено, що у хворих з ГДХСН розвиток ГПН асоціюється з тривалішою госпіталізацією і більшою частотою повторних госпіталізацій із приводу ХСН, прогресуванням ХХН, підвищенням ризику серцево-судинної і загальної смертності.

Порушення функції нирок лімітує призначення цієї популяції хворих блокаторів РААС і АМР, а наростаюча уремія і гіпергідратація можуть привести до необхідності проведення замісної терапії. Серед пацієнтів, починаючих лікування програмним гемодіалізом, 33% мають діагноз ХСН, смертність у цих пацієнтів значно вища, ніж у хворих з ГХНН без ознак ХСН. Проведення діалізу при важкій серцевій недостатності, особливо у літніх пацієнтів з наявністю інших супутніх захворювань, представляє складне завдання і не завжди приводить до поліпшення якості і збільшення тривалості життя.

### 5.5. Гострий коронарний синдром

Порушення функції нирок зустрічається у 30-40% пацієнтів з гострим коронарним синдромом (ГКС), а при кардіогенному шоці - у 70% пацієнтів [77]. Зниження ШКФ < 60 мл/хв є незалежним предиктором (OR 2.13, 95% CI 1.7-2.6) смерті від ГІМ, рецидиву ГІМ, розвитку серцевої недостатності, інсульту і кровотеч при ГКС як з підйомом сегменту ST (ГКСп ST), так і без підйому сегменту ST (ГКСбпST) і ГКС [78].

Результати об'єднаного аналізу реєстрів хворих з ГКС у рамках досліджень групи TIMI (TIMI 11A і B, TIMI 12, OPUS - TIMI 16 і TACTICS - TIMI18) свідчать про те, що зниження ШКФ асоційоване з підвищенням 30-денної (OR 1.19, 95% CI 1.12-1.27, p<0.001) і 6-місячної (OR 1.16, 95% CI 1.11-1.22, p<0.001) смертності [79].

Пацієнти з ГКС і ГІМ, функції нирок, що мають порушення, часто не отримують адекватну терапію [80,81], що пояснюється як відсутністю даних про клінічні дослідження в цій популяції, так і високим ризиком ускладнень, передусім кровотеч і подальшого погіршення функції нирок. Є дані, що у хворі ХНН часто розвиваються кровотечі внаслідок передозування антитромботичних препаратів, дози яких, при переважно нирковому шляху виведення, потребують корекції з урахуванням функціонального стану нирок (табл. 18)[82-84].

Зниження функції нирок призводить до несприятливих результатів процедур реваскуляризації міокарду. Інтраопераційна смертність при аортокоронарному шунтуванні (АКШ) у хворих із стійким погіршенням функції нирок зростає більш ніж в 7 разів. Вплив ШКФ на смертність хворих, що перенесли АКШ, залишається значущим і при тривалому (>15 років) спостереженні.

Таблиця 18

Початкові дози антитромботичних препаратів при ХХН [80] (ШКФ <60 мл/хв/1.73 м<sup>2</sup>)

Препарат	Рекомендації
Аспірин	Зміни дози не потрібно
Клопидогрель	Зміни дози не потрібно
Прасугрель	Зміни дози не потрібно. Немає досвіду застосування при ТХНН/діалізі
Трисагрелор	Зміни дози не потрібно. Немає досвіду застосування при ТХНН/діалізі
Еноксапарин	Не потрібно зміни болюсної дози. Після тромболілізу при ККр <30 мл/хв вводиться звичайна доза підшкірно 1 раз/добу
Нефракціонований гепарин	Не потрібно зміни болюсної дози.
Фондупарінукс	Зміни дози не потрібно. Немає досвіду застосування при ТХНН/діалізі
Бивалірудин	- При ШКФ 30-59 мл/хв початкову швидкість введення слід знизити до 1.4 міліграма/кг/годину. Болюсна доза не вимагає зміни - При ШКФ <30 мл/хв і у пацієнтів на діалізі протипоказаний
Абциксимаб	Рекомендації відсутні. Ретельна оцінка ризику кровотечі
Ептифібатид	- При ШКФ $\geq 30$ , але <50 мл/хв в/в болюсна доза - 180 мкг, потім безперервна інфузія в дозі 1.0 мкг/кг/хв - При ШКФ <30 мл/хв протипоказаний
Тирофібан	При ШКФ <30 мл/хв інфузійна доза знижується до 50%

Примітка: ТХНН - термінальна хронічна ниркова недостатність, ККр - кліренс креатиніну, ШКФ - швидкість клубочкової фільтрації, в/в - внутрішньовенне введення.

## 6. ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК

### 6.1. Визначення і методи виявлення прогресування ХХН

Необхідно оцінювати рівень ШКФ і альбумінурії не рідше за один раз на рік у пацієнтів з ХХН, частіше слід моніторувати функцію нирок у хворих з високим ризиком прогресування і в тих випадках, коли величини цих показників слід враховувати при призначенні терапії (табл. 19). При цьому слід мати на увазі, що невеликі зміни ШКФ зустрічаються досить часто і не завжди вказують на прогресуючий перебіг захворювання.

Прогрес ХХН визначається за наявності хоч би однієї з наступних ознак:

· Зниження рівня ШКФ на категорію або більше ( $\geq 90$  [C1]  $\rightarrow$  60-89 [C2]  $\rightarrow$  45-59 [C3 a]  $\rightarrow$  30-44 [C3 b]  $\rightarrow$  15-29 [C4]  $\rightarrow$  <15 [C5] мл/хв/1.73 м<sup>2</sup>). Безумовне зниження ШКФ визначається як зниження категорії ШКФ у поєднанні зі зниженням ШКФ не менше, чим на 25% від попереднього значення.

- Під швидким прогресуванням слід розуміти стабільне зниження ШКФ більше, ніж на 5 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>/рік (фізіологічне зниження ШКФ з віком складає близько 1 мл/хв/1.73 м<sup>2</sup>/рік)
- Чим частіше монітується рівень сироваткового Кр і чим довше період спостереження, тим вище вірогідність виявлення прогресування ХХН.

Таблиця 19

Моніторинг функції нирок за рівню ШКФ і альбумінурії [13].

				Альбумінурія*		
				A1	A2	A3
				Норма або незначно підвищена	Помірно підвищена	Значно підвищена
				<30 мг/г <3 мг/ммоль	30-300 мг/г 3-30 мг/ммоль	>300 мг/г >30 мг/ммоль
ШКФ (мл/хв/1.73 м <sup>2</sup> )	Стадія 1	Висока або оптимальна	≥90	1 при ХХН+	1	2
	Стадія 2	Незначно знижена	60-89	1 при ХХН+	1	2
	Стадія 3а	Помірно знижена	45-59	1	2	3
	Стадія 3б	Суттєво знижена	30-44	2	3	3
	Стадія 4	Різко знижена	15-29	3	3	4+
	Стадія 5	Ниркова недостатність	<15	4+	4+	4+

Коментарі: ШКФ - швидкість клубочкової фільтрації; забарвлення осередків: зелений - низький ризик (у відсутності ознак ушкодження нирок категорії ШКФ С1 або С2 не задовольняють критеріям ХХН), жовтий - середній ризик, помаранчевий - високий ризик, червоний - дуже високий ризик. Цифри в осередках вказують частоту контролю ШКФ і альбумінурії на рік.

\* - Альбумінурія - визначається відношення альбумін/креатинін в разовій (переважно уранішній) порції сечі, ШКФ - розраховується по формулі СКД - ЕРІ.

Пацієнтам з прогресуючим перебігом ХХН потрібна корекція терапії, що проводиться, а також додаткове обстеження для виявлення оборотних причин погіршення функції нирок. При необхідності показана консультація фахівця.

Хворі ХХН з швидкістю ШКФ >30 мл/хв/1.73 м<sup>2</sup> (категорії С1- 3) в більшості випадків повинні знаходитися під спостереженням сімейних лікарів, а спостереження нефролога показане усім хворим із ШКФ <30 мл/хв/1.73 м<sup>2</sup> (табл. 20).

## Алгоритм спостереження пацієнтів з ХХН [13].

				Альбумінурія		
				A1	A2	A3
				Норма або незначно підвищена	Помірно підвищена	Значно підвищена
				<30 мг/г <3 мг/ммоль	30-300 мг/г 3-30 мг/ммоль	>300 мг/г >30 мг/ммоль
ШКФ (мл/хв/1.73 м <sup>2</sup> )	Стадія 1	Висока або оптимальна	≥90		Нагляд сімейного лікаря	Консультація/ нагляд нефролога
	Стадія 2	Незначно знижена	60-89		Нагляд сімейного лікаря	Консультація/ нагляд нефролога
	Стадія 3а	Помірно знижена	45-59	Нагляд сімейного лікаря	Нагляд сімейного лікаря	Нагляд нефролога
	Стадія 3б	Суттєво знижена	30-44	Нагляд сімейного лікаря	Нагляд сімейного лікаря	Нагляд нефролога
	Стадія 4	Різко знижена	15-29	Консультація/ нагляд нефролога	Консультація/ нагляд нефролога	Нагляд нефролога
	Стадія 5	Ниркова недостатність	<15	Нагляд нефролога	Нагляд нефролога	Нагляд нефролога

Коментарі: ШКФ - швидкість клубочкової фільтрації; забарвлення осередків: зелений - низький ризик (у відсутності ознак ушкодження нирок категорії ШКФ С1 або С2 не задовольняють критеріям ХХН), жовтий - середній ризик, помаранчевий - високий ризик, червоний - дуже високий ризик. \*Альбумінурія - відношення альбумін/креатинін в разовій (переважно уранішньої) порції сечі, ШКФ - розраховується по формулі СКД - EPI.

*Консультація нефролога потрібна пацієнтам в наступних ситуаціях (1В):*

- Розвиток ГПН або підтвержене зниження ШКФ
- Постійна виражена альбумінурія (Ал/Кр>300 міліграм/г або 30 міліграм/моль або екскреція альбуміну з сечею >300 міліграм/доб)
- Прогресування ХХН
- Поява еритроцитарних циліндрів або еритроцитів >20 в полі зору в сечі
- ХХН і артеріальна гіпертензія, рефрактерна до терапії 4-а і більше антигіпертензивними препаратами
- Стійкі зміни рівня калію в сироватці крові
- Нефролітиаз з частою появою і/або великою кількістю конкрементів
- Спадкові захворювання нирок

Пацієнтів з прогресуючим перебігом ХХН і ризиком розвитку ТХНН впродовж року 10-20% і вище необхідно своєчасно направляти до нефролога для підготовки на початок замісної ниркової терапії, щоб зменшити число пізніх звернень (під пізнім зверненням слід розуміти звернення менш, ніж за рік до початку замісної ниркової терапії) (ІВ).

Стаціонарному лікуванню підлягають пацієнти: екстрено при розвитку гострої ниркової недостатності на тлі ХХН, планово при ХХН 1-3 стадії для лікування основного захворювання і проведення ренопротекції; у відділення хронічного гемодіалізу при ХХН 4-5 ст.

### 6.2. Профілактика прогресування ХХН

*Модифікація способу життя.* Пацієнтам з ХХН слід рекомендувати активний спосіб життя і фізичні навантаження з урахуванням наявних ССЗ і толерантності (принаймні 30 хв фізичних вправ 5 раз на тиждень), зниження ваги до оптимальних величин (ІМТ 20-25 кг/м<sup>2</sup>), і припинення куріння (ІD).

Усім хворим ХХН рекомендується консультація дієтолога, а також навчання у рамках освітніх програм відповідно до тяжкості захворювання і необхідності обмеження куховарської солі, фосфатів, калію і білку в раціоні (ІВ).

Рекомендується обмеження в дієті натрію для дорослих з ХХН до <90 ммоль (<2 г/добу), що відповідає 5 г куховарської солі, якщо немає протипоказань (ІС).

Рекомендується зниження змісту білку в їжі до 0.8 г/кг/добу як пацієнтам з ЦД (ІІС), так і без ЦД (ІІВ) і ШКФ <30 мл/хв/1.73 м<sup>2</sup> (категорія С4-С5), не бажана високобілкова дієта (рекомендований зміст білку в їжі 41.3 г/кг/добу) для пацієнтів з ризиком прогресування ХХН (ІІС).

### 6.3. Застосування медикаментозних препаратів і безпека при ХХН

Дозування лікарських препаратів у пацієнтів з ХХН слід коригувати з урахуванням рівня ШКФ (ІА), при необхідності точного дозування препарату із-за його високої токсичності або вузького терапевтичного вікна і в ситуаціях, коли використання розрахункових формул, що включають сироватковий Кр, протипоказано, рекомендується використовувати методи оцінки функції нирок, що базуються на визначенні концентрації цистатина С або кліренсу ШКФ (ІС).

Пацієнтам із ШКФ <60 мл/хв/1.73 м<sup>2</sup> (категорії ШКФ С3а-С5) з важкими інфекційними захворюваннями і високим ризиком розвитку ГПН показана тимчасова відміна потенційно нефротоксичних препаратів і препаратів з нирковим шляхом виведення, до яких відносяться блокатори РААС (ІАПФ, БРА, інгібітори альдостерону, прямі інгібітори реніну), діуретики, НПЗЗ, метформін, препарати літію, дигоксин та ін. (табл. 21). (ІС).

Таблиця 21

Особливості призначення медикаментозних препаратів хворим ХХН [13].

Препарати	Рекомендації по застосуванню
Антигіпертензивні/ кардіологічні Блокатори РААС (ІАПФ, БРА, антагоністи альдостерону,	<ul style="list-style-type: none"> <li>Уникати при підозрі на стеноз ниркової артерії</li> </ul>

прямі інгібітори реніну)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Починати з нижчих доз при ШКФ &lt;45 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup></li> <li>• Контроль ШКФ і калію сироватки крові через тиждень після початку терапії або збільшення дози</li> <li>• Тимчасова відміна при інтеркурентних захворюваннях, плановому в/в введенні рентгенконтрастних препаратів, підготовці до колоноскопії, перед великими оперативними втручаннями</li> <li>• Не відміняти при ШКФ &lt;30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, якщо немає протипоказань (нефропротективний ефект)</li> </ul>
• Дигоксин	• Зменшити дозу з урахуванням плазмових концентрацій
Знеболюючі · Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Уникати призначення при ШКФ &lt;30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup></li> <li>• Небажаний тривалий прийом при ШКФ &lt;60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup></li> <li>• Не застосовувати разом з препаратами літію</li> <li>• Уникати призначення на тлі прийому блокаторів РААС</li> </ul>
• Опіати	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Зменшити дозу при ШКФ &lt;60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup></li> <li>• Призначати з обережністю при ШКФ &lt;15 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup></li> </ul>
Антибіотики • Пеніцилін	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ризик кристалурії при ШКФ &lt;15 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> і призначенні високих доз</li> <li>• Бензилпеніцилін нейротоксичний при ШКФ &lt;15 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> і призначенні високих доз (максимально 6 г/добу)</li> </ul>
• Аміноглікозиди	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Зменшити дозу і/або збільшити інтервал між прийомами при ШКФ &lt;60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup></li> <li>• Контроль сироваткової концентрації</li> <li>• Уникати одночасного прийому ототоксичних препаратів (фуросемід)</li> </ul>
• Макроліди	• Зменшити дозу на 50% при ШКФ <30 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>
• Фторхіналони	• Зменшити дозу на 50% при ШКФ <15 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>
• Тетрацикліни	• Зменшити дозу при ШКФ <45 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> ; може посилити уремію

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Протигрибкові</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Уникати призначення амфотерицину при ШКФ &lt;60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup></li> <li>• Зменшити підтримуючу дозу флуконазолу на 50% при ШКФ &lt;45 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup></li> <li>• Зменшити дозу флуцитозину при ШКФ &lt;60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup></li> </ul>
<p>Гіпоглікемічні препарати</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Препарати сульфонилсечовини</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Уникати призначення препаратів з нирковим шляхом виведення (глибенкламід)</li> <li>• Дозу препаратів, які метаболізуються в печінці, можливо слід зменшити при ШКФ &lt;30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (гліклазид, гліквидон)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Інсулін</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Частково виводиться нирками, може виникнути необхідність в зниженні дози при ШКФ &lt;30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Метформин</li> </ul>	<p>Пропонується уникати призначення при ШКФ &lt;30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, але слід оцінити співвідношення ризик/користь при стабільній ШКФ</p>
<p>Ліпідознижуючі</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Статини</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Немає ознак токсичності при прийомі симвастатину 20 міліграм/добу або комбінації симвастатину 20 міліграм/езетимибу 10 міліграм/добу при ШКФ &lt;30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> і у пацієнтів на діалізі</li> <li>• У інших дослідженнях із статинами токсичність також була відсутня у пацієнтів із ШКФ &lt;15 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> і на діалізі</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Фенофібрат</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Підвищує креатинін сироватки ~ на 0,13 міліграм/дл (12 мкмоль/л)</li> </ul>
<p>Хіміотерапевтичні</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Цисплатин</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Зменшити дозу при ШКФ &lt;60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup></li> <li>• Уникати призначення при ШКФ &lt;30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup></li> <li>• Зменшити дозу</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Мелфалан</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Зменшити дозу при ШКФ &lt;60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Метотрексат</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• При можливості уникати призначення при ШКФ &lt;30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup></li> </ul>
<p>Антикоагулянти</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Низькомолекулярні гепарини</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Зменшити дозу на 50% при ШКФ &lt;30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup></li> <li>• Намагатися замінити на нефракційний гепарин або контролювати вміст анти-</li> </ul>



	фактору Ха у плазмі при високому ризику кровотеч
• Варфарин	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Підвищений ризик кровотеч при ШКФ &lt;30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup></li> <li>• Використовувати низькі дози та суворо контролювати МНО при ШКФ &lt;30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup></li> </ul>
Інші препарати • Літій	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нефротоксичний, може викликати канальцеву дисфункцію при тривалому прийомі навіть в терапевтичній дозі</li> <li>• Контроль ШКФ, електролітів, концентрації літію кожен місяць або частіше, якщо змінюється доза або стан пацієнта погіршується</li> <li>• Уникати одночасного прийому НПЗЗ</li> <li>• Гідратація при інтеркурентних захворюваннях</li> <li>• Оцінка співвідношення ризик/користь в особливих ситуаціях</li> </ul>

Усім пацієнтам, що приймають потенційно нефротоксичні препарати, незалежно від рівня ШКФ і наявності ХХН, необхідно проводити регулярний контроль рівня ШКФ, електролітів і сироваткової концентрації препарату (ІА).

Усім пацієнтам з ХХН слід роз'яснити неприпустимість прийому яких-небудь препаратів, у тому числі і біологічних добавок і трав, без попередньої консультації з лікарем (ІВ).

#### 6.4. Проведення візуалізуючих досліджень при ХХН

При вирішенні питання про необхідність проведення візуалізуючих досліджень із застосуванням рентгенконтрастних препаратів необхідно ретельно зважити діагностичну і терапевтичну цінність очікуваних результатів і ризик розвитку ГПН.

Дослідження з внутрішньовенним введенням йодвмісних рентгенконтрастних препаратів у пацієнтів із ШКФ <30мл/хв/1.73 м<sup>2</sup> (категорії ШКФ С3а-С5) повинні проводитися з урахуванням клінічних рекомендацій з ГПН [15]:

- Уникати застосування високоосмолярних препаратів (ІВ)
- Використовувати мінімально можливу дозу рентгенконтрастного препарату
- Відміна потенційно нефротоксичних препаратів до і після дослідження (ІС)
- Адекватна гідратація пацієнта з використанням фізіологічного розчину до, під час і після проведення дослідження (ІА)
- Оцінка ШКФ через 48-96 годин після дослідження (ІС)

Застосування гадоліній-вмісних контрастних препаратів при ШКФ <15мл/хв/1.73 м<sup>2</sup> (категорія ШКФ С5) не рекомендується і допустимо тільки при неможливості замінити його іншими методами дослідження (ІВ). Для пацієнтів із

ШКФ <30мл/хв/1.73 м2 (категорії ШКФ С4-С5) рекомендується використовувати гадолінієві препарати на основі макроциклічних хелатних комплексів (ІІВ).

Пацієнти з ХХН входять до групи високого ризику розвитку ГПН (ІА) і вимагають особливої обережності при проведенні досліджень і призначенні препаратів, які можуть викликати погіршення функції нирок.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Основи нефрології / За ред. проф. М.О.Колесника // Довідник лікаря «Нефролог». – К.: ТОВ «Доктор-Медіа», 2010. – 380 с.
2. WHO-FIC Network at the annual meeting in Trieste, October 2007. <http://www.who.int/classifications/icd/ICD-10%20Updates%202007.pdf>
3. Ronco C, McCullough P, Anker S. et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *Eur Heart J* 2010; 31:703-711.
4. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC et al, Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375(9731):2073-81.
5. Whaley-Connell AT, Tamura MK, Claudine T. Jurkovitz CT et al. Advances in CKD Detection and Determination of Prognosis: Executive Summary of the National Kidney Foundation–Kidney Early Evaluation Program (KEEP) 2012 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis.* 2013;61(4)(suppl 2):S1-S3.
6. Whaley-Connell AT, Vassalotti JA, Collins AJ et al. National Kidney Foundation’s Kidney Early Evaluation Program (KEEP) Annual Data Report 2011: Executive Summary. *Am J Kidney Dis.* 2012;59(3)(suppl 2):S1-S4.
7. Bakris GL, Serafidis PA, Weir MR et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375: 1173-1181.
8. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJV et al. Cardiorenal endpoints in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2204-2213.
9. Baigent C, Landray MJ, Reith C et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011;377(9784):2181-92.
10. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
11. Haller H, Ito S, Izzo JL Jr et al. ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011;364:907-917.
12. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med.* 2012 Dec 13; 367(24):2296-304.
13. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int (Suppl.)* 2013; 3: 1-150.
14. Рабочая группа Научного общества нефрологов России. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные положения, определение, диа-

- гностика, скрининг, подходы к профилактике и лечению. <http://journal.nephrolog.ru/ckd/>
15. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int. (Suppl.)* 2012; 2: 1-138.
  16. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension *Eur Heart J* 2013; 34: 2159–2219. doi:10.1093/eurheartj/ehs151.
  17. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) *Eur Heart J* 2012;33,1635-1701.
  18. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2011;32:1769-1818.
  19. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. V пересмотр. Москва, 2012 г. <http://cardioline.ru/uploads/Full%20Guidelines.pdf>
  20. Roghi A, Savonitto S, Cavallini C, et al. Impact of acute renal failure following percutaneous coronary intervention on long-term mortality. *J Cardiovasc Med* 2008;9:375-81.
  21. Lassnigg A, Schmid ER, Hiesmayr M, et al. Impact of minimal increases in serum creatinine on outcome in patients after cardiothoracic surgery: do we have to revise current definitions of acute renal failure? *Crit Care Med* 2008;36:1129-37.
  22. Bagshaw SM, Lapinsky S, Dial S et al. Acute kidney injury in septic shock: clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy. *Intensive Care Med* 2009;35:871–881.
  23. Oppert M, Engel C, Brunkhorst FM et al. Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock—a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:904–909.
  24. Ammann P, Maggiorini M, Bertel O, et al. Troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients without acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41: 2004–2009.
  25. Latchamsetty R, Fang J, Kline-Rogers E. et al. Prognostic Value of Transient and Sustained Increase in In-Hospital Creatinine on Outcomes of Patients Admitted With Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol.* 2007;99(7):939-42.
  26. Jose P, Skali H, Anavekar N. et al. Increase in Creatinine and Cardiovascular Risk in Patients with Systolic Dysfunction after Myocardial Infarction. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17: 2886-91.
  27. Gottlieb SS, Abraham W, Butler J et al. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. *J Card Fail.* 2002;8:136-141.
  28. Krumholz HM, Chen YT, Vaccarino V et al. Correlates and impact on outcomes of worsening renal function in patients  $\geq 65$  years of age with heart failure. *Am J Card.* 2000;85:1110-13.
  29. Cowie MR, Komajda M, Murray-Thomas T et al. Prevalence and impact of worsening renal function in patients hospitalized with decompensated heart failure: results of the prospective outcomes study in heart failure (POSH). *EJH* 2006;27:1216-22.
  30. Smith GL, Vaccarino V, Kosiborod M et al. Worsening renal function: What is a clinically meaningful change in creatinine during hospitalization with heart failure? *J Card Fail.* 2003;9:13-25.

31. Ronco C, Bellomo R, McCullough PA. *Cardiorenal Syndromes in Critical Care. Contrib Nephrol.* 2010; Basel, Karger, 2010, vol 165.
32. Forman DE, Butler J, Wang Y et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:61-7.
33. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 2006;113:671-8.
34. van der Velde M, Matsushita K, Coresh J et al, Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int* 2011;79(12):1341-52.
35. Levey AS, de Jong PE, Coresh J et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011; 80(1):17-28.
36. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Tonelli M; Interdisciplinary Chronic Disease Collaboration/ A Decade After the KDOQI CKD Guidelines: A Perspective From Canada. *Am J Kidney Dis.* 2012 Nov;60(5):723-4. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.08.026.
37. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-12.
38. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-1305.
39. Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H et al. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Jan 1;41(1):47-55.
40. Foley R, Murray A, Li S. et al. Chronic Kidney Disease and the Risk for Cardiovascular Disease, Renal Replacement, and Death in the United States Medicare Population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 489-495.
41. Prevalence of low glomerular filtration rate in nondiabetic Americans: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) *J Am Soc Nephrol* 2002;13(5):1338-1349.
42. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:1285-1295.
43. Collins AJ, Vassalotti JA, Wang C. et al. Who should be targeted for CKD screening? Impact of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis.* 2009; 53(3 Suppl 3): 71-7.
44. Herzog C. Kidney disease in cardiology. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23(8): 42-46.
45. McCullough PA, Li S, Jurkovitz CT. et al. CKD and cardiovascular disease in screened high-risk volunteer and general populations: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004.// *Am J Kidney Dis.* 2008; 51 (4 Suppl 2): – 38-45.
46. Middleton RJ, Foley RN, Hegarty J et al. The unrecognized prevalence of chronic kidney disease in diabetes. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21: 88-92.

47. Segura J, Garcia-Donair J, Praga M. et al. Chronic kidney disease as a situation of high added risk in hypertensive patients.// *J Am Soc Nephrol.* – 2006. – V. 17. Suppl 2. – P. 136-140.
48. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;45(Suppl 3): S1-153.
49. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G et al. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis: results of the HEMO study. *Kidney Int* 2004;65:2380-90.
50. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2007;28,1462-1536.
51. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2008; 359: 2417-2428.
52. Patel A, MacMahon S, Chalmers J. et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370: 829 – 840.
53. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJV et al. Cardiorenal endpoints in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2204-2213.
54. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-1559.
55. Okin PM, Devereux RB, Jern S et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA* 2004;292: 2343–2349.
56. Devereux RB, Wachtell K, Gerds E et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA* 2004;292:2350–2356.
57. Okin PM, Oikarinen L, Viitasalo M et al. Prognostic value of changes in the electrocardiographic strain pattern during antihypertensive treatment: the Losartan Intervention for End-Point Reduction in Hypertension Study (LIFE). *Circulation* 2009;119: 1883–1891.
58. Olsen MH, Wachtell K, Ibsen H et al. Reductions in albuminuria and in electrocardiographic left ventricular hypertrophy independently improve prognosis in hypertension: the LIFE study. *J Hypertens* 2006;24:775–781.
59. Schmieder RE, Mann JF, Schumacher H et al. Changes in albuminuria predict mortality and morbidity in patients with vascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1353–1364.
60. Jardine MJ, Ninomiya T, Perkovic V et al. Aspirin is beneficial in hypertensive patients with chronic kidney disease: a post-hoc subgroup analysis of a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:956–965.
61. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика", 2011; 10 (6). Приложение 2.
62. Baigent C, Landray MJ, Reith C. et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 2181 – 2192.
63. Wilson P, D'Agostino Rb, Parise H et al. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005; 112: 3066-3072.

64. Кобалава Ж.Д., Моисеев В.С. Концепция кардиоренальных и метаболических соотношений в современной профилактической кардиологии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 4: 4-7.
65. Despres J.-P. Abdominal obesity: the most prevalent cause of the metabolic syndrome and related cardiometabolic risk. *Eur Heart J*. 2006; 8 (suppl. B): 4-12.
66. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. The effects of diabetes on the risks of major cardiovascular diseases and death in the Asia-Pacific region. *Diabetes Care* 2003; 26: 360-366.
67. Foley R, Murray A, Li S. et al. Chronic Kidney Disease and the Risk for Cardiovascular Disease, Renal Replacement, and Death in the United States Medicare Population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16: 489-495.
68. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В. 6-й вып. М., 2013.
69. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update. *Am J Kidney Dis*. 2012;60(5):850-886.
70. Мухин Н.А., Балкаров И.М., Моисеев В.С. и др. Хронические прогрессирующие нефропатии и образ жизни современного человека. *Тер.арх.* 2004; 9: 5-10.
71. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Толкачева В.В., Мильто А.С. Мочевая кислота - ключевой компонент кардиоренометаболического континуума. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 4: 95-100.
72. Adams KF, Fonarow GC, Emerman CL, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the acute decompensated heart failure national registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005;149:209-16.
73. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF registry. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:768-77.
74. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J*. 2012; 33: 1787–1847.
75. Munar MY, Singh H. Drug Dosing Adjustments in Patients with Chronic Kidney Disease. *Am Fam Phys* 2007; 75(10): 1487-1496.
76. Smith G.L., Vaccarino V., Kosiborod M. et al. Worsening renal function: What is a clinically meaningful change in creatinine during hospitalization with heart failure? *J Card Fail*. 2003;9:13–25.
77. Mielniczuk LM, Pfeffer MA, Lewis EF et al. Estimated glomerular filtration rate, inflammation, and cardiovascular events after an acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2008;155: 725–731.
78. Mielniczuk LM, Pfeffer MA, Lewis EF et al. Estimated glomerular filtration rate, inflammation, and cardiovascular events after an acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2008;155: 725–731.
79. Gibson CM, Dumaine RL, Gelfand EV. Et al: Association of glomerular filtration rate on presentation with subsequent mortality in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: Observations in 13,307 patients in five TIMI trials. *Eur Heart J* 2004; 25(22): 1998–2005.
80. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33: 2569–2619.

81. Szummer K, Lundman P, Jacobson SH et al. Relation between renal function, presentation, use of therapies and in-hospital complications in acute coronary syndrome: data from the SWEDEHEART register. *J Intern Med* 2010; 268:40–49.
82. Fox KA, Bassand JP, Mehta SR et al/Influence of renal function on the efficacy and safety of fondaparinux relative to enoxaparin in non ST-segmentelevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med* 2007;147:304–310.
83. James S, Budaj A, Aylward P et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2010;122:1056–1067.
84. Alexander KP, Chen AY, Roe MT et al. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA* 2005;294:3108–3116.