

© Д.С. Садовская, К.А. Вишнеvский, И.Н. Конакова, Н.В. Бакулина, 2022
УДК 616.61-036.12-03 : 616.1

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-50-65

ТЕМПЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК НА ПОЗДНИХ СТАДИЯХ И ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ УРЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Дарья Сергеевна Садовская¹✉, Константин Александрович Вишнеvский²,
Ирина Николаевна Конакова³, Наталья Валерьевна Бакулина⁴

^{1,2,4} Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;

^{2,3} Городская Мариинская больница, Санкт-Петербург, Россия

¹ dssadovskaya@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-1903-2630>

² vishnevskii2022@mail.ru. <https://orcid.org/0000/0001-69454711>

³ inkonakova@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4564-5809>

⁴ nv_bakulina@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Сложившаяся практика ведения пациентов с поздними стадиями ХБП не является оптимальной, поскольку приводит к риску экстренного старта диализа с неблагоприятным прогнозом, не использует все возможности нефропротективной терапии и не обеспечивает оптимальную коррекцию важнейших уреemических синдромов перед началом диализа, что ухудшает перспективу долгосрочного пациент-ориентированного лечения диализом. **ЦЕЛЬ:** полученная характеристика стандартной практики позволит в проспективном исследовании в тщательно сопоставленных группах оценить значимость компонентов предлагаемой программы интенсивного ведения пациентов с продвинутыми стадиями хронической болезни почек в «центре переходного периода». **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Группа регулярного (не менее 6 визитов в год) наблюдения в 540 человек с исходной ХБПЗБ ретроспективно сформирована из базы данных Городского нефрологического центра, включавшей на начало исследования 7696 пациентов с ХБПЗ и выше, и прослежена до потребности в заместительной почечной терапии или смерти. В рамках наблюдения пациенты проходили регулярное клинико-лабораторное исследование и получали нефропротективную терапию, которые фиксировались в базе данных. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Описана динамика ускоряющегося снижения рСКФ (по CKD-EPICr) от $-2,76$ ($-3,26$ – $-2,36$) к $-4,34$ ($-5,01$ – $-3,46$) и $-6,01$ ($-7,11$ – $-5,23$) мл/мин/1,73м²/год для стадий ХБПЗБ→ХБП4→ХБП5 параллельно с динамикой уровней в крови гемоглобина (и железа), фосфатов (и кальция), альбумина, а также протеинурии – факторов, оказавшихся значимыми в модели множественной регрессии с зависимой переменной – темп снижения рСКФ (значимость модели $F=2,864$; $p=0,015$). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Полученное детальное описание прогрессирования ХБП в типичной региональной популяции в условиях стандартного ведения позволит сформировать группу из когорты регулярного наблюдения в нефроцентре, тщательно сопоставленную с группой интенсивного ведения в прообразе центра переходного периода на базе крупного стационарного диализного центра для оценки значимости компонентов предлагаемой программы контроля и вмешательств.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, расчетная скорость клубочковой фильтрации, темп прогрессирования ХБП

Для цитирования: Садовская Д.С., Вишнеvский К.А., Конакова И.Н., Бакулина Н.В. Темпы прогрессирования хронической болезни почек на поздних стадиях и динамика параметров уреemического синдрома. *Нефрология* 2022;26(4):50-65. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-50-65

THE RATE OF CHRONIC KIDNEY DISEASE PROGRESSION IN ADVANCED STAGES AND THE DYNAMICS OF THE UREMIC SYNDROME PARAMETERS

Daria S. Sadovskaya¹, Konstantin A. Vishnevskii², Irina N. Konakova³,
Natalia V. Bakulina⁴

^{1,2,4} I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University, Saint Petersburg, Russia.

^{2,3} City Mariinsky Hospital, Saint Petersburg, Russia

¹ dssadovskaya@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-1903-2630>

² vishnevskii2022@mail.ru. <https://orcid.org/0000/0001-69454711>

³ inkonakova@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4564-5809>

⁴ nv_bakulina@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>

ABSTRACT

Background. The current practice of patients with advanced CKD stages management is not optimal, as it leads to the risk of an emergency dialysis start with an unfavorable prognosis, does not utilize all the possibilities of nephroprotective therapy and does not provide optimal correction of the most important uremic syndromes before starting dialysis, which worsens the per-

spectives of long-term patient-oriented dialysis treatment. *THE AIM*. The obtained features of the standard practice will provide the possibility to assemble group carefully matched with intensive management group to compare outcomes in future prospective study and to assess the significance of the proposed program components of the intensive management of patients with advanced stages of chronic kidney disease in the "transition center". *PATIENTS AND METHODS*. A group with regular (at least 6 visits per year) follow-up of 540 patients with baseline CKD3B was retrospectively formed from the city nephrology center database (which included 7696 patients with CKD3 and higher) and was traced to the need for renal replacement therapy or to death. As part of the follow-up, patients underwent regular clinical and laboratory evaluation and received nephroprotective therapy, which were recorded in the database. *RESULTS*. The dynamics of an accelerating decrease in eGFR (according to CKD-EPICr) from median of -2.76 (-3.26 – -2.36) to -4.34 (-5.01 – -3.46) and further to -6.01 (-7.11 – -5.23) ml/min/1.73 m²/year for the stages of CKD3B→CKD4→CKD5 in parallel with the dynamics of blood levels of hemoglobin (and iron), phosphate (and calcium), albumin, as well as proteinuria is described – factors that turned out to be significant in the multiple regression model with a dependent variable – the rate of eGFR reduction (the significance of the model $F=2.864$; $p=0.015$). *CONCLUSION*. The obtained detailed description of the progression of CKD in a typical regional population under standard management conditions will provide the possibility to form a group from a cohort of regular monitoring in a nephrocenter, carefully compared with an intensive management group in the prototype of a transition center based on a large inpatient dialysis center to assess the significance of the components of the proposed control and interventions program.

Keywords: chronic kidney disease, estimated glomerular filtration rate, CKD progression rate

For citation: Sadovskaya D.S., Vishnevskii K.A., Konakova I.N., Bakulina N.V. The rate of chronic kidney disease progression in advanced stages and the dynamics of the uremic syndrome parameters. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(4):50-65 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-50-65

ВВЕДЕНИЕ

Сложившаяся практика ведения пациентов с поздними стадиями ХБП не является оптимальной. Она приводит к риску экстренного старта диализа, доля которого практически не снижается в последние годы как у нас в стране [1], так и во многих странах мира [2]. Не используются все возможности нефропротективной терапии [3–6] для того, чтобы отсрочить потребность в заместительной почечной терапии, но не ограничиваясь только этой целью [7]. Не обеспечивается оптимальная коррекция важнейших уремических синдромов перед началом диализа, что ухудшает перспективу долгосрочного пациент-ориентированного лечения [8, 9].

Целью настоящей работы определена подготовка на основе характеристики стандартной практики нефрологической помощи пациентам с поздними стадиями хронической болезни почек в крупном мегаполисе параметров для создания тщательно сопоставленных групп проспективного исследования по реализации и оценке программы интенсивного ведения пациентов с поздними стадиями ХБП.

Оптимальным подтверждением эффективности диагностических и лечебных вмешательств является достижение твердых конечных точек (смерть, потребность в заместительной почечной терапии, ЗПТ), большие сердечно-сосудистые события), но и суррогатные конечные точки необходимы для оценки эффективности лечения на различных стадиях ХБП. Оценка влияния медицинских вмешательств на темп снижения СКФ, которое приводит к почечной недостаточности, может быть одним из надежных и преимущественных способов более раннего подтверждения выгод от предлагаемых методов лечения, чем ожидание достижения

твердых конечных точек, таких как смерть, начало заместительной почечной терапии, возникновение значимых сердечно-сосудистых событий. До некоторых пор существовали сомнения в возможности использования наклона графика СКФ или разницы между изменениями СКФ между группами лечения за период наблюдения, в качестве конечной точки в исследованиях по ХБП: небольшое влияние лечения на СКФ может не транслироваться в значимые клинические преимущества. В 2019 году, используя байесовский индивидуальный мета-анализ 47 исследований, включавший 60 620 участников, L.A. Inker et al. [10] подтвердили, что влияние лечения на снижение СКФ от исходного уровня и от 3-месячного наблюдения на 0,5–1,0 мл/мин/1,73 м²/год хорошо предсказывает преимущества в отношении клинически значимых конечных точек, таких как как удвоение сывороточного креатинина, достижение СКФ <15 мл/мин/1,73 м² или потребность в заместительной почечной терапии, ранее обозначаемое как конечная стадия болезни почек или терминальная ХПН (Международное общество нефрологов настойчиво предлагает отказаться от этих терминов, как когнитивно и эмоционально тяжелых для пациентов [11]). Наклон СКФ может играть полезную роль в качестве суррогатной конечной точки для прогрессирования ХБП в клинических испытаниях или наблюдательных исследованиях. В то же время, пациенты старшего возраста с медленным прогрессированием (< 20 % снижения СКФ за год), по данным национальных и крупных региональных регистров, имеют низкие шансы достичь потребности в ЗПТ (7, 13 и 25 % для ХБП 3Б, 4 и 5 соответственно) [12], в том числе, из-за конкурирующих рисков смерти. Соответственно подходы к ведению таких пациентов долж-

ны быть различными [13]. Напротив, «прогрессоры» имеют не только высокие шансы достичь потребности в диализе, но и возрастающие риски сердечно-сосудистых событий, которые наиболее высоки при снижении СКФ до <30 мл/мин/1,73 м². Несмотря на невысокую распространённость ХБП4+ ($<0,5\%$ населения), эта популяция должна бы требовать к себе значительного внимания, если бы была выявлена [14].

Предложив раннее наблюдение нефрологом пациентов со сниженной функцией почек в качестве национальных рекомендаций, Канадское общество нефрологов в 1999 году было вынуждено в то время признать отсутствие подтверждений своим тезисам, которые были приняты экспертным консенсусом [15].

Представляя в конце 1990-х годов «Европейскую перспективу» «здорового» начала хронического диализа, W. Van Biesen et al. [16] обозначили два важных немедицинских фактора, влияющих на исход лечения пациентов с терминальной почечной недостаточностью (тПН): позднее направление и структура системы здравоохранения. В европейском исследовании 30% пациентов были направлены к нефрологу менее чем за 1 мес до начала заместительной почечной терапии (ЗПТ). Это повлияло на выбор метода лечения, поскольку 78% поздних vs 51% ранних обращений в 14 европейских центрах привели к старту ЗПТ с гемодиализа. Госпитализация в начале ЗПТ была более длительной при поздних обращениях (28 vs 15 дней). Было больше пациентов без антигипертензивных средств. Выражалась надежда, что более раннее начало диализа снизит повышенную коморбидность и смертность, которые наблюдаются в первые месяцы у диализных пациентов. Наблюдалась высокая вариабельность между отдельными центрами, даже в пределах одной и той же страны. Более подробные исследования в европейских центрах показали, что пациенты с поздними обращениями чаще начинали с гемодиализа (а не с перитонеального диализа – ПД), имели значительно большую коморбидность и смертность в первый год диализа и реже получали трансплантацию. Из этих результатов также можно сделать вывод, что позднее направление имеет важные экономические последствия, приводящие к увеличению затрат из-за более длительного времени первичной госпитализации, отсутствия выбора более дешевой формы – ПД и более низких показателей трансплантации при поздних обращениях.

Систематический обзор Cochrane (2014) [17] по результатам раннего или позднего обращения к нефрологу не выявил рандомизированных кли-

нических исследований (РКИ) или квази-РКИ по данному вопросу. Поиск литературы после публикации данного обзора не изменил этого вывода. Включенные исследования определяли «раннее направление» как первую консультацию нефролога за один–шесть месяцев до начала диализа. В 40 продолжительных когортных исследованиях, в которых были представлены данные о 63 887 участниках; 68% были направлены к нефрологу рано, а 32% – поздно. В чем состояла эта консультация нефролога, не было определено детально в большинстве публикаций. При раннем обращении риск смерти был на 34–39% ниже для сроков наблюдения от трех месяцев до пяти лет. Первоначальная госпитализация при раннем направлении была на 9 дней короче. Пациенты, направленные раньше, с большей на 74% вероятностью начнут ЗПТ с перитонеального диализа и с меньшей на 53% вероятностью получали временный сосудистый доступ. Пациенты, направленные на раннее лечение, с большей вероятностью получали постоянный сосудистый доступ (ОР 3,22, 95% ДИ 2,92–3,55; $p = 97\%$). Систолическое артериальное давление (АД) при раннем обращении было на 3 мм рт. ст. ниже, а диастолическое АД – на 1,6 мм рт. ст. Распространенность диабета, ишемической болезни сердца, заболеваний периферических сосудов, застойной сердечной недостаточности, хронической обструктивной болезни легких, цереброваскулярных заболеваний не различалась и, таким образом, не могла объяснять различий в результатах. В Германии в когорте 4727 новых диализных пациентов из базы данных ОМС раннее (за 6 мес) обращение к нефрологу в три раза повышало шанс на старт ЗПТ с ПД [18].

Международное общество нефрологов в рамках специальной инициативы декларировало, что целями наблюдения за ХБП должны быть выявление, профилактика и лечение осложнений, связанных с ХБП, таких как анемия, ацидоз и метаболические нарушения; планирование и подготовка к ЗПТ; психосоциальная поддержка и оказание паллиативной помощи [19–21]. К сожалению, реализация этой декларации далека от осуществления как в нашей стране, так и в большинстве регионов мира [22]. Сложным пациентам, таким как пациенты с ХБП на поздних стадиях, трудно обеспечить специализированную помощь в традиционной амбулаторной сети. Стандартные диализные центры (в абсолютном большинстве – амбулаторные, часто не связанные с каким-либо многопрофильным медицинским учреждением) не имеют материальных и трудовых ресурсов для ведения этой работы. Вместо этого пациентов можно вести в специализированных кли-

никах переходного периода, где основное внимание уделяется более целостному подходу и подготовке пациента к ЗПТ. Сегодня также наблюдается тенденция к вовлечению пациентов и более глубокое понимание того, что «универсальный подход» не обязательно является лучшим. Перспективам улучшения прогноза у пациентов с ХБП4–5 посвящена была отдельная Согласительная конференция KDIGO [23]. Риски потребности в ЗПТ, развития сердечно-сосудистой патологии (ССП) и смерти (табл. 1) оценены в мета-анализе 28 когорт пациентов с общим числом более 185 тысяч человек [14].

Ранее в качестве основного критерия эффективности работы «клиники низкой СКФ» рассматривалась стабилизация остаточной функции почек, и лишь в качестве дополнения учитывается коррекция основных уремических синдромов, что достигается благодаря комплексному подходу, проводимому в условиях организованной клиники, существующей физически или функционально.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В крупном диализном центре с 2018 года по специально разрабатываемой программе ведется группа пациентов интенсивного наблюдения с прогрессирующей хронической болезнью почек (ХБП) поздних стадий. На стадиях ХБП 3Б÷5 по-прежнему актуальные задачи по нефропротективной терапии сочетаются и в определенных вопросах начинают противоречить задачам по подготов-

ке к плановому началу заместительной почечной терапии. Для оценки эффективности проводимых в рамках интенсивного наблюдения лечебных и профилактических мероприятий планируется сравнить твердые и суррогатные исходы в лечебной группе с таковыми в тщательно сопоставленной по демографическим и клинико-лабораторным показателям группой стандартного ведения пациентов в городском нефрологическом центре.

Настоящая работа представляет общую характеристику сложившейся плановой работы нефроцентра в крупном мегаполисе, а также описывает группу из 540 пациентов с исходной ХБПЗБ, в отношении которых имеется информация о визитах в нефроцентр с частотой в среднем не менее 6 раз в год, и наблюдение которых продолжено до направления пациента в диализный центр для начала заместительной почечной терапии, до смерти пациента или окончания исследования. Эта когорта с детально собранной информацией о прогрессировании ХБП послужит источником формирования контрольной группы, сопоставляемой с лечебной группой интенсивного наблюдения. Средний уровень расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) по формуле СКД-EPI при последнем преддиализном визите в нефроцентр составил 9 ± 2 мл/мин/1,73 м².

Визит пациента в нефроцентр включает клиническую оценку выраженности синдромов поздних стадий ХБП (артериальной гипертензии, анемии, сердечной недостаточности, белково-энергетической недостаточности, минеральных и костных нарушений при ХБП), стандартную лабораторную оценку синдромов ХБП (гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, мочевины, креатинин [с расчетом рСКФ по СКД-EPI], калий, натрий, кальций, неорганические фосфаты, мочевая кислота); ежегодно (и чаще при необходимости) оценивались уровни паратгормона, ферритина, липидограмма.

Статистический анализ полученных результатов осуществляли с помощью программы «SPSS Statistics v.21.0» («SPSS Inc IBM Company», США). Центральные тенденции описывали при помощи средней арифметической и стандартного отклонения ($M \pm SD$ при нормальном распределении) или медианой и интерквартильным размахом (Me ; $Q1 \div Q3$ при распределении, отличающемся от нормального). Категориальные величины представлены долями и

Таблица 1 / Table 1

Риски потребности в ЗПТ, развития сердечно-сосудистой патологии и смерти по данным мета-анализа среди 185 тысяч пациентов из 28 когорт

Risks of the need for RRT, the development of cardiovascular disease and death according to meta-analysis among 185 thousand patients from 28 cohorts

Факторы	Отношение рисков (95% ДИ)		
	ЗПТ	ССП	Смерть
Возраст, на 10 лет	0,74 (0,69–0,80)	1,30 (1,18–1,44)	1,68 (1,61–1,76)
Мужской пол	1,44 (1,34–1,55)	1,14 (1,08–1,21)	1,14 (1,08–1,21)
Черная раса	1,49 (1,29–1,72)	1,02 (0,85–1,23)	0,93 (0,82–1,05)
ССП в анамнезе	0,91 (0,82–1,02)	2,57 (2,27–2,92)	1,27 (1,18–1,36)
Курение	1,02 (0,93–1,11)	1,07 (0,99–1,16)	1,37 (1,25–1,50)
сАД < 140, на 20 мм рт. ст.	1,25 (1,10–1,41)	0,90 (0,85–0,95)	0,84 (0,81–0,88)
сАД ≥ 140, на 20 мм рт. ст.	1,17 (1,10–1,24)	1,09 (1,04–1,15)	1,02 (0,97–1,07)
Сахарный диабет	1,30 (1,14–1,47)	1,41 (1,30–1,53)	1,12 (1,03–1,22)
рСКФ, снижение на мл/мин/1,73 м ²	1,73 (1,58–1,90)	1,07 (1,05–1,10)	1,12 (1,09–1,15)
ОАК, рост в 2 раза	1,26 (1,21–1,31)	1,05 (1,04–1,07)	1,04 (1,02–1,05)
ССП, новая*	2,28 (2,02–2,57)		2,87 (2,57–3,20)
Старт ЗПТ*		1,39 (1,15–1,68)	2,07 (1,80–2,38)

* Зависимая от времени переменная; сАД – систолическое артериальное давление; ОАК – отношение альбумина в моче к креатинину; ССП – сердечно-сосудистая патология

частотами. Сравнение долей проводили при помощи критерия хи-квадрат. С помощью t-критерия для парных и независимых выборок оценивали статистическую значимость различий значений показателей до и после периода наблюдения или между группами соответственно. Статистическую значимость регрессионных моделей с одной или несколькими переменными в целом оценивали по критерию Фишера. Натуральные коэффициенты регрессии оценивали по t-критерию, приведены с указанием 95% доверительного интервала (95% ДИ).

Темп снижения рСКФ и тренды других показателей рассчитывали для каждого пациента по всем имеющимся временным точкам. Таким образом, динамика СКФ или иного параметра отражала усредненную скорость изменения за время наблюдения, а не разницу между значениями в крайних временных точках, и не зависела от интервалов между визитами. Для оценки динамики рСКФ использованы данные наблюдения пациентов с числом визитов не менее пяти. Тренды показателей (в перерасчете на годовые) рассчитывали по методу наименьших квадратов, в случае нелинейности динамики использовали модели с логарифмической и степенной функцией, избирая наиболее адекватные из них по коэффициенту детерминации (R^2). Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика пациентов в регистре (от ХБПЗ)

К началу исследования в базе данных нефроцентра Санкт-Петербурга насчитывалось 7696 пациентов, из которых продолжали наблюдение 3279 пациентов (42,6%), на заместительную почечную терапию (диализ) были направлены 1908 пациентов (24,8%), умерли за время наблюдения 1720 пациентов (22,3%), выбыли из-под наблюдения по разным причинам (отъезд из города, восстановление функции почек, отказ от дальнейшего наблюдения) – 789 пациентов (10,3%).

Среди общей группы пациентов 19,6% страдали хроническим гломерулонефритом (возраст 48 ± 15 лет), 24,5% – интерстициальными болезнями почек (60 ± 13 лет); у 14,5% в качестве причины ХБП рассматривалась диабетическая нефропатия (57 ± 13 лет), у 21,0% – артериальная гипертензия и другие сердечно-сосудистые болезни (55 ± 13 лет); у 6,7% были диагностированы системные заболевания (55 ± 13 лет), у 6,2% – поликистоз почек (50 ± 11 лет), у 1,0% – амилоидоз почек (59 ± 12 лет); различные другие заболевания и состояния были основным диагнозом у 5,8% пациентов (57 ± 13 лет). Несмотря

на большой разброс значений возраста пациентов внутри групп, он статистически значимо различался между всеми основными группами пациентов (кроме малочисленной группы амилоидоза).

Характеристика пациентов с ХБПЗ и выше представлена в табл. 2. Пациенты с ХБПЗБ–4 были клинически незначимо старше (на 1 год). Длительность наблюдения была примерно на 10 мес короче в группе с каждой следующей исходной категорией ХБП, чем предыдущей. Аналогично следующие категории характеризовались более низким уровнем железа ($-0,7$ мкг/л) и глюкозы ($-0,1$ ммоль/л) в крови на статистически, но не клинически значимую величину. Снижение от стадии к стадии уровня гемоглобина было существенным $-5,2$ г/л/стадию. Значимо больше в каждой следующей категории был уровень фосфатов и паратгормона (анализировались логарифмы уровней ПТГ, распределение которых приближалось к нормальному). Некоторые параметры с каждой следующей категорией ХБП изменялись не монотонно (натрий, кальций, холестерин, ураты в крови, а также максимальная за период наблюдения протеинурия).

За период наблюдения с медианой 46 ($Q1 \div Q3$ $15 \div 92$) мес пациенты проводили 7 ($4 \div 12$) визитов. Широкие колебания частоты визитов отражены на рис. 1. Для целей настоящего исследования глубина наблюдения ограничена 5 годами, поскольку практика клинического наблюдения постепенно меняется (что может влиять на исходы лечения), а группа для сопоставления будет формироваться для группы интенсивного наблюдения с началом не ранее 2018 года. Интервал между наблюдениями составляет, таким образом, более полугода, статистически незначимо увеличиваясь от ХБПЗА к ХБП4, и лишь для пациентов с ХБП5 составляет около трех месяцев (см. табл. 3, рис. 1).

В ряду ХБПЗБ → ХБП4 → ХБП5 уменьшается срок наблюдения с одновременным смещением медианы ниже средней величины, т.е. существенно увеличивается доля пациентов с небольшими сроками наблюдения. Среди последних чаще выявляются пациенты с увеличением рСКФ за период наблюдения – как восстанавливающие функцию почек после выявленного или не выявленного эпизода острого почечного повреждения, так и небольшая группа «импруверов» (или «прогрессоров»), неоднозначная судьба которых заслуживает отдельного рассмотрения (рис. 2).

Примеры наблюдений со стабильным постепенным восстановлением функции почек за продолжительный период представлены на рис. 3. Среди таких пациентов не встречались пациенты с диагнозами диабетической нефропатии, поликистоза и

Таблица 2 / Table 2

Характеристика пациентов с ХБПЗА–5 с продолжительностью наблюдения не менее 5 визитов по исходным стадиям ХБПЗА–5
Characteristics of patients with CKD3A-5 with a follow-up duration of at least 5 visits according to the initial stages of CKD3A-5

Исходная стадия ХБП (число пациентов)	ХБПЗА (1240)	ХБПЗБ (1602)	ХБП4 (1132)	ХБП5 (304)	ВСЕГО ХБПЗ–5 (4278)	Связь в дисперсионном анализе: F, p	Тренд в расчете на 1 категорию ХБП, значимость
Возраст, лет	58±14	59±13	59±13	58±15	59±9	3,885; 0,009	NS
Женщины, %	46,2	56,8	60,8	72,8	55,9	26,30; <0,001	+8%, p<0,001
Длительность наблюдения, мес	82±49	71±48	57±36	54±42	70±46	67,63; <0,001	–9,8 мес; p=0,026
Средняя СКФ за 5 визитов, мл/мин/1,73 м ²	43±9	36±8	26±8	15±10	34±11	944,9; <0,001	–9,4 мл/мин, p=0,005
Альбумин, мг/л	41,6±4,9	42,2±4,7	42,3±4,4	41,9±4,9	42,1±4,7	4,527; 0,004	NS
Кальций, ммоль/л	2,23±0,22	2,32±0,21	2,27±0,22	2,23±0,23	2,23±0,22	24,60; <0,001	NS
Фосфаты, ммоль/л	1,21±0,26	1,24±0,27	1,34±0,30	1,44±0,36	1,27±0,28	74,57; <0,001	+0,08 ммоль/л, p=0,023
Натрий, ммоль/л	141,2±2,7	141,4±2,6	141,6±2,6	141,2±2,4	141,4±2,6	6,688; <0,001	NS
Железо, мкг/л	13±5	13±5	12±4	11±5	13±5	14,13; <0,001	–0,7 мкг/л, p=0,056
Глюкоза, ммоль/л	6,05±1,81	5,94±1,81	5,77±1,50	5,65±1,38	5,94±1,81	26,30; <0,001	–0,1 ммоль/л, p=0,003
Холестерин, ммоль/л	5,65±1,14	5,79±1,16	5,76±1,18	5,65±1,17	5,91±1,71	3,683; p=0,012	NS
Триглицериды, ммоль/л	1,91±1,14	1,94±1,15	1,97±1,28	1,77±1,01	1,93±1,18	NS	NS
Ураты, ммоль/л	0,46±0,11	0,46±0,11	0,48±0,10	0,47±0,11	0,47±0,11	7,694; p<0,001	NS
Гемоглобин, г/л	126±17	124±16	117±16	111±16	122±17	99,96; p<0,001	–5,2 г/л, p=0,021
Lg ПТГ* (ПТГ, пг/мл)	1,51±1,14 (32)	1,69±1,36 (49)	2,01±0,74 (102)	2,11±1,89 (129)	1,91±1,16 (81)	14,34; p<0,001	+0,21 (+62%) p=0,018
Средняя протеинурия, г/сут	0,36; 0,11÷0,88	0,33; 0,10÷0,76	0,54; 0,17÷1,25	0,58; 0,20÷0,90	0,34; 0,11÷0,80	5,530; p=0,001	+0,1 г/с, p=0,04
Максимальная протеинурия, г/сут	0,61; 0,16÷1,55	0,50; 0,11÷1,30	0,54; 0,17÷1,25	0,58; 0,28÷1,45	0,56; 0,15÷1,40	8,402; p<0,001	NS

* В связи с резким отклонением от нормального распределения обработка данных по паратормону велась после логарифмирования по основанию 10. В скобках приведены уровни ПТГ, соответствующие среднему логарифму в подгруппах по стадиям ХБП

Таблица 3 / Table 3

Динамика расчетной скорости клубочковой фильтрации у пациентов, начавших наблюдение на разных стадиях ХБП
Dynamics of the estimated glomerular filtration rate in patients who started observation at different stages of CKD

Стадия ХБП	Число пациентов в начале/конце периода	Начальная рСКФ мл/мин/1,73 м ²	Конечная рСКФ	Темп снижения рСКФ мл/мин/1,73 м ² /год
3	2280 / 2272	37±4	28±12	2,7 (0,6÷5,4)
4	2716 / 2704	23±4	19±11	2,0 (0,1÷3,9)
5	992 / 987	11 (8÷13)	10 (7÷14)	1,7 (–1,4÷3,6)

системных заболеваний. Для остальных нозологий доля «импруверов» не различается. Эта доля, составляя от 5 до 16%, сильно зависит от критериев отбора в анализируемую подгруппу: величина подъема СКФ, продолжительность подъема, наклон подъема; оценка доли в 16% соответствует учету любого подъема за любой срок при числе визитов не менее 5 (соответственно с любым наклоном подъема). При отсутствии ограничений (кроме числа визитов) максимальная доля «импруверов» выявляется при исходной ХБПЗА (21%) и ХБПЗБ (18%), снижаясь до 11 и 8% при ХБП4 и ХБП5 со-

ответственно (различие в распределении значимо в χ^2 -тесте, p<0,001).

Еще более высокой эта оценка может стать при анализе динамики СКФ за часть времени наблюдения, а не за полный его срок, т.е., продолжительный подъем СКФ может в дальнейшем смениться прогрессивным снижением, причем в большинстве таких случаев темп этого снижения существенно превышает темп предшествовавшего подъема.

Примеры наблюдений со стабильным постепенным восстановлением функции почек за продолжительный период времени представлены на рис. 3.

При длительности наблюдения более 12 мес (с числом визитов не менее 5) доля таких пациентов (регрессоров) уменьшается до менее 10%, в результате среди оставшихся темпы падения СКФ выстраиваются в ряд возрастания от ХБПЗА к ХБП5 (табл. 4).

Для пациентов, наблюдавшихся в 2018–2019 годах, в табл. 5 представляет исходы наблюдения на конец указанного периода для пациентов с ХБП4 и ХБП5. Даты окончания этапа исследования определена резким изменением условий оказания медицинской помощи в апреле 2020 года (начало пандемии COVID-19).

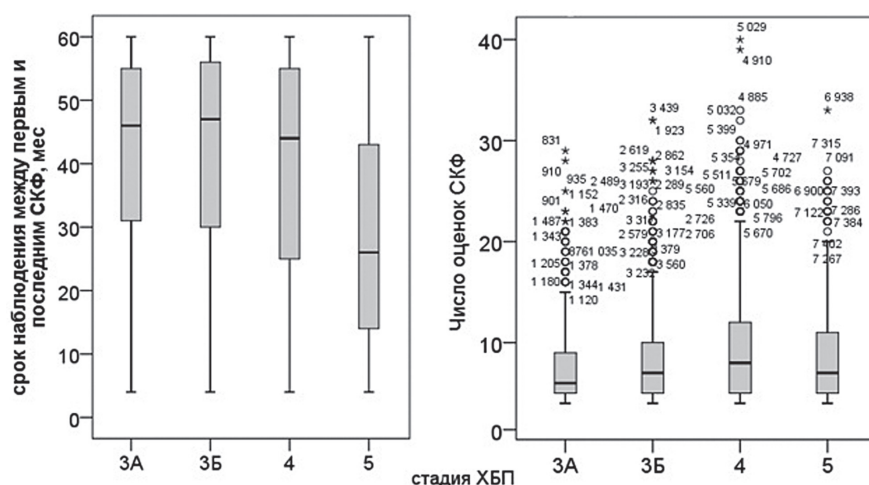


Рисунок 1. Сопоставление длительности наблюдения и количества визитов в нефроцентр
Figure 1. Comparison of the duration of observation and the number of visits to the nephrocenter

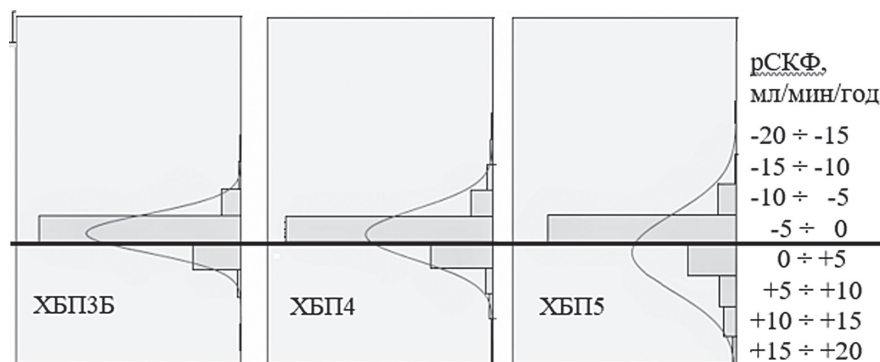


Рисунок 2. Распределение динамики рСКФ за период наблюдения (в расчете на годовой тренд) по стадиям ХБП
Figure 2. Distribution of eGFR dynamics over the observation period (based on the annual trend) by stages of CKD

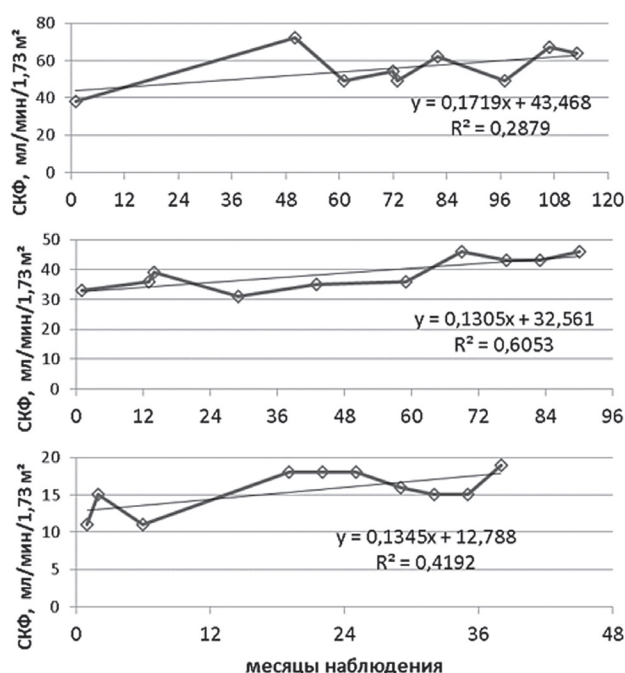


Рисунок 3. Примеры наблюдений со стабильным постепенным восстановлением функции почек за продолжительный период
Figure 3. Examples of observations with stable gradual recovery of kidney function over a long period

Группа регулярного наблюдения от ХБПЗБ к ХБП5

Поскольку первичной конечной точкой в исследовании по сравнению с интенсивной программой наблюдения со стандартной практикой в сопоставленных группах определен темп прогрессирования ХБП, на предварительном этапе детально охарактеризована динамика снижения рСКФ в группе из 540 пациентов, имевших регулярные визиты в нефроцентр со средней частотой не менее 1 раза в два месяца.

Значительное число пациентов в общей группе и группе регулярного наблюдения делает статистически значимыми клинически несущественные различия: во второй группе в структуре диагнозов на 1–3% чаще встречались гломеруло-нефриты ($p=0,046$) и поликистоз почек ($p=0,037$) и реже – гипертоническая болезнь ($p=0,040$); пациенты были на полтора года старше ($p=0,015$) и доля женщин – на 2% выше.

Систолическое и диастолическое АД в общей группе было на 3 и 2 мм рт. ст. выше, уровень натрия в крови – на 1 ммоль/л больше. Протеинурия, уровни кальция, фосфатов, гемоглобина, мочевой кислоты не различались. Среди пациентов с сахарным диабетом не различались уровни глюкозы.

Таким образом, группа пациентов в 540 человек с регулярным наблюдением от стадии ХБПЗБ хорошо представляет более широкую популяцию пациентов городского нефрологического центра

Таблица 4 / Table 4

Темпы снижения рСКФ по стадиям ХБП среди пациентов со сроками наблюдения более 12 мес
Rates of risk reduction by CKD stages among patients with follow-up periods longer than 12 months

Стадия ХБП	Число пациентов	Средний темп снижения СКФ, (95 % ДИ), мл/мин/1,73 м² за год
3А	460	-1,38 (-1,84 ÷ -0,51)*
3Б	1342	-2,76 (-3,26 ÷ -2,36)*
4	1018	-4,34 (-5,01 ÷ -3,46)*
5	451	-6,01 (-7,11 ÷ -5,23)*

* Отличие от 0, $p<0,001$; 95% ДИ – доверительный интервал

Таблица 5 / Table 5

Исходы наблюдения пациентов с ХБП4–5 в городском нефроцентре**Outcomes of follow-up of patients with CKD4–5 in the city nephrocenter**

Исходы на 31.03.2020 г.	Число пациентов	Возраст на момент исхода	рСКФ на момент исхода
ХБП 4			
Продолжают наблюдение	1113	67±13 *	22±4
Начали диализ	51	57±16 *	20±4 *
Смерть	230	72±12 *	22±3
Выбыли	82	64±11 *	23±5
ХБП 5			
Продолжают наблюдение	368	66±14 *	11±2 *
Начали диализ	251	58±14 *	9±3 *
Смерть	116	72±11 *	11±3 *
Выбыли	25	65±12 *	12±4 *

* Отличие значения от других исходов, $p < 0,001$

(со сроками наблюдения от 12 мес и начинавших наблюдение или когда-нибудь достигавших стадии ХБП3) – 5644 человека.

Динамика снижения расчетной СКФ лучше всего описывается степенной функцией (коэффициент детерминации $R^2=96\%$), полиномиальной ($R^2=94\%$) или логарифмической ($R^2=94\%$), линейная модель дает лишь $R^2=85\%$ (рис. 4). Фактически в последние 4–6 мес перед достижением уровня рСКФ 10 мл/мин/1,73 м² темп снижения почечной функции удваивается по сравнению с началом наблюдения. Это ускорение не зависит от выбывания небольшой части пациентов из-за смерти в ходе наблюдения: исключение этих пациентов с начала наблюдения в рамках анализа чувствительности модели не смещает оценки.

С учетом широкого диапазона темпов снижения остаточной функции почек даже в относительно однородной популяции пациенты были разделены на тертили по сроку от формирования ХБП3Б до достижения условной потребности в заместительной почечной терапии (прекращение наблюдения

в нефроцентре и направление в диализный центр для начала диализа или преддиализного наблюдения: 12–32 мес, 39–49 мес и 50–60 мес от средней величины рСКФ в 35 мл/мин/1,73 м² (рис. 5). В каждой подгруппе ускоряющийся характер снижения функции почек сохранился: по-прежнему степенная функция наилучшим образом описывала её динамику ($R^2 = 97\%$, 95 и 91 % для трех подгрупп соответственно). По коэффициенту b_2 в полиномиальных моделях можно оценить уменьшение отклонения от линейной функции (т.е., ускорения снижения СКФ) в ряду от более коротких к более длинным наблюдениям. По причине неопределенности предположительных сроков достижения потребности в диализе из данного субанализа были исключены умершие за период наблюдения пациенты.

В разной степени сонаправленно с динамикой СКФ меняются важные параметры, способные повлиять на темпы снижения функции почек.

На рис. 6 представлена динамика уровня *гемоглобина* в крови в целом в подгруппе и подгруппах, которые с разным темпом прогрессировали от ХБП3Б к ХБП5: за 12–32 мес, 33–49 мес или за 50–60 мес.

Средний уровень *железа сыворотки* был достаточно низким: $12,6 \pm 4,5$ мкг/л. Выраженной динамики концентрации железа в крови не отмечено: средний тренд был близок к нулю ($-0,07 \pm 0,96$ мкг/л/год, $p=0,09$), а у половины пациентов он укладывался в диапазон $-0,14 \pm 0,19$ мкг/л/год ($Q1 \div Q3$). Число определений уровня ферритина было недостаточным для включения этого показателя в анализ.

Медиана индивидуальных средних величин *фосфатемии* за период наблюдения составила 1,47 ммоль/л ($Q1 \div Q3$ 1,33–1,67 ммоль/л) при исходных значениях 1,31 ($Q1 \div Q3$ 1,17–1,53 ммоль/л). Коэффициент вариации индивидуальных значений фосфатемии составил 13,7% ($Q1 \div Q3$ 10,4–21,3%).

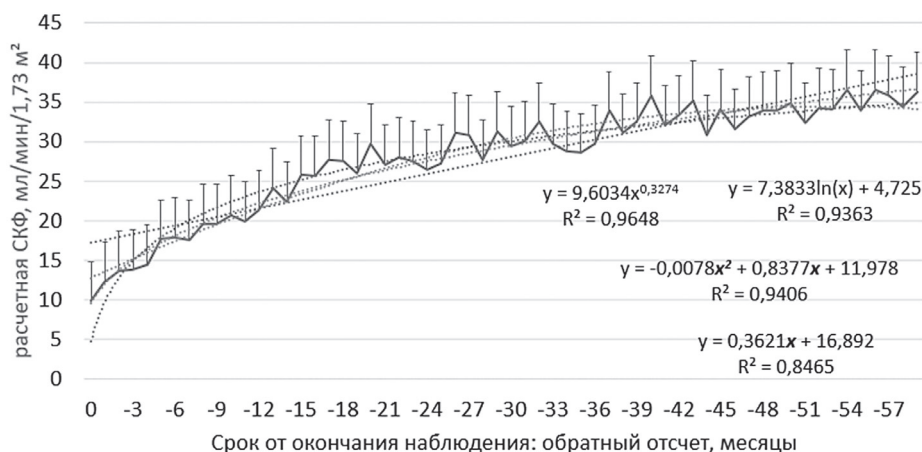


Рисунок 4. Ускорение темпа снижения СКФ по мере приближения к потенциальной потребности в диализе. Фактические данные аппроксимированы четырьмя функциями. Нелинейные функции, описывающие ускорение снижения СКФ, обеспечивают более высокий коэффициент детерминации

Figure 4. Acceleration of the GFR reduction rate as it approaches the potential need for dialysis. The actual data is approximated by four functions. Nonlinear functions describing the acceleration of GFR reduction provide a higher coefficient of determination

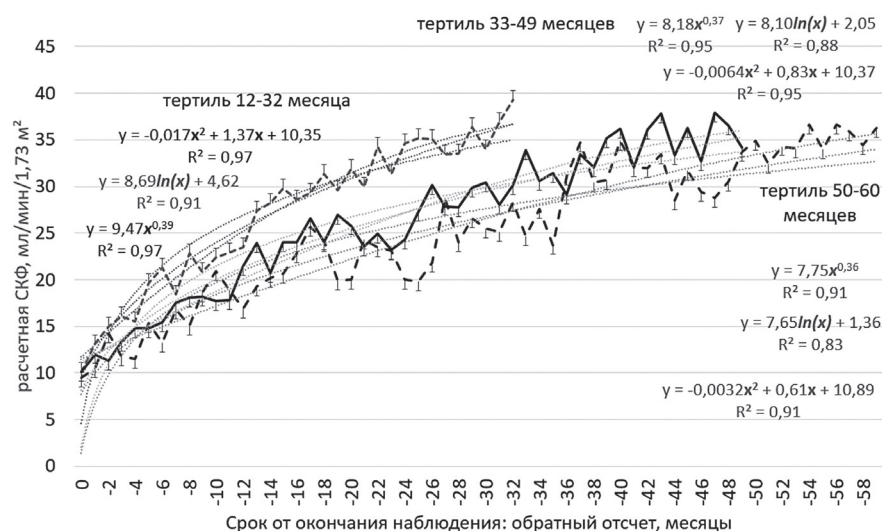


Рисунок 5. Динамика почечной функции в подгруппах, разделенных по тертилям срока достижения потенциальной потребности в заместительной почечной терапии (за 12–32 мес, 33–49 мес и 50–60 мес)

Figure 5. Dynamics of renal function in subgroups divided by the tertiles of the period of the potential need for renal replacement therapy achievement (during 12–32 months, during 33–49 months and during 50–60 months).

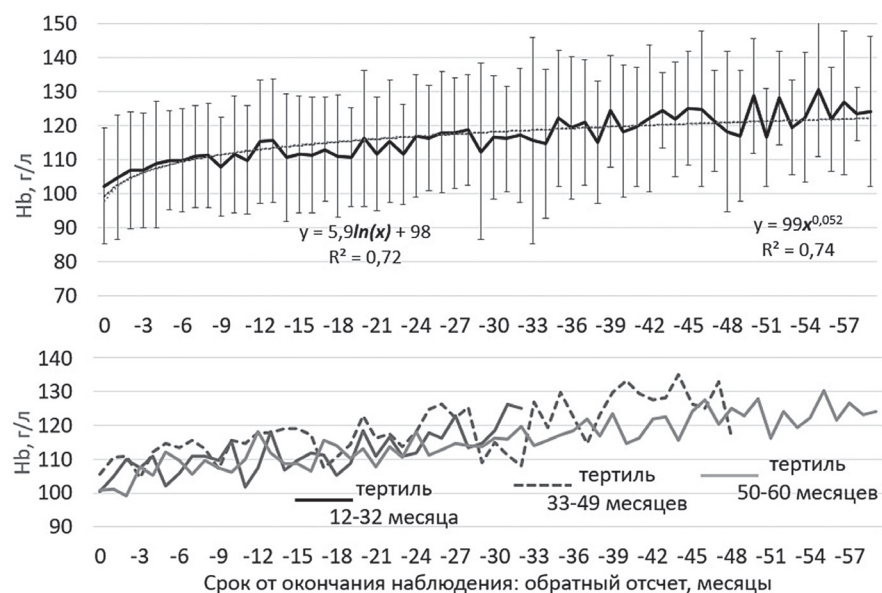


Рисунок 6. Динамика уровня гемоглобина за период прогрессирования от ХБПЗБ к ХБП5 во всей группе в 540 пациентов (верхний график) и по тертилям темпов прогрессирования – за 12–32 мес, 33–49 мес и за 50–60 мес (нижний график). Динамика снижения гемоглобина хорошо описывается степенной ($R^2=74\%$) или логарифмической функцией ($R^2=72\%$)

Figure 6. Dynamics of hemoglobin levels over the period of progression from CKD3B to CKD5 in the entire group of 540 patients (upper graph) and by tertiles of progression rates – during 12–32 months, during 33–49 months and during 50–60 months (lower graph). The dynamics of hemoglobin decrease is well described by a power ($R^2=74\%$) or logarithmic function ($R^2=72\%$)

Медиана годового тренда фосфатемии составила во всей группе $+0,11$ ммоль/л/год ($Q1\div Q3 +0,01\div +0,20$ ммоль/л/год) – рис. 7. Парные коэффициенты корреляции исходной фосфатемии, средней фосфатемии за период наблюдения и динамики фосфатемии с теми же параметрами для кальциемии оказались статистически незначимыми.

Во всей группе пациентов, прослеженных от ХБПЗБ к ХБП5 изменения исходного среднего уровня **кальциемии** ($2,20\pm 0,24$ ммоль/л) не отмечено. В то же время, при анализе индивидуальных трендов каль-

циемии (средний $+0,05\pm 0,23$; $p<0,001$) группа разделилась на основной массив (50% – 270 пациентов) с несущественной динамикой $0\div 0,1$ ммоль/л/год ($\pm 0,05$ ммоль/л/год от медианы) и по четверти пациентов (по 135 человек) со снижением кальциемии ($Me=-0,06$; $Q1\div Q3 -0,02\div -0,14$ ммоль/л/год) и с ростом уровня кальция в крови ($Me=+0,20$; $Q1\div Q3 +0,14\div +0,41$ ммоль/л/год). Динамика кальциемии за этот период наблюдения была тесно связана с исходным уровнем кальция: пациенты с исходной кальциемией ниже 2,28 ммоль/л (медиана) чаще демонстрировали её дальнейшее снижение, пациенты с кальциемией выше этой величины – рост (тем более выраженные, чем больше отклонялись исходные величины кальциемии от медианы) – рис. 8.

Медиана исходной **кальциемии** в группе пациентов с ХБПЗБ в начале наблюдения составила 4,8 ммоль/л ($Q1\div Q3 4,51\div 5,34$ ммоль/л), распределение значений значимо смещено вправо при небольшом интраиндивидуальном коэффициенте вариации ($Me=9\%$; $Q1\div Q3 7\div 11\%$). При этом разброс годовых трендов кальциемии был достаточно широким: $Me=+0,14$; $Q1\div Q3 -0,33\div +0,73$ ммоль/л/год).

Уровни **протеинурии** и связь её с темпом прогрессирования ХБП представлены в табл. 6.

Средняя протеинурия за период наблюдения обнаруживает связь со стадией ХБП, а максимальная – нет. В ряду ХБПЗБ→ХБП5 в регрессионных моделях с одной переменной усиливается связь протеинурии с темпом снижения рСКФ (выше b1 и доля объясненной вариации).

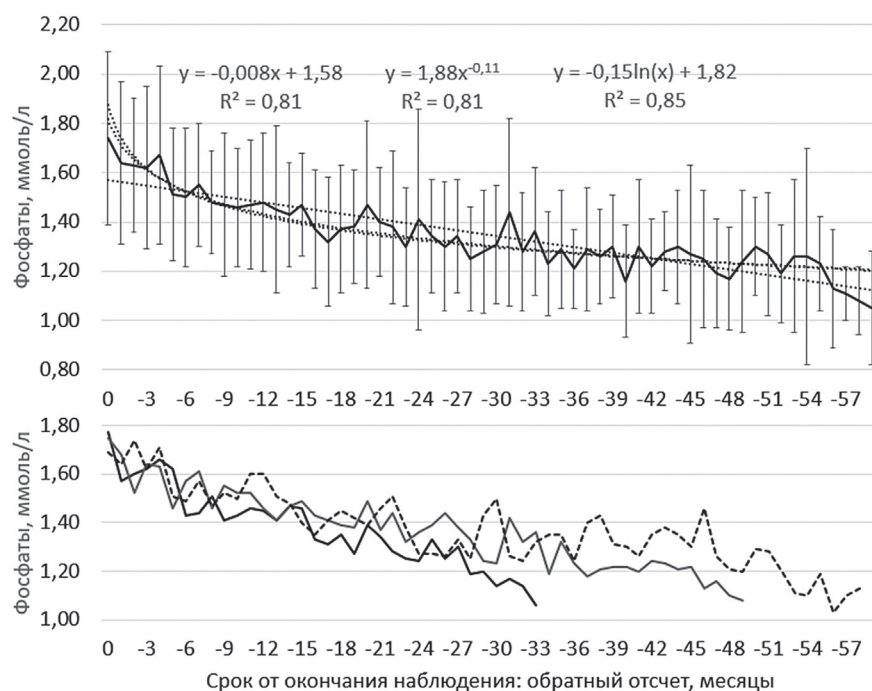


Рисунок 7. Динамика уровня фосфатов за период прогрессирования от ХБПЗБ к ХБП5 во всей группе в 540 пациентов (верхний график) и по тертилям темпов прогрессирования – за 12–32 мес, 33–49 мес и 50–60 мес (нижний график). Рост уровня фосфатов линейной функцией ($R^2=81\%$) описывается не хуже, чем степенной ($R^2=81\%$) или логарифмической функцией ($R^2=85\%$).

Figure 7. Dynamics of phosphate levels over the period of progression from CKD3B to CKD5 in the entire group of 540 patients (upper graph) and by tertiles of progression rates – during 12–32 months, during 33–49 months and during 50–60 months (lower graph). The growth of phosphate levels is described by a linear function ($R^2=81\%$) no worse than a power function ($R^2=81\%$) or a logarithmic function ($R^2=85\%$).

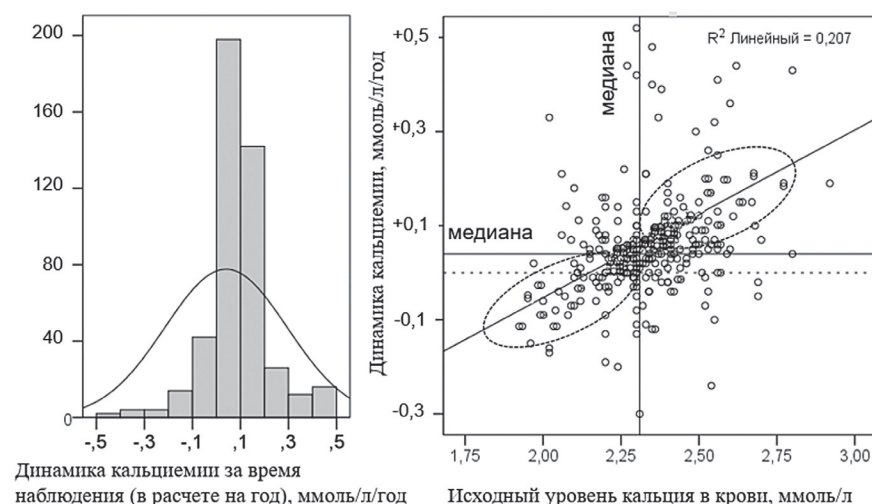


Рисунок 8. Распределение пациентов по динамике кальциемии за период прогрессирования ХБПЗБ → ХБП5 (слева) и связь динамики кальциемии с исходным уровнем кальция в крови (справа).

Figure 8. Distribution of patients according to the dynamics of calcemia during the progression from CKD 3 B to CKD5 (left) and the relationship of the dynamics of calcemia with its baseline level (right).

Уровни **альбуминемии** и связь её с темпом прогрессирования ХБП представлены в табл. 7.

Альбуминемия прямо связана с динамикой рСКФ: каждое увеличение альбуминемии на 1 г/л связано со снижением отрицательного тренда рСКФ на 0,2 мл/мин; при построении модели квадратичной за-

висимости коэффициент b_2 – отрицательный как для общей группы ($-0,024$), так и при анализе в подгруппах по полу и диагнозам основного заболевания, т.е., с ростом альбумина связь ослабевает. Данная связь формируется, главным образом, пациентами с гломеруло-нефритом и сахарным диабетом, при остальных диагнозах связь пограничная по значимости или отсутствует.

Медиана уровня урикемии на начало наблюдения составила 0,46 ммоль/л (Q1–Q3 0,39–0,52 ммоль/л). Распределение значений отличалось от нормального существенным уплощением при совпадении медианы и среднего значения. Возможно, уровни мочевой кислоты модифицированы проводимым лечением. Ни в однофакторном анализе, ни в множественной регрессии уровень мочевой кислоты не был связан с темпами прогрессирования ХБП.

Артериальное давление обнаруживает общую тенденцию к росту по мере прогрессирования ХБП от ХБПЗБ к ХБП5, однако интраиндивидуальные вариации за время наблюдения велики, а тренды в большинстве случаев непостоянны и разнонаправлены. Не удалось выявить изменения терапии артериальной гипертензии, терапию ингибиторами АПФ/блокаторами рецепторов ангиотензина не представляется возможным разделить между антигипертензивной или нефропротективной.

Модель связи темпов изменения рСКФ и ряда параметров, оказавшихся значимыми в множественном регрессионном анализе, представлена в табл. 8.

По множественной регрессионной модели мужской

Таблица 6 / Table 6

Протеинурия и связь средней протеинурии с темпом прогрессирования ХБП
Proteinuria and the relationship of average proteinuria with the CKD progression

Стадии ХБП	Средняя	Максимальная	Связь со темпом снижения СКФ		
	за наблюдение протеинурия (г/сут) (Q1 ÷ Q3)		коэффициент регрессии b1	p для b1	коэффициент детерминации
ХБПЗБ	0,57 (0,44 ÷ 1,14)	0,97 (0,74 ÷ 1,62)	-1,68±0,34	<0,001	5%
ХБП4	0,62 (0,38 ÷ 1,23)*	0,93 (0,69 ÷ 1,69)	-2,23±0,76	0,004	9%
ХБП5	0,74 (0,54 ÷ 1,34)*#	0,94 (0,59 ÷ 1,71)	-2,63±0,31	0,011	11%
ВСЕ	0,64 (0,41 ÷ 1,22)	0,95 (0,71 ÷ 1,66)	-1,98±0,97	<0,001	8%

* Отличие от ХБПЗБ p=0,04 и p=0,01; # отличие от ХБП4 p<0,001

Таблица 7 / Table 7

Альбуминемия и её связь с темпом прогрессирования ХБП
Albuminemia and its relation to the rate of CKD progression

Стадии ХБП	Альбумин крови, г/л	Связь с темпом снижения СКФ		
		коэффициент регрессии b1	p для b1	коэффициент детерминации
ХБПЗБ	41,1±4,2	+0,16±0,08	=0,011	5%
ХБП4	42,2±5,3*	+0,22±0,12	=0,008	9%
ХБП5	40,4±5,9*#	+0,20±0,10	<0,001	12%
ВСЕ	41,2±5,2	+0,19±0,11	<0,023	9%

* Отличие от ХБПЗБ p<0,001 и p=0,02; # отличие от ХБП4 p<0,001

пол связан с увеличением скорости снижения СКФ на 0,90 мл/мин/1,73 м² за год, приблизительно схожим по величине влиянием на рост темпов снижения СКФ (примерно на 10%) обладает меньший на 2 г/л уровень альбумина и на 5 /л – гемоглобина, больший уровень фосфатов на 0,1 ммоль/л и протеинурии на 0,3 г/л. Меньшая на 5 мл/мин/1,73 м² исходная СКФ связана с большим темпом снижения

Связи темпов изменения рСКФ в множественном регрессионном анализе в группе регулярного наблюдения (n=540)

Relationships between the rates of eGFR change in multiple regression analysis in the regular observation group (n=540)

Показатель	Коэффициенты			t	p	95,0 % ДИ для В
	В	Стд. ошибка	β			
Константа	-11,520	1,718		-6,705	0,000	-14,887 ÷ -8,153
Гемоглобин, на 5 г/л	0,281	0,119	0,204	2,356	0,019	0,047 ÷ 0,516
Фосфаты, на 0,1 ммоль/л	-0,384	0,146	-0,147	-2,629	0,009	-0,67 ÷ -0,098
Протеинурия, на 0,3 г/л	-0,288	0,146	-0,101	-1,977	0,049	-0,574 ÷ -0,002
Альбумин, на 3 г/л	0,250	0,125	0,048	2,000	0,046	0,005 ÷ 0,495
Пол, мужской	-0,902	0,423	-0,086	-2,132	0,033	-1,73 ÷ -0,073
Исходная СКФ, мл/мин/1,73 м ²	0,420	0,210	0,071	2,000	0,046	0,008 ÷ 0,832

Общая оценка модели в дисперсионном анализе: F=2,864; p=0,015

В исходную модель включены возраст, пол, год начала наблюдения (достижения ХБПЗБ), средние за период наблюдения: гемоглобин, калий, натрий, мочевины, кальций, фосфаты, мочевины, общий холестерин, липопротеиды низкой плотности, железо, альбумин, протеинурия средняя и максимальная, систолическое и диастолическое АД

СКФ на 0,42 мл/мин/1,73 м² за год. Последняя связь (с исходной СКФ) носит не вполне линейный характер, а лучше описывается полиномиальной моделью.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе из регистра ХБП крупного мегаполиса, детально описанного ранее [24, 25], выделена группа в 540 паци-

ентов с регулярным наблюдением от выявления/достижения ХБПЗБ до перевода на диализ или преддиализное наблюдение в диализном центре на стадии ХБП5 или смерти до достижения потребности в диализе. Эта группа несущественно отличалась от основной массы пациентов регистра без регулярного наблюдения по исходным демографическим и клинико-лабораторным показателям. На основании наблюдения с частотой в среднем не реже, чем с двухмесячным интервалом с доступной детальностью, дана характеристика периода прогрессирования ХБП от избранного уровня до потребности в подготовке к плановому старту диализа в условиях сложившейся практики работы городского нефроцентра.

Мы не встретили в отечественной литературе аналогичных описаний. Внимание к прогрессированию от продвинутых стадий ХБП к потребности в диализе нефрологи во многих странах уделяли достаточно давно. Описание результатов работы «клиники низкой СКФ» можно встретить в исследованиях рубежа нынешнего и прошлого веков

Таблица 8 / Table 8

из юго-восточной Азии [26], Северной Америке [27], Европе. Вероятно, самым ранним опубликованным примером является программа «Hemodialysis Orientation Unit» [Центр ориентации в гемодиализе], созданная в 1981 году [28]. Большинство исследований того периода ориентировались лишь на оптимальную подготовку к диа-

лизу, позже – на темп прогрессирования ХБП и возможность отсрочить начало заместительной почечной терапии применением блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы или модификацией диеты. До последнего времени вопросы коррекции основных синдромов ХБП и возможности с её помощью замедлить прогрессирование ХБП, а главное – улучшить прогноз не только на преддиализных стадиях ХБП, но и на диализе редко оказывался в поле зрения исследователей¹.

В одном из немногих рандомизированных исследований среди пациентов с преддиализными стадиями ХБП – **MDRD** (1994) – только шесть факторов из 41 исследованных явились предикторами прогрессирования почечной недостаточности: протеинурия, среднее АД, черная раса, поликистоз, уровни трансферрина и холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови [29]. В первичном анализе ни низкобелковая диета, ни контроль АД не привели к значимому замедлению прогрессирования ХБП за трехлетний период; эффект замедления падения СКФ (по формуле MDRD) проявился лишь после четырех месяцев лечения, в течение которых темп падения СКФ в лечебных группах (более строгий контроль АД и ни низкобелковая диета) был выше – проявился феномен отключения компонента клубочковой гиперfiltrации.

Большинство современных клинических работ по преддиализному наблюдению – небольшие по объему. Kaizer et al. (2020) [30] в проспективной когорте 37 пациентов, по крайней мере, с двумя расчетными СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² сравнили с контрольной группой, получающей лечение в той же клинике, сопоставленной по возрасту, полу, рСКФ, наличию сердечной недостаточности и диабета. Вмешательство включало онлайн-образовательные материалы, виртуальную многопрофильную команду (медсестра, фармацевт, социальный работник, диетолог) и наставников пациентов. Знания о ХБП и готовность к выбору метода диализа оценивались в ходе опроса участников до и после вмешательства. Пациенты в лечебной группе в 7 раз чаще начинали диализ в амбулаторном режиме и вдвое чаще выбрали домашние варианты диализа.

В 3-летнем проспективном когортном исследовании в пяти клиниках Тайваня [31] 1056 пациентов с рСКФ < 60 мл/мин получали либо междисциплинарную, либо обычную медицинскую помощь в течение в среднем трех лет. Лечебная группа была сопоставлена по полу, возрасту,

рСКФ и коморбидности с контрольной. В лечебной группе чаще назначались иАПФ/БРА, фосфатсвязывающие препараты, витамин D₃, препараты, снижающих уровень мочевой кислоты, и эритропоэтины, обеспечивался лучший контроль вторичного гиперпаратиреоза; медленнее было снижение СКФ (–5,1 vs –7,3 мл/мин, p=0,01). Временный диализный катетер использовался реже, а пациенты проявляли большую готовность выбирать метод ПД. Выбор мультидисциплинарной помощи был связан с меньшими рисками летальности (на 51 %) и госпитализации из-за инфекции на 40 % и снижением смертности пациентов на 51 %. При этом риск старта диализа увеличился на 68 % по сравнению с группой обычной помощи. Последний вывод считать неблагоприятным можно лишь предположив, что часть пациентов начали диализ объективно преждевременно. Снизить риски такого старта можно, обратившись к практике диализа в возрастающей дозе [32].

Развернутая декларация, вводящая понятие переходного периода (transition period) от ХБП4 к устоявшемуся плановому диализу, была представлена в 2017 году [33] и в ряде последующих публикаций получила развитие. Раздельно анализировались самые различные факторы: гипонатриемия <130 ммоль/л в преддиализный период повышала риски смерти после начала диализа на 54 % [34]; гипоальбуминемия (<28 г/л) увеличивала риски на 87 % и, напротив, рост альбумина на 2,5 г/л/год уменьшал риски на 24 % [35]; уровни гемоглобина >120 г/л и <100 г/л были связаны с относительными рисками в 1,09 и 1,25 соответственно [36]; госпитализации из-за гипогликемии в преддиализный период связаны были с рисками смерти после начала диализа (ОР 1,21, 1,47 и 2,07 для одной, двух и трех госпитализаций) [37]; на прогноз диализного лечения влияла стабильность контроля гликемии (для HbA_{1c} 8–9 % и >9 % в сравнении с <8 %, относительный риск – 1,19 и 1,48) [38], депрессия (ОР 1,06) [39], использование опиатных анальгетиков или габапентина/прегабалина ОР 1,07, но не нестероидных противовоспалительных препаратов [40], а также темп падения рСКФ (в сравнении с –5±0 мл/мин/1,73м² в год для снижения быстрее –10 и в диапазоне –10÷–5 ОР составил 1,06 и 1,11) [41]. Гипокальциемия и тенденция к более быстрому снижению уровня кальция в преддиализном периоде ассоциируется с лучшей выживаемостью на диализе [42]. Быстрое падение СКФ перед стартом диализа (определенное как рСКФ ≥30 мл/мин за три месяца до начала диализа) в наблюдательном исследовании CRIC было связано с трёхкратным риском смерти в период лечения диа-

¹ KDIGO Controversies Conference on Improving CKD Quality of Care: Trends and Perspectives. 23–26.06.2022. <https://kdigo.org/conferences/ckd-quality-of-care/>

лизом [43]. Само наличие преддиализной нефрологической помощи среди мужчин старшего возраста с выявленной по лабораторному контролю сниженной функцией почек было связано со снижением риска смерти на 12%, но большим на 48% риском достижения тХПН [44].

В проспективном исследовании CRIC за переходный период произошло ухудшение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) (с 52,5 до 48,6%; $p<0,001$) и конечного систолического объема ЛЖ (с 18,6 до 20,2 мл/м^{2,7}; $p<0,001$). За это время произошло улучшение индекса массы ЛЖ (от 60,4 до 58,4 г/м^{2,7}; $p=0,005$) и диастолического расслабления (от 11,11 до 4,94% при исходных умеренных/тяжелых отклонениях; $p=0,02$). Изменения объема левого предсердия (от 4,09 до 4,15 мл/м²; $p=0,08$) или конечного диастолического объема ЛЖ (от 38,6 до 38,4 мл/м^{2,7}; $p=0,8$) не были значимыми. С повышенным риском смерти после старта диализа были независимо связаны ухудшение за переходный период ФВ ЛЖ (ОР на каждое снижение на 1% ФВ ЛЖ, 1,03) и конечного систолического объема ЛЖ (ОР на каждое увеличение на 1 мл/м^{2,7}, 1,04) [45].

Как инициатива «transition period» [32], так и многоплановое наблюдательное исследование CRIC [44] реализуется в популяциях, резко отличающихся от других, в том числе, российской: все пациенты в первом и преимущественно во втором – мужчины старшего возраста с преобладанием черной расы (ветераны армии США), проходящие «переходный период» в условиях подходов, существенно отличающихся от европейских, в первую очередь, по принятой практике старта диализа: 39% пациентов в США начали диализ при СКФ >10 мл/мин, в среднем она составила 9,6 мл/мин, хотя доля пациентов, начинающих диализ с СКФ >15 мл/мин и уменьшилась на 25% [46]. В 2019 году доля артериальной гипертензии и сахарного диабета в качестве причин ХБП5D составила 47 и 29%, а расчет на ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера II типа в нефропротективной терапии едва ли не превысил таковой для блокаторов ренин-ангиотензивной системы [47]. Анализ во всех крупных популяциях проводится по административным, но не клинически собранным данным.

Примером крупного ($n=706$) клинического исследования (но без контрольной группы) является наблюдение из Италии (2022) [48], где как средние значения темпов прогрессирования, так и их вариации в зависимости от различных факторов были близки к полученным данным в нашем исследовании, а комплексные вмешательства пред-

положительно привели к снижению темпов падения СКФ вдвое.

Многие из разнообразных возможностей нефропротективной терапии до сих пор не нашли своего несомненного подтверждения в неизбранных популяциях, а выводы строгих РКИ не во всем совпадают с прагматическими оценками в условиях реальной клинической практики [49, 50].

Детально описанная группа в 540 пациентов, прослеженных от ХБПЗБ к ХБП5, хорошо представляет более широкую популяцию пациентов из городского регистра ХБП и может служить материалом для отбора сопоставленной группы стандартного наблюдения для сравнения с группой интенсивного наблюдения.

Для оценки темпов снижения СКФ используют два способа формирования групп пациентов:

- по критерию достижения потребности в диализе, и тогда формируется популяция преимущественно более быстрых «прогрессоров», поскольку более медленные в ограниченный срок исследования могут не достичь потребности в диализе; выбывших пациентов нет, исследование всегда ретроспективное; системное смещение оценки произойдет в сторону увеличения темпов прогрессирования;

- по критерию достижения определенного уровня почечной функции (или другого события), от которого начинается наблюдение; в результате не происходит отбора со смещением в сторону быстрых «прогрессоров», но часть включенных в наблюдение пациентов выбывают (в том числе, и умирают); исследование может быть проспективным или [частично или полностью] ретроспективным. Смещение оценки (в сторону занижения темпов прогрессирования из-за выбытия более коморбидных пациентов), вероятно, будет меньшим, чем при первом способе при небольшой доле выбывающих пациентов.

В систематическом обзоре литературы с мета-анализом (2018) [51] авторы показали, что в ретроспективных исследованиях, построенных обратным отсчетом от старта диализа, медиана темпов снижения СКФ составила 8,5 мл/мин/1,73 м² ($Q1\div Q3$ 6,8÷10,1), а в когортах, стартовавших от ХБПЗ–5, – 2,4 мл/мин/1,73 м² ($Q1\div Q3$ 2,2÷2,6). В нашем исследовании избран второй вариант формирования группы наблюдения.

Ограничением исследования является неполная клиничко-лабораторная характеристика пациентов, доступная по данным регистра ХБП: при проспективном наблюдении группы интенсивного ведения с более полным обследованием и фиксацией терапии некоторые сравнения окажутся

недоступными. Для переменных, где доля пропущенных значений была небольшой, проводилась множественная импутация данных. Первичной конечной точкой избраны параметры прогрессирования снижение СКФ, а не твердые исходы (старт диализа, смерть, сердечно-сосудистые события). Впрочем, к настоящему времени получены убедительные свидетельства тому, что характеристика темпов снижения СКФ служит вполне удовлетворительным методом оценки эффективности лечебных вмешательств или критерием сравнения избранных групп [47, 50]. Ожидание наступления твердых исходов существенно удлиняет сроки получения результатов и рождает проблему конкурирующих рисков [52] (возникновение потребности в диализе или смерть до таковой), что затрудняет интерпретацию результатов. Остается необщепризнанным количество точек, по которым можно строить линию наклона СКФ (тренд). Наиболее часто в качестве минимального значения используют 4 точки, минимумом в нашем исследовании были 5 точек – критерий, поддерживаемый и другими исследователями в качестве более обоснованной [53, 25]. Помимо оценки тренда СКФ, как *линейной* функции от времени, заслуживает рассмотрения и траекторий снижения СКФ, которые могут существенным образом влиять на исходы [54, 55], – задача, которая отнесена к следующему этапу нашего исследования.

Мы оценивали почечную функцию по расчетной СКФ (по формуле СКД-EPI), что с точки зрения точности оценки уступает *измеренной* СКФ или СКФ, рассчитанной с использованием уровня *цистатина С*, но динамика расчетной по уровню креатинина СКФ в меньшей степени подвержена влиянию сопутствующих факторов, чем сама величина рСКФ при отсутствии резких изменений диеты и мышечной массы [49].

Сложившаяся практика передачи пациентов из нефроцентра для начала ЗПТ или подготовки к нему (включая создание диализного доступа) в диализные центры допускает разрыв в фиксации значений рСКФ в базах данных (но в большинстве случаев не фактического наблюдения) от последнего визита к нефрологу в нефроцентр к оценке рСКФ, полученной при реальном старте диализа. Последним значением рСКФ в группе регулярно наблюдения в нефроцентре была величина в 9 ± 2 мл/мин/1,73 м², а начали диализ эти пациенты при рСКФ 8 ± 2 мл/мин/1,73 м²; медиана интервала между датами этих определений составила 2 (2÷4) мес. В «клинике низкой СКФ»/«центре переходного периода» такой разрыв невозможен.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сложившаяся практика ведения пациентов с поздними стадиями ХБП не является оптимальной, поскольку приводит к риску экстренного старта диализа (являющемуся важнейшей причиной неблагоприятного прогноза для пациентов на заместительной почечной терапии), не использует все возможности нефропротективной терапии для того, чтобы отсрочить потребность в заместительной почечной терапии, и не обеспечивает оптимальную коррекцию важнейших уремических синдромов перед началом диализа, что ухудшает перспективу долгосрочного пациент-ориентированного лечения диализом. Полученная характеристика стандартной практики позволит в проспективном исследовании в тщательно сопоставленных группах оценить значимость компонентов предлагаемой программы интенсивного ведения пациентов с продвинутыми стадиями ХБП в «центре переходного периода».

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Садовская ДС, Земченков АЮ, Румянцев АШ. Экстренный старт диализа в Санкт-Петербурге. Тезисы XII Общероссийской конференции «РДО – 20 лет». *Нефрология и диализ* 2018;20(4):453. doi: 10.28996/2618-9801-2018-4-366-377
2. Sadovskaya DS, Zemchenkov AYU, Rumyantsev ASH. Urgent start of hemodialysis in Saint Petersburg. *Nephrology and Dialysis* 2018;20(4):453 (In Russ.)
3. Alizada U, Sauleau EA, Krummel T et al; the REIN registry. Effect of emergency start and central venous catheter on outcomes in incident hemodialysis patients: a prospective observational cohort. *J Nephrol* 2022;35(3):977–988. doi: 10.1007/s40620-021-01188-7
4. Capolongo G, Capasso G, Viggiano D. A Shared Nephroprotective Mechanism for Renin-Angiotensin-System Inhibitors, Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors, and Vasopressin Receptor Antagonists: Immunology Meets Hemodynamics. *Int J Mol Sci* 2022;23(7):3915. doi: 10.3390/ijms23073915
5. Tsukamoto S, Okami N, Yamada T et al. Prevention of kidney function decline using uric acid-lowering therapy in chronic kidney disease patients: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2022;41(3):911–919. doi: 10.1007/s10067-021-05956-5
6. Sandino J, Cordero Garcia-Galán L, Aubert Girbal L et al. Anything New in the Treatment of Obesity in Obese Patients with CKD? *Nephron* 2022;1–8. doi: 10.1159/000524201
7. Joshi S, McMacken M, Kalantar-Zadeh K. Plant-Based Diets for Kidney Disease: A Guide for Clinicians. *Am J Kidney Dis* 2021;77(2):287–296. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.10.003
8. Shabaka A, Cases-Corona C, Fernandez-Juarez G. Therapeutic Insights in Chronic Kidney Disease Progression. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:645187. doi: 10.3389/fmed.2021.645187
9. Diaz S, Abad K, Patel SR, Unruh ML. Emerging Treatments for Insomnia, Sleep Apnea, and Restless Leg Syndrome Among Dialysis Patients. *Semin Nephrol* 2021 Nov;41(6):526–533. doi: 10.1016/j.semnephrol.2021.10.005
10. Isaka Y. Optimal Protein Intake in Pre-Dialysis Chronic Kidney Disease Patients with Sarcopenia: An Overview. *Nutrients* 2021;13(4):1205. doi: 10.3390/nu13041205
11. Inker LA, Heerspink HJL, Tighiouart H et al. GFR Slope as a Surrogate End Point for Kidney Disease Progression in Clinical Trials: A Meta-Analysis of Treatment Effects of Randomized Controlled Trials. *J Am Soc Nephrol* 2019;30(9):1735–1745.

doi:10.1681/ASN.2019010007

11. Леви Э, Экхарт К-У, Дорман Н и др. Номенклатура функции и болезней почек: отчет о результатах согласительной конференции инициативы по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (KDIGO). *Нефрология и диализ* 2020; 22(3):271–292

Levey AS, Eckardt K-U, Dorman NM et al. Nomenclature for kidney function and disease: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Nephrology and Dialysis* 2020; 22(3):271–292 (In Russ.). doi: 10.28996/2618-9801-2020-3-271-292

12. Lundström UH, Gasparini A, Bellocco R et al. Low renal replacement therapy incidence among slowly progressing elderly chronic kidney disease patients referred to nephrology care: an observational study. *BMC Nephrol* 2017; 18(1):59. doi:10.1186/s12882-017-0473-1

13. Земченков А.Ю. Использование балльных шкал, предложенных в Клинических рекомендациях European Renal Best Practice для оценки прогноза у пожилых и ослабленных пациентов на поздних стадиях ХБП. *Нефрология и диализ* 2017; 19(1): 221–225

Zemchenkov AYU. The use of scores suggested by European Renal Best Practice for prognosis evaluation for frail patients with CKD 3B and higher. *Nephrology and Dialysis* 2017; 19(1):221–225 (In Russ.)

14. Evans M, Grams ME, Sang Y et al. Risk Factors for Prognosis in Patients With Severely Decreased GFR. *Kidney Int Rep* 2018; 3(3):625–637. doi: 10.1016/j.ekir.2018.01.002

15. Mendelsohn DC, Barrett BJ, Brownscombe LM et al. Elevated levels of serum creatinine: recommendations for management and referral. *CMAJ* 1999; 161(4):413–417

16. Van Biesen W, Wiedemann M, Lameire N. End-stage renal disease treatment: a European perspective. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9(12 Suppl):S55–62. PMID: 11443769

17. Smart NA, Dieberg G, Ladhani M, Titus T. Early referral to specialist nephrology services for preventing the progression to end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (6):CD007333. doi: 10.1002/14651858.CD007333.pub2

18. Schellartz I, Mettang S, Shukri A et al. Early Referral to Nephrological Care and the Uptake of Peritoneal Dialysis. An Analysis of German Claims Data. *Int J Environ Res Public Health* 2021 Aug 7; 18(16):8359. doi: 10.3390/ijerph18168359

19. Shlipak MG, Tummalaipalli SL, Boulware LE et al. The case for early identification and intervention of chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2021; 99(1):34–47. doi: 10.1016/j.kint.2020.10.012

20. Румянцев АШ, Земченков ГА, Сабодаш АБ. К вопросу о перспективах обновления клинических рекомендаций по гемодиализу. *Нефрология* 2019; 23 (2): 49–76

Rumyantsev A, Zemchenkov GA, Sabodash AB. To the question about the prospective for the updates of clinical guidelines for hemodialysis. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019; 23 (2): 49–76 (In Russ.). doi:10.24884/1561-6274-2019-23-2-49-76

21. Lunney M, Bello AK, Levin A et al. Availability, Accessibility, and Quality of Conservative Kidney Management Worldwide. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020; 16(1):79–87. doi: 10.2215/CJN.09070620.

22. Zakharova E, Gaipov A, Bello AK et al. International Society of Nephrology Global Kidney Health Atlas: structures, organization, and services for the management of kidney failure in Newly Independent States and Russia. *Kidney Int Suppl* 2021; 11(2):e57–e65. doi: 10.1016/j.kisu.2021.01.003

23. Eckardt KU, Bansal N, Coresh J et al. Improving the prognosis of patients with severely decreased glomerular filtration rate (CKD G4+): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2018; 93(6):1281–1292. doi:10.1016/j.kint.2018.02.006

24. Земченков АЮ, Конакова ИН. Темпы прогрессирования хронической болезни почек по данным Санкт-петербургского городского регистра ХБП. *Нефрология и диализ* 2015; 17(1):34–51

Zemchenkov AYU, Konakova IN. The chronic kidney disease progression rates according to St.-Petersburg CKD register. *Nephrology and Dialysis* 2015; 17(1):34–51 (In Russ.)

phrology and Dialysis 2015; 17(1):34–51 (In Russ.)

25. Земченков АЮ, Конакова ИН, Сабодаш АБ и др. Трехлетние траектории снижения расчетной СКФ перед началом диализа по данным городского регистра пациентов с ХБП. *Клиническая Нефрология* 2017; (2):4–11

Zemchenkov AY, Konakova IN, Sabodash AB et al. Three-year trajectories of reduction in estimated GFR before start of dialysis according to the data of city register of patients with CKD. *Clinical nephrology* 2017; (2):4–11 (In Russ.)

26. Tang SC, Ho YW, Tang AW et al; Hong Kong Peritoneal Dialysis Study Group. Delaying initiation of dialysis till symptomatic uraemia – is it too late? *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(7):1926–1932. doi: 10.1093/ndt/gfm109

27. Wingard R. Reducing early mortality in patients on dialysis: lessons from the RightStart program. *Nephrol Nurs J* 2009; 36(2):215–220. PMID: 19397178

28. Eschbach JW, Seymour M, Potts A et al. A hemodialysis orientation unit. *Nephron* 1983; 33(2):106–110. doi: 10.1159/000182922

29. 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(13):877–884. doi: 10.1056/NEJM199403313301301

30. Kaiser P, Pipitone O, Franklin A. A Virtual Multidisciplinary Care Program for Management of Advanced Chronic Kidney Disease: Matched Cohort Study. *J Med Internet Res* 2020 Feb 12; 22(2):e17194. doi: 10.2196/17194

31. Chen YR, Yang Y, Wang SC. Effectiveness of multidisciplinary care for chronic kidney disease in Taiwan: a 3-year prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(3):671–682. doi: 10.1093/ndt/gfs469

32. Garofalo C, Borrelli S, De Stefano T et al. Incremental dialysis in ESRD: systematic review and meta-analysis. *J Nephrol* 2019; 32(5):823–836. doi: 10.1007/s40620-018-00577-9

33. Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, Streja E et al. Transition of care from pre-dialysis prelude to renal replacement therapy: the blueprints of emerging research in advanced chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32(suppl_2):ii91–ii98. doi: 10.1093/ndt/gfw357

34. Marroquin MV, Sy J, Kleine CE, Oveyssi J et al. Association of pre-ESKD hyponatremia with post-ESKD outcomes among incident ESKD patients. *Nephrol Dial Transplant* 2022; 37(2):358–365. doi: 10.1093/ndt/gfab203

35. Hsiung JT, Kleine CE, Naderi N et al. Association of Pre-End-Stage Renal Disease Serum Albumin With Post-End-Stage Renal Disease Outcomes Among Patients Transitioning to Dialysis. *J Ren Nutr* 2019; 29(4):310–321. doi: 10.1053/j.jrn.2018.09.004

36. Kleine CE, Soohoo M, Ranasinghe ON et al. Association of Pre-End-Stage Renal Disease Hemoglobin with Early Dialysis Outcomes. *Am J Nephrol* 2018; 47(5):333–342. doi: 10.1159/000489223

37. Rhee CM, Kovesdy CP, You AS et al. Hypoglycemia-Related Hospitalizations and Mortality Among Patients With Diabetes Transitioning to Dialysis. *Am J Kidney Dis* 2018; 72(5):701–710. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.04.022

38. Rhee CM, Kovesdy CP, Ravel VA et al. Association of Glycemic Status During Progression of Chronic Kidney Disease With Early Dialysis Mortality in Patients With Diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40(8):1050–1057. doi: 10.2337/dc17-0110

39. Molnar MZ, Streja E, Sumida K et al. Pre-ESRD Depression and Post-ESRD Mortality in Patients with Advanced CKD Transitioning to Dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12(9):1428–1437. doi: 10.2215/CJN.00570117

40. You AS, Kalantar-Zadeh K, Streja E et al. Mortality Risk in Chronic Kidney Disease Patients Transitioning to Dialysis: Impact of Opiate and Non-Opiate Use. *Am J Nephrol* 2020; 51(9):715–725. doi: 10.1159/000509451

41. Sumida K, Molnar MZ, Potukuchi PK et al. Association of Slopes of Estimated Glomerular Filtration Rate With Post-End-Stage Renal Disease Mortality in Patients With Advanced Chronic Kidney Disease Transitioning to Dialysis. *Mayo Clin Proc* 2016; 91(2):196–207. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.10.026

42. Obi Y, Park C, Soohoo M et al. Association of Pre-ESRD Serum Calcium With Post-ESRD Mortality Among Incident ESRD Patients: A Cohort Study. *J Bone Miner Res* 2018 Jun;33(6):1027–1036. doi: 10.1002/jbmr.3391

43. Hsu RK, Chai B, Roy JA et al; CRIC Study Investigators. Abrupt Decline in Kidney Function Before Initiating Hemodialysis and All-Cause Mortality: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis* 2016;68(2):193–202. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.12.025

44. Fung E, Chang TI, Chertow GM et al. Receipt of Nephrology Care and Clinical Outcomes Among Veterans With Advanced CKD. *Am J Kidney Dis* 2017;70(5):705–714. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.06.025

45. Bansal N, Roy J, Chen HY et al; CRIC Study Investigators. Evolution of Echocardiographic Measures of Cardiac Disease From CKD to ESRD and Risk of All-Cause Mortality: Findings From the CRIC Study. *Am J Kidney Dis* 2018 Sep;72(3):390–399. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.02.363

46. US Renal Data System 2021 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. Volume II. *Am J Kidney Dis* 2022;79(4 Suppl 1):S178–S575. doi: 10.1053/j.ajkd.2022.02.001

47. Burrows NR, Koyama A, Pavkov ME. Reported Cases of End-Stage Kidney Disease – United States, 2000–2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71(11):412–415. doi: 10.15585/mmwr.mm7111a3

48. Terlizzi V, Sandrini M, Vizzardi V et al. Ten-year experience of an outpatient clinic for CKD-5 patients with multidisciplinary team and educational support. *Int Urol Nephrol* 2022;54(4):949–957. doi: 10.1007/s11255-021-02963-y

49. Vanholder R, Van Laecke S, Glorieux G et al. Deleting Death and Dialysis: Conservative Care of Cardio-Vascular Risk and Kidney Function Loss in Chronic Kidney Disease (CKD). *Toxins (Basel)* 2018;10(6):237. doi: 10.3390/toxins10060237

50. Shlipak MG, Tummalaipalli SL, Boulware LE et al. The case for early identification and intervention of chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2021;99(1):34–47. doi: 10.1016/j.kint.2020.10.012

51. Janmaat CJ, van Diepen M, van Hagen CC et al. Decline of kidney function during the pre-dialysis period in chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Epidemiol* 2018 May 25;10:613–622. doi: 10.2147/CLEP.S153367

52. Зулъкарнаев АБ. «Подводные камни» статистического анализа и клинической интерпретации полученных оценок на примере пациентов с хронической болезнью почек. Часть II: Анализ выживаемости. *Нефрология и диализ* 2019;21(4):430–441. doi: 10.28996/2618-9801-2019-4-430-441.

Zulkarnaev A.B. Pitfalls of statistical analysis and clinical interpretation of the estimates of patients with chronic kidney disease. Part II: Survival analysis. *Nephrology and Dialysis* 2019; 21(4):430–441 (In Russ.)

53. Hirst JA, Taal MW, Fraser SD et al. Change in glomerular filtration rate over time in the Oxford Renal Cohort Study: observational study. *Br J Gen Pract* 2022;72(717):e261–e268. doi: 10.3399/BJGP.2021.0477

54. Raffray M, Vigneau C, Couchoud C, Bayat S. Predialysis Care Trajectories of Patients With ESKD Starting Dialysis in Emergency in France. *Kidney Int Rep* 2020;6(1):156–167. doi: 10.1016/j.ekir.2020.10.026

55. Zsom L, Zsom M, Salim SA, Fülöp T. Estimated Glomerular Filtration Rate in Chronic Kidney Disease: A Critical Review of Estimate-Based Predictions of Individual Outcomes in Kidney Disease. *Toxins (Basel)* 2022;14(2):127. doi: 10.3390/toxins14020127

Сведения об авторах:

Садовская Дарья Сергеевна

191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, кафедра внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии. Тел.: 8(812)543-05-86. E-mail: dssadovskaya@gmail.com. ORCID: 0000-0002-1903-2630

Вишневский Константин Александрович, канд. мед. наук
191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, кафедра внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии. Тел.: 8(812)543-05-86. 191014, Санкт-Петербург, Литейный пр., д. 56. Городская Мариинская больница. Тел.: (812) 605-03-03. E-mail: vishnevskii2022@mail.ru. ORCID: 0000/0001-69454711

Конакова Ирина Николаевна

191014, Санкт-Петербург, Литейный пр., д. 56. Городская Мариинская больница. Тел.: (812) 605-03-03. E-mail: inkonakova@yandex.ru

Проф. Бакулина Наталья Валерьевна, д-р мед. наук

191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, кафедра внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии. Тел.: (812) 303-50-00, доб. 1209. E-mail: nv_bakulina@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4075-4096

About the authors:

Daria Sergeevna Sadovskaya

191015, Russia, St. Petersburg, Kirochnaya str., 41, I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University, Department of Internal Diseases, Clinical Pharmacology and Nephrology. Tel. 8(812)543-05-86. E-mail: dssadovskaya@gmail.com. ORCID: 0000-0002-1903-2630

Vishnevsky Konstantin Alexandrovich, MD, PhD

41 Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russia, I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University, Department of Internal Diseases, Clinical Pharmacology and Nephrology. Tel. 8(812)543-05-86. 191014, St. Petersburg, Liteyny Ave., 56, City Mariinsky Hospital. Tel. (812) 605-03-03. E-mail: vishnevskii2022@mail.ru . ORCID: 0000/0001-69454711

Konakova Irina Nikolaevna

56 Liteyny Ave., Saint Petersburg, 191014, City Mariinsky Hospital. Tel. (812) 605-03-03. E-mail: inkonakova@yandex.ru

Prof. Natalia Valeryevna Bakulina, DMedSci

191015, Russia, St. Petersburg, Kirochnaya str., 41, I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University, Department of Internal Diseases, Clinical Pharmacology and Nephrology. Tel. (812) 303-50-00, ext. 1209. E-mail: nv_bakulina@mail.ru . ORCID: 0000-0003-4075-4096

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Статья поступила в редакцию 07.08.2022;
одобрена после рецензирования 15.10.2022;
принята к публикации 01.11.2022
The article was submitted 07.08.2022;
approved after reviewing 15.10.2022;
accepted for publication 01.11.2022