

© А.Ю.Земченков, А.Ш.Румянцев, А.В.Смирнов, 2018

УДК 616.61-08 : 615.07

doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-1-58-68

А.Ю. Земченков^{1,2,3,}, А.Ш. Румянцев^{4,5}, А.В. Смирнов⁵*

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕФРОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ (КРАТКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ДАННЫЕ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО РЕГИСТРА)

¹Городской нефрологический центр, Городская Мариинская больница, Санкт-Петербург; ²кафедра нефрологии и диализа Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова; ³кафедра внутренних болезней и нефрологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; ⁴кафедра факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного университета; ⁵кафедра пропедевтики внутренних болезней Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, Россия

A.Yu. Zemchenkov^{1,2,3}, A.Sh. Rumyantsev^{4,5}, A.V. Smirnov⁵

THE EFFICACY EVALUATION OF THE NEPHROPROTECTIVE THERAPY: MINIREVIEW AND SAINT PETERSBURG REGISTRY DATA

¹City Nephrology center, City Mariinsky hospital, Saint-Petersburg; ²Department of nephrology and dialysis, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; ³Department of internal diseases and nephrology, North-Western State medical university n.a. I.I.Mechnikov; ⁴Department of faculty therapy, Saint Petersburg State Medical University; ⁵Department of propedeutic of internal diseases, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

РЕФЕРАТ

Распространенность терминальной почечной недостаточности в мире имеет тенденцию к увеличению, что создает значительную дополнительную нагрузку на систему здравоохранения. Это особенно актуально для стран со средним и невысоким валовым национальным доходом относительно численности населения. В статье рассмотрены основные направления и себестоимость нефропротективной терапии. Основными ее компонентами являются интенсификация антигипертензивного лечения, двойная блокада ренин-ангиотензиновой системы, контроль гиперлипидемии статинами, коррекция анемии и недостаточности витамина D, нутриционная поддержка, прекращение курения, ограничение потребления поваренной соли и модификация стиля жизни. По данным регистра Санкт-Петербурга, наиболее частыми причинами терминальной почечной недостаточности являются хронический гломерулонефрит (20%), сахарный диабет (16,7%), гипертоническая болезнь (11,8%). У 19,7% диагноз не установлен. Нефропротективная терапия позволяет увеличить длительность додиализного периода на 1,5–2,0 года. При этом рассматриваются минимальные критерии эффективности: снижение величины систолического артериального давления на 5 мм рт. ст. и протеинурии на 0,3 г/сут. В расчете на 1 больного затраты на нефропротекцию составляют 63 100 рублей в год, тогда как на диализное лечение – 933 005 рублей в год.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, терминальная почечная недостаточность, гемодиализ, критерии эффективности, нефропротекция

ABSTRACT

The prevalence of end stage renal failure in the world tends to increase, creating a significant additional burden on the healthcare system. This is particularly relevant for countries with average and low gross national income relative to population. The article considers the basic directions and costs of nephroprotective therapy. The main components are to intensify antihypertensive treatment, dual blockade of the renin-angiotensin system, control of hyperlipidemia with statins, correction of anemia and deficiency of vitamin D, nutrition support, smoking cessation, restriction of salt consumption and modification of lifestyle. According to the register of Saint Petersburg, the most common causes of end stage renal failure are chronic glomerulonephritis (20%), diabetes (16.7%), hypertension (11.8%). In 19,7% cases diagnosis is not established. Renal protection therapy helps to increase the duration of the predialysis period to 1.5-2.0 years. By considering minimum performance criteria: a decrease in systolic blood pressure by 5 mmHg and proteinuria of 0.3 g/day. Per 1 patient costs nephroprotection make 63100 rubles per year, while on dialysis treatment 933005 rubles per year.

Keywords: chronic kidney disease, end stage renal failure, hemodialysis, efficacy criteria, nephroprotection

ВВЕДЕНИЕ

Объем заместительной почечной терапии (ЗПТ) в последнее десятилетие растет в России значи-

тельно быстрее по сравнению со среднестатистическими данными в других странах мира: в среднем 10% против не более 7% в год [1] (табл. 1).

Нельзя не отметить, что это составной показатель. Его рост обусловлен двумя обстоятельствами:

*Земченков А.Ю. Россия, 191104, Санкт-Петербург, Литейный пр., д. 56. Тел.: +7(921) 918-01-90, E-mail: kletk@inbox.ru

Таблица 1
Ежегодный прирост числа пациентов на гемодиализе в России и в Северо-Западном ФО в 1998–2013 гг.

Год	Число ГД-пациентов Россия	Прирост, %	СЗ ФО (в том числе, СПб)	Прирост, %
1998	5740		813	
1999	6089	6,1	876	7,7
2000	6601	8,4	927	5,8
2001	7690	16,5	994	7,2
2002	8229	7,0	1079	8,6
2003	9250	12,4	1177	9,1
2004	10 313	11,5	1273	8,2
2005	11 688	13,3	1471	15,6
2006	12 958	10,9	1627	10,6
2007	14 485	11,8	1826	12,2
2008	15 900	9,8	1948	6,7
2009	17 291	8,7	2142	10,0
2010	18 956	9,6	2344	9,4
2011	20 669	9,0	2445	4,3
2012	23 111	11,8	2551	4,3
2013	26 342	14,0	2892	13,4
В среднем за год		10,7		8,9

- Увеличением «дожития» пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) до терминальной стадии почечной недостаточности (тПН) и полноты их выявления – увеличение доли новых пациентов на диализе.

- Увеличением средней продолжительности жизни на диализе – выбывает меньше пациентов, чем принимается.

Россия не является страной с высокой распространенностью ХБП (рис. 2) и в этом отношении мало отличается, в частности, от Финляндии, Швейцарии, Ирана, Исландии.

За последние 20 лет число пациентов на ЗПТ в мире возросло в 1,7 раза – со 165 пациентов на 1 млн населения в 1990 г. до 284 в 2010 г. [2]. Хотя распространённость ХБП остается неточно оцененной, особенно в странах со средним и низким уровнем доходов [3], теоретически можно предположить, что в общей сложности от ХБП страдают более 322 млн человек [4]. Увеличивающаяся доля пациентов с ХБП С5 ст., обусловленной, в том числе, «старческими болезнями» (артериальной гипертензией, атеросклерозом, сахарным диабетом), приводит к огромным затратам здравоохранения и общества в целом [5].

Тем не менее, важно отметить, что в некоторых странах в последнее время отмечается снижение

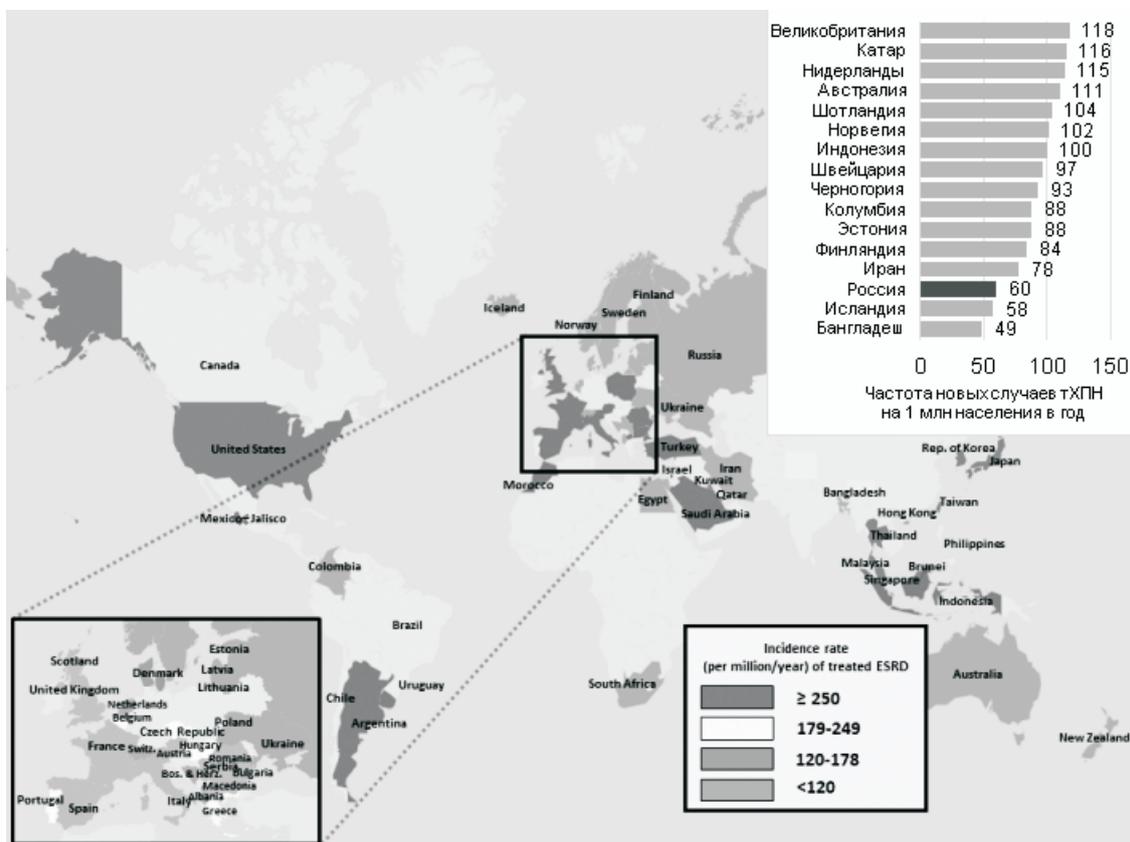


Рис. 1. Частота возникновения новых случаев ХБП5, требующих начала диализа. USRDS, 2016.

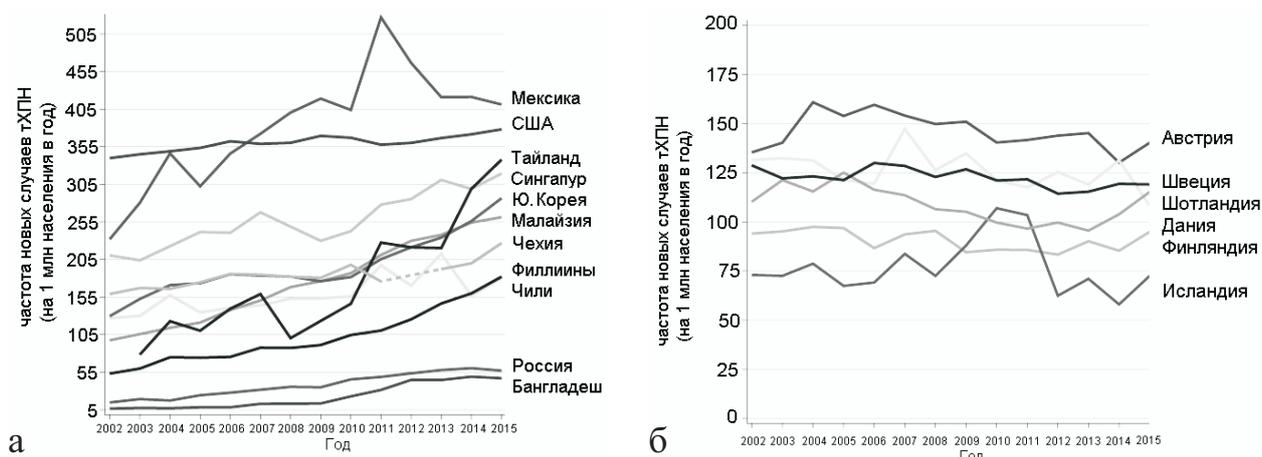


Рис. 2. Динамика частоты возникновения новых случаев ХБП С5Д в мире. а – страны со стабильным ростом; б – 6 стран со снижением частоты новых случаев ЗПТ. USRDS, 2016.

потребности в диализных местах (рис. 2б). Россия же входит в десятку стран с наивысшим ежегодным увеличением числа новых пациентов на диализе (рис. 2а).

Оценка объема популяции пациентов для проведения нефропротекции

Достичь снижения частоты новых случаев, требующих ЗПТ, или хотя бы остановить ее прогрессирование можно планомерным проведением нефропротективной терапии на стадиях ХБП С3–4, тем более, что часть больных не имеют первичной патологии почек.

Однако этому препятствуют, как минимум, два фактора:

1. ХБП – «тихий убийца», и пациенты редко своевременно обращаются к врачу, поскольку явная клиническая картина развивается только на поздних стадиях заболевания.

2. Значительную часть описываемого контингента составляют лица без первичной патологии почек. Они наблюдаются врачами смежных специальностей и направляются к нефрологу обычно лишь при развитии тПН.

С 2009 года в регистр пациентов на ЗПТ в Санкт-Петербурге были включены 2548 пациентов, начавших диализ [6]. Только 20% из них страдали гломерулонефритом, по 12% – сахарным диабетом и гипертонической болезнью, 10% – хроническим пиелонефритом или мочекаменной болезнью, 7% – поликистозом почек. Остальные 50% страдали различными заболеваниями: васкулитами и системными болезнями, подагрой и псориазом, опухолями и амилоидозом; в 19% случаев диагноз не был установлен (табл. 8 в Приложении).

Таким образом, нельзя надеяться на то, что под

наблюдение попадут большинство пациентов, которых в обозримом будущем ожидает диализ. А перечень нозологий, при которых необходим регулярный контроль анализа мочи (на предмет протеинурии/альбуминурии) и уровня креатинина крови, для выявления пациентов, нуждающихся в проведении нефропротективной терапии, достаточно широк:

- пациенты с артериальной гипертензией (в кардиологические стандарты входит определение сывороточного креатинина 1 раз в год);
- пациенты с сердечной недостаточностью (в кардиологические стандарты входит определение сывороточного креатинина 1 раз в год);
- пациенты с сахарным диабетом (в эндокринологические стандарты входит регулярное определение сывороточного креатинина);
- пациенты с системными заболеваниями (в ревматологические стандарты входит регулярное определение сывороточного креатинина);
- пациенты, перенесшие эпизоды острого повреждения почек (включая случаи с небольшим транзиторным подъемом сывороточного креатинина, не потребовавшие ЗПТ).

Альтернативным подходом могло бы стать включение определения сывороточного креатинина в перечень исследований 1-го этапа диспансеризации. Такое определение с учетом кратности диспансеризации (раз в три года) практически гарантирует раннее выявление ХБП у большинства лиц участвующих в диспансеризации.

Известно, что темпы снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у большинства пациентов остаются постоянными за время наблюдения, что недавно было продемонстрировано в анализе Санкт-Петербургского регистра пациен-

тов на ЗПТ [7]. Из 1029 пациентов, начавших диализ в 2012–2014 годах 481 человек (47%) достаточно продолжительное время до старта диализа не менее пяти раз за срок до трех лет посещали нефроцентр. Из них 73% демонстрировали медленную прогрессию (–2,6 мл/мин/год), 22% – быструю прогрессию (–7,8 мл/мин/год). Только 5% пациентов демонстрировали ускорение прогрессии: исходно +0,31, затем – увеличение до –21,3 мл/мин/год (рис. 4). Выявлены определенные, связанные с темпом прогрессирования клинико-лабораторные признаки, часть из которых были модифицируемыми (табл. 9 в Приложении), что

предполагает возможности замедления прогрессирования ХБП.

При наблюдении в других популяциях (см. обзор в приведенной выше работе [7]) получены схожие деления пациентов на категории по темпам снижения остаточной функции, но с существенно (или резко) отличными параметрами как по скорости снижения, так и по соотношению размеров групп. Очевидно, для каждой популяции эти параметры следует оценивать отдельно для построения адекватной системы помощи и не ограничиваться анализом только последних лет перед началом диализа.

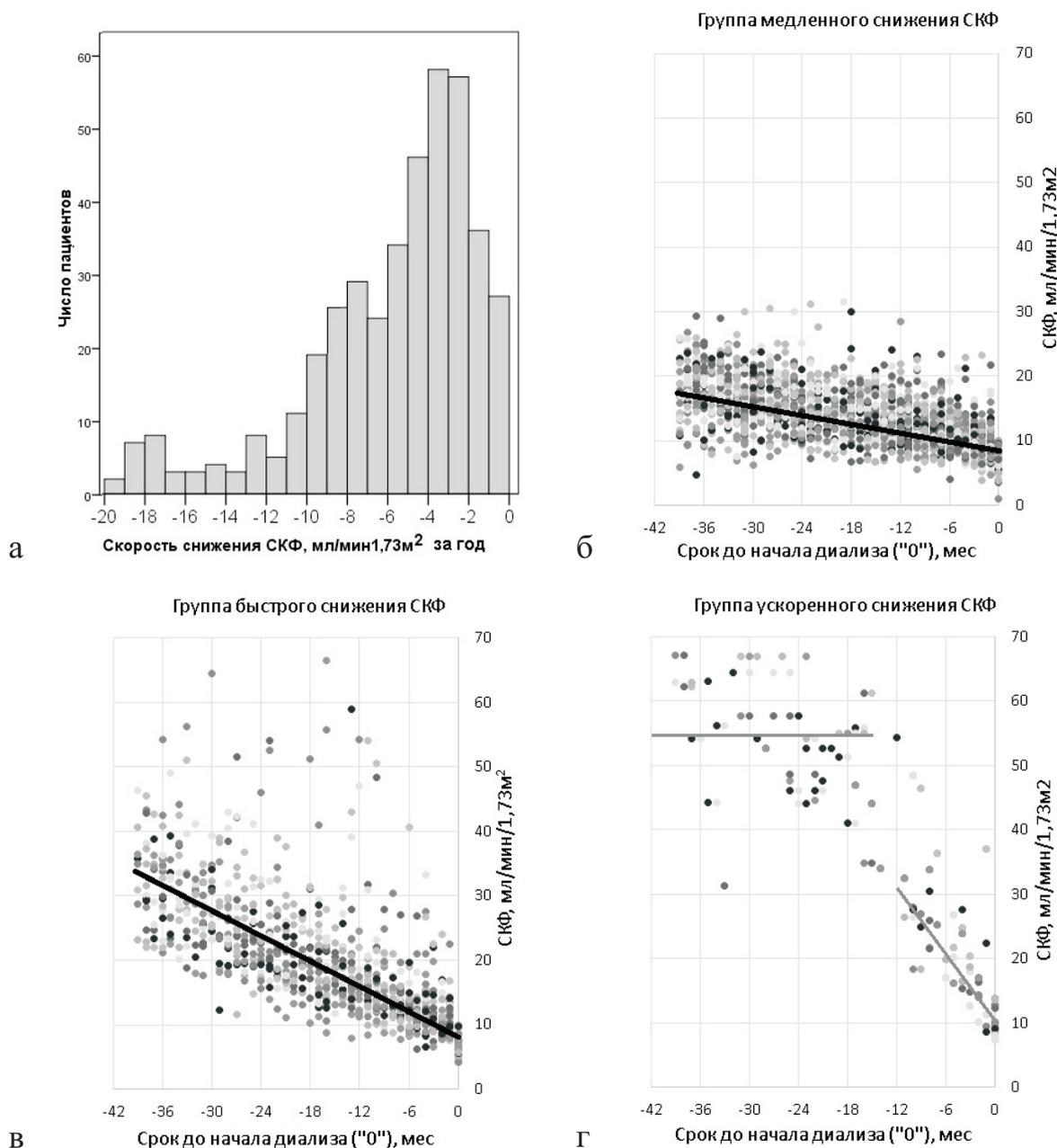


Рис. 4. Распределение скоростей снижения рСКФ в целом (а) и по подгруппам медленного (б), быстрого (в) и ускоренного (г) снижения.

Таблица 2

Значимость коррекции некоторых факторов риска прогрессирования ХБП

№	Благоприятные изменения прогностически важных показателей	Снижение шанса на попадание пациента в группу быстрого прогрессирования
1	Снижение систолического артериального давления на 5 мм рт. ст.	на 24%
2	Снижение протеинурии на 0,3 г/сут	на 10%
3	Увеличение уровня альбумина в крови за счет нутриционных вмешательств и снижения протеинурии	на 6%
4	Уменьшение гиперкальциемии на 0,1 ммоль/л	на 18%
5	Общее снижение риска в случае гипотетического одновременного улучшения параметров на величину, указанную в строках 1 – 4	в 1,71 раза
6	Общее снижение риска в случае гипотетического одновременного улучшения параметров на 50% величины, указанной в строках 1 – 4	в 1,35 раза

Таблица 3

Прогноз изменения темпа снижения СКФ в результате проведения нефропротективной терапии

№	Благоприятные изменения в прогностически важных показателях	Уменьшение темпа снижения СКФ
1	Повышение уровня гемоглобина на 5 г/л за счет коррекции анемии препаратами железа и эритропоэтина	на 0,33 мл/мин в год (на 10%)
2	Повышение уровня альбумина крови на 1 г/л за счет нутриционных вмешательств и снижения протеинурии	на 0,135 мл/мин в год (на 4%)
3	Снижение протеинурии на 0,3 г/сут за счет проведения терапии ингибиторами АПФ/блокаторами рецепторов ангиотензина	на 0,30 мл/мин в год (на 9%)
4	Уменьшение гиперфосфатемии на 0,05 ммоль/л за счет диетологического консультирования	на 0,145 мл/мин в год (на 4,5%)
5	Уменьшение уровня мочевой кислоты в крови на 0,1 ммоль/л	на 0,145 мл/мин в год (на 4,5%)
6	Общее снижение риска в случае гипотетического одновременного улучшения параметров на величину, указанную в строках 1 – 5	на 1,07 мл/мин в год (на 32%)
7	Общее снижение риска в случае гипотетического одновременного улучшения параметров на 30% величины, указанной в строках 1 – 5	на 0,36 мл/мин в год (на 11%)

Оценка факторов, связанных с ускорением или замедлением прогрессирования ХБП

Анализ регрессионной модели с известной долей риска позволяет выявить прогностически важные показатели, контроль которых может снижать шансы на попадание пациента в группу быстрого прогрессирования (см. табл. 9 Приложения).

В табл. 2 представлены показатели относительного риска, связанного с рядом клинико-лабораторных параметров. Данные получены в неотобранной репрезентативной популяции нашего города, что позволяет с определенной осторожностью экстраполировать оценки на другие регионы страны (см. табл. 2).

При абсолютном риске попадания в группу быстрого прогрессирования, равном 0,23, его снижение в 1,35 раза будет приводить к оценке абсолютного риска в 0,18, т.е. переводить 5% популяции пациентов с ХБП из группы быстрого прогрессирования в группу медленного прогрессирования. Поэтому даже относительно небольшие благоприятные изменения прогностически важных показателей могут способствовать уменьшению темпа снижения остаточной функции почек (см. табл. 10 Приложения).

По аналогии с изменением риска попадания в группу быстрого прогрессирования (см. табл. 2) в табл. 3 представлен прогноз уменьшения темпов снижения СКФ в результате гипотетического достижения ряда клинико-лабораторных показателей.

Предполагается, что эффект влияния позитивных клинико-лабораторных изменений в результате проведения нефропротективной стратегии будет неполным (от одной трети до половины максимально возможного эффекта, предсказанного регрессионными моделями). Это связано с частичным перекрытием эффектов воздействия на различные параметры с учетом их патогенетических механизмов (а также влиянием неучтенных факторов, возможно, негативной направленности).

Можно ожидать, что реализация мероприятий с достижением включенных в модель эффектов (весьма умеренных, а потому вполне достижимых в условиях регулярного наблюдения у нефролога) приведет к удлинению преддиализной стадии лечения.

В табл. 4 представлен результат моделирования судьбы 100 пациентов с исходной СКФ 20–40

Таблица 4

**Прогноз влияния нефропротекции на сроки достижения потребности
в заместительной почечной терапии**

Показатель	Исходная СКФ, мл/мин	Прогноз СКФ через 5 лет	Срок лечения до планового старта диализа при СКФ 8 мл/мин/лет
Базовый темп снижения СКФ	30,6±6,1	11,7±12,3	7,4±3,2
Предполагаемый темп снижения на фоне проведения нефропротективной стратегии	30,6±6,1	14,8±11,6	8,9±3,7
Статистическая значимость различий	t=3,188; p=0,002		

мл/мин (случайная генерация). В модели использованы данные по снижению СКФ в подобной популяции по данным Санкт-Петербургского регистра пациентов с ХБП СЗб–4 ст. для подгрупп с медленным и быстрым прогрессированием в соотношении 77:23, оцененном в проспективном наблюдательном исследовании в популяции 481 пациента, начавших диализ в 2012–2014 гг. В повторных симуляциях каждому «пациенту» присваивалось значение темпа снижения со средним значением и разбросом из указанного анализа регистра; оценивалось прогнозируемое время достижения СКФ уровня 8 мл/мин (условной границы планового начала диализа). В генерации данных «пациентов» группы сравнения учитывались изменение шансов на попадание пациента в группу быстрого и медленного прогрессирования, а также шанс на снижение темпов прогрессирования в результате проведения нефропротективных мероприятий в отношении параметров, которые оказались значимыми в соответствующих регрессионных моделях (см. табл. 9, 10 в Приложении).

Прогнозируемое удлинение преддиализного этапа лечения составило $1,6 \pm 1,7$ года ($p=0,002$): с $7,4 \pm 3,2$ до $8,9 \pm 3,7$ года от уровня исходной СКФ от 20–40 до 8 мл/мин.

Стратегия нефропротекции

Большая часть нефропатий непрерывно прогрессируют до тПН. Экспериментальные и кли-

нические исследования подтверждают общий механизм прогрессирования ХБП различной этиологии как последствия функциональной адаптации почек после первоначального повреждения с потерей нефронов [8]: гломерулярная гиперфилтрация и гипертензия в оставшихся нефронах первоначально компенсируют снижение число нефронов, но в последующем становятся основными факторами, повреждающими гломерулярный барьер (что в первую очередь отражается в отношении протеинурии/альбуминурии). Увеличение концентрации белков в структурах клубочка и интерстиции приводит к активации апоптоза и локального воспаления, способствующих развитию нефросклероза.

Поэтому современные стратегии предотвращения прогрессирования ХБП фокусируются на снижении протеинурии вместе со строгим контролем АД. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина I (БРА) являются наиболее эффективными мерами для достижения этих целей. В эксперименте блокада ренин-ангиотензиновой системы (РАС) сопровождалась снижением внутриклубочкового гидравлического давления и уменьшением выраженности протеинурии, а также и предотвращением формирования гломерулосклероза [9].

Первым строгим клиническим подтвержде-

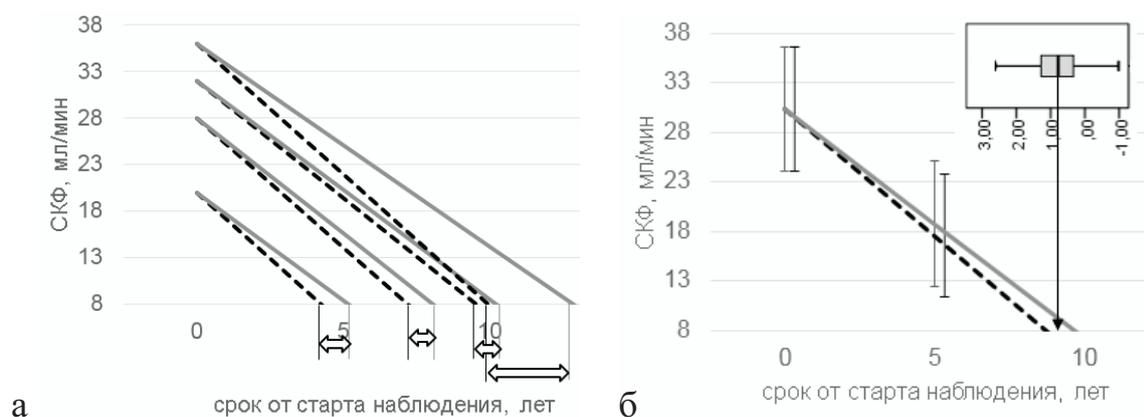


Рис. 5. Замедление прогрессирования ХБП: демонстрация 3 случайно отобранных пациентов (а) и общая картина для 100 пациентов (б).

нием данной концепции стали результаты исследования REIN (Ramipril Efficacy In Nephropathy), где иАПФ в сравнении с плацебо (+ сопоставимая коррекция артериальной гипертензии) обеспечивали замедление темпа снижения СКФ почти до «физиологического» у пациентов с недиабетической нефропатией [10]. В мета-анализе 2015 года среди 21 РКИ по нефропротекции 14 исследований были посвящены блокаде РАС (6 – с ИПФ и 4 – с БРА, а 3 – с двойной блокадой – иАПФ+БРА) [11]. Мета-регрессионный анализ показал, что на каждые 30% снижения альбуминурии риск развития тПН уменьшался на 24% ($p=0,001$). Более того, продемонстрированная в небольшой подгруппе пациентов REIN возможность улучшения функции почек в результате длительной терапии была подтверждена в эксперименте регрессией склероза в большинстве частично поврежденных клубочков и регенерацией почечного сосудистого русла [12].

Серия исследований среди пациентов с диабетической нефропатией, первым из которых были RENAAL [13] и IDNT [14], подтвердили эффективность блокады РАС в этой группе. Причем, ранние вмешательства обладали несомненным преимуществом, особенно у более молодых пациентов. Модель, построенная на данных четырех РКИ (BENEDICT, IRMA-2, RENAAL и IDNT), предсказывает, на какой срок отодвигает блокада РАС развитие тПН [15] (табл. 5).

Комбинированная терапия иАПФ и БРА более эффективно снижает протеинурию за счет дополнительной разноуровневой блокады РАС. В отношении недиабетических нефропатий это продемонстрировано в мета-анализе F. Catapano et al. [16]. Правда, одновременно появилась озабоченность в отношении двойной блокады, поскольку в крупном РКИ – ONTARGET [17] – двойная блокада сопровождалась более высоким риском развития одной из заранее установленных комбинированных конечных точек (потребность в диализе, удвоение креатинина или смерть). Впрочем,

чаще всего достижение этой комбинированной точки состояло в кратковременной потребности в диализе – обратимой при отмене препаратов, а не отражающей быстрое прогрессирование ХБП. Более того, 96% пациентов в этом исследовании имели нормо- или микроальбуминурию, то есть субстрат для замедления прогрессирования ХБП отсутствовал.

Дискуссия о безопасности двойной блокады активизировалась вновь после проведенного сетевого мета-анализа S.C. Palmer et al. (2015) [18], в котором, по крайней мере, для пациентов с сахарным диабетом было продемонстрировано, что двойная блокада снижала риски развития тПН на 38% (95% ДИ 10–57%), тогда как монотерапия БРА – только на 23% (95% ДИ 8–35%). Этот лечебный эффект не был связан с влиянием на АД, но ассоциировался с большим воздействием на альбуминурию. При этом двойная блокада несла в себе приближающиеся к достоверности риски развития гиперкалиемии (ОР 2,69; 95% ДИ 0,97÷7,47) и ОПП (ОР 2,69; 95% ДИ 0,98÷7,38). Таким образом, такая схема нефропротекции может принести выгоду в торможении прогрессирования ХБП при условии тщательного контроля за пациентом (динамика почечной функции, уровни электролитов и соответствующая коррекция доз). Именно из-за реальных рисков не обеспечить подобный контроль национальные и международные рекомендации не предлагают использовать двойную блокаду.

Однако регулярное динамическое наблюдение за пациентами позволяет реализовать и другие классические подходы в нефропротекции, объединенные почти два десятилетия назад в концепцию Remission Clinic [19], которая продолжает демонстрировать свою эффективность [20, 21], в качестве целевого показателя определяет снижение протеинурии и включает следующие мероприятия:

- интенсификацию антигипертензивной терапии;

Таблица 5

Замедление развития тПН недостаточности в результате терапии БРА среди пациентов с диабетической нефропатией (по материалам мета-регрессионного анализа [15])

Условная стадия заболевания	Время до развития тПН в группе плацебо, года	Замедление развития тПН, года	
		для пациента 60 лет	для пациента 40 лет
Ранняя (СКФ > 60 мл/мин/1,73 м ² Alb/Cr < 30 мг/г)	21,4	4,2	6,9
Промежуточная (СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м ² или Alb/Cr < 30 мг/г)	10,8	3,6	4,0
Поздняя (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ² или Alb/Cr > 300 мг/г)	4,7	1,4	0,9

Таблица 6

Основные мероприятия нефропротективной стратегии и ориентировочная оценка их стоимости

Показатель	Кратность назначения в год	Частота предоставления	Стоимость, единицы измерения	Средняя годовая сумма, рубли
Наблюдение нефролога	ХБПЗБ 1 раз в 3 мес ХБП4 1 раз в 2 мес ХБП5 ежемесячно	1	[532,70] + лабораторное обследование*	11 000
Консультации диетолога	каждый второй визит к нефрологу	0,7	[488,40]	2 000
Консультации сосудистого хирурга	по достижении ХБП5, при необходимости – повторно	1	[488,40]	1 000
Терапия иАПФ/БРА	постоянно в среднетерапевтических дозах	0,8		3 500
Препараты железа	50 мкг/мес	0,3		1 500
Эритропоэтин	2–3 тыс. МЕ/нед	0,2		8 000
Статины (+эзетимиб)	постоянно в среднетерапевтических дозах	0,6	2 000 руб. – упаковка на 1 мес	14 000
Альфакальцидол	0,25 мкг №30 в месяц	0,7	250 руб. – упаковка на 1 мес.	2 100
Нутриционная поддержка малобелковой диеты: Суперпротеин, аминокислоты и кетоаналоги (АК/КА)	суперпротеин – 1500 г/мес АК/КА – 3 упаковки/мес	0,3 0,2	1 200 руб – 800 г (2 на 1 мес)	20 000
ВСЕГО				63 100

* Рекомендуемые перечень и кратность лабораторного обследования – в Рекомендациях РДО [26] – табл. 11 в Приложении

Таблица 7

Непосредственные годовые затраты на амбулаторное лечение среднестатистического пациента на диализе в Санкт-Петербурге

Показатель	Тариф, рубли	Число в год	На 1 год на 1 пациента, рубли
Сеанс	4355,90	156	679 520,40
Месячное ведение	2142,30	12	25 707,60
Лек.обеспечение	[1490,91]		227 777,78
ВСЕГО			933 005,78

- двойную блокаду РАС;
- контроль гиперлипидемии статинами;
- прекращение курения;
- ограничение потребления поваренной соли;
- модификацию стиля жизни.

Парадоксально, но разработанная в первую очередь для пациентов с сахарным диабетом нефропротективная стратегия именно для них оказалась менее эффективной, чем для пациентов с недиабетическими нефропатиями [22], что потребовало разработки новых дополнительных подходов. К ним относят применение:

- селективных активаторов рецепторов витамина D (VDRA) (мета-анализ 6 РКИ (2013) [23] продемонстрировал снижение протеинурии на 16%, а добавление VDRA к низкосолевого диете давало статистически незначимый эффект [24], отражая, возможно, то обстоятельство, что часть влияний VDRA реализуется через РАС);

- селективных антагонистов рецепторов эндотелина (проводятся пока ранние фазы клинических исследований [25] в отношении антипротеинурического эффекта);

- селективных ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера, обеспечивающих снижение реабсорбции натрия и активности РААС.

В отличие от первой и особенно второй группы данные препараты по стоимости могут входить в состав нефропротективной терапии у широкого круга пациентов, в частности, в Санкт-Петербурге включены в региональную систему льготного лекарственного обеспечения. В табл. 6 представлены основные мероприятия нефропротективной стратегии и оценка их стоимости.

Стоимость годового лечения гемодиализного пациента в Санкт-Петербурге складывается из стоимости сеансов (на услугу гемодиализа в рублях) и стоимости месячного ведения (установленный ГТС 2017 тариф на амбулаторное ведение 2142,30 рубля), а также стоимости Дополнительного Лекарственного обеспечения (федеральная и региональная льготы) общей суммой на 2017 год 410 млн рублей (на 275 тысяч условных сеансов гемодиализа: сеансы перитонеального диализа пересчитаны из соотношения 28 сеансов ПД = 3 сеанса ГД – всего около 1750 пациентов) – табл. 7.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

тПН – закономерный исход любого заболевания, сопровождающегося ХБП. Темпы прогрессирования последней зависят в первую очередь от активности течения основного заболевания. Однако, по данным нашего регистра, пациенты, у которых не удается добиться ремиссии, составляют относительно небольшую группу. Поэтому нефропротективной терапии должно уделять особое внимание у всех больных со снижением СКФ. Вместе с тем, не стоит забывать о выделении такого понятия, как «экономика здравоохранения». Оно фокусирует

внимание на двух социальных атрибутах. С одной стороны, медицина способствует сохранению и воспроизводству трудоспособного населения, т.е. активно участвует в создании валового национального продукта. С другой – является такой бюджетной отраслью, которая потребляет общественные ресурсы и обременяет экономику страны. Мы показали, что 15-кратное увеличение стоимости ведения пациента с поздними стадиями ХБП после начала диализа является социальной составляющей необходимости организации нефропротективной терапии.

Приложения

Таблица 8

Основной диагноз пациентов к началу заместительной почечной терапии в Санкт-Петербурге в 2009–2015 гг.

Диагноз	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Всего	Доля, %
Хронический гломерулонефрит	54	77	58	85	92	96	68	530	20,8
Васкулит (+ 6% в год)	1	1	1	2	9	11	14	39	1,5
Ревматоидный артрит	0	3	3	2	4	0	2	14	0,5
Болезнь Бехтерева	0	1	2	0	1	1	1	6	0,2
Гранулематоз Вегенера	0	0	0	1	1	0	0	2	0,08
Склеродермия	0	0	1	0	0	0	0	1	0,04
Узелковый полиартериит	0	1	0	0	0	0	0	1	0,04
Синдром Гудпасчера	0	0	0	2	0	1	1	4	0,2
Подагра	4	7	4	4	11	5	8	43	1,7
Псориаз	0	0	1	0	0	1	0	2	0,08
Системная красная волчанка	1	2	2	2	2	4	1	14	0,5
Синдром Альпорта	1	0	1	2	2	2	0	8	0,3
Амилоидоз почек	3	7	4	1	7	6	3	31	1,2
Миеломная болезнь	5	7	4	8	6	6	11	47	1,8
Сахарный диабет I типа	13	25	18	13	17	15	20	121	4,7
Сахарный диабет II типа (+2% в год)	31	31	41	33	50	56	64	306	12,0
Аномалия развития почек	6	7	5	6	6	13	11	54	2,1
ВИЧ-ассоц. нефропатия	0	0	0	1	1	0	0	2	0,08
Гипертоническая б-нь (+1% в год)	30	35	34	54	46	47	55	301	11,8
Ишемическая болезнь почек	1	1	2	1	5	1	2	13	0,5
Гидронефроз	2	4	2	2	2	5	4	21	0,8
Мочекаменная болезнь	9	13	17	11	17	11	11	89	3,5
Поликистоз	18	27	33	25	24	28	23	178	7,0
Опухоли (+4% в год)	3	0	2	5	5	7	8	30	1,2
Тубулоинтерстициальный нефрит	20	36	34	23	24	30	21	188	7,4
Не установлен	79	80	50	69	81	57	87	503	19,7
Всего	281	365	319	352	413	403	415	2548	100,0

Таблица 9

Результаты регрессионного анализа факторов, влияющих на распределение пациентов по группам медленного и быстрого прогрессирования ХБП

Показатель	B	SEM	Вальд	p	Exp(B)	95% ДИ для Exp(B)
Константа	-0,581	2,68	0,047	0,829	0,559	
Мужской пол	0,546	0,320	2,916	0,088	1,726	0,923÷3,229
Возраст, 5 лет	-0,215	0,060	12,84	<0,001	0,807	0,717÷0,907
Исходная рСКФ, на 10 мл/мин/1,73 м ²	0,245	0,114	4,639	0,03	1,279	1,022÷1,599
Альбумин, 1 г/л	-0,058	0,035	2,770	0,096	,943	0,881÷1,010
АД сист., 5 мм рт. ст.	0,218	0,085	6,595	0,01	1,245	1,053÷1,471
Протеинурия, 1 г/сут	0,294	0,173	2,897	0,089	1,342	0,956÷1,883
Кальций, 0,1 ммоль/л	0,166	0,072	5,285	0,02	1,180	1,025÷1,359

Примечание. B – натуральный коэффициент в модели; SEM – стандартная ошибка B; Вальд – статистика Вальда; p – статистическая значимость; Exp(B) – оценка риска попадания в категорию быстрого прогрессирования и 95% доверительный интервал.

Таблица 10

Результаты множественного регрессионного анализа зависимости скорости снижения СКФ от ряда факторов

Показатель	B	SEM	b	p	95% ДИ для B
Константа	-5,90	3,208		0,066	-12,19 ÷ 0,39
Мужской пол	-0,94	,48	-0,058	0,052	-1,88 ÷ 0,01
Исходная СКФ, на 10 мл/мин/1,73 м ²	0,94	0,17	0,171	<0,001	0,59 ÷ 1,27
Альбумин, 2 г/л	0,27	0,050	0,080	0,008	0,08 ÷ 0,46
Фосфаты, 0,1 ммоль/л	-0,29	0,92	-0,102	0,001	-0,47 ÷ -0,11
Мочевая к-та, 0,2 ммоль/л	-0,31	0,12	-0,077	0,008	-0,54 ÷ -0,08
Гемоглобин, 5 г/л	0,33	0,08	0,136	<0,001	0,17 ÷ 0,48
Протеинурия, 0,3 г/л	-0,30	0,10	-0,092	0,003	-0,51 ÷ -0,10

B – натуральный коэффициент в модели; SEM – стандартная ошибка B; b – стандартизованный коэффициент регрессии; p – статистическая значимость B.

Таблица 11

Стандартное лабораторное обследование в рамках проведения нефропротективной терапии

Показатель	Частота предоставления (на визит)
Кровь	
Гемоглобин	1
Эритроциты	0,5
Ферритин	0,33
Железо, трансферрин и расчет насыщения трансферрина	0,33
Мочевина	1
Креатинин и расчет СКФ (pСКФ)	1
Мочевая кислота	0,33
Глюкоза	1
Гликированный Hb (при сахарном диабете)	0,1
Липидограмма	0,33
Альбумин	1
СРБ	0,5
Кальций	1
Фосфаты	1
Паратгормон	0,33
Моча	
Общий анализ мочи	
Креатинин	
Альбумин (белок) с расчетом коэффициента альбумин/креатинин (белок/креатинин)	
Перечень не является исчерпывающим и при необходимости диагностического поиска дополняется	

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бикбов БТ, Томилина НА. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998-2013 гг. отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии. Часть первая. *Нефрология и диализ* 2015; 17(приложение 3):5-111
2. Thomas B, Wulf S, Bikbov B et al. Maintenance Dialysis throughout the World in Years 1990 and 2010. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(11):2621-2633. doi: 10.1681/ASN.2014101017
3. Ene-lordache B, Perico N, Bikbov B et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-KD-DC): a cross-sectional study. *Lancet Glob Health* 2016;4(5):e307-319. doi: 10.1016/S2214-109X(16)00071-1
4. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388(10053):1545-1602. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31678-6.
5. Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int* 2011;80(12):1258-1270. doi: 10.1038/ki.2011.368
6. Земченков АЮ, Вишневецкий КА, Сабодаш АБ и др. Сроки начала и другие факторы на старте диализа, влияющие на выживаемость: Санкт-Петербургский регистр пациентов на заместительной почечной терапии. *Нефрология и диализ* 2017; 19(2): 255-270
7. 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
8. Zoja C, Abbate M, Remuzzi G. Progression of renal injury toward interstitial inflammation and glomerular sclerosis is dependent on abnormal protein filtration. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30(5):706-712. doi: 10.1093/ndt/gfu261
9. Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and

diabetes. Review. *J Clin Invest* 2006;116(2):288-296

10. Ruggenenti P1, Perna A, Gherardi G et al. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). Ramipril Efficacy in Nephropathy. *Lancet* 1998;352(9136):1252-1256

11. Heerspink HJ, Kröpelin TF, Hoekman J et al. Drug-Induced Reduction in Albuminuria Is Associated with Subsequent Renoprotection: A Meta-Analysis. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(8):2055-2064. doi: 10.1681/ASN.2014070688

12. Remuzzi A, Sangalli F, Macconi D et al. Regression of Renal Disease by Angiotensin II Antagonism Is Caused by Regeneration of Kidney Vasculature. *J Am Soc Nephrol* 2016;27(3):699-705. doi: 10.1681/ASN.2014100971

13. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw Det al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345(12):861-869

14. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345(12):851-860

15. Schievink B, Kröpelin T, Mulder S et al. Early renin-angiotensin system intervention is more beneficial than late intervention in delaying end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2016 Jan;18(1):64-71. doi: 10.1111/dom.12583

16. Catapano F, Chiodini P, De Nicola L et al. Antiproteinuric response to dual blockade of the renin-angiotensin system in primary glomerulonephritis: meta-analysis and metaregression. *Am J Kidney Dis* 2008; 52:475-485

17. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372:547-553

18. Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. *Lancet* 2015, 385:2047-2056

19. Ruggenenti P, Schieppati A, Remuzzi G. Progression, remission, regression of chronic renal diseases. *Lancet* 2001; 357:1601-1608

20. Vegter S, Perna A, Postma MJ et al. Sodium intake, ACE inhibition, and progression to ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23:165-173

21. Lambers Heerspink HJ, Holtkamp FA, Parving HH et al. Moderation of dietary sodium potentiates the renal and cardiovascular protective effects of angiotensin receptor blockers. *Kidney Int* 2012; 82: 330-337

22. Chan GC, Tang SC. Diabetic nephropathy: landmark clinical trials and tribulations. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31:359-368

23. de Borst MH, Hajhosseiny R, Tamez H et al. Active vitamin D treatment for reduction of residual proteinuria: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2013;24(11):1863-1871. doi: 10.1681/ASN.2013030203

24. Keyzer CA, van Breda GF, Vervloet MG et al. Effects of Vitamin D Receptor Activation and Dietary Sodium Restriction on Residual Albuminuria in CKD: The VIRTUE-CKD Trial. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(4):1296-1305. doi: 10.1681/ASN.2016040407

25. Komers R, Gipson DS, Nelson P et al. Efficacy and Safety of Sparsentan Compared With Irbesartan in Patients With Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis: Randomized, Controlled Trial Design (DUET). *Kidney Int Rep* 2017;2(4):654-664. doi: 10.1016/j.

ekir.2017.02.019.

26. Андрусев АМ, Бевзенко АЮ, Вишневецкий КА и др. Рекомендации российского диализного общества по оценке качества оказания медицинской помощи при подготовке к началу заместительной почечной терапии и проведении лечения диализными методами взрослых пациентов с ХБП V стадии. *Нефрология и диализ* 2015; 17(1):10-19

Сведения об авторах:

Земченков Александр Юрьевич

Россия, 191104, Санкт-Петербург, Литейный пр., д. 56. Городская Мариинская больница, городской нефрологический центр. Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России, кафедра внутренних болезней и нефрологии; Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.И. Павлова, кафедра нефрологии и диализа. Тел.: +7(921) 918-01-90, E-mail: kletk@inbox.ru

Zemchenkov Alexander Yurievich, PhD.

Affiliations: 191104, 56, Liteiny pr., Saint-Petersburg, Russia; City Mariinsky hospital, City nephrology center; North-Western State Mechnikov Medical University, internal disease and nephrology department; First St-Petersburg State Pavlov Medical University, nephrology and dialysis department; phone + 7(921)918-01-90, e-mail: kletk@inbox.ru

Проф. Румянцев Александр Шаликович

Россия, 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а. Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: +7 (812) 326-03-26;

Prof. A. Sh. Rumyantsev, MD, PhD, DMedSci

Russia, 199106, Saint Petersburg, V.O., 21 line 8a.. Saint Petersburg State University, Department of Faculty Therapy; Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University; Department of propedeutic of internal diseases. Phone: +7(812) 326-03-26

Проф. Смирнов Алексей Владимирович

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, директор.

Prof. Alexey V. Smirnov MD, PhD, DMedSci.

Affiliation: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54; Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology, director

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 01.10.2017

Принята в печать: 21.12.2017

Article received: 01.10.2017

Accepted for publication: 21.12.2017