

# НЕФРОЛОГИЯ



# NEPHROLOGY

АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК.  
КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ  
*Chronic kidney disease. Clinical guidelines*

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ САРКОПЕНИИ  
У БОЛЬНЫХ ХБП  
*Cognitive impairments in sarcopenia at patients with CKD*

МСР-1 И ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ ФИБРОЗ  
ПРИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ  
*МСР-1 and tubulointerstitial fibrosis in glomerulonephritis*

ЮБИЛЕЙ: ПРОФЕССОР К.Я. ГУРЕВИЧ  
*Anniversary: professor K.Ya. Gurevich*

НЕКРОЛОГ: ПРОФЕССОР В.В. БАРАБАНОВА  
*Obituary: professor V.V. Barabanova*

5

2021

ТОМ 25  
VOL. 25

# НЕФРОЛОГИЯ

# NEPHROLOGY

(Saint-Petersburg)

---

Журнал «Нефрология» входит в «Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук (редакция 01.12.2018 года)». Журнал включен в базу данных лучших научных журналов России Russian Science Citation Index (RSCI) на платформе Web of Science. Журнал индексируется в международной базе данных EBSCO.

Подробная информация о журнале, включая цели и задачи, состав редколлегии и редсовета, политику редакции, представлена на сайте журнала: <https://journal.nephrolog.ru/jour/about>

«Nephrology (Saint-Petersburg)» medical journal is included in the list of russian peer-reviewed scientific journals in which the chief scientific results of doctoral and post doctoral (PhD, DMedSci) dissertations should be published (01.12.2018 year). The journal is included in the database Russian Science Citation Index (RSCI) on the platform Web of Science, consisting best scientific journals of Russia. The Journal is indexed by EBSCO database.

Detailed information about the Journal including Aims&Scope, Editorial Board, Policies etc. is present at the Journal's site: <https://journal.nephrolog.ru/jour/about>

---

RUSSIAN FEDERATION ASSOCIATION OF NEPHROLOGIST  
PAVLOV FIRST SAINT-PETERSBURG STATE MEDICAL UNIVERSITY  
SPC "Nephron"

# NEPHROLOGY

(Saint-Petersburg)

**SCIENTIFIC PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL**

**ESTABLISHED IN NOVEMBER 1996**

"NEPHROLOGY (SAINT-PETERSBURG)" MEDICAL JOURNAL IS INCLUDED IN THE  
LIST OF RUSSIAN PEER-REVIEWED SCIENTIFIC JOURNALS IN WHICH THE CHIEF  
SCIENTIFIC RESULTS OF DOCTORAL DISSERTATIONS SHOULD BE PUBLISHED  
(01.12.2018 YEAR)

**EDITOR-IN-CHIEF**

Prof. A.Sh. RUMYANTSEV, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg, Russia)

**VICE EDITORS**

Prof. E.M. SHILOV, MD, PhD, DMedSci (Moscow, Russia)  
Prof. V.A. DOBRONRAVOV, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg, Russia)  
Prof. M.M. BATYUSHIN, MD, PhD, DMedSci (Rostov-on-Don, Russia)

**EDITORIAL BOARD**

Prof. S.Ph. Bagnenko, MD, PhD, DMedSci, member of the RAS (St-Petersburg, Russia)  
Prof. I.N. Bobkova, MD, PhD, DMedSci (Moscow, Russia)  
Prof. A.V. Vatazin, MD, PhD, DMedSci (Moscow, Russia)  
Prof. A.G. Gadaev, MD, PhD, DMedSci (Tashkent, Uzbekistan)  
Prof. A.I. Gozhenko, MD, PhD, DMedSci (Odesa, Ukraine)  
Prof. V.M. Ermolenko, MD, PhD, DMedSci (Moscow, Russia)  
Prof. Ya.F. Zverev, MD, PhD, DMedSci (Barnaul, Russia)  
Prof. D.D. Ivanov, MD, PhD, DMedSci (Kyiv, Ukraine)  
Prof. A.V. Nabokov, PhD (Hanover-Muenden, Germany)  
Prof. S. Naranchimeg, MD, PhD, DMedSci (Ulan-Bator, Mongolia)  
Prof. N.D. Savenkova, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg, Russia)  
Prof. A.V. Smirnov, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg, Russia)  
Prof. M.E. Statsenko, MD, PhD, DMedSci (Volgograd, Russia)  
Prof. A.V. Sukalo, MD, PhD, DMedSci, Academician of NAS of Belarus (Minsk, Byelorussia)  
Prof. A.A. Totolyan, MD, PhD, DMedSci, member of the RAS (St-Petersburg, Russia)  
Prof. U. Tsolmon, MD, PhD, DMedSci (Ulan-Bator, Mongolia)  
Prof. A.N. Shishkin, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg, Russia)  
Prof. A.M. Shutov, MD, PhD, DMedSci (Ulyanovsk, Russia)

**EXECUTIVE SECRETARY**

M.S. Khrabrova, PhD, associate professor (St-Petersburg, Russia)

**EXECUTIVE MANAGING EDITOR**

A.V. Karunnaya (St-Petersburg, Russia)

**EDITORIAL COUNCIL**

Prof. S.Kh. Al-Shukri, MD, PhD, DSC (St-Petersburg), Prof. O.Yu. Barysheva MD, PhD, DMedSci (Petrozavodsk, Russia); Prof. T.V. Zhdanova, MD, PhD, DMedSci (Ekaterinburg, Russia); Prof. A.J. Karabaeva, MD, PhD, DMedSci (Alma-Ata, Kazakhstan); Prof. V. Kleim, MD, PhD (Hanover-Muenden, Germany); Prof. O.B. Kuzmin, MD, PhD, DMedSci (Orenburg, Russia); Prof. S.V. Lapin, PhD, scientific staff (St. Petersburg, Russia); Prof. B.G. Lukichev, MD, PhD, DMedSci (St. Petersburg, Russia); Prof. O.A. Nagibovich, MD, PhD, DMedSci (St.Petersburg, Russia); Prof. Yu.V. Natchin, PhD, DBioSci, member of the RAS (St.Petersburg, Russia); Associate prof. D.N. Pascalev, MD, PhD (Varna, Bulgaria); Prof. N.N. Smirnova, MD, PhD, DMedSci (St.Petersburg, Russia); Prof. D.Tsakiris, MD, PhD, DMedSci (Thessaloniki, Greece); Prof. VN.Tkachuk, MD, PhD, DMedSci (St.Petersburg, Russia); Prof. N.A. Tomilina, MD, PhD, DMedSci (Moscow, Russia); Prof. V.L. Emanuel, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg, Russia)

**DIRECTOR OF ENLIGHTENING NON-COMMERCIAL INDEPENDENT  
ORGANIZATION "NEPHROLOGY"**

Prof. A.G. KUCHER, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg)

Journal "Nephrology" is published since 2005 year by independent non-profit organisation "Nephrology", which was founded in First Pavlov State Medical University by Scientific and Production Association "Nephron" and North-West Nephrology and Dialysis Association in publishing office "Levsha".

«PUBLISHER  
«LEVSHA. ST.PETERSBURG»

**Volume 25 • № 5 • 2021**

ST.PETERSBURG • 2021

# НЕФРОЛОГИЯ

## НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В НОЯБРЕ 1996 года

ЖУРНАЛ ВХОДИТ В «ПЕРЕЧЕНЬ РОССИЙСКИХ РЕЦЕНЗИРУЕМЫХ НАУЧНЫХ ЖУРНАЛОВ, В КОТОРЫХ ДОЛЖНЫ БЫТЬ ОПУБЛИКОВАНЫ ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИССЕРТАЦИЙ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ДОКТОРА И КАНДИДАТА НАУК (РЕДАКЦИЯ 01.12.2018 ГОДА)».

### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

доктор медицинских наук профессор А.Ш. РУМЯНЦЕВ (Санкт-Петербург)

### ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

доктор медицинских наук профессор Е.М. ШИЛОВ (Москва),  
доктор медицинских наук профессор В.А. ДОБРОНРАВОВ (Санкт-Петербург),  
доктор медицинских наук профессор М.М. БАТЮШИН (Ростов-на-Дону, Россия)

### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

С.Ф. Багненко (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор, академик РАН; И.Н. Бобкова (Москва, Россия) – доктор медицинских наук профессор; А.В. Ватазин (Москва, Россия) – доктор медицинских наук профессор; А.Г. Гадаев (Ташкент, Узбекистан) – доктор медицинских наук профессор; А.И. Гоженко (Одесса, Украина) – доктор медицинских наук профессор; В.М. Ермоленко (Москва, Россия) – доктор медицинских наук профессор; Я.Ф. Зверев (Барнаул, Россия) – доктор медицинских наук профессор; Д.Д. Иванов (Киев, Украина) – доктор медицинских наук профессор; А.В. Набоков (Ганновер-Мюнден, Германия) – доктор медицинских наук профессор; С. Наранчимэг (Улан-Батор, Монголия) – доктор медицинских наук профессор; Н.Д. Савенкова (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор (ответственный редактор выпуска журнала специалистов по педиатрической нефрологии); А.В. Смирнов (Санкт-Петербург) – доктор медицинских наук профессор; М.Е. Стаценко (Волгоград, Россия) – доктор медицинских наук профессор (Волгоград); А.В. Сукало (Минск, Белоруссия) – доктор медицинских наук профессор, академик НАН Беларуси; А.А. Тотолян (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор, академик РАН; У. Тсолмон (Улан-Батор, Монголия) – доктор медицинских наук профессор; А.Н. Шишкин (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; А.М. Шутов (Ульяновск, Россия) – доктор медицинских наук профессор

### ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

М.С. Храброва (Санкт-Петербург, Россия) – кандидат медицинских наук доцент

### ЗАВЕДУЮЩАЯ РЕДАКЦИЕЙ

А.В. Карунная (Санкт-Петербург, Россия)

### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

С.Х. Аль-Шукри (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; О.Ю. Барышева (Петрозаводск, Россия) – доктор медицинских наук профессор; Т.В. Жданова (Екатеринбург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; А.Ж. Карабаева (Алма-Ата, Казахстан) – доктор медицинских наук профессор; Ф. Клим (Ганновер-Мюнден, Германия) – доктор медицинских наук профессор; О.Б. Кузьмин (Оренбург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; С.В. Лапин (Санкт-Петербург, Россия) – кандидат медицинских наук старший научный сотрудник; Б.Г. Лукичев (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; О.А. Нагибович (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; Ю.В. Наточин (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор, академик РАН; Д.Н. Паскалев (Варна, Болгария) – доктор медицинских наук профессор; Н.Н. Смирнова (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; Д. Тзакирис (Фессалоники, Греция) – доктор медицинских наук профессор; В.Н. Ткачук (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; Н.А. Томилина (Москва, Россия) – доктор медицинских наук профессор; В.Л. Эмануэль (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор

Директор просветительской автономной некоммерческой организации  
«Нефрология» А.Г. КУЧЕР, доктор медицинских наук профессор  
(Санкт-Петербург, Россия)

**ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ***Дорогие коллеги!*

Наш журнал выходит 6 раз в год.

1. «Почта России»:

- для индивидуальных подписчиков и организаций: на полугодие индекс – ПЗ973.

2. «Пресса России»:

- для индивидуальных подписчиков и организаций: на полугодие индекс – 43280.

*Рекламодаателям*

Редакция оставляет за собой право не размещать рекламные материалы (модуль и информационные материалы), если они не соответствуют научной и медицинской направленности журнала.

В этом случае рекламодателю будут направлены разъяснения и замечания, после устранения которых рекламный материал будет повторно рассмотрен Редакцией.

**По вопросам размещения рекламы обращаться по тел.: +7-921-392-34-34  
или e-mail: orishack@nephron.ru Оришак Денис Константинович**

Корректор Л.Н. Агапова  
Переводчик К. Горбачёва  
Художественное оформление обложки А.И. Приймак  
Компьютерная верстка Н.В. Горожий

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору  
за соблюдением законодательства в сфере  
массовых коммуникаций и охране культурного наследия.  
Свидетельство ПИ № ФС77-21632 от 22.08.2005.  
Сдан в набор 14.07.2021. Подписан в печать 06.09.2021.  
Формат бумаги 60x90 1/8. Бумага офсетная.  
Печать офсетная. Печ. л. 14,75. Тираж 500 экз.  
Цена свободная.

Адрес редакции: 197101, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, дом 17,  
ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, корпус 54, редакция журнала «Нефрология»  
Телефон: (812) 338-69-01; факс (812) 338-69-15  
E-mail: journal@nephrolog.ru; интернет-сайт: <http://journal.nephrolog.ru>

Издатель: ООО «Издательство «Левша. Санкт-Петербург».  
197376, Санкт-Петербург, Аптекарский пр., д. 6,  
тел./факс: (812) 234-54-36, 234-13-00. E-mail: levsha@levshaprint.ru

Типография: ООО «Издательство «Левша. Санкт-Петербург».  
197376, Санкт-Петербург, Аптекарский пр., д. 6,  
тел./факс: (812) 234-54-36, 234-13-00. E-mail: levsha@levshaprint.ru

18+

© НЕФРОЛОГИЯ, 2021

Никакая часть настоящего издания ни в каких целях не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме и какими бы то ни было средствами, будь то электронные или механические, включая фотокопирование и запись на магнитный носитель, если на то нет письменного разрешения редакции. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. Редакция не несет ответственности за рекомендации по диагностике и лечению, данные авторами.

**УЧЕБНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ПЛАН НА 2021 ГОД  
КАФЕДРА НЕФРОЛОГИИ И ДИАЛИЗА ФПО ФГБОУ В ПСПБГМУ  
им. акад. И.П. Павлова Минздрава РФ**

№ п/п	Название цикла	Вид обучения	Специальности	Дата проведения цикла (начало–окончание)	Количество слушателей (план)	Продолжительность обучения (часы)
1	«Избранные вопросы терапии с основами нефрологии» № 02344-2016	ПК	Терапия	18.01.2021–13.02.2021	14	144 часа
2	«Клиническая нефрология и диализ»	ПК	Нефрология	18.01.2021–13.02.2021	10	144 часа
3	«Нефрология»	ПП	Анестезиология–реаниматология, Детская хирургия, Детская урология–андрология, Общая врачебная практика (семейная медицина), Педиатрия, Терапия, Урология, Хирургия	18.01.2021–24.04.2021	5	504 часа
4	«Диагностика, клиника и лечения негломерулярных заболеваний почек» № 01498-2016	НМО	Нефрология. Общая врачебная практика (семейная медицина). Терапия	01.02.2021–06.02.2021	Нефрологи – 15. Терапевты, врачи по специальности «Лечебное дело», врачи общей врачебной практики (семейная медицина) – 15	36 часов
5	«Основные принципы перитонеального диализа» № 01515-2016	НМО	Нефрология	01.03.2021–06.03.2021	14	36 часов
6	«Избранные вопросы терапии с основами нефрологии» № 02344-2016	ПК	Терапия	22.03.2021–17.04.2021	10	144 часа
7	«Клиническая нефрология и диализ»	ПК	Нефрология	22.03.2021–17.04.2021	10	144 часа
8	«Нефрология»	ПП	Анестезиология–реаниматология, Детская хирургия, Детская урология–андрология, Общая врачебная практика (семейная медицина), Педиатрия, Терапия, Урология, Хирургия	22.03.2021–26.06.2021	4	504 часа
9	«Семиотика и диагностика заболеваний почек. Методы диагностики в нефрологии» № 17056-2018	НМО	Нефрология. Общая врачебная практика (семейная медицина). Терапия. Лечебное дело – 31.05.01.	12.04.2021–17.04.2021	Нефрологи – 15. Терапевты, врачи по специальности «Лечебное дело», врачи общей врачебной практики (семейная медицина) – 15	36 часов
10	«Основы консервативной нефрологии. Методы скрининга и диагностики основных заболеваний почек» № 17059-2018	НМО	Нефрология. Общая врачебная практика (семейная медицина). Терапия. Лечебное дело – 31.05.01.	17.05.2021–22.05.2021	Нефрологи – 15. Терапевты, врачи по специальности «Лечебное дело», врачи общей врачебной практики (семейная медицина) – 15	36 часов
11	«Избранные вопросы терапии с основами нефрологии» № 02344-2016	ПК	Терапия	13.09.2021–09.10.2021	10	144 часа
12	«Клиническая нефрология и диализ»	ПК	Нефрология	13.09.2021–09.10.2021	8	144 часа
13	«Нефрология»	ПП	Анестезиология–реаниматология, Детская хирургия, Детская урология–андрология, Общая врачебная практика (семейная медицина), Педиатрия, Терапия, Урология, Хирургия	13.09.2021–18.12.2021	5	504 часа
14	«Острые состояния в нефрологии» № 17058-2018	НМО	Нефрология. Общая врачебная практика (семейная медицина). Терапия. Лечебное дело – 31.05.01.	08.11.2021–13.11.2021	Нефрологи – 15. Терапевты и врачи общей врачебной практики (семейная медицина) – 15	36 часов
15	«Сестринское дело в нефрологии и диализе»	ПК	Медицинские сестры нефрологических и диализных отделений	31.05.2021–26.06.2021	5	144 часа
16	«Сестринское дело в нефрологии и диализе»	ПК	Медицинские сестры нефрологических и диализных отделений	22.11.2021–18.12.2021	5	144 часа

Зав.кафедрой – проф. А.М. Есян

Правила записи на все циклы кафедры нефрологии и диализа ФПО с 2018 года изменены.

Всю информацию Вы можете узнать на странице кафедры на сайте <http://1spbgtu.ru>. В разделе информация для курсантов, планирующих прохождение обучения на кафедре нефрологии и диализа ФПО ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова – основная информация.

**ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ***Дорогие коллеги!*

Наш журнал выходит 6 раз в год.

Как и раньше, Вы можете оформить подписку на журнал в почтовых отделениях по следующим каталогам:

1. «Почта России»:  
- для индивидуальных подписчиков и организаций: на полугодие индекс – ПЗ973.
2. «Пресса России»:  
- для индивидуальных подписчиков и организаций: на полугодие индекс – 43280.

Для получения доступа к электронной версии журнала, а также всем материалам, размещенным на сайте <http://journal.nephrolog.ru/>, Вам необходимо выслать скан/фото Вашей квитанции о подписке на наш e-mail: [journal@nephrolog.ru](mailto:journal@nephrolog.ru). После чего в течение 10 рабочих дней (Пн–Пт) в ответном письме Вы получите логин и пароль для доступа ко всем материалам сайта. Срок действия логина и пароля соответствует периоду Вашей подписки.

Электронная подписка на печатную версию журнала «Нефрология» доступна на сайтах «Почты России» <https://podpiska.pochta.ru/> и «Прессы России» <https://www.akc.ru/>, куда Вы можете перейти по указанным ссылкам с официального сайта журнала <http://journal.nephrolog.ru/> либо ввести указанные данные в адресную строку браузера.

**I. Порядок оформления подписки на сайте «Почта России» <https://podpiska.pochta.ru/>:**

1. В поисковой строке набрать запрос «нефрология», выбрать журнал «Нефрология».
2. В открывшейся ссылке выбрать срок подписки, например, 1-е полугодие 2018 г. При этом должна стать активной кнопка «Корзина».
3. Заполнить графы: место доставки, адрес, ФИО. После чего перейти в «Корзину».
4. Если Вы не зарегистрированы, сайт предложит регистрацию, подразумевающую введение данных контактов, включая мобильный телефон (куда потом придет код подтверждения) и адрес электронной почты (куда придет ссылка для активации регистрации). После регистрации вновь необходимо зайти в «Корзину» и выбрать способ оплаты – банковская карта (Visa/MasterCard). Ввести данные своей банковской карты и подтвердить оплату. После чего в течение нескольких минут Вы получите на электронную почту уведомление о подписке и ее номер.
5. Для получения доступа к электронной версии журнала и всем материалам, размещенным на сайте <http://journal.nephrolog.ru/>, Вам необходимо переслать письмо с данными о Вашей подписке на наш e-mail: [journal@nephrolog.ru](mailto:journal@nephrolog.ru). В течение 10 рабочих дней (Пн–Пт) в ответном письме Вы получите логин и пароль для доступа ко всем материалам сайта. Срок действия логина и пароля соответствует периоду Вашей подписки.

**II. Порядок оформления подписки на сайте «Пресса России» <https://www.akc.ru/>:**

1. В поисковой строке набрать запрос «нефрология», выбрать журнал «Нефрология».
2. Перейти на карточку издания. Желтым цветом будут выделены все доступные для подписки месяцы. Чтобы удалить ненужные Вам месяцы подписки из заказа, необходимо кликнуть по ним.
3. Выбрать способ доставки (почта/курьер в Москве). Нажать кнопку «Подписаться». Заказ будет перемещен в «Корзину».
4. Перейти в «Корзину», нажать «Оформить подписку». Ниже появится поле, в котором необходимо указать Ваш e-mail. На него Вы получите письмо о подтверждении регистрации на сайте.
5. Если Вы ранее были зарегистрированы на сайте, Вам предложат ввести пароль.
6. После регистрации/авторизации вновь необходимо войти в «Корзину», нажать «Оформить подписку». Затем в специальном поле ввести адрес, выбрать способ оплаты (банк – квитанция/счет, банковская карта – Visa/MasterCard, платежная система Web Money). Нажать «Оформить заказ». После оплаты Вы получите по e-mail уведомление о подписке и ее номер.
7. Для получения доступа к электронной версии журнала и всем материалам, размещенным на сайте <http://journal.nephrolog.ru/>, Вам необходимо переслать письмо с данными о Вашей подписке на наш e-mail: [journal@nephrolog.ru](mailto:journal@nephrolog.ru). В течение 10 рабочих дней (Пн–Пт) в ответном письме Вы получите логин и пароль для доступа ко всем материалам сайта. Срок действия логина и пароля соответствует периоду Вашей подписки.

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

СЛОВО ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

9

THE WORD OF THE EDITOR-IN-CHIEF

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ****CLINICAL RECOMMENDATIONS**

Хроническая болезнь почек (ХБП)

10

Chronic kidney disease (CKD)

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ  
Клинические исследования****ORIGINAL ARTICLES  
Clinical investigations**ГАСАНОВ М.З., ПАНЧЕНКО М.Г., БАТЮШИН М.М.,  
ГАРЕЕВ Р.Р., ПЕРФИЛЬЕВА А.А.

83

GASANOV M.Z., PANCHENKO M.G., BATYUSHIN M.M.,  
GAREEV R.R., PERFILIEVA A.A.Особенности когнитивных нарушений у больных  
с саркопенией на фоне хронической болезни почек  
3а–5д стадий: биологическое значение  
эндотелиальной синтазы оксида азотаFeatures of cognitive impairment in patients with  
chronic kidney disease stages 3a-5d: biological  
value of endothelial nitric oxide synthaseМУХТАРОВА А.В., БАТЮШИН М.М., СИНЕЛЬНИК Е.С.,  
АНТИПОВА Н.В.

92

MUKHTAROVA A.V., BATYUSHIN M.M., SINELNIK E.S.,  
ANTIPOVA N.V.Роль MCP-1 в развитии тубулоинтерстициального  
фиброза у пациентов с первичными хроническими  
гломерулонефритамиRole of MCP-1 in the development of tubulointerstitial  
fibrosis in patients with primary chronic  
glomerulonephritis**ЮБИЛЕИ****ANNIVERSARIES**Профессор Константин Яковлевич Гуревич  
(к 70-летию со дня рождения)

99

Professor Konstantin Yakovlevich Gurevich  
(to the 70-th birthday)**НЕКРОЛОГ****OBITUARY**

Профессор Валерия Витальевна Барабанова

101

Professor Valeriya Vital'evna Barabanova

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

107

GUIDELINES FOR AUTHORS



## СЛОВО ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

### Глубокоуважаемые коллеги!

Вашему вниманию представляется не совсем обычный номер журнала. Основной объем в нем занимает одна статья, но зато какая! Это обновленные клинические рекомендации по хронической болезни почек. Они уже одобрены Министерством здравоохранения РФ и в электронном варианте с ними можно ознакомиться на сайте Рубрикатора клинических рекомендаций ([https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/469\\_2#doc\\_a1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/469_2#doc_a1)). Объем рекомендаций слишком велик (233 страницы), поэтому мы публикуем основной текст. С дополнительными материалами (список литературы, приложения А–Г) можно ознакомиться на сайте журнала «Нефрология».

Срок действия рекомендаций ограничен 2023 годом. Время летит быстро, объем новой

информации велик, так что не надо воспринимать предлагаемый вам текст как что-то «вечное». Рабочей группе, возможно, уже в следующем году придется возобновить свои усилия для подготовки нового варианта документа. Для того, чтобы этот процесс проходил наиболее плодотворно, предполагается обсудить Рекомендации на объединенном съезде Ассоциации нефрологов, НОНР и РДО, который должен пройти 22–24 октября 2021 года в Москве.

Редколлегия и Редакционный совет желают участникам съезда успешной работы!

Главный редактор журнала «Нефрология»  
А.Ш. Румянцев

<p>МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (МИНЗДРАВ РОССИИ)</p> <p>Рахмановский пер., д. 3/25, стр. 1, 2, 3, 4, Москва, ГСП-4, 127994, тел.: (495) 628-44-53, факс: (495) 628-50-58</p> <p>10.06.2021 № 17-4/2415</p> <p>На № _____ от _____</p>		<p>Минздрав России</p>  <p>Ассоциация нефрологов</p> <p>ул. Введенского, д. 32А, стр. 3, Москва, 117342</p> <p>Вр-1984862</p>
<p>Департамент организации медицинской помощи и санаторно-курортного дела Минздрава России во исполнение пункта 12 порядка и сроков одобрения и утверждения клинических рекомендаций, утвержденными приказом Минздрава России от 28.02.2019 № 104н «Об утверждении порядка и сроков одобрения и утверждения клинических рекомендаций, критериев принятия научно-практическим советом решения об одобрении, отклонении или направлении на доработку клинических рекомендаций либо решения об их пересмотре» (далее – Порядок), направляет проект клинической рекомендации согласно приложению и информацию о принятом в отношении указанного проекта клинической рекомендации решении научно-практического совета Минздрава России (далее – НПС) (протокол от 09.06.2021 № 07/2-3-4).</p> <p>Одновременно отмечаем, что с учетом поручения Заместителя Председателя Правительства Российской Федерации Т.А. Голиковой от 31.05.2021 № ТГ-П12-7012 клинические рекомендации, в отношении которых НПС принято решение об одобрении, утверждаются медицинской профессиональной некоммерческой организацией в течение 10 календарных дней со дня их получения и направляются в Минздрав России для размещения на официальном сайте Минздрава России в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет».</p> <p>Учитывая вышеизложенное, просим представить в Минздрав России утвержденные клинические рекомендации в срок не позднее 20.06.2021.</p> <p>Приложение: на 3 л. в 1 экз.</p>		
<p>Заместитель директора Департамента</p>	<p>В.А. Гульшина</p>	
<p>Подлинник электронного документа, подписанного ЭП, хранится в системе электронного документооборота Министерства здравоохранения Российской Федерации.</p> <p><b>СВЕДЕНИЯ О СЕРТИФИКАТЕ ЭП</b></p> <p>Сертификат: 01D64AD8333BA81000000C200060002 Кому выдан: Гульшина Валерия Александровна Действителен: с 25.06.2020 до 25.06.2021</p>		
<p>Москалев Андрей Александрович +7 (495) 627-24-00 (доб. 1743)</p>		

© Ассоциация нефрологов, 2021  
УДК 616.61-036.12-008.314

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-5-10-82

## Клинические рекомендации

### ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК (ХБП)

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: N18.1/N18.2/N18.3/N18.4/N18.5/N18.9 с кодами осложнений и ассоциированных состояний (при наличии) Z49.0/Z49.1/Z49.2/D63.8\*/E87.2/E87.5/E21.1/ E83.3/ E83.5/E83.8/ N25.0/E89.2

Возрастная группа: взрослые

Год утверждения: 2021 (пересмотр каждые 3 года)

Разработчик клинической рекомендации: Ассоциация нефрологов

## Clinical recommendations

### CHRONIC KIDNEY DISEASE (CKD)

The encoding of the International statistical classification of diseases and related health: N18.1/N18.2/N18.3/N18.4/N18.5/N18.9 with codes of complications and associated conditions (if any) Z49.0/Z49.1/Z49.2/D63.8\*/E87.2/E87.5/E21.1/ E83.3/ E83.5/E83.8/ N25.0/E89.2

Age group: adults

Year of approval: 2021 (revision every 3 years)

Developer of the clinical recommendation: Association of Nephrologists

Для цитирования: Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). *Нефрология* 2021;25(5):10-82. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-5-10-82

For citation: Clinical recommendations. Chronic kidney disease (CKD). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(5):10-82. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2021-25-5-10-82

## Оглавление

### Оглавление

#### Список сокращений

#### Термины и определения

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)
  - 1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
  - 1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
  - 1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
  - 1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем
  - 1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
  - 1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики
  - 2.1 Жалобы и анамнез
  - 2.2 Физикальное обследование
  - 2.3 Лабораторные диагностические исследования
  - 2.4 Инструментальные диагностические исследования
  - 2.5 Иные диагностические исследования
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения
  - 3.1 Общие подходы к лечению
  - 3.2 Коррекция метаболических и гомеостатических нарушений

- 3.3 Лечение почечной анемии
  - 3.4 Лечение минеральных и костных нарушений
  - 3.5 Заместительная почечная терапия
    - 3.5.1 Начало диализа
    - 3.5.2 Гемодиализ/гемодиализация
      - 3.5.2.1 Доступ для гемодиализа/гемодиализации
      - 3.5.2.2 Поддерживающее лечение гемодиализом/гемодиализацией
    - 3.5.3 Перитонеальный диализ
  - 4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов
  - 5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики
  - 6. Организация оказания медицинской помощи
  - 7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)
- Критерии оценки качества медицинской помощи
- Список литературы
- Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций
- Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций
- Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата
- Приложение Б. Алгоритмы действий врача
- Приложение В. Информация для пациента
- Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

### Список сокращений

- АВ-доступ – артерио-венозный доступ для гемодиализа (включает АВФ и ССП, см. далее)
- АВФ – артерио-венозная фистула
- АГ – артериальная гипертензия
- АД – артериальное давление
- АМКР – антагонисты минералкортикоидных рецепторов (АТХ классификация: «Антагонисты альдостерона»)
- АПД – перитонеальный диализ с использованием автоматизированных технологий
- АТХ – анатомо-терапевтическо-химическая классификация лекарственных препаратов
- ББК – блокаторы кальциевых каналов (АТХ классификация: «Блокаторы кальциевых каналов»)
- БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина-II (АТХ классификация: «Антагонисты рецепторов ангиотензина II»)
- БЭН – белково-энергетическая недостаточность
- ВГПТ – вторичный гиперпаратиреоз
- ГД – гемодиализ
- ГДФ – гемодиализация
- ГМГ-КоА-редуктаза – 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктаза
- ДАД – диастолическое артериальное давление
- ДИ – доверительный интервал
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ЗПТ – заместительная почечная терапия
- иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АТХ классификация: «Ингибиторы АПФ»)
- иПТГ – интактный паратиреоидный гормон (наименование услуги при определении показателя в крови согласно Приказу Минздрава России от 13.10.2017 № 804н: «Исследование уровня паратиреоидного гормона в крови»)
- КТ – компьютерная томография
- ЛПВП – липопротеины высокой плотности (наименование услуги при определении показателя в крови согласно Приказу Минздрава России от 13.10.2017 № 804н: «Исследование уровня холестерина липопротеинов высокой плотности в крови»)

ЛПНП – липопротеины низкой плотности (наименование услуги при определении показателя в крови согласно Приказу Минздрава России от 13.10.2017 № 804н: «Исследование уровня холестерина липопротеинов низкой плотности»)

МА – мета-анализ

МКБ – Международная классификация болезней

МКН-ХБП – минеральные и костные нарушения

МПКТ – минеральная плотность костной ткани

МРТ – магнитно-резонансная томография

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты (АТХ классификация: «Нестероидные противовоспалительные препараты»)

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОПП – острое повреждение почек

ОР – относительный риск

ОФП – остаточная функция почек

ОШ – отношение шансов

ПАПД – постоянный амбулаторный перитонеальный диализ

ПД – перитонеальный диализ

ПТЭ – паратиреоидэктомия

РАС – ренин-ангиотензиновая система

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

ССП – артерио-венозная фистула, сформированная с использованием синтетического протеза

ТГ – триглицериды (наименование услуги при определении показателя в крови согласно Приказу Минздрава России от 13.10.2017 № 804н: «Исследование уровня триглицеридов в крови»)

ТПН – терминальная почечная недостаточность

ТПР – тест перитонеального равновесия

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХБП – хроническая болезнь почек

ЦНС – центральная нервная система

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭСС – эритропоз-стимулирующие средства (АТХ классификация: «Другие антианемические препараты»)

Са – кальций (наименование услуги при определении показателя в крови согласно Приказу Минздрава России от 13.10.2017 № 804н: «Исследование общего кальция в крови»)

СКД-EPI – формула для расчета скорости клубочковой фильтрации (CKD-Epidemiology Collaboration 2009)

eKt/V – эквивалентный показатель Kt/V

FGF23 – фактор роста фибробластов 23

Hb – гемоглобин (наименование услуги при определении показателя в крови согласно Приказу Минздрава России от 13.10.2017 № 804н: «Исследование уровня общего гемоглобина в крови»)

IDMS – Isotope Dilution Mass Spectrometry (масс-спектрометрия с изотопным разведением)

К – калий (наименование услуги при определении показателя в крови согласно Приказу Минздрава России от 13.10.2017 № 804н: «Исследование уровня калия в крови»)

KDIGO – Kidney Disease Improving Global Outcomes – Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек

Kt/V – доза диализа (по выведению мочевины)

Na – натрий (наименование услуги при определении показателя в крови согласно Приказу Минздрава России от 13.10.2017 № 804н: «Исследование уровня натрия в крови»)

P – фосфор (фосфаты) (наименование услуги при определении показателя в крови согласно Приказу Минздрава России от 13.10.2017 № 804н: «Исследование уровня неорганического фосфора в крови»)

spKt/V – показатель Kt/V, рассчитанный по формуле, основанной на однопулловой модели с изменяемым объемом

stdKt/V – стандартный (недельный) показатель Kt/V

TSAT – коэффициент насыщения трансферрина железом (наименование услуги при определении показателя согласно Приказу Минздрава России от 13.10.2017 № 804н: «Исследование насыщения трансферрина железом»)

## ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Артерио-венозный доступ – общий термин для обозначения постоянного сосудистого доступа для гемодиализа. Включает: 1) артерио-венозную фистулу; 2) артерио-венозную фистулу, сформированную с помощью синтетического протеза (см. далее).

Артерио-венозная фистула – аутогенный сосудистый доступ, сформированный при помощи хирургического вмешательства, для оказания медицинской помощи методом гемодиализа, представляющий собой анастомоз между артерией и веной, где часть вены выступает в качестве доступа для пункций (канюлирования). Синоним: нативная артерио-венозная фистула.

Артерио-венозная фистула, сформированная с помощью синтетического протеза – сосудистый доступ, сформированный при помощи хирургического вмешательства для оказания медицинской помощи методом гемодиализа с использованием синтетического протеза, соединяющего артерию и вену, при этом сегмент протеза выступает в качестве доступа для пункций (канюлирования).

Динамическая болезнь скелета – состояние, характеризующееся снижением объема и минерализации кости параллельно со снижением костеобразования.

Внекостная кальцификация – отложение фосфатов и кальция в форме гидроксипатита в коже, мышцах, внутренних органах, вокруг суставов.

Вторичный гиперпаратиреоз – вторичная гиперфункция и гиперплазия паращитовидных желез, развивающаяся на фоне прогрессирующего уменьшения массы действующих нефронов при хронической болезни почек, вследствие гиперфосфатемии, увеличения фактора роста фибробластов 23, дефицита кальцитриола, гипокальциемии.

Гемодиализ – метод, основанный на принципе диффузионного и фильтрационного переноса через полупроницаемую мембрану низкомолекулярных субстанций и жидкости между циркулирующей экстракорпорально кровью и диализирующим раствором.

Гемодиофильтрация – метод, основанный на принципе диффузионного, фильтрационного и конвекционного переноса через полупроницаемую мембрану низко- и среднемолекулярных субстанций и жидкости между циркулирующей экстракорпорально кровью и диализирующим раствором с внутривенным замещением кровезамещающим раствором. В варианте on-line замещающий раствор готовится аппаратом «Искус-

ственная почка» путем стерилизующей фильтрации диализата.

Диализный перитонит – воспалительное заболевание брюшины у пациентов, получающих перитонеальный диализ, не обусловленное деструкцией органов брюшной полости и развивающееся вследствие микробной контаминации брюшной полости или воздействия других раздражающих факторов. Диализный перитонит в абсолютном большинстве случаев не требует хирургического вмешательства и лечится консервативно. Основной путь ведения антибактериальных препаратов – интраперитонеальный.

Заместительная почечная терапия – комплекс специализированных методов замещения выделительной функции почек. К ним относят диализ (гемо- и перитонеальный) и трансплантацию почки. Последний метод позволяет восстановить весь спектр утраченных функций почек.

Зрелый артерио-венозный доступ – сосудистый доступ, который обеспечивает достаточный кровоток, подходит для пункций (канюляции) двумя иглами при оказании специализированной медицинской помощи методом гемодиализа.

Инфекция места выхода перитонеального катетера – воспаление кожи и подкожной клетчатки, распространяющееся до манжеты, расположенной в подкожном тоннеле. Инфекция лечится консервативно.

Кальцинирующая уремическая ангиопатия (кальцифилаксия) – кальцификация мелких сосудов кожи с развитием изъязвлений.

Катетер-ассоциированная инфекция кровотока, связанная с доступом для диализа – это группа инфекционных заболеваний, развивающихся у пациента в результате использования катетера в качестве сосудистого доступа при оказании медицинской помощи методами экстракорпорального диализа.

Катетер-ассоциированный диализный перитонит – перитонит, протекающий одновременно с инфекцией места выхода катетера или туннельной инфекцией, вызванный тем же возбудителем (или при отрицательных результатах микробиологического исследования).

Катетер для гемодиализа для осуществления краткосрочного сосудистого доступа (синонимы: «временный», нетуннелированный центральный венозный катетер для гемодиализа) – это катетер, который используется кратковременно, в качестве временного сосудистого доступа для экстракорпорального диализа. Катетеры имеют, как правило, два разделенных просвета для артериального и

венозного кровотока, как правило, без манжеты, конические, жесткие, вводятся через проводник.

Минеральные и костные нарушения при ХБП (соответствует устаревшим и вышедшим из употребления терминам «почечная остеодистрофия» или «остеодистрофия при хронической почечной недостаточности») – синдром системной патологии, включающий лабораторные отклонения в минерально-костном метаболизме, костные аномалии, эктопическую кальцификацию, сопутствующие ХБП.

Остеопороз/остеопения – потеря минеральной костной массы.

Острое повреждение почек – патологическое состояние, развивающееся в результате непосредственного острого воздействия ренальных и/или экстраренальных повреждающих факторов, продолжающееся до 7-ми суток и характеризующееся быстрым (часы-дни) развитием признаков повреждения или дисфункции почек различной степени выраженности. Поскольку острое повреждение почечной паренхимы может быть обусловлено не только ренальными (почечными), но также преренальными и постренальными факторами, англоязычному термину «acute kidney injury» соответствует перевод «острое повреждение почек». Термин «острое почечное повреждение», который возник по аналогии с термином «острая почечная недостаточность», не отражает смысла и положений теоретической концепции KDIGO и не рекомендуется к использованию.

Паратиреоидэктомия – хирургический метод лечения гиперпаратиреоза при ХБП.

Перитонеальный диализ – метод заместительной почечной терапии, основанный на принципе диффузионного обмена, фильтрационного и конвекционного переноса через «перитонеальную мембрану» (брюшину) низко- и среднемолекулярных и белковых субстанций, а также жидкости из крови в диализирующий раствор, находящийся в полости брюшины.

Перитонеальный диализ с использованием автоматизированных технологий (синоним: автоматизированный перитонеальный диализ) – метод перитонеального диализа, который осуществляется с помощью специальных аппаратов (циклеров), обеспечивающих введение и выведение диализного раствора без участия пациента. Циклер по заданной программе врачом осуществляет автоматические циклы замены раствора в брюшной полости.

Постоянный амбулаторный перитонеальный диализ – метод перитонеального диализа, в кото-

ром замена диализирующего раствора в брюшной полости (несколько раз в сутки) проводится самостоятельно больным в амбулаторных условиях (в домашних условиях).

Ренальная остеодистрофия – характерное для ХБП поражение костной системы.

Скорость клубочковой (гломерулярной) фильтрации (СКФ) – это количество миллилитров плазмы крови, профильтровавшейся во всех клубочках почек за одну минуту. Величина СКФ выражается в мл/мин, определяется величинами почечного плазматочка, фильтрационного давления, фильтрационной поверхности и зависит от массы действующих нефронов. Используется, как интегральный показатель функционального состояния почек и стандартизуется на площадь поверхности тела.

Сосудистая (медиальная) кальцификация – поражение среднего гладкомышечного слоя артериальной стенки с отложением в нем фосфатов и кальция в форме гидроксиапатита.

Сосудистый доступ для гемодиализа – это общий термин, включающий функционирующий сосудистый доступ, сформированный при помощи хирургического вмешательства или чрескожного введения катетера, и обеспечивающий оказание медицинской помощи методом гемодиализа.

Субтотальная паратиреоидэктомия – удаление всех околощитовидных желез с оставлением 1/4-1/8 наименее измененной железы.

Терминальная почечная недостаточность (ТПН) – это патологическое состояние, характеризующееся величиной СКФ менее 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, что соответствует 5-й стадии ХБП.

Тоннельная инфекция катетера для перитонеального диализа – воспаление кожи и подкожной клетчатки, распространяющееся после манжеты, расположенной в подкожном тоннеле, с вовлечением манжеты в воспалительный процесс. Тоннельная инфекция может быть причиной развития ДП и в большинстве случаев лечится оперативно.

Тотальная паратиреоидэктомия – удаление всех обнаруженных при операции околощитовидных желез.

Тромбоз артерио-венозного доступа – это формирование внутри доступа тромбов, препятствующих свободному току крови с утратой анатомической, гемодинамической, клинической проходимости доступа.

Туннелированный центральный венозный катетер для гемодиализа (синонимы: двухпросветный манжеточный туннельный катетера, «перманентный») – это катетер, который используется,

в качестве сосудистого доступа для экстракорпорального диализа, для длительной терапии по замещению функции почек методом гемодиализа. Как правило, с подкожным устройством для фиксации катетера (манжета) и имеют один просвет для оттока крови («артериальный») и один для возврата крови («венозный»).

Туннельная инфекция, связанная с центральным венозным катетером – это наличие гнойных выделений из туннеля или эритемы, уплотнения и/или болезненности в проекции на кожу туннеля с положительной бактериологической диагностикой культуры (возможно клинические признаки инфекции с отрицательными результатами культуры из выделений и крови).

Фиброзный остеит – состояние, характеризующееся ускорением костного метаболизма с образованием многочисленных аномальных участков ремоделирования.

Хроническая болезнь почек – это персистирующее в течение трех месяцев или более поражение органа вследствие действия различных этиологических факторов, анатомической основой которого является процесс замещения нормальных анатомических структур фиброзом, приводящий к его дисфункции.

Экспозиция диализного раствора – время пребывания диализного раствора в брюшной полости.

$Kt/V$  – индекс диализной дозы, где  $K$  – фактический клиренс диализатора по мочевины (в мл/мин),  $t$  – время гемодиализа (в мин),  $V$  – объем распределения мочевины (в л), который равен приблизительно 60% «сухого» веса.

## **1. КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ЗАБОЛЕВАНИЮ ИЛИ СОСТОЯНИЮ (ГРУППЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)**

### **1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

*Хроническая болезнь почек (ХБП) – это персистирующее в течение трех месяцев или более поражение органа вследствие действия различных этиологических факторов, анатомической основой которого является процесс замещения нормальных анатомических структур фиброзом, приводящий к его дисфункции.*

Фиброз является необратимым, хроническим состоянием, возникающим в ответ на повреждение компартментов или отдельных клеточных популяций почек. Прогрессирование заместительного фиброза и степень его выраженности определяет степень нарушения функций почек. Фиброз может быть результатом как острых процессов с

развитием некробиоза или апоптоза клеточных популяций, так и медленно прогрессирующих патологических процессов (субклеточного, клеточного, тканевого уровней), связанных с действием разнообразных этиологических факторов. Определение таких хронических процессов также составляет основу клинической диагностики ХБП. Подходы к клинической диагностике ХБП основаны на прямой или косвенной оценке степени фиброза и массы действующих нефронов, а также выявлении этиологического фактора. Острые процессы, приводящие к повреждению почек, в течение трех месяцев завершаются тем или иным исходом: полным выздоровлением с сохранением клеточных популяций органа, выздоровлением с резидуальным дефектом (снижением клеточной массы органа) или гибелью органа. Те же сроки от начала действия повреждающего фактора необходимы и достаточны для формирования начальных фибропластических изменений. Следовательно, признаки повреждения почек в течение более длительного времени с патофизиологических позиций надежно свидетельствуют о хронификации процесса. Временной критерий ХБП принципиально важен для диагностики, поэтому в основу клинического определения ХБП положен как минимум 3-месячный интервал персистирования признаков повреждения почек.

*Таким образом, в клинической практике диагноз ХБП следует устанавливать при выявлении в процессе клинического обследования любых маркеров, указывающих на повреждение почек и персистирующих в течение трех месяцев или больше (см. раздел 2) [1, 2].*

### **1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

*ХБП и этиология повреждения почек.* Понятие ХБП является наднозологическим, однако не отменяет этиологического подхода к диагностике и терапии конкретного заболевания почек [1, 2]. С другой стороны, ХБП не является формальным объединением хронических повреждений почек различной природы, как нередко полагают некоторые критики данной концепции. Причины выделения этого понятия базируются на единстве основных патогенетических механизмов прогрессирования патологического процесса в почечной ткани, общности многих факторов риска развития и прогрессирования заболевания и вытекающих отсюда способов терапии, первичной и вторичной профилактики. При этом особое внимание

уделяется «неиммунным» факторам патогенеза (функционально-адаптивным, метаболическим и др.). Такие механизмы в той или иной степени действуют при хронических поражениях почек любой этиологии, их значимость возрастает по мере уменьшения количества действующих нефронов и именно эти факторы, наряду с этиологией исходного процесса, определяют прогноз дисфункции почек (см. табл. 1).

**Факторы риска ХБП.** В концепции ХБП важное значение придается определению факторов риска развития и прогрессирования хронического патологического процесса в почечной ткани. Только при учете таких факторов, оценки их значимости и модифицируемости можно эффективно осуществлять меры первичной и вторичной профилактики хронических заболеваний почек (см. табл. 2) [3–14].

Многие факторы, ассоциирующиеся с развитием дисфункции почек, одновременно являются и «традиционными» сердечно-сосудистыми факторами риска, среди которых – артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), дислипидемия, ожирение, метаболический синдром, табакокурение [15-26].

**Сердечно-сосудистая система и ХБП: кардиоренальный континуум.** В патогенезе ХБП существенное значение имеют кардиоваскулярные изменения, которые являются доминирующей причиной смертности в этой популяции пациентов [27].

Распространенность и заболеваемость сердечно-сосудистой патологией в популяции почечных пациентов значительно выше, чем это можно было бы ожидать, исходя из воздействия традиционных для кардиологии факторов риска. Это позволяет расценивать сам факт снижения функции почек в качестве причины ускоренного

Таблица 1 / Table 1  
**Основные механизмы патогенеза хронической болезни почек**  
**The main mechanisms in the pathogenesis of chronic kidney disease (CKD)**

<i>Функционально-адаптивные механизмы</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гиперперфузия и гиперфльтрация в клубочках</li> <li>• Внутр клубочковая гипертензия</li> <li>• Гипо перфузия почек</li> <li>• Гипоксия интерстиция</li> <li>• Нарушения почечного транспорта белка (протеинурия)</li> <li>• Структурно-клеточные адаптивные механизмы</li> <li>• Увеличение диаметра капилляров клубочка</li> <li>• Гипертрофия структур почек</li> <li>• Дисбаланс между синтезом и деградацией матрикса соединительной ткани почек</li> <li>• Гломерулосклероз</li> <li>• Тубулоинтерстициальный склероз</li> </ul>
<i>Изменения экспрессии медиаторов клеточного и структурного повреждения</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Цитокины</li> <li>• Факторы роста</li> <li>• Пептиды (макромолекулы)</li> </ul>
<i>Метаболические и эндокринные механизмы</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Высокое потребление белка</li> <li>• Дислипидемия</li> <li>• Нарушения минерального обмена</li> <li>• Гиперпаратиреоз</li> <li>• Гиперурикемия</li> <li>• Анемия</li> </ul>
<i>Врожденные и генетические факторы</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Врожденное уменьшение количества нефронов</li> <li>• Полиморфизм генов, контролирующих экспрессию нефротропных биологически активных веществ</li> </ul>

развития изменений сердечно-сосудистой системы и объясняется многочисленными метаболическими и гемодинамическими сдвигами, которые сопутствуют развитию почечной дисфункции – нетрадиционных (ренальных) факторов риска сердечно-сосудистой патологии: альбуминурия/протеинурия, системное воспаление, оксидативный стресс, анемия, гипергомоцистеинемия и пр. [28–34].

Таблица 2 / Table 2

**Основные факторы риска развития ХБП**  
**Main CKD risk factors**

<i>Немодифицируемые</i>	<i>Модифицируемые</i>
Пожилыи возраст	Сахарный диабет
Исходно низкое число нефронов (низкая масса тела при рождении)	Артериальная гипертензия
Расовые и этнические особенности	Дислипидемия
Наследственные факторы (в том числе семейный анамнез по ХБП)	Табакокурение
Перенесенное острое повреждение почек	Ожирение/метаболический синдром
	Неалкогольная жировая болезнь печени
	Гиперурикемия
	Аутоиммунные болезни
	Хроническое воспаление/системные инфекции
	Инфекции и конкременты мочевых путей
	Обструкция нижних мочевых путей
	Лекарственная токсичность
	Высокое потребление белка
	Беременность

Риск смерти у пациентов на заместительной почечно терапии (ЗПТ) вследствие сердечно-сосудистых заболеваний в десятки раз выше, чем в общей популяции, что связано с резким ускорением процессов сосудистого повреждения. Проблема поражения сердечно-сосудистой системы касается и пациентов с начальным и умеренными снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), когда уровень креатинина в сыворотке крови «нормален» или только незначительно повышен. Данные ранних наблюдательных исследований, продемонстрировавших значительное увеличение частоты встречаемости АГ и других традиционных факторов риска развития кардиоваскулярной патологии, ее распространенности и заболеваемости при снижении СКФ или увеличении уровня сывороточного креатинина, подтверждены крупными мета-анализами (МА) последних лет [15, 29, 35].

К настоящему времени ХБП общепризнана существенным фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, что отражено в международных рекомендациях по патологии сердечно-сосудистой системы и ХБП [1, 2, 36–38].

Таким образом, взаимоотношения дисфункции почек и изменений сердечно-сосудистой системы носят многогранный характер и выстраиваются по типу обратной связи. В этом контексте, с одной стороны, почка может выступать как орган-мишень для действия большинства известных

факторов, связанных с сердечно-сосудистыми изменениями; с другой – активно вмешиваться в формирование системных метаболических и сосудистых патологических процессов, являясь активным генератором, и традиционных, и нетрадиционных факторов риска, тем самым, замыкая сложный патогенетический круг, определяющий судьбу таких пациентов. Подобный взгляд на взаимообусловленность патологических процессов в сердечно-сосудистой системе и почках, двунаправленность действия факторов риска, клиническая предсказуемость конечных результатов такого сочетания, с одной стороны, позволяет представлять данные взаимоотношения как непрерывную цепь событий, составляющих *кардиоренальный континуум* [28] (см. рис. 1), с другой – открывает дополнительные перспективы первичной и вторичной профилактики не только сердечно-сосудистых заболеваний, но и ХБП.

### 1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Распространенность ХБП сопоставима с такими социально значимыми заболеваниями, как гипертоническая болезнь и СД, а также с ожирением и метаболическим синдромом. Признаки повреждения почек и/или снижение СКФ выявляют, как минимум, у *каждого десятого представителя общей популяции*. Сопоставимые цифры были получены как в индустриальных странах с высоким уровнем жизни, так и в развивающихся



Рисунок 1. Схема кардиоренального континуума [28]

Figure 1. Cardiorenal continuum [28]

Примечание: ССБ – сердечно-сосудистая болезнь, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка.

Таблица 3 / Table 3

**Распространенность ХБП в мире по данным популяционных исследований**  
**Global prevalence of CKD according to population studies data**

Страна	Исследование	Распространенность ХБП	
		1-5 стадии	3-5 стадии
США	NHANES, 1999-2006	15,0%	8,1%
Нидерланды	PREVEND, 2005	17,6%	–
Испания	EPIRCE, 2005	12,7%	–
Китай	Beijing study, 2008	14,0%	6,5%
Япония	Imai et al., 2007	–	18,7%
Австралия	AusDiab, 2008	13,4%	7,7%
Конго	Kinshasa study, 2009	12,4%	8,0%

странах со средним и низким доходом населения (см. табл. 3). Глобальная распространенность в общей популяции по результатам МА крупных когортных исследований составила, в среднем, 13,4% [39].

Результаты проведенных эпидемиологических исследований в РФ показали, что проблема ХБП для нашей страны является не менее острой. Признаки ХБП отмечаются более чем у 1/3 пациентов хронической сердечной недостаточностью; снижение функции почек наблюдается у 36% лиц в возрасте старше 60 лет, у лиц трудоспособного возраста снижение функции отмечается в 16% случаев, а при наличии сердечно-сосудистых заболеваний его частота возрастает до 26% [40,41]. Эти данные заставляют пересмотреть традиционное представление об относительной редкости болезней почек среди населения и требуют коренной перестройки системы оказания помощи этой категории пациентов.

**Смертность.** По данным официальной статистики, смертность от ренальных причин (осложнений дисфункции почек) относительно низка. Это связано с развитием методов ЗПТ (диализ и трансплантация почки), а также с тем, что наиболее распространенной непосредственной причиной гибели пациентов с нарушенной функцией почек (на додиализном и диализном этапах лечения) являются сердечно-сосудистые осложнения. Поэтому в официальной статистике случаи смерти пациентов с нарушенной функцией почек учитываются как обусловленные сердечно-сосудистыми причинами, а роль заболевания почек как основного фактора сердечно-сосудистого риска игнорируется.

Вместе с тем, снижение функции почек по современным представлениям является самостоятельной и важной причиной ускоренного развития

патологических изменений сердечно-сосудистой системы [15, 29, 35, 40, 42].

**Медико-экономические аспекты.** Оказание помощи пациентам с ХБП требует высоких материальных затрат [41, 43–47].

В первую очередь, это касается проведения ЗПТ – диализа и трансплантации почки, которая жизненно необходима пациентам с терминальной почечной недостаточностью (ТПН), развивающейся в исходе нефропатий различной природы. Поэтому существует выраженный диссонанс между долей больных с ТПН и долей расходов бюджетов здравоохранения. Так, существенная расходная часть бюджетов систем здравоохранения, направляемая на обеспечение ЗПТ, непропорциональна относительно небольшой доле этих пациентов в общей структуре заболеваемости [27].

В РФ, по данным Регистра Российского диализного общества, в 2015 году различные виды ЗПТ получали более 35 000 человек, ежегодный прирост числа этих пациентов в среднем составляет 10,8% [48]. В нашей стране средний возраст пациентов, получающих ЗПТ, составляет 47 лет, то есть в значительной мере страдает молодая, трудоспособная часть населения. На сегодняшний день, несмотря на определенный прогресс в развитии ЗПТ в РФ в течение последних 10 лет, обеспеченность населения этими видами лечения остается в 2,5–7,0 раз ниже, чем в странах Евросоюза, в 12 раз ниже, чем в США [41, 48]. В то же время возможности нефропротективной терапии, которая позволяет затормозить прогрессирование ХБП и стабилизировать функцию почек, а затраты на которую в 100 раз ниже, чем на ЗПТ, используются неэффективно.

Таким образом, быстрый рост в популяции числа пациентов со сниженной функцией почек – не узкоспециальная, а общемедицинская междисциплинарная проблема, имеющая серьезные социально-экономические последствия для РФ [44, 46–50]. Эта проблема требует, с одной стороны, перестройки и усиления нефрологической службы – не только за счет открытия новых диализных центров и развития трансплантации почки, но и укрепления ее структур, направленных на проведение этиотропного, патогенетического и ренопротективного лечения с целью предотвращения ТПН. С другой стороны, необходимо развитие тесной интеграции нефрологии и первичного звена здравоохранения, а также других специальностей с целью проведения широких профилактических мероприятий, ранней диагностики ХБП, обеспечения преемственности лечения и эффективного использования имеющихся ресурсов.

Концепция ХБП, обеспечивающая унификацию подходов, как к профилактике, так и диагностике, и лечению нефропатий разной природы, создает предпосылки для решения этих важных задач национального здравоохранения.

#### **1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем**

В Международной статистической классификации болезней (МКБ) 10 были внесены соответствующие изменения, касающиеся замены устаревшего термина «хроническая почечная недостаточность» на термин «хроническая болезнь почек» (код N18), а также кодирования ХБП [51].

Для обозначения стадий ХБП (см. раздел 1.5) следует использовать коды N18.1-N18.5 (см. табл. 4).

Таблица 4 / Table 4

#### **Соответствие стадий ХБП кодировке МКБ-10\*** **Correspondence of CKD stages to International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision coding\***

Код МКБ-10**	Название	Обозначение стадий ХБП
N18.1	Хроническая болезнь почек, стадия 1	C1
N18.2	Хроническая болезнь почек, стадия 2	C2
N18.3	Хроническая болезнь почек, стадия 3	C3a C3b
N18.4	Хроническая болезнь почек, стадия 4	C4
N18.5	Хроническая болезнь почек, стадия 5	C5

Примечание: \* – для обозначения этиологии ХБП следует использовать соответствующие коды заболеваний; \*\* – кодом N18.9 обозначаются случаи ХБП с неуточненной стадией.

Код N18.9 употребляется для случаев ХБП с неуточненной стадией. Несоответствие кодов МКБ-10 и рекомендованных для использования в практике стадий ХБП заключается в отсутствии специальных кодов для стадий C3a и C3b, поэтому до внесения поправок для обеих стадий следует применять код N18.3. В случаях подготовки к ЗПТ методами диализа и(или) проведения диализа, код ХБП стадии 5 (N18.5) необходимо дополнить кодами Z49.0-Z49.2. Наличие кодирования ХБП в системе МКБ-10 устраняет препятствия для широкого внедрения диагноза ХБП в отечественную практику медицинского статистического учета.

Для кодирования этиологического фактора (болезни, приведшей к развитию ХБП) должны быть использованы соответствующие коды МКБ-10 в дополнение к основному коду ХБП.

Для кодирования осложнений ХБП и ассоциированных состояний должны быть использованы соответствующие коды МКБ-10 в дополнение к коду ХБП (см. табл. 5).

#### **1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Классификация стадий ХБП приведена в табл. 6. Данный подход основан на оценках прогноза в терминах риска существенных фатальных и нефатальных событий – острого повреждения почек (ОПП), ТПН (ХБП C5), общей и сердечно-сосудистой смертности. Накопленные к настоящему времени данные определенно указывают на то, что риски общей и сердечно-сосудистой смертности, развития ТПН, ОПП и прогрессирования ХБП существенно отличаются в зависи-

Таблица 5 / Table 5

#### **Коды осложнений ХБП и ассоциированных состояний** **CKD complications and associated conditions coding in ICD10**

Осложнения ХБП и ассоциированные состояния	Код МКБ
Подготовительные процедуры для проведения диализа (сосудистый доступ для гемодиализа, перитонеальный катетер) (при состояниях при хронической болезни почек N18 (N18.4; 18.5))	Z49.0
Экстракорпоральный диализ <sup>a</sup>	Z49.1
Другой вид диализа <sup>b</sup>	Z49.2
Анемия при других хронических болезнях, классифицированных в других рубриках	D63.8*
Ацидоз	E87.2
Гиперкалиемиа	E87.5
Вторичный гиперпаратиреоз, не классифицированный в других рубриках	E21.1
Нарушение обмена фосфора	E83.3
Нарушения обмена кальция	E83.5
Другие нарушения минерального обмена почечная остеодистрофия	E83.8 N25.0
Гипопаратиреоз, возникший после медицинских процедур	E89.2

Примечание: <sup>a</sup> – экстракорпоральный диализ – гемодиализ (гемодиализация); <sup>b</sup> – другой вид диализа (перитонеальный диализ).

Таблица 6 / Table 6

**Классификация и стратификация стадий ХБП по уровню СКФ**  
**Classification and stratification of CKD stages by glomerular filtration rate**

Обозначение стадий ХБП	Характеристика глобальной функции почек	Уровень СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>
C1	Высокая или оптимальная	>90
C2	Незначительно сниженная	60-89
C3a	Умеренно сниженная	45-59
C3b	Существенно сниженная	30-44
C4	Резко сниженная	15-29
C5	Терминальная почечная недостаточность	<15

Таблица 7 / Table 7

**Градации альбуминурии (мг/сутки)**  
**Grades of albuminuria (mg/day)**

A1	A2	A3	A4
Оптимальная или повышенная <10-29	Высокая 30-299	Очень высокая 300-1999*	Нефротическая ≥2000**

Примечание: \* – соответствует суточной протеинурии ≥0,5 г;  
 \*\* – соответствует суточной протеинурии ≥3,5 г.

мости от уровня мочевого экскреции альбумина и уровня СКФ [29,30,52,53].

Оба фактора независимо связаны с частотой развития неблагоприятных исходов, что определяет необходимость их учета в классификации

ХБП и стратификации рисков (см. табл. 6, табл. 7 и раздел 2).

Упомянутые выше (см. раздел 1.4) отличия кодификации стадий ХБП по МКБ-10 не должны быть препятствием применению рекомендованной классификации стадий и градаций ХБП в ожидании появления обновлений МКБ.

**1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Клинически ХБП может проявляться разнообразными симптомами и синдромами. В диагностике ХБП необходимо использовать традиционный клинический подход, основанный на анализе данных анамнеза и жалоб пациента, физикального обследования, применения лабораторных и инструментальных исследований. В целом, диагностика должна быть направлена на: 1) выявление признаков дисфункции почек; 2) доказательства их «хронического» характера; 3) определение этиологических факторов и 4) системных осложнений. При анализе «клинической картины» ХБП также должны быть учтены факторы риска ее развития, представленные в табл. 2, раздел 1.2.

Методологически максимально эффективная диагностика ХБП основана на сочетании предиктивного и презентационного подходов.

Предиктивная диагностика ХБП основана на

Таблица 8 / Table 8

**Основные признаки, позволяющие предполагать наличие ХБП**  
**Key features suggestive of CKD**

Маркер	Примечания
Жалобы	Изменения цвета мочи, изменения объема диуреза (олигурия, полиурия), никтурия
Данные анамнеза и анализа медицинской документации	Указания на выявленные ранее изменения мочи или изменения почек при любых видах визуализирующей диагностики; информация о ранее выявленных факторах риска (см. табл. 2, раздел 1.2)
Физикальное обследования	Увеличение размера почек, симптомы уремии, шум в проекции почечных артерий, периферические и полостные отеки, изменение цвета и объема мочи, АГ
<i>Лабораторные данные</i>	
Повышенная альбуминурия/протеинурия	Маркеры увеличения клубочковой проницаемости и тубулярной дисфункции
Стойкое снижение скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	Индекс, тесно коррелирующий с парциальными функциями почек
Стойкие изменения в клеточном осадке мочи	Эритроцитурия (гематурия), тубулярные клетки, лейкоцитурия (пиурия), лейкоцитарные цилиндры, эритроцитарные цилиндры
Другие изменения состава крови и мочи	Азотемия, уремия, изменения сывороточной и мочевого концентрации электролитов, нарушения кислотно-щелочного равновесия и др. (в том числе, характерные для «синдромов канальцевой дисфункции» (синдром Фанкони, почечные тубулярные ацидозы, синдромы Барттера и Гительмана, нефрогенный несахарный диабет и т.д.))
Изменения почек по данным лучевых методов исследования	Аномалии развития почек, кисты, гидронефроз, изменение размеров почек, нарушение интратенальной гемодинамики и др.
Изменения в ткани почек, выявленные при прижизненном патологоанатомическом исследовании органа	Признаки активного необратимого повреждения почечных структур, специфические для каждого хронического заболевания почек, и универсальные маркеры фиброза компартментов органа, указывающие на «хронизацию» патологического процесса

целевом скрининге дисфункции почек у пациентов с факторами риска (см. табл. 2, раздел 1.2).

Презентационная диагностика ХБП включает выявление и анализ разнообразных признаков структурных и функциональных альтераций органа, наиболее часто встречающиеся симптомы которых приведены в табл. 8.

## **2. ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ), МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ**

**Общие принципы скрининга и диагностики ХБП.** *Диагноз ХБП следует устанавливать при выявлении в процессе клинического обследования любых маркеров, указывающих на повреждение почек и персистирующих не менее трех месяцев. Необходимо иметь в виду, что для ранних стадий ХБП (С1-С3а) характерно малосимптомное течение. Явные клинические проявления и изменения почек по данным визуализирующих методов исследования, как правило, указывают на далеко зашедший процесс. В клинической практике при отсутствии любых других признаков хронического повреждения почек повышенный уровень альбуминурии и/или снижение СКФ являются показателями, отражающими субклиническое течение ХБП и наиболее ранними маркерами ХБП. В особенности это касается медленно развивающихся почечных процессов, таких как сосудистые поражения почек в результате АГ, СД, ожирения, что является принципиально важным для ранней диагностики и осуществления мер по вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений и прогрессирования ХБП.*

В этом плане, существенное значение приобретает проведение предиктивной диагностики в рамках скрининга лиц с факторами риска ХБП (см. разделы 1.2, 1.6). В противовес презентационной диагностике ХБП, как правило, позволяющей выявлять случаи далеко зашедшей дисфункции почек, предиктивная диагностика направлена на выявление ранних стадий ХБП, своевременное лечение которых дает максимальный медико-экономический эффект. Диагностика ХБП должна включать и выявление системных осложнений прогрессирующей дисфункции органа.

### **Критерии диагноза ХБП:**

1) наличие любых клинических признаков, указывающих на повреждение почек и персистирующих не менее трех месяцев и/или;

2) снижения СКФ  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, сохраняющееся в течение трех и более месяцев, вне за-

висимости от наличия других признаков повреждения почек и/или;

3) наличие признаков необратимых структурных изменений органа, выявленных однократно при прижизненном патолого-анатомическом исследовании органа или при его визуализации.

• С целью определения диагноза ХБП и тактики ведения у лиц с вероятными признаками поражения почек врачам всех специальностей мы рекомендуем проведение клинической диагностики, направленной на выявление признаков поражения почек, с учетом жалоб, данных анамнеза и физикального исследования, лабораторных и инструментальных исследований (см. разделы 1.6 и 2) и на основе следующих критериев: 1) наличие любых клинических признаков, указывающих на повреждение почек и персистирующих не менее трех месяцев и/или; 2) снижения СКФ  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, сохраняющееся в течение трех и более месяцев, вне зависимости от наличия других признаков повреждения почек и/или; 3) наличия признаков необратимых структурных изменений органа, выявленных однократно при прижизненном патолого-анатомическом исследовании органа или при его визуализации [1,2].

### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *Рекомендация отражает консолидированный международный подход к диагностике ХБП в реальной клинической практике, которая основана на выявлении любых патолого-анатомических и клинических маркеров повреждения почек в зависимости от клинической ситуации. Под маркерами повреждения почек следует понимать любые изменения, выявляющиеся при клиническом обследовании, которые отражают наличие патологического процесса в почечной ткани или их сочетания (основные перечислены в табл. 8, раздел 1.6), но, главным образом, альбуминурии и протеинурии. Следует учитывать, что при персистирующем снижении СКФ  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, диагноз ХБП следует устанавливать даже при отсутствии каких-либо маркеров почечного повреждения. Временные ограничения в соответствии с определением ХБП и патофизиологией процесса требуют подтверждения персистирования в течение, как минимум, трех месяцев. Трехмесячное ограничение (критерий «хронификации») в качестве временного параметра определения ХБП было выбрано потому, что в данные сроки острые варианты развития дисфункции почек, как правило, завершаются вы-*

здоровлением или приводят к очевидным клинико-морфологическим признакам хронизации процесса. Таким образом, в клинической практике, в соответствии с определением, для диагностики ХБП необходимо подтверждение наличия маркеров повреждения почек при повторных исследованиях, как минимум, в течение трех месяцев. Такой же интервал необходим для подтверждения снижения уровня СКФ  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, в том случае, если СКФ  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> выступает в роли единственного маркера ХБП. В ситуациях отсутствия данных динамического наблюдения или однократного выявления маркеров повреждения почек (например, при первичной диагностике) необходимо исключение острых процессов повреждения почек и повторное исследование по истечении трех месяцев. Тактика ведения пациента в этот период времени должна определяться индивидуально. Если состояние пациента серьезное, высоки риски развития осложнений дисфункции почек или возникают подозрения в отношении острого или подострого процессов с вероятностью быстрого и необратимого повреждения органа, то дальнейшую диагностику/дифференциальную диагностику следует проводить в срочном порядке, не дожидаясь истечения трехмесячного интервала.

Для первичной диагностики ХБП может быть достаточным однократное исследование, если оно недвусмысленно указывает на необратимые структурные (фибропластические) изменения органа. Такие данные могут быть получены при применении визуализирующих инструментальных методов или прижизненного патолого-анатомического исследования (см. также раздел 2.4). Алгоритм первичной диагностики представлен в разделе «Приложение Б».

• Мы не рекомендуем в обычной клинической практике проведение популяционного скрининга ХБП у лиц без факторов ее риска в связи с низкой эффективностью такого подхода и для экономии ресурсов [54–57].

### Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

**Комментарии:** Существуют достаточно убедительные данные о медицинской и экономической эффективности диагностики ХБП в категориях лиц, имеющих факторы риска. Вероятность выявления ХБП увеличивается при комбинации факторов риска. Напротив, скрининг у лиц без факторов риска неэффективен [58–60].

Проблема скрининга и ранней диагностики ХБП, учитывая ее высокую распространенность и трудности ранней диагностики, имеет междисциплинарный характер. Ее решение возможно только при тесном сотрудничестве врачей-нефрологов и врачей общей практики, врачей-кардиологов, врачей-эндокринологов, врачей-диабетологов, врачей-урологов, любых других специалистов, в поле зрения которых может попасть пациент с ХБП.

• С целью раннего выявления ХБП врачам всех специальностей в клинической практике мы рекомендуем регулярно, но не реже 1 раза в 2 года проводить диагностику на основе исследования альбуминурии/протеинурии и расчетной СКФ (рСКФ) у лиц с факторами риска ХБП (см. табл. 9) [3-14,29,30,35,53].

### Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

**Комментарии:** Рекомендация, основана на: 1) нескольких крупных МА, отражающих прогностическое значение альбуминурии/протеинурии и рСКФ и положенных в основу классификации

Таблица 9 / Table 9

## Основные факторы риска развития ХБП Main CKD risk factors

Немодифицируемые	Модифицируемые
Пожилыи возраст	Сахарный диабет
Исходно низкое число нефронов (низкая масса тела при рождении)	Артериальная гипертензия
Наследственные факторы (в том числе семейный анамнез по ХБП)	Дислиппротеидемия
Перенесенное острое повреждение почек	Табакокурение
	Ожирение/метаболический синдром
	Неалкогольная жировая болезнь печени
	Гиперурикемия
	Аутоиммунные болезни
	Хроническое воспаление/системные инфекции
	Инфекции и конкременты мочевых путей
	Обструкция нижних мочевых путей
	Лекарственная токсичность
	Высокое потребление белка
	Беременность

ХБП; 2) МА различных факторов риска, ассоциированных с развитием ХБП.

• Мы рекомендуем, чтобы в клинической практике врачи любых специальностей каждый вновь выявленный или известный случай ХБП классифицировали в медицинской документации с указанием: 1) стадии в зависимости от значений скорости клубочковой фильтрации (С1-С5), дополненной ее видом для случаев ХБП, получающих ЗПТ (диализ (Д) и трансплантация (Т)) и 2) градации выраженности альбуминурии/протеинурии для систематизации статистических данных, оценки прогноза и планирования лечебно-профилактических мероприятий [29,30,52,53].

#### Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

**Комментарии:** В крупных МА последних 10 лет, включавших более 1000000 наблюдений из проспективных когорт и рандомизированных клинических исследований (РКИ), определено продемонстрировано, что риски неблагоприятных исходов – смертности, развития ТПН и ОПП зависят от исходной выраженности альбуминурии/протеинурии и снижения рСКФ (в соответствии со стадиями и градациями ХБП (см. табл. 10)) и их динамики на фоне терапии. Такая клиническая стратификация позволяет оценивать не только тяжесть дисфункции почек, но и прогноз, что необходимо для планирования объема терапии.

• У каждого пациента с ХБП мы рекомендуем проводить диагностику конкретной причины развития повреждения почек для определения этиологического диагноза и выбора терапии, направ-

ленной на устранение или коррекцию этиологического фактора и основные элементы патогенеза [16,17,61-72].

#### Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

**Комментарии:** Это положение основано на реальной клинической практике и имеет формальное подтверждение в ряде цитируемых МА РКИ, иллюстрирующих разные подходы к терапии в основных этиологических группах ХБП – диабетических и недиабетических заболеваний, приобретенных или врожденных состояний. ХБП сама по себе не является окончательным диагнозом, а ее клиническая диагностика, в первую очередь, связана с необходимостью выявления факта персистирующего повреждения почек, оценки степени глобальной и парциальных функций органа, определения рисков осложнений и исходов, а также терапевтического воздействия на универсальные механизмы прогрессирования нефросклероза. В то же время, концепция ХБП не отменяет этиологического подхода к диагностике и терапии конкретного заболевания почек, а только дополняет его, что также соответствует и традициям отечественной медицины. Определение причины ХБП имеет большое значение для оценки прогноза и выбора терапии. Необходимость идентификации конкретной причины (или причин) развития повреждения обусловлена разными молекулярными и клеточными механизмами прогрессирования поражения почек, а также прогнозом и подходами к терапии. В свою очередь, своевременно назначенная адекватная этиотропная и

Таблица 10 / Table 10

### Стадии, индексы и прогноз ХБП – KDIGO 2012 (пулированные риски смерти от всех причин, кардиоваскулярной смерти, прогрессирования ХБП, ТПН, ОПП) Stages, indices and prognosis of CKD – KDIGO 2012 (pooled risks of all -cause and cardiovascular deaths, progression of CKD, end-stage renal disease, and acute kidney injury)

Категории ХБП по СКФ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) Характеристика и уровень СКФ			Категории персистирующей альбуминурии		
			Характеристика и уровень		
			A1	A2	A3*-A4**
			Нормальная или незначительно повышена	Умеренно повышена	Резко повышена
			<30 мг/г <3 мг/ммоль	30-300 мг/г 3-30 мг/ммоль	>300 мг/г >30 мг/ммоль
C1	Нормальная или высокая	>90	Низкий риск	Умеренно повышенный риск	Высокий риск
C2	Незначительно снижена	60-89	Низкий риск	Умеренно повышенный риск	Высокий риск
C3a	Умеренно снижена	45-59	Умеренно повышенный риск	Высокий риск	Очень высокий риск
C3b	Существенно снижена	30-44	Высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск
C4	Резко снижена	15-29	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск
C5	Терминальная почечная недостаточность	<15	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск

Примечание: \* – приблизительно соответствует суточной протеинурии  $\geq 0,5$  г; \*\* –приблизительно соответствует суточной протеинурии  $\geq 3,5$  г.

патогенетическая терапия может существенно затормозить прогрессирования дисфункции почек. Таким образом, комбинация этиотропного лечения, воздействия на патогенетические механизмы патологического процесса и универсальные механизмы прогрессирования нефросклероза у пациентов ХБП является оптимальной.

Диагностика причин ХБП основана на клинко-морфологическом подходе. Причину ХБП традиционно определяют на основании наличия или отсутствия предсуществующего системного заболевания и локализации морфологических изменений. При первичном заболевании почек процесс возникает в почках и ограничивается ими, тогда как при системных заболеваниях почки являются мишенью специфического процесса, например, СД, васкулита или АГ. Некоторые генетические заболевания почек, например, поликистозная болезнь почек, также могут иметь системный характер, вовлекая различные органы.

В медицинской документации диагноз «ХБП» должен указываться после описания нозологической формы и синдромных проявлений основного заболевания почек.

Примеры формулировки диагноза:

- Аномалия развития почек: частичное удвоение лоханки правой почки. ХБП С1 А0.
- Сахарный диабет, тип 2. Диабетический гломерулосклероз. ХБП С3а А3.
- Гипертоническая болезнь III ст., риск 4. Гипертонический нефросклероз. ХБП С3а А1.
- IgA-нефропатия. Хронический нефритический синдром. ХБП С3б А3.
- Мембранопролиферативный гломерулонефрит. Нефритический синдром. ХБП С5Д (гемодиализ с 12.05.2010).

Диагноз ХБП без детализации ее причины (или причин), позволяющий оценить прогноз заболевания и объем лечебных мероприятий, может быть

использован в медицинской документации до проведения окончательной диагностики при временной неопределенности конкретных причин повреждения почек, а также при невозможности уточнения этиологического диагноза.

• В случаях отсутствия соответствующих ресурсов для определения этиологической причины развития ХБП в конкретном медицинском учреждении мы рекомендуем, чтобы пациент с этим диагнозом был направлен в медицинское учреждение, обладающее возможностями для проведения такой диагностики с целью ее завершения и определения необходимости лечения [1,2,73].

#### Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

**Комментарии:** Рекомендация отражает мнение членов рабочей группы и в реальной клинической практике направлена на предоставление возможности специализированной диагностики пациентам, проживающим в регионах с ограниченными медицинскими ресурсами.

• У каждого пациента с установленным диагнозом ХБП С2-С5Д мы рекомендуем проведение клинической диагностики системных осложнений дисфункции почек – (анемии, АГ, минеральных и костных нарушений (МКН-ХБП), дизэлектролитемии, метаболических нарушений, гиперурикемии, дислиппротеидемии) с целью своевременного выявления и определения лечения, направленного на предупреждение неблагоприятных исходов и/или снижения качества жизни (см. разделы 2.3 (лабораторная диагностика) и 2.4 (инструментальная диагностика)) [15,22,33,72,74–84].

#### Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

**Комментарии:** Необходимость диагностики системных осложнений ХБП определяется тем, что они связаны с резким повышением рисков прогрессирования ренальной дисфункции и раз-

Таблица 11 / Table 11

### Распространенность системных осложнений ХБП Prevalence of CKD systemic complications

Осложнение	Категория СКФ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )				
	≥90	60-89	45-59	30-44	<30
Анемия	4-8%	5-12%	10-15%	20-25%	50-80%
Гипертензия	18-22%	35-45%	65-75%	75-80%	>80%
Дефицит 25(ОН)D	10-15%	8-12%	8-12%	25-30%	70-80%
Ацидоз	5-7%	6-10%	8-12%	16-22%	30-80%
Гиперфосфатемия	8-10%	5-7%	8-12%	10-15%	20-60%
Гипоальбуминемия	1-2%	2-4%	2-4%	8-10%	10-12%
Гиперпаратиреоз	4-6%	8-12%	20-25%	40-50%	>70%

Примечание: 25(ОН)D – 25-ОН витамин Д (кальцидиол).

вития ТПН, а также фатальных и других нефатальных событий и со снижением качества жизни. Напротив, цитируемые МА определенно указывают на эффективность лечения этих системных осложнений ХБП. Распространенность осложнений в зависимости от стадии ХБП представлена в табл. 11.

- У каждого пациента с установленным диагнозом ХБП С1–С5Д мы рекомендуем проведение клинической диагностики для выявления изменений сердечно-сосудистой системы – АГ, ишемической болезни сердца, коронарной кальцификации и ремоделирования миокарда, а также предупреждения связанных с ними неблагоприятных исходов и снижения качества жизни (см. разделы 2.3 (лабораторная диагностика) и 2.4 (инструментальная диагностика)) [15,72,74,85–88].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

### **2.1 Жалобы и анамнез**

Клинические данные, полученные при анализе жалоб и анамнеза и указывающие на вероятное поражение почек, приведены в разделе 1.6.

### **2.2 Физикальное обследование**

Данные физикального обследования, указывающие на вероятное поражение почек, приведены в разделе 1.6.

### **2.3 Лабораторные диагностические исследования**

- Для первичного скрининга ХБП у ранее необследованных лиц с подозрением на ХБП мы рекомендуем полуколичественное определение альбумина/белка в моче, выполненное с помощью тест-полосок, или в составе общего (клинического) анализа мочи с последующим подтверждением результатов количественными методами [89-96].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** В целом, МА и ряд исследований с контролем референтными методами показали приемлемость использования полуколичественных методов оценки протеинурии/альбуминурии на популяционном уровне для предварительной диагностики ХБП. Основной проблемой полуколичественных методов исследования протеинурии для персонализированного использования являются недостаточная точность и чувствительность, а также ложноотрицательные результаты в разбавленной моче. Негативный результат теста на белок мочи с помощью индикаторной полоски (<1+) имеет высокую отрицательную

прогностическую ценность в общей популяции с небольшой вероятностью невыявления существенной альбуминурии (>300 мг). Для случаев с альбуминурией <300 мг (мг/г) тест-полоски на белок мочи имели низкую чувствительность (для ранних стадий ХБП) и высокий уровень ложноположительных результатов, который определяет необходимость их количественного подтверждения.

- Для подтверждающей диагностики ХБП и определения прогноза у пациентов с ХБП или факторами риска ХБП или подозрением на нее мы рекомендуем: а) определение альбумина в моче и количества белка в суточной моче или б) определение альбумина в моче и исследование уровня креатинина в моче с расчетом отношения альбумин/креатинин [29,30,35,90,97].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** Основным аргументом в пользу количественных методов оценки альбуминурии и протеинурии в диагностике ХБП является их определяющее значение для оценки прогноза пациент-ориентированных исходов, а также то, что определение концентрации альбумина и общего белка в моче не вполне точно предсказывает суточную их экскрецию с мочой из-за влияния фактора разведения мочи. Отношения альбумин мочи/креатинин мочи или общий белок мочи/креатинин мочи в утренней порции мочи с достаточно высокой чувствительностью и специфичностью соответствуют суточной экскреции («золотому стандарту»). С учетом возможных погрешностей результатов исследования, связанных с неправильным сбором мочи и для удобства пациента отношение альбумин мочи/креатинин мочи или общий белок мочи/креатинин мочи в утренней порции целесообразно выполнять в амбулаторной практике. Исследование суточных экскреций альбумина или общего белка мочи целесообразно проводить в условиях стационара. Исследование экскреции альбумина с мочой следует предпочитать у пациентов с СД и глюкозурией/кетонурией, т.к. последние химически интерферируют с колориметрическими методиками определения креатинина мочи. В любом случае, точная оценка уровня экскреции альбумина требует инструктирования пациента по сбору образца мочи. Физическая активность, острый воспалительный ответ и инфекция мочевыводящих путей могут привести к ложноположительным результатам, поэтому следует избегать тестирования во время этих состояний.

Доказательная база рекомендации основана на иммунотурбодиметрическом определении альбумина мочи и определения общего белка мочи с пирогалловым красным или хлоридом бензетония, которые настоятельно рекомендуются для количественной оценки протеинурии в клинической лабораторной практике.

• Мы рекомендуем отдавать предпочтение количественному исследованию экскреции альбумина с мочой, для диагностики ХБП, определения градации альбуминурии и ее динамики на фоне лечения лицам из группы риска ХБП и пациентам с известной ХБП при отсутствии или минимальном количестве белка в разовых порциях мочи при полуколичественном исследовании (<1+) и/или уровне протеинурии <0,5 г/сутки (или ее эквивалента по определению отношения общий белок мочи/креатинин мочи <0,5 грамм/грамм (500 мг/г)) [98–103].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** Протеинурия может отражать потерю белков плазмы в результате: повышения проницаемости клубочка для крупномолекулярных белков (клубочковая протеинурия); дефектов канальцевой реабсорбции фильтрующихся в норме низкомолекулярных белков или потери белков-компонентов клеток почечных канальцев при канальцевом повреждении (канальцевая протеинурия); повышения содержания в плазме легко фильтрующихся в мочу низкомолекулярных белков (т.н. протеинурия «переполнения», обусловленная, например, избытком легких цепей иммуноглобулинов). Альбуминурия и канальцевая протеинурия служат высокоспецифическими признаками повреждения почечных структур. Лабораторная оценка тубулярной протеинурии не является рутинным исследованием, в отличие от простого, высокочувствительного и доступного исследования альбуминурии. Альбуминурия связана, главным образом, с нарушением гломерулярной проницаемости, более специфично отражая повреждение этого компартмента нефрона. Следует понимать, что все еще широко используемые (в том числе при выполнении общего (клинического) анализа мочи) способы определения общего белка в моче (различные тест-полоски, сульфосалициловый метод и другие) обладают низкой чувствительностью и недостаточной точностью в выявлении начальных изменений экскреции альбумина, даже при автоматизированной оценке результатов реакции

[93]. В результате эквивалент изменения цвета тест-полоски «+» или концентрация общего белка 300 мг/л в общем (клиническом) анализе мочи соответствует суточной экскреции белка примерно 500 мг.

Значительно более чувствительные методы определения протеинурии – с пирогалловым красным и хлоридом бензетония, тесно коррелируют с альбуминурией, особенно при мочевой экскреции белка >500 мг/сутки (мг/г). Однако различия при более низких значениях альбуминурии/протеинурии могут быть существенными [98].

Однако, при низких концентрациях общего белка мочи из-за существенного вклада тубулярной секреции протеинов и более низкой точности анализа, увеличение потери альбумина с мочой с превышением нормы может быть очевидным, в отсутствие измеримого увеличения общей потери белка с мочой.

Таким образом, акцент на исследование альбуминурии, а не на протеинурии, в клинической диагностике ХБП обусловлен тем, что изменение экскреции альбумина появляется гораздо раньше изменений протеинурии, позволяя определять ранние стадии медленно прогрессирующего повреждения почек (например, при повреждениях почек на фоне СД или системных сосудистых изменений). Следствием данной рекомендации является то, что у пациентов ХБП А3-А4, (~ соответствует протеинурии  $\geq 0,5$  г/сут) для оценки тяжести поражения почек вместо исследования альбуминурии с точки зрения экономии ресурсов следует использовать определение общего белка в суточной моче (суточная протеинурия) или отношения общий белок/креатинин в утренней порции мочи (см. раздел 2). Сравнение методов оценки альбуминурии и протеинурии представлено в табл. 12.

• Мы рекомендуем проводить количественное исследование экскреции альбумина с мочой у пациентов с протеинурией >0,5 г/сутки в случаях необходимости оценки селективности протеинурии для определения механизмов ее развития [1,2,73].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** Исследование протеинурии позволяет выявлять в моче неальбуминовые протеины – низкомолекулярные альфа- и бета-глобулины, легкие цепи, ряд других протеинов, что позволяет определять негломерулярные причины потери белков с мочой. Такой диагностический подход является скрининговой диагностикой

Таблица 12 / Table 12

**Сравнение методов оценки альбуминурии и протеинурии**  
**Comparison of methods for assessing albuminuria and proteinuria**

Метод	Степень повышения альбуминурии и протеинурии*			
	Норма или начальное повышение (A1)	Умеренное повышение (A2)	Выраженное повышение (A3)	Нефротическое (A4)
Тест-полоски	– или ±	± или +	+ или ++	+++ >
<b>ACR</b>				
мг /ммоль	<3	3–30	> 30	>220
мг/г	< 30	30–300	> 300	>2200
<b>PCR</b>				
мг/ммоль	< 15	15–50	> 50	> 300
мг/г	< 150	150–500	> 500	> 3000
Суточная потеря белка (г)	< 0,15	0,15–0,5	> 0,5	> 3,5

Примечание: ACR – отношение альбумин мочи/креатинин мочи; PCR – отношение общий белок мочи/креатинин мочи. Соотношение между методами приблизительное и зависит от ряда факторов. \* – ориентировочные данные приведены для методов определения протеинурии на основе пирогаллолового красного или бензетония хлорида.

*тубулярных нарушений и моноклональных гаммапатий, позволяя, кроме того, оценивать селективность гломерулярной протеинурии.*

• С целью первичной диагностики или мониторинга ХБП, а также оценки прогноза в клинической практике всем взрослым пациентам мы рекомендуем применять расчетные значения СКФ по формуле СКD-EPI, полученные на основании концентрации креатинина в сыворотке крови, пола, возраста и расы пациента в специальных калькуляторах («Приложение Г», п.1) [29,30,52,105].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** Гломерулярная ультрафильтрация – основной процесс мочеобразования, от состояния которого решающим образом зависит все многогранная деятельность почек. В клинической практике индекс СКФ – является интегральным индексом, тесно коррелирующим с другими, многочисленными функциями почек. Для клинической практики критически важным является получение несложной, недорогой и надежной оценки данного параметра в сравнении с референтными методами измерения СКФ. К последним относятся почечные или плазматические клиренсы «идеальных» маркеров гломерулярной фильтрации, например, инулина или клиренсы «альтернативных» экзогенных маркеров, например, йоталамата или изотопных агентов. Соответствие результатов рСКФ СКD-EPI данным референтных методов [105-107] позволяет считать этот способ расчета СКФ наиболее адекватным для клинической практики. Важно подчеркнуть, что оценка прогноза у пациентов с ХБП, отраженная в цитируемых МА, основана на рСКФ по формуле СКD-EPI.

• В тех клинических случаях, когда точность расчета СКФ по формуле СКD-EPI на основании концентрации креатинина в сыворотке крови может быть существенно снижена (см. табл. 13), для скрининговой оценки и подтверждающей диагностики мы рекомендуем использовать расчет СКФ с использованием концентрации цистатина С по формуле СКD-EPI «Цистатин С» (2012) («Приложение Г», п.2) [109-112].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** Для применения этой рекомендации в клинической практике практическим врачам необходимо иметь представление о стандартных клинических ситуациях, в которых точность рСКФ с использованием креатинина крови снижается (см. табл. 13).

Исследование уровня цистатина С в крови в клинической лаборатории следует проводить методами анализа с калибровкой, по отношению к международным стандартным образцам для повышения точности оценки функции почек и диагностики ХБП.

• У пациентов с известной ХБП С1-С5 и в случаях первичной диагностики ХБП мы не рекомендуем использование концентрации креатинина в сыворотке крови для оценки функции почек и прогноза, но рекомендуем, чтобы каждое определение концентрации креатинина в сыворотке крови или указание на него в медицинской документации сопровождалось расчетом СКФ для повышения выявляемости и оценки степени выраженности, а также прогноза ХБП [29,30,52].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

Таблица 13 / Table 13

**Факторы, прямо не связанные с патологией почек и способные влиять на концентрацию креатинина в сыворотке крови**

**Factors not directly related to kidney disease and capable to affect serum creatinine concentration**

Факторы, ассоциированные с повышением/завышением концентрации сывороточного креатинина	Факторы, ассоциированные со снижением концентрации сывороточного креатинина
Африканская раса и афроамериканский этнос	Азиатская раса и латиноамериканский этнос
Высокая мышечная масса, анаболические стероиды	Низкая мышечная масса, мышечная атрофия, иммобилизация, геми- и тетрапарез, ампутации конечностей
Диета: высокое потребление мяса, сапплементация креатином	Диета: вегетарианская, низкобелковая, голодание
Лекарства: а) повышают продукцию креатинина: фенофибрат**, альфа-кальцидол**, кальцитриол**, парикальцитол**, преднизолон**; б) подавляют тубулярную секрецию креатинина: сульфаметоксазол + триметоприм**; в) способны вступать в реакцию Яффе: диуретики (в высоких дозах), некоторые цефалоспорины	Лекарства, снижающие концентрацию креатинина за счет неустановленных механизмов, прямо не связанных с влиянием на деятельность почек (?): ацетилцистеин**
Прочие метаболиты, способные вступать в реакцию Яффе («некреатининовые хромогены»): кетоны, кетокислоты, мочева кислота, некоторые протеины, билирубин	Заболевания и патологические состояния: сахарный диабет (?), воспаление, критические состояния
Усиление тубулярной реабсорбции креатинина: дегидратация, сердечная недостаточность, сахарный диабет	Усиление экстраренальной элиминации креатинина

**Комментарии:** Рекомендация основана на надежных данных о прогностическом значении рСКФ и на отсутствии убедительных данных о том, что концентрация креатинина крови позволяет эффективно стратифицировать риски у пациентов с ХБП.

• Мы рекомендуем, чтобы у пациентов с ХБП С1-С5 или у лиц с подозрением на ХБП клинические лаборатории проводили исследование уровня креатинина в крови для последующего расчета СКФ стандартизированными методами с применением калибровки по международному стандартному эталонному материалу и минимальным отклонением по сравнению с масс-спектрометрией с изотопным разведением [114-118].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** Наиболее часто используемая для определения креатинина реакция Яффе не вполне специфична и на нее может выявлять не только креатинин, но и некоторые другие вещества – некреатининовые хромогены. Для устранения остаточного влияния интерферирующих веществ при определении уровня креатинина в сыворотке (плазме) крови целесообразно использование наборов реагентов, позволяющих вводить специальный поправочный коэффициент, который рассчитывается путем сравнения результатов определения креатинина кинетическим методом Яффе с результатами измерения этого метаболита референсным способом – масс-спектрометрией с изотопным разведением (Isotope Dilution Mass Spectrometry (IDMS))

[119-122]. Такая стандартизация в значительной степени компенсирует систематическую аналитическую ошибку определения, позволяет стандартизировать и обеспечивать глобальную сопоставимость результатов по креатинину сыворотки и применение единых референсных интервалов. Стандартизованное измерение креатинина является существенным условием качественной ранней диагностики и мониторинга прогрессирования ХБП, поскольку лежит в основе рекомендованной оценки рСКФ по формуле СКД-EPI [105,108]. Рекомендованное уравнение СКД-EPI для расчета СКФ основано и валидизировано с использованием определения креатинина, калиброванного и прослеживаемого по IDMS. Также более точное определение креатинина крови и рСКФ >60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> по формуле СКД-EPI может быть достигнуто с помощью энзиматического метода, который, однако является более дорогостоящим [123].

• В отдельных клинических случаях ХБП при необходимости максимально точной оценки СКФ, мы рекомендуем применять методы измерения СКФ по клиренсам экзогенно вводимых веществ для максимально точной оценки (измерения) СКФ [104,124].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** Золотым стандартом прямого определения СКФ является почечный клиренс инулина – трудоемкая и малодоступная в РФ методика. В отдельных клинических случаях необходимости максимально точной оценки СКФ

(например, у потенциальных доноров почки), альтернативными клиренсу инулина методами могут быть: почечный или плазменный клиренс 51 Cr-ЭДТА, почечный клиренс йоталамата, и плазменный клиренс йогексола\*\*. Для измерения СКФ эндогенный клиренс креатинина является наименее точным методом, завышая истинные значения СКФ во всех ее диапазонах.

- У всех пациентов с установленным диагнозом ХБП С3-С5Д мы рекомендуем проведение необходимых лабораторных исследований частых системных осложнений дисфункции почек, связанных с повышенным риском неблагоприятных исходов и снижения качества жизни (анемии, МКН-ХБП, дизэлектrolитемии, метаболического ацидоза, гиперурикемии, дислипидемии) с целью их выявления, мониторинга и определения объема терапии (см. табл. 14) [15, 19, 22, 33, 75–84, 125].

#### Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

**Комментарии:** Минимальный объем лабораторной диагностики системных осложнений ХБП представлен в табл. 14.

- У всех пациентов с ХБП С1-С5Д для оценки прогноза и выбора лечения, направленного на предупреждение сердечно-сосудистых событий и снижения риска неблагоприятных исходов мы рекомендуем выполнять анализ крови по оценке нарушений липидного обмена биохимический, включающий: общий холестерин, липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высо-

кой плотности (ЛПВП) и триглицериды (ТГ) (см. табл. 14) [15,18,19,126,127].

#### Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

**Комментарии:** Основными факторами, predisposing к дислипидемии у людей с ХБП, являются снижение СКФ, наличие СД, более тяжелая протеинурия, использование иммунодепрессантов, вид ЗПТ, сопутствующая патология и нутритивный статус. Предполагается первоначальная оценка липидного профиля для выявления случаев тяжелой гипертриглицеридемии и/или гиперхолестеринемии, требующих проведения дифференциальной диагностики с другими причинами: заболевания, которые вызывают вторичные дислипидемии (гипотиреоз, чрезмерное употребление алкоголя, нефротический синдром, СД и заболевания печени); лекарства, которые могут привести к дислипидемии, включают глюкокортикостероиды, диуретики, 13-цис-ретиноевую кислоту, противосудорожные препараты, оральные контрацептивы, высокоактивную антиретровирусную терапию, бета-адреноблокаторы, циклоспорин\*\* и сиролimus.

- Мы рекомендуем выполнять следующий объем необходимых лабораторных исследований для первичной диагностики причин анемии у пациентов с ХБП: 1) общий (клинический) анализ крови; исследование уровня общего гемоглобина (Hb) в крови; определение среднего содержания и средней концентрации Hb в эритроцитах; определение размеров эритроцитов; исследование уровня ретикулоцитов в крови; исследование уровня лейкоцитов в крови; дифференцированный подсчет лейкоцитов (лейкоцитарная формула); исследование уровня железа сыворотки крови; исследование уровня ферритина в крови; исследование насыщения трансферрина железом; исследование кала на скрытую кровь

Таблица 14 / Table 14

### Минимальный объем лабораторной диагностики системных осложнений ХБП Minimal volume of laboratory diagnostics of systemic complications of CKD

Осложнение	Наименование услуги в соответствии с номенклатурой медицинских услуг (Приказ МЗ РФ от 13.10.2017 №804н)
Анемия	Общий (клинический) анализ крови; общий (клинический) анализ крови развернутый; исследование уровня общего гемоглобина в крови; определение среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах; определение размеров эритроцитов; исследование уровня ретикулоцитов в крови; исследование уровня лейкоцитов в крови; дифференцированный подсчет лейкоцитов (лейкоцитарная формула); исследование уровня железа сыворотки крови; исследование уровня ферритина в крови; исследование насыщения трансферрина железом; исследование кала на скрытую кровь
Дизэлектrolитемия	Исследование уровня натрия в крови; исследование уровня калия в крови; исследование уровня хлоридов в крови; исследование уровня общего кальция в крови; исследование уровня неорганического фосфора в крови
Ацидоз	Исследование кислотно-основного состояния и газов крови
Нарушение питания	Исследование уровня альбумина в крови
Дислипидемия	Исследование уровня холестерина в крови; исследование уровня холестерина липопротеинов низкой плотности; исследование уровня холестерина липопротеинов высокой плотности в крови; исследование уровня триглицеридов в крови
Гиперурикемия	Исследование уровня мочевой кислоты в крови
МКН-ХБП	Исследование уровня неорганического фосфора в крови; исследование уровня общего кальция в крови; исследование уровня паратиреоидного гормона в крови; определение активности щелочной фосфатазы в крови; исследование уровня 25-ОН витамина Д в крови

ретикулоцитов в крови; исследование уровня лейкоцитов в крови; дифференцированный подсчет лейкоцитов (лейкоцитарная формула); 2) исследование уровня ферритина в крови; исследование насыщения трансферрина железом (TSAT); 3) исследование кала на скрытую кровь [128-132].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** Рекомендуемый объем диагностики необходим для определения степени и типа анемии, активности эритропоэза, запасов железа, количества железа, доступного для эритропоэза. Тест на скрытую кровь в стуле необходим для исключения кровотечения. В случае недостаточной информативности данных, полученных на начальном этапе, следует провести развернутое клиническое обследование, объем которого определяется индивидуально.

- У пациентов с ХБП мы рекомендуем выполнять исследование уровня С-реактивного белка (С-РБ) в сыворотке для выявления воспалительной реакции, оценки ассоциированных рисков и терапии [31,32].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** Исследование С-РБ в сыворотке крови необходимо для выявления воспалительной реакции, имеющей существенное значение для прогноза ХБП.

- Мы рекомендуем пациентам с ХБП С3-С5Д исследование паратиреоидного гормона в крови (интактного ПТГ – далее иПТГ), витамина Д (кальцидиола (25-ОН витамина Д)), активности щелочной фосфатазы (ЩФ) в сыворотке крови (см. табл. 14) и последующее мониторирование этих показателей для диагностики МКН-ХБП, определения ассоциированных рисков и тактики ведения [133–136].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** В цитируемых МА показано, что эти показатели (или их комбинации) связаны с пациент-ориентированными исходами и необходимы для диагностики, оценки прогноза и контроля эффективности терапии МКН-ХБП. Кроме того, эти исследования необходимы для выявления динамических изменений фосфатемии и кальциемии, диагностики вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ), дефицита или недостаточности витамина Д, оценки характера обмена костной ткани, других проявлений МКН-ХБП, а также для выбора наиболее приемлемых лечеб-

ных интервенций. В частности, уровни иПТГ и активности ЩФ (общей/костно-специфической) позволяют оценивать характер обмена костной ткани, поскольку значительно превышающие норму или существенно сниженные значения этих двух показателей указывают на высокую вероятность высокообменной болезни (гиперпаратиреоза) или низкообменной (адинамической) болезни скелета, соответственно. При отсутствии существенных поражений печени достаточно проводить исследование общей активности ЩФ в сыворотке крови; в противном случае, целесообразно анализировать активность костно-специфической фракции энзима.

- Всем пациентам с ХБП мы рекомендуем исследование и мониторирование уровня калия (К) крови (см. табл. 14), которое при необходимости должно быть дополнено его исследованием в моче для выявления дискалиемии, оценки прогноза и выбора терапии [78].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

- Всем пациентам с ХБП мы рекомендуем исследование и мониторирование уровня натрия (Na), общего кальция (Ca) и неорганического фосфора (P) в крови (см. табл. 14), которое при необходимости должно быть дополнено исследованиями уровня этих электролитов в моче для выявления дизэлектролитемии, оценки прогноза и выбора терапии [125,133,137,138].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

- Пациентам с ХБП С3-С5Д мы рекомендуем исследование и мониторирование кислотно-основного состояния крови (см. табл. 14) для выявления его нарушений, ассоциированных рисков и лечения [79,139,140].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

- Всем пациентам с ХБП мы рекомендуем исследование и мониторирование уровня мочевой кислоты (см. табл. 14) в крови, которое при необходимости должно быть дополнено исследованием уровня мочевой кислоты в моче и расчетом ее суточной экскреции, для выявления и дифференциальной диагностики гиперурикемии, оценки ассоциированных рисков и выбора терапии [15,83,84,141].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** Уровень мочевой кислоты является модифицируемым прогностическим

фактором при ХБП в связи с наличием доказанной связи между гиперурикемией и повышением смертности.

• Мы рекомендуем использовать у пациентов с ХБП С3-С5Д с признаками осложнений дисфункции почек в виде отклонений лабораторных параметров от целевых значений индивидуальную схему частоты и объема лабораторного обследования, для оценки прогрессирования, эффективности терапии и ее вероятных побочных эффектов [2,142-144].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

#### **2.4 Инструментальные диагностические исследования**

• Мы рекомендуем выполнение ультразвукового исследования (УЗИ) почек пациентам с подозрением на ХБП и всем пациентам с известной ХБП С1-С5 для выявления и оценки макроскопических изменений органа и их динамики [145,146].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарий:** Стандартный подход в реальной клинической практике, основанный на высокой информативности, оперативности и низкой стоимости метода. Ряд обсервационных исследований продемонстрировал корреляции сонографических изменений органа с выраженностью морфологических изменений (референтного метода оценки), указывающих на степень фибропластических изменений. Основные сонографические признаки необратимых изменений почек включают: уменьшение размера, толщины коры и/или паренхимы с увеличением эхогенности, кисты. Сонография может также выявить obstructивные нарушения, опухоли и изменения интестинция.

• Мы рекомендуем пациентам с ХБП и подозрением на нарушение проходимости почечных артерий для первичной диагностики выполнение дуплексного сканирования артерий почек, которое при сомнительных результатах или явных ограничениях метода следует дополнить магнитно-резонансной томографией (МРТ) с контрастированием или компьютерной томографией (КТ) [147-149].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарий:** В сравнении с референтным методом (ангиографией) рекомендуемые мето-

ды имеют высокую диагностическую ценность. Типичное ограничение дуплексного сканирования связано с затрудненной визуализацией сосудов почек. В этих случаях и, когда данные дуплексного сканирования не позволяют сделать определенное заключение, следует применять другие методы, имеющие сравнимую диагностическую ценность, но более высокую стоимость.

• Мы не рекомендуем проведение пациентам с подозрением на ХБП с целью ее первичной диагностики следующих исследований: рентгенографии почек и мочевыводящих путей, обзорной урографии (рентгенографии мочевыделительной системы), внутривенной урографии, КТ почек и надпочечников, МРТ почек [1,2].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарий:** Рекомендация представляет мнение членов рабочей группы. Рентгенография почек обладает низкой информативностью в выявлении изменений паренхимы органа. Контрастные исследования при необходимости следует проводить после оценки функции почек для оценки риска осложнений этих процедур и применения мер профилактики.

• У пациентов с ХБП С1-С5 при диагностике, связанной с использованием рентгеноконтрастных препаратов, мы рекомендуем тщательно оценивать риск развития ОПП в результате диагностической процедуры и применять ее с соответствующими мерами профилактики (см. раздел 5) в случаях, когда диагностическая ценность исследования и ожидаемое влияние его результата на тактику лечения перевешивают риски ОПП [29,30,35,52,53,150-161].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарий:** Рекомендация касается распространенных ситуаций возможного или необходимого применения исследований с внутрисосудистым введением контрастных препаратов, которые являются очевидной причиной контраст-индуцированного ОПП, риски которого существенно повышены у пациентов с ХБП. Решение об использовании рентгеноконтрастных препаратов для диагностики должно быть принято на индивидуальной основе с учетом пользы результатов исследования для пациента и потенциальных почечных рисков.

• У пациентов с ХБП С5 (рСКФ <15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) мы рекомендуем не использовать гадолиний-содержащие контрастные препараты,

за исключением тех случаев, когда нет адекватных альтернативных методов исследования для необходимой и требуемой диагностики, а при необходимости введения гадолиний-содержащих контрастных препаратов пациентам с ХБП С4-С5Д (СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) мы рекомендуем отдавать предпочтение макроциклическим хелатам (гадобутрол\*\*, гадотеровая кислота, гадотеридол\*\*) и гадобеновой кислоте\*\* для снижения риска развития нефрогенного системного склероза [162-165].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** У пациентов с ХБП С4-С5Д риски введения гадолиний-содержащих контрастных препаратов связаны с возможным развитием нефрогенного системного склероза. В целом, этот риск довольно высок (1-7%) при применении гадодиамида\*\*, гадоверсетамида\*\*, которые эксперты и регуляторные органы считают абсолютно противопоказанными в этой категории пациентов. В этих случаях следует рассмотреть использование других препаратов или альтернативных диагностик (МРТ/КТ без контрастирования, УЗИ, сцинтиграфия, биопсия и пр.). Если МРТ является безальтернативным методом диагностики, то наиболее безопасно использование макроциклических хелатов (гадобутрол\*\*, гадотеровая кислота, гадотеридол\*\*), а также гадобеновой кислоты\*\*.

Случаи развития нефрогенного системного склероза редко наблюдаются в настоящее время в связи с распространением новых препаратов, указанных в рекомендации. Результаты недавнего МА и некоторых сравнительных наблюдательных исследований показали, что риск возникновения нефрогенного системного склероза при введении гадобутрола\*\*, гадотеровой кислоты, гадотеридола\*\*, гадобеновой кислоты\*\*, гадоксетовой кислоты\*\* у пациентов с ХБП С4-С5 крайне низок и составляет менее 0,07%. С учетом хорошего клиренса гадолиний-содержащих контрастных препаратов на гемодиализе (ГД), у пациентов с ХБП С5Д, целесообразно провести процедуру ГД после выполнения исследования.

• Мы рекомендуем пациентам с ХБП С1-С5Д с предполагаемой или установленной АГ приводить суточное мониторирование артериального давления (СМАД) для уточнения диагноза, контроля эффективности и безопасности антигипертензивной терапии и оценки прогноза [166–168].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** СМАД при сравнении с референтным методом (офисном измерении) выявляет неправильную классификацию уровня артериального давления (АД) в 1 из 3 случаев сочетания АГ и ХБП. Характерными чертами АГ при ХБП являются повышенное систолическое АД (САД) во время сна, отсутствие снижения АД ночью, более низкие значения диастолического АД (ДАД) днем и, как следствие, повышенное пульсовое АД с увеличением распространенности этих изменений по мере снижения СКФ [167,168]. Параметры СМАД имеют отчетливую связь с почечными и сердечно-сосудистыми исходами [169,170,171]. В совокупности эти данные предполагают более широкое использование СМАД для диагностики и оценки эффективности лечения АГ у пациентов с ХБП, что согласуется с показаниями к СМАД в клинических рекомендациях МЗ РФ «Артериальная гипертензия у взрослых» [172].

• Пациентам с ХБП С1-С5Д и АГ мы рекомендуем проводить врачом-офтальмологом биомикроскопирование глазного дна с использованием фундус-камеры для оценки наличия, выраженности ретинопатии и ассоциированных рисков [173-175].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии:** По результатам ряда проспективных когортных исследований ретинопатия на фоне ХБП и АГ, выявленная с помощью фундоскопии (осмотра глазного дна), ассоциирована с неблагоприятным почечным и сердечно-сосудистым прогнозом. Обнаружение кровоизлияний в сетчатку, микроаневризм, твердых экссудатов, папиллоэдемы указывает на тяжелую гипертоническую ретинопатию и ухудшение почечного и сердечно-сосудистого прогноза.

• У пациентов с ХБП С1-С5Д для выявления и детализации атеросклеротических изменений сосудов и оценки ишемии мы рекомендуем применять стандартные методы инструментальной диагностики, используемые в общей популяции [2].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

• Мы рекомендуем пациентам с ХБП С3-С5Д проводить инструментальную диагностику кальцификации периферических артерий и аорты для выявления, оценки связанных с ней рисков и выбора терапии [86,176-178].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** *Необходимость диагностики артериальной кальцификации определяется тем, что ее наличие (любой локализации) у пациентов с ХБП связано с 3-4-кратным повышением риска смертности и сердечно-сосудистых событий.*

- У пациентов с ХБП С3-С5Д мы рекомендуем проводить эхокардиографию для выявления и оценки выраженности кальцификации клапанов сердца, а также нарушений внутрисердечной гемодинамики с целью определения рисков и выбора терапии [179].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** *Более высокая распространенность, темпы прогрессирования клапанной кальцификации с развитием гемодинамически значимых изменений и смертность – характерные черты клапанной кальцификации при ХБП, требующие отдельного подхода к диагностике и выбору лечения [180,181].*

- У пациентов с ХБП С1-С5Д мы рекомендуем использовать эхокардиографию для выявления и оценки структурных изменений и дисфункции миокарда с целью определения ассоциированных рисков и выбора терапии [182-186].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии:** *Снижение фракции выброса и увеличение массы миокарда левого желудочка ассоциированы с выживаемостью. В дополнении к рутинным измерениям, глобальная продольная деформация левого желудочка, оцененная с помощью двумерной эхокардиографии, может предоставить более точную информацию о систолической функции левого желудочка и, вероятно, позволяет более точно оценивать прогноз у пациентов с ХБП и сохраненной фракцией выброса.*

- Мы рекомендуем пациентам с ХБП С3-С5Д и подозрением на изменения мозгового кровотока проводить необходимые исследования брахиоцефальных артерий и головного мозга для выявления стенотических поражений и определения объема лечения [87,187].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** *Рекомендация основана на исследованиях, показавших, что развитие острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) является независимым предиктором смертности у пациентов с ХБП. Раннее выявление дефицита мозгового кровотока и мероприятия, направленные*

*на профилактику и ОНМК, могут способствовать снижению риска неблагоприятных исходов.*

- Мы рекомендуем пациентам с ХБП С1-С5Д, имеющих МКН-ХБП и/или факторы риска развития остеопороза, определение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) методом рентгеноденситометрии для оценки риска переломов и коррекции терапии [188,189].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

- Мы рекомендуем пациентам с ХБП С1-С5Д и прогрессирующим гиперпаратиреозом проведение УЗИ паращитовидных желез при необходимости дополненного скинтиграфией или МРТ или однофотонной эмиссионной КТ, совмещенной с КТ для определения их локализации, выраженности изменений и выбора метода лечения [190-192].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

- У пациентов с ХБП С1-С5 со стойкой протеинурией и/или гематурией, а также необъяснимом при клиническом исследовании снижении СКФ при отсутствии противопоказаний мы рекомендуем выполнение биопсии почки под контролем УЗИ с патолого-анатомическим исследованием биопсийного материала для определения причины поражения органа [16,17,61-72].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** *Показания к выполнению биопсии почки представлены в табл. 15. Очевидная с позиций реальной клинической практики в нефрологии рекомендация имеет формальную доказательную базу в виде ряда МА РКИ, демонстрирующих, что эффективность лечения, почечные исходы и смертность существенно зависят от клинико-морфологического диагноза.*

Таблица 15 / Table 15

### **Показания к выполнению биопсии почки Indications for performing a kidney biopsy**

Основные показания к выполнению биопсии почки

- стойкая протеинурия и/или гематурия после исключения других причин
- нефритический синдром (острый, быстро прогрессирующий, хронический)
- нефротический синдром
- снижение СКФ необъяснимое при клиническом исследовании (острое или хроническое)
- уточнение характера поражения почек при системных заболеваниях (множественная миелома, AL-амилоидоз, AA-амилоидоз, системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, системный васкулит и др.)

- Мы рекомендуем, чтобы патолого-анатомическое исследование биопсийного материала почек было выполнено в специализированной по нефропатологии лаборатории для улучшения качества диагностики патологического процесса [193,194].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

### **2.5 Иные диагностические исследования**

- Мы рекомендуем, чтобы при проведении аутопсии врачи-патологоанатомы наличие изменений почек, соответствующих критериям ХБП, отражали в медицинской документации как случаи ХБП с указанием вероятного этиологического фактора с целью статистического учета и накопления данных о распространенности ХБП [46].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарий:** Рекомендация для патологоанатомических отделений, направлена на развитие статистического учета случаев ХБП, установленной по морфологическим критериям, поскольку известно, что такие случаи могут существенно влиять на эпидемиологические данные и полезны при анализе причин смертности населения.

## **3. ЛЕЧЕНИЕ, ВКЛЮЧАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНУЮ И НЕМЕДИКАМЕНТОЗНУЮ ТЕРАПИИ, ДИЕТОТЕРАПИЮ, ОБЕЗБОЛИВАНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ**

### **3.1 Общие подходы к лечению**

- У пациентов с ХБП С1-С5 мы рекомендуем проводить терапию, направленную на устранение или коррекцию этиологических факторов и элементы патогенеза с учетом причин ХБП и показаний к такой терапии с целью торможения прогрессирования ренальной дисфункции и улучшения прогноза [16,17,61-72].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарий:** Клиническая диагностика ХБП, в первую очередь, связана с необходимостью выявления факта персистирующего повреждения почек, оценки степени глобальной и парциальных функций органа, определения рисков осложнений и исходов, а также терапевтического воздействия на универсальные (вне зависимости от этиологии) механизмы прогрессирования нефросклероза. В то же время, концепция ХБП не отменяет этиологического подхода к диагно-

стике и терапии конкретного заболевания почек, а только дополняет его, что также соответствует и традициям отечественной медицины. Необходимость идентификации конкретной причины (или причин) развития повреждения обусловлена разными молекулярными и клеточными механизмами прогрессирования поражения почек, а также прогнозом и подходами к терапии. В свою очередь, своевременно назначенная адекватная этиотропная и патогенетическая терапия может существенно затормозить прогрессирование дисфункции почек. Таким образом, комбинация этиопатогенетического лечения и воздействия на универсальные механизмы прогрессирования нефросклероза у пациентов с ХБП является оптимальной стратегией ренопротекции и требует нозологической диагностики.

- Мы рекомендуем, чтобы лечение пациентов с ХБП С1-С5Д было одновременно направлено на замедление темпов прогрессирования дисфункции почек (ренопротекция) (для ХБП С1-С5), коррекцию ее осложнений и предупреждение развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии (кардиопротекция) с целью улучшения исходов болезни [15,16,19,29,30,195-203].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарий:** ХБП, как таковая, и ее основные индексы (СКФ, альбуминурия/протеинурия) являются хорошо доказанными факторами риска неблагоприятных почечных и сердечно-сосудистых исходов. Общность причин (АГ, нарушения углеводного, жирового, пуринового, минерального обменов и др.) и механизмов прогрессирования (например, гиперактивация ренин-ангиотензиновой системы (РАС), экспрессия медиаторов воспаления и факторов фиброгенеза) поражения почек и сердечно-сосудистой системы дает основание особо выделять методы профилактики, нелекарственного и лекарственного лечения с двойным положительным эффектом: рено- и кардиопротективным, что критически важно для улучшения прогноза для пациентов с ХБП. К таким методам относятся диетарные интервенции (Na, K, протеины), борьба с ожирением и курением, коррекция нарушений углеводного обмена, лечение препаратами, подавляющими РАС (ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или блокаторами рецепторов ангиотензина-II (БРА)), ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, некоторыми блокаторами кальциевых каналов (БКК) и пре-

Таблица 16 / Table 16

**Направленность практических мероприятий по профилактике и ведению  
ХБП в зависимости от ее стадии**

**Practical actions for prevention and management of CKD, depending on its stage**

Стадия	Рекомендуемые мероприятия
Наличие ФР ХБП	Регулярный скрининг ХБП, мероприятия по снижению риска ее развития (первичная профилактика)
C1	Диагностика и этиотропное лечение основного заболевания почек Коррекция общих патогенетических факторов риска ХБП с целью замедления темпов ее прогрессирования Диагностика состояния сердечно-сосудистой системы и коррекция терапии Контроль факторов риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений
C2	Мероприятия по стадии 1 + Оценка скорости прогрессирования и коррекция терапии
C3	Мероприятия по стадии 2 + Выявление, профилактика и лечение системных осложнений дисфункции почек (АГ, изменения сердечно-сосудистой системы, анемия, нарушения водно-электролитного баланса, дислиппротеидемия, ацидоз, МКН-ХБП, БЭН)
C4	Мероприятия по стадии 3 + Подготовка к заместительной почечной терапии
C5	Мероприятия по стадии 4* + Заместительная почечная терапия + Профилактика, выявление и лечение системных осложнений ТПН (изменений сердечно-сосудистой системы, АГ, анемии, нарушений водно-электролитного баланса, МКН-ХБП, ацидоза, БЭН и др.)

Примечание: ФР – факторы риска; \* – за исключением этиотропного лечения основного заболевания почек; БЭН – белково-энергетическая недостаточность.

паратами, улучшающими микроциркуляцию. По влиянию на комбинированный исход, включающий развитие ТПН и сердечно-сосудистых осложнений, следует оценивать эффективность лечения пациентов с ХБП.

Общие принципы снижения сердечно-сосудистого риска, закрепленные в соответствующих национальных и международных рекомендациях, сохраняют силу и для пациентов с ХБП. В то же время, кардиопротективные мероприятия следует проводить с учетом наличия ХБП и степени функционального дефицита органа.

Кроме того, лечение, направленное на торможение прогрессирования дисфункции почек и предупреждение ТПН, само по себе, является важнейшей стратегией кардиопротекции, специфичной для пациентов с ХБП, поскольку риск сердечно-сосудистых осложнений резко повышается на каждой стадии ХБП и задолго до развития ТПН.

• У пациентов с ХБП С1-С5Д мы рекомендуем проводить лечение и диагностику в зависимости от выраженности снижения СКФ (стадий ХБП) для оптимизации тактики ведения и улучшения прогноза (см. табл. 16) [1,2,40].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарий:** Рекомендация отражает общепринятый стратегический подход реальной

клинической практики к первичной и вторичной профилактике ХБП. Объем и направленность лечебно-диагностических мероприятий в зависимости от стадии ХБП представлены в табл. 16.

• С целью ренопротекции и вторичной профилактики осложнений ХБП мы рекомендуем проводить лечение пациентов с ХБП С1-С5Д, направленное на устранение или снижение действия основных модифицируемых факторов риска (см. табл. 17), ассоциированных с прогрессированием

Таблица 17 / Table 17

**Основные модифицируемые факторы  
прогрессирования хронической  
болезни почек**

**Main modifiable risk factors of CKD progression**

- Персистирующая активность патологического процесса, являющегося причиной развития ХБП
- Недостаточный метаболический контроль сахарного диабета
- Артериальная гипертензия
- Альбуминурия/протеинурия
- Гломерулярная гиперфилтрация
- Метаболический синдром
- Острое повреждение почек, использование нефротоксичных препаратов, обструкция мочевыводящих путей
- Осложнения дисфункции почек (МКН-ХБП, дизэлектролитемия, метаболический ацидоз, гиперурикемия, дислиппротеидемия)
- Высокобелковая диета
- Повышенное потребление натрия с пищей

ем дисфункции почек [7, 15-17, 19-21, 24, 29, 53, 61-72, 79, 82-84, 125, 137, 138, 140, 195-197, 200, 204, 205].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** Доказательная база для этой общей, определяющей стратегию лечения пациента с ХБП рекомендации, также отражена в других рекомендациях, касающихся факторов риска ХБП. Учитывая то, что факторы прогрессирования ХБП многочисленны и могут образовывать различные комбинации, ренопротективное лечение ХБП должно быть многоцелевым. Чем больше факторов прогрессирования подвергнуто модификации (см. табл. 17), тем значительнее эффекты терапии в отношении замедления темпов прогрессирования ХБП и развития ТПН. Одновременное лечебное воздействие на причину ХБП, ее последствие, а также внешние, экстра-ренальные факторы, составляет одну из стратегий ренопротективной терапии.

- В рамках мероприятий по терапевтическому изменению стиля жизни мы рекомендуем пациентам с ХБП С1-С5Д поддержание регулярной физической активности (как минимум по 30 минут 5 раз в неделю) с целью гемодинамического и метаболического контроля, стабилизации СКФ [206-208].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

- В рамках мероприятий по терапевтическому изменению стиля жизни мы рекомендуем пациентам с ХБП С1-С5Д отказ от табакокурения с целью снижения риска смерти, кардиоваскулярных событий и злокачественных новообразований [25,26,209,210].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

- В рамках терапевтического изменения стиля жизни мы рекомендуем пациентам с ХБП С1-С5 с ожирением в индивидуальном порядке рассмотреть возможность проведения мероприятий, направленных на снижение массы тела с целью контроля АД, снижения протеинурии, стабилизации СКФ [22,23,211].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** Снижение массы тела консервативными способами, по-видимому, имеет преимущества у пациентов с ХБП, страдающих ожирением, в виде редукции альбуминурии/протеинурии, стабилизации СКФ, дополнительного

контроля АД. Подобного рода данные касаются и более тяжелых случаев ожирения, подвергнутых хирургическим вмешательствам для снижения индекса массы тела. Вместе с тем, отсутствие высококачественных исследований с пациент-ориентированными исходами не позволяет более определенно рекомендовать конкретные вмешательства в субпопуляциях с ХБП и ожирением.

- У пациентов с ХБП С3-С5 вне зависимости от наличия СД и АГ и в отсутствие противопоказаний мы рекомендуем использование иАПФ или БРА как эффективную фармакотерапию для снижения протеинурии и рисков прогрессирования дисфункции почек (ренопротекции), сердечно-сосудистых событий и смерти от всех причин [195,212].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** Проведенный недавно МА 119 РКИ (n=64768) показал существенное снижение рисков ТПН, фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий и смерти от всех причин у пациентов с ХБП (в основном, додиализные стадии, А2 или больше или СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) на терапии иАПФ или БРА в сравнении с плацебо или другими классами препаратов. Эффекты лечения не зависели от степени выраженности АГ, альбуминурии, снижения СКФ и наличия СД. По данным этого исследования иАПФ могут быть более эффективны для рено- и кардиопротекции у пациентов с ХБП.

Отдельные МА, которые были направлены на сравнительную оценку эффективности иАПФ и БРА у пациентов с ХБП в сочетании с СД, не показали существенных различий между ними, предполагая свободную взаимозаменяемость в реальной клинической практике [196,213].

Следует отметить, что антипротеинурический эффект при назначении иАПФ или БРА дозозависим и необходимо стремиться к достижению максимально рекомендованной дозировки [214-216].

- Мы рекомендуем, чтобы лечение препаратами, блокирующими РАС (иАПФ или БРА), у всех пациентов с ХБП сопровождалось мониторингом, профилактикой, оценкой и своевременной коррекцией вероятных побочных эффектов фармакотерапии – гиперкалиемии, снижения СКФ, развития ОПП [195,212].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** Рассматривая важность использования этих лекарств с точки зрения их пре-

имущества для улучшения исходов ХБП с учетом известных побочных эффектов, этой рекомендацией мы подчеркиваем необходимость индивидуализации лечения с тщательной оценкой соотношения риск-польза ингибирования РАС. Транзиторное снижение СКФ и задержка К являются прямыми следствиями фармакологической блокады компонентов РАС, частота которых зависит от степени снижения СКФ и возрастает при ХБП С4-С5. Современные данные свидетельствуют о том, что эти эффекты на фоне блокады РАС, в целом, не связаны с более высоким риском неблагоприятных почечных исходов. Однако, вероятно, что некоторые пациенты могут иметь существенные клинические последствия, требующие своевременной профилактики и лечения, включая временную или постоянную отмену блокады РАС, назначение специфической терапии (например, для коррекции гиперкалиемии (см. раздел 3.2)). Существенное значение в профилактике имеет тщательная оценка лекарственных взаимодействий и предупреждение использования нежелательных комбинаций лекарств (например, с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) или ингибиторами кальцинеурина). Препараты, блокирующие РАС (иАПФ или БРА), не следует применять (или надо отменять) в условиях гиповолемии или гипоперфузии почек другой этиологии. Мы полагаем, что среди пациентов с существенным снижением СКФ (>20%) после начала блокады РАС следует разобраться с возможными причинами перед решением вопроса о продолжении или отмене этой терапии. Повышение уровня К в сыворотке, как правило, не должно приводить к прекращению блокады РАС, если только гиперкалиемия не носит острый характер или при хроническом течении не поддается коррекции (см. раздел 3.2).

- У пациентов с ХБП С5Д с остаточным диурезом мы рекомендуем применять иАПФ или БРА с целью максимально длительного сохранения остаточной функции почек [217,218].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** Показано, что применение иАПФ или БРА у пациентов, начинающих лечение диализом (особенно, перитонеальным), позволяет более длительно сохранять диурез, что дает определенные преимущества при проведении ЗПТ. Вместе с тем, убедительные доказательства влияния этих препаратов на смертность в этой популяции отсутствуют.

- У пациентов с ХБП С3-С5 и явной протеинурией (>500 мг/24ч или 500 мг/г) мы рекомендуем

дополнять лечение препаратами, блокирующими РАС (иАПФ или БРА), #пентоксифиллином (таблетки, 400-1200 мг/сут, 2-24 мес; подробнее – см. комментарий) для достижения более выраженного антипротеинурического эффекта и замедления снижения СКФ [219,220].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** Эффективность данной комбинации подтверждена в 9 РКИ [221-229]. Во всех исследованиях использована таблетированная форма препарата, суточная доза – от 400 [222,225] до 1200 [221,223,2244,226,227] мг, разделенная на 1-3 приема. Длительность лечения – от 2 [223] до 24 [221] месяцев. В РФ таблетированная форма препарата доступна в дозе 100 мг. Согласно официальной инструкции прием следует начинать со 100 мг 2-3 раза в день, индивидуально подбирая дозу с учетом переносимости лечения (максимальная суточная доза – 1200 мг).

- Для замедления прогрессирования диабетического поражения почек и снижения рисков смерти и ТПН у пациентов с ХБП и СД 2 типа мы рекомендуем стремиться к достижению уровня гликированного гемоглобина <7,0% в отсутствие противопоказаний и с учетом необходимости индивидуализации целевых значений этого показателя [17,20,230-232].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** Наиболее современный МА 5 крупных высококачественных РКИ показал, что более интенсивный контроль гликемии (средний в конце наблюдения гликированный гемоглобин составил 6,80% (6,65-6,95) против 7,74% (7,34-8,14) связан с редуцией риска комбинированной почечной точки на 20% (главным образом, за счет эффекта в отношении протеинурии). Вместе с тем, другие исследования этой клинической проблемы указывают на существенное увеличение рисков осложнений при интенсификации метаболического контроля. Поэтому баланс польза/риск интенсивного контроля гликемии должен был учтен на индивидуальной основе.

Рекомендации по персонализированному выбору целей гликемического контроля у пациентов с СД изложены в соответствующих рекомендациях [233].

- Для снижения риска прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых событий мы рекомендуем у пациентов с ХБП и СД 2 типа включение в терапию, направленную на контроль гликемии, инги-

биторов натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа или аналогов глюкагоноподобного пептида-1 (лираглутид, дулаглутид, семаглутид) [200-203,234,235].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

- Для снижения рисков смерти от всех причин и основных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХБП и градациями альбуминурии А1-А2 (альбуминурия <300 мг/сутки или <300 мг/г) и АГ мы рекомендуем добиваться снижения САД до уровня 130-139 мм рт.ст. [74,236,237].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** В недавнем метаанализе 18 РКИ (15 924 пациентов с ХБП) показано, что снижение исходного САД на 16 единиц (с 148 до 132 мм рт.ст.) приводит к достоверному снижению смертности от всех причин в сравнении с меньшим снижением САД (на 8 мм рт.ст. до 140 мм рт.ст.) (отношение рисков (ОР) 0,86; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,76-0,97;  $P=0.01$ ). В большинстве исследований на фоне терапии САД было в диапазоне 130-140 мм рт.ст. (vs >140 мм рт.ст.) [74].

В другом МА с метарегрессией подгруппы лиц с ХБП отмечено снижение риска сердечно-сосудистых событий пропорциональное снижению АД (но значительно меньшее, чем у лиц без ХБП) [236].

Более выраженное снижение АД не было связано с изменением почечных исходов по сравнению со стандартным у пациентов с ХБП [236-238].

Надежных данных по целевому ДАД нет; предполагается его уровень <80 мм рт.ст. по данным нескольких исследований, включенных в эти МА.

- Для снижения темпов прогрессирования дисфункции почек и риска ТПН у пациентов с ХБП С1-С5 и АГ при градациях альбуминурии А3 и выше (альбуминурия  $\geq 300$  мг/сутки или  $\geq 300$  мг/г) или наличии стойкой протеинурии (общий белок мочи  $\geq 500$  мг/сутки или  $\geq 500$  мг/г) мы рекомендуем добиваться снижения САД до уровня 120-130 мм рт.ст. и ДАД  $\leq 80$  мм рт.ст. при отсутствии противопоказаний [72,238,239].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** По сравнению со стандартными схемами, более интенсивная стратегия снижения АД снижала риск комбинированной точки прогрессирования ХБП (ОР 0,82; 95% ДИ 0,68-0,98) и ТПН (ОР 0,79; 95% ДИ 0,67-0,93). Анализ в под-

группах показал зависимость эффекта от уровня исходной протеинурии. Более интенсивное снижение АД снижало риск ТПН (ОР 0,73; 95% ДИ 0,62-0,86) у пациентов с исходной протеинурией, но не у пациентов без протеинурии в начале исследования (ОР 1,12; 95% ДИ 0,67-1,87). Не было установлено четкого влияния достижения более низких значений АД на риск сердечно-сосудистых событий или смерти [72]. Эти наблюдения были подтверждены при объединенном анализе двух РКИ, включавших пациентов с ХБП, с длительными сроками наблюдения (медиана >14 лет). Интенсивный контроль АД по сравнению с обычным (среднее АД  $\leq 92$  мм рт.ст. (соответствует 125/75 мм рт.ст.) против среднего АД  $\leq 107$  мм рт.ст. (соответствует 140/90 мм рт.ст.) снижал риск ТПН (ОР 0,77; 95% ДИ 0,64-0,92) среди лиц с протеинурией. Эти данные позволили нам рекомендовать снижение АД <140/90 мм рт.ст. у всех пациентов с ХБП для снижения риска смерти, и снижение АД <130/80 мм рт.ст. в случаях существенной альбуминурии/протеинурии с целью ренопротекции – торможения прогрессирования дисфункции почек [239]. В более позднем МА РКИ ХБП (без СД), включавшем подгруппы пациентов с ХБП в исследовании SPRINT (без существенной протеинурии), этот эффект был отмечен только на уровне тренда [238].

- У пациентов с ХБП и АГ мы рекомендуем избегать снижения САД  $\leq 120$  мм рт.ст., максимально индивидуализируя антигипертензивную терапию, для предупреждения возможной гипоперфузии жизненно важных органов и связанных с ней нежелательных эффектов [240-243].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** Выгода от контроля АД у пациентов с ХБП, в большинстве случаев, перевешивает риск почечных и других неблагоприятных исходов (см. комментарии к предыдущей рекомендации). Вместе с тем, в реальной практике следует учитывать соображения безопасности, связанные с потенциальными негативными эффектами чрезмерного снижения системного АД на фоне терапии. Интенсивный контроль АД может привести к снижению перфузии почек с развитием ишемии органа. Индивидуальный уровень «критичного» для почечной перфузии снижения системного АД у пациентов с ХБП может существенно варьировать в зависимости от массы действующих клубочков, степени нарушения ауторегуляции гломерулярного кровотока, состояния прегломерулярных сосудов, применяемой

антигипертензивной терапии. Снижение СКФ и повышение креатинина крови часто (до 46%) наблюдаются в начале интенсификации контроля АД, что может быть ассоциировано с неблагоприятными почечными эффектами при снижении САД <120 мм рт.ст. [240].

Гипоперфузия в условиях ХБП делает орган более уязвимым к внешним воздействиям, включая фармакологическое, повышая риск развития ОПП и, в целом, увеличения скорости прогрессирования ХБП. В случае развития такого сценария позитивные эффекты антигипертензивной терапии могут быть перевешены неблагоприятными ренальными событиями. С учетом этих представлений, мы считаем, что антигипертензивная терапия должна быть индивидуализирована, а ее вероятные негативные последствия должны подвергаться клиническому мониторингу. Индивидуализация и мониторинг касаются: оценки возможных и связанных со снижением АД нарушений кровообращения, главным образом, почек, мозга и сердца; постепенному снижению АД с оценкой клинического состояния пациента; контроля СКФ до и после начала антигипертензивной терапии. Некоторое снижение СКФ является закономерным следствием применения иАПФ или БРА и в большинстве случаев обратимо и не требует прекращения лечения. Однако при снижении СКФ >20% от исходного уровня его причины должны быть проанализированы с привлечением врача-нефролога, а лечение должно быть модифицировано.

• В целях достижения необходимого антигипертензивного эффекта и ренопротекции пациентам с ХБП и АГ мы рекомендуем комбинировать иАПФ или БРА с БКК и избегать применения монотерапии БКК [244-248].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** У пациентов с ХБП данная комбинация может быть эффективна для дополнительного снижения АД (преимущественно, систолического и ночного) и протеинурии [244-246]. В отличие от популяции гипертензивных пациентов без явной ХБП или смешанных когорт (с тем или иным представителем ХБП) [249], для пациентов с ХБП и АГ не показана эффективность комбинации для снижения рисков сердечно-сосудистых событий.

Антигипертензивный потенциал БКК и БРА не отличается. Монотерапия БКК или в составе других комбинаций не имеет преимуществ перед БРА, но может быть связана с увеличением риска

ТПН, поэтому применение БКК вне комбинации с БРА при ХБП должно быть ограничено [244,247].

• Для достижения необходимой эффективности лечения АГ и ренопротекции пациентам с ХБП С1-С5Д в отсутствие противопоказаний мы рекомендуем стремиться к умеренному снижению пищевого потребления хлорида Na до 100 ммоль/сутки (5 г/сутки) [137,138].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** Механизмы развития и прогрессирования АГ при ХБП, в значительной степени, связаны с соль-чувствительностью, поэтому редуция Na в диете является эффективным приемом контроля АД, подтвержденным МАРКИ. Снижению пищевого потребления хлорида Na обладает не только самостоятельным антигипертензивным действием, но и повышает эффективность других антигипертензивных средств (БРА, БКК).

• Для достижения необходимой эффективности лечения АГ и ренопротекции пациентам с ХБП С1-С5 мы рекомендуем использовать в комбинированной антигипертензивной терапии: гидрохлоротиазид\*\* или индапамид\*\* при рСКФ >30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; петлевые диуретики или их комбинацию с тиазидными диуретиками при рСКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [250-257].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** Диуретики несколько превосходят пищевое ограничение соли по степени снижения АД и могут рассматриваться как важный инструмент контроля АД в случаях недостаточной эффективности/контроля диеты и/или выраженной задержки Na при СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Хотя дистальные диуретики оказывают антигипертензивный эффект до СКФ 20-30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, их натриуретический и антигипертензивный эффекты, как правило, следует усиливать одновременным применением петлевых диуретиков.

Типичными гемодинамическими осложнениями лечения диуретиками являются гиповолемия и ухудшение функции почек, что требует соответствующего контроля [258]. Вероятные, хотя и незначительные, негативные метаболические эффекты тиазидных диуретиков для профилактики требуют назначения минимально эффективных доз [259,260].

• Мы рекомендуем использование антагонистов альдостерона (АМКР) (спиронолактон\*\* или

эплеренон) у пациентов ХБП С1-С3, АГ и градацией альбуминурии  $\geq A2$  для снижения АД и мочевой экскреции белка [261-263].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** *Следует учитывать риск осложнений, главным образом, гиперкалиемии и гинекомастии. Эффективность и частота побочных эффектов разных препаратов этой группы существенно не отличаются.*

• Мы рекомендуем у пациентов с ХБП С5Д лечение АМКР (#спиронолактон\*\* – 12,5-25 мг/сут, 6-36 мес; #эплеренон – 50 мг/сут, не менее 3 мес; подробнее – см. комментарии) для снижения риска развития основных сердечно-сосудистых событий и смертности [85,264,265].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** *Эффективность применения АМКР с целью снижения развития основных сердечно-сосудистых событий и смертности у пациентов с ХБП С5Д подтверждена в 5 РКИ [266-270] и одном обсервационном исследовании [271]. Режим применения препаратов (таблетированные формы): #спиронолактон\*\* – от 12,5 до 25 мг в сутки, прием внутрь 1 раз в день, в течение, как минимум, 6 месяцев [266-269]; #эплеренон – 50 мг в сутки, прием внутрь 1 раз в день, не менее 3 месяцев [270]. При проведении указанной терапии следует тщательно контролировать уровень К с учетом рисков гиперкалиемии (в основном, это касается пациентов с остаточной функцией почек (ОФП), у которых доля экскретируемого почками К существенна).*

### **3.2 Коррекция метаболических и гомеостатических нарушений**

• У пациентов с ХБП мы рекомендуем проводить коррекцию метаболических и гомеостатических нарушений, связанных с ренальной дисфункцией – дизэлектролитемии, метаболических нарушений, гиперурикемии, дислиппротеидемии с целью снижения рисков острых жизнеугрожающих событий и улучшения отдаленного прогноза [18,19,78,79,83,84,125,127,133,137–141,272].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** *Эффективность рекомендуемого подхода определенно показана в цитируемых МА с РКИ [18, 19, 78, 79, 83, 84, 125, 127, 133, 137–141, 272].*

• Пациентам с ХБП С3-С5 мы рекомендуем поддерживать концентрацию К в сыворотке кро-

ви в диапазоне 4,0-5,0 ммоль/л для профилактики гипокалиемии, гиперкалиемии и фатальных событий [273,274].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** *Крупные МА показали U-образные ассоциации между уровнем К и выживаемостью. Увеличение общей смертности наблюдали при К <4,0 ммоль/л и >5,0 ммоль/л. Гиперкалиемия – жизнеугрожающее метаболическое расстройство, осложняющее ХБП. Причинами гиперкалиемии в такой ситуации является ХБП сама по себе, коморбидная патология и лекарства, используемые для лечения данного состояния [275]. Среди последних, препараты, блокирующие РАС, необходимые у большинства пациентов с ХБП, индуцируют повышение К. Гиперкалиемия приводит к снижению или прекращению терапии иАПФ или БРА у приблизительно 50% пациентов, получавших максимальные дозы, и к прекращению у приблизительно 30% пациентов, получавших субмаксимальные дозы. Прекращение терапии этими препаратами ассоциировано с более высокой частотой сердечно-сосудистых событий, более быстрым прогрессированием ХБП и увеличением смертности. Эти результаты подчеркивают проблему, с которой сталкиваются клиницисты при назначении иАПФ или БРА у пациентов с ХБП – баланс риска гиперкалиемии и снижения риска кардиоренальной заболеваемости и смертности. Таким образом, поддержание нормокалиемии и профилактика симптоматической гиперкалиемии является важной задачей, обеспечивающей продолжение терапии иАПФ или БРА. Ограничение поступления К с пищей занимает важное место в профилактике гиперкалиемии на разных стадиях ХБП, хотя ассоциации между содержанием К в рационе и концентрацией этого катиона в сыворотке крови оказываются довольно слабыми как у здоровых людей, так и пациентов с патологией почек [276]. Более того, существуют свидетельства, что высокое содержание К в рационе [276], в том числе, диеты супплементированные К, оказывают нефропротекторное действие у пациентов, по крайней мере, с ранними стадиями ХБП [277].*

*Тем не менее, справедливо отмечено, что прямые свидетельства в поддержку традиционной рекомендации по ограничению потребления К у пациентов с ХБП отсутствуют; однако нет и доказательств того, что повышенное потребление К или либерализация ограничений по содержанию*

К в диете у пациентов с прогрессирующей ХБП безопасны [276].

Поэтому, на ранних стадиях ХБП потребление К стоит ограничивать уровнем, свойственным здоровым лицам – 4-5 г/сутки, с рекомендациями более жесткого контроля диетарного К при выраженной дисфункции почек (см. табл. 18).

• У пациентов с ХБП С3-С5Д при увеличении концентрации К >5,0 ммоль/л мы рекомендуем уменьшать пищевое потребление К до 2-3 г/сутки для предупреждения гиперкалиемии и редукции риска смерти (см. табл. 18) [278].

#### Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

• Пациентам с ХБП С1-С3а при отсутствии склонности к гиперкалиемии мы рекомендуем диету с содержанием К 4-5 г/сутки для поддержания достаточного пула К в организме, предотвращения гипокалиемии и неблагоприятных клинических эффектов дефицита этого катиона (см. табл. 18) [276,279].

#### Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

• Для предупреждения гиперкалиемии и ее жизнеугрожающих последствий у пациентов с ХБП С1-С5, получающих лечение препаратами, блокирующими РАС, при увеличении К >5,0 ммоль/л мы рекомендуем дополнять уменьшение потребления пищевого К до 2-3 г/сутки назначе-

Таблица 18 / Table 18

#### Степень ограничения минеральных веществ в рационе в зависимости от стадии ХБП Restriction of minerals in the diet, depending on CKD stage

Стадия	Расчетная СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	Суточная потребность в ингредиентах (г/сутки)
1	≥ 90	К 4,0-5,0 Na < 2,4 P 1,0-1,2
2	60-89	К 4,0-5,0 Na < 2,4 P 1,0-1,2
3а	45-59	К 2,0-3,0* Na < 2,4 P 0,8-1,0
3б	30-44	К 2,0-3,0* Na < 2,4 P 0,8-1,0
4	15-29	К 2,0-3,0* Na < 2,4 P 0,8
5	<15 диализ	К 2,0-3,0 Na < 2,4 P 0,8

Примечание: \* – при наличии гиперкалиемии (концентрация К в сыворотке крови >5,5 ммоль/л).

Таблица 19 / Table 19

#### Факторы риска гиперкалиемии Hyperkalemia Risk factors

##### Интеркуррентные состояния:

Сахарный диабет  
Декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность

##### Некоторые лекарственные препараты (механизм действия – препараты):

Ингибирование высвобождения ренина из юкстагломерулярных клеток:

- Нестероидные противовоспалительные препараты
- Бета-адреноблокаторы
- Ингибиторы кальциейрина: циклоспорин\*\*, такролимус\*\*

Блокада высвобождения альдостерона из надпочечников:

- Гепарин натрия\*\*

• Кетоконазол

Блокада минералокортикоидных рецепторов:

- Спиринолактон\*\*

• Эплеренон

Блокада эпителиальных натриевых каналов в собирающих трубках:

- Гидрохлордиазид+Триамтерен

• Сульфаметоксазол+Триметоприм\*\*

Добавки К, заменители соли, некоторые травы и обогащенные К продукты при нарушении почечной экскреции

нием петлевых диуретиков, коррекцией ацидоза, а также отменой (или снижением дозы) других лекарств, индуцирующих гиперкалиемию [276, 280, 281].

#### Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

**Комментарии:** Несмотря на отсутствие «гиперкалиемии» в показаниях к применению петлевых диуретиков, препараты этой группы находят широкое применение в реальной клинической практике для коррекции этого осложнения ХБП, что основано на известных механизмах их действия [276,280,281].

Информация о непочечных факторах риска гиперкалиемии приведена в табл. 19.

• Для уменьшения риска гиперкалиемии и ее последствий у пациентов с ХБП С5Д мы рекомендуем уменьшать пищевое потребление К <3 г/сутки (см. табл. 18) [279].

#### Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

• У пациентов с ХБП С1-С5Д с гиперкалиемией >6,0 ммоль/л, гиперкалиемией >5,5 ммоль/л с характерными изменениями на электрокардиограмме (ЭКГ) или желудочковыми нарушениями ритма и проводимости мы рекомендуем незамедлительное проведение терапии: в виде комбинации #сальбутамола\*\* и внутривенного болюсного введения препаратов из группы «ин-

сулины и их аналоги короткого действия» (например, #инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный)\*\* для оперативного снижения К крови и предупреждения/лечения жизнеугрожающих аритмий с последующим проведением сеанса ГД, если гиперкалиемия не купирована и/или ее симптомы сохраняются (см. табл. 20) [282].

#### Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

**Комментарий:** Комбинация препаратов из группы «инсулины короткого действия и их аналоги для инъекционного введения» и селективного бета-2-адреномиметика более эффективна, чем эти меры по отдельности. Данные об эффективности и безопасности такого подхода подтверждены в публикациях [283-288] и обобщены в цитируемом МА [282]. Дозирование препара-

тов: #сальбутамол\*\*, 10 [283] или 20 [285] мг, ингаляция через небулайзер; #инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный)\*\* 10 Ед, внутривенное болюсное введение (медленное) [286,287].

Лечение должно сопровождаться мониторингом электрокардиографических данных, как правило, в условиях стационара. Следует учитывать, что при проведении этой терапии вероятно развитие гипогликемии, профилактика которой достигается введением препаратов из группы «инсулины короткого действия и их аналоги для инъекционного введения» вместе с раствором декстрозы\*\* 400 мг/мл, 125-150 мл [285,287,288]. Также возможно появление транзиторных симптомов активации адренорецепторов при применении #сальбутамола\*\*. Помимо прямого снижения уровня К необходимы дополнительные ме-

Таблица 20 / Table 20

### Обзор подходов к комплексному медикаментозному лечению пациентов с жизнеугрожающей гиперкалиемией [276,282,289] Review of approaches to complex drug treatment of life-threatening hyperkalemia [276,282,289]

Цель лечения	Препарат (начало/длительность действия)	Стандартная доза	Примечания
Стабилизация мембраны кардио-миоцитов	#Кальция глюконат** или #кальция хлорид (1 мин / 30–60 мин)	#Кальция глюконат**, раствор 100 мг/мл, 20 мл или #кальция хлорид, раствор 100 мг/мл, 10 мл, в/в болюс, при необходимости повторное введение	С осторожностью при одновременном применении дигоксина**, не влияет на калиемию
Межклеточный перенос иона калия	Препараты из группы «инсулины короткого действия и их аналоги для инъекционного введения» (10-20 мин / 4-6 часов)	~10 Ед в/в болюс (0,1 Ед/кг массы тела, до 10 Ед) или 6 ед в/в болюс затем инфузия 5-10 ед в течение 1 часа	Концентрация в крови для гипокалиемического эффекта выше, чем для гипогликемического; мониторировать гликемию; при исходной концентрации глюкозы <14 ммоль/л добавить раствор декстрозы** 40 мг/мл (125-150 мл)
	Селективный бета-2-адреномиметик (20-30 мин / 2-6 часов)	#сальбутамол** 10-20 мг через небулайзер	Контроль ЧСС (тахикардии)
Коррекция метаболического ацидоза	Натрия гидрокарбонат**, раствор для инфузий 5%, 50-100 мл (в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата)	Начальная доза ~150 ммоль за 3-4 часа (~масса тела (кг)*0,5*дефицит бикарбоната (ммоль/л)); увеличить при недостаточной коррекции ацидоза	Мониторировать бикарбонат крови; эффективен при существенном метаболическом ацидозе (бикарбонат крови <18 ммоль/л); осторожно при гиповолемии – отек легких
Увеличение удаления калия из организма	Петлевые диуретики (20-30 мин / 2-6 часов)	#фуросемид**, в/в болюс из расчета 1 мг/кг массы тела	Избегать при гиповолемии; эффективность снижается при СКФ <20 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>
	Кальция полистиролсульфонат <sup>1</sup> (1-2 часа / длительно)	15-30 мг в сутки перорально, в 2-3 приема (в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата)	Не применять при кишечной непроходимости (обструкции) или у дегидратированных пациентов; ассоциировано с риском развития некроза толстого кишечника <sup>2</sup> ; при использовании необходимо убедиться, что смола покидает ЖКТ
	Диализ (в течение 1 часа / длительно)		При неэффективности других мер, ХБП С5-С5Д; ГД с пониженной концентрацией К (0-1 ммоль/л) в диализате более эффективен (риск симптомной гипокалиемии возрастает)

Примечание: <sup>1</sup> – в настоящее время в РФ кроме кальция полистиролсульфоната, другие, близкие к нему по действию препараты не зарегистрированы; <sup>2</sup> – риски развития некроза толстого кишечника увеличиваются в случае применения совместно с продуктами или препаратами, содержащими в своем составе сорбитол. ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

роприятия – коррекция метаболического ацидоз, стабилизация мембраны кардиомиоцитов.

ГД эффективно удаляет К из внеклеточного пространства. У 70-килограммового пациента удаление только 14 ммоль К из внеклеточной жидкости приведет к снижению уровня К в плазме на 1 ммоль/л. При скорости кровотока 0,3 л/мин и градиенте концентрации плазмы в диализате >5 ммоль/л такое снижение может быть достигнуто в течение нескольких минут и продолжаться до завершения процедуры.

Изменения на ЭКГ по мере увеличения выраженности гиперкалиемии обычно прогрессируют в такой последовательности: появление высоких, узких и заостренных положительных зубцов Т (К 6-7 ммоль/л), укорочение интервала QT; расширение или отсутствие зубца Р, расширение комплекса QRS (К 7-8 ммоль/л); слияние комплекса QRS с зубцом Т – синусоидальный QRST (К 8-9 ммоль/л); атриовентрикулярная блокада, желудочковая тахикардия/фибрилляция (К >9 ммоль/л).

- У пациентов с ХБП и симптомной гиперкалиемией мы рекомендуем применение внутривенного болюсного введения кальция глюконата\*\* или кальция хлорида с целью лечения и профилактики жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости, обусловленных электролитными нарушениями, натрия гидрокарбоната\*\* внутривенно – при наличии метаболического ацидоза для его коррекции и #фуросемида\*\* внутривенно у пациентов без гиповолемии и с СКФ >20 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [276,289].

#### Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

**Комментарии:** Хотя описанные в этой рекомендации меры [276,289] имеют слабую доказательную базу, мы предлагаем рассмотреть их применение с учетом многолетнего опыта такой терапии, а также предполагаемых механизмах контроля гиперкалиемии (см. табл. 20). Коррекция ацидоза (увеличение внеклеточной концентрации бикарбоната и снижение протонов) увеличивает АТФ-зависимый транспорт К в клетки. Введение натрия гидрокарбоната\*\* (раствор 40 мг/мл, 100 мл) следует проводить в течение 15 минут, доза рассчитывается индивидуально (см. далее) [ссылки из рекомендации]. Петлевые диуретики (#фуросемида\*\* (раствор 10 мг/мл, см. табл. 20)) повышают экскрецию К с мочой [276,290].

- У пациентов с ХБП С3-С5Д для лечения острой симптомной гиперкалиемии и рецидивирующей или стабильной хронической гипер-

калиемии при недостаточном эффекте других диетарных и фармакологических воздействий мы рекомендуем применение кальция полистиролсульфоната [291,292].

#### Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

**Комментарии:** В двух РКИ показано, что кальция полистиролсульфонат имеет более высокую эффективность в коррекции гиперкалиемии в сравнении с плацебо. Использование этой фармакологической опции следует рассматривать для лечения гиперкалиемии, когда применение других способов элиминации К из организма (петлевых диуретиков, диализ) по тем или иным причинам ограничено. Следует знать, что: другие пероральные препараты следует принимать за три часа до или через три часа после кальция полистиролсульфоната; антациды могут снижать обмен К и повышать риск системного алкалоза.

- Пациентам с ХБП С3-С5 и концентрацией иона бикарбоната в сыворотке крови <20 ммоль/л мы рекомендуем пероральную терапию #натрия гидрокарбонатом (порошок для приготовления раствора для приема внутрь) для поддержания его концентрации в диапазоне 20-24 ммоль/л, профилактики осложнений метаболического ацидоза, а также ренопротекции [79,139].

#### Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

**Комментарии:** Помимо коррекции метаболического ацидоза пероральное применение #натрия гидрокарбоната может приводить к увеличению додиализного периода течения ХБП [272, 293-295].

Побочные эффекты терапии связаны с аккумуляцией Na, отеками и АГ, поэтому дозу препарата надо увеличивать постепенно с коррекцией диеты по Na. Расчет начальной дозы #натрия гидрокарбоната следует проводить по формуле: доза бикарбоната (ммоль) = (24 – бикарбонат крови пациента) x масса тела x 0,5; 1 ммоль = 84 мг натрия гидрокарбоната; прием 1-4 раза в день [296].

- У пациентов с ХБП С1-С5 при отсутствии противопоказаний мы рекомендуем лечение ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы с целью предупреждения сердечно-сосудистых событий и снижения смертности [18,75,127,197,297-300].

#### Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

**Комментарии:** Лечение гиполипидемическими средствами было связано со снижением сердечно-

сосудистых заболеваний на 36% и смертности от всех причин на 26%. Помимо эффектов в отношении снижения сердечно-сосудистых рисков, вероятно, что ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы могут снижать протеинурию и темпы прогрессирования ХБП. Ренопротективные эффекты пропорциональны дозе и длительности терапии, поэтому дозу ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы у пациентов ХБП следует титровать до достижения субмаксимальных и максимальных рекомендуемых доз, в отсутствие побочных эффектов.

У пациентов ХБП С3-С5 аторвастатин\*\* (80 мг/сутки) и розувастатин (в дозах эквивалентных 20 мг симвастатина\*\*), вероятно, более эффективны, чем другие препараты этой группы. Позитивное действие ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы на течение ХБП может быть обусловлено множественными (плейотропными) механизмами, независимыми от гиполлипидемического действия. Снижение ЛПНП и С-РБ на фоне лечения является существенным [127], но не основным [18] модификатором предупреждения сердечно-сосудистых событий.

Есть отдельные данные о том, что эффективность ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы снижается по мере снижения СКФ. У пациентов с ХБП С5Д нет каких-либо доказательств эффективности этих препаратов для кардиоваскулярной профилактики, за исключением случаев с повышением ЛПНП >140 мг/дл [301]. Однако, если пациент получал ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы ( $\pm$ эзетимиб) на додиализных стадиях, лечение отменять не следует.

• Мы рекомендуем всем пациентам с ХБП С3б-С5, не имеющим проявлений белково-энергетической недостаточности (БЭН) или тяжелых сопутствующих заболеваний с гиперкатаболизмом, ограничение потребления белка <0,8 г/кг массы тела в сутки при тщательном контроле за поступлением нутриентов, минералов (К, Na, Са, Р) и энергии (30-35 ккал/кг массы тела в сутки) для уменьшения выраженности уремии, ацидоза и снижения скорости прогрессирования дисфункции почек (см. табл. 18) [205,302,303].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** Рекомендация базируется на данных цитируемых МА контролируемых исследований, которые продемонстрировали, что по сравнению с потреблением белка >0,8 г/кг/день диеты с ограниченным потреблением белка (<0,8 г/кг/день) были связаны с более высокими уровнями бикарбоната в сыворотке, более низки-

ми уровнями Р, более низкой азотемией, снижением прогрессирования ХБП до ТПН без различий в частоте случаев БЭН.

• Мы рекомендуем пациентам с ХБП С3б-С5 снижение потребления животного белка в пользу растительного с целью дополнительного контроля метаболических нарушений дисфункции почек [304-307].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** В 2 небольших МА РКИ (197 и 280 наблюдений) показано, что применение растительных протеинов (главным образом, соевых) приводит к снижению Р и протеинурии, мочевины. Показана эффективность вегетарианской диеты в контроле ацидоза, улучшении дисбиоза кишечника, уменьшении количества патобионтов и видов, ферментирующих белки, что приводит к снижению производства наиболее вредных уремических токсинов, в то время как высокое содержание клетчатки в этих рационах повышает моторику кишечника и выработку короткоцепочечных жирных кислот. Метаболический ацидоз при ХБП усугубляется высоким потреблением мяса и рафинированных злаков, увеличивая пищевую кислотную нагрузку, в то время как потребление фруктов и овощей способно нейтрализовать ацидоз и его вредные последствия. Также в вегетарианской пище ниже биодоступность Р, что снижает интестинальную нагрузку и гиперфосфатемию, известную причину сердечно-сосудистой смертности при ХБП. Растительная еда богата магнием и витамином К и позволяет избежать их дефицита, который часто встречается у этих пациентов. Другие полезные эффекты, наряду с уменьшением воспаления и окислительного стресса, наблюдаемого в этих диетах, могут объяснить уменьшение осложнений и смертности у пациентов с ХБП и замедление прогрессирования ХБП. Гиперкалиемия является основной проблемой этих диет, но использование адекватных методов приготовления пищи с удалением К может существенно снизить содержание этого катиона.

• У пациентов с ХБП С3б-С5, не имеющих проявлений БЭН или тяжелых сопутствующих заболеваний с гиперкатаболизмом, мы рекомендуем рассмотреть возможность применения диеты с ограничением потребления белка с пищей 0,3-0,4 г/кг массы тела в сутки с целью дополнительного контроля метаболических нарушений и удлинения додиализного периода течения ХБП [302,303].

### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** В недавнем МА (17 исследований, 2996 случаев) показано, что диеты с очень низким содержанием белка (0,3-0,4 г/кг массы тела в сутки) уменьшают риск прогрессирования ХБП С4-С5 до диализа. Основная проблема таких диет – вероятность развития БЭН (см. следующую рекомендацию). Данные о неблагоприятных воздействиях (различия в весе и БЭН, качестве жизни) были ограничены [303]. В другом МА эти данные были подтверждены с упоминанием о низком риске развития БЭН при соблюдении мер профилактики (см. ниже) [302].

- У пациентов с ХБП С3б-С5, находящихся на низкобелковой диете ( $\leq 0,3$  г протеина/кг массы тела в сутки), для предупреждения развития и прогрессирования БЭН, МКН-ХБП мы рекомендуем проводить супп्लीментацию кетоаналогами аминокислот\*\* [309-311].

### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** В рекомендации описаны известные подходы к контролю БЭН, основным факторами развития которой являются дефицит калорий и аминокислот. Кроме того, было установлено, что малобелковая диета с добавлением кетоаналогов аминокислот\*\* позволяла поддерживать уровни альбумина и холестерина, несколько задерживала прогрессирование ХБП у пациентов с рСКФ  $>18$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, снижала уровни Р.

### **3.3 Лечение почечной анемии**

- Для коррекции ренальной анемии у пациентов с ХБП С3-С5Д мы рекомендуем лечение препаратами железа или их сочетанием с одним из препаратов группы «другие антианемические препараты» (эпоэтин альфа\*\*, эпоэтин бета\*\*, дарбэпоэтин альфа\*\*, метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета\*\*); далее – эритропоэз-стимулирующими средствами (ЭСС) [312-314].

### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** Роль супп्लीментации железа в коррекции анемии при ХБП заключается в увеличении пула этого катиона, используемого для эритропоэза, который может быть ограничен из-за нарушений абсорбции в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) или заблокирован из-за воспаления. Кроме того, супп्लीментация железом необходима на фоне лечения ЭСС для поддержания его запасов и эффективности терапии. ЭСС – сти-

мулируют ранние эритроидные предшественники, вызывая ускорение образования эритроцитов. Оба фармакологических приема имеют хорошо доказанную эффективность в лечении анемии при ХБП, что, однако, не приводит к улучшению клинически важных исходов и снижению смертности пациентов. Вероятно, что в связи с появлением новых классов лекарств для лечения анемии рекомендации по фармакотерапии почечной анемии будут пересмотрены.

- У пациентов с ХБП С3-С5Д для достижения максимальной эффективности лечения почечной анемии мы рекомендуем определять дозы и частоту введения препаратов железа индивидуально с учетом лабораторной оценки запасов железа, уровня Hb и его динамики в ответ на терапию, применения ЭСС [128,129,142].

### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- У пациентов с ХБП С3-С5 и почечной анемией, мы рекомендуем проводить лечение препаратами железа для обеспечения или поддержания достаточного для стимуляции эритропоэза пула железа (TSAT  $>20\%$  или ферритин  $>100$  мкг/л), увеличения Hb или предупреждения его снижения [315-319].

### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** Объем инициальной и поддерживающей терапии препаратами железа пациентам с ХБП следует определять индивидуально на основе ответа Hb на проведенную терапию препаратами железа, а также текущих кровопотерь, состояния пула железа (TSAT и ферритин), текущей концентрации Hb, чувствительности к ЭСС и дозы ЭСС у пациентов, их получавших, тенденции по целевым параметрам и клинического статуса пациента. В целом, необходимо стремиться к минимальным эффективным дозам, чтобы избежать вероятных побочных эффектов острой перегрузки железом [316], несмотря на удовлетворительный профиль безопасности препаратов железа, в целом [320].

Для большинства пациентов достаточным для получения необходимого гематологического ответа может быть достижение TSAT 20-30% и ферритина 100-500 мкг/л. В ряде цитируемых РКИ показана возможность достижения дополнительного гематологического ответа в виде прироста Hb и/или снижения доз ЭСС применением более интенсивной терапии препаратами железа с достижением TSAT 30-40% и ферритина 500-750 мкг/л. Решение о проведении такого

лечения следует принимать с персонифицированной оценкой соотношения польза/риск.

- У пациентов с ХБП С5Д и почечной анемией, мы рекомендуем проводить лечение препаратами железа с целью обеспечения и/или поддержания необходимого для эффективного эритропоэза пула железа (TSAT >20% или ферритин >200 мкг/л), увеличения или стабилизации Hb, повышения эффективности действия и/или снижения доз ЭСС [321-328].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** Для большинства пациентов достаточным для получения необходимого гематологического ответа может быть достижение TSAT 20-30% и ферритина 200-500 мкг/л. В ряде цитируемых РКИ отчетливо продемонстрирована возможность существенного снижения доз ЭСС при назначении препаратов железа пациентам с достаточным или повышенным исходным уровнем ферритина. У части лиц с ХБП С5Д, получающих лечение ЭСС, дополнительный ответ в виде прироста Hb и/или снижения доз ЭСС может быть достигнут применением более интенсивной терапии препаратами железа с достижением TSAT 30-50% и ферритина 500-800 мкг/л. Такое лечение следует проводить на индивидуальной основе и с учетом возможных неблагоприятных эффектов перегрузки железом.

- Мы рекомендуем у пациентов с ХБП С3-С5Д и анемией, которым необходимо лечение препаратами железа, считать предпочтительным внутривенное введение препаратов железа для контроля пула железа, эффективной коррекции анемии и снижения дозы ЭСС [313,314,320,329-331].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** Внутривенный способ введения препаратов железа для пациентов с ХБП С5Д более эффективен, чем энтеральный, так как у пациентов с уремией значительно снижена степень абсорбции железа в ЖКТ. Несмотря на более высокую эффективность внутривенного введения препаратов железа, у пациентов с ХБП С3-С5, которым требуется восполнение железа, путь введения выбирают индивидуально, основываясь на тяжести дефицита железа, наличии венозного доступа, ответа на предшествовавшую терапию пероральными препаратами, наличии побочных эффектов при лечении пероральными и внутривенными препаратами, приверженности пациента к лечению и стоимости лечения. Лечение пероральными препаратами имеет повышен-

ный риск желудочно-кишечных проблем, внутривенными – гипотензии и аллергических реакций, поэтому при внутривенном введении препаратов железа необходимо обеспечить врачебное наблюдение во время и после инфузии. По сравнению с пероральным приемом препаратов железа риск аллергических реакций или гипотонии увеличен в 3,56 раза (95% ДИ 1,88-6,74; I2=0%), а абсолютный риск реакций на введение/гипотонии составлял 24 на 1000 при внутривенном введении препаратов железа и 7 на 1000 – при пероральном.

- Мы рекомендуем начинать лечение ЭСС для коррекции почечной анемии и предотвращения гемотрансфузий у пациентов с ХБП С3-С5 и С5Д при уровне Hb 90-100 г/л и достаточном для стимуляции эритропоэза пула железа (TSAT >20% и ферритин >100 мкг/л для ХБП С3-С5 и TSAT >20% и ферритин >200 мкг/л для ХБП С5Д) [329].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** В подавляющем большинстве случаев необходимые для эффективной терапии ЭСС запасы железа обеспечивает применение препаратов железа, которые должны быть назначены: для коррекции дефицита железа до применения ЭСС и для поддержания запасов железа на фоне терапии ЭСС (см. другие рекомендации раздела). В случаях запоздалой диагностики ренальной анемии и снижении Hb <90 г/л следует сразу начинать лечение ЭСС в комбинации с препаратами железа для того, чтобы предупредить развитие клинических последствий тяжелой гипоксемии и проведения гемотрансфузий.

- Для лечения почечной анемии у пациентов с ХБП С3-С5Д мы рекомендуем использование любых ЭСС короткого и длительного действия с доказанной эффективностью, одобренных к применению регулирующими органами, с индивидуализацией начальных/поддерживающих доз и кратности введения [312,332-337].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** Данные сравнительных МА не выявили существенных различий: 1) в эффективности разных ЭСС для коррекции анемии и улучшения субъективных оценок качества жизни; 2) в почечных исходах и смертности. При пулированных анализах также не показано существенных различий между оригинальными и биоподобными рекомбинантными эритропоэтинами. Вместе с тем, известны случаи увеличения парциальной аплазии эритроцитов в некоторых регионах мира при использовании локально произведенных

эритропоэтинов (в Азии и Латинской Америке). Эти данные указывают на необходимость применения в РФ строгих протоколов одобрения регуляторными органами биоподобных препаратов и их фармаконадзора [338].

- У большинства пациентов с ХБП С3-С5Д, получающих лечение почечной анемии ЭСС, мы рекомендуем поддерживать Hb в целевом диапазоне 100-120 г/л, избегая повышения Hb >120 г/л, с целью минимизации возможных неблагоприятных эффектов, связанных с повышением Hb [33, 339-344].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** Рекомендованный целевой Hb для пациентов с ХБП С3-С5Д на терапии ЭСС основан на данных ряда МА РКИ, не выявивших никаких преимуществ более высокого уровня Hb (120-150 г/л) перед менее интенсивным лечением анемии (Hb от 95 до 120 г/л). Напротив, первый связан с риском неблагоприятных исходов – повышения АД, тромбоза сосудистого доступа. Риски смерти или сердечно-сосудистых событий (в частности, ОНМК) при более низком уровне Hb были такие же или ниже в сравнении с более высоким целевым показателем Hb (>120-130 г/л). Данная рекомендация оправдана и с медико-экономических позиций [345]. На практике при достижении Hb >115 г/л следует снизить дозу ЭСС с учетом темпов повышения Hb [346] и намеренно не стремиться к его значениям >120 г/л.

У пациентов высокого риска, с СД, злокачественными новообразованиями, ОНМК, неischemическим поражением сердца, тяжелым поражением периферических сосудов, осложненным сосудистым доступом и недостаточным ответом на терапию, целевой диапазон может быть снижен до 100-110 г/л [342,347-351].

- У отдельных пациентов с ХБП С3-С5Д и анемией мы рекомендуем рассмотреть возможность достижения уровня Hb 120-130 г/л с целью повышения качества жизни [340,352].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** В МА РКИ показано, что уровень Hb выше рекомендованных целевых показателей может быть связан с небольшим, но потенциально значимым снижением утомляемости. В первую очередь, более выраженные преимущества более высоких уровней Hb на фоне лечения ЭСС могут испытывать более молодые пациенты, не страдающие СД и серьезными ко-

морбидными состояниями. Такое клиническое решение может быть принято с учетом мнения пациента и акцентиции им вероятных рисков (главным образом, тромбоза артерио-венозной фистулы (АВФ)) и АГ [340,352].

- Мы рекомендуем, чтобы врачи при применении ЭСС для лечения почечной анемии у пациентов с ХБП стремились использовать минимально эффективные дозы препаратов, с целью снижения рисков неблагоприятных сосудистых событий и смертности [353].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** Более высокая средняя доза ЭСС за весь период исследования также была связана с повышенной частотой АГ, ОНМК и тромботических событий, включая тромботические явления, связанные с диализным сосудистым доступом. Поэтому в практике следует стремиться к применению доз ЭСС эквивалентных эпоэтину альфа\*\* менее 10000 Ед в неделю.

- У пациентов с ХБП С3-С5Д с почечной анемией мы рекомендуем ограничить проведение гемотрансфузий ургентными показаниями и случаями неэффективности лечения ЭСС и препаратами железа [128,129,142].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** К случаям, в которых может быть оправдано проведение переливаний крови, могут быть отнесены: неэффективность лечения анемии ЭСС и препаратами железа из-за костномозговой недостаточности, гемоглобинопатий, аутоиммунной красноклеточной аплазии, резистентности к ЭСС; необходимость быстрой коррекции гипоксии/гипоксемии в жизнеугрожающих ситуациях (острые коронарные синдромы, кровотечения, сердечно-легочная недостаточность и пр.); необходимость коррекции анемии перед проведением операции. Нередкой клинической ситуацией, приводящей к гемотрансфузии, является поздняя диагностика ХБП и пропуск оптимальных сроков начала лечения почечной анемии. Особое внимание в плане предупреждения гемотрансфузий следует потенциальным кандидатам на трансплантацию почки.

### **3.4 Лечение минеральных и костных нарушений**

- У пациентов с ХБП С3-С5Д с гиперфосфатемией мы рекомендуем проводить лечение, стремясь к достижению целевого уровня P, находя-

щегося в пределах нормальных (референсных) значений для данной лаборатории, с целью снижения рисков неблагоприятных клинических последствий [133,354].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** Рекомендация базируется на результатах крупных МА (в основном, в диализной популяции), указывающих на существенное повышение смертности при превышении концентраций Р сыворотки крови выше верхней границы общепринятых референсных значений (>1,48 ммоль/л). Напротив, уровни сывороточного Р в пределах нормального диапазона ассоциированы с меньшими рисками сердечно-сосудистых осложнений и с меньшей скоростью прогрессирования ХБП. В частности, в крупном МА ( $n > 300000$ ) установлено, что на каждые 1 мг/дл (=0,32 ммоль/л) увеличения сывороточного Р риск смерти от всех причин повышается на 18% (95% ДИ 12-25%), а от сердечно-сосудистой патологии – на 10% (95% ДИ 6-13%). Повышение ОР смерти от всех причин при додиализной ХБП не отличался существенно от такового при ХБП С5Д (ОР 1,29; 95% ДИ 1,12-1,48 и ОР 1,17; 95% ДИ 1,08-1,25 на 1 мг/дл Р). Представляется логичным, что предотвращение, а не лечение уже развившейся гиперфосфатемии может иметь значение у пациентов с ХБП С3-С5Д. Однако имеющиеся данные недостаточны для подтверждения безопасности и эффективности такого подхода [355].

При ведении пациента с гиперфосфатемией и выборе способов лечения следует оценить основные факторы, влияющие на пул Р в организме и на уровень аниона в циркуляции при ХБП: 1) состояние остаточной функции почек (способность экскреции Р); 2) потребление Р с пищей, пищевыми добавками и лекарствами; 3) частоту и продолжительность процедур диализа; 4) избыток или недостаток витамина Д; 5) прием препаратов для лечения гиперфосфатемии; 6) парентеральное питание; 7) тяжесть ВГПТ и чувствительность скелета к иПТГ; 7) наличие БЭН и гиперкальцемика; 8) выраженность ацидоза.

• Для предупреждения увеличения пула Р в организме, снижения уровня сывороточного Р или его поддержания в пределах нормального диапазона и профилактики осложнений МКН-ХБП мы рекомендуем пациентам с ХБП С3-С5Д с гиперфосфатемией ограничивать потребление Р с пищей до <1000 мг/день за счет снижения: а) потребления продуктов, содержащих Р в виде пищевых доба-

вок; б) продуктов с низкой биодоступностью Р; в) продуктов с высоким естественным содержанием Р в пользу потребления продуктов питания с отношением Р (мг)/белок (г) <12 [356-363].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** Ограничение Р в пище может приводить к некоторому снижению фосфатемии без применения препаратов для лечения гиперфосфатемии. Кроме того, в условиях снижения способности почек экскретировать избыток Р (или обнуления у анурических пациентов с ХБП С5Д), снижение хронической кишечной нагрузки этим анионом может быть полезным в предотвращении увеличения его пула в организме и неблагоприятных клинических последствий – ВПТГ, сердечно-сосудистой кальцификации, адинамической болезни костей и, в целом, для снижения смертности.

Неорганический Р содержится в многочисленных пищевых добавках (Е338-Е343, Е442, Е450-Е452, Е544-Е545), применяемых для процессинга пищевых продуктов, и абсорбируется в кишечнике на 80-100%. Существенная часть Р может поступать из таких фосфатных добавок, поэтому, в первую очередь, следует исключить/ограничить потребление продуктов с такими добавками. Об эффективности такого подхода свидетельствуют данные нескольких РКИ [356,361,363].

Основным естественным источником пищевого (органического) Р являются белки растительного и животного происхождения. Диетический органический Р превращается в неорганическую форму кишечными ферментами, что приводит к разной биодоступности и дифференцированному всасыванию Р из разной еды. Органический Р на растительной основе имеет низкую биодоступность (20-40%), так как большая часть Р существует в форме фитатов, которые не могут быть расщеплены из-за отсутствия в кишечнике необходимых гидролаз. Большая часть Р животного происхождения связана с органическими молекулами, такими как белки, фосфолипиды и нуклеиновые кислоты, которые подвергаются гидролизу, а уровень биодоступности аниона составляет (40-70%). Как правило, растительные продукты имеют более низкое соотношение Р к белкам и более низкую абсорбцию Р по сравнению с диетой на основе животных продуктов. В перекрестном исследовании двух диет (вегетарианской и мясной/молочной) у пациентов с ХБП С3 или С4, в вегетарианской диете наблюдали более

низкое содержание *P* в сыворотке, уровня *FGF23* и снижение мочевого экскреции *P* по сравнению с мясной/молочной диетой [356].

Также следует ревизировать потребление белковых продуктов с высоким относительным содержанием *P* (на 1 г белка) [361].

Выбор протеинов с низким содержанием *P* позволяет полностью или частично компенсировать положительный баланс *P* в организме без существенного увеличения риска развития БЭН. Степень ограничения *P* находится в зависимости от требуемого потребления протеинов и сухой массы тела (см. табл. 21). Приведенная ниже таблица позволяет сориентироваться в соотношениях пищевой протеин/пищевой *P* в зависимости от этих параметров.

Пациенты с ХБП С3-С5 сохраняют способность выводить с мочой ~ 400-900 мг *P* в зависимости от степени снижения СКФ, поэтому ограничение *P* в диете может быть эффективным инструментом поддержания нейтрального баланса этого аниона без применения препаратов для лечения гиперфосфатемии. При корректировке потребления пищевого *P* на додиализных стадиях ХБП следует учитывать степень снижения экскреции *P* почками в зависимости от СКФ (~ на 30 мг на каждые 10 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> снижения рСКФ в ее диапазоне 70-40 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и ~ на 100 мг на каждые 10 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> снижения рСКФ при ее значениях < 40 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

У пациентов с ХБП С5Д, контроль потребления *P* с едой, как правило, должен сопровождаться другими лечебными интервенциями (см. далее).

• Мы рекомендуем врачам-нефрологам проводить обучение пациентов с ХБП С3-С5Д и/или

консультировать их у врача-диетолога с целью получения необходимых навыков и знаний по питанию для предупреждения или лечения гиперфосфатемии [364-368].

#### Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

**Комментарии:** Эффективность данного подхода подтверждена МА РКИ. Следует отметить, что речь идет о долговременных программах, поскольку ряд данных указывает на развитие достоверного эффекта от вмешательства при сроках более четырех месяцев. Основные направления обучения пациента должны включать: минимизацию фосфатных добавок в обработанных пищевых продуктах и полуфабрикатах, использование методов влажного приготовления еды, таких как варка, и замену продуктов с высоким содержанием *P* на эквивалентные пищевые продукты, но с меньшим его содержанием и биодоступностью (см. предыдущую рекомендацию).

• С целью достижения нейтрального баланса *P*, снижения его уровня в циркуляции и минимизации применения препаратов для лечения гиперфосфатемии у пациентов с ХБП С5Д и стойкой гиперфосфатемией мы рекомендуем консервативные методы лечения сочетать с повышением экстракорпоральной элиминации *P* за счет увеличения длительности и/или частоты процедур диализа [369-373].

#### Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

**Комментарии:** У пациентов с ХБП С5Д диализ имеет главное значение в контроле пула *P* в организме, поскольку даже в течение стандартного 4-часового ГД количество выведенных из организма *P* почти соответствует их суточному потреблению с пищей и многократно превышает их содержание в циркуляции. Экстракорпоральное выведение *P* существенно не столько для нормализации их содержания в крови (которое достигается через 1-2 часа после начала процедуры), сколько для стратегического контроля перегрузки организма этим анионом. Клиренс *P* остается стабильным в ходе всей процедуры, поэтому общее выведение аниона зависит, главным образом, от продолжительности сеанса диализа, а не от «дозы диализа» [374-376]. Таким образом, увеличение длительности диализа является основным шагом в коррекции гиперфосфатемии и снижения общего пула *P*.

У пациентов с ХБП С5Д клиренс *P* ограничен 800-1000 мг на 1 сеанс стандартного ГД. Количе-

Таблица 21 / Table 21

#### Расчетное пищевое потребление *P* в зависимости от массы тела и потребления белка\*

#### Calculated nutritional intake *P* depending on body weight and protein intake\*

Потребление белка (г/кг)	Расчетное пищевое потребление <i>P</i> (мг/сутки)*		
	Масса тела ≤ 60 кг	Масса тела ≤ 80 кг	Масса тела ≤ 100 кг
≤ 0,6	≤ 432	≤ 576	≤ 720
≤ 0,8	≤ 576	≤ 768	≤ 960
≤ 1,0	≤ 720	≤ 960	≤ 1200
≤ 1,2	≤ 864	≤ 1152	≤ 1440
≤ 1,4	≤ 1008	≤ 1344	≤ 1680

Примечание: \* – при условии потребления пищевых продуктов с содержанием *P* ≤ 12 мг/г белка (серым выделены значения выше рекомендованных).

ство  $P$ , удаляемое обычным ГД (4 часа  $\times$  3 раза в неделю), составляет  $\sim 2,3$ - $2,6$  г/неделю, а на перитонеальном диализе (ПД) (4 раза в день, обмена по 2 л) –  $2,0$ - $2,2$  г/неделю. Если продолжительность сеанса ГД увеличивается до 5 часов и более, удаление  $P$  увеличивается до  $\sim 3,0$ - $3,6$  г/неделю; при ночном ГД (8 часов в день), удаление  $P$  может увеличиться до  $\sim 4,5$ - $5,0$  г/неделю, что вдвое больше, чем при обычном ГД. Количество  $P$ , удаленного с помощью гемодиализа (ГДФ) с постдиализацией, составляет  $\sim 3,0$ - $3,3$  г/неделю, что несколько выше по сравнению с обычным ГД и также может быть использовано в качестве метода контроля гиперфосфатемии [377-379]. Аналогичным эффектом обладает увеличение частоты сеансов ГД до 6 раз/неделю днем, даже при сокращении длительности процедуры до 1,5-2,75 часов, или сочетание увеличения частоты и длительности процедуры [369,372,380].

Подавляющее большинство пациентов получают обычный 4-часовой ГД, и даже при суточном потреблении  $P$  800-1000 мг, количество  $P$ , удаленное за неделю, составляет только половину от необходимого. Такую разницу практически невозможно компенсировать диетой, поскольку в этом случае потребление  $P$  с едой должно составлять около 400 мг/сутки, для достижения нейтрального баланса этого аниона. Поскольку пищевые протеины – основной источник  $P$ , то даже при употреблении «правильных» белковых продуктов (с соотношением  $P$ /белок  $< 12$  мг/г) общее потребление белка составит  $\sim 35$ - $70$  г/сутки, что у большинства не покрывает потребности в аминокислотах, приводя к развитию БЭН.

Достижение нейтрального баланса  $P$  за счет увеличения экстракорпоральной элиминации, как правило, позволяет отменить или существенно снизить дозу препаратов для лечения гиперфосфатемии. Таким образом, очевидна необходимость увеличения элиминации  $P$  на диализе, наряду с применением другой гипофосфатемической терапии.

- С целью достижения нейтрального баланса  $P$ , снижения его уровня в циркуляции и минимизации применения препаратов для лечения гиперфосфатемии у пациентов с ХБП С5Д и стойкой гиперфосфатемией мы рекомендуем применение конвекционных методик [381].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** В МА РКИ, сравнивавших эффекты конвективной терапии, включая ГД с высокой интенсивностью потока или ГДФ, с ГД с низкой скоростью потока, отчетливо продемон-

стрировано более выраженное снижение уровня  $P$  (также см. комментарии к предыдущей рекомендации).

- У пациентов с ХБП С2-С5 мы не рекомендуем рутинное назначение препаратов для лечения гиперфосфатемии (АТХ классификация: V03AE: Препараты для лечения гиперкалиемии и гиперфосфатемии) с целью ее коррекции [355, 382, 383].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** В целом, широкое применение препаратов для лечения гиперфосфатемии у пациентов ХБП С3-С5 представляется нецелесообразным. Необходимо стремиться компенсировать ренальную ретенцию  $P$  немедикаментозными интервенциями (диета, физические нагрузки, адекватный контроль за прогрессированием ХБП).

Ограничение применения препаратов для лечения гиперфосфатемии, содержащих  $Ca$ , у гиперфосфатемических пациентов на всех стадиях ХБП обусловлено текущими представлениями о неблагоприятных эффектах перегрузки  $Ca$  в отношении метаболизма скелета и прогрессирования сердечно-сосудистых изменений при МКН-ХБП, включая артериальную кальцификацию. Так, в одном РКИ показано снижение смертности на фоне применения севеламера\*\* в сравнении с препаратами для лечения гиперфосфатемии, содержащими  $Ca$  [382].

В другом РКИ [355] показано, что у пациентов с рСКФ 20-45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, имеющих нормальный или почти нормальный уровень сывороточного  $P$ , препараты для лечения гиперфосфатемии, содержащие в своем составе  $Ca$ , несколько снижают сывороточный  $P$ , снижают уровень иПТГ и мочевую экскрецию  $P$  (маркера пищевой нагрузки  $P \sim$  на 200 мг), но вызывают прогрессирование кальцификации коронарных сосудов и аорты.

Крупный МА, включавший РКИ, не показал, что при ХБП С2-С5 применение препаратов для лечения гиперфосфатемии оказывает достоверное влияние на пациент-ориентированные исходы: общую и сердечно-сосудистую смертность, инфаркт миокарда, ОНМК, переломы или кальцификацию коронарных артерий, в сравнении с плацебо или обычным лечением (без применения указанных препаратов). Таким образом, безопасность и эффективность препаратов для лечения гиперфосфатемии при ХБП С2-С5 остается неопределенной, что не позволяет рекомендовать их широкое применение в рутинной практике.

Вместе с тем, члены рабочей группы считают, что в случаях додиализных стадий ХБП с неконтролируемой диетой гиперфосфатемией и прогрессирующей симптоматикой МКН-ХБП применение препаратов для лечения гиперфосфатемии, не содержащих в своем составе Са, может быть оправдано вместе с диетарными интервенциями. Препарат выбора для этих клинических случаев – севеламер\*\*, который имеет соответствующие показания, обладает рядом полезных плейотропных эффектов и ассоциирован с тенденцией к снижению Са и артериальной кальцификации, а также фатальных исходов (в сравнении с препаратами для лечения гиперфосфатемии, не содержащими Са) [383,384].

- Пациентам с ХБП С5Д и стойкой гиперфосфатемией при отсутствии необходимого эффекта от ограничения потребления Р с пищей и увеличения выведения Р на диализе мы рекомендуем проводить лечение препаратами для лечения гиперфосфатемии, не содержащими Са, с целью дополнительного снижения интестинальной нагрузки Р и его уровня в сыворотке крови [125].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** В МА 77 РКИ (12 562 пациентов) показано, что препараты для лечения гиперфосфатемии всех классов достоверно снижали уровень Р в сыворотке крови в сравнении с плацебо. Следует подчеркнуть, что при применении препаратов для лечения гиперфосфатемии кишечная абсорбция Р снижается только на 200-300 мг за сутки, что не может привести баланс Р к нейтральному в отсутствие других лечебных мероприятий (ограничения Р в диете и увеличения экстракорпоральной элиминации Р) у большинства пациентов с ХБП С5Д.

- С целью снижения рисков фатальных исходов при необходимости применения лекарственной коррекции персистирующей гиперфосфатемии у пациентов с ХБП С5Д мы рекомендуем проводить терапию севеламером\*\* и отказаться от использования биологически активных добавок, содержащих Са и/или препаратов для лечения гиперфосфатемии, содержащих Са [125,383,385-387].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** Рекомендация основана на результатах нескольких МА РКИ, показавших, что использование севеламера\*\* связано со снижением риска смерти от всех причин в сравнении с использованием препаратов для лечения гиперфосфатемии, содержащих Са, на 22-60%. Благоприятный эффект севеламера\*\* в отношении общей смертности сохранялся, в том числе, и при анализах только РКИ или только исследований с низким риском систематической ошибки. Для других препаратов для лечения гиперфосфатемии (за исключением лантана карбоната, см. ниже) какого-либо влияния на пациент-ориентированные исходы не показано. В абсолютном выражении севеламер\*\* может снизить риск смерти (от всех причин) с 210 на 1000 до 105 на 1000 в течение периода наблюдения до 36 месяцев по сравнению с препаратами для лечения гиперфосфатемии, содержащими Са.

До настоящего времени, не представлено данных РКИ, позволяющих определить, приводит ли применение препаратов для лечения гиперфосфатемии к снижению смертности в сравнении с плацебо у пациентов с ХБП С5Д. В том числе, остается неясным, обусловлены ли позитивные эффекты севеламера\*\*, выявляемые в сравнительных исследованиях с препаратами для лечения гиперфосфатемии, содержащими Са, известными благоприятными эффектами севеламера\*\* или неблагоприятными последствиями увеличения нагрузки Са, или и тем, и другим [125,383,385,387].

Физиологическим основанием для ограничения применения препаратов для лечения гиперфосфатемии, содержащих Са, в рутинной практике является то, что эти препараты в большей степени нарушают баланс Са, нежели корректируют баланс Р [384,388].

Так, снижение смертности в МА РКИ было пропорционально степени снижения Са крови к концу лечения [384].

В целом, имеющиеся данные позволяют считать, что применение стратегии сокращения использования таких препаратов в пользу севеламера\*\*, оправдано в текущей клинической практике и может привести к улучшению выживаемости пациентов с ХБП С5Д.

- Для снижения уровня Р в циркуляции у пациентов с ХБП С5Д, которым необходима фармакологическая коррекция персистирующей гиперфосфатемии, мы также рекомендуем использование комплекса бета-железа [III] оксигидроксида, сахарозы и крахмала\*\* (в составе комплексной терапии в соответствии с инструкцией по медицинскому применению) или лантана карбоната [125,383,389,390].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** В недавних МА РКИ (8335 и 12562 пациентов) севеламер\*\*, комплекс бета-железа [III] оксигидроксида, сахарозы и крахмала\*\*, лантана карбонат, препараты для лечения гиперфосфатемии, содержащие Са, диета и комбинации активных методов лечения (разных вариантов сочетания препаратов для лечения гиперфосфатемии) приводили к значительному снижению содержания P в сыворотке по сравнению с плацебо без существенных различий по эффективности между разными вариантами лечения [125,390].

Применение препаратов для лечения гиперфосфатемии может быть связано с известными побочными эффектами, снижающими переносимость и иногда требующими замены препарата: севеламер\*\* и лантана карбонат могут приводить к запорам (ОР 6,92; 95% ДИ 2,24-21,4; и ОР 2,98; 95% ДИ 1,21-7,30, соответственно); комплекс бета-железа [III] оксигидроксида, сахарозы и крахмала\*\* – к констипации (ОР 2,66; 95% ДИ 1,15-6,12) или диарее (ОР 2,81; 95% ДИ 1,18-6,68); лантана карбонат может также вызвать рвоту (ОР 3,72; 95% ДИ 1,36-10,18) [383]. При сопоставимой эффективности других препаратов для лечения гиперфосфатемии, комплекс бета-железа [III] оксигидроксида, сахарозы и крахмала\*\*, вероятно, более эффективен в сравнении с другими в снижении гиперфосфатемии [125], обладая *in vitro* самой высокой фосфат-связывающей способностью (в ~10 раз больше севеламера\*\*, в ~2 раза – лантана карбоната), действуя при любых значениях pH, позволяя в несколько раз уменьшить лекарственную нагрузку и повышать приверженность пациентов терапии.

МА девяти РКИ с участием 2813 пациентов с ХБП 5Д на ГД показал, что смертность от всех причин была значительно ниже у пациентов, получавших лантана карбонат, чем у получавших стандартную терапию, в основном, препаратами для лечения гиперфосфатемии, содержащими Са (отношение шансов (ОШ): 0,45; 95% ДИ 0,32-0,63;  $P < 0.00001$ ). Различия в частоте сердечно-сосудистых событий были пограничными (ОШ: 0,58; 95% ДИ 0,31-1,06;  $P = 0.07$ ). По сравнению с контрольной группой у пациентов, которые получали лантана карбонат, был значительно более низкий уровень сывороточного Са и более высокий уровень иПТГ без различий в уровнях P в сыворотке [389].

• У пациентов с ХБП С3-С5 мы рекомендуем считать целевыми значения циркулирующего

иПТГ, находящиеся в пределах 50%-го превышения верхней границы нормы ( $\approx 65$  пг/мл), для оценки рисков развития клинических осложнений МКН-ХБП и планирования превентивных мероприятий [391-393].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии:** Для пациентов с ХБП С3-С5 оптимальный уровень иПТГ не может считаться точно установленным. Вместе с тем, в ряде когортных исследований отчетливо продемонстрировано, что повышение иПТГ выше нормы, связано с рисками неблагоприятных событий включая фатальные. Несмотря на отсутствие данных в отношении уровня иПТГ, за которым было бы оправдано начало лечения, мы предполагаем, что при отчетливой тенденции к росту иПТГ за пределами верхней границы нормы или при персистировании иПТГ  $> 2$  норм целесообразно начать соответствующую терапию в этой популяции пациентов.

• У пациентов с ХБП С5Д мы рекомендуем проводить лечение при стойком 4-кратном превышении концентрации иПТГ крови верхней границы нормы ( $\approx > 260$  пг/мл) с целью достижения целевых концентраций иПТГ, находящихся в интервале 2-4-кратного превышения верхней границы нормы ( $\approx 130-260$  пг/мл) и для предупреждения клинических осложнений ВГПТ и снижения риска смерти [133].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** В цитируемом МА нескольких крупных наблюдательных исследований, методология которого была основана на регрессионных анализах, предполагающих нелинейные связи между иПТГ и смертностью, продемонстрирована тенденция к увеличению рисков фатальных событий при увеличении концентрации иПТГ в диапазоне 250-600 пг/мл. Во всех анализируемых исследованиях максимальные риски смерти отмечены при иПТГ  $> 600$  пг/мл. Таким образом, мы предполагаем, что лечение ВПТГ следует начинать при стойком повышении иПТГ  $> 250-300$  пг/мл, стараясь предупредить его повышение до уровня  $> 600$  пг/мл.

Существенная доля случаев запоздалого назначения терапии при ориентировке на более широкий диапазон нормы (от 2 до 9 норм по рекомендациям KDIGO) может быть связана с более выраженными осложнениями ВГПТ и повышением смертности, а также снижением ответа на терапию из-за необратимых изменений околоцистовидных желез [394,395].

• У пациентов с ХБП С3-С5Д и признаками ВГПТ мы рекомендуем корректировать недостаточность или дефицит 25-ОН витамина Д в крови назначением колекальциферола\*\* до начала лечения препаратами, относящимися к активаторам рецепторов витамина Д (альфакальцидол\*\*, кальцитриол\*\*, парикальцитол\*\*); далее – АРВД), с целью снижения или контроля уровня иПТГ, а также снижения риска общей и сердечно-сосудистой смертности [134,135,396,397].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарий:** Данные МА обсервационных исследований среднего и высокого качества и РКИ без признаков систематической ошибки публикации и значительной гетерогенности исследований показали, что снижение уровня кальцидиола (25-ОН витамина Д) в циркуляции ассоциировано с увеличением риска общей и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ХБП (на диализе и без диализа, 14-22% на каждые 10 нг/мл 25-ОН витамина Д). Напротив, более высокие уровни 25-ОН витамина Д связаны со снижением смертности от всех причин. Физиологической основой для использования колекальциферола\*\* для контроля ВПТГ является 1-альфа-гидроксилазная активность в экстраренальных клетках, что дает возможность периферического превращения 25-ОН витамина Д в кальцитриол. Приведенные МА обсервационных исследований и нескольких РКИ показывают, что применение колекальциферола\*\* снижает уровень иПТГ при низкой частоте гиперкальциемии и гиперфосфатемии. До настоящего времени не представлено исследований влияния применения указанных препаратов на пациент-ориентированные исходы, включая смертность. Супплекментация колекальциферола\*\* эффективна для повышения концентраций кальцидиола [398] и кальцитриола (последнего за счет тканевой 1-альфа-гидроксилазной активности) и для снижения уровня иПТГ без применения препаратов АРВД (альфакальцидола\*\*, кальцитриола\*\*, парикальцитола\*\*) при ХБП С3-С5. Дозы 50000 ед в неделю в течение 12 недель позволяют эффективно корректировать дефицит 25-ОН витамина Д и приводят к снижению иПТГ. Поэтому следует провести коррекцию дефицита 25-ОН витамина Д и оценить динамику иПТГ до назначения препаратов АРВД (альфакальцидола\*\*, кальцитриола\*\*, парикальцитола\*\*). Гиперкальциемия и гиперфосфатемия может случаться, но гораздо реже чем при применении указанных препаратов (дозы колекальциферола\*\*

варьируют от 5000 до 50000 ед/неделю в 1 месяц в зависимости от выраженности исходного дефицита; поддерживающие дозы 20000-50000 ед в месяц) [399].

Для коррекции ВГПТ при недостаточности (20-29 нг/мл) и дефиците (<20 нг/мл) кальцидиола необходимо достижение, как минимум, концентрации >30 нг/мл, хотя некоторые данные указывают на желательность более высоких сывороточных концентраций (>40-50 нг/мл) [400]. Лечение колекальциферолом\*\* следует прекратить, если концентрация 25-ОН витамина Д в сыворотке превышает 125 нмоль/л (>50 нг/мл) и/или когда уровень общего Са в сыворотке превышает 10,5 мг/дл.

Нежелательно сочетание колекальциферола\*\* с супплекментацией препаратами Са из-за повышения риска гиперкальциемии и мочевых контраментов.

• С целью коррекции ВПТГ, предотвращения его осложнений и снижения риска смерти пациентам с ХБП С3-С5Д с перисистирующим выше целевых значений уровнем иПТГ и нормальной концентрацией 25-ОН витамина Д в крови в циркуляции при отсутствии противопоказаний мы рекомендуем назначить базовую терапию альфакальцидолом\*\* или кальцитриолом\*\* или парикальцитолом\*\* [80,81,401-406].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарий:** В целом ряде МА (в том числе включавших только РКИ) показано, что лечение указанными препаратами при ХБП С3-С5Д, связано со снижением фатальных событий от всех и сердечно-сосудистых причин [80,81,401,402,407].

Парикальцитол\*\* может иметь более выраженный эффект в снижении и общей и сердечно-сосудистой смертности [402,407].

Парикальцитол\*\* в сравнении с альфакальцидолом\*\* или кальцитриолом\*\* имеет такой же [403-405] или более выраженный эффект [406] в отношении контроля ВГПТ.

Лечение любым из указанных препаратов сопряжено с более известными рисками развития гиперкальциемии, что следует учитывать при выборе этих препаратов (не назначать при гиперкальциемии) и при мониторинговании эффектов применения. В целом, парикальцитол\*\* и кальцитриол\*\* не имеют существенных различий по влиянию на концентрации Са, Р, активность ЩФ, нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений у пациентов на диализе [403-405].

Следует отметить, что в нескольких (но не во всех) цитируемых исследованиях лечение парикальцитолом\*\* было ассоциировано с повышением риска гиперкальциемии [81], что необходимо учитывать при проведении терапии у конкретного пациента.

- У пациентов с ХБП С5Д с гиперкальциемией мы рекомендуем проводить лечение, направленное на достижение нормального уровня общего Са в крови, для снижения рисков смерти и неблагоприятных клинических последствий перегрузки этим катионом [133].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** Необходимость коррекции гиперкальциемии обусловлена тем, что по данным МА, учитывавшего возможность нелинейных связей Са и смертности, она может быть связана с существенным повышением рисков общей (ОР 1,10; 95% ДИ 1,05-1,14) и сердечно-сосудистой смерти (ОР 1,15; 95% ДИ 1,08-1,23).

- У пациентов с ХБП С5Д мы рекомендуем осуществлять выбор концентрации Са в диализате на индивидуальной основе для контроля клинических проявлений МКН-ХБП [408-411].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** Стандартные рекомендованные диапазоны концентрации Са в диализате составляют от 1,25 до 1,50 ммоль/л (ГД) и от 1,25 до 1,75 ммоль/л (ПД). Известно, что более высокие концентрации Са (1,50-1,75 ммоль/л) в диализате значительно снижают уровни иПТГ по сравнению с 1,25 ммоль/л. Поэтому более высокие концентрации Са 1,50-1,75 ммоль/л могут быть применены в отдельных случаях для коррекции тяжелого прогрессирующего ВГПТ. Международные рекомендации выбора более низких концентраций Са в диализате (1,25-1,50 ммоль/л) обусловлены стратегией стремления к достижению нейтрального баланса катиона и предупреждению клинических последствий перегрузки этим катионом (внескелетной кальцификации, адинамической болезни костей). Такой диапазон, вероятно, подходит для большинства пациентов на диализе с контролируемым ВГПТ и отсутствием выраженного снижения обмена костей. Снижение уровня Са в диализате (1,25 ммоль/л) может замедлять прогрессирование сосудистой кальцификации и улучшать обмен скелета при адинамической болезни за счет стимуляции иПТГ. Различий в смертности между низкими и высокими уровнями Са в диализате не выявлены.

- Для снижения риска неблагоприятных клинических последствий у пациентов с ХБП С3-С5Д с гипокальциемией мы рекомендуем проводить ее коррекцию при наличии клинических симптомов, связанных со снижением уровня общего Са в крови, и не рекомендуем проводить терапию бессимптомной гипокальциемией [133].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** Гипокальциемия при ХБП 3-5Д чаще бессимптомная и не связана с повышенными рисками фатальных исходов, более того, ассоциирована со снижением общей смертности [133].

Настойчивое лечение бессимптомной гипокальциемии, вероятно, не оправдано, поскольку может привести к перегрузке Са и ухудшению отдаленного прогноза (например, в результате сосудистой кальцификации). Вместе с тем, члены рабочей группы считают, что следует провести лечение, направленное на коррекцию выраженной и симптоматической гипокальциемии для предотвращения неблагоприятных последствий (прогрессирования гиперпаратиреоза и остеодистрофии, увеличение интервала QTc).

- У пациентов с ХБП С5Д с ВГПТ и стойкой гиперкальциемией мы рекомендуем для ее коррекции и предупреждения неблагоприятных клинических последствий применять следующие лекарственные воздействия или их комбинацию с индивидуализацией терапии: отказ от применения препаратов, содержащих существенные количества Са; снижение дозы или прекращение применения альфакальцидола\*\*, кальцитриола\*\*, парикальцитолола\*\*, назначение цинакальцета\*\* или этелкальцетида\*\* в отсутствие противопоказаний к их применению [82,412-415].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** Рекомендация базируется на МА РКИ, в которых показано увеличение риска повышения концентрации Са и гиперкальциемии при применении альфакальцидола\*\*, кальцитриола\*\*, парикальцитолола\*\* и противоположные эффекты при применении цинакальцета\*\* или этелкальцетида\*\* – отчетливое снижение концентрации Са и риска гиперкальциемии. Также есть доказательства эффективности применения комбинации одного из АРВД (альфакальцидол\*\*, кальцитриол\*\*, парикальцитол\*\*) с цинакальцетом\*\* в снижении Са крови по сравнению с монотерапией АРВД (при отсутствии увеличения риска возникновения нежелательных

явлений – общей смертности, диареи, мышечных спазмов, головной боли, избыточного угнетения иПТГ, но с возрастанием частоты жалоб со стороны ЖКТ). Последние, однако чаще незначительно или умеренно выражены и транзиторны. Этелкальцетид\*\* может обладать более выраженным антипаратиреоидным эффектом, но его влияние на прогноз неизвестно. У пациентов с ХБП С5Д с ВГПТ применение этелкальцетид\*\* может снижать лекарственную нагрузку и повысить приверженность пациентов к терапии, хотя частота побочных эффектов со стороны ЖКТ не отличается от цинакальцета\*\* [416].

• У пациентов с ХБП С5Д с персистирующим уровнем иПТГ выше >600 пг/мл на фоне антипаратиреоидной медикаментозной терапии в сочетании с любыми стойкими клиническими проявлениями: гиперкальциемией, кальцифилаксией, гиперфосфатемией, развитием фиброзного остеоита, внескелетной кальцификации, мы рекомендуем выполнение паратиреоидэктомии (ПТЭ) с целью снижения риска фатальных событий и улучшения выживаемости [417,418].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** В отсутствие РКИ, сравнивающих ПТЭ с медикаментозным лечением, 2 МА наблюдательных исследований (около 25000 пациентов ХБП с ВГПТ) показали существенное снижение смертности после ПТЭ почти на 30% в сравнении с медикаментозной терапией, включая цинакальцет\*\*. ПТЭ также оказала положительное влияние на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (снижение на 40%) в 6 наблюдательных исследованиях, в которых участвовало почти 10000 пациентов. Позитивный эффект ПТЭ сохранялся вне зависимости от дооперационных значений иПТГ (>800 и <800 нг/мл), периодов до и после начала использования цинакальцета\*\*. ПТЭ не была связана с увеличением смертности в раннем послеоперационном периоде. Уровень иПТГ (>600 нг/мл) по достижении которого следует рассмотреть выполнение ПТЭ соответствует рекомендации. Ограничения приведенных исследований заключаются вероятным смещением отбора в группы ПТЭ и контроля, поскольку пациенты на медикаментозной терапии могли иметь более выраженную коморбидность, ограничивающую выбор оперативного лечения.

Такой подход имеет и экономические основания, поскольку стоимость длительной ле-

карственной терапии ВГПТ превышает стоимость операции и послеоперационного ухода [419,420].

• Для снижения рисков ближайших и отдаленных последствий ПТЭ мы рекомендуем выбор способа ПТЭ оставить за оперирующим врачом-хирургом с опытом в данной области с учетом мнения врача-нефролога и индивидуальных особенностей пациента [421-423].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** Наименьшая частота рецидивов при тотальной ПТЭ в сравнении с субтотальной ПТЭ и тотальной ПТЭ с аутотрансплантацией фрагмента. Однако при тотальной ПТЭ выше риск гипопаратиреоза, хотя редко достигающего степени стойкой гипокальциемии или адинамической болезни скелета.

При сравнении 2 хирургических подходов (субтотальная ПТЭ и тотальная ПТЭ с аутотрансплантацией фрагмента окологитовидной железы) оба были эффективными для контроля ВГПТ без статистически значимых различий по частоте рецидивов. При тотальной ПТЭ с аутотрансплантацией фрагмента окологитовидной железы отмечали несколько более длительное пребывание в стационаре (5,0 против 4,1 дня), более низкий 1-месячный уровень Са в сыворотке и более высокую потребность в препаратах витамина Д через 12 месяцев.

При отсутствии сравнительных данных по выживаемости после разных способов ПТЭ решение о выборе метода у конкретного пациента должно быть принято врачом-хирургом и врачом-нефрологом с учетом индивидуальных особенностей.

### **3.5 Заместительная почечная терапия**

#### **3.5.1 Начало диализа**

• У пациентов с ХБП С5 мы рекомендуем принимать решение о выборе вида модальности поддерживающего диализного лечения с учетом медицинских показаний и противопоказаний, социальных условий и предпочтений пациента на основе максимально возможного информирования о преимуществах и ограничениях каждого из видов диализа с целью персонификации и улучшения исходов ЗПТ [424-431].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** В многочисленных нерандомизированных исследованиях и МА не уста-

новлено систематических различий между общими популяциями ПД и ГД в плане пациент-ориентированных исходов – заболеваемости, смертности, качества жизни. Вместе с тем, каждый из методов имеет известные преимущества и ограничения. Интегративный подход к ЗПТ предполагает персонафикацию выбора конкретного метода (ГД, ГДФ, ПД) в зависимости от клинических и социальных условий, предпочтений пациента. Как следствие в медицинской организации должны быть доступны все разновидности ЗПТ – ГД, ГДФ и ПД.

• У пациентов с ХБП С5 мы рекомендуем начинать лечение ПД или ГД в оптимальных условиях: в плановом порядке в амбулаторных условиях или при плановой госпитализации, не связанной с осложнениями уремии (если последнее применимо к локальной практике), с предшествующим наблюдением врача-нефролога и использованием постоянного диализного доступа для предупреждения развития жизнеугрожающих осложнений ТПН и инициации ЗПТ по экстренным показаниям, улучшения клинических исходов и снижения расходов на лечение) [433-439].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** Заранее запланированное начало ГД или ПД в амбулаторном режиме (или в ходе госпитализации по иным, не связанным с осложнениями ХБП С5 показаниям) после минимум 3-месячного наблюдения врача-нефролога и наличие постоянного диализного доступа следует считать критериями оптимального начала ЗПТ. Дополнительным критерием может быть совпадение метода диализа при инициации ЗПТ с таковым через 90 дней лечения. К субоптимальному (экстренному, незапланированному) началу диализа следует относить все случаи, в которых ЗПТ начинают в стационаре в связи с развитием жизнеугрожающих осложнений ХБП С5 у пациента с наличием или отсутствием постоянного сосудистого доступа, как правило, в отсутствие регулярного наблюдения врача-нефролога.

Доказательная база рекомендации основана на данных МА о снижении смертности у пациентов с ХБП С5 с постоянным диализным доступом и наблюдавшихся врачом-нефрологом до начала ЗПТ. Кроме того, проведенный рабочей группой отдельный МА [435] нескольких когортных исследований (n=22755) показал, что смертность от всех причин среди пациентов с незапланированным стартом диализа составила

46,6% vs 34,4% – при запланированном. В объединенной когорте ОР наступления фатального исхода увеличивался, в среднем, на 35,1% (95% ДИ 30,8%-39,4%,  $p<0,0001$ ); для предупреждения одного смертельного исхода необходимо начать диализ в плановом режиме у 8 пациентов (95% ДИ 7-9) [435]. Таким образом, имеющиеся данные позволяют считать, что использование концепции оптимального начала при определении сроков инициации ЗПТ на практике более целесообразно, нежели «позднего»/«раннего», базирующейся на более высоких или низких значениях рСКФ. Более низкие расходы на лечение при оптимальном начале ЗПТ являются дополнительным аргументом рекомендации [443].

• Мы рекомендуем у пациентов с ХБП С5 решение об оптимальных сроках планового начала ЗПТ принимать на основе комплексного динамического анализа клинических признаков дисфункции почек с учетом уровня СКФ с целью предупреждения развития жизнеугрожающих осложнений ТПН [436,437,444,445].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии:** Баланс между преимуществами и рисками начала ЗПТ должен быть оценен на основании динамической клинической оценки не только уремических жалоб, но и других потенциально жизнеугрожающих осложнений ХБП С5 (нарушений функций центральной нервной системы (ЦНС) (энцефалопатия/когнитивные нарушения), серозитов, декомпенсации метаболического ацидоза, гиперкалиемии, неконтролируемой гипергидратации (анасарка, отек легких) и АГ, тяжелой БЭН), а также с учетом предпочтений пациента, высказанных на основе полученной медицинской информации. Симптомы уремии неспецифичны и могут быть неочевидными клинически, а некоторые пациенты могут адаптироваться к низким уровням СКФ без четко выраженных жалоб, поэтому при определении сроков начала диализа у пациентов с ХБП С5, очевидно, следует мониторировать и оценивать динамику СКФ. Решение о начале ЗПТ не следует основывать только на значении рСКФ, поскольку у пациентов с ХБП С5 на концентрацию сывороточного креатинина в значительной степени влияет точность измерений независимо от метода оценки функции почек, мышечная масса, степень гидратации и другие многочисленные факторы (см. раздел 2.0). Многие пациенты с ХБП С5 имеют дефицит мышечной массы за счет влияния возраста и коморбидности,

гипергидротированы, а, следовательно, сравнительно низкий уровень креатинина крови и более высокие значения рСКФ, не соответствующие реальным. Оптимальный уровень рСКФ для начала ЗПТ остается неизвестным, однако явные и прогрессирующие симптомы уремии появляются у большинства пациентов при рСКФ 6-8 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Члены рабочей группы предполагают, что при достижении значений рСКФ <6 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> следует инициировать диализ, чтобы избежать развития жизнеугрожающих осложнений ХБП [445].

Таким образом, клиническое мониторингирование прогрессии потенциально жизнеугрожающих осложнений ХБП С5 (отмеченных выше), их комплексная оценка врачом-нефрологом с учетом значений рСКФ критически важны для определения сроков оптимального начала диализа.

• У пациентов с ХБП С5 в отсутствие жизнеугрожающих осложнений ТПН мы не рекомендуем начинать ЗПТ при рСКФ по уравнению СКД-ЕР1 >9 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или клиренса мочевины/клиренса мочевины и креатинина >8 мл/мин для предупреждения неблагоприятных клинических исходов и снижения расходов на лечение [445-448].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** Результаты многих когортных исследований, которые показали связь более высокого риска смерти с более высоким уровнем рСКФ [446], не подтверждены в единственном РКИ [445]. Такая связь также отсутствовала в исследованиях, в которых СКФ измеряли по клиренсам мочевины и креатинина [446]. Последний способ может быть предпочтителен в случаях сомнений в адекватности оценки рСКФ по креатинину крови у пациентов с ХБП С5.

В целом, имеющаяся доказательная база позволяет считать, что в отсутствие клинических признаков серьезных осложнений ХБП С5 не следует инициировать диализ при значениях рСКФ >9 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или измеренной по клиренсу мочевины (или мочевины и креатинина) СКФ >8 мл/мин.

Следует отметить, что в отличие от большинства обсервационных исследований ГД, начало ПД при более высоком уровне рСКФ не было связано с повышенной смертностью. Поэтому при клинической необходимости раннего начала ЗПТ, вероятно, следует рассмотреть возможность выбора ПД, в первую очередь [449].

### **3.5.2 Гемодиализ/гемодиализация**

#### **3.5.2.1 Доступ для гемодиализа/гемодиализации**

• Каждому пациенту с ХБП С4-5, которому запланировано начало ГД, мы рекомендуем начинать ГД с функционирующим постоянным артериовенозным доступом (далее – АВ-доступ) с целью снижения риска неблагоприятных событий в диализном периоде [432,433,450,451].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** МА показали, что начало ГД с сформированной АВФ связано с наиболее высокой выживаемостью пациентов. Несколько ниже выживаемость при начале ГД с АВФ, сформированной с использованием синтетического протеза (далее для обозначения такого доступа – ССП). Необходимо избегать начала ГД с доступом в виде катетера для ГД из-за увеличения рисков инфекционных осложнений, сердечно-сосудистых событий, смерти и снижения качества жизни.

• Пациентам с ХБП, которым запланировано формирование постоянного АВ-доступа, до операции мы рекомендуем проводить дуплексное сканирование сосудов (артерий и вен) верхних конечностей для выбора типа и оптимальной локализации доступа [452].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** Рутинное выполнение указанного исследования перед формированием АВ-доступа в дополнение к визуальной оценке приводит к улучшению результатов операции.

• Мы рекомендуем медицинским организациям создавать на функциональной основе специализированную мультидисциплинарную команду в составе врача-нефролога, врача-хирурга или врача-сердечно-сосудистого хирурга, а также других необходимых специалистов, для определения оптимальной тактики формирования доступа для ГД [453,454].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

• У пациентов с ХБП С4-С5 мы рекомендуем индивидуализировать выбор типа сосудистого доступа для начала лечения ГД, отдавая предпочтение АВФ, с целью снижения риска инфекционных осложнений, сердечно-сосудистых событий, смерти [432,433,451].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** Цитируемые МА обсервационных исследований указывают на достоверное снижение рисков инфекционных осложнений, сердечно-сосудистых событий и смерти от всех причин в случае начала ГД с функционирующей АВФ.

• Пациентам с ХБП мы рекомендуем планировать формирование АВФ для ГД при рСКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и выполнять его заранее, до предполагаемого начала ГД для полного созревания доступа и возможности его эффективного использования в момент начала ГД [455].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** Сроки формирования АВ-доступа должны определяться темпом снижения функции почек и сопутствующими заболеваниями с учетом того, что АВФ должна быть сформирована заблаговременно до начала лечения ГД, чтобы иметь достаточно времени для ремоделирования (созревания) вены и, при необходимости, дополнительных вмешательств, улучшающих состояние доступа, до начала регулярных пункций (канюлирования). На практике следует учитывать, что сроки созревания АВФ (разных типов), в среднем, составили 3,5 (95% ДИ 3,2-3,8) месяца (МА 62712 наблюдений) [455]. Сроки созревания АВФ, для которых потребовались дополнительные вмешательства, были существенно выше [456]. Дефицит времени на созревание АВФ приводит к необходимости использования временного доступа с соответствующими рисками, снижением эффективности и удорожанию лечения.

Сроки созревания ССП могут быть существенно меньше, как и частота неуспешных операций [457,458].

• У пациентов с ХБП С4-С5Д мы рекомендуем формировать АВФ на верхней конечности и как можно дистальнее с целью избежать существенного артериовенозного сброса, гемодинамической перегрузки сердца [459-462].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

• Всем пациентам с ХБП после формирования АВФ при отсутствии противопоказаний мы рекомендуем назначение #клопидогрела\*\* (75 мг/сут, внутрь, не менее 6 недель) с целью снижения риска тромбоза доступа [463].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** Цитируемый МА РКИ подтверждает достоверное уменьшение риска раз-

вития тромбоза АВФ на 57% при проведении лечения, предупреждающего агрегацию тромбоцитов [463]. Рекомендация применения #клопидогрела\*\* основана на единственном РКИ, подтвердившем эффективность препарата для предупреждения тромбозов АВФ [464]. Другие препараты, которые могут быть более эффективны, в РФ не зарегистрированы [465].

Проведение лечения, предупреждающего агрегацию тромбоцитов, на исходы ССП не влияет.

• У пациентов с ХБП С5 мы рекомендуем начинать использование АВФ, в качестве сосудистого доступа, не ранее, чем через 2 недели после ее формирования, ориентируясь на клинические данные для увеличения срока службы доступа [466-471].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии:** С учетом достаточно длительных сроков созревания АВФ (3-4 месяца) [455], в тех случаях, когда есть необходимость начинать ГД/ГДФ раньше, для принятия решения о сроках пункции АВФ, при спорных результатах клинического осмотра, может потребоваться доплерографическая оценка кровотока [472].

• У пациентов с ХБП С4-С5 в случае невозможности эффективного формирования АВФ мы рекомендуем формирование АВ-доступа с помощью синтетического протеза с целью уменьшения рисков инфекционных осложнений, сердечно-сосудистых событий, смерти [432,433].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** ССП должен рассматриваться как разумная альтернатива АВФ, с учетом меньшей частоты неудач формирования доступа, более быстрого созревания и сопоставимых выживаемости и расходов на лечение. Риски инфекционных осложнений, сердечно-сосудистых событий, смерти являются более низкими в случае начала ГД на ССП в сравнении с катетерами для ГД.

• У пациентов с ХБП С5 мы рекомендуем определять сроки начала использования ССП с учетом рекомендаций фирмы-производителя сосудистого протеза, объема и травматичности оперативного вмешательства с целью профилактики осложнений, обеспечения оптимального срока службы доступа [467,473-476].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии:** *Необходимость экспозиции ССП до начала канюлирования обусловлена длительностью инкорпорации протеза в подкожном туннеле, а также процессами неинтимизации зон анастомозов.*

• У пациентов с ХБП С5-С5Д и острым тромбозом АВФ с целью восстановления адекватного кровотока и сохранения доступа для диализа мы рекомендуем экстренную тромбэктомия как наиболее предпочтительный метод лечения [477].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

• У пациентов с ХБП С5-С5Д и острым тромбозом ССП с целью восстановления адекватного кровотока и сохранения доступа для диализа мы рекомендуем экстренную тромбэктомия как наиболее предпочтительный метод лечения [478-480].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)**

• У пациентов с ХБП С4-С5Д при подозрении на гемодинамически значимый стеноз АВ-доступа, включая юкста-анастомозный стеноз, мы рекомендуем выполнение дуплексного сканирования сосудов (артерий и вен) верхних конечностей для оценки изменений АВ-доступа, определения дальнейшей тактики и предупреждения тромбоза [481-484].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** *Доказательства представлены в исследованиях с контролем референсным методом и их МА [481-484]. При невозможности достичь необходимой скорости кровотока, впервые возникших трудностях при пункции следует рассмотреть вопрос об исследовании сосудистого доступа на предмет стеноза и его коррекции. В случае недостаточности данных, полученных во время выполнения дуплексного сканирования АВ-доступа, следующими этапами визуализации являются ангиография и/или МРТ [485-488].*

• Пациентам с ХБП С5-С5Д с гемодинамически значимым стенозом АВ-доступа мы рекомендуем выполнить вмешательство предпочтительно рентгенэндоваскулярным методом с целью обеспечения адекватного кровотока [489-491].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** *Рекомендация предполагает использование рентгенэндоваскулярного вмешательства как метода выбора в тех медузрешениях, где он доступен и резервирует возмож-*

*ность выполнения других вмешательств в случае отсутствия такой возможности.*

• У пациентов с ХБП С5-С5Д при необходимости планового начала или продолжения ГД в отсутствие функционирующего АВ-доступа или при невозможности его использования мы рекомендуем выполнить катетеризацию центральных вен с использованием двухпросветного манжеточного туннельного катетера (катетера для ГД для осуществления долгосрочного сосудистого доступа двупросветный, «перманентный»), если ожидается, что этот сосудистый доступ будет востребован более двух недель, с целью снижения рисков инфекционных осложнений [492,493].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии:** *Риски инфекционных осложнений у катетеров для ГД для осуществления краткосрочного сосудистого доступа двупросветных (катетеры для ГД двупросветные, «временные») достоверно выше [477,492,493].*

• У пациентов с ХБП С5 при отсутствии функционирующего АВ-доступа и необходимости начинать лечение ГД в экстренном порядке с целью купирования жизнеугрожающих осложнений мы рекомендуем в качестве сосудистого доступа использовать катетер для ГД для осуществления краткосрочного сосудистого доступа двупросветный для обеспечения кровотока в экстракорпоральном контуре [477].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

• У пациентов с ХБП С5-С5Д мы рекомендуем использование правой внутренней яремной вены, в качестве предпочтительного места для локализации любого катетера для ГД с целью снижения рисков краткосрочных и долгосрочных катетер-ассоциированных осложнений [494-496].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии:** *Катетеры, установленные в правую внутреннюю яремную вену, обеспечивают лучший кровоток по сравнению с другими локализациями, лучшую выживаемость доступа, меньшие риски инфекционных осложнений.*

• У пациентов с ХБП С5-С5Д мы рекомендуем избегать подключичной локализации любого катетера для ГД для предупреждения ее стенозирования и возможности в последующем формирования адекватного постоянного АВ-доступа на соответствующей конечности [497,498].

### Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

**Комментарии:** Подключичный доступ следует рассматривать, когда варианты локализации во внутренней яремной вене недоступны. Если подключичная вена остается единственным доступом, предпочтение следует отдавать доминирующей руке, чтобы сохранить «нерабочую» руку для возможного формирования в последующем постоянного АВ-доступа.

- У пациентов с ХБП С5-С5Д мы рекомендуем избегать использования бедренной локализации любого катетера для ГД для снижения рисков катетер-ассоциированных осложнений [494,499,500].

### Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

- У пациентов с ХБП С5-С5Д мы рекомендуем проводить чрескожную катетеризацию диализными катетерами под обязательным ультразвуковым контролем при любом типе и локализации катетера для ГД для снижения периоперационных рисков [501-503].

### Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

**Комментарии:** Цитируемые МА РКИ достоверно подтверждают снижение рисков при выполнении ультразвукового контроля: неудачной установки катетера (7 исследований, 830 катетеров; ОР, 0,12; 95% ДИ 0,04-0,37), неудачной установки катетера с первой попытки (5 исследований, 595 катетеров; ОР 0,40; 95% ДИ 0,29-0,56), пункций артерий (6 исследований, 785 катетеров; ОР 0,22; 95% ДИ 0,06-0,81), образования гематом (4 исследования, 323 катетера; ОР 0,27; 95% ДИ 0,08-0,88).

- У пациентов с ХБП С5-С5Д при установке/замене и уходе за катетером для ГД мы рекомендуем строгое соблюдение правил асептики с целью профилактики инфекционных осложнений [477,504-507].

### Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

**Комментарии:** Общие правила установки/замены и ухода за центральными венозными катетерами, в том числе и катетерами для ГД, детально прописаны в международных и отечественных рекомендациях [504,507].

- У пациентов с ХБП С5-С5Д мы рекомендуем корректировать дисфункцию (снижение потока крови вследствие тромбоза) катетера для ГД для осуществления долгосрочного сосудистого досту-

па (двухпросветного манжеточного туннельного катетера, «перманентного») внутрисосудистым введением в катетер лекарственных препаратов – #урокиназы или #алтеплазы\*\* – с целью восстановления его проходимости [508].

### Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

**Комментарии:** Эффективность и безопасность применения внутрисосудистого введения #урокиназы 5000 МЕ/мл или #алтеплазы\*\* 1 мг/мл подтверждена в цитируемом РКИ [508], включавшем 100 пациентов. Время экспозиции препарата составило 40 мин. Эффективность после однократного применения в группах составила 82% (для #урокиназы, 46/56 пациентов) и 95% (для #алтеплазы\*\*, 42/44 пациентов). После повторного введения препаратов отсутствие эффекта в группах было зарегистрировано в 12% (7 случаев) и 2% (1 случай), соответственно, без достоверных различий между препаратами.

- У пациентов с ХБП С5-С5Д для профилактики окклюзии катетера для ГД для осуществления долгосрочного сосудистого доступа (двухпросветного манжеточного туннельного катетера, «перманентного») и развития катетер-ассоциированной инфекции при отсутствии противопоказаний мы рекомендуем применение раствора TauroLock для закрытия катетера с добавлением #урокиназы 25000 МЕ [509,510].

### Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

**Комментарии:** Применение раствора противопоказано при наличии у пациентов непереносимости его компонентов, а также при одновременном применении пациентом препаратов, которые при взаимодействии с компонентами раствора могут вызывать нежелательные эффекты.

- У пациентов с ХБП С5-С5Д мы рекомендуем незамедлительно удалить любой катетер для ГД, как только необходимость в нем отпала для снижения рисков кровотечения, инфекционных и тромботических осложнений [477].

### Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- У пациентов с ХБП С5-С5Д мы рекомендуем незамедлительно удалить катетер для ГД для осуществления краткосрочного сосудистого доступа двупросветный при наличии признаков инфицирования раны выходного отверстия и/или при подозрении/наличии системной катетер-ассоциированной инфекции с целью устранения источника инфекции [477,511,512].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

• У пациентов с ХБП С5Д мы рекомендуем удаление катетера для ГД для осуществления долгосрочного сосудистого доступа двухпросветного (двухпросветного манжеточного туннельного катетера, «перманентного») при сохраняющихся более 72 часов от начала антибактериального лечения признаках местной или системной катетер-ассоциированной инфекции с целью устранения источника bacteriemia [477,511,512].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

• У пациентов с ХБП С5Д при наличии вероятной катетер-ассоциированной инфекции мы рекомендуем дистальный конец извлеченного любого катетера для ГД направлять на микробиологическое исследование вместе с пробами крови из экстракорпорального контура или периферических вен для определения этиологии инфекции [477,511,512].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

• У пациентов с ХБП С5Д с АВ-доступом при подозрении на центральную венозную окклюзию мы рекомендуем выполнение ангиографии АВ-доступа и вены, по которой осуществляется отток, с применением рентгенэндоваскулярных методов лечения при подтверждении диагноза для восстановления проходимости сосуда [513-524].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** Баллонную ангиопластику сосудистого доступа для экстракорпорального диализа рассматривают как первичное симптоматическое лечение, не исключая применения других эндоваскулярных техник по выбору врача по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению. Следует учитывать существенную частоту рестенозов после баллонной ангиопластики и необходимости повторного вмешательства или стентирования. Проподимость после коррекции центральной венозной окклюзии не отличалась в ранние сроки при стентировании и баллонной ангиопластики, но была выше в последнем случае через 2 года.

**3.5.2.2 Поддерживающее лечение гемодиализом/гемодиализацией**

• У пациентов с ХБП С5 мы рекомендуем незамедлительно начинать лечение ГД при развитии жизнеугрожающих осложнений ТПН, неконтро-

лируемых консервативными методами: тяжелой уремии, нарушения функций ЦНС (энцефалопатия/когнитивные нарушения); серозитов; декомпенсации метаболического ацидоза; симптомной гиперкалиемии; неконтролируемой гипергидратации (анасарка, отек легких) и АГ; тяжелой БЭН для предупреждения фатальных исходов [436,437,444].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии:** Жизнеугрожающие осложнения являются абсолютными показаниями к экстренному проведению ЗПТ. Инициация диализа на фоне развития жизнеугрожающих осложнений должна быть определена как субоптимальная или запоздалая. Клиническое и социально-экономическое влияние незапланированного (экстренного) начала диализа является значительным, а основные его причины связаны с поздней диагностикой ХБП С5, недооценкой тяжести состояния больного и/или нерегулярностью наблюдения на преддиализном этапе, а также другими факторами – коморбидностью, недостаточной мобильностью и информированностью пациента, быстрыми темпами прогрессирования ХБП, развитием ОПП на ХБП. Оптимальное начало ЗПТ позволяет снизить частоту развития таких осложнений и риски смерти [444,445-449] (подробнее – см. соответствующие рекомендации в разделе 3.5.1 «Начало диализа»).

• Пациентам с ХБП С5Д с отсутствием существенной ОФП (СКФ по клиренсу мочевины <2 мл/мин или диурез <600 мл/сутки) мы рекомендуем проведение сеансов ГД не менее 3 раз в неделю с общим эффективным диализным временем более 720 минут в неделю с целью увеличения выживаемости [525-527].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии:** В нескольких крупных наблюдательных исследованиях установлено, что ГД с длительностью сеанса <240 мин (<720 мин/неделю при 3-разовом ГД) сопровождается существенным повышением смертности. Напротив, каждые 30 минут увеличения длительности сеанса ГД были связаны с прогрессирующим снижением рисков смерти от всех причин, от сердечно-сосудистых заболеваний, внезапной смерти. Кроме того, пациенты с более длительным сеансом ГД имели более низкое САД до и после диализа, более высокие уровни Hb (при той же дозе ЭСС) и сывороточного альбумина, а также более низкие уровни P и K в сыворотке крови.

Таблица 22 / Table 22

**Правила забора проб крови для вычисления показателя Kt/V по мочеvine**  
**Rules for taking blood samples for calculating the Kt/V**

Начальная проба	
1	Начальная проба должна забираться из артериального отдела сосудистого доступа, при этом надо избегать возможности разведения крови гепарином натрия** или другими растворами в связи с чем, Kt/V может недооцениваться
Конечная проба	
1	Установить скорость ультрафильтрации = 0
2	Снизить скорость кровотока до 100 мл/мин на 15 секунд. Это оптимальный промежуток времени, необходимый для того, чтобы новая, нерезициркулированная кровь попала в магистраль и артериальный порт
3	Точно через 15 секунд забрать пробу крови из артериального порта, ближайшего к пациенту. В этом случае сохраняется воздействие сердечно-легочной рециркуляции, для вычисления eKt/V должно использоваться уравнение, предназначенное для АВ-доступа. Конечная проба может забираться через 1-2 минуты после снижения скорости кровотока, когда артериовенозный градиент мочевины, связанный с сердечно-легочной рециркуляцией, исчезнет. Этот метод отличается преимуществом, так как позволяет исключить вариабельность воздействия сердечно-легочной рециркуляции, однако здесь имеется опасность недооценки Kt/V из-за очень раннего перераспределения мочевины и/или ее генерации

• Мы рекомендуем у пациентов с ХБП С5Д с анурией или отсутствием существенной ОФП (СКФ по клиренсу мочевины <2 мл/мин), получающих ГД 3 раза в неделю, достижение минимальной эффективной дозы каждой процедуры не менее  $spKt/V \geq 1,4$  или  $eKt/V \geq 1,2$  (при использовании аппаратных методов определения этого показателя) для снижения рисков смерти [530-533].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарий:** Главной целью диализа является удаление достаточного количества низко- и среднемолекулярных веществ и жидкости, которые накапливаются при ТПН и приводят к развитию жизнеугрожающих осложнений. Частные задачи включают контроль уремических симптомов, поддержание безопасного уровня электролитов, предотвращение БЭН. Наряду с контролем минимальной частоты и длительности процедур ГД, концепция достижения и поддержания «дозы диализа» (как меры эффективности удаления низкомолекулярных субстанций) необходима для определения степени эффективности процедур и может способствовать достижению долгосрочных целей лечения – увеличения продолжительности жизни и ее качества. Общепринятым маркером выведения в ходе ГД веществ с низкой молекулярной массой является мочевины. Доза диализа должна выражаться коэффициентом очищения Kt/V по мочеvine, представленного в виде эквивалентного показателя (eKt/V) и рассчитанного на основании двухпуповой кинетической модели с изменяемым объемом. eKt/V более надежно валидизирован в исследованиях исходов диализной терапии, его следует считать оптимальным в настоящее время. Вместе с тем, в рутинной практике eKt/V часто рассчитывают по величине  $spKt/V$  с использованием формулы, основанной

на однопуповой модели с изменяемым объемом, с учетом ожидаемого влияния перераспределения мочевины (см. «Приложение Г», п.3).

При расчете Kt/V традиционным способом, на основании степени снижения мочевины крови за время ГД, полученный результат примерно на 15% выше Kt/V, определенного аппаратным методом [535].

Помимо этого, при определении Kt/V по концентрации мочевины в крови до и после сеанса диализа ошибки в заборе проб крови могут приводить к существенным отклонениям величины показателя. Правила забора проб крови для вычисления показателя Kt/V по мочеvine представлены в табл. 22.

Более высокие показатели Kt/V ассоциируются со снижением смертности в наблюдательных исследованиях. Негативные результаты РКИ НЕМО указывают на то, что если более высокий Kt/V достигается в основном за счет увеличения скорости кровотока, то положительный эффект такого увеличения Kt/V в отношении пациент-ориентированных исходов отсутствует [533].

Таким образом, использование Kt/V для оценки эффективности ГД должно не заменять, а дополнять обозначенный в соответствующей рекомендации нижний лимит длительности процедуры. Для оценки адекватности процедур у пациентов, получающих ГД с частотой, отличной от 3 раз в неделю, можно использовать еженедельный стандартный Kt/V, который включает недельную частоту процедур ГД, ОФП и положительно ассоциирован с выживаемостью. Кроме того, следует учитывать, что иные субстанции, накапливающиеся в организме пациентов с ХБП С5Д (например, Na, P, бета-2-микрोगлобулин), имеют более медленные клиренсы, а для их эффективно-

го удаления решающее значение имеет длительность процедуры (см. раздел 3.4).

• Для оценки эффективной дозы каждой процедуры у пациентов с ХБП С5Д с анурией или отсутствием существенной ОФП, получающих ГДФ 3 раза в неделю, мы рекомендуем использовать целевые показатели  $spKt/V$  или  $eKt/V$  так же, как это предписано для пациентов на ГД [536,537].

#### Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

**Комментарии:** Рекомендация основана на понимании общих принципов транспорта низкомолекулярных веществ и сравнительных исследованиях ГД и ГДФ, МА которых показал возможность использования и сравнимые значения  $spKt/V$  или  $eKt/V$  для обоих методов. Данных о связи значений  $spKt/V$  или  $eKt/V$  при проведении ГДФ с исходами не представлено. Вероятно, для оценки эффективности ГДФ более существенное значение имеет конвекционный объем (см. соответствующую рекомендацию).

• Пациентам с ХБП С5Д с существенной ОФП (СКФ, измеренной по клиренсу мочевины 4-8 мл/мин и/или рСКФ 6-9 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и/или суточным диурезом >600 мл) мы рекомендуем в индивидуальном порядке рассмотреть возможность начать лечение ГД с уменьшением частоты сеансов (1-2 раза в неделю) и/или общего эффективного диализного времени (240-690 минут в неделю) с целью презервации ОФП, коррекции и профилактики осложнений дисфункции почек, снижения расходов на лечение [426,538].

#### Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

**Комментарии:** Отчетливая обратная ассоциация ОФП (СКФ и диуреза), но не диализного или перитонеального клиренса мочевины, со смертностью была продемонстрирована в нескольких когортных исследованиях. Клиренс низкомолекулярных продуктов нативными почками имеет существенный вклад в контроль уремии. Учет этого фактора в клинических условиях позволяет снижать интенсивность (частоту и длительность процедур, индекса  $Kt/V$ ) диализа, следовательно, расходы на лечение без снижения эффективности лечения. В цитируемых МА показано, что тактика постепенного увеличения интенсивности диализной терапии связана с более длительным сохранением ОФП и, возможно, со снижением смертности. Вместе с тем, отбор пациентов для редуцированной интенсивности диализа должен быть индивидуализирован с уче-

Таблица 23 / Table 23

### Клинические индексы, определяющие возможность применения тактики постепенного увеличения интенсивности диализной терапии при инициации ГД/ГДФ

### Clinical indices determining the possibility of increment hemodialysis (HD)/hemodiafiltration (HDF) initiation

Существенная ОФП с диурезом >600 мл/сут
Междиализная прибавка веса за 3-4 дня <2,5 кг (или <5% от «сухого» веса)
Отсутствие выраженной или неконтролируемой сердечно-сосудистой и респираторной патологии
Гиперкалиемия (К >5,5 ммоль/л) редкая или легко поддается лечению
Гиперфосфатемия (Р >1,77 ммоль/л) редкая или легко поддается лечению
Отсутствие БЭН
Гемоглобин >80 г/л и хороший ответ на лечение
Удовлетворенность состоянием здоровья и качеством жизни
Клиренс мочевины >3 мл/мин

том клинических особенностей, включая (но не ограничиваясь) следующими показателями (см. табл. 23).

Другим аргументом в пользу снижения интенсивности диализа является то, что пациенты с ХБП С5 часто начинают диализ без подтвержденного диагноза поражения почек и/или вследствие эпизода ОПП – потенциально обратимых ситуаций снижения СКФ. В этих случаях начало диализа в полной дозе и отказ от мониторинга ОФП может лишить пациента шансов на восстановление функции почек, достаточного для прекращения ЗПТ [539].

Тактика постепенного увеличения интенсивности диализной терапии требует тщательного клинического мониторингования, регулярной оценки ОФП (по клиренсу мочевины и диурезу) с расчетом суммарного клиренса низкомолекулярных веществ и пропорционального увеличения частоты/длительности процедур ГД/ГДФ по мере угасания ОФП [540-547].

• У пациентов с ХБП С5Д с существенной ОФП мы рекомендуем корректировать дозу, частоту и длительность процедур ГД/ГДФ по величине СКФ, измеренной по клиренсу мочевины, и ее динамики с целью максимально длительного сохранения ОФП и снижения расходов на лечение [543,548].

#### Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

**Комментарии:** Определенная доказательная база, изложенная в соответствующей рекомендации (см. выше) позволяет в индивидуальном по-

рядке рекомендовать отдельным пациентам со значительной ОФП ГД/ГДФ с пониженной интенсивностью или более низкой дозой ГД (т.н. инкрементный диализ). Интенсивность ГД/ГДФ можно уменьшить, уменьшив время ГД (например, на время одного сеанса или на несколько сеансов) или изменив параметры диализатора, скорость потока диализата или скорость кровотока. Доза ГД должна быть увеличена с течением времени по мере неотвратимого снижения ОФП. У пациентов со значительной ОФП целевой клиренс (т.е.  $Kt/V$ ) представляет собой сумму клиренса, обеспечиваемого ГД и естественной функцией почек. В этих случаях дозу ГД/ГДФ следует корректировать с учетом клиренса мочевины, обеспечиваемого ОФП. Существует ряд различных методов количественной оценки комбинированного почечного и диализного клиренса мочевины, которые могут помочь в выборе параметров процедуры и дозы. Их следует интерпретировать в клиническом контексте с должным наблюдением за косвенными показателями адекватности диализа (контроль проявлений уремии, ацидоза, АД, гидратации и электролитов), чтобы дозу диализа можно было бы своевременно увеличить, если лечение окажется клинически неадекватным. Например, можно использовать индекс стандартного (недельного)  $Kt/V$  ( $stdKt/V$ ), представляющего сумму клиренсов низкомолекулярных вещества в результате ОФП (почечный  $stdKt/V$ ) и проведения ГД/ГДФ (диализный  $stdKt/V$ ) (целевые значения показателя  $>2,3$ ). Ориентировочные методики расчета для выбора оптимального режима ГД/ГДФ с коррекцией на ОФП кратко изложены в «Приложении Г», п.4.

Примерная тактика постепенного увеличения интенсивности диализной терапии в зависимости от уровня ОФП представлена в табл. 24.

- У пациентов с ХБП С5Д с отсутствием существенной ОФП, уже получающих стандартное

Таблица 24 / Table 24

**Ориентировочные частота и длительность процедур ГД/ГДФ в зависимости от ОФП**  
**Approximate frequency and duration of HD/HDF procedures depending on the residual renal function**

Почечный клиренс мочевины, мл/мин	Время сеанса ГД/ГДФ (часы:мин)	Частота в неделю
$\geq 9$	00:00	0
7-8	03:00 – 04:00	1
5-6	02:30 – 03:00	2
4	04:00	2
2-3	03:00 – 03:30	3
$< 2$	$\geq 04:00$	3

лечение ГД/ГДФ мы рекомендуем широко применять увеличение частоты и/или продолжительности сеансов лечения как инструмент увеличения эффективности лечения и снижения риска смерти и использовать такой подход во всех случаях, в которых он может иметь клиническую выгоду для пациента [528].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** Цитируемый МА когортных исследований с группой сравнения и РКИ ( $n=70506$ ) продемонстрировал отчетливую ассоциацию увеличения времени и/или частоты процедур ГД со снижением смертности.

В МА когортных исследований с группой сравнения и РКИ ( $n=70506$ ) показано, что интенсификация ГД (увеличение частоты  $>4$  сеансов в неделю или увеличение длительности сеанса  $>5,5$  ч) с любой формой стандартного диализа ( $ГД \leq 4$  сеанса в неделю или  $\leq 5,5$  ч/сеанс) связана со снижением смертности [528]. Эти данные недавно подтверждены в европейском исследовании с псевдорандомизацией 2-кратным снижением смертности в когорте пациентов с длительностью процедуры  $>6$  часов по сравнению с  $<4$  часов [529]. Эти результаты позволяют считать, что такой способ повышения дозы диализа, измеренной по  $Kt/V$ , может быть наиболее эффективной стратегией увеличения эффективности ГД с точки зрения пациент-ориентированных исходов.

К типичным случаям, в которых польза интенсификации процедур ГД/ГДФ может иметь выгоды для пациента клинические последствия, следует отнести: трудность/невозможность достижения требуемых параметров технической эффективности диализа по  $Kt/V$ ; плохо контролируруемую АГ; анемию с необходимостью применения высоких доз ЭСС; нарушения нутриционного статуса; персистирующие гиперфосфат- и гиперкалиеми. Также очевидна необходимость увеличения продолжительности процедуры у гипергидратированных пациентов с целью снижения темпа ультрафильтрации и, тем самым, уменьшения риска возникновения синдиализных осложнений.

Позитивные эффекты интенсификации ГД, вероятно, не касаются возрастных пациентов (старше 80 лет).

- У пациентов с ХБП С5Д, получающих лечение ГД, в отсутствие противопоказаний, мы рекомендуем применение ГД интермиттирующего высокопоточного или ГДФ с постдилюцией для

снижения риска фатальных событий, а также сохранения ОФП [537,547,551-556].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** Несколько МА РКИ дали однонаправленные результаты в отношении пациент-ориентированных исходов в пользу ГД интермиттирующего высокопоточного – его применение ассоциировано со снижением риска общей и сердечно-сосудистой смертности; также установлено более длительное сохранение ОФП в сравнении с низкопоточным ГД. В недавнем исследовании с псевдорандомизацией показано, что прогноз для пациентов, которые получали процедуры низкопоточного ГД, может быть значительно улучшен после перехода на высокопоточные методы (снижение риска смерти на 86%) [557].

В двух МА РКИ установлено снижение сердечно-сосудистой смертности при применении ГДФ (в одном и общей смертности). В более раннем МА РКИ при наличии тренда к снижению сердечно-сосудистой смертности было показано снижение симптоматической гипотензии (ОР 0,49; 95% ДИ 0,30-0,81) и уровня бета-2-микроглобулина в сыворотке (-5,95 мг/л; 95% ДИ от -10,27 до -1,64). Для ГДФ и высокопоточного ГД также установлена возможность более длительного сохранения ОФП в сравнении с низкопоточным ГД.

- Мы рекомендуем применение ГДФ пациентам ХБП С5Д с гемодинамической нестабильностью во время процедуры ГД для повышения переносимости и эффективности лечения [556,558].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** В МА РКИ показано улучшение переносимости ГДФ в сравнении с ГД, главным образом, за счет улучшения гемодинамической стабильности в ходе процедур, снижения частоты клинически значимых эпизодов гипотензии.

- Мы рекомендуем у пациентов ХБП С5Д, получающих лечение ГДФ, ее проведение в режиме постдилюции с конвективным объемом >23 литров за процедуру (или, приблизительно, объемом замещения >21 литр за процедуру), скорректированного на стандартную площадь поверхности тела, для повышения эффективности лечения и снижения смертности [554].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** В клинической практике используются различные режимы ГДФ, различающиеся местом инфузии замещающей жидкости: с постдилюцией, с преддилюцией, с миддилюцией, со смешанной дилюцией и ГДФ с двухтактной дилюцией. ГДФ с постдилюцией является эффективным методом с точки зрения удаления растворенных веществ. Одним из потенциальных недостатков метода является то, что гемоконцентрация при высоких скоростях ультрафильтрации может привести к депозиции белков плазмы на поверхности мембраны, закупорке пор мембраны и капилляров диализатора, а в результате, к уменьшению проницаемости мембраны и тромбированию экстракорпорального контура.

Объединенный МА индивидуальных данных 4 РКИ подтвердил более ранний МА [559] и показал, что ГДФ снижает риск смертности по сравнению с ГД. Наибольшее выраженное улучшение выживаемости было у пациентов, получавших самый высокий доставленный конвекционный объем >23 л на 1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела за сеанс (что приблизительно соответствует объему замещения >21 литр – конвекционный объем минус ультрафильтрация). Скорректированный по многим параметрам ОР для смертности от всех причин составил 0,78 (95% ДИ 0,62-0,98) и ОР 0,69 (95% ДИ 0,47-1,00) для смертности от сердечно-сосудистых заболеваний).

При интерпретации этих данных следует учитывать, что более высокая скорость кровотока и эффективности ГДФ достижима у пациентов без выраженной коморбидности с хорошо функционирующим сосудистым доступом и, в целом, более низким риском смерти от всех причин.

В трех РКИ продемонстрировано, что более высокие абсолютные объемы конвекции, как правило, были связаны с большей выживаемостью при ГДФ [560-562].

Вероятно, на практике следует стандартизировать объем конвекции по параметрам, зависящим от размеров тела (площади поверхности, объему воды) для оценки ожидаемой эффективности ГДФ [563].

Таким образом, объем конвекции за процедуру ГДФ имеет большее значение для определения оптимальной дозы ГДФ, чем клиренс низкомолекулярных веществ.

- Мы рекомендуем у пациентов ХБП С5Д, получающих ГДФ и имеющих трудности достижения целевого конвекционного объема или опасность тромбирования диализатора вследствие избыточной гемоконцентрации, применение ГДФ

в режиме предилюции или смешанной дилуции [555,564].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** Варианты инфузионного замещения при ГДФ: предилюция – предпочтительное выведение среднемoleкулярных субстанций при некотором снижении клиренса по мочевины и креатинину; постдилюция – полноценное (по сравнению с ГД) выведение низкомолекулярных субстанций при некотором снижении клиренса по среднемoleкулярным по сравнению с предилюцией; миддилюция – введение раствора в кровяной сектор гемодиализатора; смешанная (пре- и пост-)дилюция.

У пациентов ХБП С5, получающих ГДФ с постдилюцией и имеющих трудности достижения целевого конвекционного объема или высокую опасность тромбирования диализатора вследствие избыточной гемоконцентрации следует рассмотреть применение ГДФ в режиме предилюции или смешанной дилуции. Из-за низкой скорости кровотока (200-250 мл/мин) ГДФ в режиме предилюции позволяет получать достаточно большие объемы замещающей жидкости (более 40 л/сеанс почти у всех пациентов) и по сравнению ГДФ с постдилюцией может давать увеличение клиренса белков с низкой молекулярной массой, связанных с белками токсинов и связана с меньшей биологической несовместимостью (напряжением сдвига или активацией межклеточных или клеточно-мембранных взаимодействий).

- Мы рекомендуем у пациентов с ХБП С5Д во всех случаях проведения процедур ГД/ГДФ отдавать предпочтение использованию диализаторов, для изготовления которых использованы биосовместимые (синтетические) мембраны, для повышения эффективности процедур [565].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** Система комплемента имеет решающее значение для биологической несовместимости процедур экстракорпорального кровообращения, потому что комплемент в большом количестве присутствует в крови. Более того, активация врожденного иммунитета во время ГД/ГДФ – это зачастую игнорируемый, но важный механизм, который, вероятно, имеет отношение к высокой заболеваемости и смертности этих пациентов. Недостатком мембран, основанных на купрофане (замещенной целлюлозе), на основе целлюлозы была иммунореактивность из-за большого количества свободных гидроксиль-

ных групп. Впоследствии для улучшения биосовместимости разработаны модифицированные целлюлозные мембраны путем замены свободных гидроксильных групп различными заместителями (особенно ацетатными). Следующим шагом была разработка «синтетических» мембран, таких как полиакрилонитрил, акрилонитрил-натрийметаллилсульфонат, полисульфон, поликарбонат, полиамид и полиметилметакрилатные мембраны. В настоящее время в клинической практике чаще используют «синтетические мембраны» (на основе полиакрилонитрила, акрилонитрил-натрийметаллилсульфоната, полисульфона, поликарбоната, полиамида и полиметилметакрилата), преимущества которых – различный размер пор и сниженная иммунореактивность. Однако, современные «биосовместимые» мембраны не предотвращают полностью активацию комплемента. В единственном МА РКИ и квази-РКИ показано, что синтетические мембраны ассоциированы со значительно более высокими значениями  $Kt/V$  по сравнению с модифицированными целлюлозными мембранами (средняя разница 0,20; 95% ДИ 0,11-0,29). При сравнении с целлюлозными/модифицированными целлюлозными мембранами не выявлено доказательств пользы при сравнении синтетических мембран с точки зрения пациент-ориентированных исходов: снижения смертности, уменьшения выраженности симптомов, связанных с диализом, качества жизни. Других сравнительных данных до настоящего времени не представлено [551].

- Мы рекомендуем у пациентов ХБП С5Д на ГД/ГДФ во всех случаях развития клинически значимых реакций на диализные мембраны ее замену на мембрану из другого материала, которая должна быть доступна в медицинском учреждении [566].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** Реакции типа А начинаются в течение первых 30 минут после начала сеанса ГД (зуд, жжение в сосудистом доступе, кашель, насморк, спазмы в животе, одышка, бронхоспазм и остановка сердца), которые могут быть опосредованы механизмами, зависящими от иммуноглобулина Е (анафилактические реакции) или нет (анафлактоидные реакции). Некоторые анафилактические реакции типа А были связаны с использованием этиленоксида, который ведет себя как гаптен, реагирующий с белками, включая альбумин, способствуя их денатурации и формируя неоантигены, способные стимулировать

иммунный ответ. Формальдегид, латекс, хлоргексидин\*\*, препараты железа для внутривенного введения, ЭСС (за счет бычьего желатина и полисорбата 80), и гепарин натрия\*\* также могут действовать как гаптены. Анафилактикоидные реакции типа А могут быть вызваны опиатами, контрастными веществами йода и мембраной AN69 у пациентов, принимающих иАПФ и НПВП (противопоказанных при использовании мембран, выполненных из материалов, способных активировать брадикининную систему (полиакрилонитрил)) [567].

Более легкие реакции (тип В) считаются вторичными по отношению к высвобождению гистамина, лейкотриенов и брадикинина. О них чаще сообщалось у пациентов, подвергшихся диализу на менее биосовместимых целлюлозных мембранах. Обычно они возникают позже, чем через 30 минут после начала сеанса. Симптомы очень разнообразны и могут включать одышку, боль в груди, головную боль, тошноту, рвоту и гипотонию.

Развитие таких реакций требует их профилактики в дальнейшем за счет смены типа мембраны (синтетические на триацетат целлюлозы или наоборот) [568].

- Мы рекомендуем у пациентов ХБП С5Д во всех случаях проведения процедур ГД/ГДФ использовать фистульные иглы или катетеры, соответствующие предписанному кровотоку для снижения баротравмы эритроцитов и снижения риска воздушной эмболии [73,569].

#### Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

**Комментарии:** Для исключения баротравмы эритроцитов и воздушной эмболии необходимо использовать фистульные иглы или катетеры, соответствующие предписанному кровотоку, а также скорость кровотока, соответствующую дебиту сосудистого доступа, что гарантирует величину отрицательного давления перед насосом крови не ниже 200 мм рт. ст. (табл. 25).

- Мы рекомендуем у пациентов с ХБП С5Д, получающих лечение процедурами ГД или ГДФ, использовать препараты «Группы гепарина» при отсутствии противопоказаний (см. комментарии) и соблюдать схемы их дозирования для предотвращения тромбообразования в экстракорпоральном контуре [570-572].

#### Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Таблица 25 / Table 25

### Рекомендуемый минимальный размер игл в зависимости от предписанной скорости кровотока

#### Minimal recommended needle sizes based on prescribed blood velocity

Скорость кровотока (мл/мин)	Размер игл	Внутренний диаметр (мм)
≤ 200	17G	1,5
200 – 280	16G	1,6
280 – 400	15G	1,8
≥ 400	14G	2,1

**Комментарии:** МА не выявили различий в отношении риска больших кровотечений, кровотечений из АВФ, тромбирования системы между гепарином натрия\*\* и другими препаратами: далтепарин натрия, эноксапарин натрия\*\*, надропарин кальция. Наиболее распространенным и дешевым является гепарин натрия\*\*, который следует использовать в виде постоянной инфузии с нагрузочной дозой в начале диализа. Варианты схем проведения антикоагуляции гепарином натрия\*\* представлены в «Приложении А3», п.1 При дозировании препаратов должны учитываться тромбогенность поверхностей экстракорпорального контура, особенности процедуры и индивидуальные свойства пациента. При наличии рисков применения гепарина натрия\*\* таких как тромбоцитопения, анафилактические реакции, гиперкалиемия возможна его замена на другие препараты из группы (см. «Приложение А3», п.2).

При повышенном риске кровотечения необходимо редуцировать антикоагулянтную терапию. Возможно использование дозированной гепаринизации под контролем показателей свертывания, безгепаринового диализа, в том числе – на мембранах с антикоагуляционным покрытием, регионарной цитратной антикоагуляции, диализа с цитратным диализатом и др. Регионарная гепаринизация с инактивацией протамина сульфатом\*\* нежелательна ввиду опасности кровотечения после завершения сеанса лечения.

При развитии индуцированной гепарином тромбоцитопении 2 типа необходимо рассмотреть альтернативные препараты – прямые ингибиторы тромбина или перевод пациента на лечение ПД.

- Мы рекомендуем у пациентов с ХБП С5Д при проведении процедур низкпоточного ГД использовать воду, по химической и бактериологической чистоте удовлетворяющую требованиям соответствующего стандарта (ГОСТ Р 52556-2006, «При-

ложение А3», п.3) для снижения риска инфекционных осложнений [73].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- Мы рекомендуем у пациентов с ХБП С5Д во всех случаях проведения процедур ГД/ГДФ с применением высокопоточных диализных мембран использовать сверхчистую диализирующую жидкость для увеличения эффективности лечения [575].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** Использование сверхчистого диализата у пациентов, находящихся на ГД, приводит к снижению маркеров воспаления и оксидативного стресса, увеличению сывороточного альбумина и Hb и снижению потребности в ЭСС. Данных о связи сверхчистого диализата с твердыми клиническими конечными точками не представлено.

Для обеспечения показателей качества воды и диализирующей жидкости в центре диализа должна иметься рабочая программа мониторинга, определяющая спектр и частоту исследований. Для снижения выраженности хронического воспаления применение сверхчистого диализата показано во всех случаях. Такие свойства диализирующей жидкости обеспечиваются инкорпорированием дополнительных ультрафильтров в систему подачи диализата (см. «Приложение А3», п.4).

При проведении конвективных процедур с приготовлением замещающей жидкости из диализата должна использоваться аппаратура, сертифицированная для данного вида лечения (по ISO). Предписанная производителем стерилизация системы гидравлики диализного аппарата должна проводиться после каждой процедуры лечения.

- Мы рекомендуем всем пациентам с ХБП С5Д, получающим ГД или ГДФ, проводить контроль состояния гидратации с динамической оценкой величины «сухого веса» на регулярной основе для объективизации уровня волемии и профилактики осложнений, связанных с гипер- или гипогидратацией [576-579].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:** Следует объективизировать уровень гидратации пациентов (рентгеновский, ультразвуковой, лабораторный методы). Метод биоимпедансного анализа (спектрометрии) является наиболее приемлемым в практике программного ГД.

*Частое возникновение интрадиализной гипотензии у пациентов с отработанным «сухим весом» требует углубленного обследования сердечно-сосудистой системы. Снижение величины междиализной прибавки веса за счет жидкости и, соответственно, темпа ультрафильтрации в ходе сеанса лечения является мерой первого порядка для профилактики интрадиализных осложнений. Основным мероприятием, направленным на снижение величины междиализной гипергидратации, является модификация диеты со строгим ограничением потребления хлорида Na. Величина междиализной гидратации не должна превышать 4,5% «сухого веса» пациента или 15% внеклеточного объема. Скорость невосполняемой ультрафильтрации в ходе сеанса лечения не должна превышать 12 мл/час на 1 кг массы тела пациента. Оценка динамики относительного объема крови в ходе сеанса лечения позволяет объективизировать статус волемии. Индивидуализированное автоматическое управление ультрафильтрацией на основании показателей относительного объема крови позволяет снизить частоту интрадиализной гипотензии. В ряде случаев профилирование ультрафильтрации позволяет снизить частоту интрадиализной гипотензии. При использовании профилирования концентрации Na в диализате или при создании высокого градиента по Na между диализатом и плазмой необходимо учитывать возможность перегрузки организма пациента Na, чреватой АГ, развитием жажды и увеличением междиализной гидратации.*

При интрадиализной гипотензии рекомендовано увеличение концентрации Ca до 1,5 ммоль/л в диализате при отсутствии противопоказаний. Уровень Ca 1,5 ммоль/л показан в большинстве случаев. Концентрация K в диализате 3,0-4,0 ммоль/л показана пациентам с СД, с патологией сердечно-сосудистой системы, в особенности – с синдиализными аритмиями, а также склонным к гипокалиемии.

Применение диализата с содержанием глюкозы 5,0-5,5 ммоль/л для профилактики гипогликемии и повышения гемодинамической стабильности целесообразно у всех и обязательно у пациентов с СД, у которых может применяться диализат с содержанием глюкозы до 11 ммоль/л.

Снижение температуры диализата позволяет уменьшить частоту интрадиализной гипотензии. Изотермический диализ может рассматриваться в качестве меры первого порядка для профилактики интрадиализной гипотензии.

Конвективные методики отличаются большей гемодинамической стабильностью пациента вследствие охлаждающего воздействия замещающей жидкости.

При неэффективности мероприятий, направленных на профилактику интрадиализной гипотензии, необходимо рассмотреть модификацию программы лечения в сторону увеличения частоты и/или продолжительности сеансов лечения, а также возможность перевода на лечение ПД.

- Мы рекомендуем оказывать психологическую, социальную и образовательную поддержку всем пациентам с ХБП С5Д для повышения уровня подверженности к соблюдению режима лечения и повышения его эффективности [580,581].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** Рекомендация относится и к пациентам на ПД. Результаты МА РККИ отчетливо показали, что психосоциальные и образовательные вмешательства были связаны со значительным положительным влиянием на соблюдение режима лечения у пациентов, получающих диализ. Достоверные эффекты после вмешательства были очевидны для междиализного набора веса, сывороточного К, Р, креатинина и мочевины крови, субъективных оценок. В частности, анализ подгрупп показал, что только индивидуальные вмешательства оказали значительный комбинированный эффект на снижение междиализного набора веса. Удобной и эффективной формой таких программ является «школа пациентов».

- Мы рекомендуем всем пациентам с ХБП С5Д на ГД/ГДФ в отсутствие противопоказаний регулярные аэробные и смешанные физические упражнения с участием врача лечебной физкультуры и индивидуально подобранной интенсивностью для повышения эффективности лечения, контроля АД, уровня переносимости физических нагрузок и качества жизни [582-584].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** Отчетливые эффекты регулярных физических нагрузок, продемонстрированные в трех МА РККИ, делают целесообразным их имплементацию в клиническую практику. Очевидно, что эффективные планирование и контроль таких интервенций возможен при участии врача по лечебной физкультуре. Электромиостимуляция может быть альтернативой аэробных и смешанных физических упражнений для пациен-

тов с существенным ограничением двигательной активности [585].

### **3.5.3 Перитонеальный диализ**

- У пациентов с ХБП С5-С5Д мы рекомендуем принимать решение о лечении ПД на основании клинического анализа баланса преимуществ и ограничений метода с учетом медицинских показаний и противопоказаний с целью персонификации и улучшения исходов терапии [73,586].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *Общепринятые показания и противопоказания к применению лечения методом ПД отражены в разделе «Приложение А3», п. 5.*

- Мы рекомендуем детально информировать пациентов с ХБП С5-С5Д, у которых ПД может быть методом выбора на основании анализа клинических данных, о преимуществах и ограничениях метода для принятия окончательного решения о лечении ПД [425].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** *МА продемонстрировал прямую связь между образовательными пациентоориентированными вмешательствами и вероятностью последующего выбора лечения ПД.*

- С целью обеспечения оптимального качества жизни и персонификации лечения у пациентов с ХБП С5 мы рекомендуем при выборе типа ПД рассматривать в равной степени постоянный амбулаторный ПД (ПАПД) или перитонеальный диализ с использованием автоматизированных технологий (АПД), а окончательное решение оставлять за пациентом [587-589].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** *На сегодняшний день нет убедительных данных о клинических преимуществах АПД или ПАПД. Это позволяет персонифицировать выбор одного из методов. Кроме предпочтений пациента в пользу поддержания достаточной социальной активности, АПД целесообразно рассматривать при неадекватной ультрафильтрации и клиренсе низкомолекулярных веществ (особенно пациентам с высоким перитонеальным транспортом), а также при необходимости избежать высокого интраперитонеального давления. АПД может быть хуже ПАПД у пациентов с медленным перитонеальным транспортом, особенно для клиренса низко- и среднемолекулярных веществ [590].*

Поскольку риск потери ОФП может быть в 2-3 раза выше у пациентов, начинающих диализ на АПД по сравнению с ПАПД, последний метод предпочтителен в этой клинической ситуации [591-592].

• Пациентам с ХБП С5Д с существенной ОФП мы рекомендуем в индивидуальном порядке рассмотреть возможность начать лечение ПД в менее интенсивном режиме с целью презервации ОФП, коррекции и профилактики осложнений дисфункции почек, снижения расходов на лечение [426].

#### Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

**Комментарии:** При СКФ, измеренной по клиренсу мочевины ~5-10 мл/мин и/или рСКФ ~6-12 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> с суточным диурезом >600 мл лечение ПД в менее интенсивном, чем стандартный, режиме (инкрементный ПД) следует определять как стратегию, в которой: (1) лечение ПД назначается в объеме менее стандартной «полной дозы» с учетом ОФП; (2) перитонеальный клиренс изначально меньше индивидуального целевого клиренса для пациентов без ОФП, но комбинация перитонеального и почечного клиренса достигает или превышает этот целевой клиренс; (3) увеличение дозы ПД происходит постепенно, по мере снижения почечного клиренса и/или появления симптомов уремии. Ориентировочный режим инкрементного ПД в зависимости от ОФП может быть следующим: при СКФ по клиренсу мочевины >5 мл/мин (или эквиваленты рСКФ-ЕР1, клиренс креатинина (креатинина и мочевины)), ПД начинается с двух обменов в день (ПАПД) или четырех сеансов в неделю (АПД). Затем дозу ПД увеличивают пропорционально снижению СКФ следующим образом: СКФ ~3-5 мл/мин – 3 обмена (ПАПД) или пять сеансов АПД; при СКФ <3(2) мл/мин – стандартная частота обменов/сеансов.

• Пациентам с ХБП С5Д на ПД с существенной ОФП мы рекомендуем лечение БРА для презервации ОФП [217,218,593].

#### Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

**Комментарии:** В целом, ряд МА РКИ демонстрирует, что терапия иАПФ/БРА снижает риск потери ОФП. Этот эффект может быть более выражен у пациентов на ПД.

• Пациентам с ХБП С5Д на ПД с существенной ОФП мы рекомендуем поддерживать ультрафильтрацию в объеме, необходимом для достижения и поддержания эволемии, с целью презервации

ОФП и предотвращения клинически значимой гипергидратации [594-596].

#### Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

**Комментарии:** Связь гиперволемии и гиповолемии с неблагоприятными клиническими исходами, включая пациентов на ПД, очевидна [597], как и необходимость достижения нормального экстрацеллюлярного объема. В частности, это касается ишемического повреждения почек и угасания ОФП – существенного предиктора смертности на ПД [545]. В РКИ и МА РКИ показано, что тактика контроля эволемии стабилизирует ОФП, снижает гипергидратацию и систолическое АД. Применение биоимпеданса лишь несколько улучшает качество контроля волемии в сравнении с клинической диагностикой.

• У пациентов с ХБП С5Д на ПД с анурией мы рекомендуем поддерживать УФ ≥1 л/сутки для предотвращения клинических последствий перегрузки жидкостью [598].

#### Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

**Комментарии:** Суточный объем ультрафильтрации не менее 1 л для больных с анурией определен в европейских рекомендациях по ПД [598]. В проспективном исследовании у пациентов с суточным объемом УФ ниже 750 мл/сут отмечена более высокая смертность после коррекции данных по возрасту, продолжительности лечения ПД, коморбидности и нутриционному статусу [599,600].

Таким образом, пациенты с анурией и ультрафильтрацией <750 мл/сут должны находиться под тщательным наблюдением с учетом потенциальных преимуществ изменения метода ЗПТ в пользу ГД/ГДФ.

• У пациентов с ХБП С5 мы рекомендуем регулярно контролировать диурез и остаточную функцию почек по клиренсу мочевины или креатинина или мочевины и креатинина (не реже чем каждые 6 месяцев) для контроля адекватности и своевременной коррекции режима ПД («Приложение Г», п.5) [601].

#### Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

• У пациентов с ХБП С5, получающих лечение ПД, мы рекомендуем регулярно контролировать функцию перитонеальной мембраны (через 6 недель после начала лечения и, в дальнейшем, по крайней мере, ежегодно или при клинических показаниях) с использованием теста перитоне-

ального равновесия (ТПР) для оценки прогноза и коррекции лечения [590,602].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** Оценка мембранной функции, в частности, скорости переноса растворенного вещества и способности к ультрафильтрации, является фундаментальной для назначения и коррекции режима ПД, а также оценки прогноза: все пациенты на ПД с более высокими показателями перитонеального транспорта имеют более высокие риски смерти, что должно быть учтено при определении параметров лечения. Методологическое описание ТПР представлено в «Приложении Г», п.б.

Первоначально функция перитонеальной мембраны должна быть оценена при завершении «ввода» пациента в лечение ПД, а в дальнейшем – как минимум ежегодно (учитывая неизбежные физиологические и структурные изменения брюшины в процессе лечения ПД) и в ситуациях, предрасполагающих к повреждению брюшины (в первую очередь, перенесенный эпизод диализного перитонита) [603,604].

• У пациентов с ХБП С5Д на ПД мы рекомендуем минимизировать использование растворов для ПД с содержанием глюкозы 3,86%\*\* за счет применения растворов, не содержащих глюкозу или содержащих ее в меньших концентрациях с целью предотвращения гемодинамических и метаболических осложнений, связанных с повышенной нагрузкой организма глюкозой [605, 606].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** Регулярное применение растворов с высоким содержанием глюкозы (3,86%) приводит к повреждению брюшины [607], а также к развитию целого ряда нежелательных системных эффектов: ожирения, дислипидемии, инсулинрезистентности и ухудшения контроля гликемии [608-610].

Состав «стандартных» растворов для ПД\*\* (осмотический агент – глюкоза; буфер – лактат) представлен в «Приложении А3», п.б. Указанные растворы имеют кислую среду (рН ~ 5,4-5,5).

• У пациентов с ХБП С5Д на ПД, которым необходимо увеличение перитонеальной ультрафильтрации для лечения клинически значимой гипергидратации или снижения риска ее развития, мы рекомендуем использовать раствор для ПД с икодекстрином\*\* [611-613].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** Диализные растворы с икодекстрином\*\* увеличивают перитонеальную ультрафильтрацию, уменьшают неконтролируемую перегрузку жидкостью, снижают нагрузку глюкозой. МА 19 РКИ (1693 участника) показал, что на фоне икодекстрина\*\* увеличивается ультрафильтрация (100-318 мл/24 ч) и на 57% снижается риск эпизодов перегрузки жидкостью. Снижение всасывания глюкозы в брюшине при использовании икодекстрина\*\* (в среднем на 41 г/заливку) не было связано с изменениями уровня глюкозы и гликированного гемоглобина). Безопасность и ОФП были одинаковыми в обеих группах. Ранее продемонстрировано и увеличение клиренса низкомолекулярных веществ. Доказательств влияния на риски нефатальных событий и смерти нет. Отмечен только тренд к снижению риска смерти по сравнению с раствором для ПД, содержащим только глюкозу (ОР=0,49; 95% ДИ 0,24-1,00). Раствор для ПД на основе икодекстрина\*\* может быть использован не чаще 1 раза в день.

• У пациентов с ХБП С5Д на ПД с признаками БЭН или высоким риском ее развития мы рекомендуем использование растворов для ПД, содержащих аминокислоты\*\*, для улучшения нутриционного статуса [614-618].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** Ряд РКИ показал, что использование растворов для ПД, содержащих аминокислоты\*\* приводит к улучшению нутриционного статуса за счет увеличения белкового обмена и компенсации трансперитонеальных потерь протеинов и азота. Использование растворов для ПД, содержащих аминокислоты\*\* позволяет снизить глюкозную нагрузку. Раствор может быть использован не чаще 1 раза в день.

• У пациентов с ХБП С5Д на ПД мы рекомендуем использование растворов для ПД с нейтральным рН и с низким содержанием продуктов деградации глюкозы\*\* для поддержания остаточной функции почек и объема мочи [611,619,620].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** Цитируемые МА РКИ позволяют предполагать, что эффективность в отношении ОФП для растворов для ПД с нейтральным рН и с низким содержанием продуктов деградации глюкозы\*\* достигается при длительном при-

менении (>12 месяцев). Ограничения по частоте применения отсутствуют.

- У пациентов с ХБП С5 мы рекомендуем имплантацию катетера для ПД как минимум за 2 недели до начала ПД для снижения риска ранних и отсроченных неблагоприятных клинических событий [601,621].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** Имплантация катетера целесообразна как минимум за 2 недели до начала ПД, что позволяет снизить риск целого ряда осложнений (утечки диализата, грыжи, кровотечения) и увеличивает вероятность оптимальной инициации ЗПТ.

Катетеры для ПД могут быть имплантированы различными способами, выбор зависит от клинических особенностей пациента, принятой практики клиники и опыта врача-хирурга.

Минилапаротомия осуществляется путем миниразреза брюшины и «слепого» проведения катетера в полость малого таза на специальном проводнике. Преимущества: минимальная травма, местная анестезия. Недостатки: отсутствие достаточной визуализации и, соответственно, невозможность ревизии и корректирующего вмешательства (разделение спаек, резекция сальника, фиксация дистального конца катетера в полости малого таза, повреждение внутренних органов).

Лапаротомия. Преимущества: низкий риск перфорации полых органов брюшной полости, достаточная визуализация, возможность ревизии и корректирующих вмешательств, фиксации катетера в полости малого таза. Недостатки: спинальная анестезия, большой разрез, выше риск подтекания диализата при начале ПД в ранние сроки.

Лапароскопия. При помощи минитроакара с использованием перитонеоскопии (лапароскопически). Преимущества: хорошая визуализация, возможность ревизии и корректирующих вмешательств, фиксации катетера в полости малого таза. Недостатки: высокая стоимость оборудования, необходимость специальной подготовки хирурга в перитонеоскопии, наркоз, пневмоперитонеум, большая длительность вмешательства.

- У пациентов с ХБП С5 мы рекомендуем лапароскопическую имплантацию катетера для ПД как метод выбора для снижения случаев миграции и увеличения выживаемости катетера [622,623].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** Согласно МА, лапароскопическая хирургия превосходит традиционную операцию по сокращению миграции катетера и увеличению выживаемости катетера. Лапароскопическую установку катетера для ПД следует рассматривать по выбору при наличии необходимых технологий и оборудования в медицинском учреждении; в случае их отсутствия, следует использовать альтернативные методы.

- У пациентов с ХБП С5Д на ПД мы рекомендуем, чтобы суммарный недельный уровень Kt/V (почечный + перитонеальный) составлял  $\geq 1,7$ , а клиренс креатинина  $>50$  л/нед/ $1,73$  м<sup>2</sup> для достижения необходимой эффективности проводимого лечения [544,624,625].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** В крупном обсервационном исследовании каждое снижение на 0,1 единицы Kt/V в неделю было связано с увеличением риска смерти на 5%, а каждое снижение клиренса креатинина на 5 л/нед/ $1,73$  м<sup>2</sup> было связано с увеличением риска смерти на 7% [625]. Хотя выход из исследования из-за неблагоприятных клинических событий был значительно чаще в контрольных группах, достоверное влияние Kt/V на выживаемость не было подтверждено РКИ [544,624]. Вероятным объяснением является существенный вклад в суммарный клиренс низкомолекулярных веществ при ПД ОФП [546], которая является предиктором неблагоприятных исходов [545]. Вместе с тем, данные других обсервационных исследований позволяют предполагать, что оценка Kt/V имеет значение для прогноза анурических пациентов на ПД [626-629].

Преследование цели достижения Kt/V общепринято в реальной практике лечения пациентов с ХБП С5Д, несмотря на доказательства того, что удаление мочевины не отражает клиренс всех уремических токсинов [630]. Последний остается основой оценки эффективности ПД в реальной практике, поэтому, рабочая группа сочла целесообразным оставить это положение в рекомендациях, несмотря на отсутствие убедительных доказательств в пользу такого подхода «адекватного» диализа. Вместе с тем, рабочая группа подчеркивает, что для улучшения пациент-ориентированных исходов также важны оценка и контроль других клинических индексов, включая ОФП и ее презервацию, симптомы уремии, баланс гидратации и электролитов, нутриционный статус, органную патологию и качество жизни в рамках концепции «оптимального диализа».

Сохранная ОФП ассоциирована с лучшими показателями выживаемости больных на ПД независимо от других факторов, в том числе возраста пациента и коморбидности [544,546,624], поэтому суточный диурез, ОФП (СКФ) должны контролироваться как минимум 1 раз в 6 месяцев.

Основные требования к определению показателей адекватности ПД представлены в «Приложении Г», п.7.

- Мы рекомендуем центрам, использующим в лечении метод ПД, проводить регулярный аудит показателей частоты перитонита и инфекций места выхода, включая изучение спектра возбудителей, тактики лечения и исходов для разработки оптимальных местных протоколов лечения и профилактики [601,631].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** Частота перитонитов не должна превышать 1 эпизода/18 пациенто-месяцев лечения (риск 0,67 в год).

- У пациентов с ХБП С5Д на ПД мы рекомендуем использовать диализные системы, предусматривающие технологию «промывки перед заполнением» с целью уменьшения риска развития диализного перитонита [632-634].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

- У пациентов с ХБП С5Д на ПД мы рекомендуем применение мазей для наружного применения, содержащих в своем составе гентамицин, или мази мупироцина для снижения частоты инфекций места выхода катетера для ПД и развития перитонита [635-639].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** Эффективность регулярных аппликаций мупироцина на место выхода катетера в отношении профилактики инфекции места выхода и диализного перитонита подтверждена в ряде исследований [640,641].

Чрезмерное количество местного мупироцина, наносимое непосредственно на поверхность полиуретанового или силиконового катетера, может вызвать эрозию катетера, о чем должны быть осведомлены пациенты.

Гентамицин, по крайней мере, не менее эффективен в отношении профилактики инфекций, вызванных *Pseudomonas* [636].

- У пациентов с ХБП С5Д на ПД при выявлении у места выхода катетера для ПД отечности, эритемы и гнойного отделяемого, сопровождаю-

щихся болевыми ощущениями, мы рекомендуем начать эмпирическую терапию пероральными антибиотиками, которые будут покрывать *S. aureus* и *P. aeruginosa* до получения результата микробиологического (культурального) исследования гнойного отделяемого на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, для предупреждения прогрессирования инфекции и развития перитонита [642,643].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- У пациентов с ХБП С5Д на ПД с признаками перитонита до получения результатов микробиологического исследования мы рекомендуем проведение антибактериальной терапии (интраперитонеальной и/или внутривенной), одновременно направленной на грамположительные и грамотрицательные бактерии и сопровождаемой профилактической противогрибковой терапией для обеспечения максимальной эффективности лечения [637,644,645].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** Показано, что комбинированная антибактериальная терапия эффективна для начального эмпирического лечения ПД перитонита, что не исключает необходимости микробиологической диагностики и мониторинга профиля инфекционных агентов в каждом диализном центре для выбора локального терапевтического протокола. После получения результатов микробиологического исследования следует продолжить лечение с учетом чувствительности; грамположительные инфекции – 2 недели, грамотрицательные – 3 недели.

Предпочтительный путь введения антибиотиков внутривенный, который по клиническим данным (например, высоком риске развития или очевидной системной воспалительной реакции) следует дополнить внутривенным.

Дозировка многих антибиотиков должна быть скорректирована для пациентов со значительной ОФП. Рекомендуемые дозировки антибиотиков приведены в последних рекомендациях ISPD [643].

Стандартная профилактическая противомикотическая терапия нистатином\*\* или флуконазолом\*\* снижает риск грибкового перитонита на фоне антибактериальной терапии (включая лечение бактериального перитонита).

- У пациентов с ХБП С5Д на ПД мы рекомендуем своевременное удаление катетера для ПД

при рефрактерном к антибактериальной терапии или рецидивирующем перитоните для предупреждения прогрессирования инфекции и развития жизнеугрожающих осложнений [645].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** Удаление катетера для ПД и временный перевод на лечение ГД/ГДФ является существенным фактором успеха лечения при рефрактерном или рецидивирующем перитоните. После полного купирования перитонита некоторым пациентам катетер для ПД может быть повторно установлен, а лечение ПД продолжено.

Рефрактерный перитонит – отсутствие эффекта после 5 дней антибактериальной терапии; рецидивирующий перитонит – в течение 4 недель после завершения терапии предыдущего эпизода перитонита с тем же микроорганизмом или отрицательным посевом (возвратный перитонит – возникает в течение 4 недель после завершения терапии предыдущего эпизода, но с другим микроорганизмом).

- У пациентов с ХБП С5Д на ПД мы рекомендуем немедленное удаление катетера при грибковом перитоните для предупреждения прогрессирования инфекции и развития жизнеугрожающих осложнений [646-648].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии:** В случае грибкового перитонита лечение соответствующим противогрибковым средством должно продолжаться не менее 2 недель после удаления катетера [647, 649, 650].

#### **4. МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ И САНАТОРНО-КУРОРТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ, В ТОМ ЧИСЛЕ ОСНОВАННЫХ НА ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПРИРОДНЫХ ЛЕЧЕБНЫХ ФАКТОРОВ**

- Мы рекомендуем, чтобы врачи-нефрологи в процессе амбулаторного или стационарного наблюдения информировали пациентов с ХБП С3б-С5Д с нарушениями в повседневной деятельности о пользе регулярных аэробных физических нагрузок для улучшения общего здоровья и качества жизни, улучшения состояний мышц и опорно-двигательного аппарата, повышения толерантности к аэробным нагрузкам и стимулировали их к выполнению таких нагрузок (см. комментарии) [208, 651, 652].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** Общая цель реабилитации состоит в том, чтобы предоставить пациентам максимальные возможности для снижения выраженности любых ограничений, налагаемых на их жизнедеятельность вследствие нарушений, вызванных ХБП, исходя из их предпочтений. Клиницисты должны информировать пациентов с ХБП с ограничениями жизнедеятельности о пользе регулярных физических упражнений, поскольку существуют достаточные доказательства того, что регулярные физические упражнения полезны для реабилитации в отношении общего здоровья, снижения выраженности или предупреждения прогрессирования нарушений жизнедеятельности у пациентов с ХБП, включая ХБП С5Д [208]. Представлены данные о значительном благоприятном влиянии регулярных физических упражнений на физическую форму, ходьбу, сердечно-сосудистые параметры (АД и частоту сердечных сокращений), качество жизни, связанное со здоровьем, и некоторые параметры питания у взрослых с ХБП [208]. Физическая активность может положительно влиять на аэробные и функциональные способности, а также на качество жизни всех пациентов с ХБП независимо от стадии болезни [653].

В мультивариантных моделях наблюдательных исследований, скорректированных с учетом демографии, сопутствующих заболеваний и социально-экономических показателей, риск смертности был на 27% ниже среди пациентов с ХБП, выполняющих регулярные упражнения, по сравнению с субъектами, которые выполняли слабую физическую активность [654].

Данных РКИ в отношении сердечно-сосудистых заболеваний пока не представлено.

Главным образом, проблема касается пожилых пациентов с ХБП и пациентов с ХБП С5Д, но не ограничивается ими. Связь между ТПН и функциональными нарушениями хорошо известна [655].

В срезовых исследованиях было установлено, что люди с ТПН имеют более низкую физическую функцию, чем население в целом. Кроме того, пациенты с ТПН, получающие ГД, имеют значительно более низкую толерантность к физической нагрузке, функциональные возможности, выносливость и силу, а также большее мышечное истощение и усталость, чем здоровые субъекты или пациенты с менее тяжелой ХБП, которые еще не нуждаются в ЗПТ [656].

Существуют убедительные доказательства значительных преимуществ регулярных трени-

ровок с физической подготовкой и функциями у пациентов, получающих ЗПТ.

*Целевой объем аэробной физической активности: а) умеренной интенсивности – в течение как минимум 30 минут пять дней в неделю или б) интенсивной – в течение как минимум 20 минут три дня в неделю. По 10-балльной шкале, когда сидение равно 0, а максимально возможная индивидуальная нагрузка равна 10, активность умеренной интенсивности составляет 5 или 6 и вызывает заметное увеличение частоты сердечных сокращений и дыхания. Интенсивность активной деятельности составляет 7 или 8 и вызывает значительное увеличение частоты сердечных сокращений и дыхания. Например, учитывая неоднородность уровней физической подготовки у пожилых людей, для некоторых прогулка средней интенсивности является медленной прогулкой, а для других – быстрой прогулкой [657].*

• Мы рекомендуем, чтобы в процессе оказания амбулаторного или стационарного наблюдения для пациентов с ХБП С3б-С5Д и нарушениями повседневной деятельности был составлен индивидуализированный план мероприятий для поддержания или увеличения физической активности с участием врача по лечебной физкультуре (при необходимости, других специалистов) для определения типа, объема и методики физических упражнений с учетом противопоказаний с общей целью улучшения общего здоровья, состояния мышц и опорно-двигательного аппарата, повышения толерантности к аэробным нагрузкам [208,651,652].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

*Комментарии: Перед началом лечебной физкультуры пациенты должны быть клинически оценены, чтобы определить их пригодность для физической нагрузки и адаптировать индивидуальные предписания к физической нагрузке с помощью тестов на переносимость физической нагрузки и функциональных возможностей.*

*К пациентам с ХБП С3б-С5Д могут быть адаптированы рекомендации и противопоказания для пожилых людей (65 лет и старше) Американского колледжа спортивной медицины и Американской кардиологической ассоциации [657] могут быть адаптированы [658].*

*Абсолютные противопоказания к программам аэробных упражнений и тренировок с отягощениями включают недавно перенесенный инфаркт миокарда, полную АВ-блокаду, острую или стойкую сердечную недостаточность, неста-*

*бильную стенокардию и неконтролируемую гипертонию.*

• Мы рекомендуем, чтобы пациенты с ХБП С3б-С5Д и нарушениями повседневной деятельности получили консультации врача по медицинской реабилитации и других необходимых специалистов с целью разработки индивидуализированного плана реабилитационных мероприятий [659].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

*Комментарии: Помимо абсолютных противопоказаний, конкретные реабилитационные вмешательства должны учитывать разнообразные сопутствующие заболевания, такие как артриты нескольких суставов, саркопения, сердечная недостаточность и неврологические нарушения, которые способствуют ограничениям жизнедеятельности. Индивидуальный подход [660] исходит из предпочтений пациента и учитывает сложную взаимосвязь между многими различными факторами, а не только основным заболеванием. Этот подход может быть особенно эффективным у ослабленных пациентов с ХБП, включая пожилых, которые имеют высокие риски госпитализации, инвалидизации и смерти. Реабилитационный подход должен включать меры по снижению неблагоприятных последствий ХБП. Основным видом физических нагрузок являются занятия аэробикой или упражнения на выносливость. Одним из наиболее важных факторов нарушений повседневной деятельности является потеря мышечной массы. Хотя данные остаются противоречивыми, исследования показали, что аэробные упражнения могут увеличить мышечную массу конечностей у пожилых людей. Правильные реабилитационные вмешательства должны планироваться с учетом функциональных способностей пациентов с ХБП и основываться на междисциплинарных подходах. Междисциплинарная помощь, включающая врача по лечебной физкультуре, врача по медицинской реабилитации, врача-физиотерапевта, врача-гериатра, врача-нефролога и других необходимых специалистов, может быть более эффективной, чем стандартный, ориентированный только на ХБП подход. Привлечение лиц, обладающих знаниями в области ухода за пожилыми людьми (медсестры, социальные работники и специалисты по физиотерапевтическим процедурам), а также использование простых вспомогательных устройств (перевязочные палочки, рожки для обуви с длинной ручкой, губки с длинной ручкой,*

крючки для пуговиц, сиденья для душа и комоды «три в одном») увеличивает вероятность достижения целей реабилитации [659,661-663].

## **5. ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ**

• Мы рекомендуем органам управления здравоохранением рассматривать использование концепции ХБП в практической работе системы национального здравоохранения как важный стратегический подход в целях снижения общей и сердечно-сосудистой смертности, увеличения продолжительности жизни населения, а также снижения расходов на госпитальное лечение осложнений нарушения функции почек и проведение ЗПТ [46,47].

### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** Рекомендация основана на анализе данных национальных систем здравоохранения большинства стран мира (в т.ч. с применением метарегрессионного анализа), показавших, что в мире в 2017 году от ХБП умерло 1,2 миллиона человек, а глобальный уровень смертности всех возрастов от ХБП увеличился на 41,5% в период 1990-2017 гг. В 2017 году было зарегистрировано 697,5 млн. (95% ДИ 649,2-752,0) случаев ХБП всех стадий со средней глобальной распространенностью 9,1% (8,5-9,8%). Дисфункция почек занимает 12-е место среди 79 ведущих факторов риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и туберкулеза на глобальном уровне и 14-е место – по количеству лет, потерянных из-за плохого состояния здоровья, инвалидности или ранней смерти [664].

По этим оценкам в РФ ожидаемое число случаев ХБП в 2017 году составляло 12 832 (11 918-13 878), ассоциированных с ХБП смертей – 11 361 (95% ДИ 11 135-11 621) случаев, DALY – 408 861 (95% ДИ 367 023 – 454 955) или 198 на 100000 населения (95% ДИ 178 – 220) [46].

Таким образом, ХБП оказывает серьезное влияние на состояние здоровья, являясь как прямой причиной глобальной заболеваемости и смертности, так и важным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. ХБП, которую в значительной степени можно предотвратить или контролировать, заслуживает большего внимания в рациональном здравоохранении.

• У лиц с отсутствием признаков дисфункции почек мы рекомендуем проведение первичной

профилактики ХБП, направленной на устранение или минимизацию факторов риска развития ХБП [1,2,73].

### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** Основой первичной профилактики ХБП является прекращение или минимизация воздействия известных факторов риска. Подходы к первичной профилактике ХБП неотделимы от мероприятий по ее скринингу и выявлению факторов риска (см. раздел 1.2). Практической основой первичной профилактики ХБП является диспансерное наблюдение представителей групп риска, разработка индивидуальных медицинских рекомендаций по контролю факторов риска в соответствии с принципами медицины, основанной на доказательствах, и контроль за их выполнением.

• У лиц с отсутствием признаков дисфункции почек и наличием факторов риска развития ХБП мы рекомендуем отказ от табакокурения, контроль или коррекцию избыточной массы тела для первичной профилактики ХБП [9,665-668].

### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

• У лиц без ХБП мы рекомендуем поддержание физической активности для первичной профилактики ХБП [669,670].

### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии:** Известно, что низкая физическая активность ассоциирована со смертностью в популяции. В ряде проспективных популяционных исследований также показана четкая обратная связь между физической активностью, заболеваемостью ХБП и функцией почек.

• Лицам без ХБП мы рекомендуем придерживаться здорового питания для первичной профилактики дисфункции почек [671].

### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** Мета когортных исследований здорового питания и заболеваемости ХБП (18 проспективных когортных исследований с участием 630108 взрослых со средним периодом наблюдения 10,4±7,4 года) показал, что здоровый пищевой рацион (более высокое потребление овощей, фруктов, бобовых, орехов, цельного зерна, рыбы и нежирных молочных продуктов, а также меньшее потребление красного и обработанного мяса, На и подслащенных напитков) связан с уменьшением заболеваемости ХБП и альбуминурией.

- У пациентов с СД для предотвращения диабетического поражения почек мы рекомендуем настойчиво стремиться к достижению целевого уровня гликированного гемоглобина  $\leq 7,0\%$ , максимально индивидуализируя лечение и избегая гипогликемии [17,672,673].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** Доказательная база для рекомендации получена в исследованиях СД 2 типа.

- У пациентов с СД 2 типа с наличием или отсутствием АГ для предотвращения диабетического поражения почек мы рекомендуем проводить терапию препаратами, блокирующими РАС [674].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** МА шести РКИ больных СД 2 типа и отсутствием поражения почек по оценке альбуминурии ( $n=16\ 921$ ) показал, что лечение иАПФ или БРА превосходит плацебо в отношении профилактики развития клинически значимой альбуминурии (ОР 0,84; 95% ДИ 0,79-0,88;  $p < 0,001$ ). Лечение иАПФ или БРА также показало тенденцию к снижению смертности от всех причин ( $p=0,07$ ).

- Мы рекомендуем расценивать всех пациентов с ХБП как имеющих повышенный риск развития ОПП в целях планирования соответствующих мероприятий по первичной профилактике ОПП [150].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** Рекомендация, основанная на крупном МА ( $n=1285045$ ), направлена на то, чтобы врачи всех специальностей при ведении пациентов с ХБП на фоне интеркуррентных заболеваний, или при проведении исследований, лечебных процедур, или необходимой в связи с этим фармакотерапии, сопровождающихся повышенным риском ОПП, осуществляли меры ее первичной профилактики.

- С целью снижения риска развития контраст-индуцированного ОПП у всех пациентов с ХБП, которым необходимо проводить исследования с внутрисосудистым введением йодсодержащих рентгеноконтрастных препаратов, мы рекомендуем применять изоосмолярные или низкоосмолярные рентгеноконтрастные препараты с наилучшим профилем почечной безопасности и проводить превентивное лечение [151-154].

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** Рекомендация основана на нескольких МА РКИ, показавших, что изоосмолярный рентгеноконтрастный препарат йодиксанол, в целом, имеет более низкий риск ОПП и сердечно-сосудистых событий. В этом плане также продемонстрирована гетерогенность низкоосмолярных рентгеноконтрастных препаратов, не все из которых ассоциированы с риском ОПП. Так, показано снижение риска ОПП при сравнении йодиксанола с йогексолом\*\*, но не было различий при сравнении с йопамидолом, йопромилом\*\* или йоверсолом\*\*. Вероятно, йоменпрол\*\*, йопамидол и йоверсол\*\* являются контрастными веществами с профилем безопасности для почек аналогичным йодиксанолу. Следует учитывать, что кроме ХБП, риски ОПП возрастают с увеличением возраста, наличием СД, злокачественных новообразований, сердечной недостаточности, при применении НПВП, гипогидратации.

- С целью снижения риска развития контраст-индуцированного ОПП у пациентов с ХБП С3-С5, которым необходимо проводить исследования с внутрисосудистым введением йодсодержащих рентгеноконтрастных препаратов, мы рекомендуем проводить гидратацию растворами натрия хлорида\*\* 0,9% до и после процедуры, а также назначать высокие дозы ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы [155-161].

#### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** Следует подчеркнуть, что снижение риска ОПП у пациентов с ХБП показано только для более высоких доз ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (#симвастатин\*\*, от 40 до 80 мг; #розувастатин, от 20 до 40 мг; #аторвастатин\*\*, от 40 до 80 мг). Прием препарата следует осуществлять за 2-12 часов до исследования. Эффективность и безопасность приема препаратов подтверждена в цитируемых МА [155-160], а также в отдельных РКИ [675-678]. #Аторвастатин\*\* может быть более эффективнее других препаратов из этой группы.

При контрастных исследованиях по кардиоваскулярным показаниям у пациентов с ХБП могут быть эффективны и другие подходы – использование сосудорасширяющих средств, таких как простагландины, метилксантины и триметазидин, а также управляемая гидратация под контролем конечного диастолического давления левого желудочка у пожилых пациентов ХБП С3-С5 с другими факторами риска [679].

Таблица 26 / Table 26

**Ориентировочная частота обследований пациентов с ХБП в зависимости от ее стадии и альбуминурии**

**Approximate frequency of CKD patient examinations depending on CKD stage and albuminuria level**

Стадия ХБП	Индекс альбуминурии			
	A0, A1	A2	A3	A4
1-2	ежегодно	ежегодно	каждые 6 мес	каждые 3 мес
3а-3б	каждые 6 мес	каждые 6 мес	каждые 3 мес	каждые 3 мес
4 <sup>а,б</sup>	каждые 3 мес	каждые 3 мес	каждые 6 нед	каждые 6 нед
5 <sup>а,б</sup>	каждые 2-4 нед	каждые 2-4 нед	каждые 2-4 нед	каждые 2-4 нед

Примечание. <sup>а</sup> – при необходимости – чаще; <sup>б</sup> – обязательна постановка на учет в диализном центре.

• Мы рекомендуем своевременное обращение к врачу-нефрологу пациентам с ХБП с СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и/или альбуминурией/протеинурией А3-А4, в целях диагностики, определения тактики ведения, улучшения прогноза [434,680,681].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

• Мы рекомендуем регулярное медицинское наблюдение с участием врача-нефролога пациентам с ХБП, частота которого определяется тяжестью ХБП (стадией и градацией альбуминурии) [434].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** Обе рекомендации базируются на нескольких МА обсервационных исследований, которые показали отчетливую связь раннего (своевременного) обращения пациентов с ХБП к врачу-нефрологу и специализированного наблюдения с улучшением пациент-ориентированных исходов и снижением затрат бюджета. Эти данные, позволяющие, оценивать уровень их достоверности, находятся в полном соответствии с результатами наблюдений в реальной клинической практике (см. также табл. 26).

• Мы рекомендуем регулярное наблюдение пациентов с ХБП С3б-С5 врачом-нефрологом с целью своевременной подготовки к ЗПТ, улучшения отдаленных исходов и достижения медико-экономического эффекта [434,682].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** Два последовательно проведенных МА, последний с включением >60000 проспективных наблюдений, убедительно продемонстрировали, что раннее обращение к врачу-нефрологу связано со снижением смертности и госпитализаций за счет адекватной подготовки к проведению диализа.

• Мы рекомендуем определение и регистрацию в медицинской документации текущей стадией

ХБП и градации протеинурии/альбуминурии при каждом визите к врачу-нефрологу или другому специалисту, наблюдающему пациента с ХБП, для оценки темпов прогрессирования болезни и улучшения статистической отчетности [2,73].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** По экспертному мнению, такой подход, позволяет, по мере накопления данных о течении ХБП, более точно оценивать темпы ее прогрессирования и планировать соответствующую коррекцию характера и объема лечебно-диагностических мероприятий, а также прогнозировать потребность в ЗПТ и улучшить статистическую отчетность.

## 6. ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

**Основные показания к экстренной госпитализации в стационар:**

1) ХБП С1-С5 и развитие или подозрение на развитие ОПП (снижение темпов диуреза <0,5 мл/кг/час в течение ≥6 часов или повышение креатинина крови >50% от исходного за 7 дней или повышение креатинина крови на >26 мкмоль/л за 48 часов);

2) быстро прогрессирующее снижение СКФ и/или повышение уровня креатинина крови (на ≥50% в течение 2-6 месяцев);

3) острый нефритический синдром;

4) ХБП С1-С5 и водно-электролитные нарушения и ацидоз (потеря жидкости и гиповолемия, гиперкалиемия, гипокалиемия, гипонатриемия, метаболический ацидоз, декомпенсированный);

5) ХБП С5 с любым из следующих осложнений, требующим экстренной терапии, включая начало диализа: нарушение функций ЦНС; серозиты; декомпенсация метаболического ацидоза; гиперкалиемия; неконтролируемая гипергидратация (анасарка, отек легких) и АГ; тяжелая БЭН;

6) ХБП С1-С5Д и резистентная к амбулаторному лечению АГ (включая гипертензивный криз);

7) впервые выявленное снижение СКФ  $<30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

**Основные показания к выписке пациента из стационара после экстренной госпитализации:**

1) подтвержден или исключен диагноз ОПП при ХБП С1-С5; при подтверждении – установлена этиология ОПП;

2) проведено лечение ОПП при ХБП С1-С5 в полном объеме, завершившееся исходом (регресс, прогрессирование ХБП, ТПН);

3) установлена причина быстро прогрессирующего снижения СКФ и/или повышения уровня креатинина крови (на  $\geq 50\%$  в течение 2-6 месяцев) и проведено лечение, завершившееся исходом (регресс, прогрессирование ХБП, ТПН);

4) подтвержден или отвергнут диагноз острого нефритического синдрома, при подтверждении – установлена его этиология;

5) проведено лечение клинически значимых водно-электролитных нарушений, нарушений кислотно-основного состояния крови: купированы или компенсированы гиповолемия, гиперкалиемия, гипокалиемия, гипонатриемия, метаболический ацидоз, метаболический алкалоз ХБП С1-С4 (консервативными методами или методами диализа);

6) снижено АД, устранены жизнеугрожающие проявления гипертензии и оптимизирована антигипертензивная терапия у пациентов ХБП С1-С5Д;

7) впервые выявленное снижение СКФ  $<30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – проведены диагностика и лечение основных осложнений дисфункции почек, установлена этиология ХБП.

**Основные показания к плановой госпитализации в стационар:**

1) впервые выявленное снижение СКФ до уровня  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>;

2) сочетание протеинурии (А3) и гематурии;

3) впервые выявленный нефротический синдром или сочетание гипоальбуминемии и протеинурии  $>3,5$  г/сутки/1,73 м<sup>2</sup>;

4) необходимость диагностики/дифференциальной диагностики этиологических факторов ХБП с применением биопсии почек или других диагностических исследований, требующих госпитализации;

5) формирование доступа для диализа;

6) ХБП С1-С5Д на фоне беременности;

7) проведение индукционной иммуносупрессивной терапии;

8) подготовка к проведению оперативного лечения у пациента с ХБП по разным показаниям.

**Основные показания к выписке пациента из стационара после плановой госпитализации:**

1) впервые выявленное снижение СКФ до уровня  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – подтвержден или опровергнут диагноз ХБП С3-С5, определена этиология ХБП, проведены лечение и диагностика в соответствии с рекомендациями;

2) сочетание протеинурии (А3) и гематурии – подтвержден или опровергнут диагноз ХБП С3-С5, установлены этиологические факторы протеинурии (А3) и/или гематурии, проведено лечение в соответствии с рекомендациями;

3) впервые выявленный нефротический синдром – установлены причины нефротического синдрома или сочетание гипоальбуминемии и протеинурии  $>3,5$  г/сутки, подтвержден или опровергнут диагноз ХБП, проведено лечение в соответствии с рекомендациями;

4) диагностика этиологических факторов ХБП С1-С5 с применением биопсии почек или других диагностических исследований, требующих госпитализации – установлен этиологический диагноз, проведено лечение в соответствии с рекомендациями;

5) формирование доступа для диализа (АВФ, ССП, катетер для ГД для осуществления долгосрочного сосудистого доступа двупросветный, катетер для ПД) – сформирован доступ для диализа;

6) ХБП С1-С5Д на фоне беременности – подтвержден или опровергнут диагноз ХБП, определен почечный диагноз, проведены лечение и диагностика ХБП в соответствии с рекомендациями;

7) проведение индукционной иммуносупрессивной терапии – проведен цикл или госпитальная фаза иммуносупрессивной терапии, выполнена диагностика и лечение осложнений иммуносупрессивной терапии, осуществлен контроль функционального состояния почек, проведены диагностика и лечение осложнений дисфункции почек (если таковые были выявлены);

8) подготовка к проведению оперативного лечения – осуществлена необходимая диагностика и коррекция осложнений ХБП, влияющих на риски оперативного вмешательства (консервативно или методами диализа).

**Принципы организации амбулаторной помощи:**

Амбулаторное ведение пациентов с ХБП представляет собой важный фактор улучшения прогноза, снижения риска неблагоприятных событий по данным крупных исследований, а так-

же с учетом реальной клинической практики и многолетнего опыта организации амбулаторной помощи пациентам с ХБП в некоторых крупных городах России. Амбулаторная помощь для пациентов с ХБП должна иметь территориальный принцип организации и предпочтительна в виде диспансерного наблюдения. Формами организации амбулаторной помощи могут быть прием врача-нефролога поликлиники или стационара (в городах и регионах с относительно небольшой численностью населения) или организация одного или нескольких специализированных диспансеров в крупных городах и регионах. Для достижения преемственности и максимальной эффективности ведения пациента с ХБП с целью улучшения пациент-ориентированных исходов необходима тесная интеграция амбулаторной и стационарной помощи. На практике амбулаторная служба должна быть тесно связана с основными региональными медицинскими учреждениями местного или федерального подчинения, оказывающими высокоспециализированную помощь по специальности нефрологии. Оптимальной формой является организация амбулаторных нефрологических центров на базе многопрофильных стационаров, клиник высших учебных заведений, специализирующихся в области нефрологии, научно-исследовательских институтов. Такой подход позволяет максимально эффективно использовать локальные ресурсы здравоохранения для достижения клинических целей.

#### **7. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ (В ТОМ ЧИСЛЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ИСХОД ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ)**

На течение и исход ХБП оказывают влияние многочисленные факторы развития и прогрессирования (табл. 17 (см. раздел 3.1)). Мультифакториальный подход к улучшению пациент-ориентированных исходов составляет основу ведения пациентов с ХБП, а подходы к коррекции/модификации факторов риска подробно освещены в настоящих рекомендациях. Вместе с тем, ряд существенных факторов выходил за рамки ХБП и не мог быть детально отражен в данном документе:

- Персистирующая активность патологического процесса, являющегося причиной развития ХБП является центральным фактором, во многих случаях определяющих темпы прогрессирования дисфункции почек, а также ассоциированные риски развития осложнений ХБП, ТПН и необходимости проведения дорогостоящих методов диализа. В данных рекомендациях кратко отражена стратегическая необходимость уточнения этио-

логических факторов ХБП и их контроля. Вместе с тем, детализация подходов к диагностике и лечению частных патологических процессов, приводящих к хроническому повреждению почек, нуждается в подготовке отдельных рекомендаций (запланированы на 2021 г.);

- Патология мочевыделительного тракта, относящаяся к сфере урологии, может иметь существенное значение для усугубления хронического повреждения паренхимы почек, поэтому междисциплинарное ведение пациентов с ХБП с развитием мочевой обструкции, инфекции, оперативным уменьшением объема почек может быть фактором улучшения прогноза;

- Недостаточный метаболический контроль СД имеет существенное значение для развития и прогрессирования ХБП в рамках диабетической болезни почек. Помимо отдельных позиций этого документа, касающихся основных позиций профилактики и лечения дисфункции почек у пациентов с СД, в клинической практике следует использовать детальные клинические рекомендации, подготовленные Российской ассоциацией эндокринологов [233];

- АГ – центральный фактор развития и прогрессирования ХБП, часто сочетающийся с экстраренальной, главным образом, с сердечно-сосудистой патологией в рамках кардио-ренального континуума. Риски неблагоприятных исходов в таких популяциях существенно возрастают, что требует мультидисциплинарного ведения пациентов. Подходы к выбору оптимального лечения для таких случаев детально отражены в рекомендациях, подготовленных Российским кардиологическим обществом [172].

Отдельной клинической проблемой, требующей упоминания в текущем разделе, является взаимосвязь ХБП и ОПП. ХБП является основным фактором риска острого повреждения органа, что делает нередким внезапное снижение функции почек в случаях т.н. «ОПП на ХБП» с ускорением темпов прогрессирования последней. Распространенными клиническими причинами развития ОПП являются нарушения системной и почечной гемодинамики, нефротоксические лекарственные воздействия. Своевременное выявление, устранение/минимизация действия многочисленных факторов риска ОПП у пациентов с хронической дисфункцией почек – важная клиническая стратегия предупреждения ТПН. С другой стороны, перенесенное ОПП резко увеличивает риска развития ХБП и ТПН, что объясняется резидуальным дефектом почек (уменьшением массы нефронов с заместитель-

ным фиброзом) после завершения острой фазы процесса. Подходы к диагностике, профилактике и лечению ОПП детально отражены в соответствующих рекомендациях, проект которых подготовлен Ассоциацией нефрологов и ожидает принятия [638].

Отдельная проблема – сочетание ХБП и беременности, которая имеет многообразные клинические аспекты, требующих эффективного междисциплинарного взаимодействия врачей-нефрологов и врачей-акушеров-гинекологов, и разработки отдельных рекомендаций.

### Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1.	У лиц с факторами риска ХБП не реже 1 раза в 2 года проведена предиктивная диагностика ХБП на основе исследования альбуминурии/протеинурии и расчетной скорости клубочковой фильтрации	A	1
2.	Пациенту с подозрением на ХБП выполнено ультразвуковое исследование почек	A	2
3.	Пациенту с известной ХБП С1-С5 выполнено ультразвуковое исследование почек	A	2
4.	Пациенту с ХБП и подозрением на нарушение проходимости почечных артерий для первичной диагностики выполнено дуплексное сканирование артерий почек или альтернативные исследования в соответствии с рекомендациями	A	1
5.	Пациенту с ХБП С1-С5 при диагностике, связанной с использованием рентгеноконтрастных препаратов проведена профилактика развития острого повреждения почек в соответствии с рекомендациями	A	1
6.	У пациента с факторами риска ХБП выполнены исследования для подтверждения/исключения диагноза: определение расчетной скорости клубочковой фильтрации; количественное исследование альбумина мочи (или белка мочи) в соответствии с рекомендациями	A	1
7.	У пациента с ХБП выполнено определение расчетной скорости клубочковой фильтрации в соответствии с рекомендациями	A	1
8.	У пациента с ХБП выполнено количественное исследование альбумина мочи (или белка мочи) в соответствии с рекомендациями	A	1
9.	У пациента с ХБП определена стадия ХБП в зависимости от значений скорости клубочковой фильтрации (С1-С5) и градация альбуминурии; указан правильный код МКБ-10	A	1
10.	У пациента с ХБП установлена этиологическая причина ХБП и назначено этиотропное лечение при отсутствии противопоказаний	A	1
11.	У пациента с ХБП С3-С5Д проведена клиническая диагностика для выявления системных осложнений дисфункции почек (анемии, артериальной гипертензии, минеральных и костных нарушений, дизэлектrolитемии, метаболических нарушений) и назначено лечение в соответствии с рекомендациями при отсутствии противопоказаний	A	1
12.	Пациенту с ХБП С1-С5Д, имеющему минеральные и костные нарушения и/или факторы риска развития остеопороза, проведено определение минеральной плотности костной ткани методом рентгеноденситометрии	A	2
13.	Пациенту с ХБП С1-С5Д и прогрессирующим гиперпаратиреозом проведено УЗИ паращитовидных желез или альтернативные диагностики	A	2
14.	Пациенту с ХБП С1-С5 со стойкой протеинурией и/или гематурией, а также необъяснимом снижении скорости клубочковой фильтрации выполнена биопсия почки под контролем ультразвукового исследования с патолого-анатомическим исследованием биопсийного материала (при отсутствии противопоказаний)	A	1
15.	У пациента с установленным диагнозом ХБП С1-С5Д выполнена клиническая диагностика изменений сердечно-сосудистой системы – гипертензии, ишемической болезни сердца, коронарной кальцификации и ремоделирования миокарда в соответствии с рекомендациями	A	1
16.	Пациенту с ХБП С1-С5Д с артериальной гипертензией проведено суточное мониторирование артериального давления	A	1
17.	Пациент с ХБП С3б-С5 находится под регулярным наблюдением врача-нефролога	A	2
18.	Пациенту с ХБП С4-С5 сформирован постоянный доступ для диализа	A	2
19.	Пациенту с ХБП даны рекомендации по поддержанию регулярной физической активности	A	1
20.	Пациенту с ХБП С3-С5 проведено лечение ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента или блокаторами рецепторов ангиотензина-II	A	1
21.	Пациенту с ХБП с артериальной гипертензией достигнуто целевое артериальное давление в соответствии с рекомендациями	A (для альбуминурии <A3) / B (для альбуминурии A3)	1

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
22.	Пациенту с ХБП С3-С5 с метаболическим ацидозом назначена пероральная терапия #натрия гидрокарбонатом в соответствии с рекомендациями	A	1
23.	Пациенту с ХБП С1-С5 назначено лечение ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы при отсутствии противопоказаний	A	1
24.	Пациенту с ХБП С3б-С5 даны рекомендации по правильному питанию в соответствии с рекомендациями (потребление протеинов, хлорида натрия)	A	1
25.	Пациенту с ХБП С5 лечение перитонеальным диализом или гемодиализом начато в оптимальных условиях (в плановом порядке, амбулаторно или при плановой госпитализации (не связанной с осложнениями уремии, если последнее применимо к локальной практике), с предшествующим наблюдением врача-нефролога и использованием постоянного диализного доступа)	A	2
26.	У пациента с ХБП С5-С5Д и острым тромбозом артерио-венозной фистулы, сформированной с использованием синтетического протеза, выполнена экстренная тромбэктомия	B	1
27.	У пациента с ХБП С5Д на перитонеальном диализе с существенной остаточной функцией почек достигнута зуволемия на выбранном режиме ультрафильтрации	A	1
28.	У пациента с ХБП С5, получающего лечение перитонеальным диализом, проведена регулярная оценка функции перитонеальной мембраны с использованием теста перитонеального равновесия (через 6 недель после начала лечения и, в дальнейшем, по крайней мере, ежегодно или при клинических показаниях)	A	2
29.	У пациента с ХБП С5Д на перитонеальном диализе для профилактики перитонита использованы диализные системы, предусматривающие технологию «промывки перед заполнением»	A	1
30.	У пациента с ХБП С5Д на перитонеальном диализе достигнута рекомендуемая доза по Kt/V (>1,7) или по клиренсу креатинина (>50 л/нед/1,73 м <sup>2</sup> )	B	2
31.	У пациента с ХБП С5Д на перитонеальном диализе осуществлена профилактика инфекций места выхода катетера препаратами для наружного применения, содержащими в своем составе гентамицин, или мупироцин	A	1
32.	У пациента с ХБП С5Д на перитонеальном диализе с анурией достигнута ультрафильтрация ≥1 л/сутки	C	5
33.	У пациента с ХБП С5Д с отсутствием существенной остаточной функции почек (скорость клубочковой фильтрации по клиренсу мочевины <2 мл/мин или диурез <600 мл/сутки) сеансы гемодиализа проведены не менее 3 раз в неделю с общим эффективным диализным временем не менее 720 минут в неделю	A	2
34.	У пациента с ХБП С5Д с анурией или отсутствием существенной остаточной функции почек (скорость клубочковой фильтрации по клиренсу мочевины <2 мл/мин), получающего гемодиализ 3 раза в неделю, достигнута минимальная эффективная доза каждой процедуры не менее spKt/V ≥1,4 или eKt/V ≥1,2 (при использовании аппаратных методов определения этого показателя)	B	2
35.	У пациента с ХБП С5Д, получающего лечение гемодиализацией в режиме постдилюции, достигнут конвективный объем >23 литров за процедуру	B	1
36.	Пациент с ХБП С5Д получил психологическую, социальную и образовательную поддержку в соответствии с рекомендациями	A	1
37.	Пациент с ХБП С5Д с остаточной функцией почек назначено лечение ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента или блокаторами рецепторов ангиотензина-II в отсутствие противопоказаний	A	1
38.	Пациенту с ХБП С5Д рекомендовано выполнение регулярных аэробных и смешанных физических упражнений при отсутствии противопоказаний в соответствии с рекомендациями	A	1

*Приложения к тексту Клинических рекомендаций доступны на сайте журнала.*

#### Конфликт интересов:

У трех членов рабочей группы (Гуревич К.Я., Ильин А.П., Шило В.Ю.) присутствовал потенциальный конфликт интересов, поскольку они работают в медицинских организациях частной формы собственности. У остальных членов рабочей группы при разработке настоящих клинических рекомендаций не воз-

никло конфликта интересов, а именно персональной заинтересованности в получении лично либо через представителя компании материальной выгоды или иного преимущества, которое повлияло бы или могло повлиять на надлежащее исполнение ими профессиональных обязанностей.

Поступила в редакцию: 01.07.2021

Принята в печать: 30.07.2021

Article received: 01.07.2021

Accepted for publication: 30.07.2021

© М.З. Гасанов, М.Г. Панченко, М.М. Батюшин, Р.Р. Гареев, А.А. Перфильева, 2021  
УДК 616.61-036.12 +616.74-007.23]-06 : 616.89-008.19

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-5-83-91

*М.З. Гасанов<sup>1,\*</sup>, М.Г. Панченко<sup>2</sup>, М.М. Батюшин<sup>1</sup>, Р.Р. Гареев<sup>2</sup>,  
А.А. Перфильева<sup>2</sup>*

## ОСОБЕННОСТИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С САРКОПИЕЙ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК ЗА–5Д СТАДИЙ: БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИНТАЗЫ ОКСИДА АЗОТА

<sup>1</sup> Кафедра внутренних болезней №1, Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону, Россия; <sup>2</sup> отделение диализа, Ростовская клиническая больница «ЮОМЦ ФМБА», г. Ростов-на-Дону, Россия

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ:** комплексная оценка частоты, выраженности и состава когнитивных нарушений (КН) у пациентов с ХБП ЗА–5Д стадий, а также изучение взаимосвязи уровней эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) с этими нарушениями. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ:** в исследование были включены 80 пациентов с ХБП в возрасте от 26 до 79 лет (средний возраст  $58,9 \pm 1,4$  года), среди них 43 женщины (средний возраст  $60,1 \pm 1,9$  года) и 37 мужчин (средний возраст  $57,4 \pm 2,3$  года). Все пациенты были разделены на 2 группы: в 1-ю группу (додиализную) вошли 40 пациентов (28 женщин и 12 мужчин) с ХБП ЗА–5 (средний возраст  $59,9 \pm 2,1$  года), во 2-ю группу (диализную) были включены 40 пациентов (18 женщин и 22 мужчины) с ХБП 5Д (средний возраст  $58,1 \pm 2,1$  года). Саркопению верифицировали по критериям Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых людей (EWGSOP). Наличие и выраженность КН определяли с помощью краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) и Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA). Для выявления эндотелиальной дисфункции всем пациентам была проведена проба с эндотелийзависимой вазодилатацией плечевой артерии, а также определение уровня eNOS (ELISA Kit, США) в сыворотке крови. **РЕЗУЛЬТАТЫ:** распространенность саркопении в 1-й группе составила 12,5 %, а во 2-й группе 42,5 %. Средний возраст пациентов, имеющих саркопению, составил  $66,1 \pm 2,1$  года. Распространенность КН по шкале MoCA в общей когорте составила 70 %, при этом, в 1-й группе – 67,5 %, во 2-й – 72,5 %, в подгруппе с саркопенией – 76,2 %. КН, определяемые по шкале MMSE, в среднем были у 67,5 % обследованных, причем количественно распространенность в группах была идентичной, однако, качественный состав КН при сравнительном анализе отличался по выраженности проявлений. При сравнительной оценке распространенности КН (по шкале MMSE) у пациентов, имеющих саркопению, было установлено, что этот показатель был значительно выше, чем в подгруппе без саркопении, и составил 90,5 и 59,3 % соответственно. У пациентов с саркопенией уровень eNOS был ниже средних значений по сравнению с общей выборкой, пациентами 1-й группы и подгруппы без саркопении ( $0,75 \pm 0,1$ ,  $0,88 \pm 0,1$ ,  $1 \pm 0,1$  и  $0,92 \pm 0,2$  нг/мл соответственно ( $p=0,02$ )). По результатам пробы с эндотелийзависимой вазодилатацией распространенность эндотелиальной дисфункции в общей когорте пациентов составила 48,8 % (в 1-й группе – 27,5 %, а во 2-й группе – 70 %,  $p=0,001$ ), в подгруппе пациентов с саркопенией – 57,1 %. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** обнаружена высокая распространенность КН у пациентов с ХБП. Прогрессирование ХБП ассоциировано с формированием эндотелиальной дисфункции и развитием КН. Последние значительно нарушают качество и продолжительность жизни больных в обсуждаемой группе. Основным механизмом их развития является нарастающая эндотелиальная дисфункция, а eNOS играет ключевую роль в этом процессе. Саркопения связана с повышенным риском КН независимо от исследуемой популяции и критериев диагностики саркопении и играет важное прогностическое значение.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, когнитивные нарушения, эндотелиальная синтаза оксида азота, эндотелиальная дисфункция, тест 6-минутной ходьбы

*M.Z. Gasanov<sup>1,\*</sup>, M.G. Panchenko<sup>2</sup>, M.M. Batyushin<sup>1</sup>, R.R. Gareev<sup>2</sup>,  
A.A. Perfilieva<sup>2</sup>*

## FEATURES OF COGNITIVE IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE STAGES 3A-5D: BIOLOGICAL VALUE OF ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE SYNTHASE

<sup>1</sup> Department of Internal Medicine №1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <sup>2</sup> Dialysis Unit, Rostov Clinical Hospital «SRMC FMBA», Rostov-on-Don, Russia

### Контактная информация:

\*Гасанов М.З. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. «Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования» Минздрава России, кафедра внутренних болезней №1. Тел.: +7(988)9473750, E-mail: mitkhat@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5856-0404.

### Corresponding author:

\*Gasanov M.Z. 344022, Russia, Rostov-on-Don, 29 Nakhichevansky Ln, Rostov State Medical University, Internal Medicine Department #1, Phone: +7(988)9473750. E-mail: mitkhat@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5856-0404.

## ABSTRACT

**THE AIM:** a comprehensive assessment of the frequency, severity, and composition of cognitive impairments (CI) in patients with CKD stages 3A-5D, as well as to study the relationship between the levels of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and these impairments. **PATIENTS AND METHODS:** The study included 80 patients with CKD aged 26 to 79 years (mean age 58.9 ± 1.4 years), among them 43 women (mean age 60.1 ± 1.9 years) and 37 men (mean age 57.4 ± 2.3 years). All patients were divided into 2 groups: group 1 (pre-dialysis) included 40 patients (28 women and 12 men) with CKD 3A-5 (mean age 59.9 ± 2.1 years), group 2 (on dialysis) included 40 patients (18 women and 22 men) with CKD 5D (mean age 58.1 ± 2.1 years). Sarcopenia was verified according to the criteria of the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP). The presence and severity of CI were determined using the short mental status assessment scale (MMSE) and the Montreal cognitive assessment test (MoCA). To identify endothelial dysfunction, all patients underwent a test with endothelium-dependent vasodilation of the brachial artery, as well as determination of the level of eNOS (ELISA Kit, USA) in serum. **RESULTS:** The prevalence of sarcopenia in the 1st group was 12.5%, and in the 2nd group, 42.5%. The average age of patients with sarcopenia was 66.1 ± 2.1 years. The prevalence of CI according to the MoCA scale in the general cohort was 70%, while in the 1st group – 67.5%, in the second – 72.5%, in the subgroup with sarcopenia – 76.2%. CIs, determined by the MMSE scale, were on average in 67.5% of the surveyed, and the quantitative prevalence in the groups was identical, however, the qualitative composition of CIs in the comparative analysis differed in the severity of manifestations. In a comparative assessment of the prevalence of CI (according to the MMSE scale) in patients with sarcopenia, it was found that this indicator was significantly higher than in the subgroup without sarcopenia and amounted to 90.5% and 59.3%, respectively. In patients with sarcopenia, the level of eNOS was lower than the mean values compared with the general sample, patients of the 1st group and the subgroup without sarcopenia (0.75 ± 0.1 ng / ml, 0.88 ± 0.1 ng / ml, 1 ± 0.1 ng / ml and 0.92 ± 0.2 ng / ml, respectively (p = 0.02)). According to the results of the test with endothelium-dependent vasodilation, the prevalence of endothelial dysfunction in the total cohort of patients was 48.8% (in the 1st group – 27.5%, and in the 2nd group – 70% (p = 0.001)), in the subgroup of patients with sarcopenia – 57.1%. **CONCLUSION:** A high prevalence of CI was found in patients with CKD. The progression of CKD is associated with the formation of endothelial dysfunction and the development of CI. The latter significantly impairs the quality and life expectancy of patients. The main mechanism of their development is increasing endothelial dysfunction, and eNOS plays a key role in this process. Sarcopenia is associated with an increased risk of CI, regardless of the studied population and the criteria for the diagnosis of sarcopenia, and plays an important prognostic value.

**Keywords:** chronic kidney disease, cognitive impairment, endothelial nitric oxide synthase, endothelial dysfunction, 6-minute walk test

Для цитирования: Гасанов М.З., Панченко М.Г., Батюшин М.М., Гареев Р.Р., Перфильева А.А. Особенности когнитивных нарушений у больных с саркопенией на фоне хронической болезни почек 3А-5Д стадий: биологическое значение эндотелиальной синтазы оксида азота. *Нефрология* 2021;25(5):83-91. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-5-83-91

For citation: Gasanov M.Z., Panchenko M.G., Batyushin M.M., Gareev R.R., Perfilieva A.A. Features of cognitive impairment in patients with chronic kidney disease stages 3A-5D: biological value of endothelial nitric oxide synthase. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(5):83-91. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2021-25-5-83-91

## ВВЕДЕНИЕ

Хроническая болезнь почек (ХБП) является наднозологическим понятием и базируется на единстве основных патогенетических механизмов развития и прогрессирования патологического процесса в почечной ткани. Ключевая роль в этом процессе отводится «неиммунным» звеньям патогенеза [1]. Вместе с тем, ХБП относится к хронической неинфекционной патологии, которая в последние десятилетия носит эпидемический характер распространения [2]. Это связано, прежде всего, с ростом распространенности сахарного диабета [3] и артериальной гипертензии [4], как основных причин развития этого патологического состояния. По данным Р.К. Li et. al. (2020), в популяции насчитывается около 850 млн пациентов, страдающих ХБП [5]. В то же время, по результатам крупного мета-анализа 100 эпидемиологических исследований с общей численностью респондентов 6 908 440 было продемонстрировано, что этот показатель в популяции составляет 13,4% (11,7; 15,1%) [6].

Наличие у пациента ХБП ассоциировано с риском развития метаболических нарушений, таких как уремия, гиперурикемия, гиперфосфатемия, гиперкальциемия, оксидативный стресс, системное воспаление и др. [7]. Вместе с тем, обсуждаемые изменения, наряду с альбуминурией, являются известными факторами риска формирования не только белково-энергетической недостаточности, саркопении и эндотелиальной дисфункции, но и когнитивных нарушений (КН) [8, 9].

Когнитивные функции головного мозга обеспечивают беспрепятственное познание мира, постоянный анализ информации, получаемой, в том числе, от органов чувств, формирование мыслей и суждений. На фоне соматической патологии они характеризуются неспецифичным поражением головного мозга, проявляющимся нарушениями в сфере восприятия, памяти, способности приобретать и сохранять двигательные навыки, речи, мышления и др.

Когнитивная недостаточность (КН) негативно сказывается на качестве жизни пациентов, их

эмоциональном фоне, функциональных возможностях, способностях к самообслуживанию, независимости, комплаентности и др. [10–12]. Наряду с обозначенными проблемами, развитие КН в изучаемой группе больных ассоциировано с большей частотой и продолжительностью госпитализаций, повышением более чем вдвое риска смерти и, как следствие, увеличением социального и экономического бремени ХБП [13].

КН у пациентов с ХБП в старшей возрастной группе по разным данным встречаются в 20–50% случаев. Этот показатель обладает широкой вариабельностью по выраженности нарушений и достигает 70% на поздних стадиях заболевания [14, 15], особенно в группе больных, получающих лечение программным гемодиализом [16]. Очевидно, что выраженность когнитивных нарушений зависит от стадии ХБП и наличия сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний [17].

Стоит отметить, что прогрессирование ХБП ассоциировано с нарушением метаболизма мышечной ткани, усилением катаболических процессов и развитием саркопении [18, 19]. По данным Тао-Chun Peng et al. (2020), саркопения повышает распространенность КН независимо от изучаемой популяции или когорты пациентов [20].

Известно, что в этой клинической ситуации пожилой возраст и ожирение являются неблагоприятными предикторами КН, однако, механизмы, связывающие эти патологические процессы, до конца не изучены, что является научной проблемой.

Патофизиология КН у пациентов с ХБП носит мультифакторный характер. Помимо традиционных факторов риска (пожилой возраст, артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия), выделяют группу факторов, связанных с патологией почек (уремия, анемия и др.), процедурой гемодиализа (артериальная гипотензия, гипоперфузия сосудов головного мозга, применение гепарина) и другие (депрессия, диссомния, полипрагмазия) [21].

Вместе с тем, ключевым звеном в патогенезе КН, по всей видимости, является эндотелиальная дисфункция (ЭД), причины формирования которой связаны с содружественным действием уремической интоксикации, системного воспаления, оксидативного стресса, гиперфосфатемии и других стимулов, вклад которых увеличивается с прогрессированием ХБП [22, 24].

Одной из наиболее активных биологических молекул, рассматриваемых в качестве маркеров ЭД, считается эндотелиальная синтаза оксида азота (eNOS), выработка которой в значительной

степени чувствительна к воздействию различных веществ, особенно накапливаемых при нарушении функции почек в крови пациентов с ХБП [24].

Низкая биодоступность оксида азота (NO) является характерным признаком при ХБП, встречается у большинства пациентов на поздних стадиях патологического процесса и играет центральную роль в формировании гемодинамических нарушений.

Однако сравнительная оценка активности этого маркера в крови пациентов с ХБП 3А–5Д, наряду с применением инструментальных методов исследования, для верификации ЭД и КН в обсуждаемой группе не проводилось, что представляет исследовательский интерес. Мы полагаем, что уровень eNOS коррелирует с выраженностью ЭД у пациентов с ХБП и может быть использован в комплексной оценке не только выраженности КН, но и прогноза основного заболевания.

Целью настоящей работы явилась комплексная оценка распространенности, выраженности и структуры КН у пациентов с ХБП 3А–5Д стадий, а также изучение взаимосвязи уровней eNOS с этими нарушениями.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 80 пациентов с ХБП в возрасте от 26 до 79 лет (средний возраст  $58,9 \pm 1,4$  года), среди них 43 женщины (средний возраст  $60,1 \pm 1,9$  года) и 37 мужчин (средний возраст  $57,4 \pm 2,3$  года). Все пациенты были разделены на 2 группы: в 1-ю группу (додиализную) вошли 40 пациентов (28 женщин и 12 мужчин) с ХБП 3А–5 стадий (средний возраст  $59,9 \pm 2,1$  года), во 2-ю группу (диализную) были включены 40 пациентов (18 женщин и 22 мужчины) с ХБП 5Д стадий (средний возраст  $58,1 \pm 2,1$  года).

Распространенность артериальной гипертензии в общей когорте больных была 87,5% (в 1-й группе – 85%: 2 стадии – 47,5%, 3 стадии – 40%, во 2-й группе 90%: 1 стадии – 5%, 2 стадии – 42,5%, 3 ст. – 47,5%). В подгруппе пациентов с саркопенией этот показатель составил 90,5% (1 стадии – 9,5%, 2 стадии – 47,6%, 3 стадии – 33,4%).

Всем больным проводили нейропсихологическое тестирование для выявления и оценки выраженности КН с использованием краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-mental state examination – MMSE) и Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (МОСА), валидизированных для этих целей. С помощью MMSE проводили исследование функции гнозиса, праксиса, речи, слухоречевой памяти, внимания, сче-

та, зрительно-пространственных функций, а применение МОСА позволило оценить внимание и концентрацию, исполнительные функции, память, речь, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и ориентацию пациента в пространстве, времени и собственной личности.

С целью верификации эндотелиальной дисфункции и оценки ее выраженности всем пациентам была проведена проба с эндотелийзависимой вазодилатацией плечевой артерии на фоне реактивной гиперемии (метод разработан Е.М. Шиловым, Н.Л. Козловской, С.Ю. Сериковой в 2008 году): измеряли диаметр плечевой артерии в покое, затем производили компрессию плечевой артерии в течение 5 мин с помощью манжеты сфигмоманометра, в которой создавали давление, не менее чем на 50 мм рт. ст. превышающее систолическое артериальное давление пациента. Сразу после снятия манжеты, а затем через 30 и 60 с измеряли диаметр плечевой артерии и линейную скорость кровотока (ЛСК) в ней с применением УЗИ-аппарата («Toshiba Aplio 300», Япония). В норме просвет плечевой артерии расширяется не менее чем на 10% в результате проведения пробы. Меньшая степень расширения сосуда свидетельствует о наличии эндотелиальной дисфункции.

Диагностику саркопении проводили согласно критериям Европейской рабочей группой по саркопении у пожилых людей (EWGSOP), включающей опросник SARC-F, кистевую динамометрию (КДМ), тест 6-минутной ходьбы (Т6МХ) и биоимпедансометрию. С целью дополнительной оценки мышечной силы (нижних конечностей) выполняли пробу с поднятием ноги. Суть методики заключалась в удержании в положении лежа на спине ноги в разогнутом состоянии под углом 30 градусов. За норму принималось время удержания не менее 60 с.

Определяли уровень eNOS (лабораторный набор «Human eNOS ELISA Kit», США) в сыворотке крови с использованием открытого иммуноферментного анализа (аппарат «Luminex MAGPIX», США).

Статистический анализ данных проводили с помощью программ «Statistica 10.0» («StatSoft, Inc.», США) и R 3,6 («R Foundation for Statistical Computing», Австрия). Определение достоверности различий между качественными показателями проводили с помощью непараметрического критерия  $\chi^2$ , между количественными показателями в группах – с помощью критерия Манна-Уитни. Сравнение значений до и после проводили с помощью критерия Вилкоксона для связанных вы-

борок. Корреляционный анализ проводили с помощью критерия Спирмена, при этом сила связи определялась по шкале Чеддока. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Диагностику саркопении проводили по опроснику SARC-F. Среднее число баллов составило  $1,85 \pm 1,9$  и  $2,85 \pm 2,3$  в 1-й и 2-й группах соответственно и имело статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ). Мышечная сила, определенная с помощью КДМ на обеих руках пациентов, была достоверно выше в 1-й группе, чем во 2-й ( $29,7 \pm 11$ ;  $26,4 \pm 12,1$ ,  $p < 0,05$  и  $27,7 \pm 10,2$ ;  $24,9 \pm 11,4$ ,  $p < 0,05$ ), проба с поднятием правой и левой ног также выявила различия в 1-й группе по сравнению со 2-й ( $46,4 \pm 18,6$ ;  $43,9 \pm 16,2$ ,  $p < 0,05$  и  $45,6 \pm 18,6$ ;  $42,8 \pm 16,2$ ,  $p < 0,05$ ). Результаты Т6МХ для оценки мышечной производительности продемонстрировали статистически значимые различия в двух группах: расстояние, пройденное пациентами 1-й группы за 6 мин, превышало таковое во 2-й группе ( $360,2 \pm 75,6$ ;  $224 \pm 102,7$ ,  $p < 0,05$ ). Таким образом, распространенность саркопении в 1-й группе составила 12,5%, а во 2-й группе – 42,5%. Средний возраст пациентов, имеющих саркопению, составил  $66,1 \pm 2,1$  года.

По шкале МОСА средний балл составил  $21,9 \pm 0,6$ , причем в 1-й группе –  $22,4 \pm 0,8$ , во 2-й –  $21,4 \pm 0,9$ . Наличие когнитивной дисфункции устанавливали при числе баллов менее 26. Ее распространенность составила в 1-й группе 67,5%, а во 2-й – 72,5%. Распространенность КН у пациентов 2-й группы была достоверно выше, чем в 1-й группе ( $p < 0,05$ ).

В подгруппе пациентов с саркопенией распространенность КН (по данным МОСА) была выше как среднего показателя в общей когорте, так и показателей обеих групп, и составила 76,2% среди всех пациентов, участвовавших в исследовании. Вместе с тем, этот показатель в подгруппе без саркопении составил 67,7%.

По шкале MMSE средний балл составил  $25,1 \pm 0,5$ , причем в 1-й группе –  $26,1 \pm 0,5$ , а во 2-й группе –  $24,1 \pm 0,8$ . Наличие КН определяли при общем количестве баллов менее 28. В среднем у 67,5% обследованных определялись КН по этой шкале, причем распространенность в группах была идентичной, однако, качественный состав КН при сравнительном анализе отличался по выраженности проявлений. Так, в 1-й группе предментные КН встречались в 50% случаев, демен-

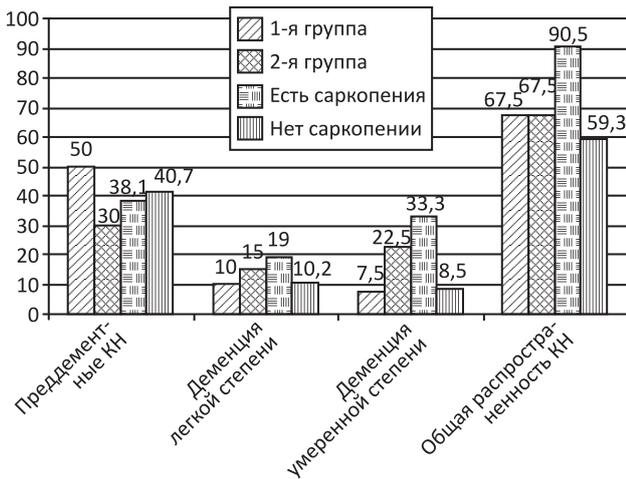


Рисунок 1. Распространенность когнитивных нарушений и их качественный состав у пациентов 1-й и 2-й группы, а также в подгруппах с саркопенией и без саркопии (%).  
 Figure 1. The prevalence of cognitive impairments and their qualitative composition in patients of 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> groups, as well as in subgroups with and without sarcopenia (%).

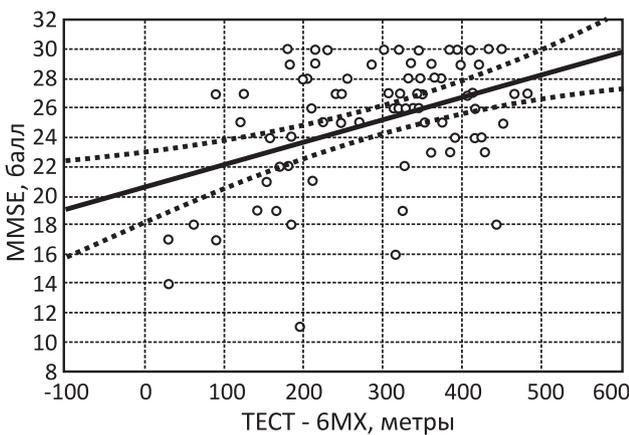


Рисунок 2. Корреляционная зависимость результата оценки по шкале MMSE от результата Т6МХ в общей когорте пациентов.  
 Figure 2. Correlation dependence of the MMSE score on the 6MWT score in the general cohort of patients.

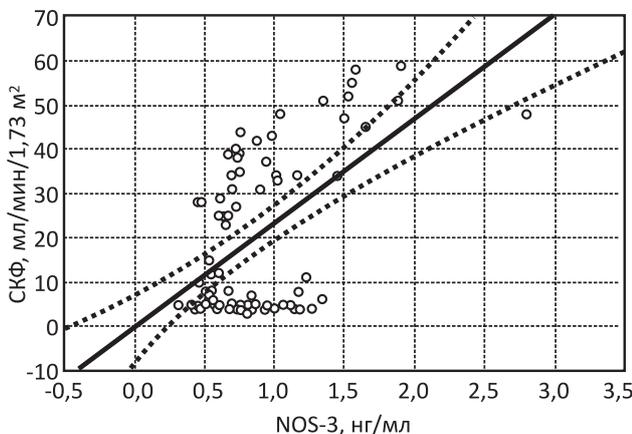


Рисунок 3. Корреляционная зависимость уровня eNOS от СКФ в общей когорте пациентов.  
 Figure 3. Correlation dependence of eNOS level on GFR in the general cohort of patients.

ция легкой степени – в 10%, деменция умеренной степени – в 7,5%, тяжелые дементные нарушения не встречались. Во 2-й группе КН распределились следующим образом: преддементные КН наблюдались у 30% пациентов, деменция легкой степени – у 15%, деменция умеренной степени – у 22,5%, тяжелая деменция также не встречалась.

При сравнительной оценке распространенности КН (по шкале MMSE) у пациентов, имеющих саркопению, было установлено, что этот показатель был значительно выше, чем в подгруппе без сопутствующей саркопии, и составил 90,5 и 59,3% соответственно. При этом, в подгруппе с саркопенией преддементные КН наблюдались у 38,1% пациентов, деменция легкой степени – у 19%, деменция умеренной степени – у 33,3%, тяжелая деменция выявлена не была (рис. 1).

Поиск корреляционных связей между результатами нейропсихических тестов и возрастом не выявил зависимости с MOCA ( $R_s=0,03$ ) и MMSE ( $R_s=0,1$ ).

При проведении корреляционного анализа показателей саркопии с результатами нейропсихических тестов была обнаружена слабая положительная корреляционная связь между расстоянием, пройденным пациентами за 6 мин (Т6МХ), и набранными баллами по опроснику MOCA ( $R_s=0,2$ ), а также умеренная положительная корреляционная связь между Т6МХ и полученными баллами по MMSE ( $R_s=0,4$ ) (рис. 2).

Также были обнаружены умеренные положительные корреляционные связи между результатами MOCA с кистевой динамометрией ( $R_s=0,25$ ) и пробой с поднятием ноги ( $R_s=0,28$ ). Вместе с тем, зависимости результатов КДМ и MMSE установлено не было, однако, наблюдалась более выраженная связь пробы с поднятием ноги и баллов, полученных по шкале MMSE ( $R_s=0,38$ ).

Скорость клубочковой фильтрации не коррелировала с показателями по MOCA ( $R_s=0,13$ ), но была получена умеренная положительная корреляционная связь СКФ и результатов по MMSE ( $R_s=0,26$ ).

Средний уровень eNOS в общей когорте пациентов составил  $0,88 \pm 0,1$  нг/мл, при этом у пациентов 1-й группы уровень eNOS был достоверно выше, чем во 2-й группе ( $p < 0,05$ ), и составил  $1 \pm 0,1$  [0,46; 2,79] и  $0,76 \pm 0,1$  [0,31; 1,34] нг/мл соответственно.

По t-критерию Стьюдента у пациентов с саркопенией этот показатель ( $0,75 \pm 0,1$  нг/мл) был ниже средних значений по сравнению с общей выборкой ( $0,88 \pm 0,1$  нг/мл), пациентами 1-й груп-

Таблица 1 / Table 1

**Корреляционные взаимосвязи уровня eNOS и показателей, отражающих выраженность КН, определяющих саркопению и некоторых лабораторных показателей**

**Correlation between the level of eNOS and indicators reflecting the severity of CI, determining sarcopenia and some laboratory parameters**

Показатель	1-я группа	2-я группа	p
	Rs	Rs	
МОСА, балл	0,2	-0,2	НД*
MMSE, балл	<b>0,28</b>	<b>-0,24</b>	0,04
SARC-F, балл	-0,1	-0,1	0,04
Т6МХ, м	-0,03	-0,12	<0,01
КДМ, кг	0,12	0,1	НД
Проба с поднятием ноги, с	0,1	-0,15	НД
pH	0,12	<b>0,33</b>	<0,01
Креатинин	<b>-0,49</b>	-0,02	<0,01
Мочевина	<b>-0,58</b>	<b>-0,45</b>	<0,01
АпГар, ммоль/л	<b>-0,25</b>	0,04	<0,01
Фосфор	-0,15	<b>-0,26</b>	<0,01
Глюкоза	0,01	<b>-0,25</b>	НД
СКФ	<b>0,75</b>	0,08	<0,01

НД\* – достоверности нет.

пы ( $1 \pm 0,1$  нг/мл) и подгруппы без саркопении ( $0,92 \pm 0,2$  нг/мл),  $p=0,02$ .

Корреляционный анализ позволил выявить некоторые взаимосвязи уровня eNOS и показателей нейропсихических тестов, а также результатов КДМ, Т6МХ и др. (табл. 1).

Полученные данные демонстрируют вклад уремической интоксикации, метаболического ацидоза, оксидативного стресса и нарушения экскреторной функции почек в снижение уровня eNOS, а также в развитие эндотелиальной дисфункции. Прогрессирование ХБП в значительной степени влияет на уровни такого мощного вазодилатора, как оксид азота, выработка которого напрямую зависит от уровня eNOS. Была установлена сильная положительная корреляционная связь ( $R_s=0,75$ ,  $p<0,05$ ) этого показателя в 1-й группе (рис. 3).

Результаты, полученные по шкале MMSE, оказались более чувствительны к изменениям уровня

eNOS, что может быть использовано в построении прогностической модели вероятности развития КН у пациентов с ХБП на разных стадиях.

Вместе с тем, уровень eNOS не имел корреляционных взаимосвязей с тестами, необходимыми для верификации саркопении.

Анализ данных, полученных после проведения пробы с эндотелийзависимой вазодилатацией, позволил выявить значимые межгрупповые различия в диаметре плечевой артерии в систолу и линейной скорости кровотока в систолу с помощью критерия Вилкоксона до и после ее проведения (табл. 2).

Нами было установлено, что средний прирост ЛСК в систолу по плечевой артерии составил  $25,9 \pm 2,9\%$  (в 1-й группе –  $30,6 \pm 3,8\%$ , во 2-й группе –  $21,1 \pm 4,2\%$ ,  $p=0,09$ ). Вместе с тем, средний прирост диаметра плечевой артерии, используемый в качестве критерия верификации эндотелиальной дисфункции, составил  $10,2 \pm 1,1\%$  (в 1-й группе  $13,9 \pm 1,6\%$ , а во 2-й группе –  $7,1 \pm 1,4\%$ ,  $p=0,002$ ). Таким образом, по результатам пробы распространенность эндотелиальной дисфункции в общей когорте пациентов составила  $48,8\%$  (в 1-й группе –  $27,5\%$ , а во 2-й группе –  $70\%$ ,  $p=0,001$ ).

При оценке обсуждаемых показателей в группе пациентов с саркопенией было установлено, что прирост ЛСК в систолу по плечевой артерии составил  $16,8 \pm 5,9\%$ , в то время как при отсутствии саркопении этот показатель был  $29,1 \pm 3,2\%$  ( $p=0,06$ ). Прирост диаметра плечевой артерии в подгруппе пациентов с саркопенией был  $7,8 \pm 1,7\%$ , без саркопении –  $11,4 \pm 1,4\%$ .

Таким образом, распространенность эндотелиальной дисфункции по результатам пробы с эндотелийзависимой вазодилатацией в подгруппе пациентов с саркопенией составила  $57,1\%$ .

Проведенный корреляционный анализ результатов пробы с эндотелийзависимой вазодилатацией не выявил взаимосвязей с: приростом ЛСК по плечевой артерии в систолу и по MMSE ( $R_s=0,24$ ); приростом диаметра плечевой артерии и по MMSE ( $R_s=0,2$ ); приростом ЛСК по плече-

Таблица 2 / Table 2

**Результаты пробы с эндотелийзависимой вазодилатацией**  
**Results of the test with endothelium-dependent vasodilation**

Показатель	1-я группа			2-я группа		
	До пробы	После пробы	p	До пробы	После пробы	p
Диаметр плечевой артерии в систолу, мм	$4,22 \pm 0,12$ [3,2; 6,9]	$4,78 \pm 0,13$ [3,5; 6,8]	<0,001	$4,58 \pm 0,12$ [3,1; 6,2]	$4,88 \pm 0,13$ [3,1; 6,2]	<0,001
Линейная скорость кровотока в систолу, см/с	$77,7 \pm 2,6$ [47; 128]	$100,6 \pm 3,7$ [40; 147]	<0,001	$64,9 \pm 2,9$ [40; 120]	$77,9 \pm 4,2$ [43; 157]	<0,001

вой артерии в систолу и по МОСА ( $R_s=0,01$ ); приростом диаметра плечевой артерии и по МОСА ( $R_s=0,2$ ).

### ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования была выявлена высокая распространенность саркопении в группе пациентов с ХБП 3А–5Д стадий. Ее высокая распространенность в обсуждаемой группе, по всей видимости, является проявлением нарушений обмена мышечной ткани, превалированием катаболических процессов над анаболическими. Это, в свою очередь, является следствием уремической интоксикации, оксидативного стресса, метаболического ацидоза, системного воспалительного процесса, ассоциированных с поздними стадиями ХБП и усиливающимися на фоне ее прогрессирования.

Вместе с тем, перечисленные осложнения ХБП являются дополнительными индукторами эндотелиальной дисфункции и последующих нарушений гемодинамики, в том числе, церебральной, что ассоциировано с развитием когнитивных нарушений у пациентов с ХБП. Применение шкал по МОСА и MMSE позволило выявить высокую распространенность КН, удельный вес которых составил 70% от всей когорты пациентов, при этом в подгруппе с саркопенией этот показатель увеличивался до 90,5% (по MMSE). Необходимо подчеркнуть, что результаты тестов по МОСА и MMSE не зависели от возраста пациентов, что повышало информативность методики и снижало частоту ошибки диагностики КН. Стоит отметить, что по сравнению с МОСА опросник MMSE оказался более чувствительным при проведении корреляционного анализа результатов теста с СКФ, уровнем eNOS, оценкой распространенности КН у пациентов с саркопенией. Это может быть использовано при построении прогностической модели оценки вероятности развития и прогрессирования КН у пациентов с ХБП.

КН достоверно чаще встречались в группе гемодиализных больных и имели большую выраженность по степени тяжести, что очевидно связано с повышенной сосудистой жесткостью, выраженным атеросклерозом, сосудистой кальцификацией, гиперпаратиреозом, а также нарушением выработки eNOS.

Это подтверждается результатами проведенной пробы с эндотелийзависимой вазодилатацией, которая продемонстрировала высокую распространенность эндотелиальной дисфункции в общей когорте больных – 48,8% и у пациентов,

получающих лечение гемодиализом – 70%. Вместе с тем, этот показатель в подгруппе пациентов с саркопенией был достоверно выше такового в 1-й группе, но ниже, чем во 2-й группе, и составил 57,1%.

Определение уровней eNOS позволило подтвердить гипотезу о ее вкладе в формирование эндотелиальной дисфункции и КН. У пациентов с саркопенией этот показатель был достоверно ниже средних значений по сравнению с общей выборкой и пациентами 1-й группы. Обнаружены умеренные корреляционные связи этого биологического маркера с мочевиной, рН, фосфором, что демонстрирует вклад уремии, метаболического ацидоза и минерально-костных нарушений в прогрессирование этого патологического процесса.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, прогрессирование ХБП ассоциировано с выраженностью эндотелиальной дисфункции, клиническим проявлением которой можно считать КН. Последняя значительно снижает качество и продолжительность жизни больных.

Саркопения связана с повышенным риском КН независимо от исследуемой популяции и критериев диагностики и играет важное прогностическое значение. Отмечается высокая распространенность КН у пациентов с ХБП, особенно имеющих саркопению в качестве сопутствующего клинического состояния. Это говорит о важности раннего распознавания саркопении с целью определения стратегии по замедлению темпов их прогрессирования.

В качестве доступного метода первичной диагностики можно использовать шкалу MMSE, которая продемонстрировала наибольшую чувствительность в верификации КН в обсуждаемой группе пациентов. Вместе с тем, использование метода эндотелийзависимой вазодилатации дополнительно позволит оценить вклад эндотелиальной дисфункции в этот процесс, а определение уровней eNOS – выраженность этих нарушений.

Проведение повторного скрининга создаст возможность для разработки прогностической модели оценки вероятности развития КН и их прогрессирования у пациентов с ХБП и саркопенией.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Хроническая болезнь почек (ХБП). Клинические рекомендации. N18.1/N18.2/N18.3/N18.4/N18.5/N18.9. М. 2021:233; [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/469\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/469_2)  
Chronic Kidney Disease (CKD). Clinical guideline. N18.1/

- N18.2/N18.3/N18.4/N18.5/N18.9. M., 2021:233 [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/469\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/469_2)
2. Батюшин ММ, Касимова ИС, Гаврилов ДВ, Гусев АВ, Гуламов АА. Распространенность хронической болезни почек по данным ретроспективного когортного исследования «эпидемиология ХБП» (город Киров). *Нефрология и диализ* 2021;23(2):192–202. doi: 10.28996/2618-9801-2021-2-192-202
  - Batyushin MM, Kasimova IS, Gavrilov DV, Gusev AV, Gulamov AA. Prevalence of chronic kidney disease according to the retrospective cohort study “CKD epidemiology” (Kirov City). *Nephrology and dialysis* 2021;23(2):192–202. (In Russ.) doi: 10.28996/2618-9801-2021-2-192-202
  3. M Luiza Caramori, Juliana C N Chan, Hidido J L Heerspink et al. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2020 Oct;98(4S):S1–S115. doi: 10.1016/j.kint.2020.06.019
  4. Alfred K Cheung, Tara I Chang, William C Cushman et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2021 Mar;99(3S):S1–S87. Doi: 10.1016/j.kint.2020.11.003
  5. Li PK, Garcia-Garcia G, Lui SF et al.; for the World Kidney Day Steering Committee. Kidney health for everyone everywhere – from prevention to detection and equitable access to care. *Kidney International* 2020;97:226–232. doi: 10.1016/j.kint.2019.12.002
  6. Gandjour A, Armsen W, Wehmeyer W et al. Costs of patients with chronic kidney disease in Germany. *PLoS One* 2020; 15(4):0231375. doi: 10.1371/journal.pone.0231375
  7. Румянцев АШ, Филинюк ПЮ, Соловьева ОМ и др. Метаболический профиль у больных с ХБП С5д и ожирением. *Нефрология и диализ* 2018; 20(4):435–436
  - Rumyantsev ASH, Filinyuk PYu, Solovyova OM et al. Metabolic profile in patients with CKD C5d and obesity. *Nephrology and Dialysis* 2018; 20 (4): 435–436
  - Plenkina LV, Simonova OV, Rozinova VA. The mechanisms of chronic kidney disease progression: evolution of views. *Clinical Nephrology* 2019;4:21–24. (In Russ.). doi: 10.18565/nephrology.2019.4.21-24
  8. Ulf G. Bronas, Houry Puzantian, and Mary Hannan. Cognitive Impairment in Chronic Kidney Disease: Vascular Milieu and the Potential Therapeutic Role of Exercise. *Biomed Res Int* 2017;2017:2726369. doi: 10.1155/2017/2726369
  9. Никитина АА, Хрулев АЕ, Кузнецов АН. Когнитивные нарушения у пациентов с хронической болезнью почек в додиализном периоде. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2021;17(1):136–142
  - Nikitina AA, Khrulev A.E, Kuznetsov AN. Cognitive disorders in patients with chronic kidney disease in the pre-dialysis period. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2021;17(1):136–142. (In Russ.)
  10. Sorensen E.P, Sarnak MJ, Tighiouart H et al. The kidney disease quality of life cognitive function subscale and cognitive performance in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2012 Sep;60(3):417–426. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.12.029
  11. Jung S, Lee Y-K, Choi SR, Hwang S-H, Noh J-W. Relationship between cognitive impairment and depression in dialysis patients. *Yonsei Med J* 2013; Nov;54(6):1447–1453. doi: 10.3349/yjmj.2013.54.6.1447
  12. Zemchenkov A, Sabodash A, Salikhova K et al. Quality of life changes and peritoneal membrane features according double mini-PET. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32 (suppl\_3): iii696. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfx180.MP714>
  13. Крю Д, Белло А, Саади Г. Заболевания почек: бремя болезни и доступность медицинской помощи. *Нефрология* 2019;23(2):9–17. doi:10.24884/1561-6274-2019-23-2-9-17
  - Crews DC, Bello AK, Saadi G. Burden, access, and disparities in kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019;23(2):9–17. (In Russ.). doi:10.24884/1561-6274-2019-23-2-9-17
  14. Tamura MK, Yaffe K, Hsu C-Y et al. Cognitive Impairment and Progression of CKD. *Am J Kidney Dis* 2016 Jul;68(1):77–83. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.01.026
  15. Shijo John Joseph, Samrat Singh Bhandari, Sanjiba Dutta. Cognitive Impairment and its Correlates in Chronic Kidney Disease Patients Undergoing Haemodialysis. *J Evol Med Dent Sci* 2019;8(36):2818–2822. doi: 10.14260/jemds/2019/611
  16. Смакотина СА, Боханов ЮА, Фомина НВ. Показатели нейродинамики и внимания у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек. Влияние процедуры гемодиализа. *Нефрология* 2020;24(4):67–72. doi:10.36485/1561-6274-2020-24-4-67-72
  - Smakotina SA, Bohanov YuA, Fomina NV. Indicators of neurodynamics and attention in patients with the end stage kidney disease. Influence of hemodialysis procedures. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(4):67–72. (In Russ.). doi:10.36485/1561-6274-2020-24-4-67-72
  17. Фомина НВ, Егорова МВ. Особенности когнитивных нарушений у пациентов с хронической болезнью почек в зависимости от наличия артериальной гипертензии. *Нефрология* 2016;20(5):62–68
  - Fomina NV, Egorova MV. Features of cognitive impairment in patients with chronic kidney disease depending on the presence of arterial hypertension. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2016;20(5):62–68. (In Russ.)
  18. Kuzyarova A, Gasanov M, Batyushin M, Golubeva O, Najeva M. The role of myostatin and protein kinase-b in the development of protein-energy wasting in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Georgian medical news* 2019;4(289):47–50
  19. Лаврищева ЮВ, Румянцев АШ, Захаров МВ, Кулаева НН, Сомова ВМ. Саркопения – актуальная проблема при хронической болезни почек 5Д стадии. *Нефрология* 2020;24(1):60–66. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-60-66
  - Lavrishcheva JV, Rumyantsev ASH, Zakharov MV, Kulaeva NN, Somova VM. Sarcopenia is an actual problem in chronic kidney disease of the 5D stage. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(1):60–66. (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-60-66
  20. Tao-Chun Peng, Wei-Liang Chen, Li-Wei Wu, Yaw-Wen Chang, Tung-Wei Kao. Sarcopenia and cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Nutrition* 2020; 9(39):2695–2701. doi: 10.1016/j.clnu.2019.12.014
  21. David A Drew, Daniel E Weiner, Mark J Sarnak. Cognitive Impairment in CKD: Pathophysiology, Management, and Prevention. *Am J Kidney Dis* 2019 Dec;74(6):782–790. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.05.017
  22. Pанина ИЮ, Румянцев АШ, Васина ЛВ и др. Нарушения эндотелийзависимой вазодилатации и маркеры оксидативного стресса при хронической болезни почек I стадии. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция* 2020;73(1):29–34. doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-1-29-34
  - Panina IYu, Rumyantsev ASH, Vasina LV et al. Disorders of endothelium-dependent vasodilation and oxidative stress markers in chronic kidney disease of the stage I. *Regional hemodynamics and microcirculation* 2020;73(1):29–34. (In Russ.). doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-1-29-34
  24. Roumeliotis S, Mallamaci F, Zoccali C (2020). Endothelial Dysfunction in Chronic Kidney Disease, from Biology to Clinical Outcomes: A 2020 Update. *Journal of Clinical Medicine* 2000; 9(8): 2359. doi:10.3390/jcm9082359

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

#### Сведения об авторах:

Доц. Гасанов Митхат Зульфугар-оглы, канд. мед. наук 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра внутренних болезней №1. Тел.: +79889473750, E-mail: mitkhat@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5856-0404.

Панченко Манэ Гарниковна  
344023, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Пешкова, д. 34. ФГБУЗ  
Ростовская клиническая больница «ЮОМЦ ФМБА», по-  
ликлиническое отделение. Тел.: 89895035511, E-mail:  
manekydravaia@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9273-8066

Проф. Батюшин Михаил Михайлович, д-р мед. наук  
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29.  
ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский  
университет» Минздрава России, кафедра внутренних болез-  
ней №2. Тел.: +79185018801, E-mail: batjushin-m@rambler.ru,  
ORCID: 0000-0002-2733-4524

Гареев Рустам Рафаилович  
344023, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Пешкова, д. 34. ФГБУЗ  
Ростовская клиническая больница «ЮОМЦ ФМБА», отде-  
ление диализа. Тел.: +7918591595, E-mail: gareev@mail.ru,  
ORCID: 0000-0002-1100-8011

Перфильева Анна Александровна  
344023, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Пешкова, д. 34. ФГБУЗ  
Ростовская клиническая больница «ЮОМЦ ФМБА», отде-  
ление диализа. Тел.: +79185180607, E-mail: kengori@mail.ru,  
ORCID:0000-0003-3887-1824

#### **About the authors:**

Assoc. prof. Mitkhat Z. Gasanov, MD, PhD  
Affiliations. Russia, 344022, Rostov-on-Don, 29 Nakhichevan-  
sky Ln, FSBEI HE «Rostov State Medical University», Inter-  
nal Medicine Department #1. Phone: +7(988)9473750. E-mail:  
mitkhat@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5856-0404.

Mane G. Panchenko, MD  
Affiliations: 344023, Russia, Rostov-on-Don, 34 Peshkova St.,  
FSBHI Rostov Clinical Hospital «SRMC FMBA», outpatient de-  
partment. Phone: +79895035511, E-mail: manekydravaia@mail.  
ru, ORCID: 0000-0002-9273-8066

Prof. Mikhail M. Batyushin MD, PhD, DMedSci  
Affiliations: Russia 344022, Rostov-on-Don, 29 Nakhichevansky  
Ln, FSBEI HE «Rostov State Medical University», Internal Med-  
icine Department #2. Phone: +79185018801, E-mail: batjushin-  
m@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-2733-4524

Rustam R. Gareev, MD  
Affiliations: 344023, Russia, Rostov-on-Don, 34 Peshkova St.,  
FSBHI Rostov Clinical Hospital «SRMC FMBA», dialysis unit.  
Phone: +7918591595, E-mail: gareev@mail.ru, ORCID: 0000-  
0002-1100-8011

Anna A. Perfilieva, MD  
Affiliations: 344023, Russia, Rostov-on-Don, 34 Peshkova St.,  
FSBHI Rostov Clinical Hospital «SRMC FMBA», dialysis  
unit. Phone: +79185180607, E-mail: kengori@mail.ru, OR-  
CID:0000-0003-3887-1824

Поступила в редакцию: 28.05.2021

Принята в печать: 30.07.2021

Article received: 28.05.2021

Accepted for publication: 30.07.2021

© А.В. Мухтарова, М.М. Батюшин, Е.С. Синельник, Н.В. Антипова, 2021  
УДК 616.611-002-036.12-002.17-02 : 616.155.3-008.11

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-5-92-98

*А.В. Мухтарова<sup>1</sup>, М.М. Батюшин<sup>1,2</sup>, Е.С. Синельник<sup>3</sup>, Н.В. Антипова<sup>4</sup>*

## РОЛЬ MCP-1 В РАЗВИТИИ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ФИБРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМИ ХРОНИЧЕСКИМИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТАМИ

<sup>1</sup> Кафедра внутренних болезней №2, Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону, Россия; <sup>2</sup>нефрологическое отделение, Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону, Россия; <sup>3</sup>патологоанатомическое отделение, Областная клиническая больница №2, г. Ростов-на-Дону, Россия; <sup>4</sup>нефрологическое отделение Областная клиническая больница №2, г. Ростов-на-Дону, Россия

### РЕФЕРАТ

**ВВЕДЕНИЕ.** На сегодняшний день изучение факторов, участвующих в клубочково-канальцевых патологических связях, приводящих к повреждению тубулоинтерстициальной ткани, является одним из актуальных направлений нефрологии. **ЦЕЛЬ:** изучение влияния MCP-1 в развитии тубулоинтерстициального фиброза как фактора необратимого прогрессирования хронической почечной недостаточности. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследовании приняли участие 75 пациентов с первичными хроническими гломерулонефритами. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Средний возраст больных составил 36,7±12,3 года, из них лиц мужского пола – 52, женщин – 23. Средний стаж нефрологического заболевания – 3,0 [1,0;5,0] года. В общей популяции умеренная степень экспрессии MCP-1, оцениваемая в 2 балла, составила 35%, выраженная экспрессия выявлена у 25% респондентов. В мезангии клубочков и макрофагах выраженная степень экспрессии MCP-1 составила 20 и 16% соответственно, что характеризует MCP-1 как маркер, продуцируемый резидентными клетками. При изучении взаимосвязи MCP-1 в крови с клиническими показателями выявлена корреляция со значениями общего белка ( $R_s=-0,43$ ;  $p<0,05$ ), эритроцитурией ( $R_s=-0,28$ ;  $p<0,05$ ), а также с уровнем альбумина ( $R_s=-0,5$ ;  $p<0,05$ ), что свидетельствует о роли MCP-1 в развитии именно нефритических форм гломерулонефритов. В зависимости от выраженности экспрессии MCP-1 в биоптатах встречаемость очагового тубулоинтерстициального фиброза (ТИФ) при экспрессии MCP-1, оцениваемой в 1 балл, составила 13,3%, 2 балла – 14,3%, 3 балла – 44,0%. Выявленная достоверная корреляционная связь сывороточного уровня MCP-1 с выраженностью ТИФ подтверждает MCP-1-опосредованный механизм прогрессирования ХБП. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Продемонстрирована взаимосвязь сывороточной и тканевой форм MCP-1 с прогрессированием ТИФ при хроническом гломерулонефрите. MCP-1-индуцированная мезангиальная клетка играет решающую роль в развитии повреждения канальцев почек, а также его повышенная экспрессия связана с прогрессирующим тубулоинтерстициальным фиброзом и снижением почечной функции.

**Ключевые слова:** тубулоинтерстициальный фиброз, моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, первичные гломерулонефриты, хроническая болезнь почек

*A.V. Mukhtarova<sup>1</sup>, M.M. Batyushin<sup>1,2</sup>, E.S. Sinelnik<sup>3</sup>, N.V. Antipova<sup>4</sup>*

## ROLE OF MCP-1 IN THE DEVELOPMENT OF TUBULOINTERSTITIAL FIBROSIS IN PATIENTS WITH PRIMARY CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

<sup>1</sup> Department of Internal Medicine №2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <sup>2</sup>Nephrology Unit, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; <sup>3</sup>Pathological Unit, Regional Clinical Hospital №2, Rostov-on-Don, Russia; <sup>4</sup>Nephrology Unit, Regional Clinical Hospital №2, Rostov-on-Don, Russia

### ABSTRACT

**BACKGROUND.** To date, the study of the factors involved in the glomerular-tubular pathological connections leading to damage to the tubulointerstitial tissue is one of the topical areas of nephrology. **THE AIM:** to study the effect of MCP-1 in the development of tubulointerstitial fibrosis as a factor in the irreversible progression of chronic renal failure. **PATIENTS AND METHODS.** Prospective observation and retrospective analysis of case histories were carried out, which included a total of 75 patients with primary chronic glomerulonephritis. **RESULTS.** The average age of the patients was 36.7 ± 12.3 years, of which 52 were males, 23 were women. The average length of service in a nephrological disease was 3.0 [1.0; 5.0] years. The calculated GFR values are 87.3 ± 31.2 ml / min / 1.73 m<sup>2</sup>. In the general population, the moderate degree of MCP-1 expression, estimated at 2 points, was 35%, pronounced expression was found in 25% of the respondents. In the mesangium of the glomeruli and

### Контактная информация:

\*Мухтарова А.В. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский д.29, Ростовский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней №2. Тел.:8(908)510-81-51, E-mail:ayka.mukhtarova@gmail.com. ORCID:0000-0001-6367-6727

### Corresponding author:

\*Mukhtarova A.V. 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakhichevsky av., 29, Rostov State Medical University, Department of Internal Medicine №2. Tel.: 8 (908)510-81-51, E-mail: ayka.mukhtarova@gmail.com. ORCID: 0000-0001-6367-6727

in macrophages, the expressed degree of MCP-1 expression was 20% and 16%, respectively, which characterizes MCP-1 as a marker produced by resident cells. When studying the relationship of MCP-1 in blood with clinical parameters, a correlation was found with the values of total protein ( $R_s = -0.43$ ;  $p < 0.05$ ), with erythrocyturia ( $R_s = -0.28$ ;  $p < 0.05$ ), as well as with an albumin level ( $R_s = -0.5$ ;  $p < 0.05$ ), which indicates the role of MCP-1 in the development of nephritic forms of glomerulonephritis. Depending on the severity of MCP-1 expression in biopsy specimens, the incidence of focal tubulointerstitial fibrosis with MCP-1 expression estimated at 1 point was 13.3%, 2 points – 14.3%, 3 points – 44.0%. The revealed significant correlation between the serum level of MCP-1 and the severity of tubulointerstitial fibrosis confirms the MCP-1-mediated mechanism of progression of CKD. **CONCLUSION.** The relationship of serum and tissue forms of MCP-1 with the progression of tubulointerstitial fibrosis in chronic glomerulonephritis has been demonstrated. MCP-1-induced mesangial cell plays a critical role in the development of renal tubular damage, and its increased expression is associated with progressive tubulointerstitial fibrosis and decreased renal function.

**Keywords:** tubulointerstitial fibrosis, monocytic chemoattractant protein-1, primary glomerulonephritis, chronic kidney disease

Для цитирования: Мухтарова А.В., Батюшин М.М., Синельник Е.С., Антипова Н.В. Роль MCP-1 в развитии тубулоинтерстициального фиброза у пациентов с первичными хроническими гломерулонефритами. Нефрология 2021;25(5): 92-98. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-5-92-98  
For citation: Mukhtarova A.V., Batyushin M.M., Sinelnik E.S., Antipova N.V. Role of MCP-1 in the development of tubulointerstitial fibrosis in patients with primary chronic glomerulonephritis. Nephrology (Saint-Petersburg) 2021;25(5):92-98. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2021-25-5-92-98

## ВВЕДЕНИЕ

Хроническая болезнь почек (ХБП) является серьезной медицинской и социально-экономической проблемой, которая приводит к увеличению смертности и снижению качества жизни больных [1]. Более 80% пациентов с ХБП имеют ряд других хронических заболеваний, что требует мультидисциплинарного подхода в лечении данной группы населения [2]. В структуре причин развития терминальной почечной недостаточности, требующей проведения заместительной почечной терапии, хронический гломерулонефрит занимает одно из лидирующих мест [3, 4]. На сегодняшний день изучение факторов, влияющих на клубочково-канальцевые связи и способствующих повреждению тубулоинтерстициальной ткани, является одним из актуальных направлений нефрологии. Тубулоинтерстиций, представленный канальцами, экстрацеллюлярным матриксом, сосудистой сетью, занимает около 80% объема почечной ткани. Вовлечение в патологический процесс тубулоинтерстициальной ткани при воздействии любых повреждающих факторов (эндогенных/экзогенных) запускает механизмы развития фиброза с последующей необратимой потерей экскреторной функции почек. К одним из таких маркеров относится моноцитарный хемоаттрактантный протеин (MCP-1) – представитель группы хемотаксических воспалительных гепарин-связывающих белков; который под действием провоспалительных факторов способствует экстравазации лейкоцитов из кровообращения в очаг воспаления, образуя вдоль внеклеточных структур хемокин-градиент [5]. В почках MCP-1 синтезируется моноцитами, резидентными почеч-

ными клетками и канальцами [6]. Показано, что мезангиальные клетки и клетки тубулярного эпителия продуцируют MCP-1 в ответ на стимуляцию интерлейкином-1, фактором некроза опухоли- $\alpha$ , интерфероном- $\gamma$ . [7]

*Цель исследования:* изучение роли MCP-1 в развитии тубулоинтерстициального фиброза как фактора необратимого прогрессирования дисфункции почек.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведены проспективное наблюдение и ретроспективный анализ историй болезни, суммарно включавшие 75 пациентов с первичными хроническими гломерулонефритами в стадии обострения в возрасте от 18 до 80 лет. Пациентов с ХБП 3Б–5 стадий, обострением инфекции мочевых путей, мочекаменной болезнью, беременностью, гепатитами В или С, ВИЧ-инфекцией, подтвержденными психическими нарушениями, имеющими наркотическую зависимость любого генеза и другие сопутствующие заболевания почек, в исследование не включали.

С целью изучения клинико-лабораторных данных пациентов учитывались наличие и степень артериальной гипертензии (АГ), отеки и их выраженность, оцениваемая максимально в трех баллах, сывороточные уровни креатинина и мочевины, результаты общего анализа крови, мочи и величина суточной протеинурии. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определяли расчетным методом по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, 2011). Ранжирование (ХБП) проводили согласно классификации Kidney Disease: Improving Global

Outcomes, 2002 г. Обследуемым проводилась пункционная биопсия почек с оценкой морфологических данных, включая признаки поражения подоцитов, наличия склероза гломерулярного и перигломерулярного участков. Для оценки ремоделирования почечной ткани изучали экспрессию МСР-1. Проводили иммуногистохимическое исследование биоптатов с помощью обработки срезов маркированными специфическими антителами. Также у всех участников исследовали уровень МСР-1 в крови. Ранги гломерулосклероза определяли полуколичественным методом согласно распространённости в биоптате: 0 – нет, 1 – до 25%, 2 – от 26–50%, 3 – от 51–75%, 4 – свыше 75%. Признаки тубулоинтерстициального фиброза (ТИФ) определяли по следующим критериям: 0 – нет; 1 – слабый (утолщение и гиалиноз базальных мембран канальцев на большем увеличении); 2 – умеренный (канальцы разделены фиброзными прослойками, видимыми на малом увеличении); 3 – выраженный (выраженная атрофия канальцев, фиброз/гиалиноз). С целью проведения морфометрии биоптатов использовали цифровой микроскоп «Leica DMD108» («Leica Microsystems»).

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов с помощью программ «Microsoft Office Excel 2016» («Microsoft Corp.», США) и «Statistica v.10.0» («StatSoft Inc.», США). При нормальном распределении признака центральные тенденции оценивали по величине средних значений и среднеквадратического отклонения ( $M \pm \sigma$ ), асимметричное распределение – по медиане и квартилям. Статистическая значимость количественных переменных определялась с помощью теста Манна-Уитни, бинарные переменные – по  $\chi^2$ -критерию. С помощью непараметрического коэффициента корреляции Спирмена проводили оценку силы взаимосвязи между двумя переменными. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст больных составил  $36,7 \pm 12,3$  года. Среди обследуемых преобладали лица мужского пола – 52, женщин – 23. Средний стаж нефрологического заболевания – 3,0 [1,0;5,0] года. Уровень креатинина крови среди обследуемых – 87,0 [69,0; 121,0] мкмоль/л, мочевины – 5,9 [4,6;7,9] ммоль/л. Расчетные значения СКФ составили  $87,3 \pm 31,2$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Суточная протеинурия составила 2,6 [0,4;7,13] г/л. Нефро-

литический синдром выявлен в 40 случаях, нефритический – у 35 больных. Отеки нижних конечностей наблюдались у 52 пациентов, проявления асцита – у 9. Среднее содержание МСР-1 в сыворотке крови составило  $49,0 \pm 8,87$  пг/мл.

ХБП С1 отмечалась в 41 случае (54,7%), ХБП С2 – в 22 случаях (29,3%), ХБП С3 – в 12 (16%). Артериальная гипертензия наблюдалась у 49 пациентов (65,3%). АГ I степени отмечалась у 20 пациентов (40,8%), II степени – у 24 пациентов (48,9%), III степени – у 5 пациентов (10,3%). По стадиям распределение АГ было следующим: 1 стадия – у 11 пациентов (22,4%), 2 стадия – у 26 пациентов (53,1%), 3 стадия – у 12 пациентов (24,5%). Сердечно-сосудистый риск при АГ был 2 степени у 25 пациентов (51,0%), 3 степени – 13 пациентов (26,5%) и 4 степени – 11 (22,4%). Хроническая сердечная недостаточность наблюдалась у 3 пациентов (4,0%).

Наиболее распространенная форма гломерулонефрита среди обследуемых представлена IgA-нефропатией в 42 случаях (56,0%). В 18,7% случаев наблюдался фокально-сегментарный гломерулосклероз, в 5,3% случаев – болезнь минимальных изменений, в 2,7% случаев – IgM-нефропатия. Мембранозная нефропатия наблюдалась у 17,3% пациентов (II стадия – 6 больных и III стадия – 6 больных).

При проведении статистического анализа морфологических данных биоптатов выявлено, что у 60% пациентов наблюдалось расширение мезангиального матрикса, в 45,3% – увеличение размеров клубочков, у 73,3% обследуемых – мезангиальная гиперклеточность. Распространённость ТИФ по рангам составила: ТИФ 1-го ранга – 58,7%, ТИФ 2-го ранга – 12,0%, ТИФ 3-го ранга – 5,3%.

С целью изучения данных иммуногистохимического анализа применения МСР-1 степень экспрессии данного маркера оценивали по балльной системе, от 0 баллов – отсутствие окрашивания, 1 балл – минимальная, 2 балла – умеренная, 3 балла – выраженная экспрессия в ткани.

В общей группе умеренная степень экспрессии (рис. 1) МСР-1, оцениваемая в 2 балла, составила 35%, выраженная экспрессия выявлена у 25% респондентов. В мезангии клубочков и макрофагах выраженная степень экспрессии МСР-1 составила 20 и 16% соответственно, что характеризует МСР-1 как маркер, продуцируемый резидентными клетками. Наибольшая экспрессия МСР-1 выявлена в проксимальных почечных канальцах. В этой зоне отмечается максимальная

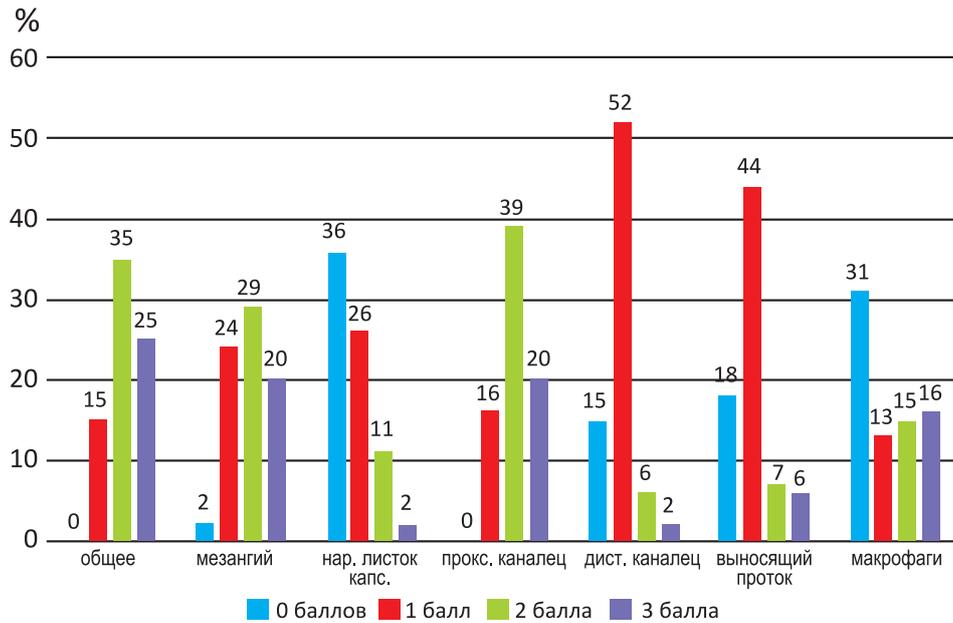


Рисунок 1. Экспрессия MCP-1 в почках, оцениваемая в баллах.  
Figure 1. Expression of MCP-1 in the kidney, scored.

реабсорбция альбумина и других фракций белка, которые стимулируют тубулярные клетки на выработку MCP-1.

При оценке клинико-морфологических данных выявлена статистически значимая корреляция, согласно которой степень экспрессии MCP-1 в биоптатах выше у больных с эритроцитурией ( $R_s = -0,35; p < 0,05$ ) при нормальном содержании в крови общего белка ( $R_s = -0,29; p < 0,05$ ) и альбумина ( $R_s = -0,33; p < 0,05$ ). Так, при экспрессии MCP-1, оцениваемой в 1 балл, встречаемость эритроцитурии составила 60,0%, в 2 балла – 82,9%, в 3 балла – 96,0% ( $\chi^2 = 10,2; p < 0,037$ ). При изуче-

нии взаимосвязи MCP-1 в крови с клиническими показателями выявлена аналогичная корреляция со значениями общего белка ( $R_s = -0,43; p < 0,05$ ), с эритроцитурией ( $R_s = -0,28; p < 0,05$ ), а также с уровнем альбумина ( $R_s = -0,5; p < 0,05$ ). Полученные данные в определенной степени свидетельствуют о роли MCP-1 в развитии именно нефритических форм гломерулонефритов.

Рассматривая морфологический вариант гломерулонефритов, можно предположить участие MCP-1 в развитии IgA-нефропатии [8]. Отложение депозитов IgA в мезангии индуцирует синтез ряда цитокинов и хемокинов, в том числе MCP-1,

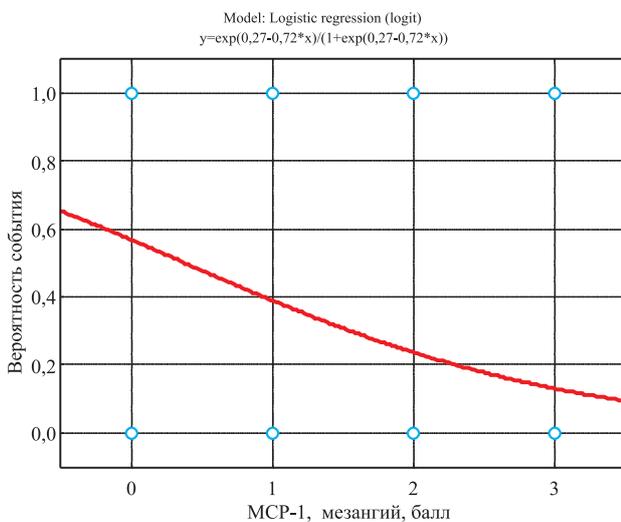


Рисунок 2. Влияние экспрессии MCP-1 в мезангии на вероятность наступления полной ремиссии.  
Figure 2. Influence of MCP-1 expression in the mesangium on the probability of complete remission.

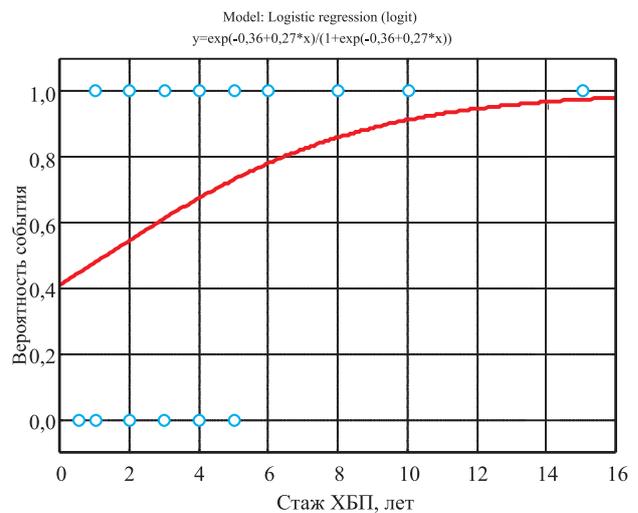


Рисунок 3. Высокая степень экспрессии MCP-1 в зависимости от продолжительности течения ХБП.  
Figure 3. High degree of MCP-1 expression depending on the duration of the course of CKD.

Таблица / Table

**Корреляции МСР-1 в крови (пг/мл) с морфологическими данными  
(только статистически значимыми,  $p < 0,05$ )**

**Correlations of MCP-1 in blood (pg / ml) with morphological data (only statistically significant,  $p < 0,05$ )**

Параметр	Rs	Параметр	Rs
Интерпозиция мезангиума	0,31	Гипертрофический тип ремоделирования междольковых артерий	0,36
Депозиты IgA	0,52	Интенсивность депозитов IgA	0,29
Депозиты IgA в мезангии	0,56	Депозиты IgA в капиллярных петлях	0,49
Депозиты фибриногена	0,54	Выраженность ТИФ, %	0,29
Депозиты фибриногена в интерстиции	0,46	МСР-1 в выносящих протоках	0,28

Примечание. Rs – коэффициент корреляции Спирмена.

что, согласно мезангиально-тубулярному перекрестному механизму, опосредует тубулоинтерстициальное повреждение с последующим развитием фиброза [9]. Также депозиты IgA приводят к нарушению микроциркуляции в клубочке, развитию гипоксии и выбросу дополнительных провоспалительных факторов. При анализе встречаемости признаков в зависимости от выраженности экспрессии МСР-1 в почечной ткани выявлена следующая корреляция: при слабой экспрессии МСР-1 встречаемость депозитов IgA в мезангии составила 26,7%, при умеренной – 60,0%, при выраженной – 80%. Выявленные корреляции МСР-1 в крови и почечной ткани с отложениями депозитов IgA в мезангии и капиллярных петлях (таблица) свидетельствуют о роли МСР-1 в прогрессировании IgA-нефропатии в обследуемой группе.

Выявленная связь МСР-1 с интерпозицией мезангиума подчеркивает роль МСР-1 в развитии воспалительных и пролиферативных процессов в почечной ткани [10].

При проведении корреляционного анализа полученных данных выявлена достоверная взаимосвязь уровня МСР-1 в крови с экспрессией МСР-1 в выносящих протоках канальцев, что демонстрирует одновременное участие циркулирующей формы МСР-1, активирующей пул моноцитов из кровеносного русла, с тканевой – тубулярной с образованием хемокин-градиента в очаге воспаления. В исследовании Y.J. Ahn и соавт. (2019), продемонстрировано влияние МСР-1 на дифференцировку моноцитов в макрофаги. Созданный на примере мышей хемокин-градиент способствовал экстравазации моноцитов из кровеносного русла в участок с введенным препаратом, что позволяет предположить, что циркулирующая форма является иницирующей [11].

Интерстициальные отложения фибриногена характерны для поражения сосудистого компартмента, в частности, эндотелия перитубулярных

капилляров в развитии МСР-1 опосредованного воспаления с возможным участием факторов, способствующих увеличению проницаемости сосудистой стенки и транспорта коагуляционных компонентов крови в межклеточное пространство. На основании выявленной корреляционной связи МСР-1 в крови с гипертрофическим типом ремоделирования междольковых артерий, можно отметить влияние повреждающих факторов, в том числе МСР-1, на баланс вазоактивных веществ в сосудистой стенке, нарушение которого приводит к снижению перфузии органа [12].

В зависимости от выраженности экспрессии МСР-1 в биоптатах встречаемость очагового ТИФ при экспрессии МСР-1, оцениваемая в 1 балл, составила 13,3%, в 2 балла – 14,3%, в 3 балла – 44,0%. Выявленная достоверная корреляционная связь сывороточного уровня МСР-1 с выраженностью ТИФ (см. таблицу) подтверждает МСР-1-опосредованный механизм прогрессирования ХБП.

В ходе проведения логистического регрессионного анализа выяснилось, что выраженная экспрессия МСР-1 в мезангии сопровождалась снижением вероятности достижения полной ремиссии среди обследуемых (рис. 2). Так, при отсутствии экспрессии МСР-1 в почках вероятность достижения ремиссии составляет 56%, однако, при выраженной экспрессии – всего 17%. Также на рис. 3 продемонстрирована закономерность, согласно которой с увеличением продолжительности течения ХБП возрастает вероятность высокой экспрессии МСР-1 (3 балла) ( $\chi^2 = 4,11$ ;  $p < 0,043$ ).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования продемонстрирована взаимосвязь сывороточной и тканевой форм МСР-1 с выраженностью ТИФ у пациентов с первичными хроническими гломерулонефритами. Различные провоспалительные факторы стимулируют синтез МСР-1, что приводит к активации клеток-мишеней и последующей выработке данными

клетками молекул MCP-1. В свою очередь, MCP-1 способствует привлечению других патологических факторов в очаг с формированием «порочно-го» круга. Воздействие MCP-1 на мезангиальные клетки обеспечивает приток таких воспалительных молекул, как ICAM-1 (молекула межклеточной адгезии 1-го типа) и фибронектин, в тубулярных клетках стимулируются секреция ИЛ-6 и синтез ICAM-1, которые усугубляют воспалительный процесс [13]. MCP-1 также способствует привлечению в очаг трансформирующего фактора роста-β (TGF-beta), тем самым ускоряя развитие интерстициального фиброза за счет увеличения экстрацеллюлярного матрикса, клеточной инфильтрации и канальцевого апоптоза [14]. MCP-1-индуцированная мезангиальная клетка играет решающую роль в развитии повреждения канальцев почек, а также его повышенная экспрессия связана с прогрессирующим тубулоинтерстициальным фиброзом и снижением почечной функции. Таким образом, MCP-1 может рассматриваться как дополнительный фактор оценки течения ХБП. Однако необходимо дальнейшее изучение факторов-участников иммуновоспалительных процессов, межмолекулярных взаимодействий в крови и почечной ткани с целью прогнозирования и предупреждения прогрессирования ХБП [15].

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Шилов ЕМ, Котенко ОН, Шилова ММ и др. Состояние нефрологической службы: заместительная почечная терапия в Российской Федерации в период с 2015 по 2019 г. *Клиническая Нефрология* 2020; 1: 6–14. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2020.1.6-14>
- Shilov EM, Kotenko ON, Shilova MM and others. The state of the nephrological service: renal replacement therapy in the Russian Federation in the period from 2015 to 2019. *Clinical Nephrology* 2020; 1: 6–14 (In Russ.)
2. Milchakov KS, Shilov EM, Shvetzov MYu et al. Management of chronic kidney disease in the Russian Federation: A critical review of prevalence and preventive programmes. *International Journal of Healthcare Management* 2019; 12(4):322–326. doi: 10.1080/20479700.2018.1453970
3. Kramer A, Pippias M, Noordzij M et al. The European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Registry Annual Report 2015: a summary. *Clin Kidney J* 2018; 11(1):108–122. doi: 10.1093/ckj/sfx149
4. Хроническая болезнь почек (ХБП). Клинические рекомендации. N18.1/N18.2/N18.3/N18.4/N18.5/N18.9. М. 2021:233; [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/469\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/469_2)
- Chronic Kidney Disease (CKD). Clinical guideline. N18.1/N18.2/N18.3/N18.4/N18.5/N18.9. М., 2021:233 [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/469\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/469_2)
5. Proudfoot AE. Chemokines and Glycosaminoglycans. *Front Immunol* 2015; 26(6):246. doi: 10.3389/fimmu.2015.00246
6. Москалев АВ, Рудой АС, Апчел ВЯ. Хемокины, их рецепторы и особенности развития иммунного ответа. *Вестник Военно-медицинской академии* 2017; 2(58): 182–187
- Moskalev AV, Rudoy AS, Apchel VYa. Chemokines, their

receptors and features of the development of the immune response. *Bulletin of the Military Medical Academy* 2017; 2 (58): 182–187. (In Russ.)

7. Батюшин ММ, Гадаборшева ХЗ. Моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1: роль в развитии тубулоинтерстициального фиброза при нефропатиях. *Медицинский вестник Северного Кавказа* 2017; 2:234–239. doi: <https://doi.org/10.14300/mnnc/2017/12067>

Batyushin MM, Gadaborsheva HZ. Monocytic chemoattractant protein-1: a role in the development of tubulointerstitial fibrosis in nephropathies. *Medical Bulletin of the North Caucasus* 2017; 2: 234–239. (In Russ.)

8. Gao J, Liu X, Wei L et al. Genetic variants of MCP-1 and CCR2 genes and IgA nephropathy risk. *Oncotarget* 2016; 7(47):77950–77957. doi: 10.18632/oncotarget.12847

9. Zhang J, Zhou R, Mi Y et al. Role of Human Mesangial-Tubular Crosstalk in Secretory IgA-Induced IgA Nephropathy. *Kidney Blood Press Res* 2021; 16:1–12. doi: 10.1159/000514183.

10. Батюшин ММ, Гадаборшева ХЗ, Сарвилина ИВ и др. Взаимосвязь MCP-1 и тубулоинтерстициального фиброза при хроническом гломерулонефрите. *Нефрология* 2017; 21(5): 22–27. doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-5-22-27

Batyushin MM, Gadaborsheva KhZ, Sarvilina IV et al. Relationship between MCP-1 and tubulointerstitial fibrosis in chronic glomerulonephritis. *Nephrology* 2017; 21 (5): 22–27. (In Russ.)

11. Ahn YJ, Wang L, Asmis R. Quantification of Monocyte Chemoattractant Activity In Vivo and Characterization of Blood Monocyte Derived Macrophages. *J Vis Exp* 2019; 12:150. <http://dx.doi.org/10.3791/59706>

12. Левицкая ЕС, Батюшин ММ, Пасечник ДГ и др. Прогнозирование ремоделирования ткани почек с учетом структурных изменений почечных артерий малого диаметра. *Нефрология* 2016; 5:55–61

Levitskaya ES, Batyushin MM, Pasechnik DG et al. Prediction of renal tissue remodeling taking into account structural changes in renal arteries of small diameter. *Nephrology* 2016; 5: 55–61. (In Russ.)

13. Haller H, Bertram A, Nadrowitz F et al. Monocyte chemoattractant protein-1 and the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2016; 25(1):42–49. doi: 10.1097/MNH.000000000000186

14. Worawichawonga S, Worawichawong P, Radinahameda D et al. Urine Epidermal Growth Factor, Monocyte Chemoattractant Protein-1 or Their Ratio as Biomarkers for Interstitial Fibrosis and Tubular Atrophy in Primary Glomerulonephritis. *Kidney Blood Press Res* 2016; 41:997–1007. <http://dx.doi.org/10.1159/000452595>

15. Батюшин ММ, Броновицкая НА, Гасанов МЗ и др. Протеомный спектр мочи при нефропатиях различного генеза. *Клиническая Нефрология* 2014; 1:50–54

Batyushin MM, Bronovitskaya NA, Gasanov MZ et al. Proteomic spectrum of urine in nephropathies of various origins. *Clinical Nephrology* 2014; 1: 50–54 (In Russ.)

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

#### Сведения об авторах:

Мухтарова Айтан Валик кызы  
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский д. 29, Ростовский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней №2. Тел.: 8(908)510-81-51, E-mail: ayka.mukhtarova@gmail.com. ORCID: 0000-0001-6367-6727

Проф. Батюшин Михаил Михайлович, д-р мед. наук  
344111, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29, Ростовский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней №2. Нефрологическое отделение Ростовского государственного медицинского университета. Тел.: 8 (918) 501-88-01, E-mail: batjushin-m@rambler.ru ORCID: 0000-0002-5329-7050

Синельник Елена Александровна

344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 1-й Конной Армии, д. 3. Государственное бюджетное учреждение «Областная клиническая больница №2», патологоанатомическое отделение, зав. отделением. Тел.: 8(863)252-19-30. E-mail: ob2p@mail.ru. ORCID:0000-0002-2201-5065

Антипова Наталья Витальевна

344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 1-й Конной Армии, д. 3. Государственное бюджетное учреждение «Областная клиническая больница №2», нефрологическое отделение. Тел.: 8(863)252-19-30. E-mail: ob2p@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4736-9708

**About the authors:**

Айтан V. Mukhtarova, MD

344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakhichevansky av., 29, Rostov State Medical University, Department of Internal Medicine №2, Rostov-on-Don, Russia. Tel.: 8 (908)510-81-51, E-mail: ayka.mukhtarova@gmail.com. ORCID: 0000-0001-6367-6727

Prof. Mikhail M. Batyushin, MD, PhD, DMedSci

344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakhichevansky av., 29, Rostov State Medical University, Department of Internal Medicine №2. Nephrology Department of Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. Tel.: 8 (918) 501-88-01, E-mail: batjushin-m@rambler.ru ORCID: 0000-0002-5329-7050

Elena A. Sinelnik, MD

344022, Russia, Rostov-on-Don, str. Of 1st Konnoy Army, 3. State budgetary institution "Regional Clinical Hospital №2", pathological department. Tel. : 8 (863) 252-19-30. E-mail: ob2p@mail.ru. ORCID:0000-0002-2201-5065

Natalia V. Antipova,MD

344022, Russia, Rostov-on-Don, str. Of 1st Konnoy Army, 3. State budgetary institution "Regional Clinical Hospital №2", nephrology department. Tel.: 8 (863) 310-55-30. E-mail: ob2p@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4736-9708

Поступила в редакцию: 09.06.2021

Принята в печать: 30.07.2021

Article received: 09.06.2021

Accepted for publication: 30.07.2021

## ПРОФЕССОР КОНСТАНТИН ЯКОВЛЕВИЧ ГУРЕВИЧ (к 70-летию со дня рождения)

## PROFESSOR KONSTANTIN YAKOVLEVICH GUREVICH (to the 70-th birthday)



Существуют в жизни события, являющиеся поводом в суете повседневности оглянуться назад, оценить пройденный путь, окинуть взглядом цепочку следов, теряющихся в зыбкой, туманной юности. И другие события, заставляющие оценить перспективу, увидеть новые горизонты, откорректировать текущие планы, задачи, по-новому взглянуть на известный маршрут.

Юбилей, как условная веха, путевой знак, удачным образом сочетает в себе оба этих события.

Сложно сегодня охарактеризовать в нескольких словах уникальность многогранной личности Константина Яковлевича Гуревича. Прекрасный врач, блестящий учёный, талантливый организатор, он обладает удивительным даром буквально притягивать к себе людей, зажигать их идеями, вдохновлять, воодушевлять и очень мягко, практически незаметно, корректировать их работу, неизменно достигая прекрасных результатов.

Великолепно эрудированный, тонко чувствующий аудиторию лектор, обладающий настоящей харизмой, свободно владеющий практически лю-

бой аудиторией, педагог с колоссальным стажем и опытом преподавательской работы К.Я. Гуревич сумел не только передать накопленные знания и клинический опыт огромному числу молодых и не очень врачей, но и создать собственную, уникальную школу, характеризующуюся интегративностью, клиническим мышлением, вниманием к мельчайшим нюансам клинических и лабораторных показателей пациентов.

Блестящий профессионал, чей труд отмечен и высоко оценён нефрологическим сообществом не только в России, но и далеко за ее пределами, проф. К.Я. Гуревич уже более полувека полностью отдаёт себя служению высокому искусству врачевания.

Доктор медицинских наук профессор, кавалер ордена «За службу Родине в ВС СССР» III степени, ордена Звезды Демократической Республики Афганистан, 12 медалей СССР и Демократической Республики Афганистан, член Российского диализного общества, Европейской ассоциации диализа и трансплантации, Американского общества нефрологов, Международного общества перитонеального диализа, Международного общества нефрологов – вот далеко не полный перечень профессиональных достижений Константина Яковлевича.

Конечно, подобный уровень признания, особенно в столь консервативном сообществе как медицина, невозможен без сочетания истинного таланта и огромного, самоотверженного труда.

С 1974 по 1994 год жизнь и деятельность К.Я. Гуревича были неразрывно связаны с Вооружёнными силами СССР, позднее РФ. С отличием закончив Военно-медицинскую академию имени С.М. Кирова в 1974 году, молодой хирург был направлен для несения службы в отдельный медико-санитарный батальон в качестве ординатора и через несколько лет стал командиром операционно-

перевязочного взвода. Командование части не могло не оценить талантливого хирурга, и с 1977 по 1994 год Константин Яковлевич работает в стенах Alma Mater, постепенно проходя путь от адъюнкта кафедры военно-полевой хирургии до начальника клинического центра экстракорпоральной детоксикации. В период с 1988 по 1990 год Константин Яковлевич выполнял интернациональный долг в Афганистане и Вьетнаме.

В 1981 году он защищает кандидатскую диссертацию, а в 1989 году получает докторскую учёную степень. В эти годы формируется и основная научно-практическая направленность деятельности К.Я. Гуревича. В полном соответствии с его широким кругозором и незаурядным интеллектуальным потенциалом, на стыке сосудистой хирургии, нефрологии, экстракорпоральной гемокоррекции рождается его интерес к терапии, замещающей функцию почек.

Как и всем пионерам (первопроходцам) Константину Яковлевичу многое приходилось преодолевать на голом энтузиазме, сталкиваясь с решением нетривиальных задач, поиском оптимальных решений. Рождение новой специальности в переходный историко-экономический период заставляло еще и преодолевать косность организационной системы советско-российского здравоохранения.

С 1994 по 1996 год проф. К.Я. Гуревич возглавляет ООО «Клиника экстракорпоральной гемокоррекции», которое покидает в 1996 году для того, чтобы занять должность директора Городского центра гемокоррекции, а с 2000 года Центр трансформируется в Городскую больницу №12 – Центр Гемокоррекции, где Константин Яковлевич становится заместителем главного врача по лечебной работе и руководителем Центра. Под его руководством в новообразованном учреждении здравоохранения разворачиваются отделения гемодиализа, первое и крупнейшее в Санкт-Петербурге отделение перитонеального диализа, отделение гравитационной хирургии крови, формируется первая и до сих пор единственная выездная бригада для оказания круглосуточной помощи самыми современными методами очищения крови по неотложным показаниям тяжелым больным, проходящим лечение в любом из более 50 стационаров Санкт-Петербурга. В то же время, он является главным внештатным специалистом-нефрологом Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, принимая активное

участие в развитии нефрологии и заместительной почечной терапии в городе.

Активно продолжается и научно-педагогическая деятельность К.Я. Гуревича. С 2000 года он возглавляет кафедру нефрологии и эфферентной терапии СПбМАПО, где под его руководством и при активном участии проходят обучение специальности более 200 слушателей в год, защищаются кандидатские и докторские диссертации. Проф. К.Я. Гуревич является автором более 250 оригинальных научных работ, принимает активное участие в работе профессиональных общественных организаций, участвует в разработке нормативно-правовой базы и профессиональных стандартов в России и мире.

В 2011 году интересы Константина Яковлевича в значительной степени концентрируются на заместительной почечной терапии, он покидает СПбМАПО и посвящает себя работе над созданием сети амбулаторных центров диализа компании «Фрезениус», занимая позицию медицинского директора по России. За более чем 15 лет плодотворной работы компанией открыты более 90 диализных центров во всех регионах страны, в которых получают лечение почти 9000 человек.

Активная деятельность проф. К.Я. Гуревича находит свое отражение и на уровне доказательной медицины. Под его непосредственным руководством и при активном участии проведены более 15 международных клинических исследований, работа в этом направлении продолжается и по сей день. Огромный опыт лечебной, организаторской и научной работы Константин Яковлевич продолжает передавать молодым докторам, являясь профессором кафедры нефрологии и эфферентной терапии родной для него Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова МО РФ.

Редакция журнала «Нефрология», коллектив кафедры и клиники пропедевтики внутренних болезней ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, коллектив НИИ нефрологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Северо-Западная ассоциация нефрологов и врачей диализа, нефрологическая секция Санкт-Петербургского общества терапевтов имени С. П. Боткина желают Константину Яковлевичу долголетия и крепкого здоровья, энергии в достижении поставленных целей и дальнейших творческих успехов!

Поступила в редакцию: 20.07.2021

Принята в печать: 30.07.2021

Article received: 20.07.2021

Accepted for publication: 30.07.2021

© Редколлегия журнала, 2021  
УДК 616.61 (092) Барабанова

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-5-101

## ПРОФЕССОР ВАЛЕРИЯ ВИТАЛЬЕВНА БАРАБАНОВА

## PROFESSOR VALERIYA VITAL'EVNA BARABANOVA



### **С прискорбием сообщаем, что 10 июля от коронавирусной инфекции скорпостижно ушла из жизни профессор Валерия Витальевна Барабанова**

Валерия Витальевна Барабанова – стойкий, мужественный и светлый человек. Она родилась в 1936 году и первое тяжелое испытание в своей жизни перенесла в пятилетнем возрасте – Ленинградская блокада. Она часто вспоминала голод, холод и бомбёжки, но считала, что эти они научили её радоваться даже малому, и всегда оставалась оптимистом.

В 1959 году Валерия Витальевна Барабанова закончила Ленинградский государственный педагогический институт им. А.И. Герцена и до 1983 года работала доцентом, а затем профессором кафедры анатомии и физиологии человека и животных, причём в 1976–1977 гг. исполняла обязанности заведующего кафедрой.

В 1963 г. защитила кандидатскую диссертацию на тему «Динамика электрофизиологических свойств клеток различных тканей при старении», а в 1981 г. – докторскую диссертацию «Роль кальцитонина и паратиреоидного гормона в регуляции функциональной активности клеток миокарда».

С 1986 по 1988 г. Валерия Витальевна работала ведущим научным сотрудником Коми филиала АН СССР в г. Сыктывкаре.

Вернувшись в Ленинград, в 1988 г. Валерия Витальевна с нуля создала и возглавила сектор патофизиологии и патоморфологии почки в Проблемной научно-исследовательской лаборатории по нефрологии I Ленинградского медицинского института им. акад. И.П. Павлова, в 1995 г. он был преобразован в лабораторию первого в стране Научно-исследовательского института нефрологии. В лаборатории разрабатывали экспериментальные модели гломерулонефрита, что требовалось для формирования методов лечения заболеваний почек, профилактики почечной недостаточности, уточнения диетических рекомендаций и определения оптимальных дозировок препаратов для нефро- и ангиопротекции.

В 1998 году Валерия Витальевна пришла работать в Центр лазерной медицины, где со свойственным ей, несмотря на возраст, энтузиазмом и интересом к новым современным методам исследования и лечения включилась в исследования влияния лазерного излучения на сердечно-сосудистую систему, и вышла на заслуженный отдых лишь в 2007 году.

Общий стаж научно-педагогической работы Валерии Витальевны составил 49 лет, и все эти годы она уделяла большое внимание подготовке молодых специалистов.

Прекрасный преподаватель, талантливый и эрудированный ученый, она являлась примером трудолюбия, доброты и оптимизма.

Светлая память!

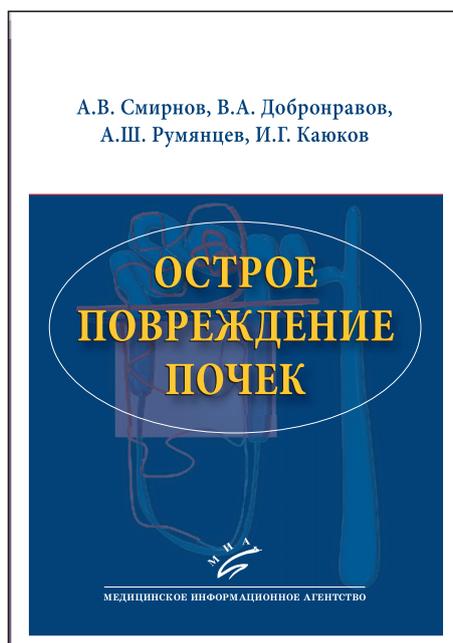
Редакция журнала «Нефрология»  
Коллектив кафедры и клиники  
пропедевтики внутренних болезней ПСПбГМУ  
им. акад. И.П. Павлова  
Коллектив НИИ нефрологии ПСПбГМУ  
им. акад. И.П. Павлова

Поступила в редакцию: 25.07.2021

Принята в печать: 30.07.2021

Article received: 25.07.2021

Accepted for publication: 30.07.2021



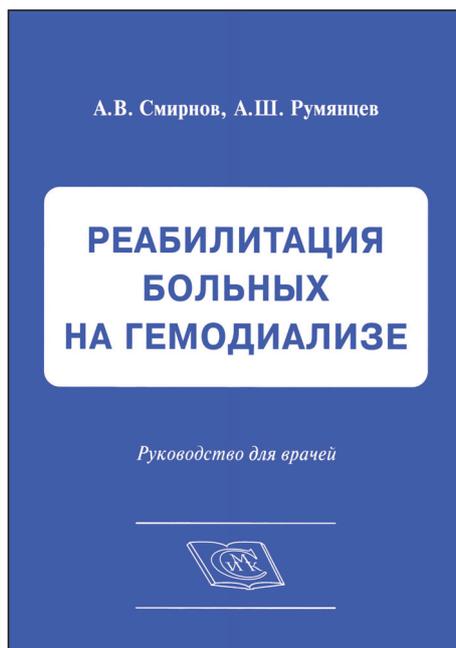
<b>Глава 1.</b>	<b>Концепция, классификации, эпидемиология ОПП</b> (И.Г. Каюков, А.В. Смирнов).....	11
	1.1. Концептуальные проблемы ОПП.....	11
	1.2. Эпидемиология ОПП.....	21
	1.3. Исходы и прогноз ОПП.....	24
	Литература.....	27
<b>Глава 2.</b>	<b>Обзор патофизиологии острого повреждения почек</b> (В.А. Добронравов).....	30
	2.1. Факторы, определяющие клубочковую фильтрацию.....	31
	2.2. Преренальное ОПП (преренальная азотемия).....	35
	2.3. Тубулярный некроз.....	40
	2.3.1. Механизмы ишемического повреждения тубулярного эпителия (ишемический тубулярный некроз).....	40
	2.3.2. Механизмы токсического повреждения тубулярного эпителия ОПП (токсический тубулярный некроз).....	52
	2.3.3. Пигментный острый тубулярный некроз.....	59
	2.3.4. Повреждение и регенерационные процессы при тубулярном некрозе.....	63
	2.4. Механизмы ОПП при повреждении клубочка (гломерулярное ОПП).....	65
	2.4.1. ОПП при воспалительном поражении клубочков.....	65
	2.4.2. ОПП при тромботической микроангиопатии.....	68
	2.5. ОПП на фоне интерстициального воспаления (острый интерстициальный нефрит).....	71
	2.6. Обструкция оттока мочи как причина ОПП.....	74
	Литература.....	76

А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.Ш. Румянцев, И.Г. Каюков  
ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК

<b>Глава 3.</b>	<b>Клиника и диагностика острого повреждения почек</b>	
	(А.В. Смирнов).....	80
3.1.	Методологические принципы клинической диагностики острого повреждения почек. Концепция континуума клинической диагностики .....	80
3.2.	Предиктивная диагностика острого повреждения почек .....	84
3.2.1.	Клиническая эпидемиология вне- и внутрибольничного острого повреждения почек.....	84
3.2.2.	Факторы риска и ассоциированные состояния при остром повреждении почек.....	87
3.2.3.	Значение биомаркеров в предиктивной диагностике острого повреждения почек (Я.Ю. Пролетов, Е.С. Саганова, О.В. Галкина) .....	94
3.3.	Презентационная диагностика острого повреждения почек .....	106
3.3.1.	Варианты клинической презентации острого повреждения почек.....	107
3.3.2.	Семиологическая дифференциальная диагностика симптома олиго-/анурии.....	110
3.3.3.	Диагностика неолитурических вариантов острого повреждения почек. Дифференциальная диагностика ОПП и ХБП.....	147
3.3.4.	Клиническое течение, осложнения и прогноз острого повреждения почек.....	149
	Литература.....	194
<b>Глава 4.</b>	<b>Клинические синдромы острого повреждения почек</b>	
	(А.В. Смирнов).....	207
4.1.	Клинические синдромы гипоперфузии почек.....	207
4.1.1.	Патогенетические факторы гипоперфузии почек. Понятие о шоке.....	207
4.1.2.	Гиповолемический синдром.....	217
4.1.3.	Кардиоренальные синдромы .....	228
4.1.4.	Синдром интраабдоминальной гипертензии .....	238
4.1.5.	Гепаторенальный синдром (А.Ш. Румянцев).....	242
4.1.6.	Острый макроваскулярный синдром .....	252
4.1.7.	Острый ишемический тубулярный некроз и острый кортикальный некроз .....	254
4.2.	Гломерулярные синдромы при остром повреждении почек .....	255
4.2.1.	Острый и быстро прогрессирующий нефритические синдромы.....	256
4.2.2.	Острый микроваскулярный синдром.....	267
4.3.	Тубулоинтерстициальные синдромы острого повреждения почек .....	280
4.3.1.	Клинико-морфологические корреляции при поражении тубулоинтерстиция .....	280
4.3.2.	Синдром острого токсического тубулярного некроза .....	283
4.3.3.	Острый гем-пигментный синдром .....	286
4.3.4.	Острый тубулоинтерстициальный нефритический синдром.....	295
	Литература.....	298

А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.Ш. Румянцев, И.Г. Каюков  
ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК

<b>Глава 5. Общие принципы лечения и профилактики ОПП (А.Ш. Румянцев)</b> .....	305
5.1. Профилактика ОПП.....	305
5.2. Лечение преренального ОПП.....	320
5.3. Лечение ренального ОПП.....	329
5.4. Лечение постренального ОПП.....	333
5.5. Нутритивная поддержка при ОПП.....	334
5.6. Заместительная почечная терапия при ОПП.....	339
5.7. Перспективы профилактики и лечения ОПП.....	350
Литература.....	352
<b>Глава 6. Частные вопросы диагностики и лечения острого повреждения почек</b> .....	357
6.1. Особенности острого повреждения почек у детей (Н.Д. Савенкова, М.А. Чемоданова).....	357
6.1.1. Терминология и классификация ОПП у детей.....	357
6.1.2. Эпидемиология ОПП у детей.....	359
6.1.3. Этиология ОПП у детей.....	359
6.1.4. Диагностика ОПП у детей.....	361
6.1.5. Степени тяжести ОПП у детей.....	364
6.1.6. Терапия ОПП у детей.....	365
6.1.7. Прогноз и исход ОПП у детей.....	368
Литература.....	370
6.2. Профилактика и лечение ОПП при сепсисе (А.Ш. Румянцев).....	371
6.2.1. Эпидемиология и определение термина сепсис.....	371
6.2.2. Патогенез ОПП при сепсисе.....	373
6.2.3. Профилактика сепсиса.....	378
6.2.4. Профилактика и лечение ОПП при сепсисе.....	379
Литература.....	383
6.3. Профилактика и лечение ОПП при ожоговой болезни (А.Ш. Румянцев).....	383
6.3.1. Ожоги и ожоговая болезнь.....	383
6.3.2. Патогенез ОПП при ожоговой болезни.....	387
6.3.3. Лечение ожоговой болезни.....	388
Литература.....	392
6.4. Контраст-индуцированное ОПП (И.Г. Каюков, А.Ш. Румянцев).....	393
6.4.1. Терминология и определения.....	393
6.4.2. Этиопатогенез.....	394
6.4.3. Эпидемиология.....	395
6.4.4. Клиника и диагностика.....	396
6.4.5. Профилактика и лечение.....	397
6.4.6. Заключение.....	411
Литература.....	412
6.5. Острое повреждение почек при лептоспирозе (Т.В. Антонова, И.Г. Каюков).....	415
Литература.....	428
6.6. Острое повреждение почек при хантавирусных инфекциях (И.Г. Каюков, Т.В. Антонова).....	430
Литература.....	444
6.7. Острое повреждение почек после трансплантации гемопозитических стволовых клеток (К.А. Смирнов).....	446
Литература.....	467
Приложение (О.В. Галкина, И.Г. Каюков).....	472



<b>Авторский коллектив</b> .....	8
<b>Предисловие</b> .....	9
<b>Глава 1.</b> Факторы ограничения жизнедеятельности и физической работоспособности пациентов с терминальной почечной недостаточностью.....	11
1.1. Белково-энергетическая недостаточность и воспалительный стресс (А.Ш. Румянцев) .....	19
1.2. Саркопения у больных, получающих заместительную почечную терапию (Р.В. Голубев, А.В. Смирнов) .....	19
<b>Глава 2.</b> Методология оценки нарушений функций организма и ограничения жизнедеятельности при терминальной почечной недостаточности.....	44
2.1. Методы оценки нарушений функций организма (К.А. Вишневский, А.Ш. Румянцев).....	44
2.1.1. Виды нарушений функций организма человека .....	44
2.1.2. Оценка ограничения жизнедеятельности .....	45
2.2. Оценка качества жизни пациентов с терминальной почечной недостаточностью (И.А. Васильева) .....	47
Приложение. Опросник KDQOL-SF™ 1.3 .....	73
<b>Глава 3.</b> Антропометрические и лабораторные методы оценки физического состояния больного .....	91
3.1. Антропометрические и лабораторные методы диагностики белково-энергетической недостаточности (А.Ш. Румянцев) .....	91
3.1.1. Диетическая оценка .....	92
3.1.2. Субъективная глобальная оценка .....	95
3.1.3. Функциональные тесты .....	97
3.1.4. Лабораторная оценка .....	97
3.1.5. Антропометрические показатели и показатели состава тела.....	99
3.1.6. Основные принципы лечения белково-энергетической недостаточности питания у пациентов, получающих лечение хроническим гемодиализом.....	106

Приложения. Нормативы потребления основных питательных веществ у пациентов, получающих лечения хроническим гемодиализом .....	111
А. Потребление белка .....	111
Б. Калорийность диеты .....	112
В. Потребления основных минералов .....	113
3.2. Биоимпедансометрия (К.А. Вишневский, А.В. Смирнов) .....	115
3.3. Тест с 6-минутной ходьбой (К.А. Вишневский) .....	117
<b>Глава 4. Физическая реабилитация пациентов с ХБП С5д .....</b>	<b>125</b>
4.1. Общие принципы применения дозированных физических нагрузок и их эффективность (К.А. Вишневский, А.Ш. Румянцев).....	126
4.2. Влияние дозированных физических нагрузок в междиализный период на функциональное состояние организма пациентов с ХБП, получающих лечение гемодиализом (Н.Ю. Коростелева, А.В. Смирнов, А.Ш. Румянцев).....	135
4.2.1. Влияние дозированных физических нагрузок на показатели пищевого статуса.....	135
4.2.2. Влияние дозированных нагрузок на динамику физической работоспособности.....	139
4.2.3. Влияние дозированных физических нагрузок на состояние сердечно-сосудистой системы .....	146
4.2.4. Динамика артериального давления по результатам суточного мониторинга .....	149
4.2.5. Динамика пульсового давления по результатам суточного мониторинга .....	151
4.2.6. Влияние дозированных физических нагрузок на структурно-функциональные особенности миокарда левого желудочка.....	153
4.2.7. Влияние дозированных физических нагрузок на выраженность анемии.....	158
4.2.8. Влияние дозированных физических нагрузок на дислипидемию.....	159
4.2.9. Влияние дозированных ФН на состояние дыхательной системы.....	161
4.2.10. Причины нерегулярности занятий лечебной гимнастикой .....	169
4.2.11. Кумулятивная выживаемость больных на фоне дозированных физических нагрузок .....	174
4.2.12. Интердиализные тренировки: механизмы действия и возможные ограничения.....	176
Приложения .....	188
Примерный комплекс упражнений I двигательного режима .....	188
Примерный комплекс упражнений II двигательного режима .....	189
Примерный комплекс упражнений III двигательного режима.....	190
4.3. Дозированные физические нагрузки на велотренажере (К.А. Вишневский, А.В. Смирнов) .....	192
4.4. Накожная билатеральная электростимуляция мышц (НБЭМ) нижних конечностей (К.А. Вишневский, А.В. Смирнов) .....	195
Приложения .....	198
Опросник оценки выраженности ограничений жизнедеятельности Бартел, адаптированный для пациентов с ХБП 5Д .....	198
Шкала Борга для оценки восприятия тяжести физической нагрузки и выраженности одышки и усталости.....	203
Рекомендации по организации и выполнению дозированных физических нагрузок на велотренажере во время сеанса ГД .....	203
Рекомендации по выполнению накожной билатеральной электростимуляции мышц нижних конечностей во время сеанса ГД .....	204

## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Глубокоуважаемые авторы! С 2019 года в Правила для авторов внесены ряд изменений. Перед направлением рукописи в Редакцию просим Вас внимательно с ними ознакомиться. Работы, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения. Для удобства Вашей работы на сайте журнала <https://journal.nephrolog.ru/> в разделе «Прием статей» размещены шаблоны, использование которых существенно упростит подготовку рукописи согласно Правилам.

Журнал «Нефрология» публикует статьи по актуальным вопросам клинической и экспериментальной нефрологии и смежных областей.

Информация представляется в следующем виде: **передовые и оригинальные статьи, обзоры, лекции, материалы для последипломного образования по нефрологии, наблюдения из практики, краткие сообщения, методические сообщения, дискуссия и информация** (дискуссионные статьи, рецензии, письма в редакцию, сообщения о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов по нефрологии в России и за рубежом, отчеты о них, аннотации новых книг по нефрологии и т.д.), **официальные документы, юбилеи, реклама.**

**Все статьи, поступающие в Редакцию, проверяются системой «Антиплагиат»** (<https://www.antiplagiat.ru/>), рецензируются двумя экспертами, обсуждаются на заседаниях Редколлегии. Подробнее информация о политике журнала размещена на сайте <https://journal.nephrolog.ru/> в разделе «О журнале».

**Направляя статью в журнал, авторы гарантируют, что поданные материалы не были ранее опубликованы полностью или по частям в любой форме, в любом месте или на любом языке. Также авторы гарантируют, что статья не представлена для рассмотрения и публикации в другом журнале.**

**К статье должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором выполнена работа** (образец сопроводительного письма размещен на сайте журнала и на последней странице Правил). На первой странице статьи должны быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов. Ставя свою подпись, каждый автор, тем самым, передает права на издание своей статьи журналу «Нефрология».

Сканы указанных документов должны быть направлены в Редакцию одновременно с рукописью (в формате PDF или JPEG; см. *Общие правила*). Оригиналы – направлены почтой или переданы лично (если применимо).

**Общие правила.** Рукопись должна быть загружена на сайт из личного кабинета одного из авторов (сайт <https://journal.nephrolog.ru/> → О журнале → Прием статей → Отправка статей *или* Главная страница, Отправить статью).

**Все компоненты статьи должны быть в ОДНОМ файле в формате doc или docx.** Печать шрифтом Times New Roman не менее 12-го кегля через 2 интервала с полями 2,5 см по обе стороны текста. Отдельными файлами (в формате PDF или JPEG) загружаются официальное направление учреждения, первая страница статьи с визой и подписью научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения, а также последняя страница с подписями всех авторов.

**Рукопись статьи должна включать:** 1) титульный лист; 2) реферат; 3) ключевые слова; 4) сведения об авторах; 5) текст статьи; 6) таблицы; 7) иллюстрации; 8) библиографический список; 9) сведения о конфликте интересов.

**Титульный лист должен содержать на русском и английском языках:**

1) инициалы и фамилии авторов; 2) название статьи, которое должно быть информативным и достаточно кратким; 3) полное название учреждения и подразделения (кафедры, лаборатории и т.д.), где работает каждый из авторов, город, страна. Аббревиатуры, например, НИИ, СПбГМУ и т.д., недопустимы. Если авторов несколько и работают они в разных учреждениях, то приводится список этих учреждений с цифровыми ссылками принадлежности авторов к определенному учреждению; 4) информацию об авторе, с которым Редакция и читатели могут вести переписку: фамилия, инициалы, полный почтовый адрес, место работы, телефон, e-mail, ORCID. При отсутствии номера ORCID\* его необходимо получить, зарегистрировавшись на сайте <https://orcid.org/>. Пример оформления информации о контактном авторе:

Проф. Кротов Михаил Петрович  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812) 3463926; E-mail: [krotov@mail.ru](mailto:krotov@mail.ru). ORCID: 0000-0000-0000-0000

Prof. Mihail P. Krotov  
197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of Propedeutics of Internal Diseases. Phone: (812) 3463926; E-mail: [krotov@mail.ru](mailto:krotov@mail.ru). ORCID: 0000-0000-0000-0000

**На сайте журнала размещен шаблон оформления титульного листа.**

**Реферат** оригинальной статьи должен быть структурированным и *включать пять обязательных рубрик*: а) введение; б) цель исследования; в) пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ); г) результаты; д) заключение. Реферат должен быть информативным, соответствовать содержанию статьи и составлять по объему 200–250 слов. После реферата помещаются **«ключевые слова»** (от 3 до 10 слов), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. *Рефераты обзоров, лекций и других материалов составляются в произвольной форме. Объем реферата прежний – 200–250 слов. И реферат, и ключевые слова представляются на русском и английском языках.*

**На сайте журнала размещен шаблон оформления реферата.**

**Сведения об авторах статьи на русском и английском языках:** фамилия, имя, отчество (полностью), ученая степень/звание, полный почтовый адрес учреждения, название учреждения, подразделение, должность, телефон, адрес электронной почты, ORCID\* (предоставление ORCID является обязательным для всех авторов). Пример оформления сведений об одном из авторов:

Проф. Кротов Михаил Петрович, д-р мед. наук  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812) 3463926; E-mail: krotov@mail.ru. ORCID: 0000-0000-0000-0000

Prof. Mikhail P. Krotov MD, PhD, DMedSci  
Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of Propedeutics of Internal Diseases. Phone: (812) 3463926; E-mail: krotov@mail.ru. ORCID: 0000-0000-0000-0000

**Текст** оригинальной статьи должен иметь следующую структуру: *введение, пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ), результаты, обсуждение, заключение. Объединение рубрик недопустимо!* (например «*Результаты и обсуждение*»). Подобные статьи не рассматриваются и не рецензируются.

*Рубрикация обзоров, лекций, дискуссионных статей, наблюдений из практики, методических сообщений может быть произвольной.*

**Введение.** В нем кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публи-

кации, формулируется необходимость проведения исследования и его цель.

**Пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ).** Приводятся количественные и качественные характеристики больных или других объектов исследования (здоровые люди, экспериментальные животные, патологоанатомический материал и т.д.). Упомянуты все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках необходимо указать производителя и страну.

Дается подробное описание статистических методов исследования: название пакета прикладных статистических программ (страна-производитель, компания); в каком виде представлены центральные тенденции в зависимости от вида распределения показателей; какие использованы критерии при использовании количественных и качественных показателей; какие критерии использованы для оценки силы взаимосвязи между показателями; какие многомерные методы исследования применяли; критерий отклонения нулевой статистической гипотезы.

**Результаты.** Следует представлять их в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, надо упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ), за исключением показателей, традиционно измеряемых в других единицах. Рисунки и таблицы размещаются в тексте статьи в месте их первого упоминания.

**Обсуждение.** Следует выделить новые и важные аспекты результатов исследования и по возможности сопоставлять их с литературными данными. Не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты».

**Заключение** должно кратко суммировать основные итоги работы. В этот раздел можно включить обоснованные рекомендации.

**На сайте журнала размещен шаблон оформления текста оригинальной статьи.**

Объем оригинальной статьи, как правило, не должен превышать 10–15 машинописных страниц, кратких сообщений и заметок из практики – 6–8 страниц, лекций и обзоров – 20–25 страниц.

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи, не изменяя их смысла.

К публикации в журнале принимаются оригинальные статьи, выполненные на современном методическом и методологическом уровне, с соблюдением «Этических принципов проведения научных

медицинских исследований с участием человека» и в соответствии с «Правилами клинической практики в Российской Федерации», все упомянутые в работе люди должны дать информированное согласие на участие в исследовании. Научно-исследовательские проекты, требующие использования экспериментальных животных, должны выполняться с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации, в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных».

Все медикаменты и изделия медицинского назначения, используемые в исследованиях, должны иметь соответствующую регистрацию и сертификаты.

При публикации результатов клинического исследования (научное исследование с участием людей, которое проводится с целью оценки эффективности и безопасности лекарственного препарата) необходимо указание на разрешение соответствующего Этического комитета.

При упоминании фамилий отдельных авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (инициалы и фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). Если статья написана более чем двумя авторами, в тексте указываются инициалы и фамилия только первого автора, после которой следует «и соавт.».

В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. **В библиографический список не следует включать ссылки на диссертационные работы и тезисы конференций**, так как для рецензентов ознакомление с ними затруднительно.

**Таблицы.** В тексте статьи таблицы располагаются в месте первого их упоминания. Каждая таблица печатается через два интервала и должна иметь название и порядковый номер. Нумерацию следует выполнять арабскими цифрами, последовательно, по мере использования таблиц в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. Необходимо всегда указывать, в каком виде представлены в таблице центральные тенденции (средняя арифметическая±ошибка средней и т.п.), величину показателя статистической значимости. *При наборе таблиц не надо использовать символы, имитирующие линейки (псевдографику, дефис, символ подчеркивания).* **Название таблицы и примечания к ней должны быть переведены на английский язык.**

**Иллюстрации** (рисунки, схемы, диаграммы) располагаются в тексте статьи в месте их первого

упоминания. Нумерация – арабскими цифрами, последовательная, по мере упоминания. Иллюстрации должны быть представлены в электронном виде в формате \*TIF, \*JPG (фотографии – только в формате \*TIF), не должны быть перегружены текстовыми надписями. Подписи к иллюстрациям печатаются через два интервала. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов: стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям надо указывать степень увеличения, способ окраски или импрегнации. **Названия иллюстраций и примечаний к ним, текст «легенды» должны быть переведены на английский язык.**

Иллюстрации, как правило, публикуются в черно-белом варианте, что необходимо учитывать при маркировке столбиковых диаграмм и графиков. *Иллюстрации могут быть опубликованы в цветном формате за счет авторов.* Авторы, желающие поместить иллюстрации в таком виде, должны предварительно согласовать данный вопрос с Редакцией.

**Источник финансирования.** Приводятся данные об источнике финансирования (если имеется). Например: «Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 97-04-49434 и 00-04-49548)».

**Выражение признательности.** После раздела «Заключение» автор (авторы) могут: выразить признательность за научную или техническую помощь в создании статьи; поблагодарить за предоставленную финансовую и материальную поддержку с указанием ее характера; раскрыть финансовые отношения, которые могут повлечь за собой «конфликт интересов» (см. «Конфликт интересов»).

В этом разделе могут быть названы лица, внесшие интеллектуальный вклад в написание статьи (с указанием их роли или характера вклада), который, однако, не был достаточным для включения их в число авторов. Характеристика может быть, например, следующей: «научный консультант», «рецензирование проекта исследования», «участие в сборе данных» или «участие в клиническом исследовании». Такие лица должны дать письменное согласие на обнародование своих имен. Авторы несут ответственность за его получение, так как читатели могут сделать заключение об одобрении этими людьми представленными данными или выводами статьи.

**Библиографический список** печатается через 2 интервала, каждый источник с новой строки под порядковым номером. *В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов.*

Не следует включать в библиографический список авторефераты кандидатских и докторских диссертаций, так как их основные результаты должны

быть опубликованы в журналах из списка ВАК (это один из справедливых способов увеличения импакт-фактора научного журнала). Также не следует включать в библиографический список тезисы докладов, так как для рецензентов ознакомление с ними затруднительно.

Библиографический список должен содержать в основном ссылки на публикации не старше 5 лет. Число ссылок на любые публикации старше 10 лет не может превышать 20 % от библиографического списка. Приветствуются ссылки на статьи, опубликованные в журнале «Нефрология».

**Порядок составления библиографического списка следующий:** а) фамилия(и) и инициалы автора(ов) книги или статьи; б) название книги или статьи; в) выходные данные; г) DOI (Digital Object Identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Проверять наличие DOI следует на сайте <https://search.crossref.org/>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название публикации на английском языке. Подавляющее большинство зарубежных журнальных статей и многие русскоязычные статьи, опубликованные после 2013 года, зарегистрированы в системе CrossRef и имеют уникальный DOI.

При авторском коллективе до 4 человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилии. Пробелы и точки между инициалами не ставятся). При больших авторских коллективах упоминаются три первых автора и добавляется «и др.» (в иностранной литературе «et al.»). В некоторых случаях, когда в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители, после фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»). После инициалов последнего автора или после «и др.»/«et al.» ставится точка для того, чтобы выделить начало названия статьи. Точка в конце полного описания библиографического источника не ставится.

**Авторы несут ответственность за правильность оформления ссылок и, следовательно, возможность их корректного распознавания и автоматического цитирования.**

**Ссылки на журнальные статьи.** В библиографическом описании статьи из журнала (после ее названия) приводится сокращенное название журнала (курсивом) и через пробел год издания (между ними знак препинания не ставится), затем после точки с запятой, без пробела – том и номер журнала (или, если применимо, – № тома, в скобках № журнала, также без пробелов), после двоеточия без пробела следует указать страницы (первую и последнюю через дефис без пробелов). В описаниях статей из журналов, имеющих сквозную нумерацию страниц на протяжении тома, указание номера журнала необязательно. На-

звания отечественных журналов в библиографическом списке следует приводить в общепринятых сокращениях, иностранных – в принятых в PubMed.

Пример ссылки на англоязычную статью:

1. Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am J Med* 2010;123(11):1001-1006. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.06.019

Ссылки на русскоязычные источники приводятся не только на языке оригинала, но и на английском языке. Англоязычная часть должна находиться с новой строки, без нового номера. В самом ее конце в круглые скобки помещают указание на исходный язык оригинала (In Russ.). doi (при наличии) следует указывать в конце ссылок.

Фамилии и инициалы всех авторов и название статьи на английском языке следует приводить так, как они даны в оригинальной публикации. Уточнить данные можно на сайте Научной электронной библиотеки (<https://elibrary.ru/>) или собственном сайте журнала. Название журнала должно соответствовать варианту, зарегистрированному в ISSN. Многие сайты журналов размещают на своих страницах уже готовые ссылки для цитирования (русско- и англоязычные). После названия журнала – выходные данные (см. выше). Если оригинальный перевод метаданных на английский язык по каким-то причинам недоступен, следует выполнить перевод самостоятельно. Правильность перевода является ответственностью авторов.

Пример ссылки на русскоязычную статью при наличии англоязычных данных в исходном тексте и doi:

1. Мухин НА, Богданова МВ, Рамеев ВВ, Козловская ЛВ. Аутовоспалительные заболевания и поражения почек. *Тер арх* 2017;89(6):4–20. doi: 10.17116/terarkh20178964-20

Mukhin NA, Bogdanova MV, Rameev VV, Kozlovskaya LV. Autoinflammatory diseases and kidney involvement. *Ter arh* 2017;89(6):4–20 (In Russ.). doi: 10.17116/terarkh20178964-20

Пример ссылки на русскоязычную статью, опубликованную в журнале «Нефрология»:

1. Наточин ЮВ. Нефрология и фундаментальная наука. *Нефрология* 2012;16(1):9–21. doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-1-9-21

Natochin YuV. Nephrology and fundamental science. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2012;16(1):9–21 (In Russ.). doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-1-9-21

Точка в конце полного описания библиографического источника не ставится.

**Ссылка на книгу.** В библиографическом описа-

нии книги (после названия) приводятся название издательства, город, год издания (все через запятую и пробел), после точки с запятой через пробел – номера страниц через дефис, на которые конкретно ссылается автор (или указание общего количества страниц в книге, если ссылка дается на нее в целом). Если ссылка дается на главу из книги, сначала упоминаются авторы и название главы, после точки – с заглавной буквы ставится «В:» («In:») и фамилия(и) автора(ов) или выступающего в его качестве редактора, затем название книги и выходные данные ее. Название книги выделяется курсивом. В конце в круглые скобки помещают указание на исходный язык оригинала (In Russ.).

Примеры:

1. Волошин АИ, Субботин ЮК. *Болезнь и здоровье: две стороны приспособления*. Медицина, М., 1998; 5–17

Voloshin AI, Subbotin JuK. *Disease and health: two sides of the adjustments*. Medicina, M., 1998; 5–17 (In Russ.)

2. Ноздрачев АД. Функциональная морфология сердечно-сосудистой системы. В: Чазов ЕИ, ред. *Болезни органов кровообращения*. Медицина, М., 1997; 8–89

Nozdrachev AD. Functional morphology of the cardiovascular system. In: Chazov EI, ed. *Diseases of the circulatory system*. Medicina, M., 1997; 8–89 (In Russ.)

3. Ringsven MK, Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses*, 2nd ed. Delmar Publishers, Albany (N.Y.), 1996; 44–50

4. Phillips SY, Whisnant YP. Hypertension and stroke. In: Laragh YH, Brenner BM, eds. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*, 2nd ed. Raven Press, New York, 1996; 465–478

**Конфликт интересов.** В соответствии с рекомендациями Международного комитета редакторов медицинских журналов [International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: writing and editing for biomedical publication. URL:<http://www.icmje.org/index.html> (Updated April 2010)] конфликт интересов, касающийся конкретной рукописи, возникает в том случае, если один из участников процесса рецензирования или публикации – автор, рецензент или редактор имеет обязательства, которые могли бы повлиять на его или ее мнение (даже если это и не происходит на самом деле). Финансовые отношения (например, связанные с приемом на

работу, консультациями, владением акциями, выплатой гонораров и заключениями экспертов), прямые или через близких родственников – наиболее частая причина возникновения конфликта интересов. Тем не менее возможны и другие причины: личные отношения, научное соперничество и интеллектуальные пристрастия.

Доверие общественности к процессу рецензирования и достоверности публикуемых статей частично зависит от того, насколько успешно проблема конфликта интересов решалась во время их написания, рецензирования и редактирования. Предвзятость в статье часто можно выявить и устранить при тщательном изучении использованных научных методов и выводов. Предвзятость, связанную с финансовыми отношениями и их влияниями, выявить гораздо труднее. Участники процесса рецензирования и публикации должны сообщать о наличии конфликта интересов. Эта информация должна быть доступной, чтобы можно было оценить степень влияния этого конфликта. Журнал «Нефрология» не принимает статьи от авторов, имеющих конфликт интересов.

**Порядок публикации статей.** Как правило, статьи, направленные в журнал, публикуются в порядке поступления в Редакцию. При прочих равных условиях подписчики (по предоставлению ксерокопии подписного абонемента) имеют право на первоочередное размещение материалов. При этом преимущество отдается докторантам, аспирантам и соискателям в том случае, если они являются подписчиками журнала. Также вне очереди могут быть опубликованы статьи, подготовленные по заказу Редакции журнала «Нефрология».

**Плата за публикацию.** При соблюдении всех вышеперечисленных Правил публикация статьи в журнале «Нефрология» является бесплатной для авторов и учреждений, в которых они работают. Редакция может потребовать оплату в следующих случаях:

1. За публикацию цветных иллюстраций.
2. При большом количестве иллюстративного материала (свыше 8 иллюстраций).
3. За публикацию статей, носящих рекламный характер.

Информация о политике журнала, включая этику публикаций, рецензирование и редактирование, авторское право и прочее, подробно размещена на сайте <https://journal.nephrolog.ru/> в соответствующем разделе (см. раздел «О журнале» → «Политика журнала»).

ОБРАЗЕЦ СОПРОВОДИТЕЛЬНОГО ПИСЬМА  
(размещен на сайте <http://journal.nephrolog.ru>)

Реквизиты направляющего учреждения

Главному редактору  
журнала «Нефрология»  
профессору А.Ш. Румянцеву

Сопроводительное письмо к научной статье

Направляем научную статью (ФИО всех авторов, название статьи) для опубликования в журнале «Нефрология» (ISSN 1561-6274), входящем в Перечень журналов, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации основных положений диссертационного исследования.

Настоящим письмом гарантируем, что размещение научной статьи в журнале «Нефрология» не нарушает ничьих авторских прав. Авторы также гарантируют, что статья содержит все предусмотренные действующим законодательством об авторском праве ссылки на цитируемых авторов и издания, а также используемые в статье результаты и факты, полученные другими авторами или организациями. Авторы несут ответственность за научное содержание статьи и гарантируют оригинальность предоставляемого материала. Статья не включает материалы, не подлежащие опубликованию в открытой печати, в соответствии с действующими нормативными актами.

Направляя рукопись в журнал «Нефрология», авторы, тем самым, соглашаются на передачу журналу авторских прав в объеме и на условиях, изложенных в Правилах для авторов журнала «Нефрология».

Авторы передают на весь срок действия исключительных прав журналу «Нефрология» права на использование научной статьи путем ее воспроизведения, использования научной статьи целиком или фрагментарно в сочетании с любым текстом, фотографиями или рисунками, в том числе путем размещения полнотекстовых сетевых версий номеров на Интернет-сайте журнала «Нефрология».

Авторы в соответствии со ст. 6 Федерального закона «О персональных данных» от 27.07.2006 г. №152-ФЗ согласны на обработку своих персональных данных, а именно: фамилия, имя, отчество, ученая степень, ученое звание, должность, место(а) работы и/или обучения, контактная информация по месту работы и/или обучения, в целях опубликования представленной статьи в журнале «Нефрология».

Авторы подтверждают, что направляемая статья нигде ранее не была опубликована, не направлялась и не будет направляться для опубликования в другие научные издания без уведомления об этом Редакции журнала «Нефрология».

Также удостоверяем, что авторы научной статьи согласны с Правилами для авторов, утвержденными Редакцией журнала «Нефрология».

Переписку вести с (ФИО)

Почтовый адрес:

Телефон:

E-mail:

Авторы статьи: (Личные подписи всех авторов статьи)

Руководитель учреждения

Круглая печать учреждения