

УДК 616.61-008.64

DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov119586>

Оценка возможностей нефропротективной стратегии на поздних стадиях хронической болезни почек

Д.С. Садовская^{1, 2}, К.А. Вишневский^{1, 2}, И.Н. Конакова², О.Р. Голубева^{2, 3}, Н.В. Бакулина¹¹ Северо-Западный государственный университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;² Городская Мариинская больница, Санкт-Петербург, Россия;³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Обоснование. Эффективность классической нефропротекции снижается на поздних стадиях хронической болезни почек. Поиск подходящих алгоритмов нефропротекции затруднен ускоряющимся снижением скорости клубочковой фильтрации, поэтому общепринятых способов их оценки не существует.

Цель исследования — построить модель для прогнозирования темпа снижения скорости клубочковой фильтрации с целью оценки эффективности интенсивного наблюдения.

Материалы и методы. Репрезентативная группа регулярного наблюдения ($n = 540$) была выделена из городской базы данных ($n = 7696$) с целью построения модели прогнозирования ежегодного снижения скорости клубочковой фильтрации. Эта модель использована для оценки эффективности интенсивного мониторинга ($n = 100$) по разнице между прогнозируемыми и фактическими темпами снижения скорости клубочковой фильтрации. Сопоставленная подгруппа ($n = 200$) использована для прямого сравнения твердых и суррогатных исходов.

Результаты. В течение года перед потребностью в диализе темп снижения скорости клубочковой фильтрации в группе интенсивной терапии составил $5,98 \pm 1,69$ против прогнозируемых $9,06 \pm 0,59$ мл/мин/1,73 м²/год. Эта оценка эффективности использована как зависимая переменная в регрессионном и категориальном анализах. Значимые компоненты нефропротекции: снижение фосфатемии (на 0,25 ммоль/л), повышение уровня гемоглобина (на 10 г/л), эффективное назначение блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (для уменьшения протеинурии на 0,1 г/л), снижение систолического артериального давления (на 5 мм рт. ст.), уменьшение отклонений показателя кальциемии от целевого значения (на 0,1 ммоль/л), коррекция ацидоза (на 2 ммоль/л), а также уменьшение воспаления и повышение уровня альбумина (на 1,5 г/л) связаны с уменьшением на 15 % темпа снижения скорости клубочковой фильтрации. В группе интенсивной терапии риск диализа был в 2,2 раза ниже, риск смерти — в 4 раза ниже. В группе интенсивной терапии обеспечен плановый старт диализа, 67 % пациентов выбрали перитонеальный диализ.

Заключение. Сравнение фактического темпа снижения скорости клубочковой фильтрации с прогнозируемым, рассчитанным по нелинейной модели в условиях стандартного наблюдения, позволяет оценить эффективность нефропротекции. Ее алгоритм существенно отличается от классического на поздних стадиях хронической болезни почек.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность; скорость клубочковой фильтрации; протеинурия; нефропротекция.

Как цитировать:

Садовская Д.С., Вишневский К.А., Конакова И.Н., Голубева О.Р., Бакулина Н.В. Оценка возможностей нефропротективной стратегии на поздних стадиях хронической болезни почек // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2023. Т. 15. № 1. С. 43–62. DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov119586>

DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov119586>

Evaluation of the nephroprotective strategy effectiveness in the late stages of chronic kidney disease

Daria S. Sadovskaya^{1,2}, Konstantin A. Vishnevskii^{1,2}, Irina N. Konakova²,
Olga R. Golubeva^{2,3}, Natalia V. Bakulina¹

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

² City Mariinsky Hospital, Saint Petersburg, Russia;

³ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND: The effectiveness of conventional nephroprotection is reduced at the late stages of chronic kidney disease; the search for effective algorithms is hampered by accelerating decline in glomerular filtration rate. There are no generally accepted ways to evaluate the effectiveness of conventional nephroprotection.

AIM: To build a model for predicting the glomerular filtration decline rate to assess the effectiveness of the intensive follow-up.

MATERIALS AND METHODS: A representative group of regular follow-up ($n = 540$) was selected from the city database ($n = 7696$) to built-up the model that predicts glomerular filtration annual decline rate. This model is used to evaluate the effectiveness of intensive monitoring ($n = 100$) by the difference between predicted and actual glomerular filtration rate decline. The corresponding subgroup ($n = 200$) was used for direct comparison of hard and surrogate outcomes.

RESULTS: A year before dialysis is required, the glomerular filtration rate decline in intensive group was 5.98 ± 1.69 vs. the predicted 9.06 ± 0.59 ml/min/1.73 m²/year. The assessment of the intervention effectiveness has been used as a dependent variable in regression and categorical analysis. Significant components of the nephroprotection including phosphatemia decrease (0.25 mmol/l), hemoglobin increase (1 g/dl), effective administration of renin-angiotensin-aldosterone system blockers (proteinuria reduce by 0.1 g/l), systolic blood pressure decrease (5 mm Hg), calcemia deviations from the target decrease (0.1 mmol/l), acidosis correction (2 mmol/l), inflammation reduction and albumin increase (1.5 g/l) which were associated with the smaller glomerular filtration rate decrease rate by 15%. The intensive therapy group had the dialysis risk was 2.2 times smaller, and the death risk was 4 times smaller. The planned dialysis was ensured in the intensive therapy group; 67% chose peritoneal dialysis.

CONCLUSIONS: The prediction of glomerular filtration decline rate calculated by nonlinear model in comparison with the actual one can evaluate the nephroprotection effectiveness; it differs significantly from the conventional ones at the late stages of chronic kidney disease.

Keywords: renal insufficiency; chronic; glomerular filtration rate; proteinuria; nephroprotection.

To cite this article:

Sadovskaya DS, Vishnevskii KA, Konakova IN, Golubeva OR, Bakulina NV. Evaluation of the nephroprotective strategy effectiveness in the late stages of chronic kidney disease. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2023;15(1):43–62. DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov119586>

ОБОСНОВАНИЕ

Пациенты с поздними стадиями хронической болезни почек (ХБП) подвержены значительному риску ранней смерти, коморбидности и снижения физической и ментальной функций при прогрессировании заболевания, и эти риски конкурируют с риском развития потребности в заместительной почечной терапии (ЗПТ). Классические представления о нефропротективной терапии, направленной на улучшение внутривисочечной гемодинамики с исключением гиперфильтрации [1], в настоящее время дополнены набором мер, способных замедлить снижение почечной функции, что одновременно уменьшает риски развития и проявления синдромов почечной недостаточности. Для оценки эффективности этих вмешательств, часто применяемых параллельно, необходимы оперативные инструменты, не предполагающие длительного ожидания результатов. В нефрологическом сообществе прямо звучит вопрос: «Правильно ли ждать диализа для оценки нефропротективной терапии?» [2].

Модификация стиля жизни — основа нефропротекции

Эффект *физических упражнений* на поздних стадиях ХБП в отношении прогрессирования заболевания неясен. В метаанализе 18 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) влияние физических упражнений на летальность и расчетную скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) осталось незначимым. Физические упражнения улучшили пиковое/максимальное потребление кислорода, физическую работоспособность, способность ходить у пациентов с додиализной ХБП. Эти результаты могут снизить риски падений у ослабленных пациентов, что уменьшит риски переломов и улучшит долгосрочный прогноз. Обилие метаанализов на эту тему с противоречивыми результатами побудило провести зонтичный обзор результатов 31 метаанализа со 120 различными исходами [3]. Размер эффекта по большинству кардиоренальных исходов был небольшим, а качество исследований — низким.

Замедлить прогрессирование ХБП *ограничением белка* — идея, установившаяся еще в прошлом веке, но крупные исследования, такие как MDRD, дали негативный результат, а целевое потребление белка не было достигнуто. Ограничения белка несут риски белково-энергетической недостаточности, и с другой стороны, пациенты сами ограничивают потребление белка с нарастанием азотемии. Подходы XXI в. похожи на предыдущие, цели — те же: потребление белка 0,6 и 0,3 г/кг/сутки (последнее — в сочетании с кетоаналогами аминокислот), настоятельным требованием является контроль потребления белков по суточному выведению мочевины. Нет твердых клинических доказательств преимущества потребления белков растительного происхождения, хотя указания

на возможность замедления прогрессирования ХБП, снижения артериального давления (АД) и коррекции ацидоза поощряют продолжение исследований [4]. По-видимому, очень низкобелковые диеты уменьшают количество пациентов с ХБП IV и V стадий и необходимостью ЗПТ. Диеты с низким содержанием белка мало влияют на этот показатель, а диеты с низким или очень низким содержанием белка не влияют на летальность, но несут риски развития белково-энергетической недостаточности.

Ограничение поступления натрия в общей популяции — безусловный императив. Однако при ХБП возникает J-образная зависимость рисков неблагоприятных исходов от натриемии. Вероятным объяснением этого является связь гипонатриемии с коморбидностью (сердечно-сосудистой патологией, белково-энергетической недостаточностью), определяющей высокую летальность. Ограничение соли приводит к снижению АД, уменьшению объема внеклеточной жидкости, снижению альбуминурии. Замедление прогрессирования ХБП продемонстрировано менее убедительно, все исследования были короткими. В исследованиях по блокаде ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) ограничение соли было позитивным фактором, а ее высокое потребление блокировало нефрокардиопротективный эффект. При введении ограничения соли краткосрочно следует ожидать снижения СКФ за счет элиминации гиперфильтрации. Внутриклеточное накопление натрия в неионной форме может служить ее внутренним источником после введения ограничения диетарного потребления и объяснять задержку проявления позитивных эффектов [5].

В общей популяции не столько уровень натрия, сколько взаимодействие натрия и калия влияет на развитие артериальной гипертензии. При ХБП большее потребление калия замедляет ее прогрессирование. Богатая овощами и фруктами диета замедляет развитие заболевания и добавляет гипотензивный эффект медикаментам. Сохраняются сомнения, что позитивно в вегетарианской диете: богатая калием пища, содержание пищевых волокон (с эффектом на микробиоту, воспаление, кишечные уремиические токсины) или ограничение быстро всасывающихся фосфатов [6]. Сокращение потребления калия вступает в действие при ХБП стадии IIIБ при дозе 2,5 г/сутки с либерализацией под контролем калиемии.

В общей популяции потребление *фосфатов* (в первую очередь, за счет технологических добавок в полуфабрикаты) намного превышает потребности. При ХБП эффекты гиперфосфатемии значительно опаснее! Она ускоряет прогрессирование ХБП и противодействует нефропротективному эффекту блокады РААС. Сложность состоит и в том, что борьба с гиперфосфатемией не должна оборачиваться значительными ограничениями потребления белков. Дополнительные к диетарным меры борьбы включают прием медикаментов (фосфат-биндеров, блокаторов всасывания) и противодействие гиперпаратиреозу.

Риски сосудистой кальцификации на преддиализных стадиях ХБП, существующие даже для бескальциевых фосфат-биндеров, ограничивают их применение. Невозможность использовать для подавления гиперпаратиреоза кальцимитетики (из-за опережающего роста фосфатемии в сравнении со скоростью подавления паратгормона) и ограничения для витамина D (из-за риска развития гиперкальциемии) возвращают внимание к инвазивным методам [7].

Лечение *синбиотиками* при ХБП стадий IIIБ и IV значительно изменяло микробиом кишечника за счет обогащения бифидобактериями, лактобациллами и бактериями *Subdoligranulum*, снижало уровень индоксил-сульфата в крови, улучшало рСКФ и снижало уровень С-реактивного белка. Первые работы по этой теме объединены в метаанализе с позитивными оценками [8]. Добавки полиненасыщенных жирных кислот при ХБП улучшали липидный спектр, смягчали оксидативный стресс [9].

В общей популяции *потребление легкоусвояемых углеводов* ведет к метаболическому синдрому, гипертензии, альбуминурии, развитию ХБП. При ХБП прямые исследования отсутствуют. Повышенное содержание конечных продуктов гликирования в пище увеличивает риск смерти при ХБП, а снижение их содержания в диете улучшает функцию почек и понижает уровень воспалительных маркеров [10].

Самостоятельное значение приобретают изменения микробиоты кишечника в качестве последствий поздней ХБП и предикторов ее прогрессирования [11]. У 120 тыс. пациентов с ожирением и гипертензией прием назначенных блокаторов РААС повышал риски развития/прогрессирования ХБП. За быстрым изменением веса может скрываться развитие саркопении, самостоятельно влияющей на прогноз [12].

Фармакологические методы нефропротекции

Результаты метаанализа [13] показали, что хотя *блокада РААС* приводила к увеличению вероятности развития гиперкалиемии, гипотензии и кашля у пациентов с ХБП III–V стадий, она была полезной для этой популяции. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента превосходят по результатам терапии блокаторы рецепторов ангиотензина и другие антигипертензивные препараты и являются наиболее эффективным методом лечения ХБП, улучшения сердечно-сосудистых исходов и снижения смертности у пациентов с ХБП III–V стадий. В подгруппе пациентов с диабетической нефропатией блокаторы рецепторов ангиотензина превосходили ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в снижении вероятности почечных и сердечно-сосудистых осложнений, но уступали им в снижении смертности от всех причин. Следует учитывать потенциальный вред этих препаратов. Использование протоколов профилактики и лечения гиперкалиемии помогло бы сбалансировать калиемию и начать

или продолжить применение блокады РААС при ХБП III–V стадий.

Крупное (с участием более 5000 пациентов) регистровое исследование реальной практики [14] показало, что начало терапии блокаторами РААС в сравнении с результатами приема кальциевых блокаторов снижает риск потребности в диализе на 21 % при прогрессирующей ХБП IV–V стадий (при сопоставимых показателях эффективности кардиопротекции). Напротив, прекращение блокады РААС было связано с более высокими абсолютными рисками смерти и серьезных сердечно-сосудистых событий, но в то же время с более низким абсолютным риском потребности в ЗПТ [15]. Возможно, негативный эффект блокады РААС в отношении функции почек — лишь вопрос необходимой коррекции дозы. Таким образом, неясно, с какого уровня функции почек ранее эффективный нефропротективный подход перестает работать.

Остается также неясным, в какой степени выигрывают или хотя бы допустим *интенсивный контроль АД* с целевыми уровнями менее 120/80 мм рт. ст. Попытки интенсифицировать гипотензивную терапию до достижения этой цели приводили к ускорению снижения функции почек (при снижении рисков сердечно-сосудистых событий) и учащению эпизодов острого почечного повреждения (ОПП). Нефропротективный эффект гипотензивной терапии ниже при протеинурии менее 1 г/сут. Остроты дискуссии на эту тему придал выход клинических рекомендаций KDIGO по АД при ХБП [16], в которых была подчеркнута важность стандартизированного измерения и строгого контроля АД. Однако целевой уровень систолического АД менее 120 мм рт. ст. представляется спорным. Рекомендация основана на слабых доказательствах и, возможно, не применима к большинству пациентов с ХБП. В рутинной практике стремление к такому показателю подвергнет мультиморбидных пациентов риску нежелательных явлений, включая падения и переломы. В целом она недостижима у большинства пациентов с ХБП [17]. Метаанализ РКИ к 2019 г. заставил признать неубедительными и результаты использования блокаторов РААС в качестве нефропротективной терапии на III–IV стадиях ХБП и даже в популяциях с ХБП I–IV стадий [отношение шансов 1,05; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,99–1,11]. Тот же метаанализ подтвердил эффективность липидснижающей терапии (отношение шансов 1,04; 95 % ДИ 1,00–1,08) и контроля гликемии (отношение шансов 1,06; 95 % ДИ 1,02–1,10) [18].

Сетевой метаанализ позволяет сравнить эффективность вмешательств, даже если прямые сравнения не проведены. В недавней публикации представлено одно из таких широких сопоставлений [19]. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина обеспечивают нефрокардиопротекцию у пациентов в общей группе ХБП, но эффективность и безопасность этих препаратов у пациентов с ХБП III–V стадий остаются неопределенными.

Сложности в принятии решения о *выборе* медикаментозной терапии в качестве нефропротективной и гипотензивной добавляет расширяющийся спектр препаратов. Ценность известного умеренного нефропротективного эффекта стероидных антагонистов минералокортикоидных рецепторов снижена наличием побочных эффектов, связанных с сопоставимым подавлением андрогенных рецепторов. Современные препараты практически не несут в себе антиандрогенной активности [20], а новый нестероидный антагонист минералокортикоидных рецепторов прямо продемонстрировал эффективность в замедлении прогрессирования нефропатии при сахарном диабете [21].

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (*глифлозины*), созданные в качестве сахароснижающего препарата, в серии РКИ продемонстрировали более выраженный нефропротективный эффект (снижение риска на 38 %), чем кардиопротективные средства (снижение риска на 10–32 %) [22]. Важным обстоятельством является механизм гемодинамического эффекта глифлозинов, состоящий в том, что блокада реабсорбции натрия, увеличивая доставку натрия к юстагломерулярному аппарату, вызывает сужение приносящей артерии. Это дополняет эффект расширения выносящей артерии, обеспечиваемый ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и блокаторами рецепторов ангиотензина. Глифлозины применялись с блокаторами РААС, и при таком сочетании нефропротективный эффект не снижался. Это побудило включить в РКИ существенную долю пациентов без сахарного диабета, среди которых ренальные эффекты от приема ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 не уменьшились [23]. В одном из текущих исследований уровень СКФ у принимающих эти препараты пациентов опустился до 20 мл/мин/1,73 м² [23]. В исследовании DAPA-CKD все участники, в том числе треть пациентов без сахарного диабета, исходно получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина. Снижение риска ухудшения функции почек составило 39 %, достижения вторичных конечных точек (включая общую летальность) — 29–44 %. Среди сахароснижающих препаратов определенные нефропротективные свойства обсуждают и у агонистов рецепторов глюкагонподобного пептида-1, но в сетевом метаанализе его нефропротективные (в отличие от кардиопротективных) возможности не были подтверждены [24].

В ряде исследований и метаанализов доказаны нефропротективные свойства ингибитора неприлизина — нейтральной эндопептидазы, разрушающей натрийуретические пептиды [25]. Однако эти эффекты получены в строгих контролируемых исследованиях в отобранных популяциях, и совсем не ясно, как компоненты такого широкого нефропротективного арсенала можно сочетать или выбирать. В этом отношении исследователи делают только первые самые общие оценки [26].

Предотвращение эпизодов острого почечного повреждения

Если эффективность фармакологических вмешательств в рамках нефропротективной стратегии подтверждена не для всех стадий ХБП, то действенность *предотвращения эпизодов ОПП* не вызывает сомнения при любых обстоятельствах.

Эпизоды ОПП связаны со значительной смертностью и коморбидностью, включая увеличение риска ухудшения функции почек. Процесс ОПП не бывает изолированным и служит путем и пуском к последующим эпизодам ОПП и, потенциально, развитию ХБП, независимо от того, происходит ли восстановление функции почек после эпизодов ОПП или нет [27]. Сведения о биомаркерах ОПП позволяют успешно прогнозировать его развитие и направлять выбор вмешательств для его предотвращения [28]. Распространенные причины развития ОПП представлены в табл. 1.

Нозотропное лечение в рамках нефропротекции

Этиологии ХБП сами по себе оказывают различное влияние на прогрессирование заболевания почек. Стратегии этиотропного лечения ХБП недостаточно сформированы.

Гломерулопатия представляет собой гетерогенную группу заболеваний и является причиной значительного количества вариантов ХБП. Несмотря на попытки найти новые диагностические инструменты, такие как «жидкая биопсия» — определение специфических маркеров, биопсия почки по-прежнему является золотым стандартом для постановки диагноза. Фактором риска быстрого снижения СКФ (помимо описанных выше) является протеинурия более 1 г/сут. Некоторые генетические факторы способствуют быстрой потере СКФ, например, при фокально-сегментарном гломерулосклерозе, опосредованном генотипом APOL1, или болезни Фабри. В 2021 г. KDIGO выпустила обширные клинические рекомендации по гломерулярным болезням, их одобренный KDIGO перевод на русский язык опубликован в 2022 г. [29].

Сахарный диабет является наиболее распространенной этиологией ХБП, в то числе V стадии, во всем мире [30], хотя в России доля пациентов с сахарным диабетом на ЗПТ не превышает 10–15 % [31, 32]. Диабетическая нефропатия чаще возникает у пациентов с неудовлетворительным контролем гликемии, но развивается также и у 30–40 % пациентов с интенсивным контролем гликемии, что свидетельствует о сложном и многофакторном патогенезе заболевания [33]. В дополнение к адекватному контролю гликемии блокада РААС является центральным элементом лечения диабетической нефропатии. Пентоксифиллин и статины могут оказывать антипротеинурический эффект и замедлять прогрессирование ХБП

Таблица 1. Распространенные этиологии острого почечного повреждения**Table 1.** Common etiologies of acute kidney injury

	Механизмы	Пример
Преренальные	снижение сердечного выброса	Острый инфаркт миокарда, разрыв клапана, острый перикардит, острый миокардит; прием препаратов, усугубляющих сердечную недостаточность или вызывающих прямое повреждение сердца
	истинная гиповолемия	Почечная (диуретики, осмотический диурез) или внепочечная (диарея, кровотечение, ожог, «третье пространство») потери жидкости
	снижение эффективного объема	Сепсис, нейрогенный шок, анафилаксия
	внутрипочечная вазоконстрикция	Гиперкальциемия, гепаторенальный синдром; прием нестероидных противовоспалительных препаратов, сосудосуживающих средств
Ренальные	гломерулярное повреждение	Нефротический (болезнь минимальных изменений, мембранопрлиферативный гломерулонефрит, прием нестероидных противовоспалительных препаратов, золота, пеницилламина) и нефритический синдромы
	канальцевые повреждения	Тяжелые преренальные причины; влияние эндогенных (гемолиза, рабдомиолиза, синдрома лизиса опухоли) или экзогенных (аминогликозида, контраста, ингибиторов кальциневрина, ацикловира, лития, ванкомицина) токсинов
	интерстициальные повреждения	Аллергия; инфекция; аутоиммунные заболевания (волчанка; болезни, ассоциированные с аутоантителами к базальной мембране почечного клубочка; васкулит, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами)
Постренальные	сосудистые повреждения	Повреждения на сосудах малого (тромботическая микроангиопатия: злокачественная гипертензия, гемолитико-уремический синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, почечный криз при склеродермии) и крупного (инфаркт почки, тромбоз почечных вен) калибров
	повреждения мочевого тракта	Доброкачественная гиперплазия предстательной железы, нейрогенный мочевой пузырь, внутриуретральные повреждения (камни, опухоли), экстрауретральные повреждения (забрюшинный фиброз, внутрибрюшные опухоли)
	внутрипочечные повреждения	Кристаллы (из-за воздействия ацикловира, индинавира), камни, опухоли, парапротеинемия (миелома)

у пациентов, уже получающих блокаторы РААС [20]. Глифлозины являются новыми сахароснижающими средствами с кардионефропротективными свойствами.

ХБП, связанная с *артериальной гипертензией*, — одна из наиболее частых причин снижения функции почек. Хотя вопрос о целевых значениях АД (и обоснованной интенсивности терапии) остается открытым, снижение АД является одной из наиболее важных стратегий ведения пациентов с артериальной гипертензией и ХБП. Помимо вышеуказанных изменений образа жизни необходимой в большинстве случаев остается фармакотерапия, рассмотренная ранее.

Нефролитиаз значительно увеличивает риск развития ХБП и встречается в 2–3 % случаев при ХБП V стадии. У пациентов с камнеобразованием более низкая рСКФ, поскольку нефролитиаз имеет много общих факторов риска с ХБП, включая использование нефротоксических анальгетиков, снижение потребления воды, рецидивирующие инфекции, структурные нарушения мочевыводящих путей и контрастную нефропатию. Примечательно, что как операции, так и ударно-волновая литотрипсия вызывают повреждение почечной паренхимы, воспаление и фиброз. Различные типы камней коррелируют с различным риском развития ХБП, с самым высоким риском — цистиновые, уратные и струвитные камни [34].

Аутосомно-доминантная *поликистозная болезнь* является наиболее распространенной генетической причиной развития ХБП V стадии. Традиционная нефропротекция имеет ограниченное влияние на темп снижения СКФ, поэтому трансплантация в этом случае является лучшей стратегией. Толваптан, антагонист рецепторов вазопрессина-2, в РКИ и реальной практике уменьшает темп роста объема почек с 11 до 3 %, а темп снижения СКФ — с 3,3 до 2,3 мл/мин/1,73 м²/год [35]. Причем, позитивная динамика по СКФ наблюдается независимо от изменения темпа роста общего объема почек. Частота осложнений, таких как повышение печеночных ферментов, жажда и гиперурикемия, невелика (по 7–8 %).

Коррекция синдромов хронической болезни почек в рамках нефропротективной стратегии

Клинические проявления ХБП различны в зависимости от этиологии, стадии и коморбидности. Почки не только обеспечивают выведение растворенных веществ и водно-электролитный баланс, но и поддерживают эндокринный гомеостаз. По мере прогрессирования ХБП эти функции угасают, а уремические токсины накапливаются. Лечение осложнений ХБП также может снизить темп прогрессирования заболевания почек.

Распространенность *метаболического ацидоза* линейно увеличивается со снижением СКФ, повышая риски неблагоприятных исходов, в том числе, прогрессирования ХБП. Применение алкилирующей терапии (препаратами соды или диетой) замедляет развитие ХБП [36]. Механизм такого процесса многогранен, в нем могут участвовать повышенная выработка аммиака в оставшихся нефронах, способная привести к активации компонента с тубулоинтерстициальными повреждениями, а также повышение выработки эндотелина. Помимо почечных побочных эффектов, метаболический ацидоз негативно влияет на сердечно-сосудистые исходы, усугубляя воспалительные реакции, увеличивая секрецию альдостерона и усиливая синтез эндотелина, впоследствии нарушая сократительную способность. Метаболический ацидоз также связан с нарушением минерализации костной ткани, резистентностью к инсулину и в целом более высокой смертностью от всех причин [20].

Возможность того, что *коррекция анемии* с помощью средств, стимулирующих эритропоэз, может замедлить прогрессирование ХБП, исследовали много лет. Теоретически нефропротективный эффект этих средств может быть опосредован уменьшением почечной гипоксии либо активацией плейотропных механизмов [37]. В рамках изучения последних рецепторы эритропоэтина были выявлены в мезангии, проксимальных канальцах и клетках меулярных собирательных трубочек.

Попытки *полной* коррекции анемии не привели к какой-либо пользе и, возможно, нанесли вред [38]. Спустя десятилетие после исследований TREAT и CHOIR вновь были предприняты усилия по замедлению прогрессирования ХБП низкими дозами препаратов эритропоэтина длительного действия у пациентов без анемии [39] или сахарного диабета с прежними высокими целевыми уровнями гемоглобина 110–130 г/л, но не принесли успеха [40, 41]. При этом не вызывает сомнений эффективность коррекции анемии от низких уровней до определенного современными клиническими рекомендациями целевого диапазона [1, 32]. Регистрационные исследования III фазы не подтвердили теоретическую возможность замедления прогрессирования ХБП при применении стабилизаторов гипоксия-индуцируемого фактора. Возможно, решающим фактором для получения эффекта станет правильный выбор периода применения этих препаратов на протяжении прогрессирования ХБП [42].

Давно и неоднократно подтверждена связь *гиперурикемии* с более высокими темпами прогрессирования ХБП. Однако возможность замедлить развитие болезни за счет снижения уровня мочевой кислоты гипоурикемическими препаратами не столь однозначна. В систематическом анализе РКИ 2022 г. [43] сделан вывод о том, что топиросостат значительно улучшал рСКФ и снижал отношение уровней альбумина и креатинина в моче. Хотя фебуксостат не показал положительного эффекта в целом, он значительно улучшил функцию почек (по рСКФ) в подгруппе

пациентов с ХБП и гиперурикемией. Аллопуринол и пеглотиказа не показали положительного эффекта. Разумным выглядит стремление ограничить поступление мочевой кислоты диетой.

Оценка прогрессирования хронической болезни почек при помощи суррогатных критериев

Возможность использовать *наклон кривой снижения СКФ* для прогнозирования твердых клинических исходов оценена в метаанализе 47 РКИ с 11 различными вмешательствами [44]. Наклон линии метарегрессии указывает, что каждые 0,75 мл/мин/1,73 м²/год большего эффекта лечения на общий наклон СКФ был связан со средним снижением риска на 27 % для клинической конечной точки (95 % ДИ 20–34 %). Средняя рСКФ в 47 исследованиях с 60 тыс. пациентов составила 62 ± 26 мл/мин/1,73 м² при медиане альбуминурии 60 мг/г. Объединенный по всем исследованиям средний общий наклон за 3 года составил –3,49 (95 % ДИ –4,04...–2,93) мл/мин/1,73 м²/год в контрольной группе и –2,94 (95 % ДИ –3,45...–2,43) мл/мин/1,73 м²/год — в группе лечения.

В метаанализе [45] 41 РКИ с участием почти 30 тыс. человек за время с медианой 3,4 года 13 % пациентов достигли комбинированной клинической конечной точки. В метарегрессии снижение средней геометрической величины альбуминурии на 30 % в результате лечения по сравнению с контрольным показателем было связано со снижением риска достижения клинической конечной точки в среднем на 27 %. Связь усилилась после ограничения анализа пациентами с исходной альбуминурией выше 30 мг/г. Таким образом, *изменение альбуминурии* может выступать в качестве суррогатной конечной точки прогрессирования ХБП, особенно у пациентов с высокой исходной альбуминурией. В аналогичном метаанализе наблюдательных исследований с участием 28 когорт (700 тыс. пациентов) снижение альбуминурии на 30 % соотносилось со снижением риска достижения терминальной почечной недостаточности на 22 % (95 % ДИ 34–8 %) [46].

Таким образом, сложившаяся практика ведения пациентов с поздними стадиями ХБП не является оптимальной и не обеспечивает необходимую коррекцию важнейших уремических синдромов, ухудшая перспективу долгосрочного лечения диализом. Ранее авторы настоящего исследования представили характеристику стандартной практики ведения пациентов с поздними стадиями ХБП [47]. Сравнение ее результатов с результатами реализации программы интенсивного наблюдения позволит в проспективном исследовании оценить значимость компонентов программы в модели «центра переходного периода».

Цель исследования — построить модель для прогнозирования темпа снижения СКФ с целью оценки эффективности интенсивного наблюдения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Программа интенсивного наблюдения включала в себя учащение визитов до 1 раза в 2–3 мес. при ХБП стадии IIIБ, 1 раза в 2 мес. — при ХБП IV стадии, 1 раза ежемесячно — при ХБП V стадии и чаще — по показаниям (вместе с удаленными консультациями). В рамках визита проводили клиническую и лабораторную оценки уровней мочевины, креатинина, натрия, калия, общего кальция и неорганических фосфатов в крови с измерением рСКФ по формуле СКД-ЕРІ, а также оценку суточной (разовой) протеинурии. При сомнениях измеряли СКФ (среднее значение между почечными клиренсами по креатинину/мочевине). Ежеквартально определяли уровни паратгормона, ферритина, магния и уратов, раз в полугодие — витамина D, липидный спектр. Однократно и при необходимости дополнительно проводили эхокардиографию, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, денситометрию. Коморбидность оценивали по индексу Charlson. По показаниям выполняли биоимпеданс, консультации сосудистого хирурга и психолога, сцинтиграфию/ультразвуковое исследование околощитовидных желез. Своевременно осуществляли совместное планирование и выбор будущего метода ЗПТ,

включая оценку возможности родственной трансплантации, выполняли вакцинации против гепатита В и пневмококка. При необходимости пациент восстанавливал доступ к льготным лекарственным препаратам, ему оказывали содействие в получении консультаций и плановых госпитализаций. Основные вмешательства представлены в табл. 2.

Набор пациентов в лечебную группу был неизбирательным с включением всех последовательно принимаемых под наблюдение пациентов с ХБП стадий IIIБ и выше. Единственным критерием включения была готовность пациента к наблюдению в интенсивном режиме.

Рассматривали следующие популяции с рутинным наблюдением в Городском нефрологическом центре:

- к началу исследования в базе данных нефроцентра насчитывалось 7696 пациентов, из которых 43 % продолжали наблюдение, 24 % — были направлены на диализ, 22 % — умерли за время наблюдения, а 10 % — выбыли по разным причинам;
- из них 5644 пациента сформировали группу лиц, достигших ХБП III–V стадий, с количеством визитов 5 и более;
- из них 3271 пациент с длительностью наблюдения не менее года выбран для оценки долгосрочных трен-

Таблица 2. Программа интенсивного наблюдения

Table 2. Intensive monitoring program

Вмешательство	Детали
Модификация стиля жизни	Физическая активность, нормализация веса, отказ от курения
Ограничение потребления соли	У отдельных пациентов контроль по суточному выведению натрия, оценка водных объемов по биоимпедансу
Ограничение потребления белка до 0,6–0,8 г/кг/сут	У отдельных пациентов контроль по суточному выведению мочевины с добавлением кетоаналогов аминокислот при потреблении белка менее 0,6 г/кг/сут
Ограничение потребления /восполнение дефицита калия	Контроль при назначении/изменении доз блокаторов РААС, мочегонных препаратов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов; «спасительная терапия» калиевыми сорбентами
Назначение блокаторов РААС при протеинурии более 1 г/сутки	Оценка эффективности по снижению протеинурии под контролем динамики креатининемии/калиемии
Назначение/коррекция гипотензивной терапии	Целевое артериальное давление ниже 140/90 мм рт. ст. или индивидуальное
Коррекция фосфатемии до значений менее 1,45 ммоль/л, кальциемии в целевом диапазоне 2,15–2,5 ммоль/л, вторичного гиперпаратиреоза в целевых диапазонах по стадиям	Диета, исключение избыточной нагрузки, прием фосфат-биндеров, торможение вторичного гиперпаратиреоза витамином D и альфакальцитолом (парикальцитолом)
Коррекция анемии до уровня гемоглобина 110–120 г/л	Внутривенное введение железа под контролем уровней ферритина более 100 мкг/л и С-реактивного белка менее 5 мг/л, затем назначение эритропоэтина
Коррекция ацидоза до уровня стандартного бикарбоната 22 ммоль/л и более	Прием бикарбоната натрия перорально, диета
Прием статинов при высоком риске сердечно-сосудистых событий	По рекомендациям KDIGO и российским рекомендациям по хронической болезни почек 2021 г. [1]
Назначение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2	При консультации эндокринолога
Восполнение дефицита магния	Исключение гипермагниемии
Осуществимая коррекция воспалительных состояний	В том числе консультация стоматолога

Примечание. РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

дов рСКФ (за исключением пациентов с короткими периодами наблюдения, у которых существенна доля временных регрессоров, искажающих общую картину);

- из них 540 пациентов с относительно регулярным наблюдением (в среднем, более 5 раз в год) выбраны для описания траектории снижения рСКФ при ХБП IIIБ–V стадий, в том числе, в период, предшествовавший потребности в диализе (сравнение структур диагнозов основного заболевания, клинических/лабораторных данных позволило подтвердить, что группа хорошо представляет общую популяцию наблюдаемых в нефроцентре);

- из них 200 пациентов были сопоставлены с больными лечебной группы по диагнозу основного заболевания, полу и возрасту (каждому из пациентов лечебной группы соответствовали два пациента группы регулярного наблюдения). Поскольку группа регулярного наблюдения включала только пациентов с началом наблюдения при ХБП IIIБ стадии, в анализ включены только периоды при достижении уровня ХБП, соответствующего таковому для сопоставляемого пациента.

В группе пациентов ХБП IIIБ–V стадий с количеством визитов не менее 5: 30 % начали наблюдение на стадии ХБП IIIА, 38 % — на стадии IIIБ, 26 % — на стадии IV и 6 % — на стадии V. Возраст пациентов составил 59 ± 9 лет, женщин в среднем было 56 %, хотя на каждой следующей стадии их доля была больше на 8 % (от 46 % при ХБП IIIА до 73 % при ХБП V). Длительность наблюдения среди пациентов, принятых на разных стадиях, уменьшалась с каждой последующей стадией на 10 мес., в среднем составляя 70 ± 46 мес. Детальная клиничко-лабораторная характеристика этой группы представлена ранее [47].

Статистическая обработка результатов проведена с помощью SPSS20. Непрерывные величины описаны средней величиной и стандартным отклонением ($M \pm SD$) при нормальном распределении или медианой и интерквартильным размахом [$Me (Q_1-Q_3)$]. Категориальные величины представлены долями и частотами. Сравнение долей выполнено при помощи критерия χ^2 . С помощью t -критерия для парных и независимых выборок оценена достоверность различий показателей до и после периода или между группами. Значимость регрессии определена по критерию Фишера. Натуральные коэффициенты регрессии оценены по t -критерию и приведены с указанием 95 % ДИ.

Темп снижения рСКФ и тренды других показателей рассчитаны для пациента по всем временным точкам. Для оценки динамики рСКФ использованы данные пациентов с рСКФ 5 и более. При количестве визитов менее 5 оценка темпа изменения рСКФ давала значимую системную ошибку и значительный разброс. Тренды показателей рассчитывали по методу наименьших квадратов, при нелинейности динамики использовали нелинейные модели, выбирая адекватные по коэффициенту детерминации (R^2).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Темпы прогрессирования хронической болезни почек в общей группе

Среди неотобранных пациентов городского нефрологического центра пациенты с ХБП V стадии демонстрировали даже более низкие темпы прогрессирования заболевания [1,7 (1,4–3,6) мл/мин/1,73 м²/год], чем пациенты с ХБП III стадии [2,7 (0,6–5,4) мл/мин/1,73 м²/год] ($p < 0,001$). В то же время в ряду подгрупп с ХБП стадий IIIА, IIIБ, IV, V прогрессивно сокращались медианы сроков наблюдения от 46 (31–54) до 27 (5–42) мес. ($p < 0,001$) с параллельным расширением интерквартильного размаха. Это отражает увеличение доли пациентов с короткими сроками наблюдения, демонстрировавшими рост СКФ, поскольку низкие темпы развития ХБП были выявлены в фазе восстановления функции после ОПП или в фазе регрессии ХБП.

При ограничении группы условием количества визитов 5 и более ($n = 5644$) и длительностью наблюдения более 12 мес. ($n = 3271$) доля регрессоров стала ниже 10 %, в результате среди оставшихся темпы снижения рСКФ выстроились в ряд возрастания от ХБП IIIА до ХБП V (табл. 3).

Построение модели прогнозирования темпов снижения скорости клубочковой фильтрации

Для построения модели прогрессирования ХБП использованы данные относительно регулярного наблюдения за группой 540 пациентов, в среднем, не реже 1 раза в 2 мес. Это позволило описать характер снижения СКФ на поздних стадиях ХБП. В целом динамику рСКФ в группе регулярного наблюдения лучше всего описывают степенная и полиномиальная функции (табл. 4).

Для большинства пациентов (72 %) индивидуальные графики снижения рСКФ лучше описывала полиномиальная функция, соответствующая ускорению снижения рСКФ.

Таблица 3. Темпы снижения скорости клубочковой фильтрации в ряду стадий хронической болезни почек от IIIА до V

Table 3. Glomerular filtration rate decline in the stages of chronic kidney disease ranging from IIIA to V

Стадия хронической болезни почек	Количество пациентов	Темп снижения скорости клубочковой фильтрации, $Me (Q_1-Q_3)$, мл/мин/1,73 м ² /год
IIIА	460	-1,38 (-1,84...-0,51)*
IIIБ	1342	-2,76 (-3,26...-2,36)*
IV	1018	-4,34 (-5,01...-3,46)*
V	451	-6,01 (-7,11...-5,23)*

* отличие от 0, отличие от предыдущей стадии, $p < 0,001$.

Таблица 4. Динамика среднего уровня расчетной скорости клубочковой фильтрации в группе регулярного наблюдения**Table 4.** Dynamics of the mean estimated glomerular filtration rate in the group of regular monitoring

	Функция	Коэффициент детерминации R ²
Линейная	$y = -0,362x + 16,89$	0,8465
Логарифмическая	$y = 7,38 \ln(x) + 4,73$	0,9363
Полиномиальная	$y = -0,0078x^2 + 0,8377x + 11,978$	0,9406
Степенная	$y = 9,6034x^{0,3274}$	0,9648

Примечание. y — средний уровень расчетной скорости клубочковой фильтрации; x — интервал до достижения потребности в заместительной почечной терапии (≈ 10 мл/мин/1,73 м²) фактический или предполагаемый (для умерших).

У небольшой части пациентов полиномиальная функция не показала преимуществ перед линейной, а у 2,5 % — замедление темпа снижения описывала экспоненциальная функция.

У 529 пациентов выделены 2967 участков снижения рСКФ (по 5 мл/мин/1,73 м²) для фактически наблюдаемых диапазонов рСКФ от начала к окончанию наблюдения у каждого пациента (рис. 1).

Для предсказания «моментальных» темпов снижения СКФ использован расчет первых производных каждой из нелинейных и линейной функций (табл. 4), а также средней величины прогнозного значения по трем нелинейным формулам. Полученные прогнозы темпов снижения затем сравнили с фактическими темпами на указанных участках диапазона снижения СКФ каждого пациента. Среднеквадратичное отклонение для моделей составило при использовании полиномиальной, степенной, логарифмической и линейной функций 0,467, 0,472, 1,046 и 1,763 мл/мин/1,73 м²/год соответственно,

что определило выбор полиномиальной функции в качестве рабочей для создания модели.

Для границ участков снижения СКФ и их медиан рассчитаны фактические темпы этого снижения. Общее количество участков снижения ($n = 2967$) разделено, таким образом, на 11 точек примерно по 250 значений. Аппроксимирующая данный набор значений оптимальная кривая ($y = -0,0007x^2 + 0,0155x + 0,7381$, где y — темп снижения СКФ, x — текущий уровень СКФ) предсказывает темп снижения рСКФ по ее уровню для группы регулярного наблюдения ($n = 540$) (рис. 2). Вертикальные полосы погрешности отражают меру неопределенности, связанную с отличными от уровня почечной функции факторами, влияющими на темп. По мере снижения СКФ эта неопределенность уменьшается и для рСКФ 20–10 мл/мин/1,73 м² не превышает 10 %.

По разработанной (на группе стандартного наблюдения) модели для каждого пациента в группе интенсивного наблюдения рассчитан предполагаемый темп снижения СКФ.

		Диапазоны снижения СКФ / GFR decline ranges							мл/мин/1,73 м ² ml/min/1.73 m ²
		44–40	39–35	34–30	29–25	24–20	19–15	14–10	
α		135	135	133	133	133	133	134	Количество периодов снижения СКФ у всей группы регулярного наблюдения, включенных в анализ темпов Number of periods of decline in GFR for the entire regular follow-up group included in the rate analysis ↓ 2967
	β	A	139	139	139	139	138	138	
	γ			157	157	157	156	156	
β	α	13	13	13	13	12	12		
	β	B	17	16	16	17	17		
	γ			22	21	21	21		
γ	α	8	7	7	8	8			
	β	C	7	7	6	6			
	γ			12	12	12			
Суммарное количество периодов снижения СКФ по диапазонам Cumulative number of periods of decline in GFR by range	α	6	6	5	5				
	β	D	11	11	10				
	γ			9	9				
↘ → → → →		162	335	531	529	505	477	428	

Рис. 1. Количество индивидуальных периодов с началом/окончанием на определенных уровнях расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ), использованных для создания модели прогноза темпов прогрессирования. А, Б, В, Г — группы пациентов, прослеженных до диапазонов СКФ 10–14, 15–19, 20–24 и 25–29 мл/мин/1,72 м² соответственно; α, β, γ — группы пациентов, прослеженных от диапазонов СКФ 44–40, 39–35 и 34–30 мл/мин/1,72 м² соответственно

Fig. 1. The number of individual from/to certain levels of glomerular filtration rate (GFR) used to create a model for predicting the progression rate. А, Б, В, Г — groups of the patients followed up to GFR ranges of 10–14, 15–19, 20–24, 25–29 ml/min/1.72 m², respectively; α, β, γ — followed from the GFR ranges of 44–40, 39–35, 34–30 ml/min/1.72 m², respectively

Это прогнозное значение сопоставлено с фактическим темпом прогрессирования ХБП. Предсказанное значение составило $9,06 \pm 0,59$ мл/мин/1,73 м²/год, фактически полученное — $5,98 \pm 1,69$ мл/мин/1,73 м²/год, то есть в группе интенсивного наблюдения реальный темп снижения был меньше прогнозного на $3,09 \pm 1,92$ мл/мин/1,73 м²/год (то есть на 34 ± 19 %).

В модели множественного регрессионного анализа с зависимой переменной «годовой темп снижения СКФ» оценено влияние различных факторов на темп прогрессирования ХБП в группе интенсивного наблюдения ($n = 100$) (табл. 5).

В результате нефропротективных мероприятий достигнуто улучшение многих параметров, влияющих на прогноз жизни пациентов, развитие сердечно-сосудистых осложнений и проявлений уремического синдрома, а также прогрессирование ХБП (табл. 6).

Таким образом, по большинству значимых параметров получено существенное улучшение.

Для оценки значимости эффектов проведен множественный регрессионный анализ с зависимой переменной «эффект интенсивного наблюдения на уменьшение темпов снижения рСКФ», то есть величину *уменьшения* фактического темпа снижения в сравнении с прогнозным. Статистическая значимость модели $F = 28,610$, $p < 0,001$ (рис. 3).

В рамках разработки оптимальной модели количественные шкалы преобразованы в категориальные. Во множественной категориальной регрессии оценено соотношение значимости компонентов нефропротекции (табл. 7).

Таблица 5. Модель множественного регрессионного анализа с зависимой переменной «годовой темп снижения скорости клубочковой фильтрации» ($n = 100$)

Table 5. Model of multivariate regression analysis with a dependent variable “annual rate of glomerular filtration rate decline” ($n = 100$)

Параметр регрессии	Коэффициент В	Стандартное отклонение	p	95 % доверительный интервал для коэффициента В
Константа	-4,026	2,111	0,06	-8,22...+0,168
Систолическое артериальное давление (на 5 мм рт. ст.)	-0,145	0,04	0,0005	-0,045...-0,013
Фосфаты (на 0,2 ммоль/л)	-0,13	0,04	0,001	-1,052...-0,269
Гемоглобин (на 10 г/л)	0,14	0,07	0,055	-0,0003...+0,028
Альбумин (на 1,5 г/л)	0,146	0,057	0,012	0,034-0,257
Ураты (на 0,1 ммоль/л)	-0,137	0,064	0,034	-2,637...-0,103
Отклонение уровня кальция (на 0,1 ммоль/л от целевого)	-0,150	0,076	0,052	-3,004...+0,012
Протеинурия средняя (на 0,1 г/л)	-0,146	0,067	0,032	-2,783...-0,126
Стандартный бикарбонат (на 2 ммоль/л)	0,153	0,067	0,022	0,011-0,142
Конечная скорость клубочковой фильтрации (на 1 мл/мин/1,73 м ²)	0,132	0,029	0,00002	0,074-0,19
Исходная скорость клубочковой фильтрации (на 2 мл/мин/1,73 м ²)	-0,134	0,042	0,002	-0,11...-0,025
Диагноз (на 1 категорию)	-0,247	0,054	0,00001	-0,353...-0,141

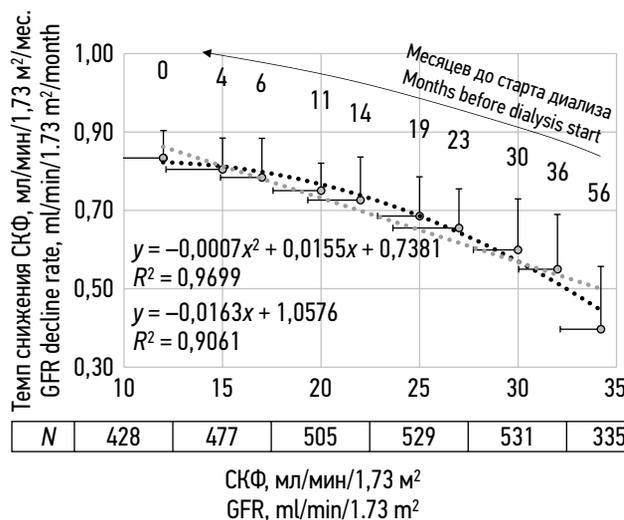


Рис. 2. Функция для предсказания темпа снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации по ее текущему уровню в условиях «стандартного» наблюдения ($n = 540$). СКФ — скорость клубочковой фильтрации; N — количество пациентов

Fig. 2. Function for predicting estimated glomerular filtration rate decline with the current estimated glomerular filtration rate in patients with “standard” follow-up ($n = 540$). GFR — glomerular filtration rate; N — number of patients

Прямое сравнение темпов снижения рСКФ в лечебной группе и группе регулярного наблюдения в Городском нефрологическом центре не вполне корректно из-за небольших (часто клинически несущественных), но статистически значимых различий между ними: несколько меньший возраст, несовпадающее распределение по стадиям в начале наблюдения, статистически

Таблица 6. Непосредственные результаты нефропротективных мероприятий**Table 6.** Immediate results of nephroprotective measures

Параметр	Исходно	На фоне лечения	Динамика в парных сравнениях	
			различие	<i>p</i>
Назначение блокаторов РААС* при протеинурии более 1 г/сут или артериальной гипертензии, без эпизодов гиперкалиемии (<i>n</i> = 71)				
Протеинурия, Ме (Q ₁ -Q ₃), г/л	0,61 (0,38-1,12)	0,51 (0,27-0,89)	-18 % (-0,11; +0,03...-0,24)	<i>p</i> < 0,001
Креатинин, М ± SD, ммоль/л	0,198 ± 0,033	0,234 ± 0,087	+18 % (+0,036 ± 0,023)	<i>p</i> < 0,001
Эпизоды повышения уровня калия до значений более 6 ммоль/л, <i>n</i>	0/71	4/71	+6%	<i>p</i> = 0,042
Коррекция артериальной гипертензии (<i>n</i> = 51)*				
Среднее систолическое артериальное давление, М ± SD, мм рт. ст.	151 ± 7	140 ± 8	-8 ± 6	<i>p</i> < 0,001
Доля пациентов с гипертензией, <i>n</i> (%)	51/100 (51 %)	20/100 (20 %)	31 пациент достиг нормотензии	<i>p</i> < 0,001
Коррекция анемии** при уровне гемоглобина 100 г/л и менее (<i>n</i> = 21)				
Гемоглобин, М ± SD, г/л	96 ± 3	111 ± 11	+14 ± 7	<i>p</i> < 0,001
Ферритин #, Ме (Q ₁ -Q ₃), мкг/л	17 (13-44)	104 (88-243)	89 (74-176)	<i>p</i> < 0,001
Коэффициент насыщения трансферрина железом, М ± SD, %	18 ± 4	22 ± 6	+3 ± 5	<i>p</i> = 0,012
Коррекция белково-энергетической недостаточности***				
Альбумин при исходном уровне менее 35 г/л, М ± SD, г/л	32 ± 2 <i>n</i> = 32	34 ± 3	+2 ± 2	<i>p</i> < 0,001
Трансферрин при исходном уровне менее 2 г/л, М ± SD, г/л	1,69 ± 0,29 <i>n</i> = 36	1,86 ± 0,38	+0,16 ± 0,36	<i>p</i> = 0,012
Лимфоциты при исходном уровне менее 2,0 × 10 ⁹ /л, М ± SD, ×10 ⁹ /л	1,48 ± 0,31 <i>n</i> = 31	1,88 ± 0,32	+0,39 ± 0,52	<i>p</i> < 0,001
Коррекция минеральных и костных нарушений				
Фосфаты* при исходном P _н ≥ 1,13 ммоль/л, М ± SD, ммоль/л	1,73 ± 0,42 <i>n</i> = 77	1,53 ± 0,29	-0,21 ± 0,18	<i>p</i> < 0,001
Кальций* при Ca _р > 2,5 ммоль/л, М ± SD, ммоль/л	2,66 ± 0,08 <i>n</i> = 28	2,51 ± 0,10	-0,14 ± 0,11	<i>p</i> < 0,001
Кальций* при Ca _р < 2,1 ммоль/л, М ± SD, ммоль/л	1,97 ± 0,09 <i>n</i> = 34	2,12 ± 0,11	+0,16 ± 0,13	<i>p</i> < 0,001
Паратгормон (log ₁₀)** при исходном уровне более 70 пг/мл (<i>n</i> = 56), М ± SD, пг/мл (в абсолютных величинах, Ме; Q ₁ -Q ₃ , пг/мл)	2,24 ± 0,34 (174; 79-380)	1,94 ± 0,38 (87; 36-209)	-0,33 ± 0,42 (-140; -2...-278)	<i>p</i> < 0,001
Витамин 25(OH)D ₃ ***, норма/недостаточность/дефицит	9 %/62 %/29 %	18 %/79 %/3 %	смещение распределения дефицит → норма	<i>p</i> < 0,001
Борьба с воспалительными состояниями***				
Обострение хронических воспалительных заболеваний			11/100 → 6/100	<i>p</i> = 0,205
Необходимая санация полости рта			выполнена у 35/78	
C-реактивный белок при исходном уровне более 5 мг/л (<i>n</i> = 34), Ме (Q ₁ -Q ₃), мг/л	8 (6-14)	6 (4-11)	2 (-1...+3)	<i>p</i> = 0,023
Коррекция кислотно-основного состояния*				
Стандартный бикарбонат при исходном уровне менее 22 ммоль/л (<i>n</i> = 64), М ± SD, ммоль/л (доля пациентов с достижением цели)	19 ± 2	23 ± 3 (выше 22 ммоль/л у 38/64 пациентов)	+5 ± 3	<i>p</i> < 0,001

* оценка через месяц; ** оценка через 3 месяца; *** оценка через 6 месяцев; # вне признаков воспаления.

Натуральный коэффициент В в модели множественной регрессии
Natural factor B in multiple regression model

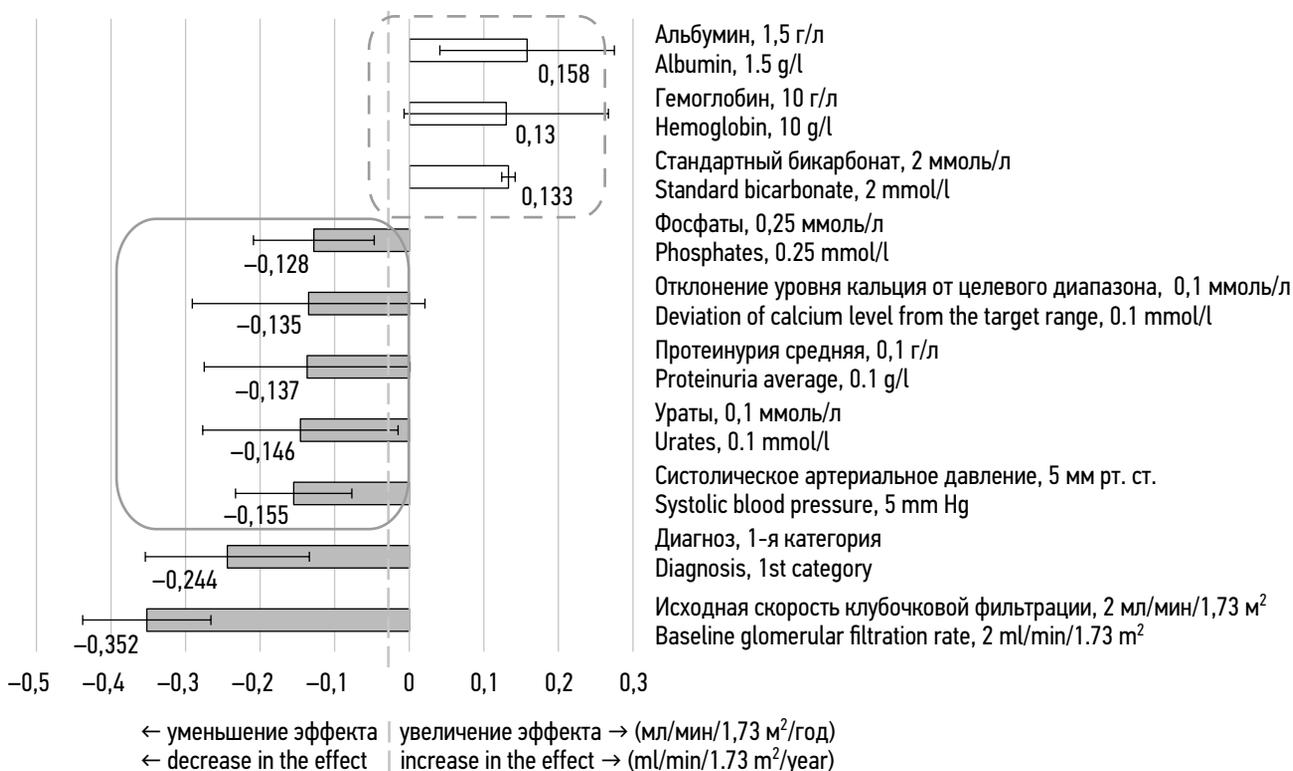


Рис. 3. Модель множественного регрессионного анализа с зависимой переменной «эффект интенсивного наблюдения на уменьшение темпов снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации»

Fig. 3. A model of multiple regression analysis with a dependent variable “the effect of intensive monitoring on reducing estimated glomerular filtration rate decline”

значимые, хотя и небольшие различия в лабораторных данных. По этой причине для непосредственного сравнения из группы регулярного наблюдения выделена группа, сопоставленная по полу, возрасту и диагнозу основного заболевания, полностью соответствующая по исходным параметрам группе интенсивного

наблюдения. Сопоставление групп позволило оценить результаты в прямом сравнении (табл. 8).

Прогнозный срок достижения потребности в ЗПТ от условной точки в 20 мл/мин/1,73 м² для лечебной группы был на 5,2 ± 1,9 мес. длиннее в сравнении показателем в группе регулярного наблюдения.

Таблица 7. Эффект компонентов интенсивного наблюдения на уменьшение темпов снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации в сравнении с ожидаемыми темпами множественной категориальной регрессии

Table 7. The effect of the components of intensive follow-up on the decrease in the rate of estimated glomerular filtration rate decline in comparison with predicted in the multiple categorical regression

Параметр	Стандартизованный коэффициент β	Бутстрэп-оценка (1000) стандартной ошибки	p	Важность параметра*, %
Уменьшение фосфатемии	0,434	0,07	<0,001	31,4
Полнота коррекции анемии	0,279	0,068	<0,001	18,0
Эффективность назначения блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы	-0,268	0,057	<0,001	14,2
Уменьшение артериальной гипертензии	0,234	0,065	<0,001	12,1
Нормализация кальциемии	0,214	0,062	0,001	6,5
Увеличение уровня альбумина	0,161	0,063	0,002	8,2
Полнота коррекции ацидоза	0,168	0,055	<0,001	4,5
Снижение воспаления	-0,127	0,062	0,017	5,0

* оценка в рамках исследования корреляции и толерантности модели.

Таблица 8. Суммарные и частные результаты нефропротекции в рамках интенсивного наблюдения в сравнении с результатами в группе регулярного наблюдения

Table 8. Cumulative and partial results of nephroprotection in the intensive and regular monitoring groups

Параметры оценки результатов вмешательства	Сопоставленная группа регулярного наблюдения	Группа интенсивного наблюдения	Различие (размер эффекта)	<i>p</i>
Количество пациентов	200	100	–	–
Темп прогрессирования хронической болезни почек в последний год, $M \pm SD$, мл/мин/1,73 м ² /год	–8,51 ± 1,78	–5,98 ± 1,69	Снижение на 30 %	$p < 0,0001$
Исходы:			Риск потребности в диализе снижен в 2,2 раза, смерти — в 4 раза	χ^2 -тест, $p < 0,0001$
• продолжается наблюдение, <i>n</i> (%)	115 (57,5 %)	86 (86 %)		
• диализ, <i>n</i> (%)	53 (26,5 %)	12 (12 %)		
• умерли, <i>n</i> (%)	32 (16 %)	4 (4 %)		
Доля пациентов, выбравших перитонеальный диализ в качестве первого метода, <i>n</i> (%)	11/119 (9 %)	8/12 (67 %)	Повышена в 7,2 раза	χ^2 -тест, $p < 0,0001$
Доля пациентов с уровнем гемоглобином более 100 г/л, <i>n</i> (%)	21/200 (10,5 %)	2/100 (2 %)	Снижена на 40 %	$p = 0,009$
Доля пациентов с уровнем фосфатов				
• выше 1,13, <i>n</i> (%)	162/192 (84 %)	78 (78 %)	Снижена на 7 %	$p = 0,033$
• выше 1,45 ммоль/л, <i>n</i> (%)	96/192 (50 %)	37 (37 %)	Снижена на 13 %	$p = 0,034$
Доля пациентов вне диапазона допустимой кальциемии 2,0–2,6 ммоль/л, <i>n</i> (%)	112/200 (56 %)	43/100 (43 %)	Снижена на 13 %	χ^2 -тест, $p = 0,034$
Доля пациентов с уровнем альбумина в крови менее 38 г/л, <i>n</i> (%)	42/197 (21 %)	12/100 (12 %)	Снижена на 9 %	χ^2 -тест, $p = 0,049$
Доля пациентов с гиперурикемией, <i>n</i> (%)	66/165 (40%)	23/100 (23%)	Снижена на 13 %	χ^2 -тест, $p = 0,005$

При равных значениях средней СКФ на старте диализа ($6,6 \pm 1,5$ мл/мин/1,73 м² в лечебной и $6,0 \pm 1,7$ мл/мин/1,73 м² в сопоставленной группах; $p = 0,35$) ее распределение указывало на наличие позднего и, возможно, преждевременного старта. В лечебной группе старт всегда был плановым, в контрольной — только у 58,5 % (31/53) пациентов (χ^2 -тест; $p < 0,0001$). В сопоставленной группе 9/53 (18,8 %) пациентов начали гемодиализ экстренно с центрального венозного катетера, а в 8/39 (20,5 %) случаях старта с артериовенозной фистулы ее использование вынужденно началось до истечения 2 нед.

ОБСУЖДЕНИЕ

По мнению авторов, публикации [32, 47] по детальному проспективному анализу прогрессирования ХБП, в том числе, на поздних стадиях, по материалам работы Санкт-Петербургского Городского нефрологического центра являются первыми, в которых прослежена динамика функции почек в большой неотобранной популяции российских пациентов за длительный период.

В ретроспективных исследованиях с пациентами, достигшими потребности в диализе, сконцентрированы больные с более высокими темпами прогрессирования, поскольку медленные «прогрессоры» реже достигают потребности в диализе. В метаанализе [48], включающем 43 когорты с ХБП III–V стадий и 17 исследований, отобравших

пациентов по достижению старта диализа, снижение рСКФ составило 2,4 (95 % ДИ 2,2–2,6) и 8,5 (95 % ДИ 6,8–10,1) мл/мин/1,73 м² соответственно. Только 4/60 исследований анализируют нелинейность прогрессирования ХБП, как в настоящей работе. Таким образом, в подавляющем большинстве исследований темпов снижения СКФ потенциальная нелинейность не анализируется, что создает впечатление о преобладающей линейности снижения.

Доступная практика наблюдения за пациентами на поздних стадиях ХБП в стандартных условиях не обеспечивает эффективного замедления темпов прогрессирования ХБП и использует для этого не все возможности: темп прогрессирования выше, чем во многих упомянутых исследованиях, в то же время самые крупные из них проведены на резко отличающихся популяциях в США или Японии [49]. Хотя частота экстренного старта в Санкт-Петербурге и не отличается от таковой во многих крупных регистрах [50], эту ситуацию признать удовлетворительной нельзя.

Впервые в представленной российской популяции детально описано прогрессирование ХБП на поздних стадиях, и количественно охарактеризованы его связи с модифицируемыми компонентами уремического синдрома [32, 46].

Предложенная модель прогрессирования ХБП позволяет предсказать темп снижения рСКФ в условиях стандартной нефрологической помощи при ХБП IIIБ–V стадий. Рекомендуемая в настоящее время ERBP и ISN

модель предсказания рисков KFRE по 4 или 8 переменным¹ позволяет рассчитать *риск* развития потребности в ЗПТ через 2 года и 5 лет (в процентах). Модель выгодно отличается от настоящей включением нескольких дополнительных параметров, но исходит из линейной скорости прогрессирования. Предсказывающая только *риск* развития потребности в ЗПТ за определенный срок модель N. Tangri и соавт. не может быть использована для оценки результатов нефропротекции.

В кратком обзоре представлен современный спектр нефропротективных вмешательств. Каждый компонент по отдельности более или менее подтвержден, но взаимодействие их эффектов, условия применения вне строгих клинических исследований практически не рассматривается, и в настоящее время общепризнанного подхода нет. Регулярное динамическое наблюдение за пациентами позволяет реализовать и другие классические подходы в нефропротекции, объединенные почти два десятилетия назад в концепцию Remission Clinic, которая продолжает демонстрировать свою эффективность и существенно расширяется [51]. При этом относительный вклад каждого из возможных компонентов остается неясным и практически не проанализирован. Эффекты могут существенно различаться в разных популяциях

Предложенная и реализованная программа наблюдения позволяет достичь существенного улучшения клинически значимых суррогатных и твердых исходов у пациентов с поздними стадиями ХБП. В множественном регрессионном анализе оценен эффект интенсивного наблюдения на уменьшение темпов снижения рСКФ. Для модифицируемых переменных шаг изменений параметров был подобран так, чтобы величина натуральных коэффициентов регрессии составляла около 0,15. Соответственно, примерно с одинаковым эффектом на темп прогрессирования связан избранный шаг модифицируемых переменных: *увеличение* уровней альбумина на 1,5 г/л, гемоглобина на 10 г/л (в пределах допустимого диапазона 90–110 г/л), стандартного бикарбоната на 2 ммоль/л (до 26 ммоль/л), а также *уменьшение* уровня фосфатов на 0,25 ммоль/л, отклонения кальциемии на 0,1 ммоль/л (в целевой диапазон 2,15–2,5 ммоль/л), протеинурии на 0,1 ммоль/л, уровня уратов на 0,1 ммоль/л (до диапазона нормальных значений), систолического АД на 5 мм рт. ст., (до целевого уровня менее 140 мм рт. ст.).

В лечебной группе отодвинута потребность в ЗПТ, обеспечены условия «здорового» старта: только на постоянном диализном доступе большая часть пациентов выбрала перитонеальный диализ, все пациенты стартовали при целевой рСКФ с лучшей коррекцией анемии, фосфатемии и кальциемии, а также артериальной гипертензии.

¹ https://qxmd.com/calculate/calculator_308/kidney-failure-risk-equation-4-variable;
https://qxmd.com/calculate/calculator_125/kidney-failure-risk-equation-8-variable

Прогнозный срок достижения потребности в ЗПТ от 20 мл/мин/1,73 м² для лечебной группы был на 5 мес. длиннее. Таким образом, в реальной практике подтверждена точность симуляционного моделирования с вводными данными из российской популяции: прогнозируемое удлинение преддиализного этапа лечения составило $1,6 \pm 1,7$ года ($p = 0,002$) от уровня исходной СКФ в 20–40 мл/мин/1,73 м² [52].

Ограничением настоящего исследования является небольшой объем лечебной группы, но разработанный алгоритм функционирует в реальной практике, и продолжающийся набор пациентов с удлинением срока активного наблюдения позволит снизить эффект указанного ограничения.

Необходимы внешняя и внутренняя валидации предсказания темпа снижения рСКФ, которые планируется осуществить в рамках продолжения работы, а также в других центрах Северо-Западного региона России, ведущих регистры преддиализных пациентов по аналогичной программе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определение темпа снижения СКФ — хороший способ не только оценивать прогрессирование ХБП и прогнозировать сроки возникновения потребности в ЗПТ, но и оперативно характеризовать результаты вмешательств. Необходимо учитывать вариабельность темпов снижения СКФ и его нелинейный характер. Для надежной оценки темпа снижения СКФ у каждого пациента желательно использовать 5 разнесенных во времени значений рСКФ и более.

Предложенный алгоритм интенсивного наблюдения на поздних стадиях ХБП позволяет на треть снизить темпы снижения рСКФ в сравнении с результатами стандартной практики, снизить риски летальности, развития потребности в ЗПТ и улучшить показатели коррекции уремического синдрома, значимые для прогрессирования ХБП.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Наибольший вклад распределен следующим образом: Д.С. Садовская — дизайн исследования, сбор и обработка клинических данных, исходный вариант текста рукописи; К.А. Вишневецкий, И.Н. Конакова — обработка клинических данных, редактирование рукописи; О.Р. Голубева — обработка клинических

данных, статистическая обработка данных; *Н.В. Бакулина* — концепция и дизайн исследования, окончательное редактирование текста рукописи.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding. The study had no external funding.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions. All the authors confirm the compliance of their authorship with the international ICMJE criteria (all the authors

have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

The greatest contribution is distributed as follows: *D.S. Sadovskaya* — research design, collection and processing of clinical data, the original version of the text of the manuscript; *K.A. Vishnevsky, I.N. Konakova* — processing of clinical data, editing of the manuscript; *O.R. Golubeva* — processing of clinical data, statistical data processing, *N.V. Bakulina* — concept and design of the study, final editing of the text of the manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП) // Нефрология. 2021. Т. 25, № 5. С. 10–82. DOI: 10.36485/1561-6274-2021-25-5-10-82
2. Weldegioris M., de Zeeuw D., Dwyer J.P. et al. Is chronic dialysis the right hard renal end point to evaluate renoprotective drug effects? // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2017. Vol. 12, No. 10. P. 1595–1600. DOI: 10.2215/CJN.09590916
3. Zhang F., Bai Y., Zhao X. et al. Therapeutic effects of exercise interventions for patients with chronic kidney disease: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses // BMJ Open. 2022. Vol. 2, No. 9. P. e054887. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-054887
4. Икизлер Т.А., Берроуз Дж.Д., Байхем-Грей Л.Д. и др. Клинические практические Рекомендации по питанию при ХБП KDOQI в редакции 2020 г // Нефрология и диализ. 2022. Т. 24, № 2. С. 143–278. DOI: 10.28996/2618-9801-2022-2-143-278
5. McMahon E.J., Campbell K.L., Bauer J.D. et al. Altered dietary salt intake for people with chronic kidney disease // Cochrane Database Syst. Rev. 2021. Vol. 6, No. 6. P. CD010070. DOI: 10.1002/14651858.CD010070.pub3
6. Naber T., Purohit S. Chronic kidney disease: Role of diet for a reduction in the severity of the disease // Nutrients. 2021. Vol. 13, No. 9. P. 3277. DOI: 10.3390/nu13093277
7. Земченков А.Ю., Герасимчук Р.П., Новокшенов К.Ю. и др. Сравнительный анализ эффективности паратиреоидэктомии и местных инъекций активаторов рецепторов витамина D в паращитовидные железы // Нефрология. 2016. Т. 20, № 4. С. 80–92.
8. Tan J., Zhou H., Deng J. et al. Effectiveness of microecological preparations for improving renal function and metabolic profiles in patients with chronic kidney disease // Front. Nutr. 2022. Vol. 9. P. 850014. DOI: 10.3389/fnut.2022.850014
9. Fazelian S., Moradi F., Agah S. et al. Effect of omega-3 fatty acids supplementation on cardio-metabolic and oxidative stress parameters in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis // BMC Nephrol. 2021. Vol. 22, No. 1. P. 160. DOI: 10.1186/s12882-021-02351-9
10. Fotheringham A.K., Gallo L.A., Borg D.J., Forbes J.M. Advanced glycation end products (AGEs) and chronic kidney disease: Does the modern diet AGE the kidney? // Nutrients. 2022. Vol. 14, No. 13. P. 2675. DOI: 10.3390/nu14132675
11. Пятченков М.О., Марков А.Г., Румянцев А.Ш. Структурно-функциональные нарушения кишечного барьера и хроническая болезнь почек. Обзор литературы. Часть I // Нефрология. 2022. Т. 26, № 1. С. 10–26. DOI: 10.36485/1561-6274-2022-26-1-10-26
12. Лаврищева Ю.В., Румянцев А.Ш., Захаров М.В. и др. Саркопения — актуальная проблема при хронической болез-
- ни почек 5д стадии // Нефрология. 2020. Т. 24, № 1. С. 60–66. DOI: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-60-66
13. Xie X., Liu Y., Perkovic V. et al. Renin-angiotensin system inhibitors and kidney and cardiovascular outcomes in patients with CKD: a bayesian network meta-analysis of randomized clinical trials // Am J Kidney Dis. 2016. Vol. 67, No. 5. P. 728–741. DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.10.011
14. Fu E.L., Clase C.M., Evans M. et al. Comparative effectiveness of renin-angiotensin system inhibitors and calcium channel blockers in individuals with advanced CKD: a nationwide observational cohort study // Am. J. Kidney Dis. 2021. Vol. 77, No. 5. P. 719–729.e1. DOI: 10.1053/j.ajkd.2020.10.006
15. Fu E.L., Evans M., Clase C.M. et al. Stopping renin-angiotensin system inhibitors in patients with advanced CKD and risk of adverse outcomes: a nationwide study // J. Am. Soc. Nephrol. 2021. Vol. 32, No. 2. P. 424–435. DOI: 10.1681/ASN.2020050682
16. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease // Kidney Int. 2021. Vol. 99, No. 3S. P. S1–S87. DOI: 10.1016/j.kint.2020.11.003
17. Dasgupta I., Zoccali C. Is the KDIGO systolic blood pressure target <120 mm Hg for chronic kidney disease appropriate in routine clinical practice? // Hypertension. 2022. Vol. 79, No. 1. P. 4–11. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18434
18. Taylor K.S., McLellan J., Verbakel J.Y. et al. Effects of antihypertensives, lipid-modifying drugs, glycaemic control drugs and sodium bicarbonate on the progression of stages 3 and 4 chronic kidney disease in adults: a systematic review and meta-analysis // BMJ Open. 2019. Vol. 9, No. 9. P. e030596. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-030596
19. Zhang Y., He D., Zhang W. et al. ACE inhibitor benefit to kidney and cardiovascular outcomes for patients with non-dialysis chronic kidney disease stages 3–5: a network meta-analysis of randomised clinical trials // Drugs. 2020. Vol. 80, No. 8. P. 797–811. DOI: 10.1007/s40265-020-01290-3
20. Yan M.T., Chao C.T., Lin S.H. Chronic kidney disease: strategies to retard progression // Int. J. Mol. Sci. 2021. Vol. 22, No. 18. P. 10084. DOI: 10.3390/ijms221810084
21. Goulooze S.C., Heerspink H.J.L., van Noord M. et al. Dose-exposure-response analysis of the nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone on UACR and eGFR: an analysis from FIDELIO-DKD // Clin. Pharmacokinet. 2022. Vol. 61, No. 7. P. 1013–1025. DOI: 10.1007/s40262-022-01124-3
22. McGuire D.K., Shih W.J., Cosentino F. et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis // JAMA Cardiol. 2021. Vol. 6, No. 2. P. 148–158. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.4511

23. EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Design, recruitment, and baseline characteristics of the EMPA-KIDNEY trial // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2022. Vol. 37, No. 7. P. 1317–1329. DOI: 10.1093/ndt/gfac040
24. Yamada T., Wakabayashi M., Bhalla A. et al. Cardiovascular and renal outcomes with SGLT-2 inhibitors versus GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: a systematic review and network meta-analysis // *Cardiovasc. Diabetol.* 2021. Vol. 20, No. 1. P. 14. DOI: 10.1186/s12933-020-01197-z
25. Barbosa C., Lang H., Melk A., Schmidt B.M.W. Renal events in patients receiving neprilysin inhibitors: a systematic review and meta-analysis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2022. Vol. 37, No. 12. P. 2418–2428. DOI: 10.1093/ndt/gfac001
26. Zhang Y., Jiang L., Wang J. et al. Network meta-analysis on the effects of finerenone versus SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease // *Cardiovasc. Diabetol.* 2022. Vol. 21, No. 1. P. 232. DOI: 10.1186/s12933-022-01676-5
27. Лемер Н., Левин А., Келлум Д. и др. Согласование определенных и классификации острой и хронической болезни почек: отчет о консенсусной конференции KDIGO (инициативы по улучшению глобальных исходов болезней почек) // *Нефрология и диализ.* 2023. Т. 25, № 1. С. 11–25. DOI: 10.28996/2618-9801-2023-1-11-25
28. Göcze I., Jauch D., Götz M. et al. Biomarker-guided intervention to prevent acute kidney injury after major surgery: the prospective randomized BigpAK study // *Ann. Surg.* 2018. Vol. 267. P. 1013–1020. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002485
29. Бобкова И.Н., Буланов Н.М., Захарова Е.В. и др. Клинические рекомендации KDIGO по лечению гломерулярных болезней / пер. на рус. яз., под ред. Е.В. Захаровой // *Нефрология и диализ.* 2022. Т. 24, № 4. С. 577–874. DOI: 10.28996/2618-9801-2022-4-577-874
30. United States Renal Data System. 2021 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. Chapter 11. International Comparisons // National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2021. <https://adr.usrds.org/2021>
31. Андрусев А.М., Томилина Н.А., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б. Заместительная почечная терапия хронической болезни почек 5 стадии в Российской Федерации 2015–2109 гг. Отчет по данным общероссийского регистра заместительной почечной терапии Российского Диализного Общества // *Нефрология и диализ.* 2021. Т. 23, № 3. С. 255–329. DOI: 10.28996/2618-9801-2021-3-255-329
32. Земченков А.Ю., Конакова И.Н. Темпы прогрессирования хронической болезни почек по данным Санкт-петербургского городского регистра ХБП // *Нефрология и диализ.* 2015. Т. 17, № 1. С. 34–51.
33. Heyman S.N., Raz I., Dwyer J.P. et al. Diabetic proteinuria revisited: updated physiologic perspectives // *Cells.* 2022. Vol. 11, No. 18. P. 2917. DOI: 10.3390/cells11182917
34. Uribarri J. Chronic kidney disease and kidney stones // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2020. Vol. 29, No. 2. P. 237–242. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000582
35. Horie S., Muto S., Kawano H. et al. Preservation of kidney function irrelevant of total kidney volume growth rate with tolvaptan treatment in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease // *Clin. Exp. Nephrol.* 2021. Vol. 25, No. 5. P. 467–478. DOI: 10.1007/s10157-020-02009-0
36. Navaneethan S.D., Shao J., Buysse J., Bushinsky D.A. Effects of treatment of metabolic acidosis in CKD: a systematic review and meta-analysis // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2019. Vol. 14, No. 7. P. 1011–1020. DOI: 10.2215/CJN.13091118
37. Chatterjee P.K. Pleiotropic renal actions of erythropoietin // *Lancet.* 2005. Vol. 365, No. 9474. P. 1890–1892. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)66622-6
38. Pfeffer M.A., Burdmann E.A., Chen C.Y. et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 361, No. 21. P. 2019–2032. DOI: 10.1056/NEJMoa0907845
39. Fliser D., Dellanna F., Koch M. et al. Early low-dose erythropoiesis-stimulating agent therapy and progression of moderate chronic kidney disease: a randomized, placebo-controlled trial // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2017. Vol. 32, No. 2. P. 279–287. DOI: 10.1093/ndt/gfw418
40. Hayashi T., Maruyama S., Nangaku M. et al. Darbepoetin alfa in patients with advanced CKD without diabetes: randomized, controlled trial // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2020. Vol. 15, No. 5. P. 608–615. DOI: 10.2215/CJN.08900719
41. Tsuruya K., Hayashi T., Yamamoto H. et al. Renal prognoses by different target hemoglobin levels achieved by epoetin beta pegol dosing to chronic kidney disease patients with hyporesponsive anemia to erythropoiesis-stimulating agent: a multicenter open-label randomized controlled study // *Clin. Exp. Nephrol.* 2021. Vol. 25, No. 5. P. 456–466. DOI: 10.1007/s10157-020-02005-4
42. Miao M., Wu M., Li Y. et al. Clinical potential of hypoxia inducible factors prolyl hydroxylase inhibitors in treating non-anemic diseases // *Front. Pharmacol.* 2022. Vol. 13. P. 837249. DOI: 10.3389/fphar.2022.837249
43. Tsukamoto S., Okami N., Yamada T. et al. Prevention of kidney function decline using uric acid-lowering therapy in chronic kidney disease patients: a systematic review and network meta-analysis // *Clin. Rheumatol.* 2022. Vol. 41, No. 3. P. 911–919. DOI: 10.1007/s10067-021-05956-5
44. Inker L.A., Heerspink H.J.L., Tighiouart H. et al. GFR slope as a surrogate end point for kidney disease progression in clinical trials: a meta-analysis of treatment effects of randomized controlled trials // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2019. Vol. 30, No. 9. P. 1735–1745. DOI: 10.1681/ASN.2019010007
45. Heerspink H.J.L., Greene T., Tighiouart H. et al. Change in albuminuria as a surrogate endpoint for progression of kidney disease: a meta-analysis of treatment effects in randomised clinical trials // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019. Vol. 7, No. 2. P. 128–139. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30314-0
46. Coresh J., Heerspink H.J.L., Sang Y. et al. Change in albuminuria and subsequent risk of end-stage kidney disease: an individual participant-level consortium meta-analysis of observational studies // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019. Vol. 7, No. 2. P. 115–127. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30313-9
47. Садовская Д.С., Вишневский К.А., Конакова И.Н., Бакулина Н.В. Темпы прогрессирования ХБП на поздних стадиях и динамика параметров уремического синдрома // *Нефрология.* 2022. Т. 26, № 4. С. 50–65. DOI: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-50-65
48. Janmaat C.J., van Diepen M., van Hagen C.C. et al. Decline of kidney function during the pre-dialysis period in chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis // *Clin. Epidemiol.* 2018. Vol. 10. P. 613–622. DOI: 10.2147/CLEP.S153367
49. Hoshino J., Tsunoda R., Nagai K. et al. Comparison of annual eGFR decline among primary kidney diseases in patients with CKD

G3b-5: results from a REACH-J CKD cohort study // *Clin. Exp. Nephrol.* 2021. Vol. 25, No. 8. P. 902–910. DOI: 10.1007/s10157-021-02059-y

50. Земченков А.Ю., Вишнеvский К.А., Сабодаш А.Б. и др. Сроки начала и другие факторы на старте диализа, влияющие на выживаемость: Санкт-Петербургский регистр пациентов на заместительной почечной терапии // *Нефрология и диализ.* 2017. Т. 19, № 2. С. 255–270. DOI: 10.28996/1680-4422-2017-2-255-270

REFERENCES

1. Clinical recommendations. Chronic kidney disease (CKD). *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2021;25(5):10–82. (In Russ.) DOI: 10.36485/1561-6274-2021-25-5-10-82
2. Weldegiorgis M, de Zeeuw D, Dwyer JP, et al. Is chronic dialysis the right hard renal end point to evaluate renoprotective drug effects? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(10):1595–1600. DOI: 10.2215/CJN.09590916
3. Zhang F, Bai Y, Zhao X, et al. Therapeutic effects of exercise interventions for patients with chronic kidney disease: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *BMJ Open.* 2022;12(9):e054887. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-054887
4. Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, et al. KDOQI clinical practice guideline for nutrition in CKD: 2020 update. *Nephrology and Dialysis.* 2022;24(2):143–278. (In Russ.) DOI: 10.28996/2618-9801-2022-2-143-278
5. McMahon EJ, Campbell KL, Bauer JD, et al. Altered dietary salt intake for people with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;6(6):CD010070. DOI: 10.1002/14651858.CD010070.pub3
6. Naber T, Purohit S. Chronic kidney disease: role of diet for a reduction in the severity of the disease. *Nutrients.* 2021;13(9):3277. DOI: 10.3390/nu13093277
7. Zemchenkov AY, Gerasimchuk RP, Novokshonv KY, et al. Comparative analysis of the parathyroidectomy and local vitamin D receptor activator injections into parathyroid glands. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2016;20(4):80–92. (In Russ.)
8. Tan J, Zhou H, Deng J, et al. Effectiveness of microecological preparations for improving renal function and metabolic profiles in patients with chronic kidney disease. *Front Nutr.* 2022;9:850014. DOI: 10.3389/fnut.2022.850014
9. Fazelian S, Moradi F, Agah S, et al. Effect of omega-3 fatty acids supplementation on cardio-metabolic and oxidative stress parameters in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2021;22(1):160. DOI: 10.1186/s12882-021-02351-9
10. Fotheringham AK, Gallo LA, Borg DJ, Forbes JM. Advanced glycation end products (AGEs) and chronic kidney disease: does the modern diet age the kidney? *Nutrients.* 2022;14(13):2675. DOI: 10.3390/nu14132675
11. Pyatchenkov MO, Markov AG, Rumyantsev AS. Structural and functional intestinal barrier abnormalities and chronic kidney disease. Literature review. Part I. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2022;26(1):10–26. (In Russ.) DOI: 10.36485/1561-6274-2022-26-1-10-26
12. Lavrishcheva IV, Rumyantsev AS, Zakharov MV, et al. 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
13. Xie X, Liu Y, Perkovic V, et al. Renin-angiotensin system inhibitors and kidney and cardiovascular outcomes in patients with CKD:

51. Бакулин И.Г., Земченков А.Ю. Прогрессирование хронической болезни почек и современные представления о нефропротекции // *Opinion Leader.* 2020. № 9(38). С. 8–91.

52. Земченков А.Ю., Румянцев А.Ш., Смирнов А.В. Оценка эффективности нефропротективной терапии (краткий обзор литературы и данные Санкт-Петербургского регистра) // *Нефрология.* 2018. Т. 22, № 1. С. 58–68. DOI: 10.24884/1561-6274-2018-22-1-58-68

a bayesian network meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(5):728–741. DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.10.011

14. Fu EL, Clase CM, Evans M, et al. Comparative Effectiveness of renin-angiotensin system inhibitors and calcium channel blockers in individuals with advanced CKD: a nationwide observational cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2021;77(5):719–729.e1. DOI: 10.1053/j.ajkd.2020.10.006

15. Fu EL, Evans M, Clase CM, et al. Stopping renin-angiotensin system inhibitors in patients with advanced CKD and risk of adverse outcomes: a nationwide study. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32(2):424–435. DOI: 10.1681/ASN.2020050682

16. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2021;99(3S):S1–S87. DOI: 10.1016/j.kint.2020.11.003

17. Dasgupta I, Zoccali C. Is the KDIGO systolic blood pressure target <120 mm Hg for chronic kidney disease appropriate in routine clinical practice? *Hypertension.* 2022;79(1):4–11. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18434

18. Taylor KS, McLellan J, Verbakel JY, et al. Effects of antihypertensives, lipid-modifying drugs, glycaemic control drugs and sodium bicarbonate on the progression of stages 3 and 4 chronic kidney disease in adults: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2019;9(9):e030596. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-030596

19. Zhang Y, He D, Zhang W, et al. ACE Inhibitor benefit to kidney and cardiovascular outcomes for patients with non-dialysis chronic kidney disease stages 3–5: a network meta-analysis of randomised clinical trials. *Drugs.* 2020;80(8):797–811. DOI: 10.1007/s40265-020-01290-3

20. Yan MT, Chao CT, Lin SH. Chronic kidney disease: strategies to retard progression. *Int J Mol Sci.* 2021;22(18):10084. DOI: 10.3390/ijms221810084

21. Goulooze SC, Heerspink HJL, van Noort M, et al. Dose-exposure-response analysis of the nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone on UACR and eGFR: an analysis from FIDELIO-DKD. *Clin Pharmacokinet.* 2022;61(7):1013–1025. DOI: 10.1007/s40262-022-01124-3

22. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2021;6(2):148–158. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.4511

23. EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Design, recruitment, and baseline characteristics of the EMPA-KIDNEY trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37(7):1317–1329. DOI: 10.1093/ndt/gfac040

24. Yamada T, Wakabayashi M, Bhalla A, et al. Cardiovascular and renal outcomes with SGLT-2 inhibitors versus GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: a systematic review and network meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):14. DOI: 10.1186/s12933-020-01197-z

25. Barbosa C, Lang H, Melk A, Schmidt BMW. Renal events in patients receiving neprilysin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2022;37(12):2418–2428. DOI: 10.1093/ndt/gfac001
26. Zhang Y, Jiang L, Wang J, et al. Network meta-analysis on the effects of finerenone versus SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):232. DOI: 10.1186/s12933-022-01676-5
27. Lameire NH, Levin A, Kellum JA, et al. Harmonizing acute and chronic kidney disease definition and classification: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Nephrology and dialysis*. 2023;25(1):11–25. DOI: 10.28996/2618-9801-2023-1-11-25
28. Göcze I, Jauch D, Götz M, et al. Biomarker-guided intervention to prevent acute kidney injury after major surgery: the prospective randomized BigPAK study. *Ann Surg*. 2018;267:1013–1020. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002485
29. Bobkova IN, Bulanov NM, Zakharova EV, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Transl. into Russ., ed. by E.V. Zakharova. *Nephrology and Dialysis*. 2022;24(4):577–874. (In Russ.) DOI: 10.28996/2618-9801-2022-4-577-874
30. United States Renal Data System. 2021 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. Chapter 11. International Comparisons. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2021. <https://adr.usrds.org/2021>
31. Andrushev AM, Tomilina NA, Peregodova NG, Shinkarev MB. Kidney replacement therapy for end stage kidney disease in Russian Federation, 2015–2019. Russian national kidney replacement therapy registry report of Russian public organization of nephrologists “Russian Dialysis Society”. *Nephrology and Dialysis*. 2021;23(3):255–329. (In Russ.) DOI: 10.28996/2618-9801-2021-3-255-329
32. Zemchenkov AYu, Konakova IN. The chronic kidney disease progression rates according to St.-Petersburg CKD register. *Nephrology and Dialysis*. 2015;17(1):34–51. (In Russ.)
33. Heyman SN, Raz I, Dwyer JP, et al. Diabetic proteinuria revisited: updated physiologic perspectives. *Cells*. 2022;11(18):2917. DOI: 10.3390/cells11182917
34. Uribarri J. Chronic kidney disease and kidney stones. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2020;29(2):237–242. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000582
35. Horie S, Muto S, Kawano H, et al. Preservation of kidney function irrelevant of total kidney volume growth rate with tolvaptan treatment in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 2021;25(5):467–478. DOI: 10.1007/s10157-020-02009-0
36. Navaneethan SD, Shao J, Buysse J, Bushinsky DA. Effects of treatment of metabolic acidosis in ckd: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(7):1011–1020. DOI: 10.2215/CJN.13091118
37. Chatterjee PK. Pleiotropic renal actions of erythropoietin. *Lancet*. 2005;365(9474):1890–1892. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)66622-6
38. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2009;361(21):2019–2032. DOI: 10.1056/NEJMoa0907845
39. Fliser D, Dellanna F, Koch M, et al. Early low-dose erythropoiesis-stimulating agent therapy and progression of moderate chronic kidney disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(2):279–287. DOI: 10.1093/ndt/gfw418
40. Hayashi T, Maruyama S, Nangaku M, et al. Darbepoetin alfa in patients with advanced CKD without diabetes: randomized, controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15(5):608–615. DOI: 10.2215/CJN.08900719
41. Tsuruya K, Hayashi T, Yamamoto H, et al. Renal prognoses by different target hemoglobin levels achieved by epoetin beta pegol dosing to chronic kidney disease patients with hyporesponsive anemia to erythropoiesis-stimulating agent: a multicenter open-label randomized controlled study. *Clin Exp Nephrol*. 2021;25(5):456–466. DOI: 10.1007/s10157-020-02005-4
42. Miao M, Wu M, Li Y, et al. Clinical potential of hypoxia inducible factors prolyl hydroxylase inhibitors in treating nonanemic diseases. *Front Pharmacol*. 2022;13:837249. DOI: 10.3389/fphar.2022.837249
43. Tsukamoto S, Okami N, Yamada T, et al. Prevention of kidney function decline using uric acid-lowering therapy in chronic kidney disease patients: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2022;41(3):911–919. DOI: 10.1007/s10067-021-05956-5
44. Inker LA, Heerspink HJL, Tighiouart H, et al. GFR slope as a surrogate end point for kidney disease progression in clinical trials: a meta-analysis of treatment effects of randomized controlled trials. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30(9):1735–1745. DOI: 10.1681/ASN.2019010007
45. Heerspink HJL, Greene T, Tighiouart H, et al. Change in albuminuria as a surrogate endpoint for progression of kidney disease: a meta-analysis of treatment effects in randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(2):128–139. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30314-0
46. Coresh J, Heerspink HJL, Sang Y, et al. Change in albuminuria and subsequent risk of end-stage kidney disease: an individual participant-level consortium meta-analysis of observational studies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(2):115–127. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30313-9
47. Sadovskaya DS, Vishnevskii KA, Konakova IN, Bakulina NV. The rate of CKD progression in advanced stages and the dynamics of the uremic syndrome parameters. *Nephrology (Saint Petersburg)*. 2022;26(4):50–65. (In Russ.) DOI: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-50-65
48. Janmaat CJ, van Diepen M, van Hagen CC, et al. Decline of kidney function during the pre-dialysis period in chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Epidemiol*. 2018;10:613–622. DOI: 10.2147/CLEP.S153367
49. Hoshino J, Tsunoda R, Nagai K, et al. Comparison of annual eGFR decline among primary kidney diseases in patients with CKD G3b-5: results from a REACH-J CKD cohort study. *Clin Exp Nephrol*. 2021;25(8):902–910. DOI: 10.1007/s10157-021-02059-y
50. Zemchenkov AYu, Vishnevskii KA, Sabodash AB, et al. The timing and other dialysis start features associated with survival: St-Petersburg renal replacement therapy register. *Nephrology and Dialysis*. 2017;19(2):255–270. (In Russ.) DOI: 10.28996/1680-4422-2017-2-255-270
51. Bakulin IG, Zemchenkov AYu. Progression of chronic kidney disease and modern concepts of nephroprotection. *Opinion Leader*. 2020;(9(38)):82–91. (In Russ.)
52. Zemchenkov AY, Rumyantsev AS, Smirnov AV. The efficacy evaluation of the nephroprotective therapy: minireview and Saint Petersburg registry data. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2018;22(1):58–68. (In Russ.) DOI: 10.24884/1561-6274-2018-22-1-58-68

ОБ АВТОРАХ

* **Дарья Сергеевна Садовская**, аспирант;
адрес: Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1903-2630>;
eLibrary SPIN: 1304-5441; e-mail: dssadovskaya@gmail.com

Константин Александрович Вишнеvский, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6945-4711>;
Scopus Author ID: 56841508800; eLibrary SPIN: 4417-0736;
e-mail: vishnevskii2022@mail.ru

Ирина Николаевна Конакова;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4564-5809>;
eLibrary SPIN: 8560-9861; e-mail: inkonakova@yandex.ru

Ольга Рустамовна Голубева;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2078-7747>;
eLibrary SPIN: 4866-1590; e-mail: 12golubevaolga@gmail.com

Наталья Валерьевна Бакулина, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>;
ResearcherID: N-7299-2014; Scopus Author ID: 7201739080;
eLibrary SPIN: 9503-8950; e-mail: nv_bakulina@mail.ru

AUTHORS INFO

* **Daria S. Sadovskaya**, MD, PhD student;
address: 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg, 191015, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1903-2630>;
eLibrary SPIN: 6617-0736; e-mail: dssadovskaya@gmail.com

Konstantin A. Vishnevskii, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6945-4711>;
Scopus Author ID: 56841508800; eLibrary SPIN: 4417-0736;
e-mail: vishnevskii2022@mail.ru

Irina N. Konakova, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4564-5809>;
eLibrary SPIN: 8560-9861; e-mail: inkonakova@yandex.ru

Olga R. Golubeva, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2078-7747>;
eLibrary SPIN: 4866-1590; e-mail: 12golubevaolga@gmail.com

Natalia V. Bakulina, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>;
ResearcherID: N-7299-2014; Scopus Author ID: 7201739080;
eLibrary SPIN: 9503-8950; e-mail: nv_bakulina@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author