

Темпы прогрессирования хронической болезни почек по данным Санкт-Петербургского городского регистра ХБП

А.Ю. Земченков^{1,2,3}, И.Н. Конакова^{1,2}

¹ СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница» – Городской нефрологический центр, 191104, Россия, Санкт-Петербург, Литейный пр., 56

² Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова, кафедра внутренних болезней и нефрологии, 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

³ Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова, кафедра нефрологии и диализа, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

The chronic kidney disease progression rates according to St.-Petersburg CKD register

A.Yu. Zemchenkov^{1,2,3}, I.N. Konakova^{1,2}

¹ City Mariinsky hospital – City nephrology center, Liteiny pr., 56, 191104, St.-Petersburg, Russian Federation

² North-West State medical university n.a. I.I. Mechnikov, Kirochnaya str., 41, 191015, St.-Petersburg, Russian Federation

³ First St.-Petersburg State medical university n.a. I.P.Pavlov, L'va Tolstogo str., 6-8, 197022, St.-Petersburg, Russian Federation

Ключевые слова: прогрессирование ХБП, расчетная СКФ, факторы риска снижения СКФ

Целью работы был анализ динамики почечной функции среди пациентов с ХБП по данным почечного регистра.

Методы. По данным Санкт-Петербургского нефроцентра среди 2579 пациентов с расчетной СКФ (СКД-ЕРІ) ниже 60 мл/мин/1,73 м², прослеженных на протяжении не менее 5 визитов, оценена скорость и направление изменения функции почек.

Результаты. 44% пациентов демонстрировали скорость снижения СКФ в диапазоне 0-5 мл/мин/1,73 м² за год, 30% имели скорость выше 5 мл/мин/1,73 м² за год, а 26% пациентов обнаружили медленное, но стабильное улучшение функции почек. Общая средняя скорость снижения СКФ составила у мужчин и женщин $-3,71 \pm 0,20$ и $-2,89 \pm 0,24$ мл/мин/1,73 м² за год, существенно различаясь по стадиям ХБП: $-1,27$ ($-1,96 \div -0,57$); $-2,64$ ($-3,14 \div -2,15$); $-4,83$ ($-5,31 \div -4,36$) и $-6,28$ ($-7,24 \div -5,33$) для ХБП 3А, 3Б, 4 и 5 стадий. Скорость прогрессирования различалась при разных диагнозах основного заболевания, была связана с уровнями кальциемии, фосфатемии (но не с уровнем ПТГ), анемии и дефицита железа, протеинурии и уровнем альбумина в крови, а у женщин также и крайними значениями уровня холестерина. По множественной регрессионной модели мужской пол связан с увеличением скорости снижения СКФ на 0,94 мл/мин/1,73 м² за год, равно как и меньшая на 10 мл/мин/1,73 м² исходная СКФ; приблизительно одинаковым эффектом на рост скорости снижения СКФ (примерно на 10%) обладает: снижение альбумина на 2 г/л и гемоглобина на 5 г/л, повышение фосфатов на 0,1 ммоль/л, мочевой кислоты на 0,2 ммоль/л и протеинурии на 0,3 г/л.

Выводы. Выявление модифицируемых факторов, связанных с прогрессированием ХБП, открывает возможность для более полноценной и целенаправленной нефропротективной терапии.

Aim. To evaluate the rates of changes in kidney function in CKD register.

Method. The analysis of St.-Petersburg City nephrology center data on 2579 patients with eGFR

Адрес для переписки: 191104, Санкт-Петербург, Литейный пр., 56, Земченкову Александру Юрьевичу
Телефон: +7 (812) 275-73-37 E-mail: kletk@mail.ru

(CKD-EPI) below 60 ml/min/1.73 m² with five and more follow-up visits evaluates the rates and direction of the GFR changes over the time.

Results. 44% of pts showed the rate in range 0-5 ml/min/1.73 m² per year; 30% had the rate more than 5 ml/min/1.73 m² per year; 26% of pts revealed slow but stable improvement of kidney function. Overall average values of the GFR change rates were -3.71 ± 0.20 and -2.89 ± 0.24 ml/min/1.73 m² per year for men and women, respectively; being significantly different for CKD stages: -1.27 ($-1.96 \div -0.57$); -2.64 ($-3.14 \div -2.15$); -4.83 ($-5.31 \div -4.36$) and -6.28 ($-7.24 \div -5.33$) for CKD 3A, 3B, 4 and 5 stages, respectively. CKD progression rates were different for pts with various diagnoses and were associated with calcium, phosphate (not PTH), anemia or iron deficiency, serum albumin and proteinuria levels. In women, low and high total cholesterol levels were linked with higher progression rates. In the multiple regression model, male gender was linked with a negative slope of GRF by 0.94 ml/min/1.73 m² per year, as well as reduced by 10 ml/min/1.73 m² GFR at baseline; the reduced serum albumin by 2 g/l, Hb by 5 g/l, elevated phosphate by 0.1 mmol/l, uric acid by 0.2 mmol/l and proteinuria by 0.3 g/d were associated with increased GFR loss rates (by about 10%).

Conclusion. The identifying of the modifiable factors linked to CKD progression gives the opportunity to improve comprehensive nephroprotective therapy.

Key words: CKD progression, estimated GFR, GFR decline risk factors

Выраженные стадии ХБП приобретают во всем мире и, в том числе, в России все большую медицинскую и экономическую значимость. При этом структура пула лиц с выявленной или не выявленной ХБП существенно различается по странам и регионам и довольно быстро меняется. Так, для развивающихся стран ожидается увеличение распространенности диабета вдвое за 30 лет нынешнего столетия [36]. Развитые страны сталкиваются с резким старением популяции пациентов с ХБП и, соответственно, ростом поздних осложнений диабета, артериальной гипертензии и другой сосудистой патологии. Успешное решение проблемы ХБП путем только развития ЗПП невозможно. Первостепенное значение имеют раннее выявление ХБП и своевременное назначение нефропротективной терапии, а также проведение комплекса профилактических мероприятий среди лиц, входящих в группу риска [30, 31].

Смертность среди диализных пациентов многократно выше, чем в общей популяции, но особенно она высока в первые 3-4 месяца [50, 56]. Причинами ее назывались коморбидность на преддиализном этапе, позднее обращение к нефрологу и неоптимальная коррекция сердечно-сосудистых рисков [35, 49]. В недавнем исследовании Foley R. et al. [34] проследили недельную динамику летальности в течение первого года, отметив наивысшую после 6-ой недели; самыми значимыми ее предикторами были возраст, использование катетера в качестве сосудистого доступа и продолжительность преддиализного наблюдения, короткий срок которого усиливал эффект возраста. Заметим, что летальность пациентов на перитонеальном диализе была стабильной в течение первого года после стабилизации на 5-ой неделе. В большом когортном Канадском наблюдении (1998-2008 годы) положительный эффект на раннюю выживаемость оказывал не только срок преддиализного наблюдения, но и общее количество визитов и число визитов за последние

полгода наблюдения [56]. Аналогичные данные получены в проспективном французском исследовании и в исследовании Thilly N. et al [59], продемонстрировавшем эффект мультидисциплинарной помощи, а также в проспективном обсервационном исследовании Rognant N. et al [51]. С другой стороны, характеристику пациентов с поздним обращением к нефрологу и началом диализа на катетере смещают пациенты с острой и внезапно возникшей необратимой почечной недостаточностью, которые часто имеют иную коморбидность, приводящую к раннему прекращению диализа или смерти. В наблюдении Foley R. et al ранняя летальность была выше среди пациентов, причиной терминальной ХПН, у которых был неразрешившийся канальцевый некроз [34]. Прекращение диализа было другой частой причиной (9,6%) преждевременной смерти пациентов первого года диализа [34]. По данным различных анализов, частота смерти ввиду прекращения диализа в первые 120 дней колеблется от 3 до 39%. Пожилые пациенты подвержены комбинации этих факторов, поскольку они более склонны к позднему обращению к нефрологу и началу диализа с использованием катетера в качестве сосудистого доступа [54], чаще страдают от неполного восстановления функции почек после ОПП [34] и чаще отказываются от диализа из-за неприемлемого снижения качества жизни [40], которое может быть неодинаковым для разных модальностей диализа, особенно среди пациентов старшего возраста [11]. Более того, меньшая доля пациентов старше 65 лет, направляемых на перитонеальный диализ, может отражать позднее обращение к нефрологу в этой популяции [34]. Но летальность пациентов на ПД ниже в первые годы, чем у пациентов на гемодиализе (даже если ограничить эту группу только пациентами с функционировавшей к началу диализа фистулой).

По данным наблюдения за 2884 пациентами с нефропатиями недиабетической природы и 418

больных с диабетической нефропатией (Регистр ЗПТ Российского диализного общества, 2008) уровень СКФ менее 5 мл/мин к началу лечения диализом является модифицируемым фактором, определяющими выживаемость больных на протяжении первых трех лет лечения. Модифицируемые факторы риска крайне широко распространены среди пациентов, начинающих лечение диализом в России, и это требует максимально адекватной их коррекции уже на додиализном этапе в соответствии с существующими клиническими рекомендациями [4]. В последующие годы доля пациентов с СКФ ниже 5 мл/мин/1,73 м² на момент начала диализа очень медленно снижалась (с 11% до 9%; в 2011 году, что, впрочем, могло быть обусловлено не только улучшением практики приема на диализ, но и с продолжающимся увеличением доли пациентов с диабетической нефропатией и соматически отягощенных больных среди начинающих лечение, а также с вводом в строй новых отделений/центров диализа [2].

Таким образом, коморбидность и другие немодифицируемые факторы – не единственная причина повышенной летальности в первые недели диализа, и сохраняется потенциал для улучшения качества помощи этим пациентам. Более того, существенные различия в летальности первого года в разных странах и популяциях [34, 50, 51] подтверждают это предположение и обосновывают потребность в детальном изучении локальной практики организации преддиализной помощи. Не вполне определено обоснованное распределение функций между нефрологами и специалистами смежных специальностей, хотя этот вопрос исследован не только в наблюдательных, но уже и в рандомизированных исследованиях [60]. Требуют совершенствования и оценки их эффективности и программы обучения пациентов [42].

Снижение СКФ, как представлено в работе Смирнова А.В. с соавт [27], является важнейшим независимым фактором риска сердечно-сосудистой болезни (ее возникновения, прогрессирования, усугубления исходов) с позиций современных представлений о хронической болезни почек. Давно начатые поиски [24] способа оценки сниженной функции почек, оптимального для определения показаний к заместительной почечной терапии, не завершены [10, 14].

В популяции российских пациентов с ХБП прогрессирование хронической болезни почек по снижению СКФ оценено в небольших исследуемых группах [13, 16, 21] часто – на категориальном уровне (переходы по стадиям ХБП) [19], а распространенность ХБП – в одномоментных срезовых или коротких исследованиях [6, 7, 15, 25, 26] или при определенных нозологиях [20, 23] или в особых контингентах пациентов [1, 5, 12, 22, 29], лишь часть из которых в той или иной мере адекватно представляет общее население региона [5, 6]. Например, в слу-

чайной выборке из 3446 человек с СД I типа и 3728 человек с СД II в 20 регионах РФ ХБП 2-й стадии была выявлена у 16,5 % и 23,7 %, больных, ХБП 3-й стадии – 4,2 % и 6,3 %, ХБП 4-5-й стадий – 0,9 % и 0,2 %, соответственно [17].

В опубликованных данных действующих региональных регистров не представлены результаты оценки скорости прогрессирования ХБП [18]. Материалы первого этапа (2003–2009) настоящего исследования представлены в нашей публикации 2011 года [9], настоящего этапа – на постерной сессии ISN 2015 [61].

Методы

Санкт-Петербургский регистр пациентов с ХБП ведется с 2003 года, когда после перевода городского нефрологического центра (ГНЦ) в Городскую Мариинскую больницу картотека пациентов была перенесена с бумажных носителей в электронную форму и освобождена от значительного числа выбывших, но продолжавшихся числится в картотеке пациентов. Первоначально электронная база аккумулировала данные по пациентам со сниженной функцией почек, а с 2010 года расширилась на всех пациентов с выявленной ХБП (демографические данные, основной и сопутствующие диагнозы, данные биопсии, артериальное давление, результаты инструментальной диагностики, динамика лабораторных данных, включая параметры, характеризующие анемию, минеральные и костные нарушения, состояние питания и оценку СКФ (с 2012 года ретроспективно пересчитана по формулам СКD-EPI).

К окончанию 2013 года в СПб ГНЦ наблюдалось 52575 пациентов (10,5 тысяч на млн. населения или 1,3% взрослого населения), это число в течение последних пяти лет росло на $8,6 \pm 0,9\%$ в год (Таблица 1); ежегодно выявляется более 4000 новых пациентов, рост этого числа более лабилен: $6,7\% \pm 12,2\%$ в год. Активнее увеличивалось число пациентов с ХБП 3-5 – на $22,8 \pm 13,9\%$ в год, превысив к концу 2013 года 2800 человек. 71% пациентов составляют лица старше 55 лет, еще 16% пациентов – в возрасте 45-54 года.

Выявленные пациенты с ХБП 3А при стабильном состоянии приглашаются на осмотры не реже, чем ежегодно, ХБП 3Б – не реже 1 раза в 6-12 месяцев, ХБП 4 – раз в 3-4 месяца. При дальнейшем снижении функции частота рекомендованных визитов увеличивается до ежемесячных.

Из базы данных городского регистра пациентов с ХБП отобраны 5057 пациентов со сниженной (или снижавшейся за время наблюдения) до уровня менее 60 мл/мин/1,73 м² функцией почек, оцененной по расчетной СКФ (формула СКD-EPI). Из них 2478 (49%) прослежены на протяжении 1-4 визитов, а 2579 – на протяжении не менее 5 визитов (Таблица 2). Под визитом понимался прием нефро-

Таблица 1

Количество пациентов СПб Городского нефрологического центра в 2008-2013 годах

	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Пациентов с ХБП, зарегистрированных в ГНЦ	34 734	37 943	41 314	44 497	48 809	52 575
доля взрослого населения	0,77%	0,95%	1,03%	1,11%	1,22%	1,32%
Пациентов с впервые выявленной ХБП	3 180	3 209	3 371	3 529	4 436	4 112
в расчете на млн. населения	707	802	842	882	1109	973
Пациентов с ХБП 3-5 до диализа	1 043	1199	1510	1722	2 512	2 847
в расчете на млн. населения	260	300	377	430	628	712
Вновь выявленных пациентов с ХБП 3-5 ст. до диализа	279	391	423	578	1067	660
в расчете на млн. населения	70	98	106	144	227	165

Таблица 2

Распределение пациентов, имевших снижение СКФ менее 60 мл/мин по количеству визитов с полными данными

визитов	всего пациентов	доля от общего числа	исходы, %			
			набл.*	диализ	выбыли	смерть
1	496	9,8%	29,4%	26,4%	26,4%	17,7%
2	680	13,4%	41,3%	26,0%	13,2%	19,4%
3	658	13,0%	45,7%	25,2%	10,5%	18,5%
4	644	12,7%	50,9%	22,2%	8,7%	18,2%
1-4	2478	49,0%	42,6%	24,9%	14,0%	18,5%
5	512	10,1%	60,0%	20,5%	6,8%	12,7%
6	398	7,9%	67,6%	13,6%	6,8%	12,1%
7	342	6,8%	60,5%	21,3%	4,4%	13,7%
8	285	5,6%	64,6%	15,8%	7,7%	11,9%
9	209	4,1%	69,9%	17,7%	3,3%	9,1%
10	158	3,1%	67,7%	19,6%	1,9%	10,8%
более 10	675	13,3%	71,4%	18,2%	4,1%	6,2%
более 5	2579	51,0%	66,0%	18,1%	5,3%	10,5%
всего	5057	100,0%	54,5%	21,5%	9,6%	14,5%

* – наблюдение в исследовании остановлено в связи с окончанием его срока

лога, клинический и биохимический анализ крови, анализ мочи в сочетании с другими исследованиями по необходимости; из биохимического анализа крови в базу данных включены креатинин (с расчетом СКФ по формуле СКД-ЕРІ), мочевины, калий, натрий, кальций, фосфаты, альбумин, глюкоза, мочевиная кислота, холестерин, триглицериды, железо, а также ПТГ (рекомендуется выполнение с частотой, определенной в Национальных рекомендациях по минеральным и костным нарушениям при ХБП [8]).

Скорость снижения СКФ рассчитывалась для данного пациента по всем имеющимся временным точкам регрессионным методом. Таким образом, динамика СКФ отражала усредненное изменение за время наблюдения, а не разницу между значениями СКФ в крайних временных точках, и не зависела от различий в интервалах между визитами. Для оценки динамики СКФ использованы данные наблюдения пациентов с числом визитов не менее пяти. При уменьшении числа визитов до 4 и 3

оценка скорости изменения СКФ давала у все возрастной доли пациентов неприемлемо высокую ошибку оценки коэффициента регрессии (тренда СКФ); при наличии только двух точек оценка ошибки невозможна, а при единственном визите с полным набором данных скорость снижения СКФ остается неизвестной.

Характеристика пациентов, имевших не менее пяти визитов, по срокам наблюдения и исходной СКФ представлена в Таблице 3.

Интервалы между визитами (Таблица 4) характеризовались постепенным укорочением; оно было статистически значимым, но с практической точки зрения несущественным между соседними интервалами, за исключением разницы между первым и вторым интервалом: 24 ± 33 vs 14 ± 19 месяцев. Поэтому в Таблице 3 средний срок наблюдения представлен не только для всего периода, но и начиная со второго визита, когда интервалы между визитами относительно выровнялись.

Таблица 3

Сроки наблюдения и исходная СКФ у пациентов с числом визитов не менее пяти

число визитов	число пациентов	срок наблюдения, мес	срок наблюдения от второго визита, мес	Доля пациентов (%)	5 ÷ 95 перцентили исходной СКФ	средняя исходная СКФ
5	512	55±52	33±18	19,9	19 ÷ 81	45±18
6	397	62±49	43±25	15,4	21 ÷ 78	47±21
7	341	66±47	48±24	13,2	22 ÷ 79	47±19
8	285	78±57	58±29	11,1	21 ÷ 78	46±16
9	208	81±48	61±23	8,1	17 ÷ 84	44±18
10*	836	91±51	67±20	32,4	23 ÷ 77	46±17
Всего	2579	71±51	48±26	100,0	23 ÷ 77	46±14

* – в группу включены пациенты, имевшие после 10-го и последующие визиты (до 33)

Таблица 4

Интервалы между визитами

номер интервала	1*	2	3	4	5	6	7	8	9
средняя продолжительность интервала	24±33	14±19	11±14	9±11	8±8	7±7	7±8	6±5	6±5
Срок от 1 визита	24±33	39±40	49±45	58±48	64±48	71±49	77±51	81±51	86±52
число пациентов	2579	2579	2579	2579	2067	1670	1329	1044	836
Средняя СКФ [#] (±SD)	46±24	41±20	37±18	35±16	33±16	33±20	32±15	31±15	30±15
медиана СКФ [#]	42	38	35	32	31	31	30	30	28
квартили СКФ [#]	30-58	27-51	25-46	23-43	21-42	21-41	20-41	19-39	19-39

* – интервал 1 – между первым и вторым визитом, 2 – между вторым и третьим, и т.д.

[#] – мл/мин/1,73 м²

Небольшие различия между средними значениями СКФ для соседних визитов объясняются разнонаправленной динамикой СКФ в первые годы наблюдения и близкими сроками наблюдения для соседних визитов во второй половине наблюдения.

Статистический анализ

Для характеристики математического ожидания и дисперсии величины данные представлялись как среднее и стандартное отклонение для нормального распределения и как медиана и интерквартильный размах для распределения, отличного от нормального. При сравнении средних величин вместе с ними представлялись стандартные ошибки среднего. Сравнение долей проводилось при помощи критерия хи-квадрат. В корреляционном анализе при нормальном распределении величин оценивали коэффициент Пирсона, при ином распределении использовали метод ранговой корреляции Спирмана. Для уровней паратгормона проводили лог-трансформацию данных, после чего распределение не отличалось от нормального. Значимость регрессионных моделей оценивали по критерию Фишера и по коэффициентам детерминации. Натуральные коэффициенты регрессии приведены с указанием 95% доверительного интервала (95% ДИ). Значимыми считались различия при $p < 0,05$. Статистическая

обработка выполнена с использованием пакета SPSS 20.0.

Результаты

Во всей группе пациентов средняя скорость изменения СКФ за период наблюдения, охваченный 5 визитами, составила $-3,3 \pm 8,1$ мл/мин/1,73 м² за год (здесь и далее отрицательные значения указывают на уменьшение СКФ со временем, положительные – на увеличение). Значительный разброс значений скорости прогрессирования ХБП обусловлен, в частности, рядом демографических и клинико-лабораторных параметров. На Рисунке 1 представлено разделение пациентов по произвольно выбранным диапазонам скоростей изменения СКФ на протяжении от первого до пятого визита.

Если на Рисунке 1 представлена динамика функции почек, охарактеризованная непрерывной переменной – СКФ, то изменение функции почек от первого к пятому визитам представлено в качестве переходов между стадиями ХБП как категориальная переменная. Движение между стадиями ХБП не всегда однонаправленно, хотя в целом количество переходов к более тяжелой стадии (43,5%) существенно преобладает над обратными переходами (24,7%). Около 31,9% пациентов за время наблюдения остались в исходной стадии ХБП (хотя и могли

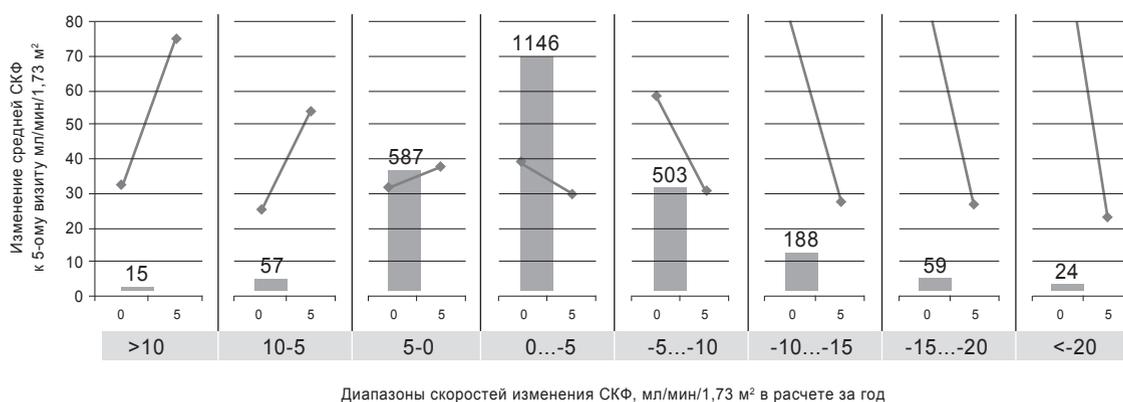


Рис. 1. Распределение 2579 пациентов по диапазонам скоростей изменения СКФ за интервал от первого до пятого визита; столбики отражают число пациентов в данном диапазоне скоростей, линии представляют динамику средней СКФ в подгруппе: например, 1146 пациентов имели индивидуальные скорости снижения СКФ в диапазоне от 0 до -5 мл/мин/1,73 м² за год; средняя СКФ в подгруппе от первого к пятому визиту изменилась с 40 до 30 мл/мин/1,73 м².

на время выходить из нее в середине наблюдения) – Рисунок 2.

Характеристика пациентов с различными группами диагнозов представлена в Таблице 5. Распределение пациентов группы по диагнозам основного заболевания не отличалось существенно от такового во всей базе данных Городского нефрологического центра (52 тыс. пациентов): частота хронического гломерулонефрита (ХГН) была 20% (vs 17% в ГНЦ), хронических тубуло-интерстициальных заболева-

ний (ХП) – 26% (vs 13% в ГНЦ), частоты по поликистозу почек (ПК), сахарному диабету (СД), гипертонической болезни (ГБ) и системным заболеваниями (СЗ) практически совпадали [9]. Женщины несколько преобладали среди пациентов с поликистозом, тубуло-интерстициальными заболеваниями и сахарным диабетом и существенно меньшую долю составляли среди пациентов с гипертонической болезнью в сравнении с общей группой (51,7% женщин). Возраст в подгруппах был существенно ниже для ХГН и ПК и существенно выше для ХП и ГБ. Распределение пациентов по стадиям ХБП на первом визите выделялось только для ХГН (пациентов с 3 стадией было меньше, а с первой – больше, чем суммарно в остальных подгруппах) и для СД (пациентов с 1-3А стадиями было больше, а с 3Б-5 стадиями – меньше). СКФ на старте наблюдения была несколько выше для ХГН и СД.

К пятому визиту существенно меньшая СКФ сохранилась в подгруппе поликистоза, хотя и срок наблюдения в пятому визиту был больше в этой группе, как, впрочем, и при ХГН, что, однако, не отразилось на остаточной СКФ; при схожей с таковой в общей группе СКФ к пятому визиту срок ведения был ниже при амилоидозе, гипертонической болезни, системных заболеваниях и сахарном диабете. Таким образом, попытка судить о скорости снижения СКФ по ее динамике от первого к последнему наблюдению несет в себе значительную неопределенность, которая усиливается риском случайной ошибки единственного определения уровня креатинина. Более надежной альтернативой представляется оценка коэффициента регрессии СКФ против срока наблюдения. Тренд по первым пяти визитам представлен для всех 2579 пациентов, тренд для сроков наблюдения от пяти до десяти визитов относится в целом к той же группе пациентов, но с увеличением числа визитов подгруппы пациентов с данным числом визитов уменьшаются (Таблица 3). Таким образом, если данные по визитам 1-5 относятся к одной и той же группе пациентов,

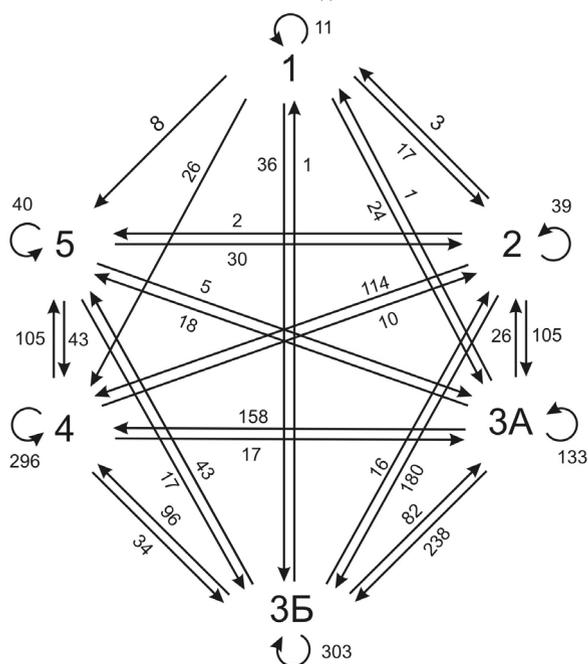


Рис. 2. Переходы пациентов между стадиями ХБП за время наблюдения; линейные стрелки отражают направления переходов для числа пациентов, указанных рядом со стрелкой; круговые стрелки отражают сохранение пациентов в прежней стадии ХБП (с возможным временным выходом из данной стадии за время наблюдения: в частности, все 50 пациентов 1-2 стадии ХБП демонстрировали снижение функции до более высокого уровня).

Таблица 5

Характеристики пациентов по подгруппам диагноза основного заболевания

Диагноз (число пациентов), %	ХГН (524)	ХП (662)	ГПК (159)	АМА (28)	СА (377)	ГБ (577)	СЗ (149)	Иные (123)	ВСЕ (2579)
доля пациентов по диагнозу	20%	26%	6%	1%	15%	22%	6%	5%	100%
женщин, %	49,6	55,1	69,2	46,4	57,6	41,1	51,7	50,8	51,7
возраст, лет	48±15	61±14	50±11	59±12	57±13	64±11	55±13	54±15	57±13
Распределение по исходным стадиям ХБП, %	ХБП 1 ст.	3,5	3,1	7,1	7,4	2,9	2	6,6	4,7
	ХБП 2 ст.	18,1	16,9	15,7	17,9	21,2	18,8	14,8	18,3
	ХБП 3А ст.	20,2	22,2	21,4	25	23,9	24,4	24,8	22,3
	ХБП 3Б ст.	25,4	31,1	36,5	21,4	28,4	30,7	30,2	24,6
	ХБП 4 ст.	22,9	20,5	20,8	7,1	16,4	18,5	16,8	32,8
ХБП 5 ст.	4,8	4,7	0,6	21,4	1,3	3,8	6	7,4	4,1
СКФ 1 визит, мл/мин/1,73 м ²	48±28	45±23	45±24	45±27	51±24	46±22	45±20	42±26	46±24
СКФ 5 визит, мл/мин/1,73 м ²	34±19	33±14	28±14	34±21	32±14	34±14	33±15	28±17	33±16
Срок ведения к 5 визиту, мес	69±61	57±46	64±48	43±38	53±37	51±40	51±40	63±49	58±48
СКФ 10 визит, мл/мин/1,73 м ²	30±19	31±13	21±11	29±14	30±15	33±15	29±13	23±17	30±16
тренд СКФ за 5 визитов*	-2,4±8,0	-2,8±8,0	-4,1±4,2	-6,2±15,2	-5,2±6,8	-3,2±7,9	-2,7±10,3	-3,2±6,1	-3,2±8,0
тренд СКФ за 5-10 визитов*	-2,5±6,2	-2,7±6,0	-3,8±2,7	-6,7±13,7	-4,9±6,0	-2,9±5,9	-2,5±7,3	-3,2±5,1	-3,1±6,1
Среднее содержание в крови за период наблюдения ммоль/л	альбумин	41±5	42±4	43±4	36±8	41±5	42±5	41±6	42±5
	кальций	2,29±0,16	2,32±0,24	2,28±0,22	2,15±0,24	2,24±0,27	2,36±0,20	2,29±0,23	2,26±0,24
	фосфаты	1,29±0,29	1,20±0,29	1,31±0,24	1,40±0,28	1,34±0,25	1,20±0,24	1,27±0,31	1,37±0,34
	натрий	141±2	141±3	142±2	141±3	141±3	141±3	141±3	141±3
	глюкоза	5,9±1,2	5,6±1,1	5,6±0,9	6,4±1,7	5,8±1,2	5,4±1,0	5,9±1,2	5,7±1,3
	холестерин	5,3±0,9	5,5±1,0	5,2±0,9	5,1±0,5	8,5±2,5	5,7±1,0	5,2±0,8	6,1±2,4
	мочевая кислота	0,47±0,10	0,44±0,09	0,43±0,09	0,48±0,08	0,44±0,10	0,46±0,10	0,48±0,12	0,46±0,10
	триглицериды	1,86±0,97	1,70±0,97	1,70±0,91	2,40±0,98	2,18±1,41	1,85±1,17	1,75±0,81	2,06±1,66
	гемоглобин, г/л	124±16	123±16	122±15	118±21	120±16	126±17	117±16	119±19
	железо, мкг/л	13±5	13±5	12±4	9±3	12±4	13±5	12±6	12±5
средняя протенинурия, г/сут	0,85±0,94	0,40±0,65	0,24±0,37	2,26±1,82	0,89±0,94	0,33±0,40	0,47±0,64	0,63±0,94	0,59±0,81

* — мл/мин/1,73 м² за год; (n=2579)

Таблица 6

Интервалы между визитами

число визитов	всего пациентов	исходы наблюдения				отличие от группы с пятью визитами*
		наблюдение	диализ	выбыли	смерть	
1	496	29,4%	26,4%	26,4%	17,7%	<0,001
2	680	41,3%	26,0%	13,2%	19,4%	<0,000
3	658	45,7%	25,2%	10,5%	18,5%	<0,001
4	644	50,9%	22,2%	8,7%	18,2%	0,01
1-4	2478	42,6%	24,9%	14,0%	18,5%	<0,001
5	512	60,0%	20,5%	6,8%	12,7%	–
6	398	67,6%	13,6%	6,8%	12,1%	0,06
7	342	60,5%	21,3%	4,4%	13,7%	0,50
8	285	64,6%	15,8%	7,7%	11,9%	0,38
9	209	69,9%	17,7%	3,3%	9,1%	0,06
10	158	67,7%	19,6%	1,9%	10,8%	0,08
более 10	675	71,4%	18,2%	4,1%	6,2%	<0,001
более 5	2579	66,0%	18,1%	5,3%	10,5%	0,06
ВСЕ	5057	54,5%	21,5%	9,6%	14,5%	0,06

* – различия в соотношении исходов между группами оценено по критерию χ^2

Таблица 7

Скорость снижения СКФ при разных стадиях ХБП на пятом визите

то данные по визитам от шестого характеризуют уменьшающиеся группы пациентов. Число пациентов с меньшим числом визитов (1-4) составляет 2478.

Поскольку при малом числе визитов оценка скорости снижения СКФ становится неустойчивой, анализ вопроса, насколько факт меньшего числа визитов (меньшая длительность наблюдения) может отражать более быстрое прогрессирование, построен на данных по исходам наблюдения, представленных в Таблице 6.

Пациенты с числом визитов не менее 5 характеризуются близким распределением исходов, и, по крайней мере, в этом отношении представляют собой однородную группу. В группе с меньшим числом визитов прогноз оказался существенно менее благоприятен; по-видимому, эти пациенты представляют качественно иную популяцию. Пациенты с числом визитов 1-4 в основной анализ не включены и требуют дополнительного исследования.

В серии однофакторных сравнений скорости снижения СКФ проанализированы возможные влияния ряда демографических и клинико-лабораторных параметров для группы пациентов в 2579 чело-

Стадия ХБП	число пациентов	средняя скорость снижения СКФ, (95%ДИ), мл/мин/1,73 м ² за год
3А	366	-1,27 (-1,96 ÷ -0,57)*
3Б	879	-2,64 (-3,14 ÷ -2,15)*
4	959	-4,83 (-5,31 ÷ -4,36)*
5	241	-6,28 (-7,24 ÷ -5,33)*

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

век, имевших необходимый набор данных по пяти визитам.

Скорость снижения СКФ закономерно увеличивалась в ряду стадий ХБП (которых пациенты достигли к пятому визиту): на пятой стадии скорость вдвое превышает таковую на 3Б стадии (Таблица 7).

В целом в группе у мужчин скорость снижения была выше, чем у женщин (Таблица 8), но при детальном анализе по основному диагнозу достоверность различий сохранялась только для пациентов с сахарным диабетом, гипертонической болезнью и системными заболеваниями (Таблица 9). При разделении пациентов по диагнозам основного за-

Таблица 8

Темпы снижения СКФ у мужчин и женщин

	годовой темп снижения за первые 5 интервалов (M±m)	годовой темп снижения за вторые 5 интервалов (M±m)	различие темпов за 1 и 2 периоды	годовой темп снижения за весь период от 5 до 10 интервалов (M±m)
мужчины	-3,71±0,20; n=1246	-2,10±0,26; n=383	$p < 0,001$	-3,46±0,19; n=1246
женщины	-2,89±0,24; n=1333	-1,42±0,21; n=445	$p < 0,001$	-2,84±0,15; n=1333
средняя разница и значимость отличия	0,82±0,32; 95% ДИ 0,14÷1,10 $p = 0,010$	0,67±0,33; 95% ДИ 0,02÷1,32 $p = 0,044$		0,62±0,24; 95% ДИ 0,14÷1,10 $p = 0,011$

Таблица 9

Скорость снижения СКФ у мужчин и женщин с разными диагнозами основного заболевания

Диагноз	все пациенты			женщины			мужчины		
	N	средняя	95% ДИ	N	средняя	95% ДИ	N	средняя	95% ДИ
Амфилоидоз	28	-6,24	-12,1 ÷ -0,34	13	-4,29	NS	15	-7,94	NS
Сахарный диабет	377	-5,18**	-5,98 ÷ -4,39	217	-4,55	-5,47 ÷ -3,62	160	-6,05#	-7,43 ÷ -4,66
Поликистоз	159	-4,06*	-4,71 ÷ -3,40	110	-4,01	-4,80 ÷ -3,21	49	-4,17	-5,40 ÷ -2,93
Все	2579	-3,29	-3,60 ÷ -2,98	1333	-2,89	-3,28 ÷ -2,49	1246	-3,71	-4,20 ÷ -3,23
Гипертон. болезнь	557	-3,25	-3,91 ÷ -2,59	229	-2,27	-3,91 ÷ -1,54	328	-3,93#	-4,86 ÷ -3,01
другие заболевания	123	-3,15	-4,24 ÷ -2,05	62	-2,73	-3,17 ÷ -1,37	61	-3,58	-5,47 ÷ -1,69
Хр.пиелонефрит	662	-2,81	-3,12 ÷ -1,74	365	-2,70	-3,50 ÷ -1,90	297	-2,94	-3,92 ÷ -1,96
Сист. заболевание	149	-2,68	-4,31 ÷ -1,04	77	-1,60	-3,88 ÷ -0,67	72	-3,83#	-6,21 ÷ -1,44
Хр. гломерулонефрит	524	-2,43*	-3,43 ÷ -2,19	260	-2,19	-3,10 ÷ -1,28	264	-2,66	-3,70 ÷ -1,62

Отличие в подгруппе по диагнозу от среднего значения в общей группе: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$.

95% ДИ – 95% доверительный интервал.

– различие в группах мужчин и женщин ($p < 0,05$)

NS – значимо не отличается от 0 (ввиду большой дисперсии и малого N)

Таблица 10

Модели регрессии скорости снижения СКФ против среднего уровня СКФ за период наблюдения

пол	модель	коэффициент детерминации	критерий Фишера	значимость регрессии	параметры регрессии		
					константа	b1	b2
жен	лин	0,036	48,5	<0,001	-6,25	0,10	
	квадр	0,036	24,2	<0,001	-6,43	0,12	-0,00014
муж	лин	0,040	50,8	<0,001	-7,86	0,11	
	квадр	0,040	25,6	<0,001	-7,25	0,08	0,00033
все	лин	0,033	86,8	<0,001	-6,73	0,10	
	квадр	0,033	43,6	<0,001	-6,37	0,08	0,00023

модели: лин – линейная, квадрат – квадратичная

болезни скорость снижения СКФ была выше общей средней для сахарного диабета и поликистоза и ниже общей средней для хронического гломерулонефрита.

При раздельном анализе по полу удалось продемонстрировать, что годовой темп снижения функции почек за первые пять интервалов существенно выше, чем за вторые пять интервалов. Отражает ли это замедление развернувшийся эффект нефропротективной терапии или меняющийся после пятого визита состав пациентов, предстоит выяснить в дополнительном анализе. Учитывая, что число пациентов меняется медленно (Таблица 4), а различия в скоростях снижения существенные, более вероятным представляется первое предположение.

Скорость снижения СКФ за первые 5 визитов была обратно связана со средней СКФ за период наблюдения; оптимальной моделью регрессии являлась линейная: на каждые 10 мл/мин/1,73 м² снижения СКФ приходилось увеличение скорости снижения в 1 мл/мин/1,73 м² за год (Таблица 10). Таким образом, скорость снижения СКФ в диапазоне 60-50 мл/мин/1,73 м² ниже таковой при 40-30 мл/мин/1,73 м² в среднем на 2 мл/мин/1,73 м² за год.

Скорость снижения СКФ за первые 5 визитов была обратно связана со средним уровнем альбумина за период наблюдения (Таблица 11); характер связи лучше описывался квадратичной, а не линейной зависимостью, ни по силе, ни по параметрам регрессии не различаясь для мужчин и женщин, но демонстрируя существенные отличия в зависимости от основного заболевания (см. Таблицу 11).

Значимая связь скорости снижения СКФ и уровня альбумина отмечена при гломерулярных болезнях, пограничная значимость связи имела место при хроническом пиелонефрите и гипертонической болезни, а при поликистозе почек и других заболеваниях связи с уровнем альбумина не зафиксировано. Только для пациентов с ХГН и СД отмечена связь скорости снижения с трендом среднего уровня альбумина за период наблюдения; среднее значение тренда уровня альбумина во всей группе составляло $-1,08 \pm 0,62$ г/л за год, существенно не различаясь между основными подгруппами по диагнозам. Связь ослабляется по мере прогрессирования ХБП от первой к пятой стадии.

У женщин, но не у мужчин средний уровень кальция был обратно связан со скоростью снижения СКФ. Гипокальциемия (менее 2,15 ммоль/л –

Таблица 11

Связь скорости снижения СКФ и уровней альбумина и трендом уровней альбумина по диагнозам основного заболевания

диагноз, N	МОДЕЛЬ	коэффициент детерминации	критерий Фишера	значимость регрессии	параметры регрессии		
					константа	b1	b2
все	лин	0,025	55,8	<0,0001	-14,70	0,27	
2158	квад	0,043	48,8	<0,0001	-58,23	2,46	-0,027
ХГН	лин	0,016	7,9	0,005	-10,93	0,20	
482	квад	0,038	9,5	0,0001	-55,01	2,43	-0,028
ХП	лин	0,006	3,28	0,07	-9,07	0,15	
543	квад	0,011	3,00	0,05	-36,03	1,48	-0,016
АМЛ	лин	0,291	9,8	0,004	-7,86	0,11	
26	квад	0,411	8,0	0,002	-7,25	0,08	0,00033
СД	лин	0,100	35,4	<0,0001	-6,73	0,10	
320	квад	0,114	20,3	<0,0001	-6,37	0,08	0,00023
ГБ	лин	0,007	3,3	0,07	-10,26	0,17	
446	квад	0,019	4,2	0,016	-59,04	2,53	-0,028
связь скорости снижения СКФ с трендом среднего уровня альбумина							
ХГН	лин	0,014	6,2	0,013	-2,220	1,79	
482	квад	0,027	6,0	0,003	-2,330	2,94	0,60
СД	лин	0,020	5,4	0,02	-5,08	1,87	
320	квад	0,033	4,6	0,01	-4,92	1,67	-0,45

в таблице представлены только группы со статистически значимыми моделями; модели: лин – линейная, квад – квадратичная

355 пациентов из 2579 – 14%) независимо от пола была связана с большей скоростью снижения СКФ ($-4,56 \pm 0,44$ vs $-3,01 \pm 0,18$ мл/мин/1,73 м² за год); гиперкальциемия (выше 2,5 ммоль/л – 300 пациентов из 2579 – 12%) для мужчин не была связана со скоростью прогрессирования ХБП, но для женщин ассоциировалась с меньшей скоростью снижения СКФ. При этом уровень кальция ниже 2,5 ммоль/л ассоциировался у женщин с более высоким уровнем фосфатов: $1,33 \pm 0,26$ vs $1,20 \pm 0,20$ ммоль/л ($p < 0,001$), что могло играть преваляющую роль во влиянии на скорость снижения СКФ (см. ниже). У мужчин уровень кальция выше 2,5 ммоль/л также был связан с большей фосфатемией, но на более низком, чем у женщин уровне: $1,22 \pm 0,28$ vs $1,12 \pm 0,19$ ммоль/л ($p < 0,001$). Скорость снижения СКФ не была связана с трендом кальциемии в ходе наблюдения.

Скорость снижения СКФ монотонно линейно связана с фосфатемией: на каждую 0,1 ммоль/л увеличения фосфатемии скорость снижения СКФ увеличивается на 0,4 мл/мин/1,73 м² за год, то есть, примерно на 10%. Эта связь близка по силе для мужчин и женщин (коэффициенты корреляции 0,163 и 0,140; $p < 0,001$). По мере прогрессирования ХБП эта связь усиливается: коэффициент детерминации регрессии от первой к пятой стадии ХБП увеличивает-

ся от 3,4% до 12,4%. Пациенты с уровнем фосфатов выше 1,45 ммоль/л демонстрируют значимо большую скорость снижения СКФ, чем пациенты с фосфатами ниже этого уровня ($-5,5 \pm 8,4$ vs $-2,6 \pm 8,8$ мл/мин/1,73 м² за год, $p < 0,001$).

Уровни кальциемии и фосфатемии были связаны обратной корреляцией как во всей группе ($r = 0,308$; $p < 0,001$), так и в подгруппах по исходным стадиям ХБП ($r = 0,258 \div 0,385$; $p < 0,003$), тем не менее, сохраняя независимое друг от друга влияние на скорость снижения СКФ при их выходе за нормальные значения по отдельности и одновременно (Таблица 12).

Уровень мочевой кислоты в одномерной регрессионной модели (формально статистически достоверной: $p = 0,044$) оказывал минимальное влияние на скорость снижения СКФ (коэффициент детерминации – 0,3%); отказ от линейности модели не улучшал результаты. Тем не менее, уровни мочевой

Таблица 12

Влияние фосфатемии и кальциемии на скорость снижения СКФ

Скорость снижения СКФ, мл/мин/1,73 м ² за год при:		фосфатемии, ммоль/л		достов. различия
		<1,45 норма	>1,45	
кальциемии, ммоль/л	< 2,15	3,19 ± 5,51 N=212	6,82 ± 7,91 N=151	p < 0,01
	> 2,15 норма	2,39 ± 6,46 N=1856	5,30 ± 6,93 N=360	p < 0,01
достоверность различия		p=0,05	p=0,04	

Таблица 13

Влияние уровней гемоглобина и железа на скорость снижения СКФ

	Скорость снижения СКФ, мл/мин/1,73 м ² за год	при гемоглобине		достов. различия	
		<129	>129 норма		
мужчины	при железе сыворотки, мкг/л	< 13	5,22±8,19 N=417	4,32±7,93 N=210	p=0,19
		> 13 норма	4,02±7,02 N=249	2,11±8,41 N=582	p<0,001
	достоверность различия		p=0,05	p<0,001	
	Скорость снижения СКФ, мл/мин/1,73 м ² за год	при гемоглобине		достов. различия	
		<117	>117 норма		
женщины	при железе сыворотки, мкг/л	< 11,5	3,87±7,11 N=417	1,57±6,22 N=241	p<0,001
		> 11,5 норма	3,55±9,22 N=275	1,70±6,41 N=400	p<0,001
	достоверность различия		p=0,05	p=0,8	

кислоты ниже 400 мкг/л были связаны с меньшей скоростью снижения СКФ: $-2,39 \pm 9,06$ vs $-3,44 \pm 8,25$ мл/мин/1,73 м² за год ($p=0,04$), однако при разделении по полу тенденция к меньшей скорости снижения СКФ при меньшем уровне мочевого кислоты сохранилась только для женщин: $-2,14 \pm 7,54$ vs $-3,07 \pm 6,12$ мл/мин/1,73 м² за год ($p=0,07$). У женщин повышение урикемии на 0,1 ммоль/л ассоциировалось с увеличением скорости снижения СКФ на 0,6 мл/мин/1,73 м² за год.

Национальными рекомендациями по минеральным и костным нарушениям при ХБП [8] установлены различные целевые уровни паратормона для разных стадий ХБП, поэтому для анализа влияния гиперпаратиреоза на скорость прогрессирования ХБП сформирована группа пациентов с уровнями паратормона, превышающими установленные рекомендациями верхнюю границу целевого диапазона: 70 пг/мл для ХБП3, 85 пг/мл для ХБП4 и 110 пг/мл для ХБП5 до диализа. Таких пациентов оказалось 189 человек; пациентов с паратормоном в целевом диапазоне – 745. Пациенты со вторичным гиперпаратиреозом демонстрировали несколько большую скорость снижения СКФ: $-3,12 \pm 6,07$ vs $-2,11 \pm 7,13$ мл/мин/1,73 м² за год ($p=0,05$). Пациенты с гиперпаратиреозом имели несколько больший уровень фосфатов: $1,32 \pm 0,41$ vs $-1,24 \pm 0,31$, ($p=0,01$). В регрессионном анализе на 1,0 единицу логарифма ПТГ приходилось ускорение снижения СКФ на 3,7 мл/мин/1,73 м² за год, то есть рост уровня паратормона в 2 раза был связан с увеличением скорости прогрессирования ХБП на 0,74 мл/мин/1,73 м² за год.

Уровень гемоглобина в одномерной регрессионной модели оказывал определенное влияние на скорость снижения СКФ, особенно при разделении пациентов по полу (Таблица 13): увеличение гемоглобина на 10 г/л было связано с меньшей скоростью снижения СКФ на 0,81 (для женщин) и 0,54 (для мужчин) мл/мин/1,73 м² за год. В дисперсионном анализе для линейной регрессии критерий Фишера был 33,0 в группе женщин и 14,56 в группе мужчин ($p<0,001$). Нелинейные модели хуже связывали уровень гемоглобина и скорость прогрессирования ХБП. Уровень гемоглобина в группе находился в очень широком диапазоне (от 72 до 182 г/л), при совпадающих средних величинах и медианах (118 г/л у женщин и 129 г/л у мужчин) 10-й и 90-й перцентили составили, соответственно, $99 \div 136$ г/л и $105 \div 140$ г/л. Безусловно, выраженность анемии не была обусловлена только почечной недостаточностью. К сожалению, в базе данных имелось недо-

статочно сведений для анализа влияния уровня ферритина; в качестве суррогатного показателя обмена железа можно было использовать только уровень железа в сыворотке. Последний оказался связанным со скоростью снижения СКФ только у мужчин: увеличение железа в сыворотке на 5 мкг/л было связано с меньшей на 0,3 мл/мин/1,73 м² за год скоростью прогрессирования ХБП (критерий Фишера для регрессии – 12,0; $p=0,01$).

Если ранее описанные лабораторные параметры были относительно стабильны за период наблюдения или подчинялись определенному тренду, то уровень протеинурии от визита к визиту часто колебался различным образом. Поэтому в Таблице 14 представлены как средние величины средних значений протеинурии за период наблюдения, так и средние величины максимальных значений за период наблюдения (от 5 до 10 визитов) отдельно для пациентов, начавших наблюдение на разных стадиях ХБП. Если среди пациентов, начавших наблюдение на стадиях ХБП 1-2 не отмечено связи между протеинурией с скоростью прогрессирования ХБП, то начиная с группы пациентов с исходной стадией ХБП 3А связь укреплялась: при исходной ХБП 4-5 стадии каждый 1 г/л увеличения протеинурии был связан с большей на 2,2-2,4 мл/мин/1,73 м² за год скоростью прогрессирования ХБП.

Тренды протеинурии за время наблюдения были часто неустойчивыми, однако при исключении пациентов, начавших наблюдение на первой и пятой стадиях ХБП, отмечены значимая регрессия (критерий Фишера 7,07; $p<0,01$) между трендом протеинурии от визита к визиту и скоростью прогрессирования ХБП: рост протеинурии на 0,1 г/л (за интервал между визитами) был связан с большей на 0,4 мл/мин/1,73 м² за год скоростью снижения СКФ.

В одномерной линейной регрессионной модели для всей группы пациентов скорость снижения СКФ не оказалась достоверно связанной со средним уров-

Таблица 14

Протеинурия и ее связь со скоростью снижения СКФ

исходные стадии ХБП (N)	1-2 (620)	3А (575)	3В (756)	4 (521)	5 (107)	все (2579)
протеинурия за период наблюдения						
средняя	0,62±0,83	0,61±0,82	0,53±0,83	0,42±0,44	0,74±0,89	0,59±1,04
максимальная	1,12±1,60	1,12±1,65	0,91±1,50	0,72±0,81	1,24±1,66	0,81±1,55
связь между средней протеинурией и скоростью снижения СКФ						
коэфф. регрессии b	-	-1,15±0,41	-1,63±0,29	-2,19±0,77	-2,41±0,25	-1,88±1,13
достоверность отличия от 0	NS	0,006	<0,001	0,005	0,013	<0,001
коэфф. детерминации	<0,1%	1,8%	5,6%	5,8%	7,8%	2,2%

нем холестерина. Однако последний существенно различался у мужчин и женщин, нелинейно был связан с возрастом пациентов (с максимумами в 49 лет для женщин и 59 лет для мужчин) и нелинейно обратно был связан с уровнем протеинурии (в большей степени у мужчин, чем у женщин: коэффициент детерминации 8% vs 5%). Тем не менее, для женщин выявлена нелинейная зависимость скорости снижения СКФ от среднего уровня холестерина с минимальными значениями при уровне холестерина 5,6 ммоль/л и увеличением скорости снижения как при низких, так и при высоких значениях уровня холестерина (критерий Фишера для регрессии – 6,81; $p=0,01$). Аналогичная тенденция для мужчин не достигла уровня статистической достоверности.

Пациенты, исходом наблюдения которых стало начало заместительной почечной терапии, имели большую скорость снижения СКФ, чем те, что остались под наблюдением на момент фиксации базы данных: $-2,25\pm 7,33$ vs $-5,90\pm 7,55$ и $-3,35\pm 8,70$ vs $6,23\pm 7,67$ мл/мин/1,73 м² за год у женщин и мужчин, соответственно ($p<0,001$). Правда, и исходная СКФ в группе закончивших наблюдение диализом была в среднем ниже на 11 ± 2 мл/мин/1,73 м² (как у мужчин, так и у женщин).

В отличие от исхода в ЗПГ, летальный исход нельзя выделить в подгруппу пациентов со скоростью прогрессирования ХБП отличной от таковой в группе продолжающих наблюдение. При этом исходная СКФ в группе умерших до диализа пациентов была в среднем ниже на 7 ± 2 мл/мин/1,73 м² (как у мужчин, так и у женщин).

Учитывая наличие множественных связей между анализируемыми параметрами, потенциально способными влиять на скорость снижения СКФ, они были включены в модель множественной регрессии: возраст, пол, исходная СКФ, средний уровень альбумина, кальция, фосфатов, паратгормона, железа, холестерина, глюкозы, гемоглобина и протеинурии (Таблица 15).

По множественной регрессионной модели мужской пол связан с увеличением скорости снижения СКФ на 0,94 мл/мин/1,73 м² за год, равно как и меньшая на 10 мл/мин/1,73 м² исходная СКФ; приблизительно одинаковым эффектом на рост скорости снижения СКФ (примерно на 10%) обладает снижение альбумина на 2 г/л и гемоглобина на 5 г/л, повышение фосфатов на 0,1 ммоль/л, мочевой кислоты на 0,2 ммоль/л и протеинурии на 0,3 г/л.

Для того чтобы выяснить, близко ли влияние указанных факторов на скорость прогрессирования

Таблица 15

Результаты множественного регрессионного анализа зависимости скорости снижения СКФ от ряда факторов

	B	SEM	β	p	95% ДИ для B
константа	-5,90	3,208		0,066	-12,19 ÷ 0,39
мужской пол	-0,94	,48	-0,058	0,052	-1,88 ÷ 0,01
исходная СКФ, на 10 мл/мин/1,73 м ²	0,94	0,17	0,171	<0,001	0,59 ÷ 1,27
альбумин, 2 г/л	0,27	0,050	0,080	0,008	0,08 ÷ 0,46
фосфаты, 0,1 ммоль/л	-0,29	0,92	-0,102	0,001	-0,47 ÷ -0,11
мочевая к-та, 0,2 ммоль/л	-0,31	0,12	-0,077	0,008	-0,54 ÷ -0,08
гемоглобин, 5 г/л	0,33	0,08	0,136	<0,001	0,17 ÷ 0,48
протеинурия, 0,3 г/л	-0,30	0,10	-0,092	0,003	-0,51 ÷ -0,10

B – натуральный коэффициент в модели, SEM – стандартная ошибка B;

β – стандартизованный коэффициент регрессии; p – статистическая значимость B

Таблица 16

Результаты множественного регрессионного анализа зависимости скорости снижения СКФ от ряда факторов

Диагнозы	Вся группа	ХГН	ХП	ПК	СД	ГБ	СЗ
Факторы в моделях	значимые натуральные коэффициенты регрессии В						
возраст		0,06		0,08			
мужской пол	-0,94		1,75		-2,64	-2,04	-4,52
исходная СКФ, на 10 мл/мин/1,73 м ²	0,94		1,60	0,76	1,60	1,50	
альбумин, 2 г/л	0,27	0,48			0,64		0,66
фосфаты, 0,1 ммоль/л	-0,29	-0,31		-0,36	-0,26	-0,39	
мочевая к-та, 0,2 ммоль/л	-0,31	-0,42	-0,21	-0,28		-0,36	
гемоглобин, 5 г/л	0,33		0,59		0,44		0,93
протеинурия, 0,3 г/л	-0,3	-1,31			-0,51		-1,01

ХБП при различных диагнозах основного заболевания, аналогичный анализ был проведен для каждого диагноза (кроме группы амилоидоза и разнородной по диагнозам группы, где число пациентов было невелико – 28 и 123). В Таблице 16 представлены значимые натуральные коэффициенты в моделях множественной регрессии для каждого диагноза в сопоставлении с моделью для всей группы.

Возраст оказывал небольшое положительное влияние на скорость снижения СКФ в группах с ХГН и ПК; мужской пол был фактором ускорения прогрессирования ХБП при СД, ГБ и, особенно, при системных заболеваниях, а фактором замедления – при интерстициальных поражениях; более высокая исходная СКФ была связана с меньшей скоростью прогрессирования для всех групп, кроме ХГН и системных заболеваний; защитная роль уровня альбумина крови в наибольшей степени проявлялась при ХГН, СД и системных заболеваниях; Уровни фосфатов и мочевой кислоты были одинаково значимыми почти для всех групп, а уровень гемоглобина явился положительным фактором для пациентов с ХП, СД и системными заболеваниями; протеинурия выраженным негативным фактором была для пациентов с ХГН, системными заболеваниями и – в меньшей мере – при СД. Таким образом, для пациентов с ХГН преобладающими негативными факторами были низкий уровень альбумина в крови и выраженная протеинурия, для ХП – женский пол и анемия, для СД – мужской пол, низкий уровень альбумина в крови и высокая протеинурия; для ГБ – мужской пол; для системных заболеваний – мужской пол, низкий уровень альбумина в крови, анемия и выраженная высокая протеинурия.

Обсуждение

Насколько нам известно, настоящая работа является первой, в которой прослежена динамика функ-

ции почек в значимой неотобранной популяции российских пациентов одного региона на протяжении длительного периода, а также распространенность различных умеренных и поздних стадий ХБП при фиксации пациентов фактически по обращаемости.

Распространенность ХБП 3-5 стадии (зарегистрированной по обращаемости и лишь в небольшой части в результате различных скрининговых процедур) разительно отличается от данных эпидемиологических исследований [27, 30, 31]. По данным Санкт-Петербургского ГНЦ за 2013 год число пациентов с ХБП 3-5 составляло 712 человек на млн населения, увеличиваясь на 22% ежегодно в течение 5 лет; соответствующие цифры в Московском ГНЦ за 2008 год составили 843 человека на млн. и 12% ежегодного роста. На ХБП 3 стадии приходилось примерно 2/3 этих пациентов, как в Санкт-Петербурге, так и в Москве [28]. Именно в этой группе пациентов наиболее оправдана и потенциально эффективна нефропротективная терапия. Нозологическая структура пациентов с умеренными и выраженными стадиями ХБП незначительно отличалась от таковой в других исследованных групп российской популяции нефрологических пациентов [5, 6, 26]; например, среди 2022 пациентов, наблюдавшихся в Московском городском нефрологическом центре более года перед началом диализа, доля пациентов с ХГН составляла 26% (против 20% в нашей группе), ХП – 21% (*vs* 26%), ПК – 14% (*vs* 6%), СД – 21% (*vs* 15%), ГБ – 8% (*vs* 22%) [3].

Подтверждение резких отличий распространенности ХБП по фактической обращаемости и по эпидемиологическим скрининговым исследованиям может служить дополнительным основанием существенной перестройки современной нефрологической службы, начатой в рамках необходимой ревизии ряда положений приказа МЗ РФ №17-н от 18.01.2012 по Порядку оказания медицинской помощи по профилю нефрология.

Средняя величина скорости снижения СКФ во всей группе наших составила $-3,3$ мл/мин/ $1,73$ м² за год. Первым подробным исследованием факторов, связанных с прогрессированием ХБП, стало интервенционное исследование MDRD, оценившее вместе с результатами коррекции АД и модификации диеты влияние еще 41 параметра, из которых значимыми во множественном анализе оказались шесть: большая протеинурия, диагноз поликистоза почек, низкий трансферрин (вероятно, как более чувствительный, чем альбумин, маркер), высокое АД, черная раса и низкий уровень холестерина высокой плотности. Средняя скорость снижения СКФ составила $-3,8 \pm 4,2$ и $-4,0 \pm 3,1$ мл/мин/ $1,73$ м² за год для диапазонов 55-25 и 25-13 мл/мин/ $1,73$ м² соответственно [37].

С тех пор первоначальная концепция о монотонном и неуклонном снижении скорости снижения СКФ существенно трансформировалась добавлением представлений о наличии «прогрессоров» и «непрогрессоров» и даже «импруверов» – пациентов, демонстрирующих стабильное улучшение функции почек (по крайней мере, оцененной расчетными методами) [44]. В локальной популяции [42] обратившихся за помощью 4230 пациентов с ХБП 4-5 стадии 46% пациентов демонстрировали скорость снижения СКФ от 0 до 5 мл/мин/ $1,73$ м² за год (в нашем наблюдении – 44%), 26% пациентов имели скорость выше 5 мл/мин/ $1,73$ м² за год (в нашем наблюдении – 30%), а 28% обнаружили улучшение почечной функции (в нашем наблюдении – 26%). В канадском исследовании среди 980 пациентов с ХБП 4-5 стадии, выявленных по обращению, 11% с ХБП 4 демонстрировали существенное улучшение почечной функции (>5 мл/мин/ $1,73$ м² за год), еще 24% – небольшое улучшение ($1-5$ мл/мин/ $1,73$ м² за год), по 28% были стабильными (± 1 мл/мин/ $1,73$ м² за год) или обнаруживали медленное прогрессирование, а 9% – быстрое (>5 мл/мин/ $1,73$ м² за год) [62]. Среди пациентов с ХБП 5 36% оставались стабильными, 20% демонстрировали медленную, а 39% – быструю прогрессию. В ходе 1,1-годичного наблюдения среди 1262 пациентов (имевших в среднем 5 расчетов СКФ) 60% оставались в исходной стадии ХБП, 14% ухудшились, а 7% улучшили функцию почек; 17% демонстрировали флуктуацию между стадиями [54]. Важно, что у «импруверов» через 2,3 года риск начала ЗПТ был ниже, чем у других.

Скорость прогрессирования ХБП оценивается большинством исследователей минимум по трем временным точкам определения креатинина на протяжении минимум 6 месяцев [42, 47, 62]. В нашем исследовании скорость прогрессирования оценивалась по 5 точкам. С одной стороны, это позволяет с большей точностью оценить скорость изменения функции почек и степень влияния на нее ряда факторов, в том числе, лечебных вмешательств (анализ планируется выполнить на следующем этапе обра-

ботки данных). С другой стороны, ограничение по длительности наблюдения «снизу» исключает из анализа пациентов с быстрым прогрессированием: в нашем исследовании исходы наблюдения за пациентами, имевшими от 1 до 4 визитов, существенно отличались от таковых при наличии 5 и более визитов (Таблица 6). Первая группа пациентов требует отдельного анализа и – вероятно – учащения наблюдения, что делает особенно актуальными подготовленные, но ко времени окончания работы над статьей лишь частично утвержденные приказом МЗ стандарты медицинской помощи при преддиализным стадиям ХБП.¹

В 2013 году Tangri N. et al. [57] подготовили обзор исследований по созданию модели предсказания прогрессирования ХБП. Из 13 исследований, включавших оценку рисков развития терминальной ХПН, летальности и сердечно-сосудистых событий только в 10 оценивалась СКФ и только в 9 – протеинурия. В целом, авторы делают заключение, что свободных от предвзятости или системных ошибок моделей прогнозирования прогрессии ХБП не создано, хотя ряд моделей обладает клинической полезностью и некоторые подтверждены в валидационной группе пациентов.

В когортном Канадском исследовании с 1563 пациентами с ХБП 3-5 стадий значимыми предикторами прогрессии оказались возраст, пол, исходная СКФ, альбуминурия, уровни кальция, фосфатов, бикарбоната и альбумина в сыворотке [58]. В последующем разработанные модели были применены к данным по 595 европейским пациентам (входивших в одно из РКИ). Сопоставление с фактически данными дало несколько отличные оценки модели, чем в канадской популяции [48].

Onuigbo M.A. [47] в 2011 году по двухлетней лабораторной базе данных клиники Мэйо выявил всех пациентов, имевших не менее трех расчетов СКФ на протяжении не менее 6 месяцев, исключив пациентов, перенесших ОПП; 95% из группы в 241 человека с СКФ в диапазоне 15-29,9 мл/мин/ $1,73$ м² оставались стабильными на протяжении периода наблюдения, не демонстрируя изменения СКФ более чем на 5 мл/мин/ $1,73$ м². В ретроспективном исследовании из Южной Кореи из 347 пациентов с ХБП 3 48% не перешли в следующие стадии ХБП за 10 лет; 17% достигли 4-й, 34% – 5-й стадии, а 26% начали диализ [32]. В ходе двухлетнего наблюдения в MDRD Study 19% пациентов оставались со стабильной СКФ, а 11% – показали ее улучшение [37]. Еще более сложные траектории снижения СКФ за продолжительный период до 12 лет демонстрируют Li L. et al [43]: 90% вероятность нелинейного прогрессирования ХБП имеют 42% пациентов по выявленным в исследовании признакам, среди которых

¹ Раздел «Стандарты» на сайте Российского Диализного общества <http://www.nephro.ru/index.php?r=site/contentView&id=9>

– СКФ выше 40 мл/мин/1,73 м² и невысокая протеинурия. До 9% пациентов имели длительные периоды стабильной или возрастающей СКФ и периоды быстрого ее снижения. В исследовании Jones C. et al [38] продемонстрировано существенное уменьшение скорости снижения СКФ после обращения к нефрологу (от -5,4 до -0,4 мл/мин/1,73 м² за год). Среди 406 французских пациентов, у которых почечная функция была изменена не менее трех раз за 2 года по клиренсу 51Cr-EDTA оказалось 15% улучшивших функцию («импруверов») со значимой скоростью: +1,8 мл/мин/1,73 м² за год против -2,3 мл/мин/1,73 м² за год у остальных. Среди первых не было пациентов с диабетической нефропатией и поликистозом; они отличались большим показателем достижения терапевтических целей и меньшим числом метаболических нарушений, связанных с ХБП, меньшей альбуминурией и меньшей частотой дефицита 25-ОН D₃.

Некоторые морфологические исследования предполагают, что – по крайней мере отчасти – прогрессирование ХБП идет нелинейно, а быстрыми короткими ухудшениями в результате непредсказуемых и, возможно, случайных эпизодов обычно само-ограничивающегося острого почечного повреждения и последующей воспалительной реакцией, усиливающей прогрессирование

ХБП и приводящие к утрате почечной функции [39].

Синдром быстрого развития терминальной ХПН (syndrome of rapid onset end stage renal disease – SORO-ESRD) описан как непредсказуемое, неожиданное и ускоренное прогрессирование от прежде стабильной ХБП к необратимой тХПН, требующей начала постоянной ЗПГ, которое следует за новым эпизодом ОПП, спровоцированным новым терапевтическим или хирургическим вмешательством в интервале до двух недель [46].

Пациенты с ХБП подвержены риску ее прогрессирования до терминальной стадии [64], который можно предотвратить или ослабить [52], начиная лечение на ранних стадиях ХБП. Тем не менее, лечение может быть затратным и/или приводить к побочным эффектам. В настоящее время принятие решений часто базируется на расчетной СКФ и альбуминурии – параметрах, которые рассматриваются как неадекватные для предсказания прогрессирования к почечной недостаточности, так как оставляют риски отсрочить необходимое лечение и начать ненужное у пациентов, снижение функции почек у которых не прогрессирует [58]. Надежное прогнозирование снижения функции почек могло бы обеспечить баланс рисков и преимуществ при принятии решений по ведению каждого пациента.

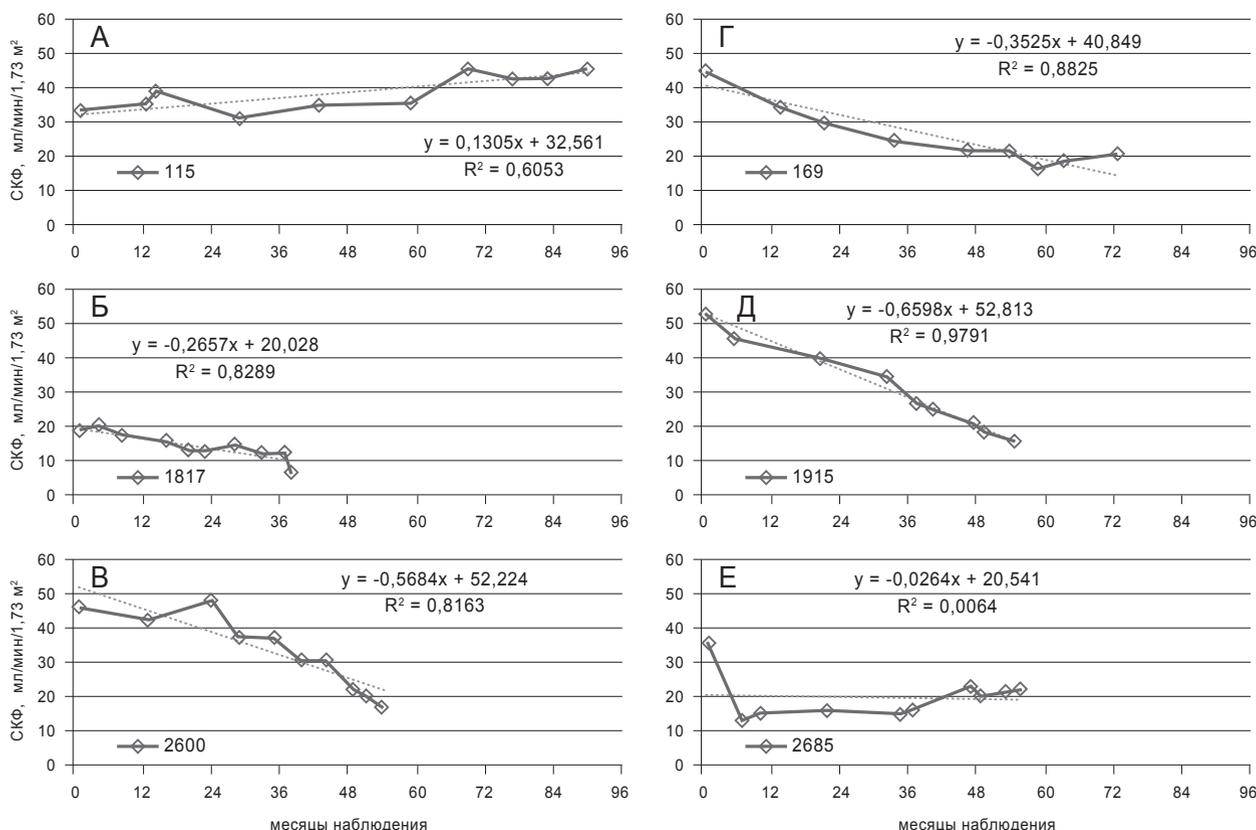


Рис. 3. Индивидуальные графики изменения расчетной СКФ (СКД-ЕРІ); А: женщина 43 лет (на начало наблюдения) с системным заболеванием, демонстрирующая устойчивый рост СКФ в +1,6 мл/мин/1,73 м² за год; прогрессирование может быть равномерным и быстрым (-7,9 мл/мин/1,73 м² за год – Д) или медленным (-3,2 мл/мин/1,73 м² за год – В), замедляющимся (Г) или ускоряющимся (В); существенная часть пациентов не укладывается в классические представления о динамике почечной функции (Е).

Мониторинг динамики функции почек и связанных с ней параметров эффективнее осуществлять, используя специальные базы данных и программное обеспечение [45].

В течение 10 лет информация по течению умеренных и выраженных стадий ХБП у пациентов Санкт-Петербургского городского нефрологического центра аккумулируется в электронной базе данных; в качестве СУБД (системы управления базами данных) была выбрана Firebird как открытый для всеобщего использования продукт. Специально разработанная и постоянно совершенствуемая программная оболочка (реализованная в открытом продукте Delphi), существует как в версии для одного рабочего места нефролога, так и в сетевой; она позволяет в удобной форме вводить вновь получаемые данные по пациенту (демографические, клинические, инструментально-диагностические, лабораторные), представлять в различных блоках имеющиеся данные в динамике, фиксировать исходы ведения пациента (смерть, начало ЗПТ, потерю из наблюдения). В ходе каждого визита фиксируются назначения и отмены лекарственных препаратов (включая дозы), разделенных на группы. Стандартные сформированные запросы к базе данных позволяют выводить индивидуальные (Рисунок 3) и сгруппированные результаты наблюдения; библиотека запросов к базе данных постепенно расширяется, позволяя проводить анализ данных в одномоментном срезом или динамическом варианте. Созданная первоначально для наблюдения за пациентами с выраженными стадиями ХБП, программа постепенно расширяется для полноценного наблюдения за всеми наблюдающимися в нефроцентре пациентами с ХБП, включая данные по биопсиям, госпитализациям, патогенетической терапии. В настоящее время программу начали использовать еще два региона Северо-Западного Федерального округа.

Ограничением данного исследования является его наблюдательный характер. Пациенты включались в Регистр преимущественно по обращаемости, а не в результате скрининговых мероприятий. На данном этапе исследования в анализ не включены эффекты проводимой терапии, что планируется сделать на следующем этапе.

Преимуществом данного проспективного наблюдательного исследования является неизбирательный принцип формирования группы пациентов, построение Регистра на современной программной базе, относительно регулярный характер продолжительного наблюдения, впервые на Российской популяции пациентов с ХБП позволивший выявить влияние различных факторов на скорость прогрессирования ХБП, что открывает возможность проведения более целенаправленных и дифференцированных вмешательств и прогнозирования потребности в заместительной почечной терапии.

Никто из авторов не имеет конфликта интересов.

Литература

1. Антонова Т.Н., Бикбов Б.Т., Галь И.Г., Томилина Н.А. К вопросу о распространенности хронической болезни почек среди пожилых лиц в Москве и ее связи с сердечно-сосудистой патологией. *Нефрология и диализ*. 2011. 13(3): 353–354.
2. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2011 гг. (Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии. Часть первая). *Нефрология и диализ*. 2014. 16(1): 11–127.
3. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Раннее выявление хронической болезни почек: маркер преемственности в лечении пациентов, влияние на выживаемость и кардиоваскулярную летальность больных на диализе. *Российский медицинский журнал*. 2014. 1: 12–17.
4. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Факторы риска смерти больных, впервые начинающих лечение гемодиализом (по данным Регистра Российского Диализного общества). *Нефрология и диализ*. 2008. 10(1): 35–43.
5. Болотова Е.В., Самородская И.В., Дудникова А.В., Картавенков С.А. Распространенность снижения скорости клубочковой фильтрации среди трудоспособного населения Краснодара. *Клин. нефрология*. 2014. 3: 14–18.
6. Воронина Н.В., Маркина О.В., Полярная И.В. Состояние функции почек при углубленной диспансеризации взрослого населения Магаданской области В сборнике: Новые технологии в терапии и профилактической медицине. Материалы Дальневосточной научно-практической конференции с международным участием. Дальневосточный государственный медицинский университет. Хабаровск, 2012: 29–31.
7. Добронравов В.А., Смирнов А.В., Драгунов С.В. и др. Эпидемиология хронической болезни почек в Вологодской области. *Нефрология*. 2004. 8(1): 41–49.
8. Ермоленко В.М., Волгина Г.В., Добронравов В.А. и др. Национальные рекомендации по костным и минеральным нарушениям при хронической болезни почек. Российское Диализное общество. *Нефрология и диализ*. 2011. 13(1): 33–51.
9. Земченков А.Ю., Конакова И.Н., Шостка Г.А., Рязнянский В.Ю. Темпы прогрессирования хронической болезни почек и своевременность начала диализа. *Врач*. 2011. 6: 17–23.
10. Земченков А.Ю., Конакова И.Н. Классификация хронической болезни почек: не настало ли время для ее пересмотра? *Врач*. 2009. 7: 2–7.
11. Земченков А.Ю., Сапон Н.Г., Костылева Т.Г. и др. Оценка качества жизни у пациентов на гемо- и перитонеальном диализе с помощью опросника KDQOL-SF™. *Нефрология и диализ*. 2009. 11(2): 94–102.
12. Истомина А.С., Жданова Т.В., Назаров А.В. Частота встречаемости хронической болезни почек у пациентов многопрофильной больницы (материалы когортного ре-

троспективного исследования). Уральский медицинский журнал. 2008. 54(14): 55-59.

13. *Каложин В.В., Сибирева О.Ф., Уразова О.И. и др.* Панель лабораторных маркеров патологии гемостаза в прогнозировании скорости прогрессирования хронической болезни почек. *Клин. нефрология.* 2012. 3: 13-16.

14. *Каюков П.Г., Смирнов А.В., Эмануэль В.А.* Цистатин С в современной медицине. *Нефрология.* 2012. 16(1): 22-39.

15. *Курочкина О.Н.* Оценка функции почек с использованием показателя скорости клубочковой фильтрации в амбулаторно-поликлинической практике. *Клин. нефрология.* 2012. 4: 35-38.

16. *Маркова А.В., Шварц Ю.Г.* Прогрессирование хронической болезни почек и динамика факторов сердечно-сосудистого риска в течение 12 месяцев у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2013. 12(5): 16-21.

17. *Маслова О.В., Суцов Ю.И., Шестакова М.В.* Распространенность диабетической нефропатии и хронической болезни почек при сахарном диабете в Российской Федерации. *Клин. нефрология.* 2010. 3: 45-50.

18. *Назаров А.В., Жданова Т.В., Садыкова Ю.Р. и др.* Распространенность хронической болезни почек по данным регистра Центра болезней почек и диализа городской клинической больницы №40 Екатеринбурга. *Нефрология.* 2012. 16(3): 88-92.

19. *Нанчикеева М.А., Козловская Л.В.* Оценка нефропротективного и кардиопротективного эффектов ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента у больных хронической нефропатией. *Клин. нефрология.* 2010. 6: 25-28.

20. *Новикова М.С., Леванковская Е.И., Швецов М.Ю. и др.* Возможности терапии хронической болезни почек: коррекция инсулинорезистентности (обзор литературы и собственные данные). *Нефрология.* 2013. 17(4): 17-25.

21. *Орлова Г.М.* Факторы риска ускоренного прогрессирования хронических болезней почек в стадии почечной недостаточности. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск).* 2006. 65(7): 31-34.

22. *Пигаева Ю.А., Авдошина С.В., Дмитрова Т.Б. и др.* Распространенность хронической болезни почек среди пациентов терапевтического стационара // *Клин. нефрология.* 2012. 3: 4-9.

23. *Ребров А.П., Каргальская О.Г.* Распространенность хронической болезни почек у больных псориатическим артритом. *Клин. нефрология.* 2012. 3: 10-12.

24. *Сабдаш А.Б., Команденко М.С., Шостка Г.А.* Сравнение различных методик определения остаточной функции почек. *Нефрология.* 2005. 9(2): 61-66.

25. *Сигитова О.Н., Закирова В.А., Закирова А.Ф. и др.* Уровень, причины и частота развития хронической почечной недостаточности у взрослого населения Республики Татарстан. *Нефрология и диализ.* 2007. 9(3): 263.

26. *Сигитова О.Н., Надеева Р.А., Закирова В.А. и др.* Анализ заболеваемости хронической почечной недостаточности в республике Татарстан. *Казанский медицинский журнал.* 2008. 89(4): 553-557.

27. *Смирнов А.В., Седов В.М., Ахаахуу Од-Эрдэне и др.* Снижение скорости клубочковой фильтрации как независимый фактор риска сердечно-сосудистой болезни. *Нефрология.* 2006. 10(4): 7-17.

28. *Томиллина Н.А., Бикбов Б.Т., Антонова Т.Н. и др.* К вопросу о распространенности хронической болезни почек в г. Москве и ее связи с сердечно-сосудистой патологией. *Нефрология и диализ.* 2009. 11(4): 375-377.

29. *Шалыгин Ю.А., Нагайцева С.С., Швецов М.Ю. и др.* Снижение скорости клубочковой фильтрации как маркер хронической болезни почек: частота встречаемости и клинические ассоциации (по данным обследования пациентов терапевтического профиля, госпитализированных в Коломенскую ЦРБ). *Сборник тезисов VII съезда Научного общества нефрологов России.* Москва, 2010: 140-141.

30. *Швецов М.Ю., Бобкова П.Н.* Хроническая болезнь почек и программа народосбережения России. Под ред. Шиловой Е.М. Москва, 2011.

31. *Шутов А.М.* Хроническая болезнь почек – глобальная проблема XXI века. *Клиническая медицина.* 2014. 92(5): 5-10.

32. *Baek S.D., Baek C.H., Kim J.S. et al.* Does stage III chronic kidney disease always progress to end-stage renal disease? A ten-year follow-up study. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 2012. 46(3): 232-8.

33. *Coca S.G.* Acute kidney injury in elderly persons // *Am. J. Kidney Dis.* 2010. 56(1): 122-131.

34. *Foley R.N., Chen S-C., Solid C.A. et al.* Early mortality in patients starting dialysis appears to go unregistered. *Kidney Int.* 2014. 86(2): 392-398.

35. *Hasegawa T., Bragg-Gresham J.L., Yamazaki S. et al.* Greater first-year survival on hemodialysis in facilities in which patients are provided earlier and more frequent pre-nephrology visits. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. 4(3): 595-602.

36. *Hossain P., Kavar B., El-Nahas M.* Obesity and diabetes in the developing world – a growing challenge. *N. Engl. J. Med.* 2007. 356: 213-215.

37. *Hunsicker L.G., Adler S., Caggiano A. et al.* Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int.* 1997. 51(6): 1908-19.

38. *Jones C., Roderick P., Harris S., Rogerson M.* Decline in kidney function before and after nephrology referral and the effect on survival in moderate to advanced chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006. 21: 2133-2143.

39. *Kelly K.J., Dominguez J.H.* Rapid progression of diabetic nephropathy is linked to inflammation and episodes of acute renal failure. *Am. J. Nephrol.* 2010. 32(5): 469-75.

40. *Kurella Tamura M., Covinsky K.E., Chertow G.M. et al.* Functional status of elderly adults before and after initiation of dialysis. *N. Engl. J. Med.* 2009. 361(16): 1539-1547.

41. *Kurella Tamura M., Li S., Chen S-C. et al.* Educational programs improve the preparation for dialysis and survival of patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2014. 86(4): 686-692.

42. *Levin A., Djurdjev O., Beaulieu M., Er L.* Variability and risk factors for kidney disease progression and death following attainment of stage 4 CKD in a referred cohort. *Am. J. Kidney Dis.* 2008. 52(4): 661-71.

43. *Li L., Astor B.C., Lewis J. et al.* Longitudinal progression trajectory of GFR among patients with CKD. *Am. J. Kidney Dis.* 2012. 59(4): 504-512.
44. *Onuigbo M.A., Agbasi N.* Chronic kidney disease prediction is an inexact science: The concept of «progressors» and «nonprogressors». *World J. Nephrol.* 2014. 3(3): 31-49.
45. *Onuigbo M.A.* CKD Express® – A New IT-Software Proposed for a Paradigm Change in CKD Care. *Open Med. Inform. J.* 2012. 6: 26-27.
46. *Onuigbo M.A.* Syndrome of rapid-onset end-stage renal disease: a new unrecognized pattern of CKD progression to ESRD. *Ren. Fail.* 2010. 32(8): 954-958.
47. *Onuigbo M.A.* The Validity of Current CKD Staging Paradigms Revisited and Disputed: A 2-Year Snap Shot of Stage IV CKD Patients in a Mayo Clinic Laboratory Database: A Call for Process Reengineering in Nephrology Practice. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011. 22: 686A.
48. *Peeters M.J., van Zuilen A.D., van den Brand J.A. et al.* Validation of the kidney failure risk equation in European CKD patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013. 28: 1773-1779.
49. *Razavian M., Heeley E.L., Perkovic V. et al.* Cardiovascular risk management in chronic kidney disease in general practice (the AusHEART study). *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012. 27(4): 1396-1402.
50. *Robinson B.M., Zhang J., Morgenstern H. et al.* Worldwide, mortality risk is high soon after initiation of hemodialysis. *Kidney Int.* 2014. 85(1): 158-165.
51. *Rognant N., Alamartine E., Aldigier J.C. et al.* Impact of prior CKD management in a renal care network on early outcomes in incident dialysis patients: a prospective observational study. *BMC Nephrol.* [online] 2013. 14: 41.
52. *Ruggenti P., Schieppati A., Remuzzi G.* Progression, remission, regression of chronic renal diseases. *Lancet.* 2001. 357(9268): 1601-8.
53. *Schwenger V., Morath C., Hofmann A. et al.* Late referral – a major cause of poor outcome in the very elderly dialysis patient. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006. 21(4): 962-967.
54. *Sikaneta T., Abdollell M., Taskapan H. et al.* Variability in CKD stage in outpatients followed in two large renal clinics. *Int Urol Nephrol.* 2012. 44(5): 1461-6.
55. *Singhal R., Hux J.E., Alibhai S.M.H. et al.* Inadequate predialysis care and mortality after initiation of renal replacement therapy. *Kidney Int.* 2014. 86(2): 399-406.
56. *Soucie J.W., McClellan W.* Early death in dialysis patients: risk factors and impact on incidence and mortality rates. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1996. 7(10): 2169-2175.
57. *Tangri N., Kitsios G.D., Inker L.A. et al.* Risk prediction models for patients with chronic kidney disease: a systematic review. *Ann. Intern. Med.* 2013. 158(8): 596-603.
58. *Tangri N., Stevens L.A., Griffith J. et al.* A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. *JAMA.* 2011. 305(15): 1553-9.
59. *Thibly N., Boini S., Loos-Ayav C. et al.* Impact of predialysis therapeutic practices on patient outcomes during the first year of dialysis: the Pharmacoepidemiologic AVENIR study. *Med. Care.* 2012. 50(1): 35-42.
60. *Weber C., Beaulieu M., Djurdjev O. et al.* Towards rational approaches of health care utilization in complex patients: an exploratory randomized trial comparing a novel combined clinic to multiple specialty clinics in patients with renal disease – cardiovascular disease – diabetes. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012. 27(3): iii104-iii110.
61. *Zemchenkov A., Konakova I.* Evaluation of the glomerular filtration rate (GFR) decline: city CKD register data / ISN Word Congress of Nephrology 2015. March 13-17. Cape Town. Abstract Number: WCN15-0643.
62. *Zhang A.H., Tam P., LeBlanc D. et al.* Natural history of CKD stage 4 and 5 patients following referral to renal management clinic. *Int. Urol. Nephrol.* 2009. 41(4): 977-82.
63. *Zhang Q.L., Rothenbacher D.* Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC Public Health.* 2008. 8: 117.

Дата получения статьи: 26.12.2014

Дата принятия к печати: 15.2.2015