

Российское диализное общество

Творческое объединение детских нефрологов

# Нефрология и диализ

Т. 19 № 3 • 2017

Russian Dialysis Society

# Nephrology and Dialysis

**Главный редактор  
Н.А. Томилина**

Зам. глав. редактора  
Е.В. Захарова  
Е.И. Прокопенко

Редакционный совет  
Г.Е. Гендлин  
В.М. Ермоленко  
Д.В. Зверев  
Л.В. Козловская  
Н.А. Мухин  
Т.В. Сергеева  
А.В. Смирнов  
Фернандо Каррера (Португалия)  
Артур Коэн (США)  
Норбер Ламер (Бельгия)  
Ашгар Растегар (США)

Редколлегия  
А.М. Андрусев  
И.Н. Бобкова  
А.Ю. Земченков  
М.Ю. Каган  
Н.Л. Козловская  
Л.С. Приходина  
Е.С. Столяревич  
А.Н. Цыгин  
Е.М. Шилов  
А.М. Шутов  
Е.Ю. Васильева  
А.В. Шаршаткин

Выпускающий редактор  
И.В. Островская

Секретарь редакции  
Д.А. Жидкова

Перепечатка опубликованных  
в журнале материалов  
производится только с разрешения  
редакции и с обязательной  
ссылкой на журнал.

Редакция не несет ответственности  
за содержание рекламных  
модулей и статей под рубрикой  
«На правах рекламы».

**338** Страница РДО

**342** ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ  
Как развивался EVOLVE  
Обзор одного исследования  
А.Ю. Земченков

**359** Спорные вопросы хирургического лечения  
вторичного гиперпаратиреоза  
Обзор литературы  
Д.А. Булгатов, Е.А. Ильичева

**371** ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ  
Анемия у пациентов с ХБП 5:  
актуальные тренды в мире  
и картина в Санкт-Петербурге  
А.Ю. Земченков, Р.П. Герасимчук, А.Б. Сабодаш,  
К.А. Вишневский, И.Н. Конакова, Н.Н. Кулаева,  
К.Г. Старосельский, Г.Ю. Тимоховская, А.Н. Исачкина,  
П.Н. Кислый, И.В. Жданова, В.В. Бекетов, Г.В. Васильева,  
О.М. Соловьева, С.А. Команденко, А.М. Фоменко,  
А.Ш. Румянцев

**382** Болезнь Фабри у пациентов, получающих лечение  
программным гемодиализом  
С.В. Моисеев, Л.С. Намазова-Баранова,  
К.В. Савостьянов, А.С. Моисеев, В.В. Фомин

- 389 Фармакоэкономическая оценка оказания медицинской помощи пациентам с терминальной почечной недостаточностью, нуждающимся в проведении диализа  
Р.И. Ягудина, В.Г. Серпик, Г.Т. Абдрашитова
- 399 Первый опыт работы областного нефрологического центра  
Е.М. Винькова, Н.Ю. Боброва,  
В.А. Баталин, А.В. Осипова
- ШКОЛА НЕФРОЛОГА
- 407 Современные представления о контраст-индуцированном остром почечном повреждении. Взгляд интервенционного радиолога  
А.А. Хильчук, С.В. Власенко, С.Г. Щербак,  
А.М. Сарана, А.М. Бабунашвили
- 418 ИНФОРМАЦИЯ
- 420 Информация для авторов
- 426 Страница ISN

ISSN 1680-4422

Рецензируемый научный журнал; включен в перечень ВАК для научных периодических изданий РФ, в которых должны быть опубликованы результаты диссертационных исследований от 02.02.2016 г. и в список журналов Russian Science Citation Index (RSCI) на базе Web of Science.

Телефон редакции:  
(499) 196-10-11

Почтовый адрес:  
123182, г. Москва, ул. Пехотная,  
д. 3, корпус 3, этаж 1,  
редакция журнала

E-mail: nephro-dial@yandex.ru

Адрес в Интернете:  
<http://www.nephro.ru>

Журнал зарегистрирован  
в Комитете РФ по печати  
№ 015855 от 22.04.99 г.

Тираж 2000 экз.

Издательство ЗАО «Видадь Рус»  
107078, г. Москва,  
Красноворотский пр-д, д. 3, стр. 1  
Тел.: (499) 975-13-61  
e-mail: [vidal@vidal.ru](mailto:vidal@vidal.ru)  
[www.vidal.ru](http://www.vidal.ru)

Подписано в печать 26.09.17

Отпечатано  
ООО «Буки Веди»  
119049, г. Москва,  
Ленинский проспект, д. 4, стр. 1А  
Тел.: (495) 926-63-96  
[www.bukivedi.com](http://www.bukivedi.com)  
[info@bukivedi.com](mailto:info@bukivedi.com)

**Editor-in-chef  
N.A. Tomilina**

Deputy editors  
E.V. Zakharova  
E.I. Prokopenko

Editorial council  
G.Ye. Gendlin  
V.M. Ermolenko  
D.V. Zverev  
L.V. Kozlovskaya  
N.A. Mukhin  
T.V. Sergeeva  
A.V. Smirnov  
Fernando Carrera (Portugal)  
Arthur Cohen (USA)  
Norbert Lameire (Belgium)  
Asghar Rastegar (USA)

Editorial board  
A.M. Andrusev  
I.N. Bobkova  
M.Y. Kagan  
N.L. Kozlovskaya  
L.S. Prikhodina  
E.S. Stoliarevich  
A.N. Tsygin  
E.M. Shilov  
A.M. Shutov  
E.Yu. Vasilieva  
A.V. Sharshatkin

Assistant Editor  
I.V. Ostrovskaya

Technical manager  
D.A. Zhidkova

**338** Russian Dialysis Society page

**342** REVIEW AND LECTURES  
How has EVOLVE evolved  
Single study review  
A.Yu. Zemchenkov

**359** Controversial issues of surgical treatment  
of secondary hyperparathyroidism  
A review  
D.A. Bulgatov, E.A. Ilicheva

**371** ORIGINAL ARTICLES  
Anemia in patients with CKD-5D: modern trends in the world  
and landscape in Saint-Petersburg  
A.Yu. Zemchenkov, R.P. Gerasimchuk, A.B. Sabodash,  
K.A. Vishnevsky, I.N. Konakova, N.N. Kulaeva,  
K.G. Staroselsky, G.Yu. Timokhovskaya, A.N. Isachkina,  
P.N. Kisly, I.V. Zhdanova, V.V. Beketov, G.V. Vasilieva,  
O.M. Solovieva, S.A. Komandenko, A.M. Fomenko,  
A.Sh. Rumyanstev

**382** Fabry disease in dialysis patients  
S.V. Moiseev, L.S. Namazova-Baranova,  
K.V. Savostyanov, A.S. Moiseev, V.V. Fomin

- 389 Economic evaluation of medical care of patients with end-stage dialysis-dependent renal disease  
R.I. Yagudina, V.G. Serpik, G.T. Abdrashitova
- 399 First experience of service of a regional nephrology center  
E.M. Vinkova, N.Yu. Bobrova, V.A. Batalin, A.V. Osipova
- EDUCATIONAL MATERIALS
- 407 Contemporary review of contrast-induced acute kidney injury. An interventional radiologist notion  
A.A. Khilchuk, S.V. Vlasenko, S.G. Scherbak, A.M. Sarana, A.M. Babunashvili
- 418 ANNOUNCEMENTS
- 420 FOR AUTHORS
- 426 ISN page



# РОССИЙСКОЕ ДИАЛИЗНОЕ ОБЩЕСТВО

УЧРЕЖДЕНО 23 апреля 1998 года

**Председатель: Андрусев Антон Михайлович**

**Заместители председателя: Захарова Е.В. и Земченков А.Ю.**

**Координационный совет:**

- |                                   |                                 |
|-----------------------------------|---------------------------------|
| 1. Андрусев А.М. (Москва)         | 17. Котенко О.Н. (Москва)       |
| 2. Анисимова А.И. (Якутск)        | 18. Линева Н.Ю. (Н.Новгород)    |
| 3. Бевзенко А.Ю. (Хабаровск)      | 19. Липатов К.С. (Н. Новгород)  |
| 4. Бобкова И.Н. (Москва)          | 20. Навасардян А.С. (Самара)    |
| 5. Вишневский К.А. (С.-Петербург) | 21. Орлова Г.М. (Иркутск)       |
| 6. Гуревич А.К. (С.-Петербург)    | 22. Петрова Н.Ю. (Саратов)      |
| 7. Гуревич К.Я. (С.-Петербург)    | 23. Сигал В.Е. (Казань)         |
| 8. Дюбанова Г.А. (Новосибирск)    | 24. Ткалич Л.М. (Томск)         |
| 9. Ермоленко В.М. (Москва)        | 25. Толкачев А.Н. (Смоленск)    |
| 10. Захарова Е.В. (Москва)        | 26. Томилина Н.А. (Москва)      |
| 11. Зверев Д.В. (Москва)          | 27. Цыгин А.Н. (Москва)         |
| 12. Зеленин К.Н. (Архангельск)    | 28. Шило В.Ю. (Москва)          |
| 13. Земченков А.Ю. (С.-Петербург) | 29. Шилов Е.М. (Москва)         |
| 14. Злоказов В.Б. (Екатеринбург)  | 30. Шутов А.М. (Ульяновск)      |
| 15. Ильин А.П. (Ульяновск)        | 31. Ямпольский А.Ф. (Краснодар) |
| 16. Козловская Л.В. (Москва)      |                                 |

**Исполнительный комитет:**

- |                  |               |
|------------------|---------------|
| 1. Томилина Н.А. | 4. Ильин А.П. |
| 2. Шилов Е.М.    | 5. Шило В.Ю.  |
| 3. Бобкова И.Н.  | 6. Цыгин А.Н. |

**Секретариат РДО:**

**Водорезова А.В.  
Алпацкая Т.Н.**

---

123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3/2

Тел.: 8 (499) 196-31-22, 196-10-11 • секретари РДО: 8 (965) 137-03-52, 8 (903) 188-71-45

e-mail: [rosdialysis@mail.ru](mailto:rosdialysis@mail.ru) • [www.nephro.ru](http://www.nephro.ru)



# РОССИЙСКОЕ ДИАЛИЗНОЕ ОБЩЕСТВО

УЧРЕЖДЕНО 23 апреля 1998 года

## Правила подписки на журнал «Нефрология и диализ»

Журнал «Нефрология и диализ» с 2015 года не распространяется через каталоги агентства «Роспечать», а рассылается всем членам РДО, оплатившим членский взнос за текущий год.

С 2015 года появилась возможность оформить подписку на журнал через наш сайт [www.nephro.ru](http://www.nephro.ru) или получить доступ к его электронной версии всем желающим, не являющимся членами РДО.

Для этого достаточно зайти на сайт [www.nephro.ru](http://www.nephro.ru) и во вкладке «Журнал» выбрать интересующий Вас номер или статью и пойти по ссылке «Весь текст». После заполнения упрощенного варианта анкеты Вы будете перенаправлены на страницу электронных платежей.

---

123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3/2  
Тел.: 8 (499) 196-31-22, 196-10-11 • секретари РДО: 8 (965) 137-03-52, 8 (903) 188-71-45  
e-mail: [rosdialysis@mail.ru](mailto:rosdialysis@mail.ru) • [www.nephro.ru](http://www.nephro.ru)



**ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ  
«РОССИЙСКОЕ ДИАЛИЗНОЕ ОБЩЕСТВО»**

123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3/2  
Тел.: 8 (499) 196-31-22, 196-10-11  
e-mail: rosdialysis@mail.ru

**Заявление  
для вступления в члены  
Общероссийской общественной организации нефрологов  
«Российское диализное общество»**

1. Фамилия \_\_\_\_\_ Имя \_\_\_\_\_ Отчество \_\_\_\_\_

2. Почтовый адрес для рассылки журнала:

Почтовый индекс

Республика(область, край) \_\_\_\_\_

Город \_\_\_\_\_

Улица \_\_\_\_\_

Дом \_\_\_\_\_

Телефон: код города ( \_\_\_\_\_ ) тел. \_\_\_\_\_

3. Контактные данные:

Мобильный телефон: \_\_\_\_\_

E-mail: \_\_\_\_\_

4. Название учреждения \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

отделение \_\_\_\_\_

5. Специальность:

нефролог  терапевт  эндокринолог

хирург  кардиолог  реаниматолог

прочее \_\_\_\_\_

5.1. Специализация:

консервативная нефрология  общая хирургия  урология

гемодиализ  сосудистая хирургия  анестезиология

перитонеальный диализ  хирургия диализного доступа  эндокринология

трансплантация

прочее \_\_\_\_\_

6. Должность:

главный специалист по нефрологии  зав. кафедрой

доцент  научный сотрудник  зав. отделением

врач  ординатор  аспирант

прочее \_\_\_\_\_

7. Ученое звание \_\_\_\_\_

8. Я желаю получать:

бумажную и электронную версию журнала (проверьте, верно ли введен адрес для рассылки)

только электронную версию журнала (проверьте, верно ли указан E-mail)

Дата: « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 201 г. Подпись: \_\_\_\_\_





**ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ  
«РОССИЙСКОЕ ДИАЛИЗНОЕ ОБЩЕСТВО»**

123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3/2  
Тел.: 8 (499) 196-31-22, 196-10-11  
e-mail: [rosdialysis@mail.ru](mailto:rosdialysis@mail.ru)

**ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО**

Российское Диализное Общество сообщает о мероприятиях, планируемых РДО в 2017-2018 гг.:

1. **Ежегодный образовательный курс в рамках программы нефрологических посольств ISN**  
*проводит профессор Норберт Лемер*  
Планируемые даты проведения: 16-21 октября 2017 г.  
Место проведения: Россия, Москва, 52 ГКБ
2. **Конференция СПбГБУЗ «Городская больница 15»**  
*проходит при поддержке РДО*  
Планируемая дата проведения: 23 ноября 2017 г.  
Место проведения: Россия, Санкт-Петербург, Сестрорецк
3. **Конференция Северо-западного федерального округа «Декабрьские встречи – 2017»**  
Планируемые даты проведения: 9-10 декабря 2017 г.  
Место проведения: Россия, Санкт-Петербург, Сестрорецк
4. **Всемирный День Почки 2018**  
Планируемая дата проведения: 9 марта 2018 г.  
Место проведения: Россия, Москва
5. **СМЕ-курс – ERA-EDTA «Эпидемиология ХБП»**  
Планируемые даты проведения: 10-11 марта 2018 г.  
Место проведения: Россия, Москва
6. **II конференция Южного федерального округа**  
Планируемые даты проведения: 20-21 апреля 2018 г.  
Место проведения: Россия, Ростов-на-Дону
7. **XVII Северо-Западная нефрологическая школа**  
Планируемые даты проведения: 7-9 июня 2018 г.  
Место проведения: Россия, Санкт-Петербург
8. **VII Конференция РДО в Дальневосточном федеральном округе**  
Планируемые даты проведения: 14-15 сентября 2018 г.  
Место проведения: Россия, Владивосток
9. **X Общероссийская конференция «РДО - 20 лет»**  
Планируемые даты проведения: 25-26 октября 2018 г.  
Место проведения: Россия, Москва
10. **Международный семинар СМЕ**  
Планируемая дата проведения: 27 октября 2018 г.  
Место проведения: Россия, Москва
11. **Конференция Северо-западного федерального округа «Декабрьские встречи – 2018»**  
Планируемые даты проведения: 7-8 декабря 2018 г.  
Место проведения: Россия, Санкт-Петербург, Сестрорецк

**Председатель РДО**

**Андрусев А. М.**

**Контакты:**

Председатель РДО: Андрусев А.М.  
тел.: (499) 196-3122  
e-mail: [am\\_andrusev@mail.ru](mailto:am_andrusev@mail.ru)  
сайт: <http://www.nephro.ru/>

Ответственный секретарь РДО: Водорезова А.В.  
тел.: (499) 196-1011; (965) 137-0352  
e-mail: [rosdialysis@mail.ru](mailto:rosdialysis@mail.ru)

# Как развивался EVOLVE

## Обзор одного исследования

**А.Ю. Земченков<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова, кафедра внутренних болезней и нефрологии, 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

<sup>2</sup> Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова, кафедра нефрологии и диализа, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

## How has EVOLVE evolved

### Single study review

**A.Yu. Zemchenkov<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> I.I. Mechnikov North-Western State medical university, internal diseases and nephrology chair, 191015, 41 Kirochnaya str., St.-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> I.P. Pavlov First St.-Petersburg State medical university, nephrology and dialysis chair, 197022, 6-8 Lev Tolstoy str., St.-Petersburg, Russia

*Ключевые слова:* гиперпаратиреоз, кальцимитетики, цинакалцет, этелькалцетид, EVOLVE

#### *Резюме*

В обзоре рассмотрены публикации первичных и вторичных результатов крупнейшего рандомизированного исследования EVOLVE, оценивавшего влияние терапии цинакалцетом на сердечно-сосудистые исходы среди 3883 пациентов на протяжении до 5,6 лет. Несмотря на нейтральный результат по первичной составной конечной точке, серия вторичных анализов открывает возможность предложить пути повышения эффективности терапии, которые, впрочем, требуют подтверждения в специально организованных исследованиях. Улучшение (или тенденция к улучшению) сердечно-сосудистых исходов получено (1) при ограничении времени наблюдения полугодом после приема последней дозы препарата; (2) у пациентов старше 65 лет; (3) при снижении в ходе терапии уровня FGF23; (4) при учёте только "не-атеросклеротических" сердечно-сосудистых событий (5) у пациентов с исходным ПТГ ниже 900 пг/мл, (6) при исходном сроке диализа менее 2 лет. Последние два фактора указывают на меньшие риски наличия автономных аденом. Обсуждены возможные эффекты в отношении артериальной гипертензии, переломов, а также зависимость эффектов от уровней (терапии препаратами) витамина D, уровня кальция в диализирующем растворе. Трактовка результатов EVOLVE затруднена еще и тем, что протокол ставил целью снижение ПТГ до 300 пг/мл, тогда как Рекомендации KDIGO 2009 и их обновление 2017 года целевым уровнем определяет диапазон 300-600 пг/мл. Поиск оптимальной тактики применения кальцимитетиков актуализируется появлением в группе внутривенного препарата – этелькалцетида, обеспечивающего 100%-ную комплаентность пациента. Возможно, за счет пути введения препарата в прямом сравнении цинакалцета и этелькалцетида получена большая эффективность последнего, как и более высокая частота осложнений – в одинаковой степени – примерно на 10%.

#### *Abstract*

The review scrutinize the publication of primary and secondary results of one of the largest randomized trial in nephrology EVOLVE, which assessed the effects of treatment with cinacalcet or placebo in 3883 patients with secondary hyperparathyroidism on cardiovascular outcomes with follow-up up period of 5.6 years. Despite neutral results in primary end-point, the series of secondary analyses revealed the possibilities to suggest the ways for improving the efficiency of antihyperparathyroid strategies,

*Адрес для переписки:* Земченков Александр Юрьевич. 191104, Россия, Санкт-Петербург, Литейный пр., 56

*Телефон:* +7 (812) 275-73-36 *E-mail:* kletk@inbox.ru

*Correspondence to:* Zemchenkov Alexander. 191104, 56 Liteiny pr., St.-Petersburg, Russia

*Телефон:* +7 (812) 275-73-36 *E-mail:* kletk@inbox.ru

which nevertheless require special trails. The improvements in cardiovascular outcomes were observed: (1) while limiting the follow-up period to six months after treatment termination; (2) in patient older than 65 years; (3) while the FGF23 level decreased by >30% during the treatment; (4) while accounting only for "non-atherosclerotic" cardiovascular events; (5) in patients with baseline PTH level below 900 pg/ml; (6) in patients with baseline dialysis shorter then 2 years. The two latter factors indicate a lower probability of the development of autonomous adenomas. The results concerning hypertension and fractures are discussed as well as the dependence of cinalcet effects from calcium dialysate concentrations and the vitamin D levels or VDRA therapy. The interpretation of EVOLVE results are further complicated due to the difference in protocol defined goals in PTH level (below 300 pg/ml) and target range of PTH, defined in current KDIGO guidelines (both 2009 and 2017 update). The searching of optimal practice of calcimimetics use are being actualized by recent approvement of intravenous drug in the class – etelcalcetide ensuring 100% compliance by route of administration; perhaps, it is the reason for its higher efficiency in head-to-head comparison as well as for higher incidence of side effects frequency – both approximately by 10

**Key words:** hyperparathyroidism, calcimimetics, cinacalcet, etelcalcetide, EVOLVE

*Как известно, драконов не существует.  
Но такая примитивная констатация факта может  
удовлетворить лишь ум простака, но отнюдь не учёного.  
Имеется, по меньшей мере, три типа драконов:  
нулевые, отрицательные и мнимые.  
Все они, как уже было сказано, не существуют,  
однако каждый – на свой особый манер.  
Станислав Лем  
"Вероятностные драконы"*

*Как известно, первичные результаты крупнейшего исследования EVOLVE были негативными [20]. Но такая примитивная констатация факта может удовлетворить лишь ум простака, но отнюдь не учёного. Имеется, по меньшей мере, несколько предварительно установленных протоколом первичных и вторичных аналитических подходов. Серия последующих публикаций раскрывает перед нами условия и результаты применения цинакалцета у почти 4000 пациентов в нескольких странах мира на протяжении почти 8 лет. Безусловно, эта аналитика, не являясь твердым доказательством, несет в себе много важных выводов, позволяющих выстраивать современные алгоритмы коррекции минеральных и костных нарушений.*

### Первичная публикация результатов EVOLVE

Первичная публикация в самом конце 2012 года констатировала: рандомизация в группу лечения цинакалцетом в сравнении с плацебо не привела к снижению частоты первичной конечной точки исследования, в качестве которой был определен составной исход: смерть, инфаркт миокарда, госпитализация из-за нестабильной стенокардии, развитие сердечной недостаточности или заболевания периферических сосудов. Протокол исследования был разработан к 2006 году<sup>i</sup>, и целевым уровнем ПТГ в то время Клиническими рекомендациями KDOQI (2003) был определен диапазон 150-300 пг/мл [44]. Этот

основанный почти полностью на мнении экспертов диапазон был ориентирован не на достижение твердых клинических исходов, а на недопущение морфологической картины выраженного гиперпаратиреоза, что совсем не обязательно содействует достижению благоприятных пациент-ориентированных результатов, как стало ясно уже ко времени выхода Клинических рекомендаций KDIGO (2009) [32]. Но в 2006 году в протоколе EVOLVE критерием включения был определен уровень ПТГ выше 300 пг/мл без указания на ограничение сверху. Дополнительными ограничениями служили только гипокальциемия ниже 2,1 ммоль/л и паратиреоидэктомия (ПТЭ): менее 3 месяцев назад и "ожидаемая" (?) в течение следующих 6 месяцев. В результате медиана ПТГ на старте составляла 692 пг/мл (10÷90% диапазон – 363-1694 пг/мл), общий кальций –  $2,45 \pm 0,18$  ммоль/л, фосфаты –  $2,10 \pm 0,45$  ммоль/л. Среди пациентов из России, составивших 7,3% популяции EVOLVE, уровни кальция ( $2,50 \pm 0,23$  ммоль/л) и фосфатов ( $2,26 \pm 0,52$  ммоль/л) были самыми высокими. 41% пациентов имели исходный уровень ПТГ в диапазоне 300÷600 пг/мл, 24% – 600÷900 пг/мл, 14% – 900÷1200 пг/мл и 21% – выше 1200 пг/мл [20].

Средняя длительность наблюдения в группе цинакалцета составила 21,2 месяца, в группе плацебо – 17,5 месяцев. Вызовом для исследователей явилось то обстоятельство, что клиническая картина довольно ясно указывала на то, к какой группе принадлежит пациент, и из-за появившейся доступности коммерческого цинакалцета в ряде стран существенное число пациентов из группы плацебо (20%) выходили из исследования. Вместо планировавшихся четырех исследование шло более 6 лет, поскольку его окончание было запланировано (исходя из необходимой статистической мощности) при достижении 1882 конечных точек [22]. Предполагавшийся средний срок ожидания этих событий у каждого пациента сместился с первоначальных 2,5 лет до четырех, а затем – до 5,4 года<sup>ii</sup>.

<sup>i</sup> <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00345839>

<sup>ii</sup> <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00345839>

Медиана суточной дозы цинакалцета составила 55 мг (10÷90% диапазон – 28÷130 мг).

Первичная конечная точка была достигнута у 48,2% пациентов в группе цинакалцета и в 49,2% в группе плацебо, с учётом стратификации по странам проведения исследования и наличию диабета относительный риск составил 0,93; (95% доверительный интервал [ДИ] 0,85÷1,02;  $p=0,11$ ) – таким образом, семипроцентное снижение риска не достигло статистической значимости. При проведении вторичного анализа с коррекцией на исходные характеристики пациентов было получено значение 12% снижения риска составной конечной точки и 14% снижение риска смерти, которые были статистически значимыми, но не могут рассматриваться как первичный результат исследования и не несут в себе весомости доказательства первичного результата. При раздельном анализе рисков компонентов составной конечной точки также не было получено различий в отношении инфаркта миокарда, смерти, сердечной недостаточности, нестабильной стенокардии и заболеваний периферических сосудов. Вторичными конечными точками было время до развития компонентов первичной конечной точки, для которых также не было получено различий.

Исследование было длительным; принципы доказательной медицины отдают предпочтение анализу *intention-to-treat* (по протоколу – исходному "*намерению лечить*"), то есть пациент, получивший хотя бы одну дозу исследуемого препарата остается в группе наблюдения до конца исследования независимо от того, как долго он продолжает прием лекарства. В результате пациенты, рандомизированные в группу активного лечения, но быстро прервавшие его, "размывают" эффект, получаемый (возможно) в подгруппе пациентов, продолжающих прием препарата весь период наблюдения или существенную его часть. Учесть это обстоятельство помогает *Lag-Censoring Analysis* (LCA) – анализ с прекращением наблюдения через избранный интервал (6 месяцев в EVOLVE) после фактической остановки лечения. В результате события, произошедшие после этого срока, не учитываются в анализе исходов, что, с одной стороны, "очищает" исследуемую группу от фактически не лечившихся пациентов, а с другой стороны, возможно, смещает исследуемую популяцию в сторону "рафинированной" – более удобной для исследования группы, исключая пациентов с побочными реакциями/неэффективностью препарата, вынудившие часть пациентов отказаться от его применения [61]. Более того, в группе плацебо паратиреоидэктомия проводилась в 4 раза чаще, а этой операции с большей частотой подвергались пациенты более молодые и менее коморбидные; тем самым плацебо группа смещалась в сторону большей коморбидности и худших шансов на выживание. Аналогичное смещение могло произойти при LCA анализе в отношении частоты переломов: в ITT анализе снижение частоты

на 11% не достигло достоверности ( $p=0,22$ ), а при цензурировании через 6 месяцев после прекращения приема препарата оценка снижения частоты составила 28% ( $p=0,009$ ); при этом более быстрое выбытие из исследования молодых пациентов из плацебо группы при ПТЭ искусственно увеличивало долю пациентов старшего возраста с большими шансами на переломы.

Таким образом, LCA имеет ограничения на трактовку в качестве доказательной базы для выводов. В исследовании EVOLVE анализ LCA дал для части исходов статистически значимое снижение рисков: первичной точки – на 15%, сердечной недостаточности – на 28%, смерти – на 17%.

Первичная публикация результатов EVOLVE представляет и "биохимический" эффект терапии в качестве суррогатного исхода. Уровень паратгормона от медианы 692 пг/мл снизился чуть более чем наполовину в течение первого года, но из-за постепенного снижения уровня ПТГ также и в группе плацебо (примерно на 30% – вероятно, из-за возросшего внимания к пациентам) различие в снижении ПТГ между группами ко второму году не превышало 40%. Возможно, по той же причине первоначальное снижение уровня фосфатов на 15% в группе цинакалцета через полтора года не отличалось от такового в группе плацебо. После первоначального снижения кальция к медиане 2,2 ммоль/л (от исходного уровня 2,45 ммоль/л) уровень кальция вернулся к медиане 2,35 ммоль/л через полтора года, а в группе плацебо не менялся на протяжении исследования.

Возможно, из-за сложности восприятия еще один анализ результатов EVOLVE авторами перенесен в приложение к первичной публикации, а читателями мало замечен – *inverse probability of censoring-weighted analysis* (IPCWA) – анализ с учетом обратной вероятности взвешенного цензурирования, который может иметь значения для целей данного обзора. Основаниями для прекращения терапии в исследовании была трансплантация почки, паратиреоидэктомия и переход на коммерчески доступный цинакалцет. Понятно, что не все пациенты исходной группы имели равные шансы на такие исходы в силу своего возраста, исходного уровня ПТГ (вероятно, связанного с уровнем автономности аденомы железы) и других факторов. Каждому пациенту присваивается весовой коэффициент, обратно зависящий от предсказанной вероятности прекращения терапии; последняя рассчитывается в отдельных анализах вероятной комплаентности пациентов в зависимости от исходных факторов. Если выделить пациентов с минимальными шансами на "мешающие" благоприятному исходу обстоятельствами (что и делает названный анализ), можно получить условную группу пациентов с наибольшей вероятностью на благоприятный исход и придать ей в общем анализе больший вес. IPCWA для EVOLVE дал статистически достоверное 10% снижение риска для каждого из оснований

цензурирования (АТП, ПТЭ, коммерческий цинакалцет), а при учете любого из этих оснований – 14% снижение риска достижения первичной конечной точки. Использование этого анализа приемлемо лишь в случае подтверждения одинакового прогноза для пациентов, прекративших терапию, и пациентов, продолжавших лечение; такого подтверждения в публикациях EVOLVE не представлено [61].

В заключении к первичной публикации результатов авторы, признавая "неопределенный" результат исследования, подчеркивают, что оно имело сильные стороны (включая различные географические регионы проведения и реальную практику сопутствующего лечения, длительный срок проведения с очень низким уровнем потери пациентов из наблюдения и отдельную регистрацию сердечно-сосудистых событий), но обладало и определенными ограничениями: статистическая мощность была снижена в результате более низкой в сравнении с ожиданиями частотой событий (что потребовало продления исследования), до 20% пациентов из плацебо-группы перешли на коммерческий цинакалцет, произошел дисбаланс в рандомизации по возрасту (группа цинакалцета была в среднем старше на 1 год).

Означает ли это, что помимо информации о минимальном и статистически пограничном влиянии на риски твердых исходов мы не сможем вынести из этого крупнейшего исследования никаких выводов? Безусловно – нет.

Уже в приложении к первичной публикации можно рассмотреть определенные условия, в которых эффект терапии был, возможно, лучшим.

При непредусмотренном первичным протоколом разделении на подгруппы по исходному уровню ПТГ оценки рисков оказываются различными: при ПТГ менее 900 пг/мл (64% популяции) имеется тенденция к снижению риска достижения первичной конечной точки (хотя она и не достигает статистической значимости), при ПТГ выше 900 пг/мл такая тенденция отсутствует. Аналогична ситуация со сроком диализа: статистически пограничная тенденция к снижению рисков наблюдалась при сроках лечения диализом менее двух лет. Сочетание этих двух факторов, возможно, указывает, что положительный эффект достигался при относительно ранних стадиях гиперплазии паращитовидных желез, когда на них сохраняется достаточное количество рецепторов к кальцию (а также – к витамину D). Железа, достигшая стадии высокой автономности, перестает быть чувствительной к влияниям, реализуемым через рецепторы к кальцию и к витамину D.

Выделенная *post hoc* группа пациентов, получавших на старте

исследования препараты витамина D (59% популяции), также имела пограничное снижение риска достижения первичной конечной точки (0,89; 95% ДИ 0,79÷1,00).

Еще одно *post hoc* разделение по возрасту позволило выделить группу, для которой риски при терапии цинакалцетом были достоверно ниже (0,74; 95% ДИ 0,63÷0,86) – пациенты старше 65 лет (26% популяции). Пациенты моложе 65 лет не демонстрировали ни малейшей тенденции к улучшению выживаемости (0,99; 95% ДИ 0,88÷1,11).

Результаты подобных разделений пациентов на группы после проведения исследования (*post hoc*) не считаются доказательными, поскольку подвержены риску предвзятости (смещения): причинно-следственная связь не может быть установлена; не исключено, что оба явления, между которыми установлена связь, отражают какой-то иной (иные) фактор, являющийся причиной для обоих.

### Пациенты старше и моложе 65 лет

Анализу причин различия в эффекте цинакалцета в разных возрастных группах была посвящена отдельная публикация [49]. Старшие пациенты ожидаемо в большей степени были отягощены сердечно-сосудистой патологией на старте исследования, и одним из объяснений могла бы быть низкая исходная частота сердечно-сосудистых событий у молодых, но отчетливое снижение рисков в старшей группе при полном отсутствии снижения рисков в более молодой группе делает такое предположение маловероятным. В дополнение к сравнению рисков достижения составной точки, представленной в первичной публикации, приведены сравнения рисков по её компонентам, по большинству из которых отмечено снижение рисков у старших пациентов, но ни по одному – у пациентов моложе 65 лет (Таблица 1).

Когда данные были цензурированы по коинтервенциям, снижающим уровень ПТГ (трансплантация почки, ПТЭ и начало приема коммерческого

Таблица 1

Различия в эффекте цинакалцета на снижение рисков в старшей и более молодой группе

Конечные точки исследования	относительный риск в группе цинакалцета в сравнении с плацебо; 95% доверительный интервал	
	моложе 65 лет	старше 65 лет
Первичная составная точка	0,99; 0,88÷1,11	<b>0,74</b> ; 0,63÷0,86
Смерть от любой причины	1,01; 0,88÷1,16	<b>0,73</b> ; 0,62÷0,86
Инфаркт миокарда	1,20; 0,92÷1,57	<b>0,60</b> ; 0,43÷0,85
Нестабильная стенокардия	0,66; 0,43÷1,03	1,19; 0,62÷2,29
Сердечная недостаточность	0,82; 0,64÷1,03	0,76; 0,56÷1,05
Болезни периферических сосудов	0,99; 0,76÷1,28	<b>0,69</b> ; 0,49÷0,96

**Полужирным** шрифтом выделены риски, значимо отличающиеся от 1  
Таблица составлена по информации из публикации Parfrey P.S. et al. [49]

цинакалцета), соотношение эффекта цинакалцета на достижение первичной точки у пожилых и более молодых пациентов не изменилось. При этом следует отметить частота ко-интервенций, снижающих уровень ПТГ, в группе плацебо была несравненно чаще в молодых: ПТЭ 5,5 в год и 1,7 в год; АТП – 7,1 в год и 2,0 в год. Это могло изменять соотношение рисков.

Исходами, связанными с прогрессированием ВГПТ, в EVOLVE определены время до ПТЭ и время до развития тяжелого рефрактерного ВГПТ, определяемого по первому из трёх событий: (1) ПТГ > 1000 пг/мл при уровне кальция выше 2,6 ммоль/л в двух определениях или (2) в одном определении, но с назначением коммерческого цинакалцета (в пределах 2 месяцев) или (3) ПТЭ.

У пациентов старшего возраста редко проводились ПТЭ, возможно поэтому эффект цинакалцета на снижение частоты ПТЭ был замечен только в младшей группе, но при анализе времени до развития тяжелого рефрактерного ВГПТ цинакалцет был одинаково эффективен в старшей и младшей группах: 0,46; 95%ДИ 0,31÷0,69) и (0,43; 95%ДИ 0,36÷0,51).

У пожилых длительность терапии была короче (медианы 16 [10-90% 2-49] и 23 [2-52] месяца, а доза – ниже (медианы 46 [26-109] и 58 [29-136] мг/сутки, при том, что абсолютное снижение ПТГ было похожим в двух группах).

Различия в эффектах цинакалцета у пожилых и молодых могла быть обусловлена различной *подверженностью негативным эффектам* вторичного гиперпаратиреоза в различных возрастных группах. Эффект изменения минерального метаболизма, вызванный цинакалцетом, на кальцификацию интимы и меди артерий может быть снижен у молодых [58], поскольку исходная кальцификация, а также факторы, способствующие её прогрессированию (возраст и диабет), у них менее выражены. Соответственно, *подверженность позитивному эффекту* цинакалцета у молодых может быть ниже. Кроме того, существует связь между деминерализацией кости и кальцификацией сосудов; оба процесса более выражены у пожилых [41], что также может объяснять различия в эффекте цинакалцета. В культуре человеческих сосудистых гладкомышечных клеток кальцимитетик повышал экспрессию кальций-чувствительных рецепторов и подавлял минерализацию [29].

Таким образом, весьма вероятно, что данные анализа отражают истинное различие в эффекте цинакалцета у пожилых и молодых, а не смещение рисков в результате естественных ограничений дизайна исследования или статистических артефактов. Частота побочных

специфических эффектов (тошнота, рвота, гипокальциемия) – оказалась одинаковой в обеих возрастных группах.

### Эффект цинакалцета на атеросклеротические и не-атеросклеротические сердечно-сосудистые события (АСС и не-АСС)

Помимо возрастных аспектов еще одной попыткой найти эффективные (с позиции твердых пациент-ориентированных исходов) точки воздействия цинакалцета был анализ его влияния на частоту АСС и не-АСС [64]. При летальности в 19,3% в США 42% смертей были отнесены к сердечно-сосудистым [62]. При этом внезапная смерть зафиксирована в 27% случаев, а инфаркт миокарда – только в 5%. С патогенетической точки зрения вклад атеросклероза в возрастающее бремя сердечно-сосудистой патологии среди пациентов с ХБП неясен, а важными являются другие процессы – миокардиальный фиброз и сосудистая кальцификация, что подтверждается и результатами оценки эффекта гиполипидемической терапии у пациентов на диализе [63]. Поскольку лишь в скорректированном на исходные характеристики пациентов анализе в EVOLVE удалось показать 12%-ное снижение риска, авторы предположили, что статистическая мощность исследования оказалась недостаточной из-за того, что в конечных точках были объединены АСС и не-АСС. В EVOLVE для разделения сердечно-сосудистых событий на атеросклеротические и не-атеросклеротические использована классификация, разработанная для исследования SHARP (оценивавшее эффекты гиполипидемической терапии у пациентов с ХБП [12] (Таблица 2).

В скорректированном на более чем 20 факторов регрессионном анализе времени до первого фатального или нефатального сердечно-сосудистого события терапия цинакалцетом была связана с частотой данных событий на 10% меньшей, чем в группе плацебо (95% ДИ 0÷19%); аналогичный анализ в отношении сердечно-сосудистой смерти дал

Таблица 2

Разделение сердечно-сосудистых событий на атеросклеротические и не-атеросклеротические

атеросклеротические сердечно-сосудистые события	не-атеросклеротические сердечно-сосудистые события
инфаркт миокарда	сердечная недостаточность
ишемический инсульт	геморрагический инсульт
госпитализация из-за нестабильной стенокардии	фатальная эмболия легочной артерии
периферические сосудистые события	внезапная смерть
смерть при сосудистом вмешательстве	сердечно-сосудистая смерть по неизвестной причине
другие фатальные сердечно-сосудистые события	другие фатальные сердечно-сосудистые события
Таблица составлена по информации из публикации Wheeler D.C. et al. [64]	

номинально статистически значимое снижение риска на 16% (95%ДИ 2÷28%)<sup>iii</sup>. В нескорректированном (ПТ) анализе терапия цинакалцетом была связана со статистически пограничным снижением частоты не-АСС ( $p=0,062$ ), тогда как различия в частоте АСС не было ( $p=0,411$ ).

Риск не-АСС был ниже на 16% (95%ДИ 4÷26%), а снижение риска АСС не достигла статистической значимости – 12% (95%ДИ -1÷ +24%).

Таким образом, результат, по заключению авторов, остался неопределенным, но указывал на вероятность большей относительной выгоды от терапии цинакалцетом в отношении не-атеросклеротических событий. В качестве дополнительного аргумента в пользу большей значимости не-АСС для диализных пациентов авторы приводят результаты исследования SHARP, продемонстрировавшего снижение эффекта гиполипидемической терапии (направленной против АСС) в подгруппах по мере снижения функции почек с полным нивелированием эффекта у диализных пациентов [12]. Некоторая неопределенность ряда заключений EVOLVE может быть связана не только со значительным выбытием и перетоком пациентов в другой статус (с учетом понижающих ПТГ ко-интервенций), но и смещением "классических" атеросклеротических (для общей популяции) событий в сторону не-атеросклеротических механизмов. В опубликованном анализе акцент сделан на не-связанных с процессом лечения диализом факторах (учтены преимущественно исходные характеристики); возможно, учет и коррекция ряда показателей (в первую очередь, МКН-ХБП) позволит выделить пациентов с лучшими шансами на успех терапии цинакалцетом или определить ко-интервенции, эти шансы повышающие уже в ходе терапии.

### Течение вторичного гиперпаратиреоза у пациентов на диализе и эффекты цинакалцета

Отчасти этой задаче посвящен еще один анализ, дающий оценку течения ВГПТ в группах EVOLVE [48]. В отношении течения ВГПТ были избраны три исхода – (1) ПТЭ, (2) тяжелый рефрактерный (unremitting) ГПТ, (3) начало приема коммерческого цинакалцета (последнее относилось, в основном, к группе плацебо), хотя это и было отклонением от протокола. В протоколе не было определено

<sup>iii</sup> обозначая статистическую значимость "номинальной" авторы EVOLVE в настоящей и других публикациях подчёркивают, что принципы доказательной медицины не позволяют приводить результаты анализа, скорректированного на исходные и другие параметры, в качестве доказательства, если первичные результаты рандомизированного испытания не дали определенных результатов; в таких случаях результаты анализа рассматривают как "генерирующие новые гипотезы" для проверки в последующих специально спланированных исследованиях.

ни биохимических, ни клинических критериев для проведения ПТЭ. В ходе исследования стало ясно, что основания для решения о ПТЭ широко варьируют по центрам, странам и среди лечащих врачей (в группе плацебо шансы на ПТЭ для пациентов в России были в 2,2 раза, а в Канаде – в 3,7 раза выше, чем в США, несмотря на близкие исходные уровни ПТГ). Это явилось основанием для определения составной конечной точки, нивелирующей эти различия – тяжелого рефрактерного ГПТ (который также называют третичным или [неподавляемым] – nonsuppressible). Эта конечная точка исследования в соответствии с рекомендациями KDIGO [32] (2009) определена как достижение первого из трех событий:

- ПТГ > 1000 пг/мл с уровнем общего кальция сыворотки выше 2,6 ммоль/л в двух последовательных тестах;
- ПТГ > 1000 пг/мл с уровнем общего кальция сыворотки выше 2,6 ммоль/л в одном определении с назначением коммерческого цинакалцета в течение 2 месяцев;
- паратиреоидэктомия.

Данная публикация результатов EVOLVE описывает две различные истории: (1) практику применения цинакалцета по установленному протоколу и в условиях неограниченного доступа к препарату в популяции и (2) историю естественного течения ВГПТ в сопоставимой популяции, цинакалцет для которой был доступен только в случае выхода из исследования для получения коммерческого цинакалцета.

Средняя длительность наблюдения в группе цинакалцета составила 21,2 месяца, в группе плацебо – 17,5 месяцев. Медиана дозы цинакалцета (диапазон 10÷90%) составила в EVOLVE 55 (28÷130) мг, 38% пациентов достигли максимальной дозы в 180 мг/сутки (титрование дозы по протоколу шло в попытке достичь уровня ПТГ ниже 300 пг/мл, если ранее титрование не останавливали побочные эффекты). Целевым уровнем ПТГ в настоящее время не является диапазон 150÷300 пг/мл, каким он был установлен в протоколе в 2006 году в соответствии с действовавшими в то время рекомендациями K/DOQI [44] (2003). В рекомендациях KDIGO [32] 2009 целевым уровнем определен диапазон в 2÷9 верхних границ нормы (130-585 пг/мл), этот уровень повторён в частичном обновлении рекомендаций 2017 года. Поэтому с позиций сегодняшнего дня нам несколько затруднительно оценивать результативность EVOLVE с точки зрения возможности достижения изменившегося целевого диапазона ПТГ. Не исключено, что следование более мягким целевым диапазонам ПТГ и общего кальция привело бы к меньшей частоте побочных эффектов (гошнота и гипокальциемия), вынудившим 16% пациентов прекратить прием препарата. Неясным остается и значение гипокальциемии, вызванной цинакалцетом, с точки зрения рисков фатальных аритмий; известно, что гипокальциемия вне терапии кальцимиметиками связана с такими

рисками. В большом наблюдательном исследовании из Тайваня изолированная гипокальциемия (<2,1 ммоль/л) повышала риск смерти у пациентов на гемодиализе на 38%, в сочетании с ПТГ выше 300 пг/мл – на 46%, а в сочетании с ПТГ ниже 150 пг/мл – на 77% [39]. Аналогичные данные получены в том же регистре в отношении пациентов на перитонеальном диализе [40]. Непонятным остается другое: несмотря на то, что гипокальциемия и другие дозозависимые осложнения были серьёзным ограничением для применения цинакалцета, а рекомендации KDIGO 2009 года целевым уровнем ПТГ определяли 2÷9 верхних границ нормы (150÷600 пг/мл), сопредседатели и члены рабочей группы KDIGO (СКД-MBD), являясь соавторами РКИ по оценке эффективности нового кальцимитетика этелькалцетида (проведенных в 2013-2016 годах) [17, 16], вновь определили целевым уровнем ПТГ 100(!)-300 пг/мл.

Терапией препаратами витамина D (в среднем – эквивалентной 17 мкг/неделю парикальцитола дозе) были охвачены более половины пациентов, и эта доля в ходе исследования лишь незначительно снизилась

на фоне терапии цинакалцетом (Таблица 3) и незначительно увеличилась в плацебо. Почти 90% пациентов принимали ФСП, более половины – кальций-содержащие, причем доля последних в группе цинакалцета в ходе исследования увеличилась. Аналогичная картина наблюдалась и в более поздних двух параллельных исследованиях с этелькалцетидом (2017) [17].

Таблица 4

#### Исходы, характеризующие прогрессирование ГПТ в группах цинакалцета и плацебо и связанные с ним факторы

исходы, характеризующие ГПТ	значимые параметры в скорректированной модели множественной регрессии	относительные риски трёх исходов в группах	
		цинакалцет	плацебо
ПТЭ	возраст (на +1 год)	0,97 (0,96÷0,98)	0,99 (0,98÷1,00)
	ССП в анамнезе		0,5 (0,4÷0,8)
	использовали Са-ФСП		1,36 (1,05÷1,75)
	общий Са (на +0,25 ммоль/л)	2,79 (2,23÷3,49)	2,10 (1,78÷2,47)
	фосфаты (на +0,3 ммоль/л)		1,13 (1,05÷1,22)
	ПТГ (на +100 пг/мл)	1,10 (1,08÷1,12)	1,07 (1,06÷1,08)
переход на коммерческий цинакалцет (вне исследования)	использовали Са-ФСП		0,67 (0,55÷0,83)
	СН в анамнезе	1,48 (1,09÷2,00)	
	диагн. АД (на +10 ммHg)	1,11 (1,01÷1,21)	
	общий Са (на +0,25 ммоль/л)	1,52 (1,25÷1,86)	1,68 (1,45÷1,96)
	ПТГ (на +100 пг/мл)	1,03 (1,02÷1,05)	
тяжелый рефрактерный ГПТ	возраст (на +1 год)	0,99 (0,98÷1,00)	
	ПТЭ в анамнезе		1,65 (0,44÷0,96)
	общий Са (на +0,25 ммоль/л)	3,20 (2,71÷3,79)	4,31 (3,75÷4,94)
	фосфаты (на +0,3 ммоль/л)	1,16 (1,05÷1,29)	1,15 (1,08÷1,22)
	ПТГ (на +100 пг/мл)	1,10 (1,08÷1,11)	1,08 (1,07÷1,09)
	диагн. АД (на 10 ммHg)	1,14 (1,04÷1,25)	

Таблица составлена по информации из публикации Parfrey P.S. et al. [48]

#### Интервенции в отношении ГПТ в EVOLVE

		цинакалцет (n=1948)	плацебо (n=1935)
прекратили прием		1300 (67%)	1360 (71%)
по протокольным причинам	Всего	738	619
	АТП	260	230
	ПТЭ	47	148
	низкий ПТГ	101	8
	Са<1,88 ммоль/л	22	2
	побочные реакции	308 (16%)	229
не по протоколу (решение пациента, администратора, потеря контакта)		562	746
Доля пациентов на D – исходно 58%, (эквивалентная доза парикальцитола, исходная – 17±14 мкг/неделю)	1-ый год	55% (15±17 мкг)	65% (19±16 мкг)
	2-ой год	52 (16±16 мкг)	66% (20±21 мкг)
Доля Са-содержащих ФСП (от исходной доли 53%)	1-ый год	60%	51%
	2-ой год	58%	49%
ПТЭ		140 (7%)	278 (14%)

Таблица составлена по информации из публикации Parfrey P.S. et al. [48]

Паратиреоидэктомия перенесли 7% пациентов из группы цинакалцета и 14% из группы плацебо. Частота ПТЭ по странам различалась втрое; в российской группе была самой высокой: 9,3% в год в подгруппе плацебо и 4% в год в подгруппе цинакалцета (чуть ниже – в Австралии). Возможные причины и последствия этого не проанализированы в публикации, но именно в этих двух странах в *первичном анализе по протоколу* отмечалась наиболее выраженная тенденция к снижению рисков достижения первичной конечной точки в результате терапии цинакалцетом в сравнении с США (а в Австралии снижение риска на 35% и вовсе достигло статистической значимости) [20]. Возможно, к лучшим результатам терапии в ПТГ анализе эту группу пациентов привела именно адекватная доля ПТЭ (в сравнении с США, где частота ПТЭ была наименьшей). *Таблица 4* представляет начальные характеристики пациентов, связанные с исходами, характеризующими ускоренное прогрессирование ГПТ в ходе исследования.

Исходы лечения в группе плацебо можно рассматривать как описание естественного прогрессирования ВГПТ (с оговоркой на то, что часть пациентов – 23% – вышла из этой группы, получая коммерческий цинакалцет). Большая скорость прогрессирования связана была с более высокой исходной гиперкальциемией и фосфатемией. Публикация рисует также "фенотип" пациента, признаваемого в исследовании как дошедшего до тяжёлого рефрактерного гиперпаратиреоза: паратгормон – 1500 пг/мл, общий кальций – 2,6 ммоль/л, фосфаты – 2,0 ммоль/л на фоне терапии препаратами витамина D (69% пациентов), ФСП (90%), в том числе, кальций-содержащими (49%). В результате терапии цинакалцетом риски развития тяжёлого рефрактерного ГПТ при исходном уровне ПТГ 300÷600 пг/мл снижались в три раза, при исходном ПТГ 600÷900 пг/мл – вдвое.

### Эффект терапии цинакалцетом на частоту переломов

Переломы костей – один из клинически значимых исходов у диализных пациентов. Первичный ПТГ анализ не подтвердил статистическую значимость 11% снижения риска переломов в группе цинакалцета в сравнении с плацебо [43]. С учетом сложившегося при рандомизации дисбаланса не в пользу группы цинакалцета в отношении возраста (55 и 54 лет) и доли женщин (42 и 40%) выполнен множественный регрессионный анализ, в котором достоверное снижение риска переломов достигнуто только при дополнительном включении фактора, учитывающего множественность переломов у одного пациента: ОР=0,83 (95% ДИ 0,72÷0,98). Близкие оценки рисков были получены в заранее запланированном LCA – анализе частоты переломов только в период, ограниченный временем проведения терапии + 6 месяцами после прекращения терапии:

ОР=0,72 (95% ДИ – 0,58÷0,90). При разделении пациентов на возрастные группы по границе 65 лет только старшие пациенты демонстрировали снижение частоты переломов при терапии цинакалцетом: ОР 0,60 (95% ДИ 0,41÷0,88 в LCA), но не более молодые пациенты, хотя именно у них эффект цинакалцета на торможение прогрессирования ГПТ был более выраженным [48]. Интересно, что при анализе по подгруппам эффект цинакалцета на частоту переломов проявлялся у пациентов, лечившихся ФСП (-31% риска), причем в наибольшей степени – среди получавших кальций-содержащие ФСП (-45% риска); эффект взаимодействия между факторами терапии цинакалцетом и приемом Са-ФСП в модели регрессии был значим ( $p=0,009$ ). В этой связи представляется существенным, что риски переломов снижались у пациентов, получавших диализ с уровнем кальция в диализате 1,5 ммоль/л (-45% риска), но не среди пациентов на уровне кальция диализата менее 1,5 ммоль/л. При множественном регрессионном анализе частота переломов была связана с исходной кальциемией (+17% на каждые 0,25 ммоль/л кальция,  $p=0,008$ ), но не была связана с исходным уровнем ПТГ, в том числе и в анализе, цензурированном по понижающим ПТГ вмешательствам (АТП, ПТЭ, коммерческий цинакалцет) – см. дополнительные файлы к публикации [43]. При этом в публикации не представлены уровни ПТГ, при которых происходили переломы, а по протоколу лечение цинакалцетом могло начаться при ПТГ чуть выше 300 пг/мл. Это сочетание фактов наводит на мысль, что переломы могли быть связаны с наличием у пациента смешанной остеодистрофии, чему не противоречат результаты исследования BONFIDE [14] (продемонстрировавшего возможность существования низкообменной остеодистрофии при относительно высоких уровнях ПТГ) – с учетом повсеместной практики пользования лабораторными наборами второго поколения. Известно, что наборы второго поколения (выявляющие как полную молекулу ПТГ 1-84, так и фрагмент ПТГ 7-84) завышают на неопределенную и зависимую от самого уровня ПТГ долю; эта доля зависит и от применения цинакалцета [33], что в условиях старта терапии при уровнях ПТГ в середине целевого диапазона не исключают избыточного подавления функции парацитовидных желез.

### Кальцификаксис и терапия цинакалцетом

Еще одним клинически важным, хотя и редким исходом, проанализированном в EVOLVE, была частота развития кальцифицирующей уремической артериолопатии (Calcific Uremic Arteriolopathy – CUA) – кальцификаксиса [25]. У пациентов, рандомизированных в группу цинакалцета, реже развивалась кальцификаксиса (ОР=0,31; 95% ДИ 0,13÷0,79;  $p=0,014$ ): кумулятивно в 0,5% случаев против 1,1% к концу 4-ого года исследования. В скорректированном на начальные

характеристики пациентов анализе терапия цинакалцетом снижала риски развития CUA в 4 раза, мужской пол увеличивал риски втрое, каждый следующий кг/м<sup>2</sup> ИМТ – на 9%, каждые 10 мм Hg диастолического АД – в полтора раза, дислипидемия – вдвое, ПТЭ в анамнезе – в 6 раз. Вероятно, первый и последний факторы отражают значение ГПТ для развития CUA. Следует отметить, что в EVOLVE отобраны пациенты с ПТГ > 300 нг/мл, а 37% пациентов представляют США; при этом в европейском регистре (N=253) медиана ПТГ составила 147 нг/мл (ИР 72÷276) и только у 6% ПТГ была выше 600 нг/мл [18]. Возможным фактором, способствующим развитию CUA, является полиморфизм генов, кодирующих синтез рецепторов к витамину D и к FGF-23 [56].

В EVOLVE из модели в ходе пошагового исключения незначимых факторов были удалены сердечная недостаточность и сахарный диабет, а терапия варфарином, витамином D, заболевания периферических артерий не были изначально включены в модель как незначимые факторы в однофакторном анализе.

В крупном эпидемиологическом исследовании CUA в большой диализной сети, собравшей 1030 случаев развития кальцифилаксии, получена аналогичная EVOLVE частота – 3,5 случая на 1000 пациенто-лет [45]. Применение варфарина было связано со втрое большим риском CUA; среди многочисленных иных исследованных факторов значимыми оказались диабет (ОР=2,16), более высокий ИМТ (+38% риска на каждые +5 кг/м<sup>2</sup>), гиперкальциемия (+33% риска на +0,25 ммоль/л), гиперфосфатемия (+11% риска на 0,3 ммоль/л), уровень ПТГ (+12% риска на +100 нг/мл), а также терапия нутриционным витамином D (ОР=2,11) и (?) терапия цинакалцетом (ОР=2,12). Возможно, терапия цинакалцетом просто отражает выраженность ГПТ, а не является фактором, способствующим развитию CUA, но ретроспективный дизайн исследования не позволяет доказательно сделать вывод об этой альтернативе.

Таким образом, EVOLVE, имея преимущество в дизайне исследования (РКИ) перед регистровыми исследованиями, в отношении CUA было ограничено самым набором пациентов с ВГПТ, которые составляют меньшинство среди пациентов с CUA.

#### Склонность к кальцификации: предикторы и последствия в EVOLVE

Кальцифилаксия – крайний по остроте течения процесс кальцификации артериол. Постепенную, но несущую в себе не меньшие риски, кальцификацию сосудов относят к важнейшим факторам риска прогрессирования сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ХБП как до [27], так и на диализе [67]. Собранные в ходе исследования EVOLVE образцы крови были исследованы по недавно разработанной методике оценки склонности к кальцификации [51]. Тест оценивает способность сыворотки крови

ингибировать кальцификацию в перенасыщенном растворе кальция и фосфатов. Немедленное формирование так называемых первичных кальципротеиновых частиц (КПЧ) сменяется постепенным образованием вторичных КПЧ за время, которое зависит от содержания в крови ингибиторов кальцификации, в том числе, фетуина-А и альбумина, а также фосфатов, пирофосфатов, магния и других). Результатом измерения является  $T_{50}$  – время до половины максимального перехода КПЧ. Медиана  $T_{50}$  составила 212 (10÷90% диапазон 109-328) минут, меньшие значения соответствовали ускоренной кальцификации. Большие значения  $T_{50}$  (по квинтилям) были связаны с меньшим содержанием маркеров костной резорбции (ПТГ, N-телопептид, фосфаты) и большим содержанием маркеров неоостеогенеза (щелочная фосфатаза и ее костная фракция, 1,25-витамин-D<sub>3</sub>). В модели множественной регрессии склонность к кальцификации (меньшее  $T_{50}$ ) было связано с возрастом, мужским полом, низкими уровнями альбумина, бикарбоната, креатинина, холестерина ЛПВП, триглицеридов и 1,25-витамин-D<sub>3</sub> и высокими уровнями мочевины и фосфатов (но не с уровнями ПТГ, ЩФ, FGF-23). Влияние уровня фосфатов было в 5-10 раз более выраженным (по отношению к 1 стандартному отклонению параметра), чем у других показателей: больший на 0,48 ммоль/л уровень фосфатов был связан с большим на 45 минут  $T_{50}$ . Примечательно, что  $T_{50}$  не зависело от традиционных факторов риска сердечно-сосудистой патологии.

Большее на 1 стандартное отклонение  $T_{50}$  было связано с большим на 10-22% рисками достижения первичной конечной точки, других сердечно-сосудистых событий и риском смерти от любой причины, а рост рисков развития инфаркта миокарда составил 38% [50]. Поскольку склонность к кальцификации оценивалась только на старте исследования, влияние на неё терапии цинакалцетом не могло быть оценено. На старте EVOLVE 11% пациентов имели мерцательную аритмию (вероятно, в соответствии со стандартами того времени получая варфарин) [21], что могло иметь значение для прогрессирования сосудистой кальцификации.

#### Уровень кальция в диализирующем растворе и сердечно-сосудистые события

В наблюдательных исследованиях гиперкальциемия связывают с развитием сердечно-сосудистых событий (ССС) и смерти [24], эту связь объясняют негативными гемодинамическими эффектами и снижением эластичности стенки артерии в результате кальцификации сосудов. В РКИ *Ok et al.* [46] (2016) показано, что снижение уровня кальция в диализирующем растворе (CaD) уменьшает риски сосудистой кальцификации. В EVOLVE почти половина пациентов были набраны в Северной Америке, где

три четверти пациентов используют диализирующий раствор с кальцием 1,25 ммоль/л (и пятая часть – ниже 1,25 ммоль/л) – в отличие от Европы, где по 45% пациентов лечатся при уровне кальция в диализирующем растворе 1,25 и 1,5 ммоль/л, и России, где в период проведения EVOLVE две трети пациентов получали диализирующий раствор с кальцием в 1,75 ммоль/л. Таким образом, некоторые эффекты в исследовании могли быть связаны как с действительным влиянием изучаемых факторов, так и с различием популяции и диализной практики в разных странах [54]. Несмотря на существенное снижение кальциемии в ходе исследования, только минимальная часть центров изменила CaD. Несколько исследований продемонстрировали связь интрадиализного снижения кальциемии и низкого CaD с удлинением интервала QT на ЭКГ, являющимся маркером риска аритмий, в том числе фатальных (внезапная смерть) [10]. Тем не менее, в EVOLVE влияние CaD и градиента концентраций кальция (сыворотка крови-диализат) только в нескорректированном анализе были связаны с рисками достижения первичной конечной точки: +39% риска на каждое увеличение градиента на 0,5 ммоль/л; +27% риска при CaD < 1,25 ммоль/л и -25% риска при CaD > 1,25 ммоль/л (в сравнении с CaD = 1,25 ммоль/л). На 29% снижало риски внезапной смерти использование CaD > 1,25 ммоль/л. Однако в скорректированном на исходные характеристики пациентов анализе (а также дополнительно – на лечебную группу в исследовании) все риски полностью нивелировались. Авторы делают вывод о том, что уровни CaD и градиента уровней кальция сыворотка крови-диализат не модифицировали эффект цинакалцета на избранные исходы лечения, и не получено свидетельств тому, что индуцируемая цинакалцетом гипокальциемия связана с рисками учащения аритмий, в том числе, фатальных. В то же время, в проведенном анализе модели скорректированы только на исходные параметры, и изменения в уровнях CaD, дозах аналогов витамина D и Ca-содержащих ФСП не учтены. Возможность выявления взаимодействия факторов (CaD-рандомизация в лечебную группу) снижена существенной частотой "ко-интервенций", снижавших выраженность ГПТ (ПТЭ, АТП, коммерческий цинакалцет) на протяжении продолжительного исследования. В ходе исследования проводился расчет скорректированного QT интервала, но анализ результатов с учетом этой информации пока не представлен в публикациях. В целом, нельзя исключить, что вероятный положительный эффект от коррекции ГПТ (в широком смысле) на твердые пациент-ориентированные исходы в исследовании EVOLVE оказался обесценен ростом рисков, связанных с гипокальциемией. Во вторичных анализах результатов по определению нельзя ни подтвердить, ни опровергнуть этого предположения. В то же время, простота и доступность мер коррекции

гипокальциемии (применение Ca-содержащих ФСП, препаратов витамина D и – в меньшей мере доступности – изменение CaD) делают ничем не оправданным готовность лечащих врачей мириться с индуцированной кальциемиметиками гипокальциемией – тем более, что применение указанных мер синергично кальциемиметикам в достижении целевых диапазонов параметров МКН-ХБП.

### Эффект цинакалцета на сердечно-сосудистые исходы и уровни FGF-23

Важным в серии вторичных анализов результатов EVOLVE представляется оценка влияния цинакалцета на ССС в зависимости от динамики уровней FGF-23 в ходе терапии. До конца не определенная роль этого гормона на поздних стадиях ХБП детально обсуждается [60], в частности, в серии российских работ [4,5] и в недавнем обзоре [3]. В ходе исследования EVOLVE у 77% рандомизированных пациентов FGF-23 был измерен на старте и у 67% – также через 20 недель терапии [42]. В группе цинакалцета снижение FGF-23 на 30% и более происходило чаще, чем в группе плацебо (68% и 28%). В группе цинакалцета такое снижение FGF-23 было связано со снижением риска достижения первичной конечной точки исследования (0,82; 95% ДИ 0,69-0,98), сердечно-сосудистой летальности (0,66; 95% ДИ 0,50-0,87), внезапной смерти (0,57; 95% ДИ 0,37-0,86). В модели множественной регрессии исходная величина FGF-23 (медиана – 5555 пг/мл; 10÷90% диапазон 600-19 380 пг/мл) также была связана с риском достижения первичной конечной точки: +11% риска на каждое стандартное отклонение (по лог-шкале), но это влияние не модифицировалось терапией цинакалцетом: взаимодействие факторов [ $\log(\text{FGF23}) \times \text{лечебная группа}$ ] в множественной модели регрессии незначимо ( $p=0,75$ ), то есть, такая же зависимость наблюдалась и в группе плацебо. Интересно, что в группе плацебо произошедшее у 28% пациентов снижение FGF-23 на 30% и более не было связано с улучшением сердечно-сосудистых исходов лечения. Процент снижения FGF-23 в наибольшей степени коррелировал со снижением уровня фосфатов ( $r=0,519$ ;  $p<0,001$ ), в меньшей – со снижением уровня кальция ( $r=0,378$ ;  $p<0,001$ ), в еще более слабой степени – со снижением уровня ПТГ ( $r=0,214$ ;  $p<0,001$ ). Снижение FGF-23 не произошло в подгруппах, где к 20-ой неделе уровни кальциемии превышали 2,37 ммоль/л, фосфатемии – 1,78 ммоль/л.

Снижение FGF-23 (на 30% и более) было связано с меньшими рисками преимущественно неатеросклеротических СС событий (внезапная смерть: -43% риска, СН: -31% риска), что могло подтверждать прямой кардиотропный эффект, продемонстрированный в других исследованиях: гипертрофия кардиомиоцитов и активация сигнальных систем [37, 60]. Альтернативными механизмами могло быть

тормозящее влияние цинакалцета на сосудистую кальцификацию [55], в процессе которой участвует FGF-23, или на выраженность эндотелиальной дисфункции. Авторы не исключали и селекцию "здоровых" пациентов, если снижение FGF-23 отражало наличие неопределенного благоприятного фактора, который не мог быть (не был) учтен в исследовании.

Теоретически контроль эффекта терапии цинакалцетом на уровень FGF-23 мог бы служить критерием отбора на терапию в условиях ограниченных ресурсов, подобно тому, как FGF-23 предлагался на роль целевого параметра при оценке эффективности фосфат-снижающей терапии [36]. Пока обе концепции следует рассматривать как гипотезы, требующие подтверждения в специально спланированных исследованиях. Кроме того, FGF-23 не является доступным в настоящее время для рутинного определения в клинических и сетевых лабораториях. Сложность позитивного вмешательства в многочисленные связи МКН-ХБП демонстрирует и неожиданный эффект прямого подавления уровня FGF-23 моноклональными антителами в эксперименте, когда улучшение биохимических и костно-морфологических проявлений ГПТ сопровождалось усилением кальцификации сосудов и повышенной летальностью [59].

### Эффект цинакалцета и артериальное давление

Течение артериальной гипертензии, широко распространенной у диализных пациентов, улучшается при коррекции ВГПТ в результате ПТЭ [2, 6, 38]. В отношении аналогичного эффекта терапии цинакалцетом свидетельства были менее убедительны, возможно, из-за небольшого числа пациентов в исследованиях [6, 23]. Не удается подтвердить позитивное влияние терапии цинакалцетом на жесткость артерий (по скорости проведения пульсовой волны), являющейся патогенетической основой утяжеления артериальной гипертензии при ВГПТ [53]. В EVOLVE скорость проведения пульсовой волны не оценивалась, и суррогатным маркером жесткости артерий во вторичном анализе было избрано пульсовое давление [19]. Разделение пациентов по квинтилям исходного пульсового давления не модифицировало скорректированные риски достижения первичной конечной точки и составной сердечно-сосудистой точки, а также риски летальности. В сравнении с группой плацебо в группе цинакалцета продемонстрировано большее снижение АД к 20-ой неделе – статистически значимое, но клинически неощутимое – на 2,2 ммHg (систолическое) и на 1,3 ммHg (диастолическое). Впрочем, преддиализное АД обладает наименьшей предсказательной ценностью в сравнении с междиализным АД и результатами мониторинга АД [9, 57]. Такие данные в исследовании EVOLVE не собирались. Таким образом, авторам не удалось выявить зависимость эффекта цинакалцета от параметров артериального давления.

### Анализ изменений качества жизни в EVOLVE

Оценка качества жизни проводилась в EVOLVE при помощи инструмента EQ-5D. Как правило, подобные фармакологические исследования по оценке эффективности и безопасности не рассчитаны на подтверждение эффекта в отношении качества жизни. В первичном анализе в EVOLVE различий в динамике качества жизни не получено. В основном, снижение качества жизни было связано с анализируемыми событиями – компонентами конечных точек исследования. В скорректированном на многочисленные учтенные исходные параметры анализе рандомизация в группу цинакалцета была связана с меньшим на  $0,011 \pm 0,009$  балла снижением по шкале EQ-5D (при исходном значении  $0,75 \pm 0,25$  балла), что не достигало статистической значимости ( $p=0,189$ ). В сравнении с этой величиной снижение EQ-5D у пациентов, перенесших сердечно-сосудистое событие было значимым: инфаркт миокарда:  $-0,10$  ( $p<0,001$ ); заболевание периферических артерий:  $-0,20$  ( $p<0,001$ ); инсульт:  $-0,11$  ( $p=0,02$ ); переломы:  $-0,12$  ( $p<0,001$ ) – при оценках через 3 месяца после событий (в более ранние сроки снижение было более существенным). Оценка эффекта проведенной ПТЭ ( $+0,01$  балла) была недалеко от эффекта рандомизации в группу цинакалцета, но не достигла статистической значимости.

### Коэффициент выигрыша в парах (win ratio)

Обычный анализ "выживаемости" до составного (а не до единственного) исхода повышает статистическую мощность исследования, полнее оценивает эффект лечения, снимает вопрос о конкурирующих рисках, однако не позволяет присвоить разные уровни значимости компонентам составного исхода. Смысловой результат искажается, если оцениваемое воздействие приводит к значительному эффекту в отношении менее важного исхода и малому эффекту в отношении важнейшего исхода. Ряд методов организуют сравнение каждого случая из лечебной группы с каждым случаем из контрольной, подсчитывая доли выигравших и проигравших в парах, что определяется сначала по важнейшему событию, а затем по менее важным, если более важное в данной паре не наступало [52]. В EVOLVE такой подход был использован с двумя градациями исходов: смерть и нефатальные сердечно-сосудистые события [11]. В нескорректированном анализе шанс на выигрыш в парах для цинакалцета достоверно не превышал единицу: 1,09 (95% ДИ 0,97-1,21). Пациентов 65 лет и старше имели статистически значимый шанс на выигрыш – 1,28 (95% ДИ 1,04-1,52) в отличие от более молодых (что подтверждалось стратифицированным анализом по квинтилям, по пятилетним интервалам и в сопоставленных по возрасту парах). Таким образом, подход выигрыша в парах подтвердил

нейтральные результаты первичного анализа и позитивные результаты вторичного анализа в отношении пациентов 65 лет и старше.

### Оценка соотношения цена-эффективность терапии цинакалцетом

На материалах исследования EVOLVE проведена оценка соотношения цена-эффективность терапии цинакалцетом в моделях Маркова (раздельно для США и Европы). Увеличение цены лечения в первичном анализе (ПТ) составило \$115 876 за скорректированный на качество год жизни (QALY), при том, что порогом общественной готовности платить в США считается \$100 000. При использовании данных скорректированного на исходные параметры анализа EVOLVE цена QALY уменьшилась до \$79 562 и укладывается в указанный предел. Сомнения в обоснованности скорректированного анализа изложены выше [15]. Оценки соотношения цена-эффективность для европейской популяции пациентов EVOLVE ещё не опубликованы. В европейских оценках материалов исследований до EVOLVE показатель варьировал от €57 500/QALY (Испания) до €114 700/QALY (Швейцария) [31]. При оценке цены QALY на популяции японских пациентов она оказалась ниже порога общественной готовности платить (\$50 000 за дополнительный QALY) только для пациентов, которым невозможно провести ПТЭ; для остальных цена превышала порог в 7 раз [35].

### Заявление о позиции ERA-EDTA

В начале 2015 года Рабочая Группа по Минеральным и Костным Нарушениям при ХБП, учрежденная ERA-EDTA в январе 2013 года<sup>iv</sup>, подготовила заявление с изложением позиции ERA-EDTA и ERBP (Консультативного Совета Инициативы по наилучшей клинической практике в нефрологии) по вопросу терапии цинакалцетом на основе двух опубликованных мета-анализов [13, 47]. По данным 18 РКИ, включенных в анализ (7446 пациентов), цинакалцет не оказывал влияния на общую и сердечно-сосудистую летальность (ОР 0,97; 95% ДИ 0,89÷1,05 и 0,67; 95% ДИ 0,16÷2,87) – "высокого качества свидетельство". Достоверно снижая риск гиперкальциемии (на 77%), цинакалцет повышал риск гипокальциемии (в 7 раз), тошноты, рвоты (в 2 раза) и диареи (на 15%). Годовое лечение цинакалцетом 1000 пациентов, не снижая летальности, предотвращает 3 ПТЭ и вызывает гипокальциемию у 60 пациентов, а тошноту – у 150.

В заявлении отмечено, что по данным EVOLVE продолжительное использование цинакалцета снижает потребность в ПТЭ. Но поскольку понятие "потребность в ПТЭ" никогда не было дано

iv <http://www.era-edtaworkinggroups.org/en-US/group/ckd-mbd>

систематического определения, и она не была точно заранее определена в протоколе исследования, а также в условиях неопределенности клинических преимуществ *откладывания* ПТЭ, эти наблюдения следует интерпретировать с осторожностью. Ряд наблюдательных исследований (также, впрочем, подверженных рискам смещения оценок в результате неслучайного отбора) продемонстрировали преимущество в выживаемости после ПТЭ. Свежий обзор таких исследований (по середину 2016 года) представлен в обсуждении результатов оценки эффективности инвазивных вмешательств в российской популяции пациентов [7].

В качестве рекомендаций для будущих исследований авторы предложили провести рандомизированное сравнение ПТЭ с медикаментозной терапией (и плацебо), а также проверку гипотезы EVOLVE о положительном влиянии цинакалцета у пациентов старше 65 лет.

Рекомендации, сформулированные Рабочей Группой ERA-EDTA, звучат следующим образом:

1. Мы не рекомендуем рутинное использование терапии кальцимитетиками для улучшения выживаемости пациентов с ХБП5D и биохимическими проявлениями ГПТ (**1A**).
2. Не существует достаточно свидетельств, чтобы предпочесть ПТЭ, терапию цинакалцетом, стандартную терапию или их комбинации для контроля вторичного ГПТ у пациентов с ХБП5D.

В Великобритании негосударственный общественный орган National Institute for Health and Care Excellence (NICE), уполномоченный министерством здравоохранения выпускать национальные рекомендации с целью унификации доступности помощи и лечебной практики, в 2007 году выпустил и в 2013 году не нашел оснований изменить рекомендации по цинакалцету<sup>v</sup>. Цинакалцет не рекомендуется к рутинному использованию у диализных пациентов; цинакалцет рекомендуется к применению только при рефрактерном (к стандартной терапии) ВГПТ, когда ПТГ превышает 800 пг/мл, отсутствует гипокальциемия и паратиреоидэктомия противопоказана (или ее риски превышают возможные преимущества)<sup>vi</sup>. Более того, продолжать терапию можно лишь в случае, если достигнуто стойкое не менее чем на 30% снижение ПТГ за 4 месяца (включая период эскалации дозы).

### Выводы и перспективы

Хотя Рабочая Группа ERA-EDTA (равно как и NICE) называет негативные оценки терапии цинакалцетом свидетельствами высокого качества, нельзя не отметить, что во всех входящих в мета-анализ

v <https://www.nice.org.uk/guidance/ta117/resources/ta117-hyperparathyroidism-cinacalcet-appendix-a-decision-paper-presented-to-the-institutes-guidance-executive>

vi союз "и" выделен жирным шрифтом в оригинале

работах (в том числе, и в EVOLVE) присутствуют два очевидных ограничения.

1. Целевыми значениями ПТГ по протоколам является диапазон ниже 300 пг/мл, подчеркнутый из Рекомендаций K/DOQI 2003 года. Следует помнить, что в K/DOQI критерием для выбора целевого диапазона явилось исключение (снижение) риска развития/прогрессирования гиперпаратиреоидной *остеодистрофии*, но не *пациент-ориентированные* исходы. В то же время, в подавляющем большинстве эпидемиологических наблюдательных исследований риски смерти и сердечно-сосудистых событий начинали расти после превышения уровня ПТГ 600 пг/мл, а уровни ПТГ ниже 300 пг/мл часто ассоциировались с низкообменной остеодистрофией (см. Обоснование к целевым диапазонам в российских Национальных рекомендациях по МКН-ХБП, 2017). Целевым диапазоном ПТГ в Рекомендациях KDIGO 2009 и в их Обновлении 2017 назван уровень 2-9 кратного значения верхней границы нормы ( $\approx 150$ -600 пг/мл). Ни в одном из исследований, включенных в мета-анализ, подобных адекватных целей поставлено не было.
2. В протоколах исследований проигнорирован давно известный характер прогрессирования ВГПТ [26], для которого характерно первоначальная диффузная гиперплазия паращитовидных желез с последующим образованием всё менее чувствительных к системным воздействиям автономных узлов (в связи с утратой рецепторов к витамину D и к кальцию).

Первый из факторов мог приводить к необоснованному повышению дозы кальцимитетика с ростом рисков побочных эффектов, в первую очередь – к гипокальциемии, связанной с рисками опасных аритмий (отражением и предиктором чего является удлинение скорректированного интервала QT на ЭКГ) [10]. Эти риски вполне могли нивелировать потенциальный выигрыш от позитивного влияния коррекции ВГПТ на твёрдые исходы. Для достижения действующих целевых диапазонов достаточными могут оказаться дозы ниже минимально доступной в России (30 мг). Дозирование цинакалцета после каждого сеанса диализа (то есть, через день) в небольшом рандомизированном исследовании сравнили со стандартным режимом; подгруппа с умеренным ВГПТ демонстрировала эффективность такого режима [28].

Второй фактор помешал отобрать на терапию пациентов, имеющих лучшие шансы на достижение контроля над функцией гиперплазированных желез – то есть, без автономных аденом, на которые воздействовать фармакологическими препаратами практически невозможно. В небольшом исследовании количество выявленных на УЗИ увеличенных ПЩЖ ( $>0,5$  см<sup>2</sup>) более одной было связано со пятикратно увеличенным риском не достичь целевых значений ПТГ при терапии цинакалцетом

в скорректированном анализе (ОР=5,68; 95% ДИ 1,19-32,7,  $p=0,04$ ) [66]. В другом исследовании наличие желез с линейным размером более 11 мм на КТ в 9 раз снижало шанс на адекватный ответ на терапию цинакалцетом [30]. По данным скринингового исследования в Северо-Западном регионе России [8] через 5 лет диализа доля пациентов с ПТГ выше 585 пг/мл достигает 33%, и у трети из них выявляются железы размером более 0,5 см<sup>2</sup>.

Серия вторичных анализов результатов EVOLVE также помогает сформулировать гипотезы, открывающие возможность применения кальцимитетиков с лучшими результатами. Пациенты с исходными уровнями ПТГ ниже 900 пг/мл и сроком диализа менее двух лет демонстрировали тенденцию к улучшению исходов в результате терапии цинакалцетом (но эффекта терапии не было в подгруппе с ПТГ >900 пг/мл и большим сроком диализа) [20]; эти характеристики соответствуют большим шансам на отсутствие автономных аденом [8,66]. Улучшение исходов в результате терапии цинакалцетом произошло в подгруппе пациентов старше 65 лет (но не у более молодых) [49]. Лучшие результаты терапии достигнуты у пациентов со значимым снижением уровней FGF-23 [42]. Тенденция к улучшению результата отмечена при сочетании цинакалцета с препаратами витамина D. Медиана концентрации 25-ОН-D составила 17 нг/мл (10÷90% диапазон – 8-37 нг/мл), то есть 80% пациентов имели недостаточность (41%) или дефицит (39%) витамина D. Впрочем, 61% на старте исследования получали кальцитриол или активаторы рецепторов витамина D [21]. Возможно, при терапии кальцимитетиками следует изменить концентрацию кальция в диализирующем растворе [54]. Следует учитывать также, что в большинстве исследований средняя доля снижения ПТГ в результате титрования дозы кальцимитетиков до максимально переносимой или максимальной разрешенной составляет 40%; в случае исходно очень высоких значений ПТГ шансы достичь целевого диапазона невелики. Существуют, правда, свидетельства, что длительная терапия цинакалцетом [65] или препаратами витамина D [29,34] способна привести к обратному развитию гиперплазии паращитовидных желез со стойким снижением уровня ПТГ. Иллюстрацией может быть наше наблюдение (Рисунок 1). Максимальной дозой цинакалцета в течение полутора лет уровень ПТГ удерживался в верхней части целевого диапазона, после чего произошло его резкое снижение (апоптоз единственной гиперфункционирующей железы – ?), сохранявшееся полгода, несмотря на отмену антигиперпаратиреоидной терапии.

Но под вопросом остается обоснованность тактики длительно мириться с неприемлемо высокими уровнями ПТГ ради призрачной надежды дожидаться через много месяцев регрессии гиперплазии ПЩЖ; вероятно, она возможна только при исходных размерах менее 0,5 мм<sup>3</sup>.

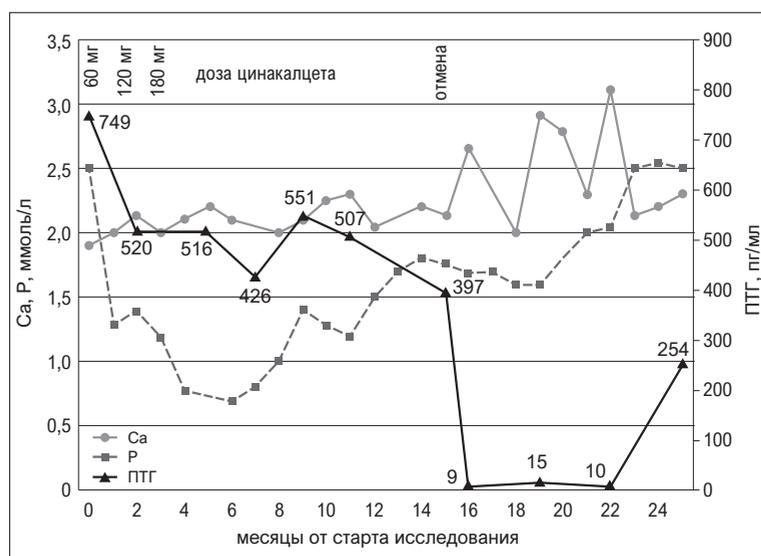


Рис. 1. Динамика уровней кальция, фосфатов и ПТГ в ходе терапии цинакалцетом (собственное наблюдение).

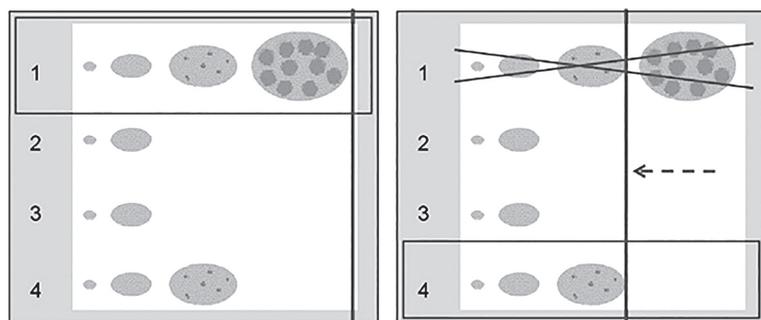


Рис. 2. Обоснование малоинвазивных вмешательств.

После исключения (склерозированием или индукцией апоптоза) активности самой гиперфункционирующей железы (на панели справа железа 1 исключена) ситуация возвращается на более ранний этап прогрессирования ВГПТ, более чувствительный к фармакологическим воздействиям. Прямоугольником выделена самая активная железа (железа 4), определяющая уровень секреции ПТГ, которая находится на стадии ранней узловой гиперплазии.

За отсутствием достаточно весомых доказательств алгоритмы, представленные в современных рекомендациях, не вошли пока предложения по оптимальной тактике и условиям применения кальцимитетиков. Вероятно, вне этих условий (какими бы они не были) оптимальными становятся инвазивные вмешательства [7], в том числе и малоинвазивные на 1-2 железах [1]. Логическую основу малоинвазивных вмешательств составляет крайняя неравномерность прогрессирования гиперплазии в железах (Рисунок 2), когда исключением функции одной железы можно вернуть развитие ВГПТ на более ранний этап, где чувствительность к фармакологической терапии сохранена.

Рубеж 2016/2017 годов ознаменован публикацией результатов серии РКИ, ставших основанием для регистрации (почти одновременно в США, Европе и в России) нового внутривенного кальцимитетика – этелькалцетида [17]. В элегантно дважды

ослепленном и замаскированном сравнении с цинакалцетом [16] этелькалцетид продемонстрировал тенденцию к лучшему достижению определенных протоколом уровней ПТГ (100-300 пг/мл), правда, в той же мере, что возросла и частота осложнений (на 10%), что наводит на мысль, что различия обусловлены различиями в комплаентности внутривенным препаратам в сравнении с пероральным. Вновь не ясно, как результаты исследования, нацеленного на достижение диапазона ПТГ 100-300 пг/мл, применить к клинической практике, если она ориентирована на современные целевые диапазоны (150-600 пг/мл). Но это уже совсем другая история.

Автор не имеет конфликтов интересов.

### Литература

1. Герасимчук Р.П., Кондаков С.Б., Земченков А.Ю. Коррекция умеренного вторичного гиперпаратиреоза местными инъекциями препаратов витамина D в паращитовидные железы. Нефрология и диализ. 2015. 17(1): 58-66. [The correction of secondary hyperparathyroidism by local vitamin D injection in parathyroid glands. Nephrology and Dialysis (in Rus). 2015. 17(1): 58-66].
2. Герасимчук Р.П., Новокшионов К.Ю., Земченков А.Ю. Распространенность, течение и возможности коррекции вторичного гиперпаратиреоза у пациентов на диализе. Клиническая нефрология. 2015. (5-6): 48-59. [Gerashimchuk RP, Novokshonov K, Zemchenkov A. Prevalence, course and opportunities for correction of secondary hyperparathyroidism in dialysis patients. Clinical Nephrology (in Rus). 2015. 5-6: 48-59].
3. Гребенникова Т.А., Белая Ж.Е., Цориев Т.Т., Рожинская А.Я. Эндокринная функция костной ткани. Остеопороз и остеопатия. 2015. (1): 28-37. [Grebennikova T.A., Belaia Zh.E., TCoriev T.T., Rozhinskaiia L.Ia. Endokrinnaia funkctiia kostnoi tkani. Osteoporoz i osteopatii. 2015. (1): 28-37].
4. Дзгоева Ф.У., Сопоев М.Ю., Бестаева Т.А. и соавт. Взаимосвязь кардиоваскулярных осложнений и нарушений костно-минерального метаболизма у больных на гемодиализе. Нефрология. 2016. 20(5): 16-23. doi:10.24884/1561-6274-2016-5-16-23. [Dzgoeva F.U., Sopoev M., Bestaeva T et al. The relationship of cardiovascular complications and disorders of bone mineral metabolism in patients on hemodialysis. Nephrology (Saint-Petersburg). 2016. 20(5): 16-23. (In Russ.) doi:10.24884/1561-6274-2016-5-16-23].
5. Добронравов В.А. Фосфат, почки, кости и сердечно-сосудистая система. Нефрология. 2016. 20(4): 10-24. doi:10.24884/1561-6274-2016-4-10-24. [Dobronravov V.A. Phosphate, kidneys, bones and cardiovascular system.

- Nephrology (Saint-Petersburg). 2016. 20(4): 10-24. (In Russ.) doi:10.24884/1561-6274-2016-4-10-24].
6. *Егшатын А.В., Рожинская А.Я., Кузнецов Н.С., Шамхалова М.Ш.* Плейотропные эффекты паратиреоидэктомии и агониста кальций-чувствительного рецептора цинакальцета. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013. 9(2): 152-157. [Pleiotropic effects of parathyroidectomy and agonist calcium-sensitive receptor, cinacalcet. Egshatyan LV, Rozhinskaya LYa, Kuznetsov NS, Shamkhalova MSh. Rational Pharmacotherapy in Cardiology (in Rus). 2013. 9(2): 152-157].
7. *Земченков А.Ю., Герасимчук Р.П., Новокшионов К.Ю. и соавт.* Сравнительный анализ эффективности паратиреоидэктомии и местных инъекций активаторов рецепторов витамина D в паращитовидные железы. Нефрология. 2016. 20(4): 80-92. [Zemchenkov A.Y., Gerasimchuk R.P., Novokshonov K.Y. 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].
8. *Новокшионов К.Ю., Карелина Ю.В., Земченков А.Ю. и соавт.* Результаты скрининга на маркеры минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек среди диализных пациентов Северо-Западного Федерального Округа. Нефрология. 2016. 20(1): 36-50. [Novokshonov K.Y., Karelina Y.V., Zemchenkov A.Y. et al. Chronic kidney disease mineral and bone disorder markers in screening study among dialysis patients in North-West Federal Region of Russia. Nephrology (in Rus). 2016. 20(1): 36-50].
9. *Сабодаш А.Б., Казанцева Н.С., Земченков А.Ю. и соавт.* Артериальная гипертензия и выживаемость у пациентов на гемодиализе. Нефрология. 2016. 20(4): 62-71. [Sabodash A.B., Kazantseva N.S., Zemchenkov A.Yu. et al. Arterial hypertension and survival in hemodialysis patients. Nephrology (in Rus). 2016. 20(4): 62-71].
10. *Сабодаш А.Б., Салихова К.А., Земченков Г.А., и соавт.* Внезапная смерть и интервал QTc у пациентов на гемодиализе. Нефрология и диализ. 2016. 18(4): 394-403. [Sabodash A.B., Salikhova K.A., Zemchenkov G.A. et al. Sudden death and interval QTc in hemodialysis patients. Nephrology and Dialysis. 2016. 18(4): 394-403].
11. *Abdalla S., Montez-Rath M.E., Parfrey P.S., Chertow G.M.* The win ratio approach to analyzing composite outcomes: An application to the EVOLVE trial. *Contemp Clin Trials*. 2016. 48:119-24. doi: 10.1016/j.cct.2016.04.001.
12. *Baigent C., Landray M.J., Reith C. et al.* The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011. 377(9784): 2181-92. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60739-3.
13. *Ballinger A.E., Palmer S.C., Nistor I. et al.* Calcimimetics for secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014. (12):CD006254. doi: 10.1002/14651858.CD006254.pub2.
14. *Bebets G.J., Spasovski G., Sterling L.R. et al.* Bone histomorphometry before and after long-term treatment with cinacalcet in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int*. 2015. 87(4):846-56. doi: 10.1038/ki.2014.349.
15. *Belozeroff V., Chertow G.M., Graham C.N. et al.* Economic Evaluation of Cinacalcet in the United States: The EVOLVE Trial. *Value Health*. 2015. 18(8):1079-87. doi: 10.1016/j.jval.2015.08.007.
16. *Block G.A., Bushinsky D.A., Cheng S. et al.* Effect of Etelcalcetide vs Cinacalcet on Serum Parathyroid Hormone in Patients Receiving Hemodialysis with Secondary Hyperparathyroidism: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017. 317(2):156-164. doi: 10.1001/jama.2016.19468.
17. *Block G.A., Bushinsky D.A., Cunningham J. et al.* Effect of Etelcalcetide vs Placebo on Serum Parathyroid Hormone in Patients Receiving Hemodialysis with Secondary Hyperparathyroidism: Two Randomized Clinical Trials. *JAMA*. 2017. 317(2):146-155. doi: 10.1001/jama.2016.19456.
18. *Brandenburg V.M., Kramann R., Rothe H. et al.* Calcific uraemic arteriopathy (calciophylaxis): data from a large nationwide registry. *Nephrol Dial Transplant*. 2017. 32(1):126-132. doi: 10.1093/ndt/gfv438.
19. *Chang T.I., Abdalla S., London G.M. et al.* The effects of cinacalcet on blood pressure, mortality and cardiovascular endpoints in the EVOLVE trial. *J Hum Hypertens*. 2016. 30(3):204-9. doi: 10.1038/jhh.2015.56.
20. *Chertow G.M., Block G.A., Correa-Rotter R. et al.* EVOLVE Trial Investigators. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med*. 2012. 367(26):2482-94. doi: 10.1056/NEJMoa1205624.
21. *Chertow G.M., Correa-Rotter R., Block G.A. et al.* Baseline characteristics of subjects enrolled in the Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2012. 27(7):2872-9. doi: 10.1093/ndt/gfr777.
22. *Chertow G.M., Pupim L.B., Block G.A. et al.* Evaluation of Cinacalcet Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE): rationale and design overview. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007. 2(5): 898-905.
23. *Chow K.M., Szeto C.C., Kwan B.C. et al.* Effect of cinacalcet treatment on vascular arterial stiffness among peritoneal dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrology (Carlton)*. 2014. 19(6):339-44. doi: 10.1111/nep.12223.
24. *Fernández-Martín J.L., Martínez-Cambor P., Dionisi M.P. et al.* Improvement of mineral and bone metabolism markers is associated with better survival in haemodialysis patients: the COSMOS study. COSMOS group. *Nephrol Dial Transplant*. 2015. 30(9):1542-51. doi: 10.1093/ndt/gfv099.
25. *Floege J., Kubo Y., Floege A. et al.* The Effect of Cinacalcet on Calcific Uremic Arteriopathy Events in Patients Receiving Hemodialysis: The EVOLVE Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015. 10(5):800-7. doi: 10.2215/CJN.10221014.
26. *Fukagawa M., Kitaoka M., Yi H. et al.* Serial evaluation of parathyroid size by ultrasonography is another useful marker for the long-term prognosis of calcitriol pulse therapy in chronic dialysis patients. *Nephron*. 1994. 68(2):221-8.
27. *Górriz J.L., Molina P., Cerverón M.J. et al.* Vascular calcification in patients with non-dialysis CKD over 3 years. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015. 10(4):654-66. doi: 10.2215/CJN.07450714.
28. *Haq N., Chaaban A., Gebran N. et al.* A prospective randomized pilot study on intermittent post-dialysis dosing of cinacalcet. *Int Urol Nephrol*. 2014. 46(1):113-9. doi: 10.1007/s11255-013-0418-y.
29. *Hénaut L., Boudot C., Massy Z.A. et al.* Calcimimetics

- increase CaSR expression and reduce mineralization in vascular smooth muscle cells: mechanisms of action. *Cardiovasc Res*. 2014. 101(2):256-65. doi: 10.1093/cvr/cvt249.
30. Hong Y.A., Cho Y.S., Kim S.W. et al. Diameter of parathyroid glands measured by computed tomography as a predictive indicator for response to cinacalcet in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Blood Press Res*. 2015. 40(3):277-87. doi: 10.1159/000368503.
31. Iannazzo S., Carsi M., Chirotti S. et al. A cost-utility analysis of cinacalcet in secondary hyperparathyroidism in five European countries. *Appl Health Econ Health Policy*. 2012. 10(2):127-38. doi: 10.2165/11597980-000000000-00000.
32. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*. 2009. (113):S1-130. doi: 10.1038/ki.2009.188.
33. Koda R., Kazama J.J., Matsuo K. et al. Intact parathyroid hormone and whole parathyroid hormone assay results disagree in hemodialysis patients under cinacalcet hydrochloride therapy. *Clin Exp Nephrol*. 2015. 19(4):710-7. doi: 10.1007/s10157-014-1045-3.
34. Komaba H., Fukagawa M. Regression of parathyroid hyperplasia by calcimimetics – fact or illusion? *Nephrol Dial Transplant*. 2009. 24(3):707-9. doi: 10.1093/ndt/gfn717.
35. Komaba H., Moriwaki K., Goto S. et al. Cost-effectiveness of cinacalcet hydrochloride for hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism in Japan. *Am J Kidney Dis*. 2012. 60(2):262-71. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.12.034.
36. Kuro-o M. A phosphate-centric paradigm for pathophysiology and therapy of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013. 3(5):420-426. doi: 10.1038/kisup.2013.88.
37. Leifheit-Nestler M., Große Siemer R., Flasbart K. et al. Induction of cardiac FGF23/FGFR4 expression is associated with left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2016. 31(7):1088-99. doi: 10.1093/ndt/gfv421.
38. Lin H.C., Chen C.L., Lin H.S. et al. Parathyroidectomy improves cardiovascular outcome in nondiabetic dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014. 80: 508-515. doi: 10.1111/cen.12333.
39. Lin Y.C., Lin Y.C., Hsu C.Y. et al. Effect Modifying Role of Serum Calcium on Mortality-Predictability of PTH and Alkaline Phosphatase in Hemodialysis Patients: An Investigation Using Data from the Taiwan Renal Registry Data System from 2005 to 2012. *PLoS One*. 2015. 10(6):e0129737. doi: 10.1371/journal.pone.0129737.
40. Lin C.T., Lin Y.C., Lin Y.C. et al. Roles of Serum Calcium, Phosphorus, PTH and ALP on Mortality in Peritoneal Dialysis Patients: A Nationwide, Population-based Longitudinal Study Using TWRDS 2005-12. *Sci Rep*. 2017. 7(1):33. doi: 10.1038/s41598-017-00080-4.
41. Lu K.C., Wu C.C., Yen J.F., Liu W.C. Vascular calcification and renal bone disorders. *Scientific World Journal*. 2014. 2014:637065. doi: 10.1155/2014/637065.
42. Moe S., Chertow G.M., Parfrey P.S. et al. Cinacalcet, Fibroblast Growth Factor-23, and Cardiovascular Disease in Hemodialysis. *Circulation*. 2015. 132(1):27-39. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013876.
43. Moe S.M., Abdalla S., Chertow G.M. et al. Effects of Cinacalcet on Fracture Events in Patients Receiving Hemodialysis: The EVOLVE Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2015. 26(6):1466-75. doi: 10.1681/ASN.2014040414.
44. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis*. 2003. 42:S1-S202, (suppl 3).
45. Nigwekar S.U., Zhao S., Wenger J. et al. A Nationally Representative Study of Calcific Uremic Arteriopathy Risk Factors. *J Am Soc Nephrol*. 2016. 27(11):3421-3429.
46. Ok E., Asci G., Bayraktaroglu S. et al. Reduction of Dialysate Calcium Level Reduces Progression of Coronary Artery Calcification and Improves Low Bone Turnover in Patients on Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2016. 27(8):2475-86. doi: 10.1681/ASN.2015030268.
47. Palmer S.C., Nistor I., Craig J.C. et al. Cinacalcet in patients with chronic kidney disease: a cumulative meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med*. 2013. 10(4):e1001436. doi: 10.1371/journal.pmed.1001436.
48. Parfrey P.S., Chertow G.M., Block G. et al. The Clinical Course of Treated Hyperparathyroidism Among Patients Receiving Hemodialysis and the Effect of Cinacalcet: The EVOLVE Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013. 98 (12): 4834-4844. doi: 10.1210/jc.2013-2975.
49. Parfrey P.S., Drüeke T.B., Block G.A. et al. The Effects of Cinacalcet in Older and Younger Patients on Hemodialysis: The Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015. 10(5):791-9. doi: 10.2215/CJN.07730814.
50. Pasch A., Block G.A., Bachtler M. et al. Blood Calcification Propensity, Cardiovascular Events, and Survival in Patients Receiving Hemodialysis in the EVOLVE Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017. 12(2):315-322. doi: 10.2215/CJN.04720416.
51. Pasch A., Farese S., Gräber S. et al. Nanoparticle-based test measures overall propensity for calcification in serum. *J Am Soc Nephrol*. 2012. 23(10):1744-52. doi: 10.1681/ASN.2012030240.
52. Pocock S.J., Ariti C.A., Collier T.J., Wang D. The win ratio: a new approach to the analysis of composite endpoints in clinical trials based on clinical priorities. *Eur. Heart J*. 2012. 33(2): 176-182. doi: 10.1016/j.cct.2016.04.001.
53. Poulin A., Bellemare PL, Fortier C et al. Acute effects of cinacalcet on arterial stiffness and ventricular function in hemodialysis patients: A randomized double-blinded crossover study. *Medicine (Baltimore)*. 2017. 96(21):e6912. doi: 10.1097/MD.00000000000006912.
54. Pun P.H., Abdalla S., Block G.A. et al. Cinacalcet, dialysate calcium concentration, and cardiovascular events in the EVOLVE trial. *Hemodial Int*. 2016. 20(3):421-31. doi: 10.1111/hdi.12382.
55. Raggi P., Chertow G.M., Torres P.U. et al. ADVANCE Study Group. The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2011. 26(4): 1327-1339. doi: 10.1093/ndt/gfq725.
56. Rothe H., Brandenburg V., Haum M. et al. Ecto-5'-Nucleotidase CD73 (NT5E), vitamin D receptor and FGF23 gene polymorphisms may play a role in the development of calcific

uremic arteriopathy in dialysis patients – Data from the German Calciphylaxis Registry. *PLoS One*. 2017. 12(2):e0172407. doi: 10.1371/journal.pone.0172407.

57. *Sarafidis P.A., Persu A., Agarwal R. et al.* Hypertension in dialysis patients: a consensus document by the European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) working group of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) and the Hypertension and the Kidney working group of the European Society of Hypertension (ESH). *Nephrol Dial Transplant*. 2017. 32(4):620-640. doi: 10.1093/ndt/gfw433.

58. *Schlieper G., Schurgers L., Brandenburg V. et al.* Vascular calcification in chronic kidney disease: an update. *Nephrol Dial Transplant*. 2016. 31(1):31-9. doi: 10.1093/ndt/gfv111.

59. *Shalhoub V., Shatzgen E.M., Ward S.C. et al.* FGF23 neutralization improves chronic kidney disease-associated hyperparathyroidism yet increases mortality. *J Clin Invest*. 2012. 122(7):2543-53. doi: 10.1172/JCI61405.

60. *Sharaf E. Din U.A., Salem M.M., Abdulazim D.O.* Is Fibroblast growth factor 23 the leading cause of increased mortality among chronic kidney disease patients? A narrative review. *J Adv Res*. 2017. 8(3): 271-278. doi: 10.1016/j.jare.2017.02.003.

61. *Tripepi G., Heinze G., Jager K.J. et al.* Lag-censoring analysis: lights and shades. *Nephrol Dial Transplant*. 2015. 30(5): 700-5. doi: 10.1093/ndt/gfv068.

62. U.S. Renal Data System. *USRDS 2012 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Dis*

*ease in the United States*. 2012 Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.

63. *Wheeler D.C., Haynes R., Landray M.J., Baigent C.* In: Taal M.W., Chertow G.M., Marsden P, Skorecki K, Yu ASL, Brenner BM, editors. (eds.). *Cardiovascular aspects of kidney disease*. Brenner and Rector's *The Kidney*. 2012. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders: 2059-2080.

64. *Wheeler D.C., London G.M., Parfrey P.S. et al.* Effects of cinacalcet on atherosclerotic and nonatherosclerotic cardiovascular events in patients receiving hemodialysis: the EVAluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower CardioVascular Events (EVOLVE) trial. *J Am Heart Assoc*. 2014. 3(6):e001363. doi: 10.1161/JAHA.114.001363.

65. *Yamada S., Tokumoto M., Taniguchi M. et al.* Two Years of Cinacalcet Hydrochloride Treatment Decreased Parathyroid Gland Volume and Serum Parathyroid Hormone Level in Hemodialysis Patients With Advanced Secondary Hyperparathyroidism. *Ther Apher Dial*. 2015. 19(4):367-77. doi: 10.1111/1744-9987.12292.

66. *Yamamoto M., Ogata H., Mizobuchi M. et al.* Number of enlarged parathyroid glands might be a predictor of cinacalcet response in advanced secondary hyperparathyroidism. *Clin Exp Nephrol*. 2012. 16(2): 292-9. doi: 10.1007/s10157-011-0547-5.

67. *Zhang A., Wang S., Li H. et al.* Aortic arch calcification and risk of cardiovascular or all-cause and mortality in dialysis patients: A meta-analysis. *Sci Rep*. 2016. 6:35375. doi: 10.1038/srep35375.

Дата получения статьи: 24.06.2017

Дата принятия к печати: 11.08.2017

submitted 24.06.2017

accepted 11.08.2017

# Спорные вопросы хирургического лечения вторичного гиперпаратиреоза

Обзор литературы

Д.А. Булгатов<sup>1</sup>, Е.А. Ильичева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Иркутский государственный медицинский университет", ул. Красного Восстания 1, Иркутск, Россия

<sup>2</sup> Федеральное Государственное Бюджетное Научное Учреждение "Иркутский научный центр хирургии и травматологии", ул. Борцов Революции 1, Иркутск, Россия

## Controversial issues of surgical treatment of secondary hyperparathyroidism

A review

D.A. Bulgatov<sup>1</sup>, E.A. Ilicheva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Irkutsk State Medical University, 1 Krasnogo Vosstania street, Irkutsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, 1 Bortsov Revolucii street, Irkutsk, Russian Federation

**Ключевые слова:** вторичный гиперпаратиреоз, персистенция вторичного гиперпаратиреоза, рецидив вторичного гиперпаратиреоза, паратиреоидэктомия, тотальная паратиреоидэктомия, субтотальная паратиреоидэктомия, аутотрансплантация, паратиреоидный гормон, интраоперационный мониторинг паратиреоидного гормона, гипокальциемия, динамическая болезнь кости

### Резюме

В обзоре литературы освещены спорные вопросы хирургического лечения вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек. Публикация содержит сведения об актуальности хирургического лечения вторичного гиперпаратиреоза у пациентов, получающих заместительную почечную терапию диализом. Приведены имеющиеся рекомендации о показаниях к оперативному лечению пациентов с вторичным гиперпаратиреозом на фоне хронической болезни почек. Освещен вопрос об отсутствии единого критерия для оценки эффективности оперативного лечения вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек. Отдельное внимание уделено исходам хирургического лечения вторичного гиперпаратиреоза, таких как гипопаратиреоз, персистенция и рецидив заболевания. Затронут вопрос развития динамической болезни кости после паратиреоидэктомии у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом на фоне хронической болезни почек. Проанализированы данные литературы о проблеме выбора оптимального объема оперативного лечения. Проведена сравнительная оценка данных литературы о существующих взглядах на целевой уровень паратиреоидного гормона как в ходе операции, так и в различные сроки после хирургического вмешательства. Проведена сравнительная оценка существующих критериев интраоперационного мониторинга интактного паратиреоидного гормона.

### Abstract

This review is devoted to controversial issues of surgical treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with the terminal stage of chronic kidney disease (CKD). Data concerning the relevance of a surgical treatment of secondary hyperparathyroidism in patients receiving renal replacement therapy with hemodialysis are presented. Current recommendations about indications for surgical treatment of patients with secondary hyperparathyroidism associated with chronic kidney disease are described. The absence of a single criterion for assessing the effectiveness of surgical treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with the terminal stage of CKD is highlighted. Special attention is paid

Адрес для переписки: Булгатов Дмитрий Александрович  
Телефон: +7 (902)176-88-00 E-mail: bbd-x@mail.ru

to the outcomes of surgical treatment of secondary hyperparathyroidism, such as hypoparathyroidism, persistence and recurrence of the disease. The problem of the development of the adynamic bone disease after parathyroidectomy in patients with secondary hyperparathyroidism associated with CKD is briefly mentioned. The current data concerning the choice of the optimal scale of the surgical treatment are analyzed. A comparative estimate of the published data and existing views on the parathyroid hormone target level during the operation and in different periods after it is provided. A comparative assessment of intraoperative monitoring of intact parathyroid hormone is given.

**Key words:** secondary hyperparathyroidism, persistence of secondary hyperparathyroidism, relapse of secondary hyperparathyroidism, parathyroidectomy, total parathyroidectomy, subtotal parathyroidectomy, autotransplantation, parathyroid hormone, intraoperative monitoring of parathyroid hormone, hypocalcemia, adynamic bone disease

### I. Введение

"Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) – частое и серьезное осложнение хронической болезни почек (ХБП) среди пациентов как на диализе, так на преддиализной стадии" [9].

Ключевыми звеньями в патогенезе ВГПТ являются гиперфосфатемия, снижение синтеза кальцитриола и гипокальциемия. Г.В. Волгина (2004) представляет взаимодействие механизмов развития ВГПТ при ХБП на рисунке 1 [5].

Тяжелый ГПТ при ХБП сопровождается выраженными минерально-костными нарушениями, при которых происходит прогрессирование внекостной кальцификации и увеличивается летальность [21; 47; 60].

Согласно клиническим рекомендациям National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI), 2003 года, целевой уровень сывороточного паратиреоидного гормона (ПТГ) у пациентов с ХБП на диализе, основываясь на показателях минерально-костных нарушений, имеет

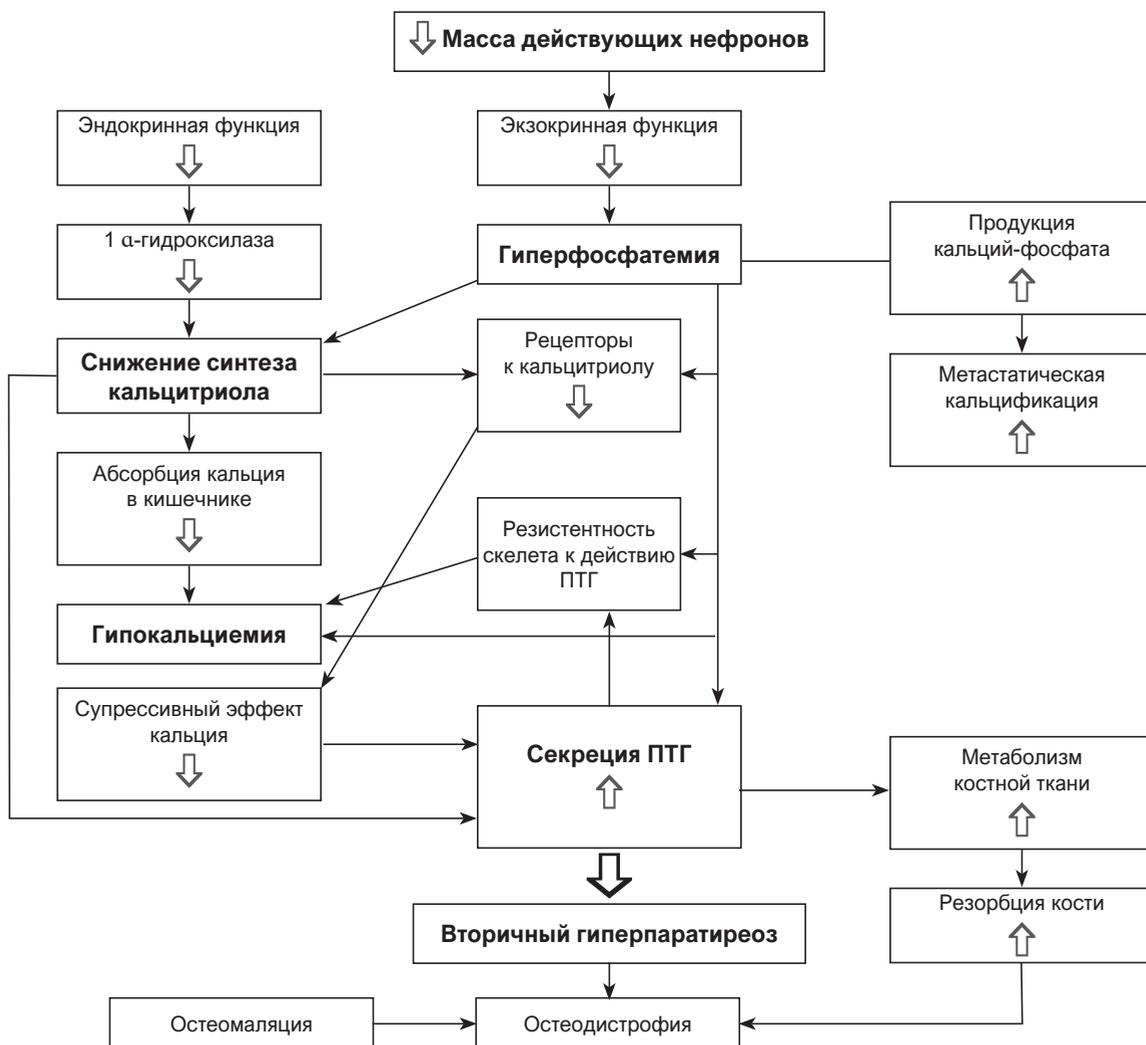


Рис. 1

границы: 150-300 пг/мл [60]. Рабочая группа Japanese Society for Dialysis Therapy (2008) определяет целевой уровень ПТГ у хронических диализных пациентов с вторичным гиперпаратиреозом (ВГПТ) в диапазоне 60-180 пг/мл – для лучшей выживаемости этой группы пациентов [29]. В свою очередь, рабочая группа по минерально-костным нарушениям Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO, 2009) считает, что использование узких целевых диапазонов уровня ПТГ невозможно и нежелательно и рекомендует допустимые границы: 130-600 пг/мл, основываясь на тяжести минерально-костных нарушений и выживаемости [47].

Известно, что у пациентов в терминальной стадии ХБП (скорость клубочковой фильтрации СКФ менее 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) частота выявления ГПТ увеличивается с длительностью заместительной почечной терапии (ЗПТ) [11].

По некоторым данным, распространенность выраженного ВГПТ при терминальной ХБП составляет 6-40% [2; 14]. А.Н. Ильина наблюдала выраженное повышение интактного паратиреоидного гормона (ПТГ) (больше 800 пг/мл) у 40% (70 из 175) пациентов с терминальной ХБП, а также у пациентов со снижением СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в 13,3% случаев (8 из 60). [14]. О.Н. Ветчинникова (2013), сравнив анализ частоты и тяжести вторичного гиперпаратиреоза в популяции больных, получающих заместительную почечную терапию гемодиализом и перитонеальным диализом в нескольких центрах Московской области в различные годы, отмечает повышение ПТГ больше 1000 пг/мл в 6-21% случаев (343 пациентов) [4]. Б.Т. Бикбов и Н.А. Томила (2016), по данным регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества за 1998-2013 гг., отмечают повышение ПТГ больше 600 пг/мл у 28,6% пациентов, получающих программный гемодиализ [2].

Следует отметить, что паратиреоидэктомия (ПТЭ) снижает риск сердечно-сосудистых осложнений и связанную с ними летальность у пациентов с ВГПТ на фоне ХБП [6, 19, 21, 42, 50, 51, 73].

Согласно клиническим рекомендациям К/DOQI 2003 года, ПТЭ показана пациентам с тяжелым ГПТ, чей уровень сывороточного ПТГ больше 800 пг/мл на фоне ХБП, связанным с гиперкальциемией и/или гиперфосфатемией, которые невосприимчивы к медикаментозной терапии [60]. Показанием к ПТЭ в рекомендациях KDIGO (2009) считается наличие тяжелого ГПТ, резистентного к консервативной терапии у пациентов с ХБП, чей уровень СКФ меньше 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [47]. Рабочая группа по минеральным и костным нарушениям при ХБП Ассоциации нефрологов России (2015) рекомендует ПТЭ при: высоком уровне ПТГ (больше 1000 пг/мл), рефрактерном к медикаментозной терапии в течение 6 месяцев и больше; выраженной неконтролируемой гиперкальциемии; прогрессировании клинической

симптоматики (усиление костно-суставных болей, изменение походки); кальцифилаксии с развитием ишемических изъязвлений кожи [21].

## II. Выбор объема оперативного вмешательства

Применяется различный объем хирургического лечения. Используются субтотальные резекции, тотальные ПТЭ (с/без аутотрансплантации, с/без тимэктомии), расширенные диссекции шеи и верхнего средостения [4, 7, 9, 21, 23], а также селективные ПТЭ (удаление только аденоматозно измененных ОЩЖ) [3].

О преимуществах того или иного объема операции до сих пор ведется спор [18]. Большинство авторов отдают предпочтение субтотальным ПТЭ (стПТЭ) [30, 33, 35, 38, 43, 60, 64], тотальным ПТЭ (тПТЭ) [53; 68; 69] с аутотрансплантацией (АТ) [10, 13, 27, 30, 33, 35, 444, 61; 64; 65; 67; 68; 72] и без АТ [8; 43; 70]. Методом оценки эффективности операции можно считать частоту персистенции и рецидива в послеоперационном периоде. J.F. Henry с соавторами (1988) наблюдали 231 пациентов после хирургического лечения ВГПТ, оценивая клинически, лабораторно и инструментально (рентгенологически) результаты, в среднем через 4 года, после операции. Сравнивали стПТЭ (58) и тПТЭ с АТ (151). Никаких существенных различий в результатах продемонстрировано не было. Различным было только отношение авторов к повторным операциям, предпочтение отдавалось стПТЭ за счет четкого представления о локализации оставленной культы ОЩЖ. Авторы приняли решение выполнять стПТЭ, а тПТЭ с АТ расценивать как резервный вариант при повторных операциях на шее [38]. M. Rothmund с соавторами (1991) заключают, что при рецидиве ВГПТ выполнение повторной операции на аутотрансплантате в предплечье проще, чем при повторной операции в области шеи и рекомендуют тПТЭ с АТ как метод выбора при хирургическом лечении ВГПТ [67]. E.R. Gagne с соавторами (1992) не выявили значимых статистических различий между стПТЭ и тПТЭ с АТ при сравнении эффективности в послеоперационном периоде [35]. P. Cattani с соавторами (2000) проанализировали 89 случаев повторных операций при персистенции (28 из 89) и рецидиве (61 из 89) ВГПТ у пациентов после 53 стПТЭ и 36 тПТЭ с АТ. Основной причиной персистенции и рецидива после стПТЭ была гипертрофия остатка ОЩЖ. В половине случаев причиной персистенции и рецидива после тПТЭ с АТ был аутотрансплантат, а в другой половине – гиперплазия ткани ОЩЖ в шеи и средостении. Основываясь на статистическом анализе, авторы наблюдали успешный результат повторной операции при рецидиве ВГПТ чаще в группе после стПТЭ, относительно группы после тПТЭ с АТ (87% и 70%;  $p=0,02$ ) [27]. C. Dotzenrath с соавторами (2003), на основании наблюдения 304 прооперированных

пациентов с ВГПТ за средний период  $51,4 \pm 38,9$  месяцев, отмечают персистенцию и рецидив в 9% (26 из 290) (3,7% после стПТЭ и 6% после тПТЭ). Авторы выделяют следующие причины персистенции/рецидива: удаление менее 3 и 1/2 желез (12 случаев), гиперплазия аутотрансплантата (5 случаев), добавочная железа (4 случая) [33]. J. Jimeno с соавторами (2005) наблюдали 7 случаев рецидива ВГПТ у 56 пациентов: 51 после стПТЭ и 5 после тПТЭ с АТ. Причинами рецидива были: удаление 3 из 4 ОЖЩ в 2 случаях, гиперфункция остатка ОЖЩ в 1 случае после стПТЭ, наличие добавочной (5-й) ОЖЩ в 3 случаях при стПТЭ, шейный паратиреоматоз после тПТЭ с АТ в 1 случае [44]. K. Lorenz с соавторами (2006) сравнили в послеоперационном периоде 23 пациента после тотальной ПТЭ без АТ с 64 пациентами после субтотальной ПТЭ. Авторы считают, что тотальная ПТЭ без АТ является безопасной и эффективной операцией, наравне с тПТЭ с АТ и стПТЭ, а тПТЭ в целом превосходит в отношении профилактики рецидивов стПТЭ [54]. M.L. Richards с соавторами (2006), проведя мета-анализ 53 публикаций по повторным операциям по поводу персистенции (17%) и при рецидиве (83%) ВГПТ, имели группу для оценки из 501 пациента после стПТЭ в 36% и тПТЭ с АТ в 64%. Повторные операции потребовались 42% пациентов после стПТЭ и 34% – после тПТЭ с АТ. Причинами повторных операций были: гиперфункция аутотрансплантата – 49%, добавочные ОЖЩ – 20%, гиперплазия остатка ОЖЩ – 17%, пропущенные железы в типичном месте – 7%, безуспешная эксплорация – 5%. Таким образом, авторы пришли к выводу, что любая операция должна включать в себя попытку локализовать ОЖЩ как до, так и во время операции [65]. Y. Tomimaga с соавторами (2010), проанализировав результаты тПТЭ с АТ у 2660 пациентов, резюмируют, что в 17,4% возникает рецидив ВГПТ через 10 лет после ПТЭ. В 9,3% случаев (248/2660 пациентов) потребовалось удаление аутотрансплантата из предплечья. Тем не менее, авторы отдают предпочтение тПТЭ с АТ вследствие малоинвазивного удаления (под местной анестезией) аутотрансплантата при рецидиве ВГПТ [72]. R. Schneider с соавторами (2012) отдают предпочтение тПТЭ с АТ или без АТ, нежели субтотальной, за счет снижения процента персистенции заболевания. Однако наименьший процент рецидива ВГПТ наблюдался в группе после тПТЭ без АТ [70]. A.B. Египатян (2012) наблюдала высокую частоту рецидивов при стПТЭ – в 50% случаев (через 12-36 месяцев после операции у 3 из 6 пациентов), в 37,5% случаев после тПТЭ с АТ (через 24-48 месяцев у 9 из 24 пациентов) и в 16,7% случаев после тПТЭ без АТ (через 12 месяцев у 1 из 6 пациентов). Однако в проспективном исследовании большинству пациентов выполняли тПТЭ с АТ, связывая это с вероятностью трансплантации почки после ПТЭ и возникновения АБК [10]. G. Sakman с соавторами

(2014) в заключение своего исследования рекомендуют тотальную ПТЭ с АТ ОЖЩ, связывая это с меньшим по отношению к субтотальной ПТЭ шансом рецидива [68]. Т.Д. Евменова и Л.Г. Лямина (2014), основываясь на наблюдении 47 пациентов после тПТЭ в течение от 10 месяцев до 11 лет, считают тПТЭ без АТ наиболее эффективным методом хирургического лечения ВГПТ [8]. X. Jia с соавторами (2015) на основе мета-анализа, включающего отдаленные результаты ПТЭ у 931 пациента с ВГПТ, пришли к выводу, что после тПТЭ без АТ частота персистенции и рецидива меньше, чем после тПТЭ с АТ [43]. K. Schlosser с соавторами (2016), проанализировав 100 пациентов после тотальной ПТЭ, из которых 48 с аутотрансплантацией (АТ) ОЖЩ и 52 – без, и сравнив их, заключает, что через 3 года после операции у 4 пациентов с АТ возник рецидив ВГПТ, а персистенция была у двух пациентов с АТ и у одного – без АТ [69]. P. Rajeev с соавторами (2016) резюмируют, что у 11 (из 81) пациентов, прооперированных по поводу ВГПТ, через 29 месяцев (средняя продолжительность) возник рецидив. Частота рецидивов была выше у пациентов после стПТЭ (20,8% против 10,5%) [64]. Жаркая А.В. с соавторами (2016), оценив отдаленные результаты хирургического лечения ВГПТ у пациентов после стПТЭ (16 случаев) и тПТЭ с АТ (18 случаев), заключают, что оптимальным вариантом операции является тПТЭ с АТ. [13]. И.В. Слепцов отдает предпочтение тПТЭ с АТ благодаря низкой травматичности операции по удалению трансплантата в случае рецидива ВГПТ [23].

Приведенные данные литературы показывают, что в настоящее время дискуссия о выборе объема операции при ВГПТ сохраняется, при этом большинство авторов отдают предпочтение тПТЭ с АТ, а в последние годы увеличилось количество публикаций, отдающих предпочтение тПТЭ без АТ (Табл. 1).

Имеются работы, в которых авторы рекомендуют выполнение резекции тимуса/тимэктомии из шейного доступа с целью профилактики персистенции и рецидивов ВГПТ (в ряде случаев находили в тимусе эктопированные/добавочные или рудиментарные ОЖЩ) [15, 16, 22, 38, 55, 68, 74]. Также некоторые авторы рекомендуют дополнять ПТЭ криоконсервацией удаленных ОЖЩ для последующей АТ при гипокальциемии [1, 38, 54, 76]. Однако данная процедура не распространена в связи с высокой стоимостью и возможностью повреждения ткани [24].

### III. Критерии оценки эффективности ПТЭ

Остается открытым вопрос о критериях оценки результатов хирургического лечения ВГПТ. Существуют следующие результаты хирургического лечения ВГПТ: гипопаратиреоз; достижение целевого уровня ПТТ; персистенция заболевания; рецидив заболевания. Рабочая группа по минеральным и костным нарушениям при ХБП Ассоциации нефрологов

Таблица 1

## Предпочтительный объем операции

Автор (год)	стПТЭ	тПТЭ с АТ	тПТЭ без АТ
Henry J.F. et al., 1988	+	-	*
Rothmund M. et al., 1991	-	+	*
Gagne E.R. et al., 1992	+	+	*
Cattan P. et al., 2000	-	+	*
Coen G. et al., 2001	++	++	+
Dotzenrath C. et al., 2003	+	+	*
Jimeno J. et al., 2005	+	+	*
Lorenz K. et al., 2006	-	+	+
Richards M.L. et al., 2006	+	+	*
Tominaga Y. et al., 2010	*	+	*
Schneider R. et al., 2012	-	+	++
Елпштан А.В., 2012	-	++	+
Sakman G. et al., 2014	-	+	*
Евменова Т.А. и др. 2014	*	*	+
Jia X. et al., 2015	*	-	+
Neagoe R.M. et al., 2016	+	+	*
Schlosser K. et al., 2016	*	+	+
Rajeev P. et al., 2016	-	+	*
Жаркая А.В. и др., 2016	-	+	*
Слепцов И. В., 2017	-	+	-

Примечание: «+++» – существенно предпочтительнее;  
 «++» – предпочтительнее;  
 «+» – менее предпочтительнее;  
 «-» – не сравнивали.

России (2015) расценивает гипопаратиреоз, персистенцию и рецидив как потенциальные осложнения паратиреоидэктомии [21]. Наблюдается отсутствие доказательной базы оптимальных значений уровня ПТГ после операции. E.R. Gagne с соавторами (1992) придерживались целевого уровня ПТГ в диапазоне 15–65 пг/мл, у пациентов с ВГПТ на диализе после хирургического лечения, как в раннем, так и в позднем послеоперационном периоде [35]. К. Kaczirek с соавторами (2006) использовали нормальные показатели уровня ПТГ в диапазоне 15–65 пг/мл при интраоперационном мониторинге и в отдаленном периоде (через 6 месяцев после операции). При сохранении сывороточного ПТГ больше 65 пг/мл через 20 минут после удаления последней ОЩЖ – авторы расценивали операцию как недостаточную и связывали это с наличием дополнительных эктопированных ОЩЖ, а увеличение ПТГ через 6 месяцев – как рецидив заболевания [46]. К. Lorenz с соавторами (2006) в своей работе используют значение нормального уровня ПТГ в диапазоне 12–72 пг/мл. Прооперировав 23 пациента с ВГПТ, резюмируют, что при выполнении интраоперационного мониторинга ПТГ (без указания временного параметра оценки после удаления ОЩЖ) у 15 пациентов достигнуты нормальные показатели ПТГ, и у всех пациентов отмечалось снижение ПТГ больше чем на 50% от предоперационных показателей [54]. В исследовании,

проведенном С. Bieglmayer с соавторами (2006), используются целевые уровни ПТГ для первой недели после паратиреоидэктомии: менее 15 пг/мл при тотальной ПТЭ и 15–65 пг/мл – при субтотальной ПТЭ [25]. Т. Hiramitsu с соавторами (2015) используют для определения успеха операции уровень ПТГ ниже 60 пг/мл через сутки после ПТЭ [39]. G. Coen с соавторами (2001) считают, что оптимальный уровень ПТГ у данной группы пациентов имеет границы: 20–200 пг/мл при среднесрочном наблюдении (1–2 года). При значении ПТГ ниже 20 пг/мл авторы расценили состояние как гипопаратиреоз, а при значении выше 200 пг/мл – персистенция или рецидивирующее течение ВГПТ [30]. S. Stracke с соавторами (2009) исследовал 46 пациентов после тотальной паратиреоидэктомии без аутоперитрансплантации ОЩЖ в течение 4–107 месяцев (в среднем 63 месяца), считают, что достижение интраоперационного ПТГ менее 20 пг/мл благоприятно влияет на исход операции. В послеоперационном периоде авторы наблюдали отсутствие клинических признаков заболевания костей и патологических переломов [71]. К.Ю. Новоклонов с соавторами (2015) использовали для оценки эффективности хирургического вмешательства следующие уровни ПТГ в первые сутки после ПТЭ: после тотальной ПТЭ меньше 5 пмоль/л, после субтотальной ПТЭ от 15 до 35 пмоль/л [22]. L. Zhang с соавторами (2016) полагают, что снижение уровня ПТГ менее 50 пг/мл в первую неделю после операции и сохранение уровня ПТГ менее 300 пг/мл в течение 6 месяцев после операции свидетельствует об успешной паратиреоидэктомии [78]. Целевые с точки зрения различных авторов значения ПТГ для больных, страдающих терминальной стадией ХБП (без операции и после хирургического лечения ВГПТ), представлены в таблице 2.

Приведенные данные литературы показывают, что рекомендации об уровне ПТГ для пациентов с ХБП привязаны к целевым значениям и зависят от стадии ХБП, а большинство работ (на основе анализа хирургического лечения) отражают более низкие значения ПТГ как в ранние, так и в отдаленные сроки после операции.

Между тем известно, что дефицит в организме ПТГ является важным фактором развития адинамической болезни кости (АБК) [26]. Под АБК принято считать дефект формирования и минерализации костного матрикса, проявляющийся гиперкальциемией, метастатической кальцификацией и частыми переломами [40]. АБК является фактором риска сердечно-сосудистых осложнений за счет развития сосудистой кальцификации [21; 53]. Однако X. Jia с соавторами (2015) на основе мета-анализа, состоящего из 7 когортных исследований и включающих долгосрочные результаты после паратиреоидэктомии по поводу ВГПТ на фоне ХБП у 931 пациента, заключают, что ни у одного из исследуемых пациентов не было зарегистрировано наличие АБК и тяжелой

гипокальциемии [43]. Гипокальциемия может возникать в 97-100% случаев после ПТЭ у пациентов с ХБП [54, 58]. Однако об отсутствии симптомов гипокальциемии при ее наличии пишут G. Conzo с соавторами (2012), Р. Rajeev с соавторами (2016) [31, 64].

Таким образом, развитие АБК после хирургического лечения ВГПТ не относится к актуальным осложнениям послеоперационного гиперпаратиреоза у диализных пациентов. Нужно искать другие лабораторно-диагностические тесты, которые позволили бы выявить неблагоприятные последствия гиперпаратиреоза у данной группы пациентов. В эксперименте показана роль гипокальциемии и послеоперационного гиперпаратиреоза в танатогенезе мелких лабораторных животных с нормальной функцией почек [12]. В то же время, отсутствуют доказанные патологические эффекты низкого уровня ПТГ и субклинической гипокальциемии в раннем и отдаленном послеоперационном периоде у больных на заместительной почечной терапии. При этом в клинических рекомендациях по лечению гиперпаратиреоза у больных с нормальной функцией почек отмечается, что симптомы гипокальциемии не коррелируют со значением сывороточного кальция, а пациенты с устойчивой гипокальциемией адаптируются к этому состоянию, что сопровождается отсутствием распознавания симптомов гипокальциемии [20].

При персистенции и рецидиве ВГПТ применяют повторные операции, считая персистенцию и рецидив ВГПТ отрицательным результатом после ПТЭ. Однако Л.В. Егшатын (2012), используя

целевые значения ПТГ рекомендованные KDOQI (2003), в своей диссертационной работе отмечает, что пациенты с персистенцией заболевания нуждались в более низких дозах кальция и витамина D, а при рецидиве заболевания имело мягкое течение [10]. Это может свидетельствовать о положительном эффекте операции, несмотря на персистенцию или рецидив заболевания.

Многие ученые отмечают, что частота рецидивов ВГПТ после ПТЭ повышается с увеличением длительности наблюдения в послеоперационном периоде [10, 45, 48, 49, 64, 69, 71]. А частота персистенции зависит от качества эксплорации, направленной на обнаружение "пропущенных", эктопированных и добавочных ОЩЖ [10, 17, 65, 68, 74].

#### IV. Интраоперационный мониторинг ПТГ

В современной литературе насчитывается достаточное количество работ, посвященных вопросу интраоперационного мониторинга ПТГ. В многочисленных работах подчеркивается полезность интраоперационного мониторинга ПТГ за счет возможности быстрой оценки эффективности операции по уровню снижения ПТГ после удаления ОЩЖ (сохранение сниженного по сравнению с дооперационным уровнем ПТГ, как минимум, через сутки после ПТЭ) [39, 48, 52, 63, 66, 77]. В работах подчеркивается, что интраоперационный мониторинг ПТГ позволяет определить полноту необходимого объема ПТЭ [37, 46, 57] и удаление всей ткани

ОЩЖ [28, 41], а также диагностировать дополнительные атипично расположенные ОЩЖ [25, 54, 61] и, тем самым, избежать персистенцию [34, 75] и рецидив ВГПТ [36, 39]. В данных работах варьирует оптимальное время для интраоперационной оценки ПТГ после удаления ОЩЖ: через 10 минут [28, 32, 34, 37, 39], через 15 [37, 77], через 20-40 минут [25, 28, 41; 46, 48, 52, 56, 61, 75]. Также нет единого мнения о должном уровне снижения ПТГ при интраоперационном мониторинге как основном критерии эффективности операции. Одни считают оптимальным снижение ПТГ после удаления ОЩЖ от исходного уровня больше, чем на: 50% [34, 37, 52], 60% [28], 70% [32, 36], 80% [61], 85% [28, 37; 48], 90% [77]. Другие считают оптимальным снижение ПТГ до референтных значений ПТГ [25, 41; 46, 54, 56, 75]. Различия выше перечисленных исследований представлены в таблице 3.

Таблица 2

Целевые уровни сывороточного паратиреоидного гормона у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек

Автор (год)	Нижняя граница ПТГ, пг/мл	Верхняя граница ПТГ, пг/мл	Сроки оценки
Gagne E.R. et al., 1992	15	65	После ПТЭ (в раннем и позднем послеоперационном периоде)
Coen G. et al., 2001	20	200	Через 1-2 года после ПТЭ
KDOQI, 2003	150	300	Без операции
Kaczirek K. et al., 2006	15	65	Через 6 месяцев после ПТЭ
Lorenz K. et al., 2006	12	72	В первую неделю после ПТЭ
Bieglmayer C. et al., 2006	15 <sup>1</sup>	65 <sup>1</sup>	Через 6 месяцев после ПТЭ
		15 <sup>2</sup>	
Japanese Society for Dialysis Therapy, 2008	60	180	Без операции
KDIGO, 2009	130	600	Без операции
Stracke S. et al., 2009		20	После ПТЭ
Hiramitsu T. et al., 2015		60	Через 24 часа после ПТЭ
Новокшионов К.Ю. и др., 2015	142 <sup>1</sup>	330 <sup>1</sup>	В первые сутки после ПТЭ
		47 <sup>2</sup>	
Zhang L. et al., 2016		50	В первую неделю после ПТЭ
		300	Через 6 месяцев после ПТЭ

Примечание: 1 – для субтотальной ПТЭ; 2 – для тотальной ПТЭ.

Таблица 3

## Оценка интраоперационного мониторинга интактного паратиреоидного гормона

Автор (год) / вид операции	Уровень снижения ПТГ во время операции	Срок для оценки ПТГ после удаления ОЩЖ, мин.	Критерии оценки эффективности интраоперационного мониторинга ПТГ после операции	Сроки оценки после операции	Количество исследованных пациентов	Операционные характеристики		
						Чувствительность	Специфичность	Точность
Lokey J. et al., 2000	Больше 50% от исходного уровня	20	Отсутствие персистенции ВПТГ	3-24 месяца	80	98,7*	80*	97,5*
Chou F.F. et al., 2002 / тПТЭ с АТ	Больше 60% от исходного уровня	10	Снижение ПТГ меньше 65 пг/мл	В первую неделю и через 3 месяца	24			
	Больше 85% от исходного уровня	30			24			
Gasparri G. et al., 2003 / стПТЭ и тПТЭ с АТ	Больше 70% от исходного уровня		Предотвращение персистенции и рецидива ВПТГ		192			
Weber T. et al., 2005 / тПТЭ	Больше 90% от исходного уровня	15	Снижение ПТГ меньше 69 пг/мл		95			
Gioviale M.C. et al., 2006 / стПТЭ	Больше 50% от исходного уровня	10			40			
	Больше 85% от исходного уровня	15			40			
Bieglmayer C. et al., 2006 / тПТЭ, стПТЭ	Меньше 15 пг/мл при тПТЭ и меньше 65 пг/мл при стПТЭ	20-40	Сохранение целевых значений	В первую неделю	32	96,2*	80*	96,8*
Kaczirek K. et al., 2006 / тПТЭ с АТ, стПТЭ	До целевого уровня 15-65 пг/мл	20	Сохранение целевых значений	В первую неделю, и через 6 месяцев	22	94,1*	83*	95*
Ikeda Y. et al., 2007 / тПТЭ с АТ	Меньше 45 пг/мл	30	15-65 пг/мл	Через 6 месяцев	70	100*	100*	100*
Echenique-Elizondo M. et al., 2008 / тПТЭ с АТ	Больше 50% от исходного уровня	10	Предотвращение персистенции ВПТГ	В течение 24 часов	35			
Meyer S.K. et al., 2009 / тПТЭ с АТ	Меньше 69 пг/мл	20	Сохранение целевых значений	В течение 24 часов	34			
Kim W.Y. et al., 2012 / стПТЭ, тПТЭ с АТ	Больше 85% от исходного уровня	40	Снижение ПТГ меньше 300 пг/мл	Через год	80	86	60	
Ohe M.N. et al., 2013 / тПТЭ с АТ	Больше 80% от исходного уровня	20		6-67 месяцев	86	85*	29*	86*
Hiramitsu T. et al., 2015 / тПТЭ с АТ	Больше 70% от исходного уровня	10	Снижение ПТГ меньше 60 пг/мл	Через 24 часа	226	97,5	52,2	92,9
Damiano G. et al., 2016	Больше 70% от исходного уровня	10			12			
Vulpio C. et al., 2016 / стПТЭ, тПТЭ без АТ	Больше 88% от исходного уровня и меньше 166 пг/мл	30	Снижение ПТГ меньше 65 пг/мл	В первую неделю, через 6, 12 месяцев	42	100	92	93

\* – характеристики рассчитаны на основании приведенных авторами данных

Таблица 4

Кросс таблица уровня значимости различий операционных характеристик критерия эффективности операции с использованием интраоперационного мониторинга ПТГ \*

Автор, год	Lokey J., 2000	Bieglmayer C., 2006	Kaczirek K., 2006	Ikeda Y., 2007	Kim W.Y., 2012	Ohe M.N., 2013	Hiramitsu T., 2015	Vulpio C., 2016
Lokey J., 2000		0,12	0,08	0,83	0,0002	0,01	0,71	0,07
Bieglmayer C., 2006	0,12		0,80	0,18	0,15	0,61	0,12	0,90
Kaczirek K., 2006	0,08	0,80		0,13	0,32	0,87	0,09	0,88
Ikeda Y., 2007	0,83	0,18	0,13		0,0007	0,02	0,92	0,11
Kim W.Y., 2012	0,0002	0,15	0,32	0,0007		0,18	0,0000	0,14
Ohe M.N., 2013	0,01	0,61	0,87	0,02	0,18		0,002	0,67
Hiramitsu T., 2015	0,71	0,12	0,09	0,92	0,0000	0,002		0,06
Vulpio C., 2016	0,07	0,90	0,88	0,11	0,14	0,67	0,06	

\* по критерию Хи-квадрат

Есть единичные исследования, в которых ставится под сомнение эффективность определения уровня интраоперационного ПТГ, за счет того, что снижение ПТГ интраоперационно отмечается как при успешном результате операции, так и при рецидиве ВГПТ [10; 59].

На основе статистического анализа частот положительных и отрицательных результатов интраоперационного мониторинга ПТГ проведена статистическая обработка данных литературы (табл. 4).

Как представлено в таблице 4, критерии J. Lokey, T. Hiramitsu и Y. Ikeda обладают статистически значимым преимуществом в сравнении с прочими критериями. При этом критерий J. Lokey позволяет прогнозировать сохранение безрецидивного течения заболевания в сроки до 2 лет. Критерий T. Hiramitsu соответствует послеоперационному уровню ПТГ через сутки после операции менее 60 пг/мл и также направлен на предотвращение рецидивов. Несомненным преимуществом критерия Y. Ikeda можно считать высокую прогностическую ценность отрицательного результата, в отличие от критериев J. Lokey и T. Hiramitsu.

Таким образом, дискуссия о критериях оценки эффективности интраоперационного мониторинга ПТГ актуальна в настоящее время. Не определен однозначно уровень снижения ПТГ после удаления ОЩЖ и время до забора крови в ходе операции. Спорными остаются сроки и оптимальный уровень ПТГ в раннем и позднем послеоперационном периоде.

## V. Заключение

Представленные данные демонстрируют отсутствие единой точки зрения на многие аспекты хирургического лечения вторичного гиперпаратиреоза. В настоящее время отсутствуют убедительные данные в пользу того или иного объема операции. Дискутабельными остаются критерии оценки эффективности операции как во время операции, так

и в послеоперационном периоде. Поиск отрицательных последствий длительно существующего гипопаратиреоза и диапазон ПТГ, определяющий наличие этих последствий у больных с терминальной стадией ХБП, может стать обоснованием новых критериев эффективности ПТЭ и, соответственно, выбора способа хирургического вмешательства.

*Никто из авторов не имеет конфликтов интересов.*

*Булгатов Дмитрий Александрович является очным аспирантом кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО ИГМУ.*

*Ильичева Елена Алексеевна является профессором, д.м.н., заведующей научным отделом клинической хирургии ФГБНУ ИИЦХТ.*

## Литература

1. Аюшеева А.В., Ильичева Е.А., Лепехова С.А. Послеоперационный гипопаратиреоз, способы профилактики и коррекции. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2013. 1(89): 160-164.  
Ayusheeva A.V., Ilicheva E.A., Lepekhova S.A. Postoperative hypoparathyroidism, methods of prevention and correction. Byulleten VSNC SO RAMN. 2013. 1(89): 160-164. (Transl. from Russian).
2. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Состав больных и показатели качества лечения на заместительной терапии терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998-2013 гг. (Отчет по данным регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества). Нефрология и диализ. 2016. 18(1): 98-164.  
Bikbov B.T., Tomilina N.A. The composition of patients and the quality of treatment on substitutive therapy for terminal chronic renal failure in the Russian Federation in 1998-2013. (Report on the data of the register of renal replacement therapy of the Russian Dialysis Society). Nefrologiya i dializ. 2016. 18(1): 98-164. (Transl. from Russian).
3. Величко А.В., Ярец Ю.П., Зыблев С.А. и др. Влияние паратиреоидэктомии на показатели костного метаболизма

у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом на фоне хронической болезни почек. *Новости хирургии*. 2016. 24(1): 32-39.

Velichko A.V., Yarecz Yu.I., Zyblov S.L. et al. Influence of parathyroidectomy on bone metabolism in patients with secondary hyperparathyroidism on the background of chronic kidney disease. *Novosti khirurgii*. 2016. 24(1): 32-39. (Transl. from Russian).

4. *Ветчинникова О. Н.* Гиперпаратиреоз при хронической болезни почек. Эффективная фармакотерапия. 2013. 44: 26-39.

Vetchinnikova O. N. Hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *Effective pharmacotherapy*. 2013. 44: 26-39. (Transl. from Russian).

5. *Волгина Г.В.* Вторичный гиперпаратиреоз при хронической почечной недостаточности. Лечение активными метаболитами витамина D. *Нефрология и диализ*. 2004. 6 (2): 116-126.

Volgina G.V. Secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. Treatment with active metabolites of vitamin D. *Nefrologiya i dializ*. 2004. 6 (2): 116-126. (Transl. from Russian).

6. *Герасимчук Р.П., Земченков А.Ю., Новокшионов К.Ю. и др.* Влияние паратиреоидэктомии на динамику лабораторных показателей МХН ХБП и выживаемость пациентов, получающих заместительную почечную терапию диализов в Санкт-Петербурге. *Нефрология и диализ*. 2016. 18(1): 40-49.

Gerasimchuk R.P., Zemchenkov A.Yu., Novokshonov K.Yu. et al. Influence of parathyroidectomy on the dynamics of laboratory indices of MCH of CKD and survival of patients receiving renal replacement therapy in St. Petersburg. *Nefrologiya i dializ*. 2016. 18(1): 40-49. (Transl. from Russian).

7. *Евменова Т. Д., Лямина А. Г.* Расширенная паратиреоидэктомия, как эффективный способ лечения вторичного гиперпаратиреоза. *Вестник Кузбасского научного центра*. 2011. 13: 73-74.

Evmenova T. D., Lyamina L. G. Extended parathyroidectomy as an effective way to treat secondary hyperparathyroidism. *Vestnik Kuzbasskogo nauchnogo centra*. 2011. 13: 73-74. (Transl. from Russian).

8. *Евменова Т.Д., Лямина А.Г.* Комплексная оценка состояния диализных больных перенесших тотальную паратиреоидэктомию. *Политравма*. 2014. 3: 41-45.

Evmenova T.D., Lyamina L.G. Complex assessment of the condition of dialysis patients who underwent total parathyroidectomy. *Politravma*. 2014. 3: 41-45. (Transl. from Russian).

9. *Егшатын А. В., Рожинская А. Я., Кузнецов Н. С. и др.* Лечение вторичного гиперпаратиреоза, рефрактерного к альфакальцидолу, у пациентов, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом. *Эндокринная хирургия*. 2012. 2: 27-41.

Egshatyan L. V., Rozhinskaya L. Ya., Kuznecov N. S. et al. Treatment of secondary hyperparathyroidism refractory to alfacalcidol in patients receiving renal replacement therapy with program hemodialysis. *Endokrinnaya khirurgiya*. 2012. 2: 27-41. (Transl. from Russian).

10. *Егшатын А.В.* Эффективность терапевтического и хирургического лечения вторичного гиперпаратиреоза у пациентов, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом: Дисс. на соискание уч. степени.

канд. мед. наук: 14.01.02. ФГБУ Эндокринологический Научный Центр. Москва. 2012. 232 с.

Egshatyan L.V. *Effektivnost terapevticheskogo i khirurgicheskogo lecheniya vtorichnogo giperparatireoza u pacientov, poluchayuschikh zamestitelnuyu pochechnuyu terapiyu programmnyy gemodializom*: Diss. na soiskanie uch. stepeni. kand. med. nauk: 14.01.02. FGBU Endokrinologicheskii Nauchnyy Centr. Moskva. 2012. 232 s.

11. *Ермоленко В.М.* Из книги: *Нефрология: Руководство для врачей*. 2-е изд., перераб. и доп. Под ред. И.Е. Тареевой. М.: Медицина, 2000. с. 596-657.

Ermolenko V.M. *Iz knigi: Nefrologiya: Rukovodstvo dlya vrachev*. 2-e izd., pererab. i dop. Pod red. I.E. Tareevoy. M.: Medicina, 2000. s. 596-657.

12. *Жаркая А.В.* Тотальная паратиреоидэктомия при хирургическом лечении вторичного гиперпаратиреоза, механизмы клеточной коррекции метаболических нарушений после тотальной паратиреоидэктомии в эксперименте: Дисс. на соискание уч. степени. канд. мед. наук: 14.01.17. ФГБНУ Иркутский научный центр хирургии и травматологии. Томск. 2016. 198 с.

Zharkaya A.V. *Totalnaya paratireoidektomiya pri khirurgicheskom lechenii vtorichnogo giperparatireoza, mekhanizmy kletchnoy korrekcii metabolicheskikh narusheniy posle totalnoy paratireoidektomii v eksperimente*: Diss. na soiskanie uch. stepeni. kand. med. nauk: 14.01.17. FGBNU Irkutskiy nauchnyy centr khirurgii i travmatologii. Tomsk. 2016. 198 s.

13. *Жаркая А.В., Ильичева Е.А., Махутов В.Н. и др.* Морфологическое обоснование тотальной паратиреоидэктомии. *Материалы V научно-практической конференции молодых ученых Сибирского и Дальневосточного федеральных округов*. 2016. С. 27-37.

Zharkaya A.V., Ilicheva E.A., Makhutov V.N. et al. *Morphological substantiation of total parathyroidectomy. Materialy V nauchno-prakticheskoy konferencii molodykh uchenykh Sibirskogo i Dalnevostochnogo federalnykh okrugov*. 2016. S. 27-37. (Transl. from Russian).

14. *Ильина А.Н.* Вторичный гиперпаратиреоз и остеопенический синдром у пациентов с хронической болезнью почек: Дисс. на соискание уч. степени. канд. мед. наук: 14.00.03. ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий. Москва. 2009. 171 с.

Ilina A.N. *Vtorichnyy giperparatireoz i osteopenicheskiy sindrom u pacientov s khronicheskoy boleznью почек*: Diss. na soiskanie uch. stepeni. kand. med. nauk: 14.00.03. FGU Endokrinologicheskii nauchnyy centr Rosmedtekhnologiy. Moskva. 2009. 171 s.

15. *Ильичева Е.А., Аюшеева А.В., Синицын В.А. и др.* Хирургическое лечение рецидивного третичного гиперпаратиреоза, вызванного распространенным паратиреоматозом (обзор литературы и клиническое наблюдение). *Нефрология и диализ*. 2015. 17(1): 89-99.

Ilicheva E.A., Ayusheeva A.V., Sinicyan V.A. et al. *Surgical treatment of recurrent tertiary hyperparathyroidism caused by widespread parathyroidism (literature review and clinical observation)*. *Nefrologiya i dializ*. 2015. 17(1): 89-99. (Transl. from Russian).

16. *Ильичева Е.А., Жаркая А.В., Махутов В.Н. и др.*

Опыт хирургического лечения вторичного гиперпаратиреоза. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2016. 1(4): 29-35.

Ilicheva E.A., Zharkaya A.V., Makhutov V.N. et al. The experience of surgical treatment of secondary hyperparathyroidism. Byulleten VSNC SO RAMN. 2016. 1(4): 29-35. (Transl. from Russian).

17. Ильичева Е.А., Махутов В.Н. Лекции по госпитальной хирургии. Под ред. Е.Г. Григорьева. Иркутск: Иркутский научный центр хирургии и травматологии. 2016. Том 2. С. 129-140.

Ilicheva E.A., Makhutov V.N. Lekcii po gospitalnoy khirurgii. Pod red. E.G. Grigoreva. Irkutsk: Irkutskiy nauchnyy centr khirurgii i travmatologii. 2016. Tom 2. S. 129-140.

18. Котова И.В., Воронкова И.А., Казанцева И.А. Рак околощитовидной железы, развившийся на фоне рецидива вторичного гиперпаратиреоза. Альманах клинической медицины. 2016. 44 (4): 540-543.

Kotova I.V., Voronkova I.A., Kazanceva I.A. Cancer of the parathyroid gland, which developed against a background of recurrence of secondary hyperparathyroidism. Almanakh klinicheskoy mediciny. 2016. 44 (4): 540-543. (Transl. from Russian).

19. Макаров И.В. Гиперпаратиреоз. Учебно-методическое пособие для интернов, клинических ординаторов, врачей общей практики, эндокринологов и хирургов. Самара: ООО "Офорт". 2014. 132 с.

Makarov I.V. Giperparatireoz. Uchebno-metodicheskoe posobie dlya internov, klinicheskikh ordinatorov, vrachev obschey praktiki, endokrinologov i khirurgov. Samara: ООО "Ofort". 2014. 132 s.

20. Мануйлова Ю.А., Фадеев В.В. Клинические рекомендации Европейской Ассоциации Эндокринологов: лечение гипопаратиреоза у взрослых. Московский эндокринолог. 2015. 2(2): 14-15.

Manuylova Yu.A., Fadeev V.V. Clinical recommendations of the European Association of Endocrinologists: treatment of hypoparathyroidism in adults. Moskovskiy endokrinolog. 2015. 2(2): 14-15. (Transl. from Russian).

21. Ассоциация нефрологов Научное общество нефрологов России. Минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек (Национальные рекомендации) [Электронный ресурс]: 2015. URL: <http://www.nephro.ru/content/files/recomendations/ckdmbdNationalGuidelines.pdf> (дата обращения: 05.06.2017).

Associaciya nefrologov Nauchnoe obschestvo nefrologov Rossii. Mineralnye i kostnye narusheniya pri khronicheskoy bolezni pochek (Nacionalnye rekomendacii) [Elektronnyy resurs]: 2015. URL: <http://www.nephro.ru/content/files/recomendations/ckdmbdNationalGuidelines.pdf> (data obrascheniya: 05.06.2017).

22. Новокшионов К.Ю., Федотов Ю.Н., Карелина Ю.В. и др. Хирургическая анатомия околощитовидных желез у больных оперированных по поводу вторичного гиперпаратиреоза. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2015. 7(3): 23-28.

Novokshonov K.Yu., Fedotov Yu.N., Karelina Yu.V. et al. Surgical anatomy of the parathyroid glands in patients operated on for secondary hyperparathyroidism. Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova.

2015. 7(3): 23-28. (Transl. from Russian).

23. Слепцов И. В. Хирургическое лечение вторичного гиперпаратиреоза [Электронный ресурс] URL: [http://islep.ru/present/sec\\_hpt.pdf](http://islep.ru/present/sec_hpt.pdf) (дата обращения: 13.03.2017).

Slepcev I. V. Khirurgicheskoe lechenie vtorichnogo giperparatireoza [Elektronnyy resurs] URL: [http://islep.ru/present/sec\\_hpt.pdf](http://islep.ru/present/sec_hpt.pdf) (data obrascheniya: 13.03.2017).

24. Шегалев А.А., Крамарова Л.А., Ларин А.А. Results of total parathyroidectomy with secondary hyperparathyroidism: a literature review. Лечебное дело. 2014. 3: 51-55.

Schegolev A.A., Kramarova L.A., Larin A.A. Rezultaty totalnoy paratireoidektomii pri vtorichnom giperparatireoze: obzor literatury. Lechebnoe delo. 2014. 3: 51-55. (Transl. from Russian).

25. Bieglmayer C., Kaczirek K., Prager G. et al. Parathyroid Hormone Monitoring during Total Parathyroidectomy for Renal Hyperparathyroidism: Pilot Study of the Impact of Renal Function and Assay Specificity. Clinical Chemistry. 2006. 52(6): 1112-1119.

26. Brandenburg V.M., Floege J. Adynamic bone disease—bone and beyond. NDT Plus 2008. 1 (3): 135-147.

27. Cattani P., Halimi B., Aidan K. et al. Reoperation for secondary uremic hyperparathyroidism: are technical difficulties influenced by initial surgical procedure? Surgery. 2000. 127(5): 562-5.

28. Chou F.F., Lee C.H., Chen J.B. et al. Intraoperative parathyroid hormone measurement in patients with secondary hyperparathyroidism. Archives of Surgery. 2002. 137(3): 341-4.

29. Clinical Practice Guideline for the Management of Secondary Hyperparathyroidism in Chronic Dialysis Patients. Guideline Working Group, Japanese Society for Dialysis Therapy. Therapeutic Apheresis and Dialysis. 2008. 12(6): 514-524.

30. Coen G., Calabria S., Bellinghieri G. et al. Parathyroidectomy in chronic renal failure: short- and long-term results on parathyroid function, blood pressure and anemia. Nephron. 2001. 88(2): 149-155.

31. Conzo G., Perna A.F., Sinisi A.A. et al. Total parathyroidectomy without autotransplantation in the surgical treatment of secondary hyperparathyroidism of chronic kidney disease. J Endocrinol Invest. 2012. 35(1): 8-13.

32. Damiano G., Gioviale M.C., Maione C. et al. Comparison Between Rapid Intraoperative and Central Laboratory Parathormone Dosage in 12 Kidney Transplant Candidates. Transplantation Proceedings. 2016. 48(2): 311-4.

33. Dotzenrath C., Cupisti K., Goretzki E. et al. Operative treatment of renal autonomous hyperparathyroidism: cause of persistent or recurrent disease in 304 patients. Langenbecks Arch Surg. 2003. 387(9-10): 348-54.

34. Echenique-Elizondo M., Díaz-Aguirregoitia F.J., Amondarain J.A. et al. The pattern of the descent of PTH measured by intraoperative monitoring of intact-PTH in surgery for renal hyperparathyroidism. The Indian Journal of Surgery. 2008. 70(2): 62-7.

35. Gagne E.R., Urena P., Leite-Silva S. et al. Short- and long-term efficacy of total parathyroidectomy with immediate autografting compared with subtotal parathyroidectomy in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol. 1992. 3(4): 1008-17.

36. Gasparri G., Camandona M., Mengozzi G. et al. Surgical treatment of secondary and tertiary hyperparathyroidism. Annali Italiani di Chirurgia. 2003. 74(4): 435-42.

37. *Gioviale M.C., Gambino G., Maione C. et al.* Intraoperative parathyroid hormone monitoring during parathyroidectomy for hyperparathyroidism in waiting list and kidney transplant patients. *Transplantation Proceedings*. 2006. 38(4): 1003-5.
38. *Henry J.F., Denizot A., Audiffret J. et al.* Surgical treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialyzed patients with chronic renal failure. Results and choice of a technic. *Journal de Chirurgie*. 1988. 125(6-7): 395-400.
39. *Hiramitsu T., Tominaga Y., Okada M. et al.* A Retrospective Study of the Impact of Intraoperative Intact Parathyroid Hormone Monitoring During Total Parathyroidectomy for Secondary Hyperparathyroidism: STARD Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015. 94(29): 1213.
40. *Hruska K.A., Teitelbaum S.L.* Renal osteodystrophy. *N Engl J Med*. 1995. 333(3): 166-74.
- 41.
42. *Ikeda Y., Kuribara H., Morita N. et al.* Significance of monitoring Bio-Intact PTH (1-84) during parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *Journal of Surgical Research*. 2007. 139(1): 83-7.
43. *Ivarsson K.M., Akaberi S., Isaksson E. et al.* The effect of parathyroidectomy on patient survival in secondary hyperparathyroidism. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. 2015. 30(12): 2027-33.
44. *Jia X., Wang R., Zhang C. et al.* Long-Term Outcomes of Total Parathyroidectomy With or Without Autoimplantation for Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2015. 19(5): 477-85.
45. *Jimeno J., Pérez M., Pereira J.A. et al.* Surgical treatment of recurrent secondary hyperparathyroidism. *Cirurgia Espanola*. 2005. 78(1): 34-8.
46. *Jofré R., López Gómez J.M., Menárguez J. et al.* Parathyroidectomy: whom and when? *Kidney International Supplement*. 2003. 85: 97-100.
47. *Kaczmarek K., Prager G., Riss P. et al.* Novel Parathyroid Hormone (1-84) Assay as Basis for Parathyroid Hormone Monitoring in Renal Hyperparathyroidism. *Archives of Surgery*. 2006. 141(2): 129-134.
48. *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder (CKD – MBD)*. *Kidney Int*. 2009. 113: 1-130.
49. *Kim W.Y., Lee J.B., Kim H.Y. et al.* Efficacy of intraoperative parathyroid hormone monitoring to predict success of parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *Journal of the Korean Surgical Society*. 2012. 83(1): 1-6.
50. *Leapman S.B., Filo R.S., Thomalla J.V. et al.* Secondary hyperparathyroidism. The role of surgery. *The American Surgeon*. 1989. 55(6): 359-65.
51. *Li-Chun Ho, Shib-Yuan Hung, Hsi-Hao Wang et al.* Parathyroidectomy Associates with Reduced Mortality in Taiwanese Dialysis Patients with Hyperparathyroidism: Evidence for the Controversy of Current Guidelines. *Scientific Reports*. 2016. 6: 19150.
52. *Lin H.C., Chen C.L., Lin H.S. et al.* Parathyroidectomy improves cardiovascular outcome in nondiabetic dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clinical Endocrinology*. 2014. 80(4): 508-15.
53. *Lokey J., Pattou F., Mondragon-Sanchez A. et al.* Intraoperative decay profile of intact (1-84) parathyroid hormone in surgery for renal hyperparathyroidism – a consecutive series of 80 patients. *Surgery*. 2000. 128(6): 1029-34.
54. *London G.M., Marty C., Marchais S.J. et al.* Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2004. 15 (7): 1943-51.
55. *Lorenz K., Ukkat J., Sekulla C. et al.* Total parathyroidectomy without autotransplantation for renal hyperparathyroidism: experience with a qPTH-controlled protocol. *World J. Surg*. 2006. 30(5): 743-751.
56. *Malmaeus J.* Secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology Supplementum*. 1983. 70: 1-63.
57. *Meyer S.K., Zorn M., Frank-Raue K. et al.* Clinical impact of two different intraoperative parathyroid hormone assays in primary and renal hyperparathyroidism. *European Journal of Endocrinology*. 2009. 160(2): 275-81.
58. *Milas M., Weber C.J.* Near-total parathyroidectomy is beneficial for patients with secondary and tertiary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2004. 136(6): 1252-60.
59. *Mittendorf E.A., Merlino J.I., McHenry C.R.* Post-parathyroidectomy hypocalcemia: incidence, risk factors, and management. *The American Surgeon*. 2004. 70(2): 114-9.
60. *Moor J.W., Roberts S., Atkin S.L. et al.* Intraoperative parathyroid hormone monitoring to determine long-term success of total parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *Head & Neck*. 2011. 33(3): 293-6.
61. *National Kidney Foundation. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease.* *Am. J. Kidney Dis*. 2003. 42: 1-201.
62. *Neagoie R.M., Mureşan M., Voidăzan S. et al.* Subtotal parathyroidectomy versus total parathyroidectomy with autotransplant in secondary hyperparathyroidism – a single-centre prospective cohort of 43 patients. *Endokrynol Pol*. 2016. 67(2): 202-9.
63. *Obe M.N., Santos R.O., Kunii I.S. et al.* Intraoperative PTH cutoff definition to predict successful parathyroidectomy in secondary and tertiary hyperparathyroidism. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. 2013. 79(4): 494-9.
64. *Pitt S.C., Panneerselvan R., Chen H. et al.* Secondary and tertiary hyperparathyroidism: the utility of ioPTH monitoring. *World Journal of Surgery*. 2010. 34(6): 1343-9.
65. *Rajeev P., Lee K.Y., Tang X.J. et al.* Outcomes of parathyroidectomy in renal hyperparathyroidism in patients with No access to renal transplantation in Singapore. *Int J Surg*. 2016. 25: 64-8.
66. *Richards M.L., Wormuth J., Bingener J. et al.* Parathyroidectomy in secondary hyperparathyroidism: Is there an optimal operative management? *Surgery*. 2006. 139(2): 174-80.
67. *Roshan A., Kamath B., Roberts S. et al.* Intra-operative parathyroid hormone monitoring in secondary hyperparathyroidism: is it useful? *Clinical Otolaryngology*. 2006. 31(3): 198-203.
68. *Rothmund M., Wagner P.K., Scharke C.* Subtotal parathyroidectomy versus total parathyroidectomy and autotransplantation in secondary hyperparathyroidism: a randomized trial. *World Journal of Surgery*. 1991. 15(6): 745-50.

69. *Sakman G., Parsak C.K., Balal M. et al.* Outcomes of Total Parathyroidectomy with Autotransplantation versus Subtotal Parathyroidectomy with Routine Addition of Thymectomy to both Groups: Single Center Experience of Secondary Hyperparathyroidism. *Balkan Medical Journal.* 2014. 31(1): 77-82.
70. *Schlosser K., Bartsch D.K., Diener M.K. et al.* Total Parathyroidectomy With Routine Thymectomy and Autotransplantation Versus Total Parathyroidectomy Alone for Secondary Hyperparathyroidism: Results of a Nonconfirmatory Multicenter Prospective Randomized Controlled Pilot Trial. *Annals of Surgery.* 2016. 264(5): 745-753.
71. *Schneider R., Slater E.P., Karakas E. et al.* Initial parathyroid surgery in 606 patients with renal hyperparathyroidism. *World Journal of Surgery.* 2012. 36(2): 318-26.
72. *Stracke S., Keller F., Steinbach G. et al.* Long-term outcome after total parathyroidectomy for the management of secondary hyperparathyroidism. *Nephron. Clin. Pract.* 2009. 111(2): 102-109.
73. *Tominaga Y., Matsuoka S., Uno N., et al.* Removal of autografted parathyroid tissue for recurrent renal hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *World Journal of Surgery.* 2010. 34(6): 1312-7.
74. *Trombetti A., Stoermann C., Robert J.H. et al.* Survival after parathyroidectomy in patients with end-stage renal disease and severe hyperparathyroidism. *World Journal of Surgery.* 2007. 31(5): 1014-21.
75. *Ulundag M., Yetkin G., Citgez B. et al.* The role of cervical thymectomy in surgical treatment of secondary hyperparathyroidism. *Bratisl Lek Listy.* 2011. 112(7): 385-9.
76. *Vulpio C., Bossola M., Di Stasio E. et al.* Intra-operative parathyroid hormone monitoring through central laboratory is accurate in renal secondary hyperparathyroidism. *Clinical Biochemistry.* 2016. 49(7-8): 538-43.
77. *Wagner P.K., Rumpelt H.J., Rothmund M.* Autotransplantation of cryopreserved human parathyroid tissue. *Zentralblatt fur Chirurgie.* 1986. 111(9): 505-13.
78. *Weber T., Zeier M., Hinze U. et al.* Impact of intraoperative parathyroid hormone levels on surgical results in patients with renal hyperparathyroidism. *World Journal of Surgery.* 2005. 29(9): 1176-9.
79. *Zhang L., Xing C., Shen C. et al.* Diagnostic Accuracy Study of Intraoperative and Perioperative Serum Intact PTH Level for Successful Parathyroidectomy in 501 Secondary Hyperparathyroidism Patients. *Scientific Reports.* 2016. 6: 26841.

Дата получения статьи: 17.03.2017

Дата принятия к печати: 11.07.2017

submitted 17.03.2017

accepted 11.07.2017

## Анемия у пациентов с ХБП 5: актуальные тренды в мире и картина в Санкт-Петербурге

А.Ю. Земченков<sup>1,2,3</sup>, Р.П. Герасимчук<sup>1,2</sup>, А.Б. Сабодаш<sup>3</sup>, К.А. Вишневецкий, И.Н. Конакова<sup>1,2</sup>,  
Н.Н. Кулаева<sup>2</sup>, К.Г. Старосельский, Г.Ю. Тимоховская, А.Н. Исачкина<sup>2</sup>, П.Н. Кислый,  
И.В. Жданова, В.В. Бекетов, Г.В. Васильева, О.М. Соловьева, С.А. Команденко,  
А.М. Фоменко, А.Ш. Румянцев<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup> СПб ГБУЗ "Городская Мариинская больница" – Городской нефрологический центр,  
191104, Россия, Санкт-Петербург, Литейный пр., 56

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

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

<sup>4</sup> Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней,  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

<sup>5</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии,  
199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9

полный список участвовавших диализных центров – в приложении на сайте журнала [www.nephro.ru](http://www.nephro.ru)

## Anemia in patients with CKD-5D: modern trends in the world and landscape in Saint-Petersburg

A.Yu. Zemchenkov<sup>1,2,3</sup>, R.P. Gerasimchuk<sup>1,2</sup>, A.B. Sabodash<sup>3</sup>, K.A. Vishnevsky, I.N. Konakova<sup>1,2</sup>, N.N. Kulaeva<sup>2</sup>,  
K.G. Staroselsky, G.Yu. Timokhovskaya, A.N. Isachkina<sup>2</sup>, P.N. Kisly, I.V. Zhdanova, V.V. Beketov,  
G.V. Vasilieva, O.M. Solovieva, S.A. Komandenko, A.M. Fomenko, A.Sh. Rumyanstev<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup> City Mariinsky hospital – City nephrology center, 191104, 56 Liteiny pr., St.-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> North-Western I.I. Mechnikov State medical university, internal diseases and nephrology department;  
191015, 41 Kirochnaya str., St.-Petersburg, Russia

<sup>3</sup> First St.-Petersburg I.P. Pavlov State medical university, nephrology and dialysis department;  
197022, 6-8 Lev Tolstoy str., St.-Petersburg, Russia

<sup>4</sup> First St.-Petersburg State medical university I.P. Pavlov, propedeutics of internal diseases department;  
197022, 6-8 Lev Tolstoy str., St.-Petersburg, Russia

<sup>5</sup> Saint-Petersburg state university, faculty therapy department;  
7-9 Universitetskaya Emb., 199034, St.-Petersburg, Russia

the full list of participating dialysis centers – see attachment at journal web-site [www.nephro.ru](http://www.nephro.ru)

**Ключевые слова:** гемодиализ, анемия, эритропоэтин, доза

### Резюме

**Цель.** Все шире принимаемые рекомендации по коррекции анемии при ХБП, часто расходясь с устаревшими инструкциями по применению препаратов, еще не стали стандартной практикой, в том числе и потому, что результаты их практического воплощения в жизнь не проанализированы на больших популяциях в реальной практике. Целью настоящего годовичного наблюдательного исследования было проанализировать потребности в коррекции анемии эритропоэтинами (ЭПО) в не-

Адрес для переписки: Земченков Александр Юрьевич. 191104, Россия, Санкт-Петербург, Литейный пр., 56

Телефон: +7 (812) 275-73-36 E-mail: [kletk@inbox.ru](mailto:kletk@inbox.ru)

Correspondence to: Zemchenkov Alexander. 191104, 56 Liteiny pr., St.-Petersburg, Russia

Телефон: +7 (812) 275-73-36 E-mail: [kletk@inbox.ru](mailto:kletk@inbox.ru)

отобранной популяции гемодиализных пациентов, эффективность реализуемой практики и предложить оптимальное соотношение доз используемых препаратов.

**Пациенты и методы.** Данные по коррекции анемии в 11 диализных центрах Санкт-Петербурга (1150 пациентов – 68% диализной популяции – 12835 пациенто-месяцев) в 2016 году получены из ежемесячных отчетов центров по индивидуальным данным, регистра заместительной почечной терапии и базы данных использования препаратов, поставленных по системе льготного обеспечения. Оптимальный набор разовых доз оценивался по специально созданному алгоритму.

**Результаты.** Медиана уровня Hb составила 111 (103÷119) г/л, рекомендуемому диапазону 100÷120 г/л соответствовали 60,1% значений ежемесячных определений. 33,2% периода наблюдения пациенты не получали препараты ЭПО, в том числе, только 3,6% – при Hb<100 г/л, 14,5% – при Hb>120 г/л. Hb у пациентов, не получавших ЭПО, составил 118 (110÷127) г/л; у получавших – 109 (101÷115) г/л. В расчете на весь период в среднем на популяцию использована доза 3466 МЕ в неделю, среди получавших ЭПО – 5250 (3000÷6750) МЕ. Наиболее часто использованными явились диапазоны недельных доз с локальными максимумами в 2500 МЕ, 5000 МЕ и 9-10000 МЕ.

**Выводы.** Наиболее востребованными разовыми дозами с учетом принятого алгоритма оптимизации можно считать 2500 МЕ и 3000 МЕ в соотношении, определяемом составом пациентов в популяции; в Санкт-Петербурге это соотношение составило 4:1.

#### *Abstract*

**Aim.** Widely accepted guidelines for anemia correction have not become a standard care because – among other reasons – due to lack of its contemporary confirmation in real practice. The aim of the study was to assess ESA requirements in unselected city dialysis cohort as well as optimal single doses and regimen for planning of ESA supply.

**Patients and methods.** We collected the data concerning anemia correction in 2016 for 1150 patients in 11 dialysis centers (68% of city dialysis cohort) for 12835 patient-months from centers reports, RRT register and data from official ESA distribution system. We evaluated the optimal single doses and ratio between them in specially designed algorithm.

**Results.** The Hb median were 11.1 (10.3÷11.9) g/dl; 60.1% of monthly collected data met the target range 10.0÷12.0 g/dl; During 33.2% of period duration patients did not receive ESA including only 3.6% – at Hb<10.0 g/dl, 14.5% – at Hb>12.0 g/dl. The Hb level in patients without ESA was 11.8 (11.0÷12.7) g/dl; with ESA – 10.9 (10.1÷11.5) g/dl. For whole cohort the weekly dose median was 3466 IU, among patients with ESA – 5250 (3000÷6750) IU. The most frequently used doses were ranges with local maximums 2500 IU, 5000 IU and 9-10000 IU.

**Conclusion.** The single doses 2500 IU and 3000 IU were the most in-demand single doses while applying designed algorithm. The ratio between them could depend on patient cohort feature; in Saint Petersburg, it was 4:1.

**Key words:** hemodialysis, anemia, erythropoietin, dose

Анемия широко распространена среди пациентов с ХБП, особенно на заместительной почечной терапии (ЗПТ) [13] и связана с повышенной летальностью, морбидностью и снижением качества жизни [19]. Анемия при ХБП имеет множество причин, но главными механизмами являются дефицит эритропоэтина (ЭПО), железа и сниженный срок жизни эритроцитов, а также хроническое воспаление, вызывающее активацию гепсидина и подавление ферропортина, что ведет к секвестрации железа в депо и развитию его функционального дефицита. Начало использования рекомбинантного человеческого эритропоэтина впечатляющим образом снизило потребность в гемотрансфузиях у пациентов на ЗПТ и повысило качество жизни [15], но повысило и сердечно-сосудистые риски, в том числе – риски смерти [20]. Повышение рисков продемонстрировано в сетевом мета-анализе 56 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), накопленных к 2014 году, но уже самое первое крупное РКИ Besarab et al. (1998) фактически

было остановлено, когда стало ясно, что его продолжение приведет к выявлению значимо повышенных рисков смерти, связанных с терапией эритропоэтином [11]. Прямое признание этого факта прозвучало лишь после специального заседания комитетов FDA 11.09.2007 [16], анализировавшего данные исследования NHTC вместе с данными CHOIR и CREATE, после чего на упаковках всех эритропоэз-стимулирующих средств (ЭСС) появилось предупреждение: "[ЭСС] повышают риск смерти и серьезных сердечно-сосудистых осложнений при применении с целью повысить уровень гемоглобина выше 120 г/л. Рост уровня гемоглобина более 10 г за две недели также может вносить вклад в эти риски". "Даже уровень в 120 г/л может поставить пациента под повышенные сердечно-сосудистые риски при исходно низком гематокрите и слабом ответе на ЭСС. У этих пациентов следует искать причины такой резистентности, а не использовать максимальные дозы ЭСС или подходы, считающиеся адекватными попытками поднять уровень гемоглобина. Критическим вопросам без

ответа остается дилемма: не подвергнутся ли пациенты с плохим ответом на ЭСС меньшему риску, если не будут предприниматься попытки поднять уровень гемоглобина до "идеального" в сравнении с использованием рекомендаций по максимальным дозам". "Дозу ЭСС следует скорректировать таким образом, чтобы достичь минимального уровня гемоглобина, достаточного для избежания потребности в гемотрансфузиях, и не превышать уровень в 120 г/л. Увеличение дозы следует проводить не чаще одного раза в месяц. Не существует подтверждений безопасности предложенных в рекомендациях алгоритмов коррекции дозы". Этим текстам исполнилось 10 лет, но реализация положений преодолевала серьезное сопротивление. В продолжавшемся в то время исследовании TREAT, имевшем в качестве целевого уровня гемоглобина в 130 г/л, Data Monitoring Committee не нашел оснований для того, чтобы изменить цель или остановить исследование [22], набор в которое был прерван только в декабре 2007. Результатом стало подтверждение почти вдвое повышенных рисков нарушений мозгового кровообращения (ОР 1,92; 95% ДИ 1,38-2,68;  $p < 0,001$ ) при отсутствии достоверного влияния на выживаемость, на развитие тХПН или на показатели качества жизни [21]. Следует отметить, что пациенты с плохим ответом на два первых "стандартизованных" повышения дозы (четверть пациентов с повышением уровня Hb  $< 2\%$ ) в сравнении с пациентами с хорошим ответом имели и на 31% повышенные сердечно-сосудистые риски и на 41% – риски смерти [23]. Аналогичная картина получена была во вторичном анализе исследования SHOIR: риск достижения первичной конечной точки был на 44% повышен в группе высокого целевого Hb, но эффект рандомизации в эту группу исчезал при включении в модель самого факта недостижения целевого уровня (что повышало риски на 46%). Рандомизация не была значимой для судьбы пациента и в случае включения в модель факта использования высокой дозы ЭПО (которая повышала риски на 71% и вытесняла из модели и рандомизацию, и факт не-достижения целевого уровня Hb) [24]. Таким образом, независимо от того, в какую группу попали пациенты, факт не-достижения целевого гемоглобина и факт использования большой дозы имели большее значение, чем принятие того или иного целевого уровня гемоглобина.

С другой стороны, в широком наблюдательном исследовании ANSWER в испанской популяции гемодиализных пациентов уровень гемоглобина ниже 100 г/л был ожидаемо связан с вдвое повышенной летальностью, а уровень выше 120 г/л – с пониженной на 37% летальностью. Однако снижение рисков вдвое в сравнении с подгруппой пациентов без ЭПО наступало только при использовании доз в 1-4 тыс. МЕ в неделю; использование доз выше 16 тыс. в неделю было связано с повышенным на 38% риском смерти [14].

Результатом этих и подобных исследований стало создание рекомендаций по анемии KDIGO [17]

(перевод на русский язык – см. в журнале Нефрология и Диализ [9]) в целом, поддержанной консультативным советом ERA-EDTA [18], несколькими национальными рекомендациями, включая Российские (обновление 2016) [10]. На первое место вынесен вопрос коррекции дефицита железа, а терапию ЭСС у диализных пациентов предлагается "начинать для предотвращения падения гемоглобина ниже 90 г/л путем начала терапии ЭСС при концентрации гемоглобина между 90 и 100 г/л". При этом в отношении тезиса о том, что "у некоторых пациентов качество жизни может улучшиться при более высоком гемоглобине, и терапия ЭСС может быть начата при гемоглобине выше 100 г/л", степени доказательности и убедительности определены как "нет степени", то есть доказательств этому недостаточно. "В целом мы предлагаем не использовать ЭСС для поддержания концентрации гемоглобина выше 115 г/л у взрослых пациентов с ХБП – 2С". "Индивидуализация терапии будет необходима, поскольку у некоторых пациентов может улучшаться качество жизни при концентрациях гемоглобина выше 115 г/л, и они будут готовы мириться с риском осложнений (нет степени)".

Таким образом, все шире принимаемые в настоящее время во всем мире рекомендации, часто расходясь с устаревшими инструкциями по применению препаратов ЭПО и железа, еще не стали рутинной практикой, в том числе и потому, что результаты их практического воплощения в жизнь не проанализированы в больших популяциях вне строго организованных исследований. Целью настоящего годичного наблюдательного исследования было проанализировать потребности в коррекции анемии эритропоэтинами в широкой неотобранной популяции prevalentных гемодиализных пациентов, эффективность реализуемой в настоящее время практики с точки зрения достижения рекомендуемых целевых показателей и критериев качества оказания помощи и предложить оптимальное соотношение доз используемых препаратов.

## Пациенты и методы

В Санкт-Петербурге терапия дорогостоящими препаратами у диализных пациентов (в том числе, ЭПО и внутривенными препаратами железа) со времени, когда она стала широко доступной, финансировалась централизованно из бюджета (вначале – в рамках распоряжения Комитета по здравоохранению о включении пациентов с хронической почечной недостаточностью в региональные списки льготных категорий граждан (РЛО), затем – в соответствии с законодательными актами о дополнительном лекарственном обеспечении (ДЛО). Материалы комиссии по лекарственному обеспечению льготных категорий граждан Санкт-Петербурга (Таблица 1) позволяют считать, что с 2009 года диализные пациенты в Санкт-Петербурге полностью

Таблица 1

**Обеспечение пациентов с ХБП жителей Санкт-Петербурга препаратами эритропоэтина и внутривенными препаратами железа по системе регионального и федерального льготного обеспечения (в шприцах с соответствующими дозами)**

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
число пациентов на гемодиализе	1090	1210	1243	1487	1534	1652	1748
доля препаратов ЭПО, получаемая пациентами с преддиализными стадиями ХБП и на перитонеальном диализе	5%	10%	11%	6%	9%	12%	10%
эритропоэтин альфа	2000 МЕ	51 900	130 000		83 190		
	2500 МЕ					12 000	75 360
	3000 МЕ			138 000		118 80	113 562
ЭПО бета	2000 МЕ	51 900					
ларбэпоэтин альфа	20 мкг				38		
	30 мкг				240	2500	10 400
метоксиполиэтиленгликоль ЭПО бета	50 мкг				200	1 300	1700
	75 мкг				200	1 500	1550
	100 мкг		30				
сахарат железа, 100 мг, №5	4 000	4 000	4 800	6500	7000	7 300	7 160
в среднем ЭПО на пациента на гемодиализе в неделю*§	3480	3728	3649**		4098	4161	2913
* дозы препаратов эритропоэтина длительного действия пересчитывались в соотношении 1 мкг = 200 МЕ;							
§ периоды использования закупленных в текущем году препаратов не совпадают с календарным годом, а используются также и в начале следующего;							
** расчет проведен с средним за два года, поскольку поставки 2013 года использовались также и в течение 4 месяцев 2014 года.							

обеспечивались ЭПО и внутривенными препаратами железа (за исключением непродолжительных периодов перерывов в поставках из-за организационных сложностей).

В соответствии с распоряжениями Комитета по здравоохранению<sup>i</sup> в рамках ежемесячных отчетов о проведении сеансов диализа диализные центры представляют в Городской нефроцентр индивидуальные данные по использованным дозам ЭПО и достигнутому уровню гемоглобина, которые после обобщения используются для подготовки заявки в комиссию по лекарственному обеспечению льготных категорий граждан Санкт-Петербурга на ЭПО и препараты железа на следующий год. Имеющиеся полные данные по таким отчетам для 11 диализных центров за 2016 год использованы для настоящего анализа. В этих 11 центрах средним за год получали лечение гемодиализом 1150 пациентов – 68% от гемодиализной популяции Санкт-Петербурга, представляя городские (31%), федеральные (17%) и частные (51%) медицинские организации (в при-

мерном соответствии с распределением общего числа пациентов по медицинским организациям различных организационно-правовых форм: 37% – 28% – 35%).

Состав диализных пациентов в Санкт-Петербурге детально описан в публикациях по материалам городского регистра пациентов на ЗПТ ранее [6]; кратко: медиана возраста пациентов 60 (интерквартильный размах – ИР – 46÷69) лет, медиана срока лечения диализом – 36 (ИР 20÷56) месяцев, наиболее частыми диагнозами основного заболевания были гломерулонефрит (21%), сахарный диабет (17%), гипертоническая болезнь (12%), системные заболевания (5%), хронический пиелонефрит и мочекаменная болезнь (9%), поликистоз (7%), миеломная болезнь (2%), опухоли (1%). Медиана расчетной СКФ на старте диализа составляла 6 (ИР 4÷8) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; среди пациентов, лечившихся более 3 месяцев, доля экстренно начатого диализа составляла 43%. Пятилетняя выживаемость – 68,4±1,3%. Характеристика пациентов по коморбидности представлена в публикации Вишнеvского К.А. с соавт. [3]

Оценка будущей годовой потребности в ЭПО с рациональным распределением по дозам проводилась симуляцией назначения *фактически примененных недельных доз* для каждого пациенто-месяца в 2016 году с использованием предлагаемых к закупке разовых доз ЭПО. В алгоритм сопоставления примененных недельных доз и прилагаемых разовых заложены следующие ограничения:

- доза подбирается с точностью ±10% от фактически примененной;

i Распоряжение Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга от 04.05.2010 N 240-р "Об утверждении Порядка оказания специализированной медицинской помощи гражданам, нуждающимся в проведении заместительной почечной терапии" и Распоряжение Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга от 16.02.2016 N 57-р "О маршрутизации взрослого населения, нуждающегося в заместительной почечной терапии" – доступны в электронных справочниках (КонсультантПлюс и другие) и в электронном приложении к статье на сайте

- кратность введения короткодействующих ЭПО – 1÷3 раза в неделю, если низкие дозы не применялись реже, чем раз в неделю; недельные дозы выше 6000 МЕ следует разделять на три введения в неделю;
- для каждого пациенто-месяца применяется только одна разовая доза и только одна кратность введения в неделю (не допускается комбинация разных разовых доз и неодинаковая по неделям кратность введения);
- с учетом логистики получения (в аптеке по рецептам) и доставки в диализный центр (пациентами самостоятельно) препарата, требующего соблюдения "холодовой цепочки", а также с учетом экономического фактора двукратному (в неделю) введению ЭПО алгоритм отдавал предпочтение перед трехкратным (а также перед однократным, как менее обоснованным с учетом фармакокинетики);
- с учетом логистики выписки рецептов и поставки препаратов в аптеки в поиске решения допускалось использование только двух различных разовых доз ЭПО из имеющегося диапазона (1000 МЕ, 2000 МЕ, 2500 МЕ, 3000 МЕ, 4000 МЕ, 5000 МЕ);
- с учетом соблюдения ограничений предложенное решение должно покрывать 90% фактически примененных доз ЭПО по пациенто-месяцам.

Созданный алгоритм прошел внутреннюю валидацию при случайном разделении пациенто-месяцев на 2 равные группы, а также при разделении пациенто-месяцев на группы в соотношении 2:1 с двойным шансом на включение во вторую группу наблюдений с недельной дозой выше медианы. Алгоритм является настраиваемым по используемым ограничениям.

**Статистический анализ** результатов проводился с помощью пакета SPSS. Переменные, характеризующиеся нормальным распределением, описывались средней величиной и стандартным отклонением, а также стандартной ошибкой средней, для других переменных приведены медианы, интерквартильный размах (ИР), а также диапазон между 5-ой и 95-ой

персентилю. Достоверность различий переменных при нормальном распределении с помощью *t* критерия Стьюдента, в иных случаях – с помощью критерия U Манна-Уитни. Доли сравнивались при помощи критерия  $\chi^2$ .

## Результаты

Достигнутые уровни коррекции анемии в среднем по результатам наблюдения за 2016 год представлены в Таблице 2. В целом медиана уровня Hb при анализе наблюдения в течение 12 835 пациенто-месяцев составила 111 (интерквартильный размах – ИР – 103÷119) г/л, то есть 50% пациентов укладывались в диапазон 103÷119 г/л, а рекомендуемому диапазону 100÷120 г/л соответствовали 60,1% значений ежемесячных определений. В среднем за каждый из 12 месяцев 2016 года 33,2% пациентов не получали препараты ЭПО. При этом уровень гемоглобина ниже 100 г/л имели в эти месяцы только 11% пациентов (то есть, 3,6% от общего числа), и отказ от применения ЭПО в абсолютном большинстве случаев можно считать обоснованным. В целом, уровень гемоглобина у пациентов, не получавших ЭПО, составил 118 (ИР 110÷127) г/л; у получавших – 109 (101÷115) г/л ( $p < 0,001$ ). Распределение уровней гемоглобина в общей группе и по различным подгруппам значимо отличалось от нормального, и результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – 25-ая÷75-ая персентиля; номинальные значения средней величины и стандартного отклонения приведены справочно.

Получавшие ЭПО пациенты, не достигшие целевого уровня гемоглобина (100 г/л), имели медиану Hb 92 (ИР 85÷97) г/л при недельной дозе ЭПО 9 000 (6 000÷18 000) МЕ. Суммарная доля времени пребывания пациентов ниже целевого диапазона составила 22,1%.

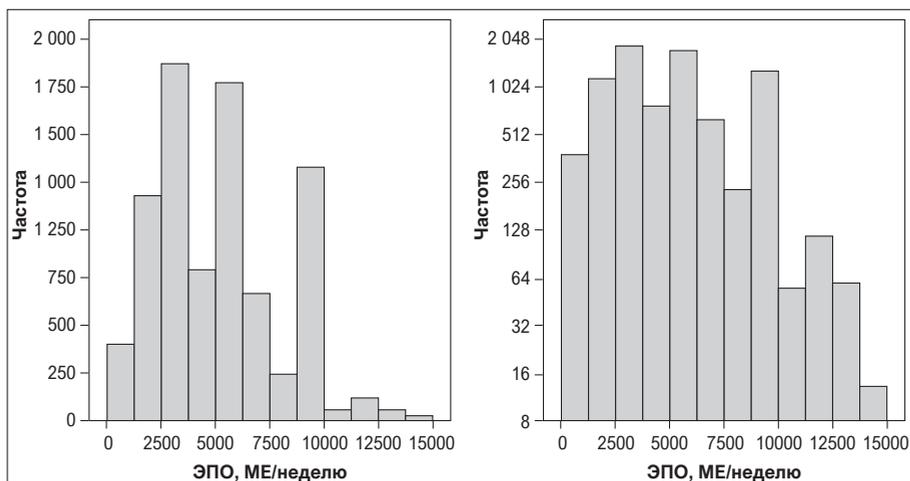
Не получавшие ЭПО пациенты, не достигшие целевого уровня гемоглобина, имели медиану Hb 95

Таблица 2

Достигнутые уровни коррекции анемии по 12835 пациенто-месяцам наблюдения в целом по группам и разброс значений по диализным центрам

группы по терапии ЭПО (число пациенто-месяцев; %)	ВСЕ (N=12 835)	без ЭПО (N=4263; 33,2%)	с ЭПО (N=8572; 66,8%)
Hb, г/л, медиана (ИР)	111 (103÷119)	118 (110÷127)	109* (101÷115)
M±SD (справочно)	111±14	117±17	107±12*
медианы (ИР), диапазон по центрам	108 (99÷117) – 115 (105÷123)	110 (98÷117) – 126 (115÷134)	105 (97÷112) – 111 (101÷118)
доля пац-мес с Hb<100 г/л (диапазон по центрам)	18,4% (11,2÷30,3%)	11,0% (3,5÷25,9%)	22,1% (14,9÷32,7%)
доля пац-мес с Hb>120 г/л (диапазон по центрам)	21,4% (16,3÷30,4%)	43,7% (21,1÷64,5%)	10,4% (4,8÷17,6%)
доля пац-мес с Hb 100-120 г/л (диапазон по центрам)	60,1% (53,4÷68,4%)	45,2% (33,8÷55,6%)	67,5% (53,6÷74,6%)

\*  $p < 0,001$  в сравнении с пациентами на ЭПО



**Рис. 1. Распределение использованных недельных доз эритропоэтинов; на правой панели для демонстрации распределения использована логарифмическая шкала числа пациенто-месяцев для каждого диапазона доз**

(ИР 90÷98) г/л; то есть, большая часть из них находилась в приемлемом с точки зрения рекомендаций KDIGO (2012) диапазоне. Суммарная доля времени пребывания пациентов ниже целевого диапазона (100 г/л) составила 11%.

Среди получавших ЭПО пациентов уровень гемоглобина превышал верхнюю границу целевого диапазона на протяжении суммарной доли времени 10,4% пациенто-месяцев. При этом превышение было минимальным (медиана – 124; ИР 122÷125 г/л), как и недельная доза эритропоэтина: 2450 (1500÷5120 МЕ).

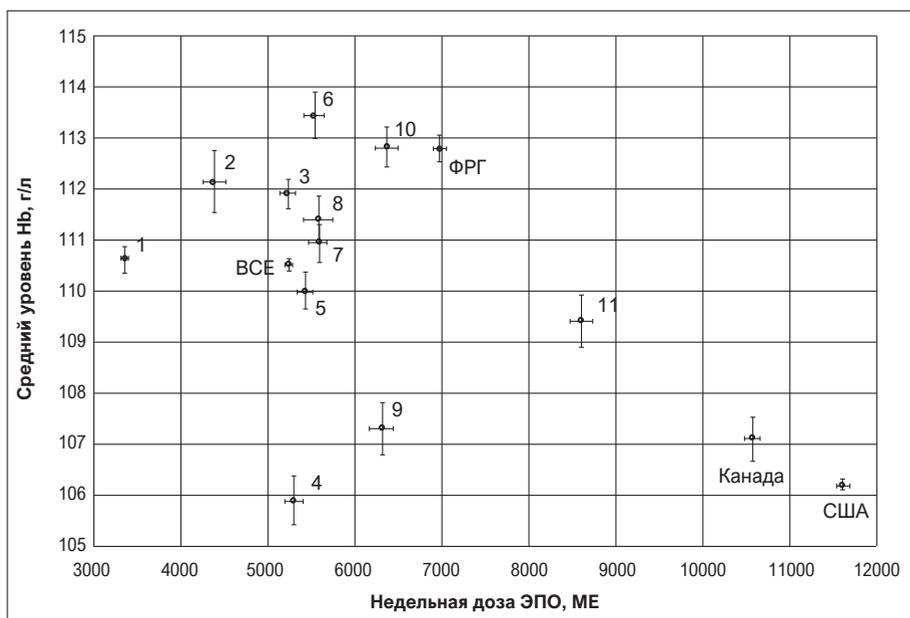
Среди пациентов без терапии ЭПО доля времени пребывания выше целевого диапазона (120 г/л) составила 43,7% пациенто-месяцев; в этот период медиана уровня гемоглобина составляла 129 (ИР 124÷134) г/л.

пределение использованных доз ЭПО приведено на Рисунке 1.

Распределение ожидаемо не укладывается в стандартные с связи с доступностью только ограниченного набора доз препаратов ЭПО: в 2016 году – преимущественно 3000 МЕ (84% общей дозы), 2500 МЕ (7%), дарбэпоэтин альфа – 30 мкг, метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета – 50 и 75 мкг (по "длинным" ЭПО – 9% общей дозы) при невозможности из предзаполненных шприцев использовать частичное введение с сохранением точности дозирования. Номинальное среднее значение недельной дозы ЭПО составило 5247±3148 МЕ; при практическом совпадении значений медианы и средней величины эту дозу можно использовать для оценки общей потребности в ЭПО в рамках сложившейся практики применения,

а также для выбора – вместе с распределением доз – рациональной дозировки в предзаполненных шприцах.

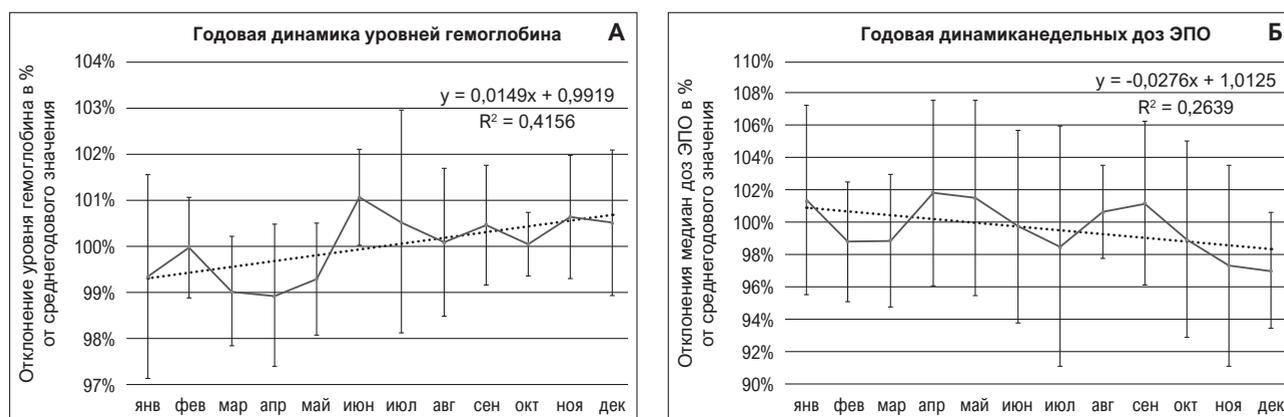
Для достижения представленных уровней коррекции анемии в среднем на популяцию использована доза 3466 МЕ в неделю в расчете на весь период наблюдения в 2016 году, включая 33,2% пациенто-месяцев, когда ЭПО не применялся. В оставшийся период наблюдения в течение 66,8% пациент-месяцев медиана (ИР) недельной дозы ЭПО составила 5250 (3000÷6750) МЕ. Рас-



**Рис. 2. Соотношение средних недельных доз ЭПО и достигнутых уровней гемоглобина по диализным центрам. Для каждого центра и общей группы представлены стандартные ошибки средних величин (M±m)**

На Рисунке 2 представлено соотношение достигнутых уровней гемоглобина и использованных доз ЭПО по диализным центрам Санкт-Петербурга и в целом по группе, а также для сравнения приведены соотношения для США, Канады и ФРГ по данным DOPPS Practice Monitor (<http://www.dopps.org/DPM>).

Для каждого диализного центра медианы уровней гемоглобина и использованных дозы ЭПО по месяцам в течение года по распределению не отличались от нормально-



**Рис. 3.** Годовая динамика достигнутых уровней гемоглобина и использованных недельных доз эритропоэтина. Поскольку уровни гемоглобина и дозы ЭПО несколько различались по центрам, в расчет приняты относительные величины (медиана месячных значений в % от среднегодового уровня в данном центре)

го, и их колебания по месяцам составили  $1,6 \pm 0,6\%$  и  $5,5 \pm 2,3\%$ , соответственно. Дозы ЭПО в холодное время года (октябрь-март) были ниже, чем в теплое ( $-1,3 \pm 1,5\%$  от медианы и  $+0,7 \pm 1,1\%$ ). За 2016 год отмечена небольшая, но значимая положительная динамика уровня Hb  $+1,5 \pm 2,4\%$  в расчете за год; значимой линейной динамики доз ЭПО на протяжении года не отмечено (Рисунок 3).

### Обсуждение

Таким образом, уровень коррекции анемии в Санкт-Петербурге можно считать удовлетворительным, доля пациентов, выходящих за пределы целевого диапазона невелика и во многом сформирована группой пациентов без терапии ЭПО с уровнями Hb выше целевого: среди пациентов, получавших ЭПО, целевой диапазон достигнут в 67,5% значений, только 10,4% помесечных определений Hb давали результат выше 120 г/л, причем превышение, как правило, было минимальным (медиана – 124; ИР 122÷125 г/л), как и недельная доза эритропоэтина: 2450 (1500÷5120 МЕ) – в большинстве случаев отражая флуктуации вблизи верхней границы целевого диапазона. Требующим внимания следует признать наличие 22,1% помесечных значений Hb ниже 100 г/л: эти пациенты имели медиану Hb 92 (ИР 85÷97) г/л при недельной дозе ЭПО 9 000 (6 000÷18 000) МЕ; то есть, для большинства из них дальнейшая эскалация дозы была бы нецелесообразна, и следует искать иные причины анемии помимо дефицита ЭПО.

Наиболее часто востребованными явились диапазоны недельных доз с локальными максимумами в 2 500 МЕ, 5 000 МЕ и 9-10 000 МЕ (Рисунок 1). При составлении заявки на поставки препаратов в 2017 году по системе Дополнительного Лекарственного Обеспечения в формулярную комиссию эти материалы послужили основанием для выбора следующего соотношения доз 2500 МЕ/3000 МЕ короткодействующих ЭПО: 78%/22% по числу шприцев

(или 74%/26% по суммарной дозе) в соответствии с описанным алгоритмом. После предварительного анализа результатов лечения анемии в 2017 году заявка на 2018 год была воспроизведена в прежнем соотношении; повторный анализ планируется повторить по завершении 2017 года.

Близкие соотношения использованных доз ЭПО и достигнутых уровней Hb в участвовавших в анализе диализных центрах (Рисунок 2) свидетельствует о широком принятии в нефрологическом сообществе положений национальных рекомендаций по анемии при ХБП, которым соответствуют также требования ключевых показателей эффективности (key performance indicators) в крупнейших диализных сетях.

В российской диализной популяции уровни анемии и использование ЭПО оценивалось в 2010 году по результатам опросников пациентов, собранных в 23 регионах, общим числом 1395 человек [4, 5]. Средний уровень гемоглобина составил  $107,0 \pm 16,2$  г/л; в целевом диапазоне 100-120 г/л отмечен у 48% пациентов, выше 120 г/л – у 25%, ниже 100 г/л – у 27% (данные относятся популяции, где только 7,5% не получали ЭПО); 97,5% получали 3 раза в неделю стандартную дозу ЭПО 2000 МЕ, 2% – 4000 МЕ, 0,5% – 10000 МЕ. Сравнение данных показывает, что индивидуализация терапии позволяет не только повысить долю пациентов в целевом диапазоне гемоглобина, но и снизить количество используемого препарата (3466 МЕ в расчете на всю популяцию или 5247 МЕ среди получавших ЭПО. В Санкт-Петербурге предыдущий анализ проводился более 10 лет назад в период становления регулярной терапии ЭПО [1] и опубликован только в виде реферата.

По результатам анализа данных регистра пациентов на заместительной почечной терапии Российского диализного общества [2] (без выделения в отдельный анализ группы пациентов на терапии ЭПО) медиана уровня гемоглобина в 2013 году составила 110 г/л, а доля пациентов, получающих ЭПО, оце-

Таблица 3

Распределение уровней гемоглобина и недельных доз ЭПО (как непрерывных величин) в ряде стран-участников DOPPS (2015-2017) и в Санкт-Петербурге (2016). В таблице использованы данные DOPPS Practice Monitor (<http://www.dopps.org/DPM>, доступ 06.08.2017)

		N	M±SEM	медиана (Q25÷Q75)	5÷95 перцентили
США	Нб, все	7603	107,8±0,3	107,5 (100,4÷113,9)	87,0÷127,5
	Нб, на ЭПО	6624	106,2±0,3	106,6 (99,8÷112,2)	86,8÷122,7
	доза ЭПО	935	11607±483	7897 (3555÷16864)	1492÷31376
ФРГ	Нб, все	435	114,6±0,5	114,5 (108,0÷121,4)	87,0÷127,5
	Нб, на ЭПО	355	106,2±0,3	106,6 (99,8÷112,2)	86,8÷122,7
	доза ЭПО	332	6972±507	5389 (2927÷8672)	1385÷14833
Канада	Нб, все	241	108,6±1,2	107,7 (101,8÷114,7)	87,7÷125,8
	Нб, на ЭПО	181	107,1±1,3	107,2 (100,7÷113,3)	87,4÷124,6
	доза ЭПО	103	10557±610	8743 (5135÷12816)	1133÷24302
СПб	Нб, все	1069	110,5±0,1	111 (103÷119)	85÷133
	Нб, на ЭПО	714	107,2±0,2	109 (101÷115)	84÷124
	доза ЭПО	714	5247±34	5250 (3000÷6750)	1500÷9750

нивалась в 84-89%. При анализе в качестве целевого уровня использован диапазон 100-115 г/л, не соответствующий национальным рекомендациям, что затрудняет сопоставление; в диапазоне 100-120 г/л находились 51,3% пациентов, выше – 24,2%, ниже – 24,5%. Полнота сбора данных по уровню гемоглобина была неодинаковой по регионам (21%-73%). Материалы регистра не содержат данных об использованных дозах ЭПО, подчеркивая только резкие различия в частоте достижения цели при регулярном и при нерегулярном применении ЭПО.

С 2012 года Россия участвует в проекте DOPPS (случайно отобранные 481 пациент в 20 диализных центрах шести регионов РФ); недавно опубликован сравнительный анализ результатов этого наблюдательного исследования в России и группе развитых стран [12]. По этим данным почти 30% пациентов имели гемоглобин ниже 100 г/л, а 20% – выше 120 г/л, свидетельствуя о недостаточных усилиях по поддержанию целевого Нб. ЭПО использовался у 78% пациентов с медианой недельной дозы 4800 МЕ (ИР 3200÷6400). ЭПО в недельной дозе менее 4000 МЕ использовался у 29% в России, 25% – в Европе, 23% – в Северной Америке, где напротив доза более 10000 МЕ использовалась у 37% пациентов в сравнении с 26% в Европе и 6% в России.

Сравнение картины с текущей международной практикой возможно также

благодаря постоянно обновляемой и открытой информации в специальном проекте DOPPS Practice Monitor наблюдательного исследования DOPPS (<http://www.dopps.org/DPM>), в котором в настоящее время представлены данные по США, Германии, Канаде, странам Персидского залива. На Рисунке 4 видно, что картина в Санкт-Петербурге очень близка к таковой в Канаде и – по доле пациентов ниже целевого диапазона – в США, где, однако, доля пациентов выше целевого диапазона – несколько меньше; эти уровни в США и в Канаде достигаются почти вдвое большими недельными дозами (Таблица 3). Не вполне воплощают в жизнь европейские рекомендации нефрологи из Германии: 24% пациентов на терапии ЭПО (!) превышают целевой диапазон

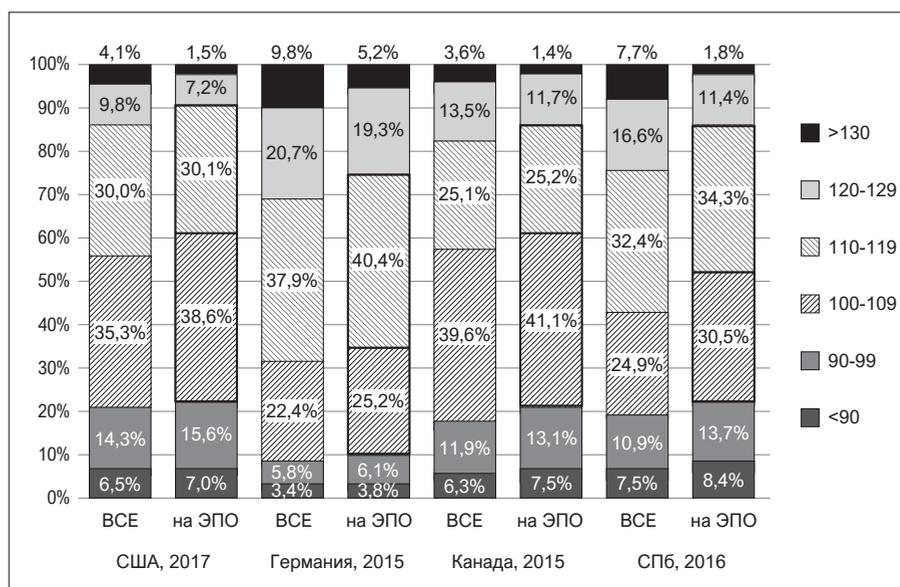


Рис. 4. Распределение уровней гемоглобина (как категориальной величины) по данным DOPPS Practice Monitor (последний из доступных периодов) и в Санкт-Петербурге. Жирными границами выделены доли пациентов, получавших ЭПО, с уровнем гемоглобина в целевом диапазоне

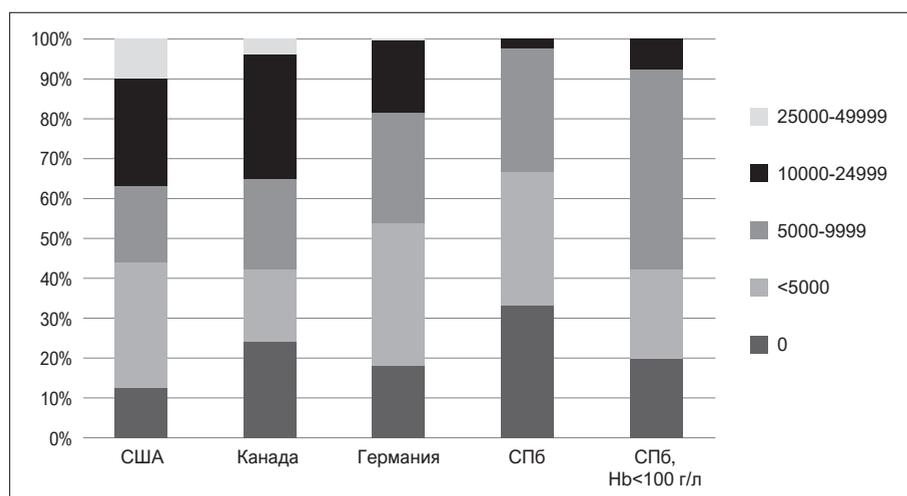


Рис. 5. Категориальное распределение доз эритропоэтина в некоторых странах DOPPS и в Санкт-Петербурге. Отдельно выделена подгруппа пациентов с уровнем гемоглобина ниже 100 г/л

Нб, в то же время, и доля пациентов ниже целевого диапазона не превышает 10% как на терапии ЭПО, так и в общей группе. В остальных рассмотренных популяциях доля пациентов, не достигших целевого диапазона, составляла 21-23%, причем, несмотря на использование в Северной Америке вдвое больших доз ЭПО, чем в Санкт-Петербурге, картина не различалась, обозначая, возможно, оценку доли пациентов, анемия у которых связана не только с дефицитом эритропоэтина.

В то же время, в Санкт-Петербурге только в течение 8% длительности наблюдения (в пациенто-месяцах) при  $Hb < 100$  г/л назначена была доза более 10000 МЕ в неделю; примерно по 24% пациентов из не достигших целевого диапазона получали недельные дозы до 5000 МЕ, по 5000-7499 МЕ и 7500-9999 МЕ, а еще 20% – не получали ЭПО в течение этого месяца. Таким образом, в общей группе пациентов еще примерно 4% ЭПО должен был быть назначен, а 6% – увеличен в дозе. В целом, доля пациентов в целевом диапазоне в рассмотренных популяциях на терапии ЭПО колеблется в узких пределах 65-69%.

При очень близких уровнях коррекции анемии в сравнении с данными DOPPS использованные в Санкт-Петербурге дозы ЭПО существенно ниже (Рисунок 5). Различия могли бы быть объяснены меньшей распространенностью сахарного диабета в диализной популяции Санкт-Петербурга (11% и 26% в Европе и 43% в Северной Америке), а также более молодым возрастом (медиана 60 лет, [ИР 46÷69] и 67 и 63 лет в Европе и Северной Америке с большей вероятностью коморбидности), но предварительный анализ чувствительности результатов к различным факторам (в том числе, возрасту и наличию сахарного диабета) свидетельствует о незначительном влиянии этих факторов – будет представлен в следующей публикации. Существенным отличием нашей популяции

от Северо-Американской является низкая частота использования катетеров в качестве сосудистого доступа (22,5% и 27,5% в Европе и Северной Америке в сравнении с 6,3% по данным DOPPS-Россия [12]) – с неизбежно более частыми инфекционными осложнениями и активацией хронического воспаления, но провести анализ чувствительности по этому фактору не представляется возможным ввиду крайней малочисленности пациентов в Санкт-Петербурге, получающих диализ на катетерах с существенной продолжительностью их использования.

**Ограничения исследования.** Технология сбора материала не позволяла учесть влияние таких факторов коррекции анемии как дефицит железа и фолиевой кислоты, хроническое воспаление, вторичный гиперпаратиреоз. Это ограничение отчасти компенсируется следующими обстоятельствами:

- сплошным включением неотобранных пациентов в исследование;
- легкой доступностью внутривенных препаратов железа для пациентов – получателей как федеральной, так и региональной льготы по лекарственному обеспечению,
- доступностью для всех центров регулярного определения уровня ферритина, включенного в стандарты и рекомендации, а также стандартные операционные процедуры в диализных сетях.

Меньше известно о влиянии хронического воспаления, данные об уровнях С-реактивного белка или других маркерах в данном исследовании недоступны, но регулярно контролируются в большинстве центров, часть центров практикует регулярное проведение LAL-тестов с водой для диализа из системы водоразведения по диализным залам и диализирующим раствором. Относительно низкая потребность в ЭПО, вероятно, исключает широкую распространённость выраженного хронического воспаления. Невысокая распространённость выраженного вторичного гиперпаратиреоза в Санкт-Петербурге продемонстрирована в недавнем скрининговом исследовании [8], поддерживается доступностью антигиперпаратиреоидных препаратов по системе ДЛО и доступностью оперативных и малоинвазивных вмешательств на паращитовидных железах [7].

### Заключение

Тактика коррекции анемии в Санкт-Петербурге в целом соответствует положениям национальных рекомендаций. Потребность в эритропоэтине можно оценить в 3466 МЕ в неделю в расчете на всю популяцию; доля времени лечения без ЭПО составила 33,2%. В оставшийся период наблюдения в течение 66,8% пациент-месяцев медиана (ИР) недельной дозы ЭПО составила 5 250 (3000÷6750) МЕ. Эти оценки потребности следует увеличить на 4-6% с учетом наличия пациентов с  $Hb < 100$  г/л, которым ЭПО следовало назначить или увеличить в дозе. Наиболее востребованными дозами с учетом принятого алгоритма оптимизации можно считать 2500 МЕ и 3000 МЕ в соотношении, определяемом составом пациентов в популяции; в Санкт-Петербурге это соотношение составило 4:1.

**Никто из авторов не имеет конфликтов интересов.**

### Литература

1. Аниконова Л.И., Команденко М.С., Шостка Г.А., Дору-Товт В.П. Нефрогенная анемия в диализной популяции Санкт-Петербурга: эпидемиология, лечение. *Нефрология и диализ*. 2005. 7(3): 346-347. Anikonova L.I. Komandenko M.S. Shostka G.A. Doru-Tovt V.P. Renal anemia in dialysis cohort in Saint-Petersburg: epidemiology, treatment. *Nephrology and Dialysis (in Rus)*. 2005. 7(3): 346-347.
2. Бикбов В.Т., Томилина Н.А. Состав больных и показатели качества лечения на заместительной терапии терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998-2013 гг. *Нефрология и диализ*. 2016. 18(2):98-164. Bikbov V.T., Tomilina N.A. Renal replacement therapy for ESRD in Russian Federation, 1998-2013. Report of the Russian Renal Replacement Therapy Registry. Part 1. *Nephrology and Dialysis (in Rus)*. 2016. 18(2):98-164.
3. Вишнеvский К.А., Земченков А.Ю., Коростелева Н.Ю., Смирнов А.В. Применение индекса коморбидности Чарлсон и индекса ограничений жизнедеятельности Бартел в комплексной оценке медико-социального статуса пациентов, получающих постоянную заместительную функцию почек терапию гемодиализом. *Тер.Архив*. 2015. 87(6): 62-67. doi: 10.17116/terarkh201587662-67. Vishnevsky K.A., Zemchenkov A.Yu., Korosteleva N.Yu., Smirnov A.V. Use of the Charlson comorbidity index and the Barthel disability index in the integrated assessment of the sociomedical status of patients receiving continuous renal replacement therapy with hemodialysis. *Ter Arkh*. 2015. 87(6): 62-67. doi: 10.17116/terarkh201587662-67.
4. Воробьев П.А., Безмельницына Л.Ю. Исследование эпидемиологии и качества жизни больных с анемией при хронической почечной недостаточности, находящихся на программном гемодиализе. Часть 1. Эпидемиологическая характеристика и особенности применения препаратов эритропоэтина. *Клиническая нефрология*. 2011. (1): 46-51. Vorobiev P.A., Bezmelnitsyna L.J. Epidemiology and quality of life in patients with chronic renal failure and anemia, receiving program hemodialysis. Part 1. *Epidemiology and use of erythropoietin medications. Clinical Nephrology*. 2011. (1):46-51.
5. Воробьев П.А., Безмельницына Л.Ю. Исследование эпидемиологии и качества жизни больных с анемией при хронической почечной недостаточности, находящихся на программном гемодиализе. Часть 2. Качество жизни и затраты на применение препаратов эритропоэтина. *Клиническая нефрология*. 2011. (2): 45-48. Vorobiev P.A., Bezmelnitsyna L.J. Epidemiology and quality of life in patients with chronic renal failure and anemia, receiving program hemodialysis. Part 2. *Quality of life and costs of erythropoietin treatment. Clinical Nephrology*. 2011. (2): 45-48.
6. Земченков А.Ю., Вишнеvский К.А., Сабодаш А.Б. и соавт. Сроки начала и другие факторы на старте диализа, влияющие на выживаемость: Санкт-Петербургский регистр пациентов на заместительной почечной терапии. *Нефрология и диализ*, 2017. 19(2): 255-270. Zemchenkov A.Yu., Vishnevskii K.A., Sabodash A.B. et al. The timing and other dialysis start features associated with survival: St-Petersburg renal replacement therapy register. *Nephrology and Dialysis (in Rus)*. 2017. 19(2): 255-270.
7. Земченков А.Ю., Герасимчук Р.П., Новохионов К.Ю., и др. Сравнительный анализ эффективности паратиреоидэктомии и местных инъекций активаторов рецепторов витамина D в паращитовидные железы. *Нефрология*. 2016. 20(4): 80-92. Zemchenkov A.Y., Gerasimchuk R.P., Novokshonov K.Y. et al. Comparative analysis of the parathyroidectomy and local vitamin D receptor activator injections into parathyroid glands. *Nephrology (in Rus)*. 2016. 20(4): 80-92.
8. Новохионов К.Ю., Карелина Ю.В., Земченков А.Ю. и соавт. Результаты скрининга на маркеры минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек среди диализных пациентов Северо-Западного Федерального Округа. *Нефрология*. 2016. 20(1): 36-50. Chronic Kidney Disease Mineral and Bone Disorder markers in screening study among dialysis patients in North-West Federal Region of Russia. *Nephrology (in Rus)*. 2016. 20(1): 36-50.
9. Практические Клинические рекомендации KDIGO по анемии при хронической болезни почек 2012; перевод на русский яз. *Нефрология и диализ*. 2013. 15(1): 14-53. KDIGO Clinical Practice Guideline 2012 for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Nephrology and Dialysis (in Rus)*. 2013. 15(1): 14-53.
10. Шило В.Ю., Земченков А.Ю., Гуревич К.Я. и соавт. Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек. *Нефрология и диализ*. 2016. 18(1): 19-34. Shilo V.Yu., Zemchenkov A.Yu., Gurevich K.Ya. et al. Russian national clinical recommendations for diagnosis and treatment of anemia in chronic kidney disease. *Nephrology and Dialysis (in Rus)*. 2016. 18(1): 19-34.
11. Besarab A., Goodkin D.A., Nissenson A.R. Normal Hematocrit Cardiac Trial Authors. The normal hematocrit study – follow-up. *N Engl J Med*. 2008. 358(4): 433-4. doi: 10.1056/NEJMc076523.
12. Бикбов В., Биебер В., Андрусев А., Томилина Н., Земченков А., Zhao J., Port F., Robinson B., Pisoni R. Hemodialysis practice patterns in the Russia Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS), with international comparisons. *Hemodial Int*. 2017. 21(3): 393-408. doi: 10.1111/hdi.12503.

13. *Collister D., Rigatto C., Tangri N.* Anemia management in chronic kidney disease and dialysis: a narrative review. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2017. 26(3): 214-218. doi: 10.1097/MNH.0000000000000317.
14. *Fort J., Cuevas X., García F. et al.* Mortality in incident haemodialysis patients: time-dependent haemoglobin levels and erythropoiesis-stimulating agent dose are independent predictive factors in the ANSWER study. *Nephrol Dial Transplant.* 2010. 25(8): 2702-10. doi: 10.1093/ndt/gfq073.
15. *Freburger J.K., Ellis A.R., Wang L., et al.* Comparative effectiveness of iron and erythropoiesis-stimulating agent dosing on health-related quality of life in patients receiving hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2016. 67(2): 271-82. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.09.011.
16. Joint meeting of the Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee and the Drug Safety and Risk Management Committee. September 11, 2007. [www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4315b1-01-FDA.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4315b1-01-FDA.pdf). Доступ 19.08.2017
17. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease, *Kidney Int Suppl.* 2012. (2): 279-335. doi: 10.1038/kisup.2012.41
18. *Locatelli F., Bárány P., Covic A. et al.* ERA-EDTA ERBP Advisory Board. Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. *Nephrol Dial Transplant.* 2013. 28(6): 1346-59. doi: 10.1093/ndt/gft033.
19. *Locatelli F., Del Vecchio L., Laise M.C.* Current and future chemical therapies for treating anaemia in chronic kidney disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2017. 18(8): 781-788. doi: 10.1080/14656566.2017.1323872.
20. *Palmer S.C., Saglimbene V., Mavridis D. et al.* Erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in adults with chronic kidney disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014. (12): CD010590. doi: 10.1002/14651858.CD010590.pub2.
21. *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. 361(21):2019-32. doi: 10.1056/NEJMoa0907845.
22. *Pfeffer M.A.* TREAT Executive Committee. An ongoing study of anemia correction in chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2007. 356(9):959-61. doi: 10.1056/NEJMc066568.
23. *Solomon S.D., Uno H., Lewis E.F. et al.* Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2010. 363(12):1146-55. doi: 10.1056/NEJMoa1005109.
24. *Szczech L.A., Barnhart H.X., Inrig J.K. et al.* Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-alpha dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney Int.* 2008. 74(6): 791-8. doi: 10.1038/ki.2008.295.

Дата получения статьи: 18.08.2017

Дата принятия к печати: 31.08.2017

submitted 18.08.2017

accepted 31.08.2017

## Приложение. Таблица 4

Распределение времени (в пациенто-месяцах) проведенных общей группой ниже, выше и в рамках целевого диапазона уровня гемоглобина в условиях терапии эритропоэтинами и без нее

	без ЭПО		с ЭПО		ВСЕГО	
НЬ<100 г/л	<b>470</b> 19,9%	11,0% 3,7%	<b>1893</b> 80,1%	22,1% 14,7%	<b>2363</b>	18,4%
НЬ 100÷120 г/л	<b>1929</b> 25,0%	45,2% 15,0%	<b>5790</b> 75,0%	67,5% 45,1%	<b>7719</b>	60,1%
НЬ>120 г/л	<b>1864</b> 67,7%	43,7% 14,5%	<b>889</b> 32,3%	10,4% 6,9%	<b>2753</b>	21,4%
Всего	<b>4263</b> 33,2%	100,0%	<b>8572</b> 66,8%	100,0%	<b>12835</b>	

- жирным шрифтом выделено количество пациенто-месяцев, проведенных всей группой в соответствующем диапазоне уровней гемоглобина и в зависимости от наличия терапии ЭПО;
- рядом с числом указана процентная доля пациенто-месяцев в соответствующем диапазоне уровней НЬ – для пациентов без ЭПО (из 4263 п.-м), с ЭПО (из 8572 п.-п) и вместе;
- под числом указана процентная доля пациенто-месяцев, проведенных с ЭПО и без ЭПО для каждого диапазона уровней НЬ (из 2363 с НЬ<100 г/л, 7719 с НЬ 100-120 г/л и 2753 с НЬ>120 г/л, соответственно);
- по диагонали курсивом указана процентная доля пациенто-месяцев, проведенных в каждой из шести категорий всей группой (из 12835 пациенто-месяцев)

## Болезнь Фабри у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом

С.В. Моисеев<sup>1,3</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>2</sup>, К.В. Савостьянов<sup>2</sup>, А.С. Моисеев<sup>3</sup>, В.В. Фомин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), 119021, ул. Россолимо 11/5, Москва, Россия

<sup>2</sup> Национальный научно-практический центр здоровья детей Минздрава Российской Федерации, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1, 119991, г. Москва, Россия

<sup>3</sup> Факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, 119991, Ломоносовский пр-т., дом 27, корп. 1, г. Москва, Россия

## Fabry disease in dialysis patients

S.V. Moiseev<sup>1,3</sup>, L.S. Namazova-Baranova<sup>2</sup>, K.V. Savostyanov<sup>2</sup>, A.S. Moiseev<sup>3</sup>, V.V. Fomin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> First Moscow State I.M. Sechenov Medical University, 119435, Rossolimo, 11/5 Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> National Scientific and Practical Center of Children's Health, Ministry of Health of Russian Federation, 119991, Lomonosovsky prospekt, 2, b. 1 Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> M.V. Lomonosov Moscow State University, Faculty of Fundamental Medicine, 119991, Lomonosovsky prospekt, 27, b. 1 Moscow, Russian Federation

*Ключевые слова:* болезнь Фабри, скрининг, гемодиализ, трансплантация почки

### Резюме

**Цель.** Изучение частоты и клинических проявлений болезни Фабри, диагностированной при скрининге пациентов, получающих лечение программным гемодиализом.

**Материал и методы.** Скрининг болезни Фабри в российских диализных отделениях проводили путем определения активности  $\alpha$ -галактозидазы А методом тандемной масс-спектрометрии в высушенных каплях крови. Диагноз подтверждали с помощью молекулярно-генетического исследования.

**Результаты.** В различных регионах Российской Федерации в диализных отделениях были обследованы 5572 взрослых пациента, в том числе 3551 мужчина и 2021 женщина. Болезнь Фабри была диагностирована у 20 (0,36%) диализных пациентов, в том числе у 19 мужчин и 1 женщины в возрасте от 28 до 58 лет (медиана – 43 года). У подавляющего большинства пациентов почечная заместительная терапия была назначена в возрасте от 20 до 49 лет. У 6 (30,0%) больных заболевание почек было диагностировано на стадии терминальной хронической почечной недостаточности, в то время как у остальных пациентов лечение гемодиализом было начато через 3-13 лет после появления протеинурии (медиана 4 года). У 16 (80,0%) из 20 пациентов имелись "классические" симптомы болезни Фабри, в том числе нейропатическая боль у 16, ангиокератомы у 7 и гипогидроз/ангидроз у 16. У всех 20 больных при эхокардиографии определялась гипертрофия миокарда, а 8 (40,0%) пациентов перенесли ишемический инсульт. Один из них умер от повторного инсульта.

**Заключение.** Результаты скрининга продемонстрировали низкую осведомленность нефрологов о болезни Фабри, которая часто остается недиагностированной даже при наличии типичных проявлений заболевания.

### Abstract

**Aim.** To evaluate the prevalence and clinical features of Fabry disease identified during screening of dialysis patients in Russia.

**Material and methods.** Screening for Fabry disease was performed by measuring the activity of  $\alpha$ -galactosidase A enzyme in dried blood spots or plasma by tandem mass-spectrometry in patients treated with hemodialysis. Diagnosis in all patients was confirmed by genetic test.

**Results.** 5572 dialysis patients (3351 males and 2021 females) were screened in the different regions of the Russian Federation. Fabry disease was diagnosed in 20 (0.36%) patients, including 19 males and 1 female aged from 28 to 58 years (median age 42 years). In 6 patients (30.0%) the duration of chronic kidney disease

*Адрес для переписки:* Моисеев Сергей Валентинович. Москва, 119435, Россолимо, 11/5, клиника им. Е.М. Тареева  
E-mail: avt420034@gmail.com

prior to initiation of renal replacement therapy was unknown, while the remaining patients started dialysis within 3 to 13 years (median of 4 years) after proteinuria was detected. In the majority of patients, renal replacement therapy was initiated at the age of 20 to 49 years. Sixteen of 20 patients (80.0%) presented with classic symptoms of Fabry disease from childhood (neuropathic pain in 16, angiokeratoma in 7 and hypohidrosis/anhidrosis in 16). All patients had left ventricular hypertrophy on echocardiography, and 8 (40.0%) patients presented with a history of stroke (one of them died from a recurrent stroke).

**Conclusion.** The majority of dialysis patients with Fabry disease detected by screening had early symptoms from childhood. A higher awareness of the Fabry disease among nephrologists is essential for timely diagnosis.

**Key words:** Fabry disease, screening, hemodialysis, kidney transplantation

Болезнь Фабри – это редкое наследственное заболевание, сцепленное с X-хромосомой, которое характеризуется снижением активности лизосомального фермента  $\alpha$ -галактозидазы А и накопление гликофосфолипидов в различных органах и тканях [4]. Отложение гликофинголипидов в клубочках, мезангиальных и интерстициальных клетках почечной ткани и подоцитах, а также в канальцах, эндотелии и гладкомышечных клетках почечных артериол вызывает развитие гломерулосклероза и прогрессирующее ухудшение функции почек [3]. У детей и подростков с болезнью Фабри признаки поражения почек обычно отсутствуют или определяется только микроальбуминурия, в то время как после 40 лет частота хронической болезни почек (ХБП) 3-5 стадии у мужчин и женщин с болезнью Фабри достигает 45% и 20%, соответственно [13].

Типичные симптомы болезни Фабри включают в себя нейропатическую боль, ангиокератомы, снижение/отсутствие потоотделения, желудочно-кишечные расстройства. Они обычно появляются в детском и подростковом возрасте и предшествуют развитию нефропатии. Тем не менее, это заболевание долгое время остается нераспознанным вследствие низкой осведомленности врачей о редких болезнях [5]. Поздняя диагностика может быть обусловлена и отсутствием классических симптомов у пациента с "изолированным" поражением почек. Более широкая диагностика болезни Фабри возможна путем скрининга, который проводится в определенных группах "риска", в частности у диализных пациентов или больных с нефропатией неясного происхождения. Для скрининга у мужчин с предполагаемым диагнозом болезни Фабри определяют активность  $\alpha$ -галактозидазы А в высушенных пятнах крови или лейкоцитах периферической крови. В случае ее снижения диагноз подтверждают путем молекулярно-генетического исследования. У женщин с болезнью Фабри активность  $\alpha$ -галактозидазы А может оказаться нормальной, поэтому в таких случаях диагноз может быть установлен только на основании наличия мутации гена GLA, кодирующего синтез  $\alpha$ -галактозидазы.

Целью исследования был анализ распространенности и клинических проявлений болезни Фабри у пациентов, получающих почечную заместительную терапию, на основании скрининга, который

проводится в российских диализных отделениях с 2014 года.

### Материал и методы

Скрининг болезни Фабри проводился путем определения активности  $\alpha$ -галактозидазы А методом tandemной масс-спектрометрии с ионизацией распылением в высушенных каплях крови. Референсное значение составляло  $>1,89$  мкмоль/литр/ч. Диагноз подтверждали с помощью молекулярно-генетического исследования. Для проведения секвенирования по Сэнгеру вся исходная геномная ДНК подвергалась амплификации на оборудовании ProFlex™ PCR System (Thermo Fisher Scientific, США). Продукты амплификации секвенировали при помощи набора реактивов BigDye® Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit производства компании Thermo Fisher Scientific (США) в соответствии с протоколами и рекомендациями производителя на оборудовании ABI 3500XL (Thermo Fisher Scientific, США). У всех пациентов методом прямого двунаправленного секвенирования были исследованы все кодирующие экзоны (1-7) с прилегающими интронными областями гена GLA. Исследование проводилось в лаборатории Национального научно-практического центра здоровья детей Минздрава РФ.

Полученные данные обобщали с помощью описательного статистического анализа. Для количественных переменных рассчитывали медиану и интерквартильный размах, для качественных – частоту и 95% доверительный интервал (ДИ). Медианы количественных показателей сравнивали с помощью U-критерия Манна-Уитни. Анализ проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics 22.

### Результаты

В различных регионах Российской Федерации в диализных отделениях были обследованы 5572 пациента, в том числе 3551 мужчина и 2021 женщина. Мутации гена GLA были выявлены у 21 пациента. У 2 из них диагноз болезни Фабри как причины поражения почек был отвергнут. У одного мужчины отсутствовали типичные клинические проявления заболевания, а активность  $\alpha$ -галактозидазы А и со-

Таблица 1

## Клинико-демографическая характеристика пациентов с болезнью Фабри

NN	Пол	Возраст*	Мутация	Гипогидроз	Ангиокератомы	Нейропатическая боль
1	М	28	c.818T>C	+	-	+
2	М	28	c.161T>C	+	-	+
3	М	31	c.644A>G	-	-	-
4	М	31	c.400T>A	+	+	+
5	М	31	c.786delG	+	+	+
6	М	33	c.658C>T	+	-	+
7	Ж	37	c.658C>T	+	-	+
8	М	40	c.1025G>A	+	-	+
9	М	42	c.508G>T	+	-	+
10	М	42	c.1197G>A	+	+	+
11	М	43	c.679C>T	+	-	+
12	М	45	c.612G>C	+	+	+
13	М	45	c.19G>T	-	-	-
14	М	47	c.161T>C	+	-	+
15	М	49	c.161T>C	+	+	+
16	М	49	c.547G>A	+	+	+
17	М	54	c.109G>T	-	-	-
18	М	58	c.166T>A	+	+	+
19	М	53	c.203C>T	+	-	+
20	М	51	c.982G>C	-	-	-

Примечание: \* на момент скрининга. М – мужчины, Ж – женщины

держание глоботриазилсфингозина (lyso-GL3) в высушенных каплях крови были нормальными, в то время как у одной женщины причиной хронической болезни почек были другие заболевания. Патогенная мутация гена GLA была также установлена у родного брата диализного пациента. При поступлении в клинику у него была диагностирована терминальная стадия хронической болезни почек, и начато лечение программным гемодиализом. Таким образом, клинические проявления анализировали у 20 диализных пациентов с болезнью Фабри, в том числе 19 мужчин и 1 женщины в возрасте от 28 до 58 лет (медиана – 43 года) (табл. 1). У всех пациентов, включая женщину, диагноз болезни Фабри подтверждался снижением активности  $\alpha$ -галактозидазы А и результатами молекулярно-генетического анализа.

Частота болезни Фабри, диагностированной при скрининге в диализных отделениях, составила 0,36% (95% ДИ 0,20; 0,52), в том числе 0,53% (0,29; 0,78)

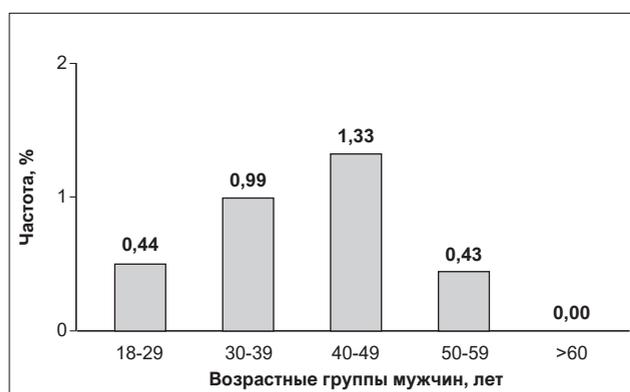


Рис. 1. Частота болезни Фабри в различных возрастных группах мужчин, получающих лечение гемодиализом

среди мужчин и 0,05% (0; 0,16) среди женщин. Среди мужчин самой высокой распространенностью болезни Фабри была в возрастной группе 40-49 лет и самой низкой в возрастных группах 18-29 и 50-59 лет (рис. 1). Среди мужчин в возрасте 60 лет и старше случаев болезни Фабри не зарегистрировали.

У 20 пациентов были выявлены 18 мутаций гена GLA. Одна и та же мутация (c.161T>C) определялась только у 3 пациентов, включая двух братьев. Чаще всего встречались миссенс мутации (у 12; 60,0%), в результате которых измененный кодон

начинает кодировать другую аминокислоту. Несколько реже определялись нонсенс-мутации (у 5; 25,0%), приводящие к появлению стоп-кодона и преждевременной терминации синтеза белка. Пять мутаций не были ранее описаны у пациентов с болезнью Фабри (c.166T>A, c.508G>T, c.818T>C, c.109G>T, c.786delG). Все они были патогенными по данным компьютерного анализа (Alamut<sup>®</sup> Visual).

На момент скрининга длительность лечения гемодиализом у пациентов с болезнью Фабри составляла от 0 до 13 лет (медиана – 4 года). У 13 (65,0%) пациентов длительность лечения гемодиализом составляла 3 года и более (рис. 2). Трем пациентам была выполнена трансплантация почки.

Первые признаки поражения почек были выявлены в возрасте от 15 до 57 лет (медиана – 33,5 года). У 6 (30,0%) из 20 больных заболевание почек было диагностировано на стадии терминальной хронической почечной недостаточности, в то время как

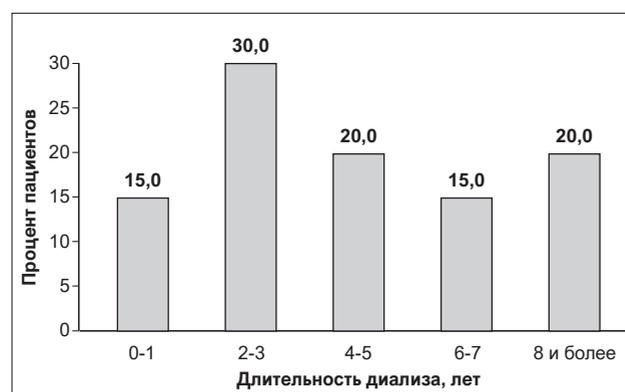


Рис. 2. Распределение пациентов по длительности лечения гемодиализом к моменту скрининга

у остальных пациентов лечение гемодиализом было начато через 3-13 лет после появления протеинурии (медиана 4 года). Возраст пациентов на момент начала лечения гемодиализом составлял от 15 до 56 лет (медиана – 40 лет). У подавляющего большинства пациентов почечная заместительная терапия была начата в возрасте от 20 до 49 лет (в основном от 30 до 39 лет; рис. 3). Медиана возраста пациентов к началу почечной заместительной терапии была сходной у пациентов с миссенс и нонсенс мутациями (41 и 39 лет). Достоверной разницы этого показателя у пациентов, у которых имелись и отсутствовали ангиокератомы, также не выявили (43 и 34 года, соответственно).

У 7 пациентов данные о величине протеинурии до развития терминальной хронической почечной недостаточности отсутствовали. У 13 больных определялась протеинурия от 0,4 до 5,0 г/сут (медиана – 2,0 г/сут) при отсутствии гематурии и лейкоцитурии. У 9 (69,2%) из 13 пациентов максимальная протеинурия не превышала 2 г/сут. Только у 1 (7,8%) пациента она достигла нефротического уровня (5,0 г/сут), хотя признаки нефротического синдрома отсутствовали.

У 16 (80,0%) из 20 пациентов имелись "классические" симптомы болезни Фабри, в том числе нейропатическая боль у 16 (80,0%), ангиокератомы у 7 (35,0%) и гипогидроз/ангидроз у 16 (80,0%). Все эти симптомы отмечались с детского возраста. Тем не менее, диагноз болезни Фабри до скрининга ни у кого из них не обсуждался. Только у 4 (20,0%) пациентов указанные проявления отсутствовали, однако диагноз не вызывал сомнения, учитывая результаты молекулярно-генетического исследования и снижение активности  $\alpha$ -галактозидазы А, а также повышение содержания lyso-GL3 и/или наличие заболевания у родственников.

У всех 20 больных при эхокардиографии определялась гипертрофия миокарда. Восемь (40,0%) из 20 больных перенесли ишемический инсульт, в том числе повторный. Один из них умер от повторного острого нарушения кровообращения. При магнитно-резонансной томографии головного мозга у 11 (64,7%) из 17 пациентов определялись очаговые изменения в белом веществе головного мозга.

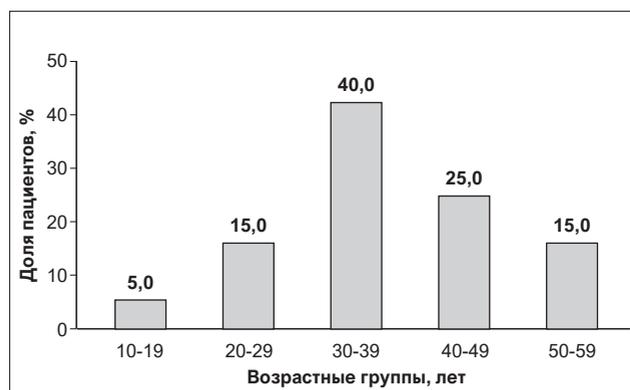


Рис. 3. Распределение пациентов по возрасту к началу лечения гемодиализом

Вортексная кератопатия была выявлена у 4 (44,4%) из 9 больных, осмотренных офтальмологом, а кисты в почках при ультразвуковом исследовании – у 8 (53,3%) из 15 пациентов.

## Обсуждение

Распространенность болезни Фабри среди диализных пациентов составила в среднем 0,36% и у мужчин была примерно в 10 раз выше, чем у женщин (0,53% и 0,05%, соответственно). В нашем исследовании болезнь Фабри в отделениях гемодиализа была диагностирована только у одной женщины – 38-летней пациентки, жаловавшейся на нейропатическую боль и снижение потоотделения с детского возраста и находившейся на лечении гемодиализом в течение 7 лет. Диагноз подтверждался наличием нонсенс мутации гена GLA (с.658C>T), небольшим снижением активности  $\alpha$ -галактозидазы А и повышением содержания lyso-GL3 в высушенных каплях крови. Такая же мутация была выявлена у 28-летней сестры пациентки, у которой отмечались сходные жалобы (нейропатическая боль и гипогидроз), а при обследовании определялись воронковидная кератопатия, характерная для болезни Фабри, и протеинурия около 3 г/сут. Диагноз поражения почек в рамках болезни Фабри был установлен при световой и электронной микроскопии почечного биоптата. Более низкая частота диагностики болезни Фабри у женщин, получающих лечение гемодиализом, была ожидаемой. С одной стороны, у женщин клинические признаки поражения внутренних органов при болезни Фабри появляются позднее и менее выражены, чем у мужчин [6]. С другой стороны, активность  $\alpha$ -галактозидазы А, которую использовали для скрининга, у пациенток, имеющих патогенную мутацию гена GLA, может оказаться нормальной.

Похожие результаты были получены в сходных исследованиях, выполненных в других странах. По данным мета-анализа 20 скрининговых исследований [9], у мужчин, получавших лечение диализом, в частота болезни Фабри составила 0,33%, а у женщин – 0,10%. Хотя распространенность болезни Фабри в диализных отделениях оказалась относительно невысокой, тем не менее, проведение скрининга считают оправданным, так как он позволяет установить диагноз у значительного числа родственников диализных пациентов и своевременно назначить им фермент-заместительную терапию (ФЗТ) до развития необратимого поражения внутренних органов.

Подавляющее большинство пациентов с болезнью Фабри (80,0%) начинали лечение гемодиализом в возрасте от 20 до 49 лет и лишь в отдельных случаях – в возрасте от 50 до 59 лет. Сходные данные приводят и другие авторы [18]. Соответственно, скрининг болезни Фабри в диализных отделениях целесообразно проводить у мужчин молодого и среднего возраста (до 50-60 лет) [17]. Более чем у 80% диализных

пациентов с болезнью Фабри, диагностированной в процессе скрининга, имелись классические проявления болезни, в том числе нейропатическая боль, ангиокератомы и/или снижение/отсутствие пототоделения. Нейропатия характеризуется эпизодами жгучей боли в кистях и стопах, которая может возникать при лихорадке, физической нагрузке, стрессе и быстрых изменениях температуры окружающей среды. В некоторых случаях нейропатическая боль менее выражена, однако сохраняется практически постоянно, что вынуждает пациентов на протяжении многих лет регулярно принимать карбамазепин или габапентин. Причиной плохой переносимости жары является нарушение потоотделения, связанное с накоплением гликофинголипидов в потовых железах. Другой классический симптом – ангиокератомы, которые представляют собой поверхностные ангиомы, локализующиеся на передней брюшной стенке, в частности внутри или вокруг пупка, в паховой области, на ягодицах, верхних конечностях, губах. Указанные симптомы появлялись задолго до начала лечения гемодиализом. Медиана срока от первых симптомов до начала почечной заместительной терапии составила 23 года, а у некоторых пациентов он превышал 40 лет. Тем не менее, ни в одном случае диагноз болезни Фабри не обсуждался ни до, ни после начала лечения гемодиализом.

Еще один типичный симптом болезни Фабри, имеющий важное диагностическое значение, это воронковидная (или вортексная) кератопатия (*cornea verticillata*) – коричнево-золотистые отложения в роговице в виде изогнутых линий при отсутствии других причин сходных изменений, например, приема амиодарона или гидроксихлорохина. Частота ее при болезни Фабри превышает 70% как у мужчин, так и женщин [16].

Некоторые мутации гена GLA, по-видимому, могут ассоциироваться с "почечным" вариантом болезни Фабри, однако предсказать течение болезни на основании результатов молекулярно-генетического исследования сложно. В нашем исследовании у 17 из 20 пациентов мутации гена GLA не повторялись, а определенная мутация в одной семье могла ассоциироваться с различными клиническими фенотипами заболевания. Более того, сегодня известно более 600 мутаций гена GLA, которые могут привести к развитию болезни Фабри [19], а количество новых мутаций постоянно увеличивается. Мы также выявили 5 мутаций гена GLA, которые не были описаны ранее. Многие мутации, ассоциировавшиеся с развитием болезни Фабри, были описаны у отдельных пациентов, что не позволяет оценить их связь с определенными проявлениями заболевания. В нашем исследовании у 60,0% пациентов определялись миссенс мутации, а у 25,0% – нонсенс мутации гена GLA. Возраст пациентов к началу лечения гемодиализом в этих двух группах существенно не отличался. Таким образом, тип мутации также не позволял предсказать более

раннее начало почечной заместительной терапии и, соответственно, более тяжелое течение нефропатии.

Первым симптомом нефропатии у пациентов с болезнью Фабри была небольшая протеинурия, которая обычно не достигала нефротического уровня и не сопровождалась изменениями мочевого осадка и артериальной гипертензией. Бессимптомное течение поражения почек привело к тому, что у трети больных диагноз нефропатии был установлен на стадии терминальной хронической почечной недостаточности. В остальных случаях лечение гемодиализом было начато в течение в среднем 4 лет (от 3 до 13 лет) после выявления протеинурии. Появление протеинурии у пациента с болезнью Фабри имеет неблагоприятное прогностическое значение и ассоциируется со значительным увеличением темпа снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ). R. Schiffmann и соавт. изучали естественное течение нефропатии у 447 пациентов с болезнью Фабри, в том числе 279 мужчин и 168 женщин [15]. Средняя скорость снижения расчетной СКФ составила 2,93 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год у мужчин и 1,02 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> у женщин. У мужчин без протеинурии (<0,1 г/сут) этот показатель равнялся 1,6 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год, а при наличии протеинурии 0,1-1,0 г/сут и >1,0 г/сут он увеличился в среднем до 3,3 и 6,9 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, соответственно. Таким образом, при появлении протеинурии, особенно более 1,0 г/сут, терминальная стадия хронической болезни почек может быть достигнута в течение нескольких лет, что подтверждают и наши данные. Ускорение темпов прогрессирования хронической болезни почек отмечается также у пациентов со сниженной СКФ.

Возраст диализных пациентов с болезнью Фабри, диагностированной при скрининге, составлял от 28 до 58 лет. К этому возрасту у большинства пациентов отложение гликофинголипидов отмечается не только в почках, но и в других органах, прежде всего сердце и головном мозге. Гипертрофия миокарда, характерная для болезни Фабри [1], была выявлена у всех обследованных пациентов, а очаговые изменения белого вещества головного мозга при МРТ – более чем у 60%. Более того, 40% больных перенесли ишемический инсульт, а один из них умер от повторного нарушения мозгового кровообращения.

Для лечения болезни Фабри на протяжении более 15 лет применяют рекомбинантные препараты  $\alpha$ -галактозидазы А – агалсидазу альфа (Реплагал) и агалсидазу бета (Фабразим), эффективность которых подтверждена результатами двойных слепых, плацебо-контролируемых и наблюдательных исследований [2]. У пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек ФЗТ проводят для уменьшения нейропатической боли и/или профилактики прогрессирования поражения сердца и головного мозга. Почечная заместительная терапия не может служить основанием для отказа в ФЗТ [7]

и не является противопоказанием к лечению рекомбинантными препаратами  $\alpha$ -галактозидазы А, так как их фармакокинетика не меняется у диализных пациентов [8, 14].

Методом выбора почечной заместительной терапии у пациентов с болезнью Фабри считают трансплантацию почек. В США у пациентов с болезнью Фабри, не получавших ФЗТ, 3-летняя выживаемость на диализе была ниже, чем у пациентов с другими недиабетическими нефропатиями (63% и 74%, соответственно;  $p=0,03$ ) [18], в то время как 5-летняя выживаемость реципиентов почечного трансплантата и самого трансплантата (83% и 75%, соответственно) была сходной с таковой в контрольной группе (82% и 67%) [12]. Более того, эффективность ФЗТ в профилактике сердечно-сосудистых исходов может быть выше после трансплантации почки. В пользу этого свидетельствуют результаты исследования R.Mignani и соавт., которые изучали результаты ФЗТ около 4 лет у 34 больных, получавших лечение гемодиализом или перенесших трансплантацию почки [11]. Индекс массы миокарда левого желудочка увеличился у диализных пациентов, но оставался стабильным после трансплантации почки. В нашей выборке 3 больных перенесли трансплантацию почки. Все они получают ФЗТ.

Результаты наблюдения обследованных нами пациентов с болезнью Фабри свидетельствуют о достаточно высокой их выживаемости на фоне лечения гемодиализом. Только 1 из 20 пациентов умер через 1 год после начала почечной заместительной терапии. В целом медиана длительности лечения диализом составила 4 года. При этом у двух третей больных длительность почечной заместительной терапии на момент скрининга достигала 3 лет и более, а у трети – 5 лет и более (максимально – 13 лет).

Наше исследование имеет определенные ограничения. Скрининг проводился путем определения активности  $\alpha$ -галактозидазы А, а молекулярно-генетическое исследование выполняли только при ее снижении. У женщин с болезнью Фабри активность фермента часто остается нормальной, поэтому частота заболевания у диализных пациенток была заниженной. Более перспективным методом скрининга у женщин является определение уровня lyso-GL3 в высушенных каплях крови [10]. Основное достоинство нашего исследования – обследование большого числа диализных пациентов во всех регионах России, которое позволяет судить о распространенности болезни Фабри среди пациентов, получающих лечение гемодиализом.

### Заключение

Скрининг позволяет выявить болезнь Фабри примерно у 1 из 200 мужчин и у 1 из 2000 женщин, получающих лечение гемодиализом, а также своевременно установить диагноз у родственников паци-

ентов. Скрининг целесообразно проводить у людей молодого и среднего возраста, так как в нашем исследовании возраст всех больных, у которых была диагностирована болезнь Фабри, не превышал 60 лет. У большинства диализных пациентов с болезнью Фабри имелись типичные проявления заболевания, в том числе нейропатическая боль, ангиокератомы и снижение/отсутствие потоотделения, т.е. диагноз можно было заподозрить клинически еще до развития терминальной стадии хронической болезни почек. Важное значение для более ранней диагностики болезни Фабри имеет анализ семейного анамнеза. Следует учитывать, что клинический фенотип заболевания у родственников пробанда может отличаться, поэтому необходимо обращать внимание на различные проявления, которые могут указывать на болезнь Фабри, такие как инсульт или внезапная смерть в молодом возрасте, "гипертрофическая кардиомиопатия", кожная сыпь и т.п. При отсутствии признаков тяжелого и необратимого поражения головного мозга и сердца, например, деменции или хронической сердечной недостаточности IV функционального класса, диализным пациентам с болезнью Фабри показана ФЗТ с целью снижения риска сердечно-сосудистых исходов и уменьшения нейропатической боли.

*Никто из авторов не имеет конфликтов интересов.*

### Литература

1. Моисеев С.В. Поражение сердца при болезни Фабри: как заподозрить, диагностировать и лечить? *Клин фармакол тер* 2012. 21(3):72-7. Moiseev S.V. Porazhenie serdca pri bolezni Fabri kak zapodozrit diagnostirovat i lechit? *Klin farmakol ter* 2012. 21(3):72-7.
2. Моисеев С.В., Новиков П.И., Фомин В.В. Лечение болезни Фабри. *Клин фармакол тер*, 2016. 25(4):65-70. Moiseev S.V., Novikov P.I., Fomin V.V., Lechenie bolezni Fabri. *Klin farmakol ter*, 2016. 25(4):65-70.
3. Моисеев С.В., Фомин В.В., Новиков П.И. и др. Поражение почек при болезни Фабри: проблемы диагностики и показания к фермент-заместительной терапии. *Клин фармакол тер* 2015. 25(4):63-69. Moiseev S.V., Fomin V.V., Novikov P.I. i dr Porazhenie pochek pri bolezni Fabri: problemy diagnostiki i pokazaniya k ferment-zamestitelnoj terapii. *Klin farmakol ter* 2015. 25(4):63-69.
4. Мухин Н.А., Моисеев В.С., Моисеев С.В. и др. Диагностика и лечение болезни Фабри. *Клин фармакол тер* 2013. 22(2):11-20. Mulin N.F., Moiseev V.S., Moiseev S.V. i dr Diagnostika i lechenie bolezni Fabri. *Klin farmakol ter* 2013. 22(2):11-20.
5. Пулин А.А., Фомин В.В., Бровко М.Ю. и др. Трудности диагностики и лечения болезни Фабри. *Клин фармакол тер* 2014. 24(2):62-8. Pulin A.A., Fomin V.V., Brovko M.Yu. i dr Trudnosti diagnostiki i lecheniya bolezni Fabri. *Klin farmakol ter* 2014. 24(2):62-8.
6. Arends M, Wanner C, Hughes D, et al. Characterization of classical and nonclassical Fabry disease: A multicenter study. *J Am*

- Soc Nephrol. 2016. Dec 15. pii: ASN.2016090964. [Epub ahead of print].
7. *Biegstraaten M, Arngrímsson R, Barbey F, et al.* Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet J Rare Dis* 2015. 10:36.
  8. *Kosch M, Koch HG, Oliveira JP, et al.* Enzyme replacement therapy administered during hemodialysis in patients with Fabry disease. *Kidney Int* 2004. 66:1279-82.
  9. *Linthorst G, Bouwman M, Wijburg F, et al.* Screening for Fabry disease in high risk populations: a systematic review. *J Med Genet* 2010. 47(4):217-22.
  10. *Mariyama H, Takata T, Tsubata Y, et al.* Screening of male dialysis patients for Fabry disease by plasma globotriaosylsphingosine. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013. 8:629-36.
  11. *Mignani R, Feriozzi S, Pisani A, et al.* Agalsidase therapy in patients with Fabry disease on renal replacement therapy: a nationwide study in Italy. *Nephrol Dial Transplant* 2008. 23(5):1628-35.
  12. *Ojo A, Meier-Kriesche HU, Friedman G, et al.* Excellent outcome of renal transplantation in patients with Fabry's disease. *Transplantation* 2000. 69:2337-9.
  13. *Ortiz A, Oliveira JP, Waldek S, et al* on behalf of the Fabry Registry. Nephropathy in males and females with Fabry disease: cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2008. 23:1600-7.
  14. *Pastores GM, Boyd E, Crandall K, et al.* Safety and pharmacokinetics of agalsidase alfa in patients with Fabry disease and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007. 22:1920-25.
  15. *Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, et al.* Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2009. 24:2102-11.
  16. *Sodi A, Ioannidis AS, Mehta A, et al.* Ocular manifestations of Fabry's disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Br J Ophthalmol* 2007. 91(2):210-4.
  17. *Terryn W, Cochat P, Froissart R, et al.* Fabry nephropathy: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment by the European Renal Best Practice. *Nephrol Dial Transplant* 2013. 28(3):505-17.
  18. *Thadhani R, Wolf M, West ML, et al.* Patients with Fabry disease on dialysis in the United States. *Kidney Int* 2002. 61(1):249-55.
  19. *van der Tol L, Smid BE, Poorthuis BJ, et al.* A systematic review on screening for Fabry disease: prevalence of individuals with genetic variants of unknown significance. *J Med Genet* 2014. 51(1):1-9.

Дата получения статьи: 07.08.2017

Дата принятия к печати: 31.08.2017

submitted 07.08.2017

accepted 31.08.2017

# Фармакоэкономическая оценка оказания медицинской помощи пациентам с терминальной почечной недостаточностью, нуждающимся в проведении диализа

*Р.И. Ягудина, В.Г. Серпик, Г.Т. Абдрашитова*  
ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, Россия

## Economic evaluation of medical care of patients with end-stage dialysis-dependent renal disease

*R.I. Yagudina, V.G. Serpik, G.T. Abdrashitova*  
*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Trubetskaya street, 8, bld. 2, Moscow, 119991, Russia*

*Ключевые слова:* терминальная почечная недостаточность, перитонеальный диализ, гемодиализ, фармакоэкономический анализ, анализ "влияния на бюджет", анализ "затраты-полезность"

### *Резюме*

*Цель:* фармакоэкономический анализ терапии хронической болезни почек (ХБП) 5 стадии методами перитонеального диализа (ПД) и гемодиализа (ГД) на основе разработанной аналитической модели принятия решений.

*Методы:* исследование проведено на основе фармакоэкономических методов анализа "затраты-полезность" и анализа "влияния на бюджет" для России с учетом тарифов на проведение диализа согласно методическим рекомендациям по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования (ОМС), а также на основе действующих тарифов в шести регионах России.

Результаты анализа "влияния на бюджет" показали, что расширение программы ПД, применяемого в качестве первой линии терапии у пациентов с ХБП 5 стадии, сопровождается экономией государственного бюджета в размере 809028021 рублей при лечении 28440 пациентов в год. В результате анализа затрат, требуемых на одного пациента в год сравнимыми методами заместительной почечной терапии было выявлено, что общие затраты на терапию ПД были на 66157 рублей (2%) ниже стоимости терапии ГД. Применение ПД в регионах, согласно действующим тарифам, сопровождается экономией бюджетных средств от 3759929 рублей в Оренбургской области (452 диализных пациентов) до 615749884 рублей в год в Краснодарском крае (1837 диализных пациентов).

*Выводы:* анализ "влияния на бюджет" установил, что применение терапии ПД сопровождается экономией бюджетных средств, как на основании тарифов на проведение услуг диализа, установленным согласно методическим рекомендациям по способам оплаты медицинской помощи за счет средств ОМС, так и при действующих региональных тарифах. Установлено, что ПД в сравнении с ГД является доминантной медицинской технологией с позиции анализа "затраты-полезность", демонстрируя меньшее значение коэффициента "затраты-полезность", при использовании региональных тарифов, так и при рекомендованных федеральных тарифах ОМС на проведение диализа.

### *Abstract*

*Aim:* economic analysis of the efficiency of medical care of patients with the end-stage renal disease (ESRD) with peritoneal (PD) or hemodialysis (HD), based on a decision analysis model.

*Methods:* the research is based on the methods impact analysis of value for money and Russian federal budget efficiency taking into account prices for dialysis according to the methodical recommendations and rules of the compulsory health insurance (CHI) and current tariffs in six regions of Russian Federation.

*Адрес для переписки:*

*E-mail:* guzel\_mirkasim@mail.ru

The budget impact analysis showed that the expansion of the PD program used as the first-line therapy in patients with ESRD is accompanied by savings in public budget 809028021 rubles for the treatment of 28440 patients per year. The overall cost of PD therapy was by 66157 rubles (2%) per a patient lower than the cost of HD therapy. The use of PD in the regions according to the current rates is accompanied by budget savings from 3759929 rubles in the Orenburg region (452 dialysis patients) to 615749884 rubles a year in the Krasnodar region (1837 dialysis patients).

**Conclusion:** the budget impact analysis shows that the use of PD therapy is accompanied by economy of budget funds, as based on rates for carrying out dialysis, established according to methodical recommendations about payment methods of medical care supported by CHI and at the current regional tariffs. It is found that PD in comparison with HD is preferable medical technology from a position of the value for money for current regional tariffs and at the federal rates recommended by CHI.

**Key words:** end-stage renal disease, peritoneal dialysis, hemodialysis, economic analysis, budget impact analysis, cost-utility analysis

### Введение

Терминальная стадия хронической болезни почек (ХБП) является нарушением гомеостаза, вызванным полной потерей функции почек, вследствие необратимого снижения массы действующих нефронов почек [3]. Согласно современной классификации ХБП, терминальная стадия ХБП рассматривается как последняя (5) стадия, при которой для сохранения жизни пациентов требуется применение заместительной почечной терапии (ЗПТ) [3]. ЗПТ включает в себя три вида технологий здравоохранения: перитонеальный диализ (ПД), гемодиализ (ГД) и трансплантацию почки (ТП). ПД и ГД представляют собой методы очистки крови и являются самыми распространёнными видами ЗПТ как в Российской Федерации (РФ), так и во всем мире [1]. Очищение крови от токсинов при ПД происходит через перитонеальную мембрану постоянно в течение 24 часов в сутки, что физиологически ближе к нормальной функции почек. В свою очередь, ГД представляет собой процедуру очищения крови через полупроницаемую пористую мембрану с помощью аппарата "искусственная почка", которая проводится 3 раза в неделю в специализированных диализных центрах или на базе отделений многопрофильных больниц. ТП является радикальным методом ЗПТ, заключающимся в пересадке пациенту донорской почки. Следует отметить, что в связи с дефицитом донорских органов и длительным временем ожидания трансплантации почек, данный метод ЗПТ является наименее доступным в РФ.

Количество пациентов с выявленной ХБП 5 стадии неуклонно растет с каждым годом. Вместе с тем увеличивается количество пациентов, получающих ЗПТ. В исследовании Liyanage et al. установлено, что во всем мире 2,6 млн. человек находятся на ЗПТ [16]. По прогнозам Liyanage к 2030 году число людей, получающих ЗПТ по всему миру, увеличится до 5,4 млн. [16]. Согласно отчету Российского диализного общества (РДО) в РФ ежегодный прирост числа больных, страдающих ХБП 5 стадии, соответствует общемировым тенденциям и составляет в среднем около 9,2% [1]. По данным статистики

в РФ в 1998 году количество больных, находящихся на ЗПТ, составляло 8 228 человек. К концу 2013 года оно увеличилось в четыре раза и достигло 35 305 пациентов, что демонстрирует рост заболеваемости и распространенности ХБП 5 стадии [1].

Во многих странах соотношение частоты проведения ПД и ГД значительно варьирует. Так, к примеру, в Мексике и Гонконге при ХБП 5 стадии ПД применяется в 75-78%, в Южной Корее и Англии – в 22-25%, в Канаде – в 30% случаях. Тогда как в Италии, Германии, США, Франции и Японии доля использования ПД в общей диализной популяции больных составляет около 10% [20]. По данным российского регистра ЗПТ, применение ГД превалирует над ПД в общей структуре диализной помощи, удельный вес которого находится на уровне 92,7%, в то время как доля ПД составляет только 7,3% [1].

ЗПТ относится к высокочувствительным и высокотехнологичным видам медицинской помощи, тарифы на которую в РФ формируются на региональном уровне [5, 7]. Следует отметить, что, несмотря на то, что существуют рекомендованные на федеральном уровне тарифы, стоимость процедуры диализа значительно отличается от региона к региону как по стоимости, так и по набору и объему входящих в них услуг. Кроме того, стоимость диализа не включает профилактику и лечение сопутствующих состояний, вызванных как ХБП, так и вследствие проведения ЗПТ, являющихся частью лечебного процесса.

Важно отметить, что в России средний возраст больных, получающих ЗПТ, составляет 47 лет, то есть в значительной мере страдает работоспособная часть населения. В свою очередь, снижение трудоспособности населения приводит к возникновению социально-экономических потерь с точки зрения государства. В связи с этим при выполнении анализа затрат необходимо учесть не прямые затраты, связанные с потерей ВВП вследствие утраты трудоспособности пациентов экономически активного возраста.

Таким образом, увеличение числа пациентов, нуждающихся в проведении ЗПТ, частоты встречаемости ХБП 5 стадии и росте социально-экономического бремени, а также значимые различия в размерах та-

риффов на проведение ЗПТ в регионах и их несоответствие с федерально рекомендованными тарифами на проведение диализа обуславливает необходимость проведения сравнительной фармакоэкономической оценки оказания медицинской помощи пациентам с ХБП 5 стадии на федеральном и региональном уровнях.

### Материалы и методы

При проведении описываемого фармакоэкономического (ФЭК) анализа была разработана аналитическая модель принятия решений (АМПР). Для построения модели были использованы ретроспективные данные о популяции пациентов с ХБП 5 стадии, структуре и эффективности оказываемой помощи. В качестве объектов исследования были выбраны методы ПД и ГД, как наиболее часто предоставляемые в РФ виды терапии. ФЭК анализ в рамках АМПР может проводиться с позиции бюджета системы здравоохранения в целом, включая прямые и косвенные затраты, или с точки зрения бюджета лечебного учреждения с диализным центром, где учитываются лишь прямые затраты. В настоящей статье представлены результаты моделирования с позиции бюджета системы здравоохранения в целом. Исследование было выполнено с использованием следующих методов: анализа эффективности, анализа затрат, моделирования, анализа "затраты-полезность", анализа "влияния на бюджет" и анализа чувствительности.

На первом этапе данного ФЭК исследования был проведен ретроспективный анализ клинической эффективности, который включал в себя выбор критерия эффективности и поиск соответствующих значений эффективности для изучаемых методов ЗПТ. Информационный поиск проводился по следующим ключевым словам "chronic kidney disease", "effectiveness of treatment", "renal replacement therapy", "hemodialysis", "peritoneal dialysis" в базах

данных "Pubmed" и "Российская медицина" Центральной научной медицинской библиотеки Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Предпочтение отдавалось мета-анализам, обзорам и РКИ. Далее проводили исключение одинаковых исследований, публикаций, не относящихся к проблеме лечения ХБП 5 стадии, с применением изучаемых видов диализа.

На следующем этапе был проведен анализ затрат, являющийся одним из важнейших составляющих ФЭК исследования. В рамках настоящего исследования были учтены как прямые, так и косвенные затраты. Прямые затраты включали расходы на подготовку пациента к ЗПТ, а также затраты на проведение ЗПТ. Помимо этого, учитывались затраты как на лечение осложнений ЗПТ, так и на терапию осложнений, вызванных ХБП с учетом частоты их возникновения. К косвенным затратам относили единовременные выплаты по инвалидности, пенсии по инвалидности (с учетом группы инвалидности) и потери ВВП вследствие утраты трудоспособности пациентов экономически активного возраста (рис. 1).

Расчеты затрат проводили при помощи программы Microsoft Office Excel 2013. Источниками цен на медицинские услуги и фармакотерапию служили тарифы ФОМС, зарегистрированные цены на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты (ЖНВЛП) с учетом региональных надбавок и портал [artechka.ru](http://artechka.ru) для препаратов, не входящих в перечень ЖНВЛП [2, 6].

Далее в ходе проведения ФЭК исследования был выполнен анализ "затраты-полезность" (CUA) из расчета лечения одного пациента с ХБП 5 стадии. Данный вид анализа является частным случаем анализа "затраты-эффективность" (CEA), а мера эффективности оцениваются в единицах "полезности" с точки зрения потребителя медицинской помощи. Анализ "затраты-полезность" позволяет сопоставить количество лет жизни с уровнем ее качества на данный срок [10]. Результаты анализа "затраты-полезность" вы-

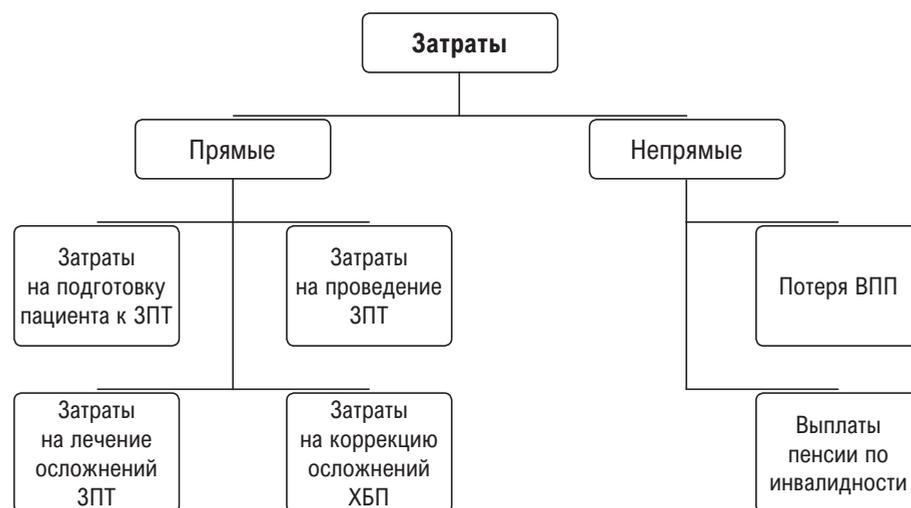


Рис. 1. Структура затрат, учитываемых в настоящем исследовании

ражаются в виде соответствующих коэффициентов, которые рассчитываются по следующей формуле:

$CUR = Cost / QALY$ , где:

CUR – коэффициент "затраты-полезность";

Cost – общие затраты на сравниваемую схему терапии (руб.);

QALY (quality adjusted life years) – показатель полезности, отображающий число добавленных лет качественной жизни.

На следующем этапе был проведен анализ "влияния на бюджет", который, в отличие от анализа "затраты-полезность", решает задачу выбора оптимальной технологии здравоохранения не с позиции удельного показателя стоимости единицы эффективности, а позволяет определить объем средств, требуемый на реализацию технологии здравоохранения, и соотносить его с доступным бюджетом системы здравоохранения [11]. Анализ "влияния на бюджет" производится с применением формулы:

$BIA = (S(1)) / (S(2)) - 1$ , где:

BIA – результат анализа "влияния на бюджет";

S(1) – суммарный экономический эффект технологии здравоохранения 1;

S(2) – суммарный экономический эффект технологии здравоохранения 2.

Анализ "влияния на бюджет", проведенный в рамках настоящего ФЭК исследования, позволил спрогнозировать, какой эффект окажет расширение программы ПД на бюджет государства.

С помощью разработанной АМПР нами были рассмотрены два сценария:

- текущий, когда распределение пациентов на ПД и ГД соответствует текущей реальной практике ЗПТ по данным отчетов РДО;
- прогнозируемый, при котором соотношение применения ПД и ГД было 50% на 50%.

Анализ "влияния на бюджет" был проведен для РФ с учетом тарифов на проведение диализа согласно методическим рекомендациям по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования, а также на основе действующих тарифов в шести регионах: Мурманская область, Краснодарский край, Оренбургская область, Челябинская область, Республика Саха (Якутия), Ставропольский край. Из разных округов РФ были выбраны по одному региону, которые, согласно отчету РДО, относятся к лидерам по обеспеченности ЗПТ и в которых наблюдается разница в стоимости на один обмен ПД и ГД, а также существует различие в распределении больных по видам диализа.

На последнем этапе ФЭК исследования был проведен анализ чувствительности, который оценивает степень достоверности полученных результатов.

Следует отметить, что в настоящем исследовании в качестве когорты пациентов выступила гипотетическая группа больных с ХБП 5 стадии, в которой отсутствовали противопоказания как для ПД, так и для ГД, и которым диализ был назначен впервые.

Временной горизонт исследования был равен одному году. В связи с небольшим горизонтом исследования и недостатком релевантной доказательной базы, переходы между видами ЗПТ не учитывались. Риски наступления осложнений в модели считались постоянными на протяжении всего временного горизонта.

## Результаты и обсуждение

### Анализ эффективности

В ходе информационного поиска в базе данных ЦНМБ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова нами была обнаружена 531 русскоязычная публикация и 3 англоязычных публикаций, посвященные вопросам терапии ХБП 5 стадии. В медицинской электронной базе данных PubMed на момент проведения исследования было обнаружено 8207 публикаций.

Далее дублирующиеся публикации и исследования, не относящиеся к проблеме лечения ХБП 5 стадии методами ГД и ПД, были исключены из анализа. В анализ также не вошли исследования, находящиеся в открытом доступе с низким уровнем доказательности или с недоступными результатами. В результате в анализ были включены 19 публикаций.

В ходе подробного анализа выбранных публикаций нами были выявлены и сопоставлены различные критерии эффективности, используемые при оценке обоих видов диализа в рамках клинических исследований. К критериям эффективности относились частота развития осложнений ЗПТ, частота развития осложнений ХБП, частота сохранения трудоспособности, риск нарушения функции сосудистого доступа у пациентов на ГД, впоследствии требующего повторное формирование сосудистого доступа, частота реимплантаций перитонеального катетера у пациентов на ПД, качество жизни.

В ходе информационного поиска нами была обнаружена работа Sennfält K. et al., 2002 [21], где были представлены результаты по всем параметрам, соответствующие целям настоящего исследования. В указанном исследовании принимали участие 136 пациентов с ХБП 5 стадии старше 18 лет, которым тот или иной вид диализа был назначен впервые. Для определения качества жизни диализных пациентов был использован международный валидированный опросник для оценки качества жизни EuroQoL. В результате проведенного исследования были получены данные, согласно которым показатель полезности при использовании ПД составил 0,65, а при ГД – 0,44 [21].

В свою очередь данные по частоте сохранения трудоспособности у диализных пациентов были найдены в исследовании Julius M. et al. Целью данной работы было сравнительное определение сохранения трудоспособности пациентов на ПД и ГД. В ходе данного исследования было определено, что частота со-

Таблица 1

## Результаты анализа эффективности

Критерий эффективности	ПД	ГД
QALY	0,65	0,44
Частота сохранения трудоспособности, %	27,4	9,6
Частота развития осложнений ХБП		
ВГПТ	0,89	0,95
анемия	0,875	0,915
ССЗ	0,36	0,40
Частота развития осложнений ЗПТ, %		
сепсис	3,3	13,3
диализный перитонит	14,0	-
Риск повторного формирования сосудистого доступа, %	-	40,2
Риск реимплантации перитонеального катетера, %	14,0	-

хранения трудоспособности пациентов на ПД составляет 27,4%, тогда как только 9,6% из всех пациентов на ГД представляют работоспособное население [15].

После изучения национального руководства хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению, а также клинических исследований, был проведен анализ осложнений, развивающихся вследствие самой ХБП и проводимой при ней ЗПТ [3]. Как видно из данных, приведенных в таблице 1, основными осложнениями ХБП являются: анемия, вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). К осложнениям терапии ЗПТ относятся затраты на лечение перитонитов на фоне проведения ПД и затраты на лечение сепсиса при назначении пациентам как ГД, так и ПД.

Информация о частотах возникновения анемии и ВГПТ на терминальной стадии ХБП была взята из отчетов РДО [1], в то время как данные о частоте госпитализаций по причине ССЗ в отечественных источниках обнаружены не были, в связи с чем указанная информация была взята из Атласа по терминальной стадии ХБП: система сбора и анализа нефрологической базы данных США [22].

Данные о частоте развития осложнений ЗПТ (перитонит, сепсис) были обнаружены в зарубежных работах Orlando L. A. et al., Ai-Hua Zhang et al. и Lai Seong Hooi et al. [1, 12-14, 17-19, 23]. Данные о риске нарушения функции сосудистого доступа у пациентов на ГД, впоследствии требующего повторное его формирование, были взяты из отчетов РДО. Информация о средней частоте реимплантаций перитонеального катетера нами была взята из зарубежных исследований.

В результате проведенного анализа критериев эффективности было выделено восемь показателей, по которым сравнивали изучаемые схемы лечения. Значения показателей эффективности для каждой из схем приведены в таблице 1.

В ходе проведенного нами исследования в качестве основного критерия эффективности была ис-

пользована конечная точка – QALY. На сегодняшний день индекс QALY является широко используемым суммарным показателем полезности, учитывающим как качественную, так и количественную оценку качества жизни с точки зрения пациента. QALY имеет важное значение как для исследователей, сравнивающих эффективность и стоимость различных медицинских вмешательств, так и для лиц, ответственных за принятие решений в сфере здравоохранения. Такие критерии эффективности, как частота развития осложнений ХБП и ЗПТ и риск нарушения функции доступа с последующей реимплантацией, были учтены в анализе прямых затрат, а частота сохранения трудоспособности была использована в расчете непрямых затрат.

## Анализ затрат

На следующем этапе исследования была проведена оценка прямых затрат на лечение ХБП 5 стадии. Расчет затрат на подготовку пациентов с ХБП 5 стадии к ГД или ПД производился на основании "Стандарта оказания специализированной медицинской помощи при ХБП терминальной стадии в преддиализном периоде при госпитализации с целью подготовки к ЗПТ" с учетом вероятной необходимости реимплантации катетера при ПД и реконструкции доступа при ГД [8]. В данный стандарт входят диагностика, прием и наблюдение у различных врачей-специалистов, лабораторные и инструментальные методы исследования, хирургические методы лечения, немедикаментозные методы профилактики, а также фармакотерапия. Как видно на рисунке 3, затраты на подготовку пациента к терапии с использованием ПД ниже по сравнению с ГД. Это объясняется тем, что при ГД стоимость формирования артериовенозной фистулы составляет 12900 руб., тогда как стоимость имплантации катетера для ПД – 2443 руб. Также следует отметить, что проведение повторного формирования сосудистого доступа у пациентов на ГД требуется в 40,2% случаях, тогда как реимплантация перитонеального катетера у пациентов на ПД происходит в 14% случаях, что существенно увеличивает расходы на подготовку пациента к ГД.

Статья расходов на проведение ЗПТ включала в себя стоимость самих процедур ГД и ПД, которые рассчитывалась на основании тарифов ФОМС и данных международных клинических рекомендаций (Европейские рекомендации по оптимальной практике гемодиализа 2002, NHS-NICE 2011, KDOQI 2009) и инструкций по применению растворов для диализа о режимах ЗПТ, согласно которым пациенты на ГД проходили процедуру 3 раза в неделю, а пациенты на ПД проводили в среднем 4 обмена ежедневно, то есть 28 обменов в неделю. Как видно на рисунке 2, тарифы на проведение диализа в различных регионах Российской Федерации значительно колеблются и могут различаться в несколько

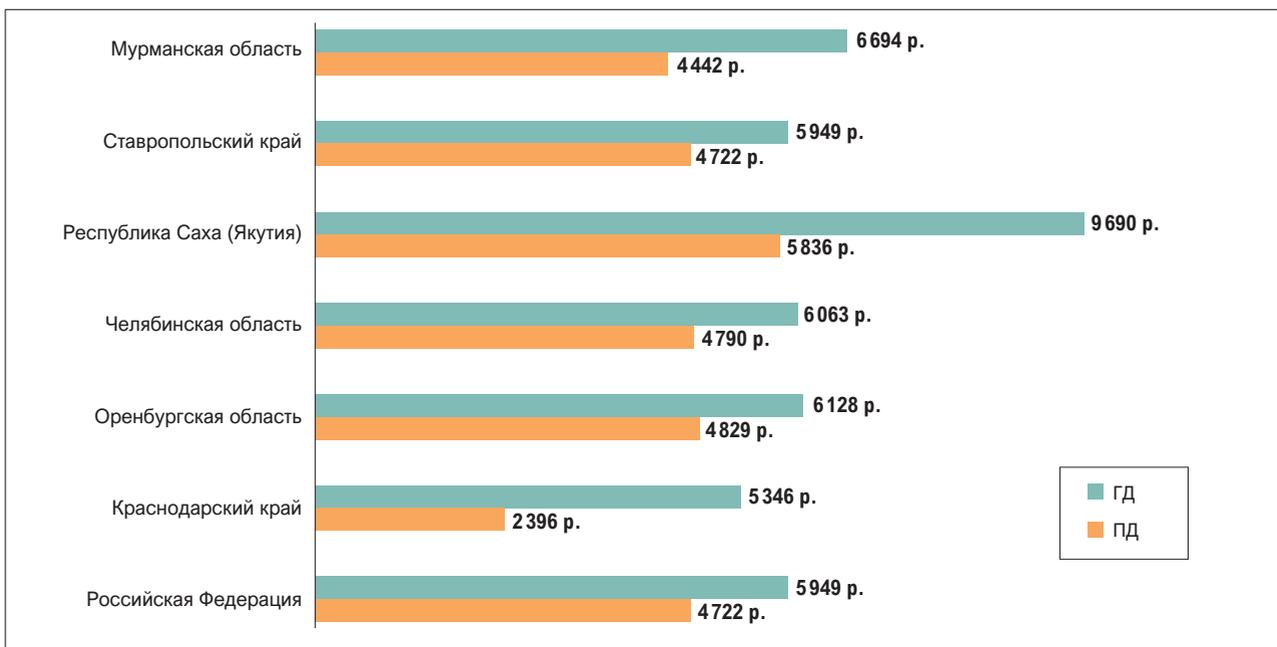


Рис. 2. Фиксированные тарифы на одну процедуру ГД и один день ПД в различных регионах РФ

раз. Например, тариф на 1 процедуру ГД варьирует от 5 346 руб. в Краснодарском крае до 9 690 руб. в Республике Саха (Якутия). Стоимость одного дня проведения ПД составляет от 2 396 руб. в Краснодарском крае до 5 836 руб. в Республике Саха (Якутия). При этом в соответствии с федерально рекомендованными тарифами на проведение анализа, стоимость про-

цедуры ГД для РФ составляет 5 949,1 руб., тогда как для ПД – 4 722,4 руб.

Важно отметить, что в данное фармакоэкономическое исследование не включены затраты на транспортировку пациентов до диализных центров, так как учет данных расходов отличается от региона к региону.

На этапе оценки не прямых затрат были рассчитаны затраты, связанные с выплатой пенсий по инвалидности и ежемесячной денежной выплатой (ЕДВ), зависящие от группы инвалидности пациентов [4]. В ходе построения модели нами было сделано допущение, что половине пациентов с ХБП 5 стадии была присвоена первая группа инвалидности, а другой – вторая группа инвалидности. На основании данных о заболеваемости ХБП 5 стадии среди экономически активного населения и о среднем внутреннем валовом продукте (ВВП) на душу населения была проведена оценка потерь ВВП вследствие утраты трудоспособности среди пациентов с ХБП 5 стадии. Так как средний возраст пациентов ХБП 5 стадии, находящихся на диализе по данным РДО составлял 47 лет, каждый второй пациент считался пациентом экономически активного возраста. Источником значения ВВП на душу населения являлась информация Федеральной службы государственной статистики за 2016 год [9].

Суммируя прямые и не прямые затраты, было установлено, что общие затраты на терапию одного среднестатистического пациента в год с использованием ПД в среднем ниже на 2% по сравнению с терапией ГД. Это обусловлено более низкими затратами на терапию осложнений ХБП и ЗПТ, также более низкими не прямыми затратами за счет большего сохранения трудоспособности населения (рис. 3).

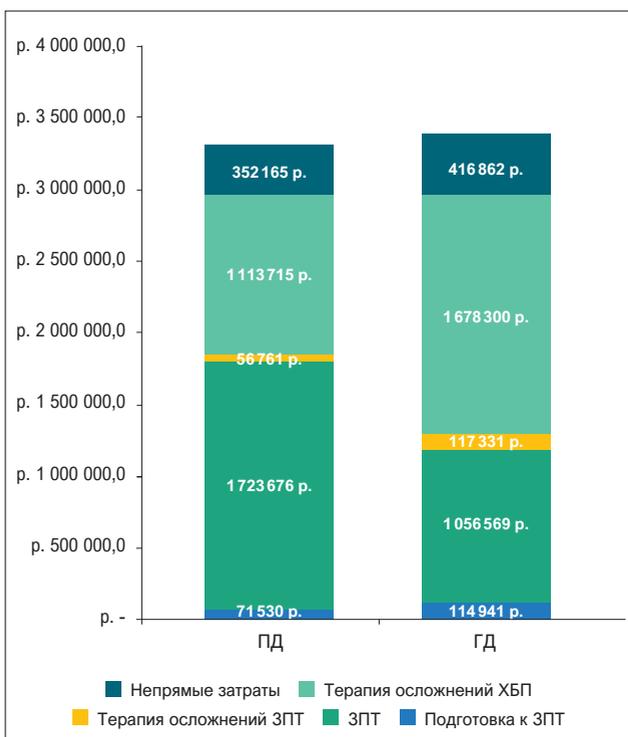


Рис. 3. Результаты анализа затрат на одного среднестатистического пациента в год

Таблица 2

Сценарии анализа "влияния на бюджет" при лечении больных с ХБП 5 стадии, находящихся на диализе

Федеральный округ	Субъект	Тариф, руб.		Численность пациентов на диализе	Текущее распределение пациентов, %		Прогнозируемое распределение пациентов, %	
		ПД	ГД		ПД	ГД	ПД	ГД
Северо-Западный	Мурманская область	4441,66	6694,13	231	6	94	50	50
Южный	Краснодарский край	2395,69	5345,64	1 837	9	91		
Приволжский	Оренбургская область	4828,65	6127,57	452	35	65		
Уральский	Челябинская область	4790	6063	755	2	98		
Дальневосточный	Республика Саха	5836	9689,89	174	6	94		
Северо-Кавказский	Ставропольский край	4722,4	5949,1	600	2	98		
Российская Федерация		4722,4	5949,1	28 440	7,3	92,7		

На основании сценариев проводили анализ "влияния на бюджет" при лечении больных с ХБП 5 стадии, находящихся на диализе.

Анализ "затраты-полезность"

Согласно имеющимся данным о полезности применяемых технологий было проведено моделирование с временным горизонтом, равным одному году. В ходе проведения настоящего исследования были определены значения коэффициентов "затраты-полезность" для сравниваемых схем лечения ХБП 5 стадии (рис. 4).

Исходя из рассчитанных значений коэффициентов "затраты-полезность" было определено, что применение ПД при лечении ХБП 5 стадии характеризовалось меньшими затратами за единицу полезности (т.е. за один QALY для одного пациента) по сравнению с использованием ГД. Анализ "затраты-полезность" установил, что схема с использованием ПД является доминантной и рекомендованной медицинской технологией.

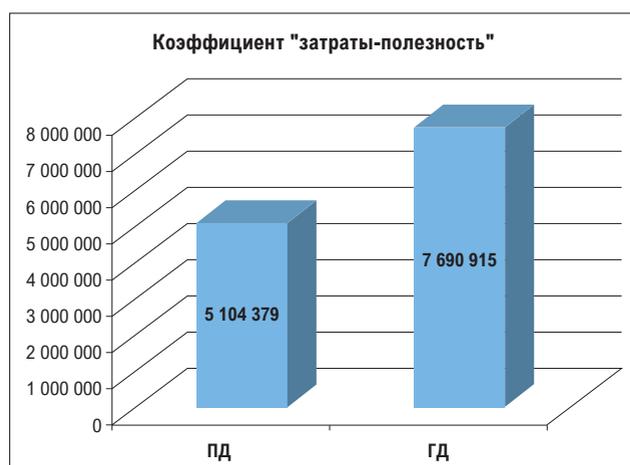


Рис. 4. Значения коэффициентов "затраты-полезность" для сравниваемых схем терапии из расчета на одного пациента в год

Анализ "влияния на бюджет"

В настоящей статье представлены результаты анализа "влияния на бюджет" для РФ в целом, а так же для шести регионов РФ (Мурманская область, Краснодарский край, Оренбургская область, Челябинская область, Республика Саха (Якутия), Ставропольский край). В таблице 2 представлены сценарии анализа "влияния на бюджет" для всех отобранных нами регионов.

Как видно из рисунков 5-11, прогнозируемый сценарий, в котором предполагалось, что использование ПД и ГД равно соотношению один к одному, сопровождается экономией бюджета как РФ в целом в размере 809 028 021 руб. (0,8%), так и регионального бюджета. Например, в Мурманской области общие затраты на терапию пациентов с ХБП 5 стадии могут снизиться на 25 586 854 руб. (3,3%), в Краснодарском крае – на 615 749 884 руб. (11,6%), в Оренбургской области – 3 759 929 руб. (0,2%), в Челябинской области – 18 123 982 руб. (0,7%), в Республике Саха – 18 095 304 руб. (2,7%) и в Ставропольском крае – 19 053 076 руб. (0,9%).

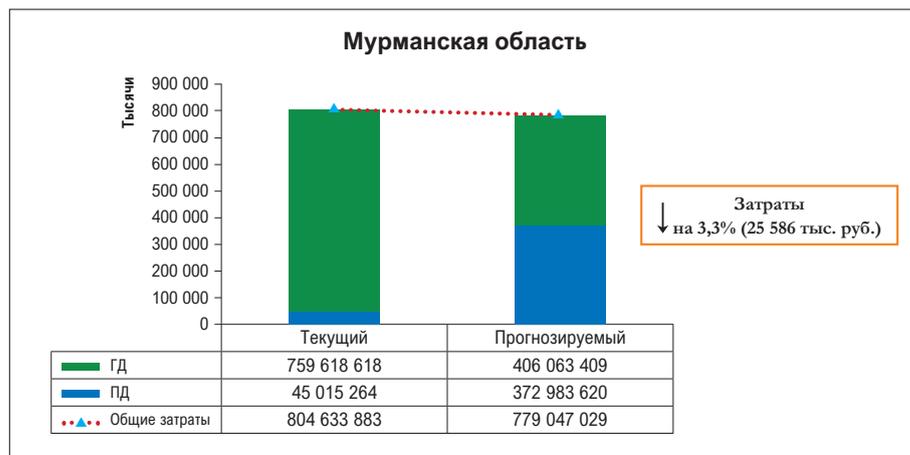


Рис. 6. Результаты анализа "влияния на бюджет" при лечении пациентов с ХБП 5 стадии, находящихся на диализе, на примере Мурманской области

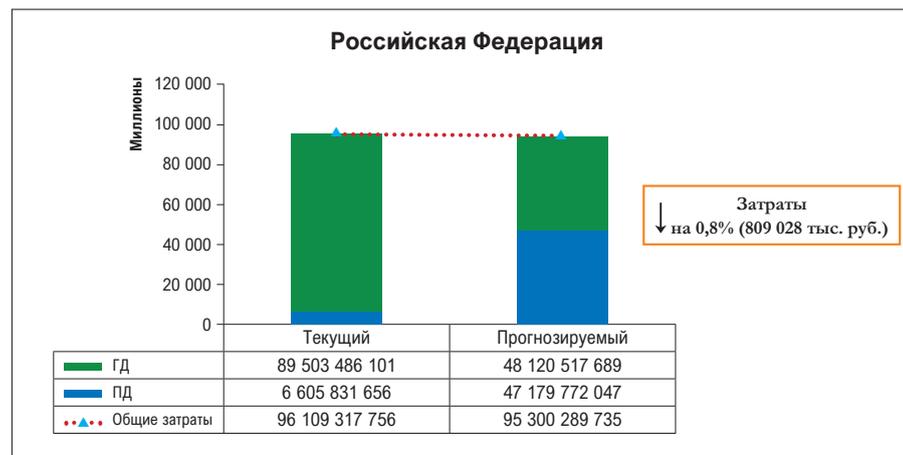


Рис. 5. Результаты анализа "влияния на бюджет" для Российской Федерации в целом

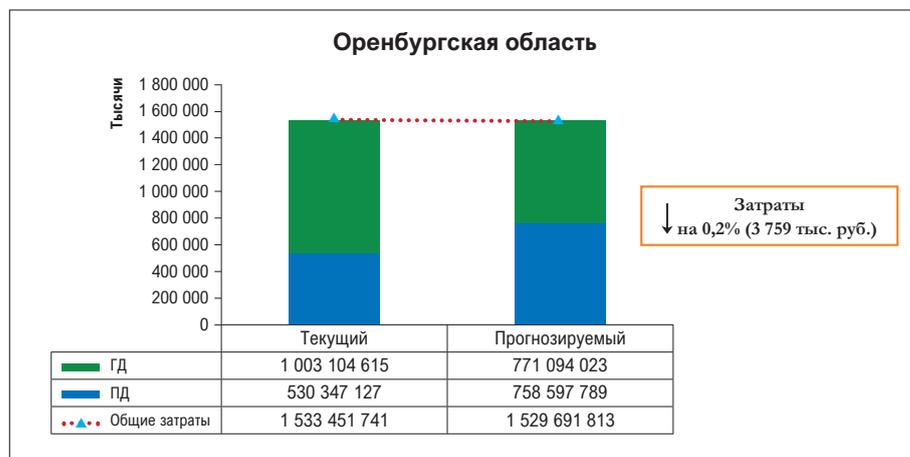


Рис. 8. Результаты анализа "влияния на бюджет" при лечении пациентов с ХБП 5 стадии, находящихся на диализе, на примере Оренбургской области

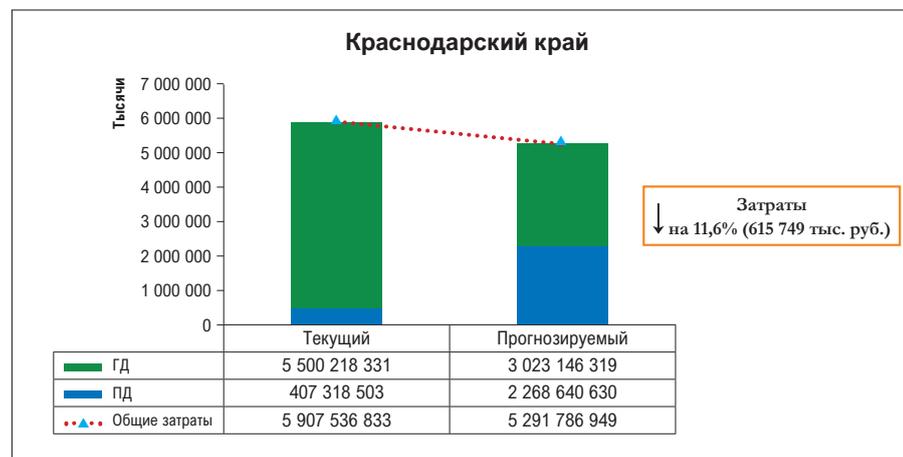


Рис. 7. Результаты анализа "влияния на бюджет" при лечении пациентов с ХБП 5 стадии, находящихся на диализе, на примере Краснодарского края

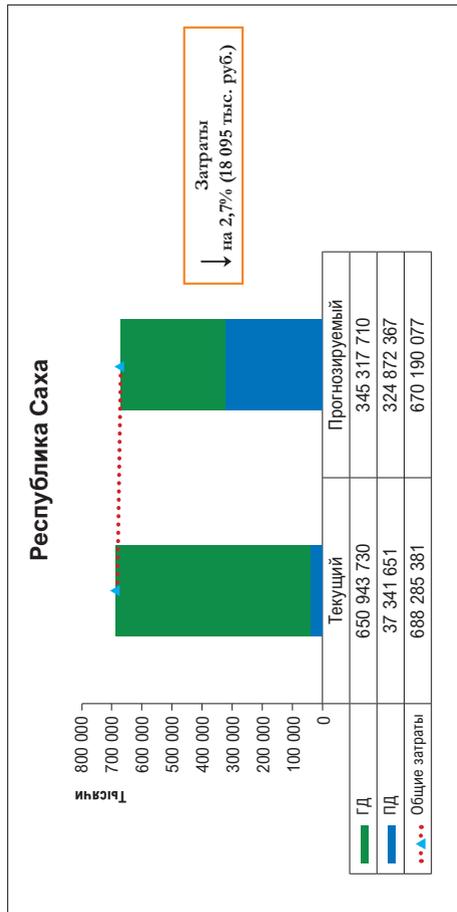


Рис. 10. Результаты анализа "влияния на бюджет" при лечении пациентов с ХБП 5 стадии, находящихся на диализе, на примере Республики Саха

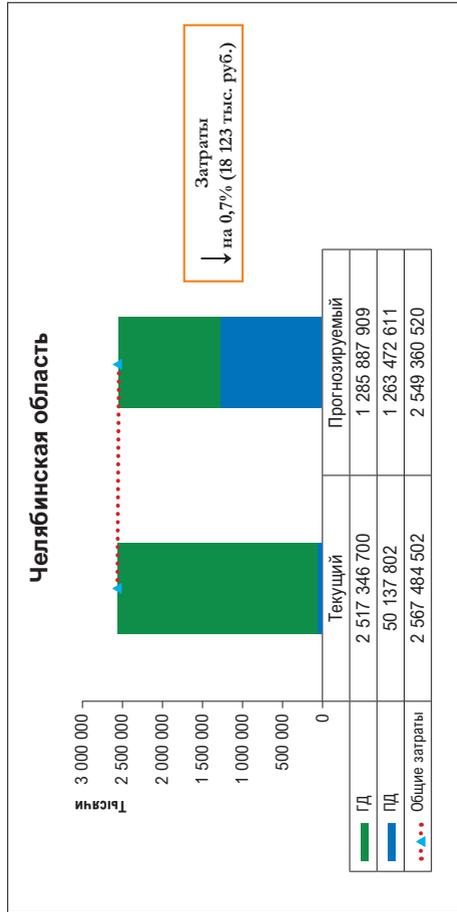


Рис. 9. Результаты анализа "влияния на бюджет" при лечении пациентов с ХБП 5 стадии, находящихся на диализе, на примере Челябинской области



Рис. 11. Результаты анализа "влияния на бюджет" при лечении пациентов с ХБП 5 стадии, находящихся на диализе, на примере Ставропольского края

### Выводы

В ходе анализа эффективности было выявлено, что применение схемы лечения с использованием ПД в качестве терапии первой линии у взрослых пациентов с ХБП 5 стадии сопровождается повышением качества жизни, увеличением частоты трудоспособности, снижением частоты развития осложнений как ХБП, так и ЗПТ.

Анализ "затраты-полезность" установил, что схема лечения с применением ПД является доминантной технологией здравоохранения, которая характеризуется меньшими затратами за единицу эффективности.

В результате проведенного анализа "влияния на бюджет" установлено, что применение терапии ПД сопровождается экономией бюджетных средств, как при действующих региональных тарифах, так и на основании тарифов на проведение услуг диализа согласно методическим рекомендациям по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования. Анализ "влияния на бюджет" показал, что использование ПД в качестве первой линии терапии у пациентов с ХБП 5 стадии сопровождается экономией федерального бюджета в размере 809 028 021 руб. Применение ПД в регионах сопровождается экономией бюджетных средств от 3 759 929 рублей в Оренбургской области (452 диализных пациентов) до 615 749 884 рублей в год в Краснодарском крае (1 837 диализных пациентов).

**Никто из авторов не имеет конфликтов интересов.**

### Литература

1. Бикбов Б. Т., Томилина Н. А. Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2013 гг. Нефрология и диализ. 2015. Т.17. №3: 5-107. (Bikbov B.T., Tomilina N.A. Renal replacement therapy for ESRD patients in Russian Federation, 1998-2013. Nephrology and Dialysis. 2015. 17. 3: 5-107. Transl. from Russian).
2. Государственный реестр предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. URL: [www.grls.rosminzdrav.ru](http://www.grls.rosminzdrav.ru) (Gosudarstvennyj reestr predel'nyh otpusknyh cen proizvoditelej na lekarstvennyye preparaty, vkluchennyye v perechen' zhiznennno neobhodimyh i vazhnejshih lekarstvennyh preparatov. URL: [www.grls.rosminzdrav.ru](http://www.grls.rosminzdrav.ru)).
3. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. А.В. Смирнов и др. 2012. С. 51. (Nacional'nye rekomendacii. Hronicheskaya bolezn' pochek: osnovnyye principy skringinga, diagnostiki, profilaktiki i podhody k lecheniyu. A.V. Smirnov i dr. 2012. S. 51.)
4. Пенсионный фонд Российской Федерации URL: [www.pfrf.ru](http://www.pfrf.ru) (Pensionnyj fond Rossijskoj Federacii URL: [www.pfrf.ru](http://www.pfrf.ru)).
5. Письмо МЗ РФ от 22.12.2016 № 11-8/10/2-8266 и ФОМС от 22.12.2016 12578/26/и "О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования" (Pis'mo MZ RF ot 22.12.2016 № 11-8/10/2-8266 i FOMS ot 22.12.2016 12578/26/i "O metodicheskikh rekomendacijah po sposobam oplaty medicinskoj pomoshchi za schet sredstv obyazatel'nogo medicinskogo strahovaniya")
6. Поиск лекарственных препаратов в России Аптечка.ру URL: <http://aptechka.ru/> (Poisk lekarstvennyh preparatov v Rossii Aptechka.ru URL: <http://aptechka.ru/>).
7. Постановления Правительства Российской Федерации от 19.12.2016 г. № 1403 "О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2017 год и плановый период 2018 и 2019 годов". (Postanovleniya Pravitel'stva Rossijskoj Federacii ot 19.12.2016 g. № 1403 "O Programme gosudarstvennyh garantij besplatnogo okazaniya grazhdanam medicinskoj pomoshchi na 2017 god i planovyj period 2018 i 2019 godov").
8. Приказ от 20 декабря 2012 г. N 1268н "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при хронической болезни почек 5 стадии в преддиализном периоде, при госпитализации с целью подготовки к заместительной почечной терапии". (Priказ ot 20 dekabrya 2012 g. N 1268n "Ob utverzhdenii standarta specializirovannoj medicinskoj pomoshchi pri hronicheskoy boleznii pochek 5 stadii v preddializnom periode, pri gospitalizacii s cel'yu podgotovki k zamestitel'noj pochechnoj terapii").
9. Федеральная служба государственной статистики URL: <http://www.gks.ru/> (Federal'naya sluzhba gosudarstvennoj statistiki URL: <http://www.gks.ru/>).
10. Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Сороковиков И.В. Методологические основы анализа "затраты-эффективность". Фармакоэкономика: теория и практика. 2014. 2. №2: 23-26. (Yagudina R.I., Serpik V.G., Sorokovikov I. Methodological basics of analysis of "cost-effectiveness/efficacy" Pharmacoeconomics: theory and practice. 2014. 2. No. 2: 23-26. Transl. From Russian).
11. Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Угрекхелидзе А.Т. Методологические основы анализа "влияния на бюджет". Фармакоэкономика: теория и практика. 2015. 3. №4: 5-8. (Yagudina R.I. Serpik V.G. Ugrekhelidze D.T. Methodological basis for budget impact analysis. Pharmacoeconomics: theory and practice. 2015. 3. No. 4: 5-8. Transl. From Russian).
12. Al-Hwiesh A. K. et al. Percutaneous versus laparoscopic placement of peritoneal dialysis catheters: Simplicity and favorable outcome. Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation. 2014. 25. №. 6: 1194.
13. Barone R. J. et al. Peritoneal Dialysis as a First versus Second Option after Previous Haemodialysis: A Very Long-Term Assessment. International journal of nephrology. 2014: 234-237.
14. Hauch A. T., Lundberg P. W., Paramesh A. S. Laparoscopic Techniques Enable Peritoneal Dialysis in the Difficult Abdomen. JSL: Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons. 2014. 18: 4.
15. Julius M. et al. A comparison of employment rates of patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis vs in-center hemodialysis (Michigan End-Stage Renal Disease Study). Archives of internal medicine. 1989. 149. №. 4: 839-842.
16. Ljyanage T. et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. The Lancet. 2015. 385. №. 9981: 1975-1982.
17. Orlando L. A. et al. The chronic kidney disease model: a general purpose model of disease progression and treatment. BMC medical informatics and decision making. 2011. 11. №. 1: 41.
18. Ouyang C. J. et al. Comparing the incidence of catheter-related complications with straight and coiled tenckhoff catheters in peritoneal dialysis patients—a single-center prospective randomized trial. Peritoneal Dialysis International. 2015. 35. №. 4: 443-449.
19. Restrepo C. A., Buitrago C. A., Holguin C. Implantation of peritoneal catheters by laparotomy: nephrologists obtained similar results to general surgeons. International journal of nephrology and renovascular disease. 2014. 7: 383.
20. Rutkowski B. Highlights of the epidemiology of renal replacement therapy in Central and Eastern Europe. Nephrol. Dial. Transplant. 2006. 21: 4-10.
21. Sennfalt K., Magnusson M., Carlsson P. Comparison of hemodialysis and peritoneal dialysis—a cost-utility analysis. Peritoneal Dialysis International. 2002. 22. №. 1: 39-47.
22. US. Renal Data System.USRDS 2016 Annual data Report: Atlas of end-stage renal disease in the Unites States. 2016.
23. Zhang A. H. et al. Comparison of quality of life and causes of hospitalization between hemodialysis and peritoneal dialysis patients in China. Health Qual Life Outcomes. 2007. 5. №. 1: 49.

Дата получения статьи: 10.04.2017

Дата принятия к печати: 05.06.2017

submitted 10.04.2017

accepted 05.06.2017

# Первый опыт работы областного нефрологического центра

Е.М. Винькова<sup>1</sup>, Н.Ю. Боброва<sup>1</sup>, В.А. Баталин<sup>2</sup>, А.В. Осипова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Нефрологический центр на базе нефрологического отделения ГБУЗ "Областная клиническая больница" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 460018, ул. Аксакова, 23, Оренбург, Россия

<sup>2</sup> Кафедра терапии института профессионального образования ГБОУ ВПО "Оренбургский государственный медицинский университет" Министерства Здравоохранения Российской Федерации, 460014, ул. Советская, 6, Оренбург, Россия

## First experience of service of a regional nephrology center

E.M. Vinkova<sup>1</sup>, N.Yu. Bobrova<sup>1</sup>, V.A. Batalin<sup>2</sup>, A.V. Osipova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Regional center of nephrology, department of nephrology SBHO "Orenburg Regional Clinical Hospital", 23 Axakova str., 460018, Orenburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Chair of Therapy, Institute of Postgraduated Education, Orenburg State Medical University, 6 Sovetskaya str., 460014, Orenburg, Russian Federation

**Ключевые слова:** областной нефрологический центр, регистр, заместительная почечная терапия, гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация почки, здравоохранение

### Резюме

**Цель работы:** проанализировать динамику выявления пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) в регионе и состоянии заместительной терапии в сопоставлении с данными по соседнему региону (г. Екатеринбург), Приволжскому Федеральному Округу и Российской Федерации в целом за последние 5 лет, с одной стороны. Оценить возможные влияния нефроцентра и ведения регистра таких пациентов на динамику этих показателей, с другой.

**Метод:** сравнительный анализ соответствующих статистических отчетов.

**Результаты и основные выводы:** состояние заместительной почечной терапии (ЗПТ) в Оренбургской области соответствует среднему уровню по РФ с лидирующими позициями по перитонеальному диализу и со значительным отставанием по числу операций трансплантации почки (ТП). Организация областного нефрологического центра (ОНЦ) и создание регистра пациентов ХБП, активно выявляемых врачами данного центра привело к значимому росту числа пациентов, направляемых на заместительную почечную терапию (ЗПТ) и резкому увеличению количества больных с функционирующим почечным трансплантатом. Совершенствование деятельности ОНЦ представляется в усилении работы с врачами территорий области по выявлению больных с ХБП и факторами риска ее развития. При этом особое внимание должно уделяться выявлению пациентов со 2 стадией ХБП, когда проведение нефропротективной терапии наиболее эффективно.

### Abstract

**Aim:** five-year analysis of the dynamics of revealing patients with chronic kidney disease (CKD) and state of the renal replacement therapy in comparison with neighbor regions (Ekaterinburg), Privolzhskii Federal Region and whole Russian Federation, evaluation of possible influence of the regional nephrology center and registry of such patients.

**Method:** comparative analysis of appropriated statistical data.

**Results and main conclusions.** The state of renal replacement therapy (RRT) in Orenburg Region corresponds to its average level in Russian Federation with higher use of peritoneal dialysis and marked delay in kidney transplantation. The activity of region nephrology center and registry of patients with CKD revealed by doctors of this center was accompanied by rapid increase in the number of patients who received renal replacement therapy and a substantial increase in the number of patients with functioning renal graft. Further improvement of the activity of regional the nephrology center should involve an

Адрес для переписки: Елена Михайловна Винькова

Телефон: +7 (905) 840-00-57 E-mail: evinkova@mail.ru

improvement of work with physicians in the region in revealing patients with CKD and risk factors of its development, especially with those with the second stage of disease when conservative kidney protection is rather effective.

**Key words:** regional nephrology center, registry, renal replacement therapy, hemodialysis, peritoneal dialysis, kidney transplantation, public health

## Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП) – важная проблема общественного здравоохранения. С ней связаны негативные последствия для здоровья и чрезвычайно высокие затраты на оказание медицинской помощи [7, 14, 17, 19, 21]. ХБП многократно увеличивает риск неблагоприятных исходов для пациентов с заболеваниями сердца [1, 6, 8, 9, 14, 17, 20], сахарным диабетом [11, 20], при внебольничной пневмонии [16], бронхиальной астме [10], легочной гипертензии [15] и др.

ХБП выявляют по данным популяционных исследований в 10-18% [14, 17, 19, 21], в том числе на стадии снижения функции почек – 5-8% [17, 15, 21]. Несмотря на то, что большую часть случаев ХБП в популяции представляют вторичные нефропатии (при АГ, СД, атеросклерозе и др.) все они нуждаются в совместном ведении соответствующим специалистом и нефрологом [17]. Профилактика развития и прогрессирования ХБП должна быть основана на своевременном выявлении факторов риска этих процессов [17]. Необходимо развивать персонализированный, предсказательный, превентивный и партнерский аспекты работы, что обеспечит интегративный подход, который позволит добиться новых успехов в диагностике и лечении заболеваний почек [18].

Целью настоящего исследования была оценка динамики выявления пациентов ХБП в Оренбургской области и состояние заместительной почечной терапии в сопоставлении с данными г. Екатеринбурга, Приволжского Федерального Округа и Российской Федерации в целом за последние 5 лет, а также анализ влияния организации областного нефрологического центра и ведения регистра больных ХБП на выявление и качество оказания помощи нефрологическим пациентам.

При этом основной задачей настоящего исследования был анализ эффективности работы ОНЦ по результатам его работы за 2014-2015 годы.

## Материалы и методы

Для улучшения выявления и своевременного лечения пациентов с ХБП в соответствии с приказом МЗ РФ от 18.01.2012 года №17н " Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "Нефрология", по распоряжению МЗ Оренбургской области от 18. 11.2013 года №2930 и в соответствии с законом Оренбургской области от 30.08.2012 №1066/310-V-03 "Об охране здо-

ровья граждан на территории Оренбургской области" в целях обеспечения качественной, эффективной, доступной и своевременной медицинской помощи больным хронической почечной недостаточностью (ХПН), а также оптимального финансирования в составе ГБУЗ "Оренбургская областная клиническая больница" на базе нефрологического отделения с 01.01.2014 года организован областной нефрологический центр в качестве функционального объединения подразделений области, оказывающих специализированную нефрологическую помощь.

Нефрологическая служба Оренбургской области в настоящее время представлена следующим образом.

Стационарная часть нефрологической службы включает в себя:

- 1) отделение нефрологии Областной клинической больницы на 30 коек, где работают 3 врача-нефролога высшей квалификационной категории;
- 2) отделение нефрологии 1-ой городской клинической больницы г. Оренбурга на 30 коек, где также работают 3 врача-нефролога (1 – высшей, 2 – первой квалификационной категории);
- 3) отделение нефрологии 1-ой городской больницы г. Новотроицка на 15 коек, где работает 1 врач-нефролог 1-й квалификационной категории;
- 4) отделение терапии районной больницы Бузулукского района, в составе которого имеется 5 нефрологических коек, где работает 1 врач-нефролог 1-й квалификационной категории.

Амбулаторная часть нефрологической службы представлена 5 амбулаторными кабинетами нефролога: 4 кабинета – в вышеперечисленных лечебно-профилактических учреждениях, 1 кабинет – в поликлинике 1-й городской больницы г. Орска, где работают 5 врачей-нефрологов высшей и 1 квалификационной категории. При этом занято 3,75 ставок врача-нефролога.

Таким образом, количество нефрологических коек круглосуточного стационара (всего 80) в регионе соответствует нормативу. В то же время, не укомплектовано более 10 ставок амбулаторного приема.

Заместительная почечная терапия в Оренбургской области обеспечивается деятельностью 6 центров гемодиализа: по 2 в городах Оренбурге и Орске, по 1 в городах Новотроицке и Бузулуке. В центрах Оренбурга, Новотроицка и Бузулука проводят также перитонеальный диализ.

В структуре 1-й городской клинической больницы функционирует отделение трансплантологии, в котором только в течение 2016 года успешно выполнено 38 операций трансплантации почки.

Следует отметить, что в нефрологическом отделении областной клинической больницы более 20 лет выполняется нефробиопсия. При этом анализ биоптата проводят ведущие морфологи гг. Москвы и Санкт-Петербурга. В 2015 году было выполнено 35 нефробиопсий, в 2016 – 39.

В составе созданного областного нефрологического центра работают 2 врача-нефролога высшей квалификационной категории и 1 медсестра. Врачи-нефрологи ОНЦ вносят данные в областной регистр пациентов с ХБП. Формы регистра разработаны под руководством главного внештатного нефролога Минздрава Оренбургской области Е.М. Виньковой.

Определены следующие функции и задачи ОНЦ:

- выявление и динамическое наблюдение пациентов, имеющих высокий риск развития ХПН или имеющих ХПН (на основе программ по скринингу ХБП);
- организация и ведение регистра пациентов, имеющих высокий риск или признаки развития ХПН;
- организация школы для пациентов с ХБП;
- широкое внедрение в работу врачей первичного звена современных методов нефропротекции;
- консультативная помощь врачам других специальностей (участковым, цеховым, общей практики, кардиологам, эндокринологам, пульмонологам и др.), в том числе выездная консультативная помощь в городах и районах области.

Во все лечебно-профилактические учреждения (ЛПУ) области были отправлены рекомендации по выявлению больных ХБП или лиц, имеющих риск ее развития. Данные рекомендации предполагают выявление лиц со следующими заболеваниями:

- острый гломерулонефрит в течение не менее 3-х лет после выписки из стационара;
- хронический гломерулонефрит;
- хронический пиелонефрит рецидивирующего течения с тенденцией к сморщиванию почек;
- поликистоз почек;
- мочекаменная болезнь (с явлениями нефросклероза), в том числе и после хирургического лечения;
- врожденные аномалии развития почек и мочевыводящих путей;
- сахарный диабет (как заболеванием, имеющим высокий риск развития ХБП);
- артериальная гипертензия с высокими цифрами АД, метаболическими нарушениями, альбуминурией;
- подагра;
- системные заболевания соединительной ткани;
- преэклампсия в анамнезе, особенно при длительно сохраняющейся артериальной гипертензией и альбуминурии после родоразрешения;
- острое почечное повреждение (ОПП) в течение не менее 3 лет после выписки из стационара.

Стратификация риска развития ХБП проводилась с использованием анкетирования, предлагаемого

С.С. Нагайцевой и соавт. [12]. У пациентов, попавших в группы риска, ежеквартально исследовались общий анализ мочи, определяли концентрацию креатинина сыворотки и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ. При отсутствии протеинурии дополнительно проводилось определение альбуминурии.

Проведение ультразвукового исследования почек рекомендовалось по конкретным клинико-лабораторным показаниям, но не реже 1 раза в год, особое внимание уделялось динамике толщины кортикального слоя почек.

При выявлении почечной недостаточности, определяемой по уровню креатинина сыворотки в двух последовательных исследованиях (выше 150 мкмоль/л у мужчин и 120 мкмоль/л у женщин) либо стабильном снижении СКФ ниже 60 мл/мин пациент направлялся к нефрологу ОНЦ для включения в регистр. Предварительная запись больных на прием проводилась через "Диспетчерский центр" регистратуры областной консультативной поликлиники (электронное окно "Областной нефрологический центр", доступное для всех районных больниц области). Традиционные каналы (запись по телефону и непосредственно в поликлинике) также сохранялись.

Для консультации нефролога ОНЦ пациент должен иметь направление ЛПУ, паспорт, полис обязательного медицинского страхования, копию медицинской карты амбулаторного больного, результаты общеклинического исследования крови и мочи, ЭКГ, данные биохимического исследования крови с определением уровня креатинина и мочевины, результаты флюорографии органов грудной клетки, УЗИ почек при давности всех перечисленных исследований не более 1 месяца.

Кроме того, распоряжением Минздрава Оренбургской области в программу всеобщей диспансеризации взрослого населения было включено определение креатинина сыворотки крови с целью последующего направления в ОНЦ лиц с повышенными его значениями.

Была предусмотрена также выездная работа сотрудников ОНЦ, которая заключалась в ежемесячных выездах специалистов-нефрологов в районы области с целью отбора пациентов для включения в регистр и/или коррекции проводимой терапии. Врачебный штат ОНЦ позволял проводить такие выезды в каждый из 35 районов области не чаще 1 раза в 2 года.

В учебный план и рабочие программы последипломной подготовки специалистов (не только нефрологов, но и врачей общей практики, участковых врачей, терапевтов, кардиологов, эндокринологов, пульмонологов, ревматологов, гериатров) кафедры терапии института профессионального образования Оренбургского государственного медицинского университета были включены занятия (лекции и семинары) по ХБП, на которых обращалось внимание особенностям и задачам деятельности ОНЦ с целью

определения роли данных специалистов в выявлении пациентов с ХБП.

### Результаты и их обсуждение

Основные результаты работы ОНЦ представлены в таблице 1.

Обращает на себя внимание низкое число пациентов (около 10 %), внесенных в регистр по результатам выездов в города и районы области. Это может свидетельствовать о неудовлетворительной подготовке пациентов к консультации специалистов центра, несмотря на своевременную информацию о выездах (план выездной работы составляется на год, утверждается Минздравом Оренбургской Области) и разосланных в каждый район рекомендаций по контингенту консультируемых пациентов и необходимому объему их предварительного обследования. Другой причиной этого является дефицит врачей-нефрологов на амбулаторном этапе.

В 3 районах из 35 на диспансерном учете вообще не оказалось пациентов с ХПН, хотя, в регистр ОНЦ было включено по 2-3 человека из этих районов по результатам обращения в ГБУЗ "ООКБ". В 9 районах на учете состояло меньше пациентов, чем было включено в регистр.

Только в 2015 году главным внештатным нефрологом Минздрава Оренбургской области было отправлено 55 "дефектных" писем в ЛПУ городов и районов, обращающие внимание на ошибки как организационного, так и лечебного плана в ведении конкретных пациентов и 31 информационное письмо, практически в каждый из районов области главным врачам районных больниц о недопустимости ликвидации на местах диспансерной группы больных с ХПН.

Структура регистра по нозологическим формам представлена в таблице 2 и на рис. 1.

Представляется важным тот факт, что более 80% пациентов Оренбургского регистра представлены четырьмя основными нозологиями: диабетическая нефропатия, хронический гломерулонефрит, инфекции мочевыводящих путей и артериальная гипертензия. При сопоставлении с показателями регистра г. Екатеринбурга за 2006-2010 гг. [13], составленного только на основе обращаемости пациентов, оказалось, что "вклад" этих нозологий в структуру регистра достоверно не различался в сравниваемых регистрах, а доля лиц с артериальной гипертензией практически совпадала.

Распределение пациентов двух регистров по тяжести ХБП представлено в табл. 3. Из данной таблицы видно, что в сопоставляемых регистрах совпадает

процент пациентов с 3-ей стадией ХБП. Почти половина пациентов (45,2%) регистра г. Екатеринбурга – лица со 2-ой стадией ХБП, тогда как в регистре ОНЦ таких пациентов только 6,4%. Пятикратное различие в доле пациентов с терминальной стадией ХБП обусловлено тем, что в г. Екатеринбурге больные, получающие ЗПТ, исключались из регистра. В Оренбургском областном регистре такие пациенты сохраняются.

По данным Регистра ЗПТ Российского диализного общества к 2010 году в Свердловской области основные показатели обеспеченности ЗПТ оказались лучше, чем в Оренбургской области, Приволжском ФО и РФ в целом [2, табл. 4]. Оренбургская область "отставала" по показателю обеспеченности ЗПТ на 1,0 млн. населения от Свердловской примерно на 30 %. По количеству пациентов с функционирующими почечным трансплантатом на 1,0 млн населения область уступала более чем в 2 раза показателям по РФ и Свердловской области.

За 2010-2011 годы количество пациентов, получающих ЗПТ на 1,0 млн. населения выросло в Оренбургской области на 20%, в РФ на 17%, в Свердловской области – практически не изменилось (+0,4%) [3, 4]. К 2016 году этот показатель в Оренбургской области увеличился на 60 % (до 331,3). В первую очередь выросла доля наиболее современного и перспективного метода ЗПТ – аллотрансплантации почки (41,6 на 1,0 млн населения с функционирующими трансплантатами к 31.12.2015 по сравнению с 18,8 к началу 2012 года). За первые 4 месяца 2016 года успешно проведена трансплантация еще 18 пациентам, что увеличило показатель до 50,7.

Таблица 1

Основные показатели работы ОНЦ

Годы Показатели	2014	2015	Всего за 2 года
Проконсультировано, в том числе при выездах	1863 (n=12) 250	2246 (n=13) 216	4109 (n=25) 466
Внесено в регистр в том числе при выездах	435 51	379 34	814 85
Повторно проконсультировано больных из регистра	191	432	623
Направлено на ЗПТ в том числе	66	65	131
на ГД	36	53 (34 из первично включенных в регистр)	89
на ПД	30	12 (6 из первично включенных в регистр)	42

ОНЦ – областной нефрологический центр  
ЗПТ – заместительная почечная терапия  
ГД – гемодиализ  
ПД – перитонеальный диализ  
n – число выездов

Таблица 2

## Структура нозологических форм у пациентов сопоставляемых регистров

Регистры	Оренбургский областной	г. Екатеринбурга*
Диабетическая нефропатия	190 (23,4)	484 (10,3)
Хронический гломерулонефрит	189 (23,2)	657 (14,0)
Инфекции мочевыводящих путей	158 (19,4)	1679 (35,7)
Гипертензивная болезнь	112 (13,7)	635(13,5)
Хронические тубулоинтерстициальные нефриты	58 (7,1)	365 (7,8)
Поликистоз	62 (7,6)	94 (2,0)
Мочекаменная болезнь	27 (1,5)	-
Системные заболевания соединительной ткани	12 (1,5)	-
Прочие	7 (0,8)	787 (16,7)

\* А.В. Назаров и соавт. [13]

Приведены абсолютные числа пациентов и проценты (в скобках)

Таблица 3

## Структура нозологических форм у пациентов сопоставляемых регистров

Регистры	Оренбургский областной	г. Екатеринбурга
Стадия ХБП 1	20 (2,4)	-
2	52 (6,4)	2123 (45,2)
3	361 (44,3)	2077 (44,2)
4	234 (28,7)	346 (7,3)
5	147 (18,2)	155 (3,3)
Всего	814 (100,)	4701 (100,0)

Приведены абсолютные числа пациентов и проценты (в скобках)

Темпы прироста оказались "в разы" выше, чем за предыдущие 2 года. В результате основные показатели ЗПТ по области на 31.12.2015 оказались выше, чем в сопоставляемых территориях на 31.12.2013.

Обращает на себя внимание уменьшение за последние 2 года на 32% количества пациентов, получающих в Оренбуржье перитонеальный диализ (на 31.12.2013 год область занимала по показателям ПД на 1 млн населения лидирующую позицию [5]). В связи с этим на базе нефрологического отделения ГБУЗ "ООКБ" в 2015 году внедрен метод вводного перитонеального диализа с последующим направлением пациентов в амбулаторные отделения ПД, что должно позволить сохранить "лидерство" в Федерации по данному виду заместительной почечной терапии.

## Заключение

Состояние ЗПТ в Оренбургской области соответствует средним показателям по РФ с лидирующими позициями по перитонеальному диализу и отставанием по трансплантации почки [табл.4],[2, 3, 4]. За последние 4 года отмечено значимое повышение показателей обеспеченности ЗПТ, особенно по числу операций трансплантации почки. Результатом работы ОНЦ явилось улучшение выявления пациентов с ХБП в Оренбургской области. Совершенствование деятельности ОНЦ

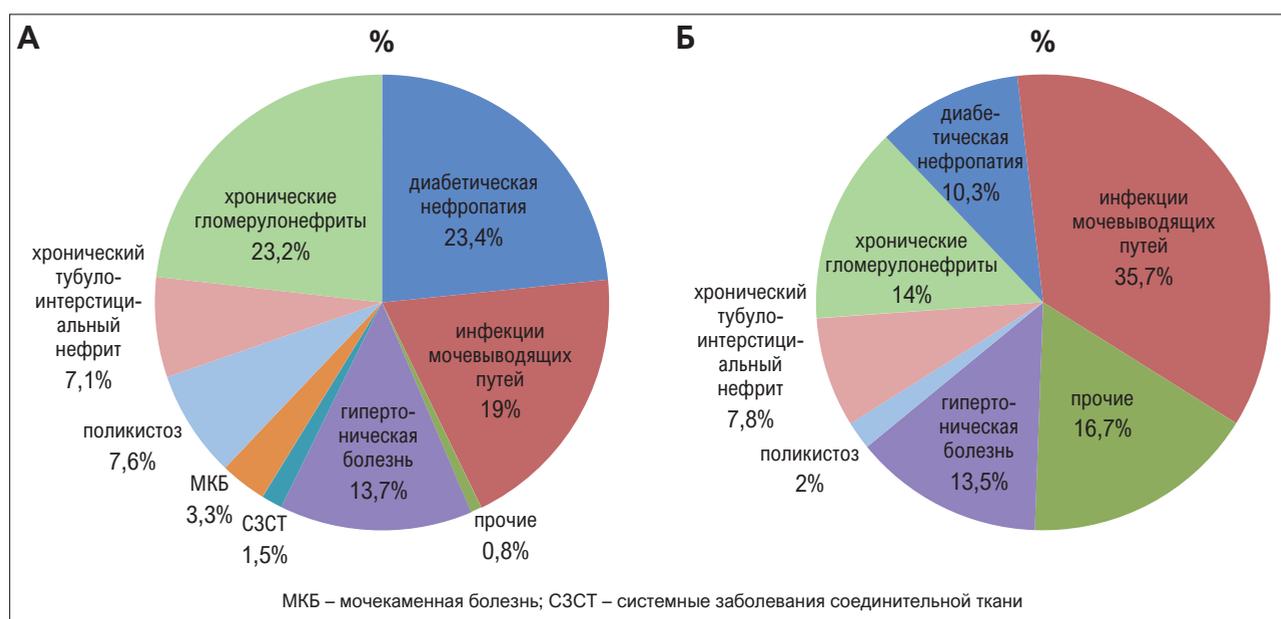


Рис. 1. Структура сопоставляемых регистров по нозологии

А – Оренбургский областной; Б – г. Екатеринбурга

Динамика обеспеченности Оренбургской области заместительной почечной терапией при ХПН с 2010 по 2015 годы

Дата	Регион	Число населения тыс. чел.	Площадь тыс. км <sup>2</sup>	Число центров	Абсолютное число больных, получающих разные виды ЗПТ ХПН					Обеспеченность ЗПТ тХПН на 1 млн. населения					Обеспеченность ЗПТ на 100 тыс. км <sup>2</sup> территории
					ГД	ПА	Всего на Д	Реципиентов с ФПТ (РФПТ)	Всего ЗПТ	ГД	ПА	Всего на Д	РФПТ	Всего ЗПТ	
На 31.12.2009*	Орен. обл.	2112,9	124	5	250	84	334	35	369	118,3	39,3	158,1	16,6	174,7	297,6
	Прив. ФО	30109,4	1035,9	67	3347	323	3670	661	4331	111,2	10,7	121,9	22,0	143,8	418,1
	Свердл. обл.	4393,8	194,8	13	790	74	864	150	1014	179,8	16,8	196,6	34,1	230,8	520,5
	Всего по РФ	141914,5	17075,4	323	17313	1652	18965	5230	24195	122,0	11,6	133,6	36,9	170,5	141,7
На 31.12.2011**	Орен. обл.	2023,7	124	5	271	114	385	38	423	133,9	56,3	190,2	18,8	209,0	341,1
	1	-4,3		0	+8,0	+36,0	+15,0	+8,0	+14,0	+14,0	+41,0	+20,0	+13,0	+20,0	+15,0
	Прив. ФО	29811,5	1035,9	82	4547	402	4949	818	5767	152,5	13,5	166,0	27,4	193,4	556,7
	1	-1,0		+23,0	+36,0	+24,0	+35,0	+24,0	+33,0	+37,0	+26,0	+36,0	+24,0	+35,0	+33,0
	Сверд. обл.	4307,6	194,8	12	780	67	847	152	999	181,1	15,6	196,6	35,3	231,9	512,8
	1	-1,6		-7,7	-1,3	-9,5	-2,0	+1,3	-2,0	+0,6	-7,0	0	+3,2	+0,4	-2,0
	Всего по РФ	143056,4	17075,4	361	20694	1922	22616	5932	28548	144,7	13,4	158,1	41,5	199,6	167,2
1	+0,8		+12	+19,0	+16,0	+19,0	+13,0	+18,0	+18,0	+16,0	+18,0	+12,0	+17,0	+18,0	
31.12.2013***	Оренб. обл.	2008,6	124	6	294	158	452	44	496	146,4	78,7	225,0	21,9	246,9	401,0
	1	-5,0		+12,0	+18,0	+88,0	+35,0	+26,0	+34,0	+24,0	+94,0	+42,0	+32,0	+41,0	+35,0
	2	-0,8		+12,0	+9,0	+39,0	+17,0	+16,0	+17,0	+9,0	+40,0	+18,0	+16,0	+19,0	+17,0
	Прив. ФО	29738,8	1037,0	91	5489	482	5971	1020	6991	184,6	16,2	200,8	34,3	235,1	674,2
	1	-1,2		+35,0	+64,0	+49,0	+62,0	+54,0	+61,0	+66,0	+51,0	+65,0	+56,0	+63,0	+61,0
	2	-0,2		+11,0	+21,0	+20,0	+20,0	+24,0	+21,0	+21,0	+20,0	+21,0	+26,0	+21,0	+21,0
	Сверд. обл.	4320,7	194,8	16	1076	67	1143	155	1298	249,0	15,5	264,5	35,9	300,4	668,0
	1	-1,6		+23,0	+36,0	-9,5	+32,0	+3,0	+28,0	+38,0	-8,5	+34,0	+5,0	+31,0	+28,0
	2	+0,3		+33,0	+38,0	0	+35,0	+2,0	+30,0	+37,0	-0,6	+34,0	+1,7	+29,0	+32,0
	Всего по РФ	143666,9	17098,2	413	26342	2098	28440	6865	35305	183,4	14,6	198,0	47,8	245,7	206,5
1	+1,2		+28,0	+64,0	+27,0	+49,0	+31,0	+46,0	+50,0	+26,0	+49,0	+30,0	+44,0	+46,0	
2	+0,9		+14,0	+27,0	+9,0	+26,0	+16,0	+23,0	+26,0	+9,0	+25,0	+15,0	+23,0	+24,0	
На 31.12.2015	Орен. обл.	1992,6	124	6	469	108	577	83	660	235,4	54,2	289,6	41,6	331,3	532,2
	1	-6,7		+12,0	+88,0	+28,0	+73,0	+237,0	+80,0	+100,0	+36,0	+83,0	+150,0	+89,0	+78,0
	2	-4,5		+12,0	+73,0	-5,0	+50,0	+218,0	+56,0	+75,0	-4,0	+52,0	+121,0	+60,0	+56,0
	3	-0,9		0	+60,0	-32,0	+28,0	+188,0	+33,0	+54,0	-31,0	+29,0	+90,0	+34,0	+32,0

\* по данным Б.Т. Бикбова, Н.А. Томилиной [2]; \*\* по данным Б.Т. Бикбова, Н.А. Томилиной [3, 4]; \*\*\* по данным Б.Т. Бикбова, Н.А. Томилиной [5]

1 – различия по сравнению с данными 31.12.2009 (%); 2 – различия по сравнению с данными 31.12.2011 (%); 3 – различия по сравнению с данными 31.12.2013 (%)

ГД – гемодиализ; Д – диализ; ЗПТ – заместительная почечная терапия; ПА – перитонеальный диализ; РФПТ – реципиент с функционирующим почечным трансплантатом тХПН – терминальная хроническая почечная недостаточность; Орен. обл. – Оренбургская область; Прив. ФО – Приволжский федеральный округ; Свердлов. обл. – Свердловская область

представляется в виде усиления работы с территориями области по выявлению больных ХБП и факторами риска ее развития, при обращении особого внимания выявлению пациентов 2 стадией ХБП, у которых нефропротективная терапия наиболее эффективна.

**Авторы не имеют конкурирующих интересов.**

### Литература

1. Белов Ю.В., Катков А.Ф., Винокуров И.А. Риски и возможности профилактики развития острой почечной недостаточности у пациентов после операции на сердце. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2015. 8 (3): 18-23. (Belov Yu.V., Katkov A.F., Vinokurov I.A. Risks and oportunities to prevent acute renal failure in patients after cardiac surgery. Cardiol. and cardiovascular surgery. 2015. 8 (3):18-23. Transl. in Russian).
2. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2009 гг. (Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии). Нефрология и диализ. 2011. 13 (3): 150-264. (Bikbov B.T., Tomilina N.A. Renal replacement therapy for ESRD patients in Russian Federation, 1998-2009 (Report of Russian RRT Registry). Nephrology and Dialysis. 2011. 13 (3): 15-264. Transl. in Russian).
3. 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. (Bikbov B.T., Tomilina N.A. Renal replacement therapy for ESRD patients in Russian Federation, 1998-2011 (Report of Russian RRT Registry. Part 1). Nephrology and Dialysis. 2014. 16 (1): 11-127. Transl. in Russian).
4. 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 вторая). Нефрология и диализ. 2014. 16 (2): 192-227. (Bikbov B.T., Tomilina N.A. Renal replacement therapy for ESRD patients in Russian Federation, 1998-2011 (Report of Russian RRT Registry. Part 2). Nephrology and Dialysis. 2014. 16 (2): 192-227. Transl. in Russian).
5. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998-2013 гг. (Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии. Часть первая). Нефрология и диализ. 2015. 17 (3, приложение): 5-101. (Bikbov B.T., Tomilina N.A. Renal replacement therapy for ESRD patients in Russian Federation, 1998-2013 (Report of Russian Renal Replacement Therapy Registry. Part I). Nephrology and Dialysis. 2015. 17 (3, Suppl.): 5-101). Transl. in Russian).
6. Гарсия-Донайре Ж.А., Руилопе Л.М. Кардиоваскулярно-ренальные связи в кардиоренальном континууме. Нефрология. 2013. 17 (1): 11-19. (Garcia-Donaire J. A., Ruilope L. M. Cardiovascular and renal links along the cardiorenal continuum. Nephrol. 2013. 17 (1): 11-19. Transl. in Russian).
7. Гарсия-Гарсия Г., Джа В. Хроническая болезнь почек у незащищенных слоев населения. От имени организационного кабинета Международного дня почки. Нефрология. 2015. 19 (2): 17-21. (Garcia-Garcia G., Jha V. Chronic Kidney Disease in disadvantaged populations on behalf of the World Kidney Day steering Committee. Nephrology. 2015. 19 (2): 17-21. Transl. in Russian).
8. Зыков М.В. Особенности течения и стратификации риска осложнений острого коронарного синдрома в сочетании с почечной дисфункцией и различной стратегией лечения (обзор литературы). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2015. 3: 68-78. (Zykov M.V. The course and risk stratification of acute coronary syndrome in conjunction with renal dysfunction and various treatment strategies. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2015. 3: 68-78. (Transl. in Russian).
9. Марголина А.А., Табакьян Е.А., Груздев К.А., и др. Острое повреждение почек после операций транскатетерного протезирования аортального клапана. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2014. 7 (5): 88-93. (Margolina A.A., Tabakyan E.A., Gruzdev K.A., et al. Acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation. Cardiology & cardiovascular surgery. 2014. 7 (5): 88-93. Transl. in Russian).
10. Минеев В.Н., Трофимов В.И., Садовникова О.М. Бронхиальная астма и хроническая болезнь почек (общие механизмы). Нефрология. 2015. 19 (2): 27-32. (Mineev V.N., Trofimov V.I., Sadovnicova O.M. Asthma and chronic kidney disease (general mechanisms). Nephrology. 2015. 19(2): 27-32. Transl. in Russian).
11. Михайлова Н.А., Тишкина С.В. Особенности ведения больных хронической болезнью почек и сахарным диабетом 2 типа: необходимость мультидисциплинарного подхода. Клиническая нефрология. 2016. 2: 56-64. (Mikailova N.A., Tishkina S.V. The peculiarities of treatment of patients with chronic kidney disease and diabetes mellitus type 2: the necessity of multidisciplinary approach. Clin. Nephrology. 2016. 2: 56-64. Transl. in Russian).
12. Нагайцева С.С., Швецов М.Ю., Герасимов А.Н., и др. Стратификация риска развития хронической болезни почек с помощью анкетирования. Клиническая нефрология. 2014. 1: 15-23. (Nagaitseva S.S., Shvetzov M. Yu., Gerasimov A.N et al. Risk of chronic kidney disease stratification according to special surveys. Clinical nephrol. 2014. 1: 15-23. Transl. in Russian).
13. 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, выпуск 1): 88-92. (Nazarov A.V., Zhdanova T.V., Sadykova Y.R et al. Prevalence of chronic kidney disease according to the register center of dialysis and kidney diseases clinical hospital №40 MAU in Ekaterinburg. Nephrology. 2012. 16 (3, issue 1): 88-92. Transl. in Russian).
14. Нефрология: национальное руководство. Под ред. Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007: 169-213.
15. Руденко Т.Е., Кутырина И.М., Васильева М.П., Соломахина Н.И. Легочная гипертензия – новый аспект кардиоренального синдрома. Нефрология. 2016. 20(2): 48-52. (Rudenko T.E., Kutyryna I.M., Vasilyeva M.P., Solomakhina N.I.

Pulmonary hypertension – a new aspect of cardiorenal syndrome. *Nephrology*. 2016. 20(2): 48-52. (Transl. in Russian).

16. Серов В.А., Шутлов А.М., Кузовенкова М.Ю. и др. Прогностическое значение острого повреждения почек у больных внебольничной пневмонией. *Тер. Архив*. 2016. 88 (6): 9-13. (Sеров В.А., Shutov A.M., Kuzovenkova M. YU. et al. Prognostic value of acute kidney injury in patients with community – acquired pneumonia. *Ter. Arkh.* 2016. 88 (6): 9-13 (Transl. in Russian).

17. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Доброзравов В.А. и др. Национальные рекомендации: хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Нефрология*. 2012. 16 (1): 89-115. (Smirnov A.V., Shilov E.M., Dobronravov V.A. et al. National Guidelines Chronic Kidney Diseases: the global principles of screening, diagnostic, prophylaxis and approaches to the treatment. *Nephrology*. 2012. 16 (1): 89-115. (Transl. in Russian).

18. Смирнов А.В., Румянцев А.М., Доброзравов В.А., Каюков И.Г. XXI век – время интегративной нефрологии. *Нефрология*. 2015. 19 (2): 22-26. (Smirnov A.V., Romyantsev A. M.,

Dobronravov V.A., Kayukov I.G. XXI century – the time of integrative nephrology. *Nephrology*. 2015. 19 (2): 22-26. Transl. in Russian)

19. Швецов М.Ю. Хроническая болезнь почек как общемедицинская проблема: современные принципы нефропрофилактики и нефропротективной терапии. *Consilium Med.* 2014. 16 (7): 51-64. (Shvetzov M.Yu. Chronic kidney disease as global medical problem: the modern principles of nephroprophylactics and nephroprotective treatment. *Consilium Med.* 2014. 16 (7): 51-64. Transl. in Russian).

20. Шестакова М.В. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: возможности прогнозирования, ранней диагностики и нефропротекции в XXI веке. *Тер. Архив*. 2016. 88 (6): 84-88. (Shestakova M.V. Diabetes mellitus and chronic kidney disease: Possibilities of prediction, early diagnosis, and nephroprotection in the 21st century. *Ter. Arch.* 2016. 88 (6): 84-88. Transl. in Russian).

21. Couser W.G., Remuzzi G., Mendis S. Et al. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int.* 2011. 80: 1258-1270.

Дата получения статьи: 06.09.2016

Дата принятия к печати: 25.03.2017

submitted 06.09.2016

accepted 25.03.2017

## Современные представления о контраст-индуцированном остром почечном повреждении. Взгляд интервенционного радиолога

А.А. Хильчук<sup>1</sup>, С.В. Власенко<sup>1,2</sup>, С.Г. Щербак<sup>2</sup>, А.М. Сарана<sup>2</sup>, А.М. Бабунашвили<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения  
СПб ГБУЗ "Городская больница №40" Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга,  
197706, г. Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9

<sup>2</sup> Кафедра последиplomного медицинского образования медицинского факультета СПбГУ,  
197706, г. Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9

<sup>3</sup> Отделение сердечно-сосудистой хирургии, Многопрофильная клиника ЦЭЛТ,  
111123, ш. Энтузиастов, 62, Москва, Россия

## Contemporary review of contrast-induced acute kidney injury. An interventional radiologist notion

A.A. Khilchuk<sup>1</sup>, S.V. Vlasenko<sup>1,2</sup>, S.G. Scherbak<sup>2</sup>, A.M. Sarana<sup>2</sup>, A.M. Babunashvili<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of Interventional Radiology, City Hospital №40,  
197706, Borisova str. 9, Sestroretsk, Saint-Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Department of Postgraduate Medical Education, Saint-Petersburg State University,  
197706, Borisova str. 9, Sestroretsk, Saint-Petersburg, Russian Federation

<sup>3</sup> Department of Cardiovascular Surgery, Center for Endoscopic surgery and Lithotripsy,  
111123, Shosse Entuziastov, 62, Moscow, Russian Federation

*Ключевые слова:* нефропатия, повреждение почек, контрастные вещества, биомаркеры почечного повреждения

### Резюме

Клинически значимое контраст-индуцированное повреждение (КИ-ОПП) является тяжелым осложнением рентген-эндоваскулярных процедур и связана с высокими показателями заболеваемости, смертности и значимыми социо-экономическими потерями. Повреждение почек после выполнения коронароангиографии или чрескожного коронарного вмешательства может развиваться в 1-2% случаев общей популяции и у почти 50% пациентов с высоким риском развития КИ-ОПП. Основным и частым фактором, предрасполагающим к развитию контраст-индуцированного острого почечного повреждения, является уже имеющееся снижение почечной функции. Раннее выявление пациентов высокого риска развития КИ-ОПП со сниженной почечной функцией крайне важно для своевременного начала профилактических мер и последующего снижения вероятности повреждения почечной паренхимы с дальнейшим ухудшением почечной функции. Быстрая или почти мгновенная реакция некоторых биологических маркеров на субклиническое острое почечное повреждение помогает в диагностике нефропатии и на сегодняшний день является перспективным направлением исследования. Несмотря на небольшое количество имеющихся различий в рекомендациях, существует несколько строгих позиций в профилактике и лечении контраст-индуцированной нефропатии. Внутривенная нагрузка 0,9% раствором NaCl является единственной доказанной эффективной мерой профилактики КИ-ОПП, в то время как иная фармакологическая поддержка требует дальнейшего изучения и проведения большего количества проспективных исследований. Данная статья посвящена обзору современной литературы, посвященной причинам, профилактике и лечению КИ-ОПП с позиции доказательной медицины.

Адрес для переписки: Хильчук Антон Андреевич

Телефон: +7 (931) 210-46-45 E-mail: anton.khilchuk@gmail.com

### Abstract

Clinically relevant contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI) is a severe complication of interventional contrast-based procedures of all kinds. It is linked to high morbidity, mortality, social and financial losses. Acute renal damage after coronary angiography or percutaneous coronary intervention may occur in 1-2% cases in general population or in more than 50% of cases with high risk of developing CI-AKI. It is very important to identify existing compromised renal function in a high-risk patient, as it is a major and frequent CI-AKI predisposing factor. There are novel biomarkers with rapid or nearly instant response to acute subclinical contrast-induced renal damage, which are highly valuable in CI-AKI diagnosis and for this reason desire deeper clinical research. Despite a number of controversies, prophylactic and therapeutic measures are practically the same in a vast majority of guidelines. Intravenous 0.9% NaCl solution remains one and only proved measure in CI-AKI prophylaxis and therapy, while the use of other pharmacological approaches still needs more relevant prospective clinical research. The aim of this paper was review contemporary, CI-AKI-devoted, evidence-based data.

**Key words:** *nephropathy, renal damage, contrast media, renal damage biomarkers*

### Определение

Контраст-индуцированная нефропатия (КИН), или контраст-индуцированное острое почечное повреждение (КИ-ОПП) – это острое повреждение почечной паренхимы, вызванное внутрисосудистым введением йод-содержащих рентгеноконтрастных средств (РКС), при отсутствии других альтернативных причин [53]. КИ-ОПП было впервые описано зарубежными авторами в серии клинических случаев 1950-х годов, где клинически протекала по типу летальной острой почечной недостаточности после внутривенной пиелографии у пациентов с миеломной болезнью [7, 40]. Несмотря на достижения современной медицины, КИ-ОПП является причиной более 30% случаев интрагоспитальной острой почечной недостаточности [35, 56]. Повреждение почек после выполнения коронароангиографии или чрескожного коронарного вмешательства может развиваться в 1-2% случаев общей популяции и у почти 50% пациентов с высоким риском развития КИ-ОПП [28, 53]. Основным и частым фактором, предрасполагающим к развитию контраст-индуцированного острого почечного повреждения, является уже имеющееся снижение почечной функции особенно у пациентов с сахарным диабетом [16, 56].

Ежегодно растёт количество пациентов, получающих высокотехнологичную кардиологическую помощь, увеличивается расход контрастных веществ, и соответственно возрастает частота встречаемости контраст-индуцированного острого почечного повреждения. КИ-ОПП приводит к увеличению частоты и количества осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, длительной госпитализации, необходимости в заместительной почечной терапии, а также связана пятикратным увеличением внутригоспитальной смертности [49]. Полностью ятрогенная и предсказуемая природа КИ-ОПП делает данное заболевание доступным для всестороннего исследования с фокусировкой на патофизиологию заболевания, стратификацию риска, профилактику и лечение.

Контраст-индуцированное острое почечное повреждение представляет собой ятрогенное осложнение внутрисосудистого РКС, которое удовлетворяет одному из следующих критериев ОПП вне зависимости от этиологии [55]:

- повышение креатинина сыворотки крови (СКр) на 26,5 мкмоль/л в течение 48 час;
- повышение СКр более чем в 1,5 раза в сравнении с его известным или предполагаемым уровнем за предшествующие 7 дней;
- снижение диуреза (олигурия <0,5 мл/кг/час) за 6 часов (не может рассматриваться как надежный диагностический критерий, поскольку после введения РКС в силу ряда причин часто не развивается).

Основным фактором в постановке диагноза и определении степени тяжести нефропатии является относительный или абсолютный рост креатинина сыворотки крови (СКр) в первые 48-72 часа после введения контрастного препарата.

Слабая сторона данного определения состоит в низкой чувствительности к малым колебаниям креатинина плазмы, которые связаны с повреждением почечной паренхимы, а также в отсутствии функциональной оценки состояния функции почек [38, 72, 83]

Согласно рекомендациям Международной организации по улучшению глобальных результатов лечения заболеваний почек по ведению острого почечного повреждения (KDIGO), КИ-ОПП классифицируется на три группы [39] (таблица 1).

Проблема использования СКр как биомаркера почечного повреждения, состоит в том, что возросший на фоне введения РКС уровень СКр характеризует уже состоявшееся снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), а не клеточное повреждение. Повышение уровня креатинина наблюдается лишь через 48-72 часа после введения контрастного препарата и не представляет клинической ценности на фоне уже свершившегося ОПП [81]. Тем не менее, недавнее исследование F. Ribichini и соавторов доказало,

Таблица 1

**Степени тяжести контраст-индуцированного острого почечного повреждения согласно рекомендациям Международной организации по улучшению глобальных результатов лечения заболеваний почек по ведению острого почечного повреждения (KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury, 2012)**

Стадия КИ-ОПП	СКр	Диурез
1	Повышение в 1,5-1,9 раза или $\geq 26,5$ мкмоль/л (0,3 мг/дл) выше исходного	$< 0,5$ мл/кг/ч в течение 6-12 часов
2	Повышение в 2,0-2,9 раза	$< 0,5$ мл/кг/ч $> 12$ часов
3	Повышение в 3 раза от исходного или $\geq 353,6$ мкмоль/л (4,0 мг/дл) выше исходного или необходимость в заместительной терапии или снижение СКФ $< 35$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> у пациентов младше 18 лет	$< 0,3$ мл/кг/ч $> 24$ часов или анурия $\geq 12$ часов

КИ-ОПП – контраст-индуцированное острое почечное повреждение; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СКр – сывороточный креатинин.

что увеличение показателей СКр на 5% через 12 часов после введения РКС является маркером острого почечного повреждения с чувствительностью 75% и специфичностью 72%. Кроме того, такая динамика роста СКр может быть использована для оценки 30-ти дневного прогноза ухудшения почечной функции [64].

Тем не менее, в клинической практике и в большинстве исследований, посвященных контраст-индуцированной нефропатии, часто используемым является именно первое определение, как более простое и превосходно коррелирующее с конечными клиническими точками [16, 18, 19, 52, 53, 59, 67, 79].

На основе быстрой или почти мгновенной реакции некоторых биологических маркеров на субклиническое острое почечное повреждение, определение их концентрации в моче или плазме на сегодняшний день является перспективным направлением исследования. В число значимых биомаркеров острого почечного повреждения входят нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин (NGAL), цистатин С (Cystatin C), молекула повреждения почки-1 (KIM-1), интерлейкины-6,8,18 (IL-6,8,18).

1. Нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин (NGAL) мочи или плазмы. Используется как для раннего выявления (в течение 4-х часов), так и для прогноза течения острого почечного повреждения (ОПП) [26, 27, 29, 66, 86].
2. Плазменный цистатин С. Уровень в плазме этого биомаркера достаточно точно отражает изменение почечной функции – повышение менее чем на 10% в течение 24 часов с высокой вероятностью исключает наличие ОПП после введения контрастного вещества [3, 5, 24, 45, 65].
3. Молекула повреждения почки-1 (Kidney Injury Molecule-1, трансмембранный белок первого типа, отсутствующий в норме в моче) является чувствительным и специфичным биомаркером острого почечного повреждения по данным ряда исследований [9, 25, 31, 45, 78, 87].
4. Определение концентрации интерлейкинов 6, 8, 18 (IL-6,8,18), выделяемых мезенгиальными

клубочковыми клетками в ответ на острое контраст-индуцированное повреждение, может помочь в выявлении КИ-ОПП на ранних (менее 24 часов) сроках после проведения рентген-контрастного исследования [30, 41, 46, 60].

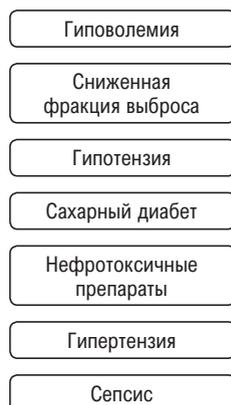
Несмотря на достоверную связь изменения концентрации этих маркеров и наличия острого почечного повреждения, на сегодняшний день их рутинное использование пока не фигурирует в современных рекомендациях по профилактике и лечению КИ-ОПП из-за отсутствия крупных многоцентровых исследований [4, 6, 16, 28, 50, 69, 75, 79].

### Контрастные вещества

Говоря о контраст-индуцированной нефропатии, нельзя не рассмотреть основную причину острого почечного повреждения – рентгенконтрастные йодсодержащие средства, широко используемые в современной интервенционной радиологии. Первые работы, посвященные контрастным препаратам были опубликованы в 1896 году E. Haschek и O. Lindenthal [32]. В то время висмутовые, свинцовые и бариевые соли использовались при ангиографии сосудов ампутированной конечности, но были небезопасны для прижизненной диагностики. В начале 1920-х годов, E.D.Osborne обнаружил, что моча пациента, страдающего сифилисом, после длительного лечения йод-содержащими препаратами приобретает рентгенконтрастные свойства [57]. Данное наблюдение привело исследователей к первой успешной пиелограмме, выполненной в стенах клиники Mayo в 1923 году. Внутрисосудистые йод-содержащие контрастные препараты были введены в клиническую практику урологом Moses Swick в 1928 году, что положило начало длительным экспериментам с модификацией структуры контрастных веществ с целью уменьшить их токсичность и повысить эффективность [42].

В современной интервенционной радиологии йод-содержащие контрастные вещества остаются препаратами выбора, несмотря на существенный

## Преренальные факторы



## Ренальные факторы

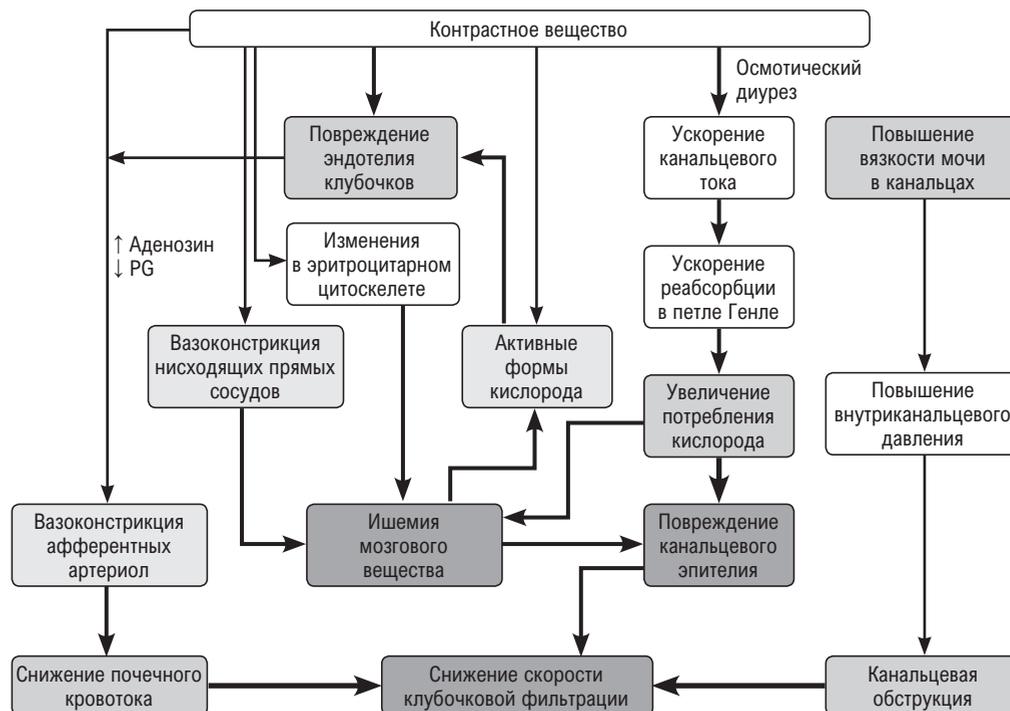


Схема 1. Патофизиология контраст-индуцированного почечного повреждения

PG – простагландины

нефротоксичный эффект, ввиду практически полного отсутствия альтернатив.

Повреждающее действие рентгеноконтрастных средств (РКС) на почечную паренхиму обусловлено двумя основными механизмами (схема 1):

1. Прямой цитотоксический эффект РКС на эндотелий клубочков с развитием вазоконстрикции афферентных артериол и эпителий канальцев.
2. Опосредованное действие контрастного препарата на вязкость крови и мочи с последующим повышением внутриканальцевого давления и снижением скорости клубочковой фильтрации [12, 47, 70, 71].

Способность РКС вызывать повреждение почечной ткани определяется такими факторами, как ионный состав, осмоляльность и вязкость (таблица 2). Низко- или изоосмолярные РКС признаны стандартом в интервенционной кардиологии, что

подтверждено рядом исследований, в то время как ионные РКС используются сегодня редко, из-за выраженной нефротоксичности [21, 67, 70].

Исследование NERHRIC, сравнивающее использование изоосмолярного Йодиксанола с низкоосмолярным Йогексолом в группах пациентов высокого риска развития нефропатии, имевших сахарный диабет и исходное нарушение почечной функции, показало снижение риска развития КИ-ОПП в 9 раз в группе Йодиксанола [4]. В исследовании RECOVER также было продемонстрировано снижение частоты КИ-ОПП в группе пациентов, которым вводился изоосмолярный Йодиксанола, по сравнению с группой низкоосмолярного Йоксалгата [36]. Несмотря на то, что очевидное положительное влияние использования Йодиксанола подтверждено не всеми клиническими исследованиями, применение изоосмолярных РКС наиболее оправдано в клинической практике,

Таблица 2

## Сравнение рентген-контрастных средств

	Плазма крови	Изоосмолярные РКС (Йодиксанола)	Низкоосмолярные РКС (Йогексолола)	Высокоосмолярные РКС (Диатризоат)
Осмоляльность, мОсм/кг H <sub>2</sub> O	290	290	890	2100
Вязкость, мПа·с	3-4	8.8	6.8	4.1
Ионный состав		Неионные	Неионные	Ионные
Молекулярный состав		Димер	Мономер	Мономер
Риск развития КИ-ОПП	-	Низкий	Низкий	Высокий

КИ-ОПП – контраст-индуцированное острое почечное повреждение; РКС – рентген-контрастные средства

особенно у пациентов высокого риска, которым строго противопоказано применение высокоосмолярных РКС.

Объём вводимого КВ является независимым фактором риска развития КИ-ОПП и даже в малых дозах (30 мл) может спровоцировать неблагоприятные эффекты у пациентов высокого риска. Следовательно, в процессе рентген-контрастного исследования стоит руководствоваться принципом разумной достаточности – т.е. во время манипуляции должен быть введён минимально возможный для достижения удовлетворительного качества снимков объём РКС. Например для диагностической коронарографии оптимальное количество контрастного вещества составляет не более 30 мл, тогда как для чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) – около 100 мл [48, 49]. Максимально допустимая доза контраста (МДДК) рассчитывается по формуле "5 мл КВ x вес тела [кг]/исходный креатинин плазмы [мг/дл]" [20] и не должна превышать допустимые значения.

Говоря об альтернативах йодсодержащим препаратам, в первую очередь стоит упомянуть контрастные вещества с гадолинием, использование которых не продемонстрировало превосходства над йодсодержащими РКС у пациентов с умеренным снижением почечной функции [22, 54]. По данным некоторых исследователей гадолиниевые РКС увеличивали риск развития нефрогенного системного фиброза (также известного как нефрогенная фиброзирующая дерматопатия) – тяжёлого инвалидизирующего склерозирования кожи и внутренних органов [33, 58], хотя в большинстве исследований это наблюдение не было подтверждено [14, 54, 73].

Спорной альтернативой йодсодержащим РКС является углекислый газ (диоксид углерода), использование которого противопоказано при внутриартериальном введении выше уровня диафрагмы (грудная аорта, брахиоцефальные артерии). В настоящее время CO<sub>2</sub> используется только в диагностических эндоваскулярных процедурах ниже уровня диафрагмы (брюшная аорта, сосуды нижних конечностей) посредством системы введения (CO<sub>2</sub>mander) и переносных ёмкостей с углекислым газом [1, 17, 62].

### Факторы риска

Риск развития у пациента контраст-индуцированного острого почечного повреждения при проведении рентген-контрастного исследования должен быть определен заблаговременно для решения вопроса о необходимости предоперационной подготовки и выбора типа контрастного препарата.

Существует несколько доказанных факторов риска развития КИ-ОПП:

1. Исходное нарушение функции почек наиболее сильный предиктор развития КИН, что доказано большинством проведенных исследований [4, 6, 16, 28, 50, 69, 75, 79]. Так, пациенты с существенно сниженным до процедуры клиренсом креатинина (менее 40 мл/мин) в 10 раз чаще страдают КИ-ОПП в сравнении с группой пациентов, имеющих нормальную почечную функцию [75].
2. Наличие сахарного диабета с диабетической нефропатией предрасполагает к развитию неблагоприятных почечных осложнений при введении РКС, в то время как сахарный диабет с нормальной почечной функцией практически не оказывает влияние на развитие КИ-ОПП [34, 55, 75]. Другие факторы риска развития КИ-ОПП представлены в таблице 3.

### Оценка риска

Учитывая, что пациенты с хронической болезнью почек (ХБП), имеющие скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, изначально подвержены высокому риску развития КИН, всем кандидатам на исследование с введением контрастного вещества в обязательном порядке должна быть определена СКФ. Так как КИ-ОПП является следствием многих факторов, изолированное определение СКФ достоверно не определяет риск развития нефропатии, поэтому разработаны системы расчёта риска на основе кумулятивного эффекта множества факторов [8, 51, 80]. В клинической практике наиболее часто используются несколько систем определения предполагаемого риска развития КИ-ОПП.

Согласно расчётам М. Maioli и соавт, [44] при стратификации риска важно учитывать 7 основных параметров (таблица 4) [44]. Наличие каждого

Таблица 3

Факторы риска развития контраст-индуцированного острого почечного повреждения

	Немодифицируемые	Модифицируемые
<b>Факторы пациента</b>	Возраст Женский пол Сахарный диабет Гипертензия Нарушение функции почек ХСН Миеломная болезнь Альбуминурия	Анемия Гиповолемия Нефротоксичные препараты Гипоальбуминемия Повышенный уровень глюкозы Повышенный уровень липопротеидов низкой плотности
<b>Факторы процедуры</b>	Экстренность манипуляций	Перипроцедуральная гипотензия Внутриартериальное введение Большой объём РКС Высокоосмолярные, ионные РКС Интраоперационная кровопотеря ВАБК

ХСН – хроническая сердечная недостаточность; РКС – рентген-контрастные средства; ВАБК – внутриартериальная баллонная контрастирующая

Таблица 4

## Стратификация риска развития контраст-индуцированного острого почечного повреждения (по М. Maioli и соавт.)

Фактор риска				Баллы
Введение РКС в предыдущие 72 ч				3
ФВЛЖ<45%				2
СКр перед процедурой > исходного СКр				2
Исходный СКр>132,6 мкмоль/л (1,5 мг/дл)				2
Сахарный диабет				2
СКФ<44 мл/мин				2
Возраст >73				1
Результат	0-3	4-6	7-8	>9
Риск КИ-ОПП	Низкий 1,1%	Средний 7,5%	Высокий 22,3%	Очень высокий 52,1%

КИ-ОПП – контраст-индуцированное острое почечное повреждение; РКС – рентген-контрастные средства; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; СКр – сывороточный креатинин; СКФ – скорость клубочковой фильтрации

Таблица 5

## Стратификация риска развития контраст-индуцированного острого почечного повреждения (по R. Mehran и соавт.)

Фактор риска				Баллы
Гипотензия (САД<80 мм рт.ст. или >1 ч инотропной поддержки)				5
ВАБК				5
ХСН (NYHA III/IV или недавний отёк лёгких)				5
Возраст >75				4
Сахарный диабет				3
Анемия (м: НСТ<0,39, ж: НСТ<0,36)				3
СКФ<20 мл/мин				6
СКФ 20-40 мл/мин				4
СКФ 40-60 мл/мин				2
Объём РКС				1 балл за каждые 100 мл
Результат	0-3	4-6	7-8	>9
Риск КИ-ОПП	Низкий 7,5%	Средний 14%	Высокий 26,1%	Очень высокий 57,3%
Риск диализа	0,04%	0,12%	1,09%	12,6%

САД – систолическое артериальное давление; ВАБК – внутриорбитальная баллонная контрапульсация; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; NYHA – New York Heart Association; НСТ – гематокрит; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; КИ-ОПП – контраст-индуцированное острое почечное повреждение; РКС – рентген-контрастные средства

Таблица 6

## Стратификация риска развития контраст-индуцированного острого почечного повреждения (по D. Tziakis и соавт.)

Фактор риска				Баллы
ХБП				2
Приём метформина				2
Ранее выполненное ЧКВ				1
Наличие стенозирующего атеросклероза периферических артерий				2
Объём РКС≥300 мл				1
Результат	0-1	2-3	>4	
Риск КИ-ОПП	Низкий 3-11%	Средний 11-27%	Высокий 27-83%	

ХБП – хроническая болезнь почек; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; КИ-ОПП – контраст-индуцированное острое почечное повреждение; РКС – рентген-контрастные средства

параметра оценивается баллами, которые в результате дают распределение пациентов по группам низкого, среднего, высокого и очень высокого риска. Учитываются введение РКС в предыдущие 72 часа, низкая фракция выброса левого желудочка, разница между СКр перед процедурой и исходным креатинином, повышенный исходный креатинин, сахарный диабет, возраст старше 73 лет и сниженная скорость клубочковой фильтрации.

R. Mehran и соавт. разработали систему расчёта с восемью переменными (таблица 5) [51]. В дополнение к распределению пациентов по группам низкого, среднего, высокого и очень высокого риска рассчитывается также вероятность диализа и риск смерти. В баллах оцениваются гипотензия, ХБП, внутриорбитальная баллонная контрапульсация, ХСН, сахарный диабет, возраст старше 75 лет, наличия анемии и объём введенного РКС.

Наиболее современной, но мало применяемой в клинической практике является система D. Tziakis и соавт. [79] (таблица 6), использующая 5 переменных, включая наличие ранее выявленной ХБП, постоянный приём метформина, анамнез ранее выполненного ЧКВ, наличие у пациента стенозирующего атеросклероза периферических артерий и интраоперационный объём введенного РКС. Сумма баллов распределяется по трём группам низкого, среднего и высокого риска развития КИ-ОПП.

Определив предполагаемый риск развития КИ-ОПП, необходимо начать подготовку пациента к рентген-контрастному исследованию на основе унифицированного протокола профилактики и ведения (схема 2) [61].

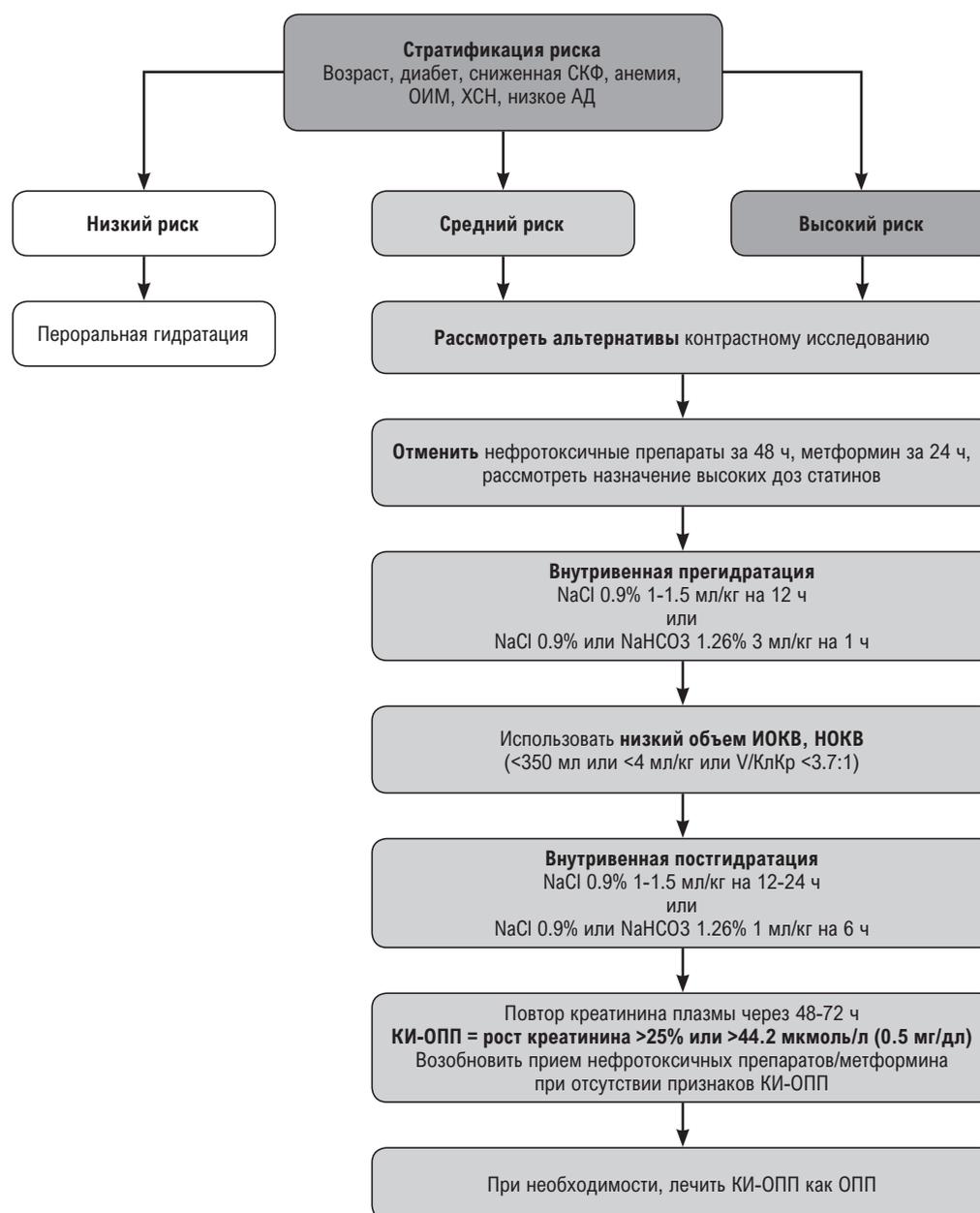


Схема 2. Алгоритм профилактики и ведения пациентов с различным риском развития контраст-индуцированного острого почечного повреждения (R. Reag и соавт.)

СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ОИМ – острый инфаркт миокарда; АД – артериальное давление; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; NaCl – хлорид натрия; NaHCO<sub>3</sub> – бикарбонат натрия; ИОКВ – ионоосмолярные контрастные вещества; НОКВ – низкоосмолярные контрастные вещества; V/КлКр – отношение объема введенного контрастного средства к клиренсу креатинина; КИ-ОПП – контраст-индуцированное острое почечное повреждение; ОПП – острое почечное повреждение

### Профилактика

Профилактику КИ-ОПП следует начинать с отмены принимаемых пациентом нефротоксичных препаратов из групп нестероидных противовоспалительных, противогрибковых, противовирусных, противоопухолевых, а также иммунодепрессантов и антибиотиков, особенно аминогликозидового ряда за 24 часа до исследования. Пациентам, страдающим сахарным диабетом, приём метформина

отменяют за 48 часов до и ограничивают приём на 48 часов после введения РКС. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БАР), ввиду возможного вреда и недостаточности данных об их положительном эффекте на почечную гемодинамику и СКФ, следует исключить из терапии за сутки до исследования, хотя, согласно консенсусу KDIGO, это утверждение в полной мере не доказано [37, 39].

На данный момент внутривенная нагрузка 0,9% раствором NaCl является единственной доказанной эффективной мерой профилактики КИ-ОПП [4, 6, 11, 15, 43, 55, 75, 85]. Несмотря на ранее указанное превосходство использования внутривенного бикарбоната натрия, его роль в профилактике нефропатии сравнима с 0,9% NaCl на основе результатов нескольких рандомизированных исследований [11, 23, 34, 43]. Хотя в одном исследовании и была продемонстрирована польза высоких концентраций бикарбоната натрия (833 мэкв/л) [76], в клинических рекомендациях по профилактике нефропатии этот факт отражения не нашёл.

N-ацетилцистеин (N-АСС) широко использовался для профилактики КИ-ОПП у пациентов высокого риска на основе нескольких положительных наблюдений в дозировке 600 мг дважды в день за два дня до запланированной процедуры [77]. Последующие исследования (около 40 клинических исследований и 13 мета-анализов), в которых использовались как высокие пероральные дозы N-АСС, так и внутривенное введение препарата, показали противоречивые результаты. Применение N-АСС не вызывает побочных эффектов (за исключением анафилактических реакций на высокие внутривенные дозы) и в целом не противопоказано для профилактики КИ-ОПП [6, 75, 82].

Предсердный натриуретический пептид, допамин, фенолдопам не продемонстрировали положительных эффектов в профилактике контраст-индуцированной нефропатии, тогда как форсированный диурез маннитолом или фуросемидом противопоказан из-за своего повреждающего действия [6, 75]. Для использования в клинической практике теофиллина, аскорбиновой кислоты.

Клиническую пользу показало применение простагландина E1 и статинов, но небольшое количество наблюдений пока препятствует их широкому использованию. Таргетная терапия инфузионной системой для селективной доставки фенолдопама Benefit™ и использование инфузионной системы RenalGuard™ продемонстрировали сниженную частоту возникновения КИ-ОПП лишь в нескольких малых клинических исследованиях [13, 84].

Применение фуросемида и маннитола с целью форсирования диуреза и уменьшения времени контакта РКС с почками не продемонстрировало превосходства над внутривенной гидратацией 0,9% раствором NaCl в достаточном количестве рандомизированных исследований [2].

Пациенты, уже находящиеся на гемодиализе, не требуют поддержки объёмом перед контрастным исследованием, а диализ после процедуры необходим только в случае выраженной жидкостной перегрузки. Что касается гемофильтрации, то польза в группах высокого риска не подтверждена, несмотря на успехи ряда авторов в применении у пациентов очень высокого риска с ХБП 5 стадии перед и после рентгеноконтрастного исследования [18, 19, 63, 74].

Время безопасного повторного введения РКС точно не определено, но, согласно среднему времени восстановления почечной функции при КИ-ОПП, составляющему 3 недели, именно этот срок рекомендуется для повтора контрастного исследования.

Пациентам высокого риска показан ежедневный контроль СКр в течение 5 дней, а при возникновении олигурии ведение пациентов соответствует таковому при других причинах ОПП, включая постоянный контроль кислотно-основного состояния, электролитного и водного баланса. В тяжёлых случаях может потребоваться временный гемодиализ, в крайних редких – постоянный [10, 68].

### Заключение

Клинически значимое КИ-ОПП является тяжёлым и нередким осложнением рентгенэндоваскулярных процедур, связано с высокими показателями заболеваемости, смертности и, как следствие, социально-экономическими потерями. Несмотря на небольшое количество имеющихся различий в рекомендациях, существует несколько строгих позиций в профилактике и лечении контраст-индуцированного острого почечного повреждения. Раннее выявление пациентов высокого риска развития КИ-ОПП крайне важно для своевременного начала профилактических мер и снижения вероятности повреждения почечной паренхимы и далее ухудшения почечной функции. Предпочтение в работе интервенционных кардиологов и радиологов должно отдаваться использованию только низко- и изоосмолярных РКС в минимально возможном объёме. На основе быстрой или почти мгновенной реакции некоторых биологических маркеров на субклиническое острое почечное повреждение определение их концентрации в моче или плазме на сегодняшний день является перспективным направлением исследования, хотя их рутинное использование пока не фигурирует в современных рекомендациях по профилактике и лечению КИ-ОПП. Внутривенная нагрузка 0,9% раствором NaCl является единственной доказанной эффективной мерой профилактики КИ-ОПП, в то время как иная фармакологическая поддержка требует дальнейшего изучения и проведения большего количества проспективных исследований.

*Ни один из авторов не имеет конфликтов интересов.*

### Литература

1. Almeida Mendes C. de u др. Carbon Dioxide as Contrast Medium to Guide Endovascular Aortic Aneurysm Repair. *Annals of Vascular Surgery*. 2017. 39. С. 67-73.
2. Andreucci M. u др. Acute Kidney Injury by Radiographic Contrast Media: Pathogenesis and Prevention 2014.
3. Ashalatha V.L. u др. Biomarker response to contrast

administration in diabetic and nondiabetic patients following coronary angiography. *Indian journal of nephrology*. 2017. № 1 (27). С. 20-27.

4. *Aspelin P. u dp.* Nephrotoxic Effects in High-Risk Patients Undergoing Angiography . *New England Journal of Medicine*. 2009. № 6 (348). С. 2301-2303.

5. *Bachorzewska-Gajewska H. u dp.* Could Neutrophil-Gelatinase-Associated Lipocalin and Cystatin C Predict the Development of Contrast-Induced Nephropathy after Percutaneous Coronary Interventions in Patients with Stable Angina and Normal Serum Creatinine Values? *Kidney and Blood Pressure Research*. 2007. № 6 (30). С. 408-415.

6. *Bagshaw S.M., Culleton B.F.* Contrast-induced nephropathy: Epidemiology and prevention . *Minerva Cardioangiologica*. 2006. Т. 54. № 1. 109-129 с.

7. *Bartels E.D. u dp.* Acute anuria following intravenous pyelography in a patient with myelomatosis. . *Acta medica Scandinavica*. 1954. № 4 (150). С. 297-302.

8. *Bartholomew B.A. u dp.* Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification . *American Journal of Cardiology*. 2004. № 12 (93). С. 1515-1519.

9. *Bonventre J. V.* Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): A specific and sensitive biomarker of kidney injury . *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 2008. № sup241 (68). С. 78-83.

10. *Brady H.R., Singer G.G.* Acute Renal Failure . *Lancet* (London, England). 1995. № 8989 (346). С. 1448-1460.

11. *Brar S.S. u dp.* Sodium Bicarbonate vs Sodium Chloride for the Prevention of Contrast Undergoing Coronary Angiography . *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2008. № 9 (300). С. 1038-1046.

12. *Brezis M R.S.* Hypoxia of the Renal Medulla – Its Implications for Disease . *N Engl J Med*. 1995. № 10 (332). С. 647-655.

13. *Briguori C. u dp.* RenalGuard system in high-risk patients for contrast-induced acute kidney injury . *American Heart Journal*. 2016. (173). С. 67-76.

14. *Bryant B.J., Im K., Broome D.R.* Evaluation of the incidence of nephrogenic systemic fibrosis in patients with moderate renal insufficiency administered gadobenate dimeglumine for MRI . *Clinical Radiology*. 2009. № 7 (64). С. 706-713.

15. *Busch S.V.E. u dp.* Prevention of contrast-induced nephropathy in STEMI patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: A systematic review. *Journal of Interventional Cardiology*. 2013. № 1 (26). С. 97-105.

16. *Caixeta A., Nikolsky E., Mebran R.* Prevention and treatment of contrast-associated nephropathy in interventional cardiology. *Current cardiology reports*. 2009. № 5 (11). С. 377-83.

17. *Caridi J.G.* Vascular Imaging with Carbon Dioxide: Confidence in a Safe, Efficacious, User-Friendly System. . *Seminars in interventional radiology*. 2015. № 4 (32). С. 339-42.

18. *Chang C.-F., Lin C.-C.* Current concepts of contrast-induced nephropathy: A brief review . *Journal of the Chinese Medical Association*. 2013. № 12 (76). С. 673-681.

19. *Choi M.-J. u dp.* The prevention of contrast-induced nephropathy by simultaneous hemofiltration during coronary angiographic procedures: A comparison with periprocedural hemofiltration . *International Journal of Cardiology*. 2014. № 3 (176). С. 941-945.

20. *Cigarroa R.G. u dp.* Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. . *The American journal of medicine*. 1989. № 6 Pt 1 (86). С. 649-52.

21. *Cooper M.W., Reed P.J.* Comparison of ionic and non-ionic contrast agents in cardiac catheterization: the effects of ventriculography and coronary arteriography on hemodynamics, electrocardiography, and serum creatinine. *Catheterization and cardiovascular diagnosis*. 1991. № 4 (22). С. 267-77.

22. *Cubero-Gómez J.M. u dp.* Severe thrombocytopenia induced by iodinated contrast after coronary angiography: The use of gadolinium contrast and intravascular ultrasound as an alternative to guide percutaneous coronary intervention . *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2017. № 1 (36). С. 61.e1-61.e4.

23. *Dong Y. u dp.* How Strong Is the Evidence for Sodium Bicarbonate to Prevent Contrast-Induced Acute Kidney Injury After Coronary Angiography and Percutaneous Coronary Intervention? . *Medicine*. 2016. № 7 (95). С. e2715.

24. *Duan S.-B. u dp.* Urinary KIM-1, IL-18 and Cys-c as early predictive biomarkers in gadolinium-based contrast-induced nephropathy in the elderly patients . *Clinical Nephrology*. 2013. № 11 (80). С. 349-354.

25. *El-Ashmany N.E. u dp.* Kidney injury molecule-1 (Kim-1): an early biomarker for nephropathy in type II diabetic patients . *International Journal of Diabetes in Developing Countries*. 2015. (35). С. 431-438.

26. *Filiopoulos V. u dp.* Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as an early predictive marker of contrast-induced nephropathy in hospitalized patients undergoing computed tomography . *Clinical Kidney Journal*. 2013. № 6 (6). С. 578-583.

27. *Filiopoulos V., Biblaki D., Vlassopoulos D.* Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a promising biomarker of contrast-induced nephropathy after computed tomography . *Renal Failure*. 2014. № 6 (36). С. 979-986.

28. *Finn W.F.* The clinical and renal consequences of contrast-induced nephropathy . *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006. № Supplement 1 (21). С. i2-i10.

29. *Gernot Schülcher, Werner Ribitsch, Ronald Otto, et al.* Early detection and intervention using neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) may improve renal outcome of acute contrast media induced nephropathy: A randomized controlled trial in patients undergoing intra-arterial angiography. *BMC Nephrol*. 2011.

30. *Guan X. u dp.* Contrast Media-Induced Renal Inflammation Is Mediated Through HMGB1 and Its Receptors in Human Tubular Cells . *DNA and Cell Biology*. 2017. № 1 (36). С. 67-76.

31. *Han W.K. u dp.* Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): A novel biomarker for human renal proximal tubule injury . *Kidney International*. 2002. № 1 (62). С. 237-244.

32. *Haschek E L.O.* A contribution to the practical use of photography according to Roentgen. . *Wien Chir Wochenschr*. 1896. № 9. С. 63.

33. *He A. u dp.* Nephrogenic systemic fibrosis: fibrotic plaques and contracture following exposure to gadolinium-based contrast media. . *BMJ case reports*. 2016. С. bcr2016214927.

34. *Hörl W.H.* Contrast induced nephropathy . *Wiener klinische Wochenschrift*. 2009. № 1-2 (121). С. 15-32.

35. *Hou S.H. u dp.* Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. . *The American journal of medicine*. 1983. № 2 (74). С. 243-8.

36. Jo S.-H. *u dp.* Renal toxicity evaluation and comparison between visipaque (iodixanol) and hexabrix (ioxaglate) in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography: the RECOVER study: a randomized controlled trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006. № 5 (48). С. 924-30.
37. Kalyesubula R., Bagasha P., Perazella M.A. ACE-I / ARB Therapy prior to Contrast Exposure : What Should the Clinician Do? 2014.
38. Kellum J.A. *u dp.* Development of a clinical research agenda for acute kidney injury using an international, interdisciplinary, three-step modified delphi process . *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2008. № 3 (3). С. 887-894.
39. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury . *Nephron – Clinical Practice*. 2012. № 4 (120). С. 179-184.
40. Killmann S.A., Gjorup S., Thaysen J.H. Fatal acute renal failure following intravenous pyelography in a patient with multiple myeloma. *Acta medica Scandinavica*. 1957. № 1 (158). С. 43-6.
41. Lichosik M. *u dp.* Interleukin 18 and neutrophil-gelatinase associated lipocalin in assessment of the risk of contrast-induced nephropathy in children. *Central European Journal of Immunology*. 2015. № 4 (40). С. 447-453.
42. Loughlin K.R., Hawtrey C.E. Moses Swick, the father of intravenous urography. *Urology*. 2003. № 2 (62). С. 385-9.
43. Maioli M. *u dp.* Sodium Bicarbonate Versus Saline for the Prevention of Contrast-Induced Nephropathy in Patients With Renal Dysfunction Undergoing Coronary Angiography or Intervention . *Journal of the American College of Cardiology*. 2008. № 8 (52). С. 599-604.
44. Maioli M. *u dp.* Preprocedural score for risk of contrast-induced nephropathy in elective coronary angiography and intervention. *Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md.)*. 2010. № 6 (11). С. 444-9.
45. Mahyszko J. *u dp.* Urinary and Serum Biomarkers after Cardiac Catheterization in Diabetic Patients with Stable Angina and without Severe Chronic Kidney Disease. *Renal Failure*. 2009. № 10 (31). С. 910-919.
46. Mawad H. *u dp.* Changes in urinary and serum levels of novel biomarkers after administration of gadolinium-based contrast agents. *Biomarker Insights*. 2016. (11). С. 91-94.
47. McCullough P.A. *u dp.* Risk Prediction of Contrast-Induced Nephropathy . *The American Journal of Cardiology*. 2006. № 6 (98). С. 27-36.
48. McCullough P.A. Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008. № 15 (51). С. 1419-1428.
49. McCullough P.A. *u dp.* Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016. № 13 (68). С. 1465-1473.
50. McCullough P.A., Sandberg K.R. Epidemiology of contrast-induced nephropathy. *Reviews in cardiovascular medicine*. 2003. (4 Suppl 5). С. S3-9.
51. Mebran R. *u dp.* A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: Development and initial validation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004. № 7 (44). С. 1393-1399.
52. Mebran R. *u dp.* Ionic Low-Osmolar Versus Nonionic Iso-Osmolar Contrast Media to Obviate Worsening Nephropathy After Angioplasty in Chronic Renal Failure Patients. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2009. № 5 (2). С. 415-421.
53. Mebran R., Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney international. Supplement*. 2006. № 100 (69). С. S11-S15.
54. Michael H.J. *u dp.* Gadobutrol in Renally Impaired Patients . *Investigative Radiology*. 2017. № 1 (52). С. 55-60.
55. Morcos S.K., Thomsen H.S., Webb J.A. Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. *Contrast Media Safety Committee, European Society of Urogenital Radiology (ESUR). European radiology*. 1999. № 8 (9). С. 1602-13.
56. Nash K., Hafeez A., Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2002. № 5 (39). С. 930-6.
57. Osborne E.D. *u dp.* Landmark article Feb 10, 1923: Roentgenography of urinary tract during excretion of sodium iodid. By Earl D. Osborne, Charles G. Sutherland, Albert J. Scholl, Jr. and Leonard G. Rowntree. *JAMA*. 1983. № 20 (250). С. 2848-53.
58. Ozawa Y. *u dp.* Effects of Gadodiamide on cell proliferation and collagen production in cultured human dermal fibroblasts . *Archives of Dermatological Research*. 2016. № 10 (308). С. 695-701.
59. Parfrey P. The clinical epidemiology of contrast-induced nephropathy . *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2005. (28 Suppl 2). С. S3-11.
60. Pianta T.J. *u dp.* Monitoring Treatment of Acute Kidney Injury with Damage Biomarkers . *Toxicology Letters*. 2017.
61. Rear R., Bell R.M., Hausenloy D.J. Education in Heart Contrast-induced nephropathy following angiography and cardiac interventions. *Heart*. 2016. С. 638-648.
62. Renton M. *u dp.* The use of carbon dioxide angiography for renal sympathetic denervation: a technical report . *The British Journal of Radiology*. 2016. № 1068 (89). С. 20160311.
63. Rey J.R. *u dp.* Prevention of contrast-induced nephropathy with haemofiltration in high-risk patients after percutaneous coronary intervention. *Acute Cardiac Care*. 2011. № 3 (13). С. 164-169.
64. Ribichini F. *u dp.* Early creatinine shifts predict contrast-induced nephropathy and persistent renal damage after angiography. *American Journal of Medicine*. 2010. № 8 (123). С. 755-763.
65. Ribichini F. *u dp.* Comparison of serum creatinine and cystatin C for early diagnosis of contrast-induced nephropathy after coronary angiography and interventions. *Clinical Chemistry*. 2012. № 2 (58). С. 458-464.
66. Ribitsch W. *u dp.* Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) fails as an early predictor of contrast induced nephropathy in chronic kidney disease (ANTI-CI-AKI study). . *Scientific reports*. 2017. (7). С. 41300.
67. Rittenhouse D.R. *u dp.* Contrast media use in patients with chronic kidney disease undergoing coronary angiography: A systematic review and meta-analysis of randomized trials . *New England Journal of Medicine*. 2017. № 6 (228). С. 137-144.
68. Rudnick M.R. *u dp.* Contrast media-associated nephrotoxicity. *Seminars in nephrology*. 1997. № 1 (17). С. 15-26.
69. Sarabu N., Rahman M. *Nephrology Update: Acute Kidney Injury. FP essentials*. 2016. (444). С. 11-7.
70. Sendeski M.M. Pathophysiology of renal tissue damage by iodinated contrast media . *Clinical and Experimental*

Pharmacology and Physiology. 2011. № 5 (38). С. 292-299.

71. *Sendeski M.M. u dp.* Iodinated contrast media cause endothelial damage leading to vasoconstriction of human and rat vasa recta. *AJP: Renal Physiology*. 2012. С. 1592-1598.

72. *Solomon R.J. u dp.* Contrast-induced nephropathy and long-term adverse events: Cause and effect? *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2009. № 7 (4). С. 1162-1169.

73. *Soulez G. u dp.* Prospective Cohort Study of Nephrogenic Systemic Fibrosis in Patients With Stage 3-5 Chronic Kidney Disease Undergoing MRI With Injected Gadobenate Dimeglumine or Gadoteridol. *American Journal of Roentgenology*. 2015. № 3 (205). С. 469-478.

74. *Spini V. u dp.* Effects of two different treatments with continuous renal replacement therapy in patients with chronic renal dysfunction submitted to coronary invasive procedures. *The Journal of invasive cardiology*. 2013. № 2 (25). С. 80-4.

75. *Sudarsky D., Nikolsky E.* Contrast-induced nephropathy in interventional cardiology. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*. 2011. (4). С. 85-99.

76. *Tamai N. u dp.* Sodium bicarbonate for the prevention of contrast-induced nephropathy: the efficacy of high concentration solution. *The Journal of invasive cardiology*. 2012. № 9 (24). С. 439-42.

77. *Tepel M. u dp.* Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *The New England journal of medicine*. 2000. № 3 (343). С. 180-4.

78. *Timmeren M.M. van u dp.* Tubular kidney injury molecule-1 (KIM-1) in human renal disease *Journal of Pathology*. 2007. № 2 (212). С. 209-217.

79. *Tziakas D. u dp.* Development of an easily applicable risk score model for contrast-induced nephropathy prediction after

percutaneous coronary intervention: A novel approach tailored to current practice. *International Journal of Cardiology*. 2013. № 1 (163). С. 46-55.

80. *Victor S.M. u dp.* Risk scoring system to predict contrast induced nephropathy following percutaneous coronary intervention. *Indian Heart Journal*. 2014. № 5 (66). С. 517-524.

81. *Waikar S.S., Bonventre J.V.* Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2009. (20). С. 672-679.

82. *Wang N. u dp.* The effect of N-acetylcysteine on the incidence of contrast-induced kidney injury: A systematic review and trial sequential analysis. *International Journal of Cardiology*. 2016. (209). С. 319-327.

83. *Weisbord S.D. u dp.* Associations of Increases in Serum Creatinine with Mortality and Length of Hospital Stay after Coronary Angiography. *Journal of American Society of Nephrology*. 2006. (17). С. 2871-2877.

84. *Weisz G. u dp.* Safety and Performance of Targeted Renal Therapy: The Be-RITe Registry. *Journal of Endovascular Therapy*. 2009. № 1 (16). С. 1-12.

85. *Wu Y.W. u dp.* Prevention and Management of Adverse Reactions Induced by Iodinated Contrast Media. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*. 2016. № 4 (45). С. 157-64.

86. *You W. u dp.* The value of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for early diagnosis of contrast-induced nephropathy. *Zhonghua xin xue guan bing za zhi*. 2016. № 12 (44). С. 1024-1029.

87. *Zhao X. u dp.* Kidney Injury Molecule-1 Enhances Endocytosis of Albumin in Renal Proximal Tubular Cells. *Journal of Cellular Physiology*. 2016. № 4 (231). С. 896-907.

Дата получения статьи: 15.03.2017

Дата принятия к печати: 17.07.2017

submitted 15.03.2017

accepted 17.07.2017



## Кафедра нефрологии ФПДО Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова приглашает на учебу!

Обучение проводится на базе Московского городского нефрологического центра при ГКБ № 52. Практические занятия проводятся в отделениях нефрологии, гемодиализа, перитонеального диализа, патологии трансплантированной почки, нефрологической реанимации, специализированной нефрологической поликлиники и включают клинические разборы больных со всем спектром нефрологической патологии.

### Учебно-производственный план кафедры нефрологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова на 2017 год

№ п/п	Наименование цикла	Вид обучения: ПП – профессиональная переподготовка, ПК – повышение квалификации, ПК сертиф. – повышение квалификации с сертификационным экзаменом	Контингент слушателей	Дата проведения
1	Нефрология	ПП	анестезиологи-реаниматологи, терапевты, педиатры, урологи, хирурги	с 11.09.2017 по 18.12.2017
2	Болезни почек, почечная недостаточность и заместительная почечная терапия	ПК сертиф	нефрологи	с 18.09.2017 по 13.11.2017
3	Ключевые вопросы диагностики и лечения болезней почек	ПК	нефрологи, анестезиологи-реаниматологи, терапевты, педиатры, урологи, хирурги, кардиологи, эндокринологи	с 09.10.2017 по 21.10.2017
4	Клиническая морфология болезней почек	ПК (прерывистое проведение цикла: 2 раза в месяц, 6 часов в день № 12)	нефрологи, анестезиологи-реаниматологи, терапевты, педиатры, урологи, хирурги, кардиологи, эндокринологи	с 20.02.2017 по 20.09.2017
5	Диализные методы заместительной почечной терапии в практике среднего мед. персонала	ПК (сестринский процесс)	средний мед. персонал	с 06.11.2017 по 18.11.2017
6	Костно-минеральные нарушения при ХБП	ПК	нефрологи, урологи, терапевты, педиатры, анестезиологи-реаниматологи, хирурги, эндокринологи	с 11.09.2017 по 16.09.2017
7	Гломерулонефриты: актуальные вопросы диагностики и лечения	ПК	нефрологи, урологи, терапевты, педиатры	с 04.09.2017 по 09.09.2017

По заявкам кафедры организует **выездные циклы** в лечебных учреждениях городов России, тематика, сроки и продолжительность которых планируются по согласованию с приглашающей стороной.

Кафедра проводит **первичную специализацию по нефрологии** в рамках:

- 1) обучения в ординатуре в течение 2 лет (после окончания интернатуры по терапии или при наличии стажа работы по терапии не менее 1 года
- 2) цикла профессиональной переподготовки продолжительностью 3,5 месяца, (после окончания интернатуры или ординатуры по терапии, педиатрии, хирургии, анестезиологии-реаниматологии, урологии).

*Обучение врачей АПУ системы Министерства здравоохранения и социального развития бесплатное.  
По окончании циклов выдаются документы государственного образца.*

**Заявки на обучение (включая выездные циклы) принимаются по адресу:**

123182, Москва, ул. Пехотная, 3. Городская клиническая больница № 52.

Кафедра нефрологии ФПДО МГМСУ

**Контактный тел./факс:** 8-499-196-10-11, 8-499-196-19-51 **Е-mail:** kafedra.nefrolog@yandex.ru

## Информация для авторов

Журнал «Нефрология и диализ» адресован клиницистам-практикам и специалистам-исследователям в области нефрологии. В журнале публикуются обзоры и лекции по широкому кругу вопросов нефрологии и диализа, оригинальные статьи, краткие сообщения и заметки из практики, а также информация о планирующихся и состоявшихся конференциях, симпозиумах и съездах. Все рукописи рецензируются экспертами-специалистами. Принятые к публикации статьи публикуются бесплатно. По результатам рецензирования и последующего рассмотрения редколлегией авторам направляется мотивированное заключение. **Редакция оставляет за собой право редактирования рукописей.**

**Рукописи принимаются к рассмотрению только при условии их оформления по следующим правилам, сформулированными в соответствии с требованиями международной базы научных изданий SCOPUS.**

1. Журнал по желанию авторов публикует рукописи на русском или на английском языке. Название, список авторов и их адреса, подробный реферат и список ключевых слов должны быть представлены и на русском, и на английском языке.
2. На первой странице указываются название статьи на русском и английском языках, фамилии авторов на русском и английском языках с инициалами (инициалы должны стоять перед фамилиями), названия и адреса учреждений всех авторов (на русском и английском языках), а также телефон и адрес электронной почты контактного лица.

### Пример оформления первой страницы рукописи

Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью методами перитонеального диализа и трансплантации почки в Российской Федерации в 1998-2011 г.  
(Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии. Часть вторая)

Б.Т. Бикбов<sup>1,2,3</sup>, Н.А. Томилина<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Отделение нефрологических проблем трансплантации почки ФБГУ «ФНЦ Трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 123182 Москва, Щукинская ул., д. 1, Москва, Россия

<sup>2</sup> Кафедра нефрологии ФПДО ФГБУ ФГОУ «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», 127473 Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1, Москва, Россия

<sup>3</sup> ГБУЗ «ГКБ № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы», Московский городской нефрологический центр, 123182 Москва, ул. Пехотная, д. 3/2, Москва, Россия

Renal replacement therapy for esrd patients with capd and kidney transplantation  
in Russian Federation, 1998-2011

Report of Russian RRT Registry. Part 2

В.Т. Bikbov<sup>1,2,3</sup>, N.A. Tomilina<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Department of Nephrology Issues of Transplanted Kidney, Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, 1 Shchukinskaya Str. 123182, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Chair of Nephrology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20 Delegatskaya Str., bld. 1, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Moscow City Nephrology Center, Moscow City Hospital 52, 2/3 Pekhotnaya Str, 123182 Moscow, Russian Federation

Адрес для переписки: Борис Тахирович Бикбов, 8 (499) 1961011, boris.bikbov@gmail.com

### 3. Виды публикаций:

- обзоры и лекции – не более 40 машинописных страниц (включая таблицы, рисунки и подписи к ним);
- оригинальные работы – до 25 машинописных страниц;
- краткие сообщения и письма в редакцию – 3-5 машинописных страниц;
- наблюдения из практики – до 10 машинописных страниц.

## 4. Рукопись должна содержать:

- краткий реферат (на русском и английском языках) объемом от 150 до 250 слов, разделенный на рубрики. Для оригинальных работ: цели работы, методы, результаты и основные выводы; рубрикация обзоров и случаев из практики – на усмотрение авторов;
- список ключевых слов (на русском и английском языках);
- введение, отражающее состояние вопроса и задачи исследования;
- материалы и методы, результаты и их обсуждение;
- выводы или заключение;
- список литературы с полным названием цитируемых работ;
- таблицы;
- подписи под рисунками.

## 5. Иллюстративный материал:

- публикация цветных иллюстраций возможна только по согласованию с редакцией и лишь в тех случаях, когда данные не могут быть представлены в черно-белом варианте без ущерба для понимания;
- фотографии должны быть контрастными; рисунки, графики и диаграммы – четкими;
- морфологические картинки должны быть снабжены подробным описанием отдельных морфологических элементов, необходимо указать также метод окраски и увеличение;
- на отдельной странице прилагаются подрисуночные подписи с указанием номера каждого рисунка;
- каждый рисунок должен иметь название, комментарий и расшифровку всех сокращений;
- таблицы должны быть озаглавлены, содержать четко обозначенные графы, удобные для чтения;
- ссылки на рисунки и таблицы указываются в тексте в соответствующих местах; на полях или в тексте рукописи отмечается предпочтительное место их расположения.

## 6. Библиографические ссылки в тексте статьи обозначаются номерами в квадратных скобках в соответствии с их нумерацией в списке литературы. Список составляется в алфавитном порядке по фамилиям первых авторов: сначала российских, далее зарубежных в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5-2008 «Библиографическая ссылка». Для работ, переведенных с русского на английский или с английского на русский, следует указать выходные данные и оригинала, и перевода на обоих языках (см. пример 1). Ссылки на интернет ресурсы даются в виде постраничных сносок и не включаются в список литературы.

Авторы должны выверить список литературы по базам данных «PubMed» (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) и РИНЦ (<http://elibrary.ru>). Ответственность за правильность ссылок и, следовательно, возможность их корректного автоматического распознавания базами данных учёта цитирования, лежит на авторах.

В списке литературы следует указать:

- для книг – фамилию и инициалы автора (авторов), полное название работы, место и год издания, издательство, номера первой и последней страниц раздела либо (при цитировании монографии в целом) общее количество страниц;
- для журнальных статей (включая электронные) – фамилия и инициалы автора (авторов) но не более трех (см. пример 1 ниже), полное название статьи, название журнала, год издания, том, номер, номера первой и последней страниц;
- для диссертаций и авторефератов – фамилия и инициалы автора, докторская или кандидатская, полное название работы, год и место издания.
- для русскоязычных изданий ссылки необходимо продублировать в латинской транслитерации, для чего можно воспользоваться одним из бесплатных он-лайн сервисов в интернете, например, <http://rustolat.ru>. В случае, если российское издание переводится на английский язык или публикует краткие названия и рефераты статей на английском языке, следует продублировать русскоязычную ссылку ссылкой на английский перевод (см. ниже пункт 3).

**Примеры оформления списка литературы:**

1. *Захарова Е.В.* Прогнозирование исходов системной красной волчанки и системных васкулитов с экстраренальными и почечными проявлениями. Дисс. на соискание уч. степени. канд. мед. наук. 2005. М. 165 с.

- Zakharova E.V.* Prognozirovanie iskhodov sistemnoy krasnoy volchanki i sistemnykh vaskulitov s ekstrarenalnymi i pochechnymi proyavleniyami. Diss. na soiskanie uch. stepeni. kand. med. nauk. 2005. M. 165 s.
2. Нефрология: Учебное пособие для послевузовского образования. Под ред. Е.М. Шилова. М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2007. 683 с.
- Nefrologiya: Uchebnoe posobie dlya poslevuzovskogo obrazovaniya. Pod red. E.M. Shilova. M.: GEOTAR-MEDIA, 2007. 683 s.
3. *Томили́на Н.А., Гендлин Г.Е., Жидкова Д.А. и др.* Гипертрофия миокарда левого желудочка после трансплантации почки: факторы риска и возможности регресса. Тер. Архив. 2009. 81(8): 42-48.
- Tomilina N.A., Gendlin G.E., Zhidkova D.A. et al.* Left ventricular myocardial hypertrophy after transplantation of the kidney: risk factors and possible regress. Ter. Arkh. 2009. 81(8): 42-8. Transl. from Russian).
4. *Alsaad K.O., Herzenberg A.M.* Distinguishing diabetic nephropathy from other causes of glomerulosclerosis: an update. J. Clin. Pathol. 2007. 60(1): 18–26.
5. *Novick A.C.* Alternative bypass techniques in renal revascularization. In: Renal Vascular Disease. Novick A.C., Scoble J., Hamilton G. eds. W.B. Sanders. London. 1995. P. 497–509.
6. *Wagner M., Ashby D.R., Kurtz C. et al.* Hepcidin-25 in diabetic chronic kidney disease is predictive for mortality and progression to end stage renal disease. PLoS One. 2015. 10(4):e0123072. doi: 10.1371/journal.pone.0123072.
7. **Работа представляется в редакцию по электронной почте nephro-dial@yandex.ru** в виде файла формата \*.doc, \*.docx или \*.rtf (через полтора интервала шрифтом 12-го кегля Times New Roman). Рисунки представляются в виде отдельных файлов в формате \*.tif или \*.jpg с разрешением 600 dpi. Каждая таблица и рисунок должны находиться в отдельном файле; номера рисунков и таблиц должны присутствовать в названии файла.
8. **Раскрытие интересов.** С 2011 г. редакция журнала ввела в качестве обязательного требования к публикуемым материалам раскрытие финансовой заинтересованности авторов. В конце публикации, перед библиографическим списком, следует заявить и наличии или отсутствии финансовой заинтересованности, например:
- Никто из авторов не имеет конфликтов интересов;
  - Ф. И. О. является (указать статус – например, сотрудником компании, оплачиваемым лектором и т.д.);
  - Работа (частично или полностью) поддержана грантом или контрактом (указать источник финансирования).
9. **Нормы научной и публикационной этики.** Редакция действует в соответствии с нормами научной и публикационной этики, сформулированной в декларациях Ассоциации научных редакторов и издателей (АНРИ, <http://www.naukaran.com/avtoram/etika/>) и Комитета по публикационной этике (Committee on Publication Ethics (COPE), <https://publicationethics.org/resources/guidelines>).

## For authors

### AIMS ANS SCOPE

Nephrology and Dialysis (N&D) is an official peer-reviewed journal of Russian Dialysis Society and Russian Society of Pediatric Nephrology, that publishes Guidelines, Reviews&Lectures, Original Research Articles, Case Reports, Educational Materials, Short Communications and Letters to the Editor in broad field of general nephrology, kidney pathology, dialysis and kidney transplantation, which are of interest for practitioners and researchers. N&D is strictly dedicated to the high quality of published manuscripts, serving educational purposes, and offering benefits for both readers and authors.

All manuscripts submitted to N&D are reviewed by two peer-reviewers. Upon decision taken by the Editorial board on the basis of the peer-reviewer's comments, a motivated Decision letter is sent to the authors. Papers accepted for publication are published free of charge. Manuscripts accepted for publication are subjected to editing without notice.

Indexed by Russian Science Citation Index (RSCI) within web of Science™ of Thomson Reuters and Russian index of Scientific Citation of Russian scientific electronic library

### MANUSCRIPT PREPARATION

'Nephrology and Dialysis' opened for publication of manuscripts both in Russian and in English. Title, list of the authors, author's affiliation and address, abstract and key words should be provided in Russian and in English anyway. Russian non-speaking authors are welcome to apply to the Editorial office for help in translating Title and Abstract of their manuscript into Russian.

The first page of the manuscript should contain the following information in Russian and in English: the title of the paper, names of the authors, their affiliation and street address(es). Besides the name of the corresponding author and his/her address, phone number(s) and e-mail should be provided. An example of the title page information is as follows.

Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью методами перитонеального диализа и трансплантации почки в Российской Федерации в 1998-2011 г.

(Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии. Часть вторая)

Б.Т. Бикбов<sup>1,2,3</sup>, Н.А. Томилина<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Отделение нефрологических проблем трансплантации почки ФБГУ «ФНИЦ Трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 123182 Москва, Шукшинская ул., д. 1, Москва, Россия

<sup>2</sup> Кафедра нефрологии ФПДО ФГБУ ФГОУ «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», 127473 Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1, Москва, Россия

<sup>3</sup> ГБУЗ «ГКБ № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы», Московский городской нефрологический центр, 123182 Москва, ул. Пехотная, д. 3/2, Москва, Россия

Адрес для переписки: Борис Тахирович Бикбов, 8 (499) 196-10-11, boris.bikbov@gmail.com

Renal replacement therapy for esrd patients with capd and kidney transplantation in Russian Federation, 1998-2011

Report of Russian RRT Registry. Part 2

B.T. Bikbov<sup>1,2,3</sup>, N.A. Tomilina<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Department of Nephrology Issues of Transplanted Kidney, Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, 1 Shchukinskaya Str. 123182, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Chair of Nephrology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20 Delegatskaya Str., bld. 1, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Moscow City Nephrology Center, Moscow City Hospital 52, 2/3 Pekhotnaya Str, 123182 Moscow, Russian Federation

Corresponding author: Dr. Boris Bikbov, phone: +7 (499) 1961011, e-mail: boris.bikbov@gmail.com

## TYPES OF PUBLICATIONS

Reviews of up to 40 pages including Tables, Figures, Figure Legends and References;

Original articles of up to 25 pages;

Short communications and Letters to Editor of up to 5 pages;

Case reports of up to 10 pages.

## MANUSCRIPT SHOULD CONTAIN

ABSTRACT (in Russian and in English) of 150-250 words with separated paragraphs: 'Background', 'Methods', 'Results' and 'Conclusions'.

List of up to 6 KEY WORDS (in Russian and in English)

INTRODUCTION

MATERIALS AND METHODS

RESULTS

DISCUSSION

REFERENCES

TABLES

FIGURE LEGENDS

FIGURE FILES

## FIGURES

Figures should be numbered as they appear in the text.

Colored figures could be accepted only upon approval by the Editorial office and if the data could not be presented in black and white or in gray scale without loss of data presentation quality.

Photographs should be contrast; plots and graphs should be clear and sharp.

Pathology pictures should be supplied with descriptions of morphological elements; the method of staining and magnification should be specified.

Detailed legends for all figures should be provided as a separate file(es); each Figure should have a heading, abbreviations should be expanded and all necessary comments have be provided.

## TABLES

Tables should be numbered as they appear in the text.

Each table should have a heading describing its contents; lines and columns should be clearly explained and easy readable; footnotes to tables should be indicated by superscript characters.

Preferable placements for each Figure and Table should be indicated in the text or in the left margin.

## REFERENCES

References should be numbered (in square brackets) according to their number in the Reference list, placed at the bottom of article.

The list of References order: first papers published in Russian in alphabetical order of the family names of the first authors: next - papers published in other languages using Latin alphabet, listed in their alphabetical order. The authors are responsible for correctness of references. The authors are advised to check the references with PubMed and Russian index of scientific citation. For articles originally published in Russian and then translated into English, information of publications and the translation should be provided. The information is given in the following order

Books: family name and initials of all authors (or the first three authors followed by et al.), title of the paper, publishing house and city, total number of pages.

Journal articles: family name and initials of all authors (or first 4 four authors followed by et al.), title of the paper, title of the journal, year, volume, issue, first and last pages.

Theses, dissertations, or thesis synopses: family name and initials of the author, type of the thesis, title, year and city.

Russian-language titles need to be accompanied by a Romanized title. For the purposes of transliteration, one of the free on-line services can be used, e.g., <http://rustolat.ru>. In case an English translation of a publication is available, or if a Russian-language article has an English title and abstract, it is sufficient to provide only the English title in the references without a transliterated Russian-language title (see example 3 below).

**Examples:**

1. *Захарова Е.В.* Прогнозирование исходов системной красной волчанки и системных васкулитов с экстра-ренальными и почечными проявлениями. Дисс. на соискание уч. степени. канд. мед. наук. 2005. М. 165 с.  
*Zakharova E.V.* Prognozirovanie iskhodov sistemnoy krasnoy volchanki i sistemnykh vaskulitov s ekstrarenalnymi i pochechnymi proyavleniyami. Diss. na soiskanie uch. stepeni. kand. med. nauk. 2005. M. 165 s.
2. Нефрология: Учебное пособие для послевузовского образования. Под ред. Е.М. Шиловой. М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2007. 683 с.  
*Nefrologiya: Uchebnoe posobie dlya poslevuzovskogo obrazovaniya. Pod red. E.M. Shilova. M.: GEOTAR-MEDIA, 2007. 683 s.*
3. *Томилина Н.А., Гендлин Г.Е., Жидкова Д.А. и др.* Гипертрофия миокарда левого желудочка после трансплантации почки: факторы риска и возможности регресса. Тер. Архив. 2009. 81(8): 42-48.  
*Tomilina N.A., Gendlin G.E., Zhidkova D.A. et al.* Left ventricular myocardial hypertrophy after transplantation of the kidney: risk factors and possible regress. Ter. Arkh. 2009. 81(8): 42-8. Transl. from Russian).
4. *Alsaad K.O., Herzenberg A.M.* Distinguishing diabetic nephropathy from other causes of glomerulosclerosis: an update. J. Clin. Pathol. 2007. 60(1): 18–26.
5. *Novick A.C.* Alternative bypass techniques in renal revascularization. In: Renal Vascular Disease. Novick A.C., Scoble J., Hamilton G. eds. W.B. Sanders. London. 1995. P. 497–509.
6. *Wagner M., Ashby D.R., Kurtz C. et al.* Hepcidin-25 in diabetic chronic kidney disease is predictive for mortality and progression to end stage renal disease. PLoS One. 2015. 10(4):e0123072. doi: 10.1371/journal.pone.0123072.

The manuscript should be sent via e-mail: [nephro-dial@yandex.ru](mailto:nephro-dial@yandex.ru) as a single file in the format \*.doc, \*.docx or \*.rtf (spacing of one and a half lines, font Thymes New Roman, 12 points). Tables should be included to main text of the manuscript or sent as separate files for each table. Figures should be sent as separate files in the format \*.tif or \*.jpg with 600 dpi resolution. Name of the first author and the numbers of figure or tables should present in the name of the files.

Conflict of interest. Since 2011 ‘Nephrology and Dialysis’ requires the authors to declare their conflicts of interest (if present) and to state any

- 1) financial interests or arrangements with a company whose product was used in a study or is referred to in the manuscript;
- 2) financial interests of arrangement with a competing company;
- 3) direct payment to the author(s) from any source for the purpose of writing the manuscript;
- 4) any other financial connections, direct or indirect, or other situations that might raise the question of bias in the work reported or the conclusions, implications, or opinions stated – including pertinent commercial or other sources of funding for the individual author(s) or for the associated department(s) or organization(s), personal relationships, or direct academic competition.

Names of the authors involved into conflicts of interest should be specified.

The Editorial board follows the standards of transparency and ethics in scholarly publishing formulated in the declarations by the Association of Science Editors and Publishers (<http://www.naukaran.com/avtoram/etika/>) and the Committee on Publication Ethics (COPE, <https://publicationethics.org/resources/guidelines>).



Российское Диализное Общество аффилировано к ISN более 10 лет.

Члены РДО входят в региональную команду (RB ISN) по региону «Новые Независимые Государства и Россия». В работе ISN участвуют представители Армении, Азербайджана, Беларуси, Грузии, Казахстана, Киргизии, России, Таджикистана, Туркмении, Украины и Узбекистана.

### Состав региональной команды по ННГ&России:

#### Со-председатели

Александр Земченков (Россия)

Ирма Чохонелидзе (Грузия)

#### Члены команды

Мехман Агаев (Азербайджан)

Антон Андрусев (Россия)

Борис Бикбов (Россия)

Ольга Воробьева (Россия)

Абдузаппар Гаипов (Казахстан)

Тинатин Давитая (Грузия)

Елена Захарова (Россия)

Мира Исаева (Киргизия)

Кайрат Кабулбаев (Казахстан)

Михаил Каган (Россия)

Олег Калачик (Беларусь)

Наталья Козловская (Россия)

Николай Колесник (Украина)

Кирилл Комиссаров (Беларусь)

Галина Орлова (Россия)

Ашот Саркисян (Армения)

Наталья Степанова (Украина)

Наталья Томилина (Россия)

Светлана Фомина (Украина)

Евгений Шилов (Россия)

#### Советники

Артур Коэн (США)

Норбер Лемер (Бельгия)

Ашгар Растегар (США)

РДО организует работу ключевых программ ISN на территории Российской Федерации, наиболее эффективно работают программы CME (программа постоянного медицинского образования), EAP (программа нефрологических посольств) и SRC (программа центров-побратимов).

Даты подачи заявок в ISN на программы SRC, Fellowship и Clinical Research – с 1 января по 1 мая и с 1 мая по 1 октября каждого текущего года.

Даты подачи заявок на CME и EAP – в течение всего года, но не позже чем за 3 месяца до предстоящего мероприятия.

Подать заявки можно на сайте ISN по ссылке <http://www.theisn.org>.

Всемирный Конгресс Нефрологов, проводимый ISN 1 раз в два года, состоится 12-15 апреля 2019 года в Мельбурне.

Российское Диализное Общество приглашает всех членов РДО активно участвовать в программах ISN. Если вам нужна помощь по вопросам оформления заявок на участие в программах ISN, обращайтесь по адресу [rosdialysis@mail.ru](mailto:rosdialysis@mail.ru) к координатору программ CME и EAP Захаровой Е.В.

#### Программы ISN:

- CME
- EAP
- SRC
- Fellowship
- Clinical Research

Председатель РДО  
А.М. Андрусев



Save the date  
March 8, 2018

Kidney Disease  
& Women

You can find us on



World Kidney Day is a joint   International Federation of Kidney Foundations initiative

[www.worldkidneyday.org](http://www.worldkidneyday.org)

