

НЕФРОПРОТЕКЦИЯ НА ПОЗДНИХ СТАДИЯХ ХБП – ВОЗМОЖНО ЛИ ЭТО?

ЗЕМЧЕНКОВ А.Ю.,
ГОРОДСКОЙ НЕФРОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

XII НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ РДО для
ПРИВОЛЖСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА
«Актуальные вопросы нефрологии
и заместительной почечной терапии»
14-15 апреля 2023

Доклад Замченко А.Ю.

XII научно-практическая конференция РДО
для Приволжского Федерального Округа
14-15 апреля 2023 г. Ульяновск



Доклад Замченко А.Ю.

XII научно-практическая конференция РДО
для Приволжского Федерального Округа
14-15 апреля 2023 г. Ульяновск

Доклад Земченкова А.Ю.

физическая
активность

контроль
веса

отказ от
курения

контроль
АД

нефропротекция

↓ белка

блокада
РААС

↓Na+



«Земную жизнь пройдя до половины, я очутился в сумрачном лесу» ... **поздних стадий ХБП**



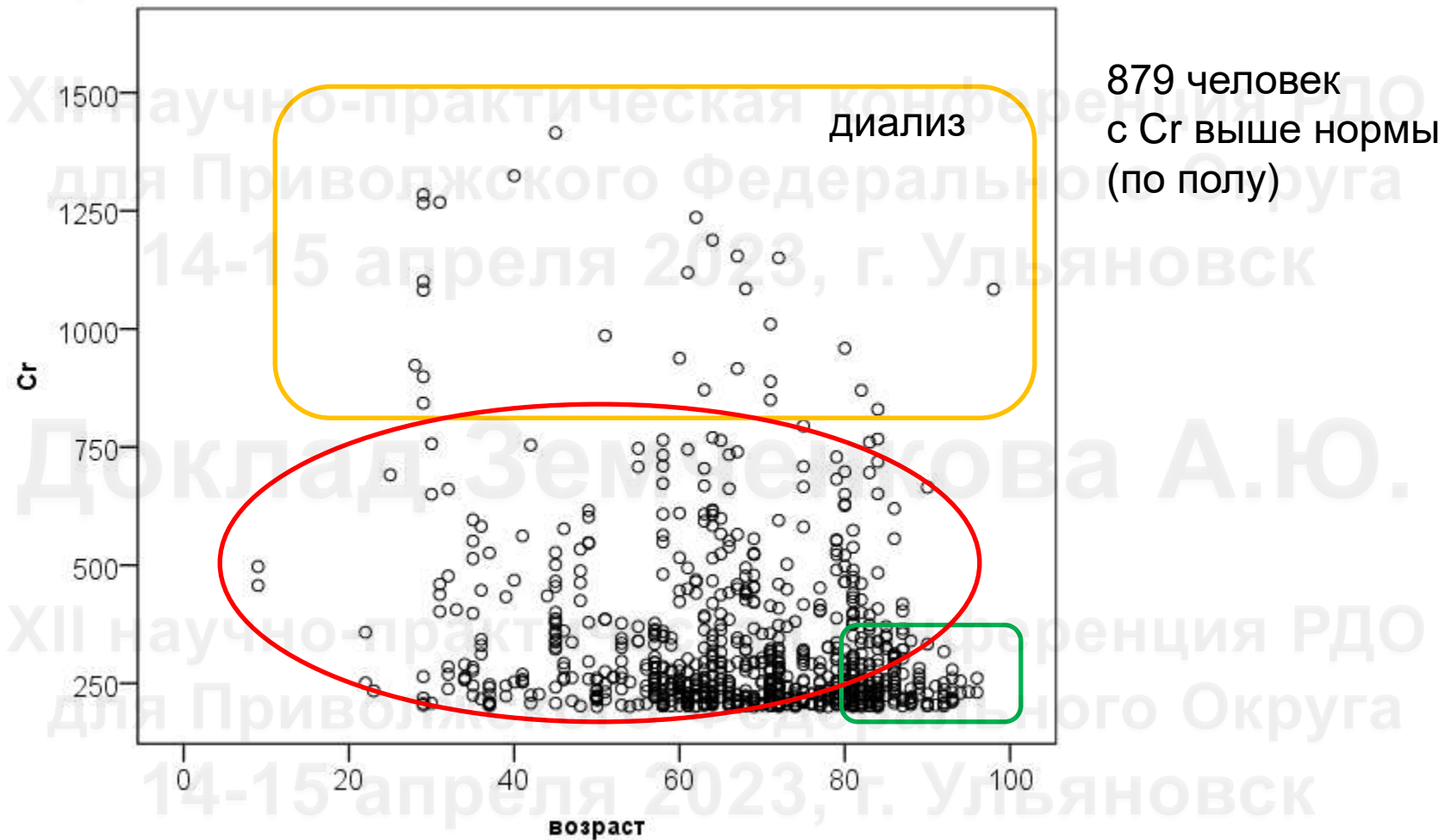
Иллюстрация Гюстава Доре

Садовская Д.С., Вишневский К.А., Конакова И.Н., Бакулина Н.В.
Темпы прогрессирования хронической болезни почек на поздних стадиях и динамика параметров уремического синдрома. Нефрология. 2022;26(4):50-65.
<https://doi.org/10.36485/1561-6274-2022-26-4-50-65>

к статье:

Результаты амбулаторного лабораторного контроля

Доклад Земченкова А.Ю.



(крупная СПб лаборатория в окружении дворцов, 2018)

Доклад Зе

XII научно-практическая конференция РДО
для Приволжского Федерального Округа
14-15 апреля 2023, г. Ульяновск



Киностудия «Союзмультфильм», 1979

**«А БАБА-ЯГА (ООН)
– ПРОТИВ»**

14-15 апреля 2023, г. Ульяновск

Where we are?

Доклад Земченкова А.Ю.

из переписки СПб Терфонда с МЗ РФ

XII научно-практическая конференция РДО

From: Роман Константинов [mailto:egisz@rt-eu.ru]

Sent: Monday, October 01, 2018 4:14 PM

Subject: [#235278]: Ведение подсистемы регистра больных нефрологическими заболеваниями

Уважаемый пользователь!

По Вашему обращению сообщаем следующее:

Подсистема ведения регистра больных нефрологическими заболеваниями выведена из эксплуатации, сведения в нее вносить не нужно.

Для получения более подробной информации, рекомендуем обратиться в Департамент цифрового развития и информационных технологий (di@rosminzdrav.ru).

Благодарим за обращение.

14-15 апреля 2023 г. Ульяновск

Единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ).

Тел.: 8 800 500 74 78

E-mail: egisz@rt-eu.ru

rnz.rosminzdrav.ru/index.php?&rnd=507697

ООН: хронические неинфекционные заболевания

Доклад Земченкова А.Ю.

К хроническим неинфекционным заболеваниям (ХНИЗ), являющимся **основной причиной инвалидности и преждевременной смертности** населения, согласно рекомендации ООН (2010) относятся:

- болезни системы кровообращения (БСК),
- злокачественные новообразования (ЗНО),
- сахарный диабет (СД),
- хронические болезни легких.

Доклад Земченкова А.Ю.

XII научно-практическая конференция РДО
для Приволжского Федерального Округа
14-15 апреля 2023, г. Ульяновск

Неопределенность в методах оценки прогрессирования ХБП (систематический обзор с мета-анализом, 2018)



+5

- концентрация белка в моче (1)
- отношение белок/креатинин в моче (3)
- скорость экскреции белка (4)
- скорость экскреции альбумина (7)
- отношение альбумин/креатинин в моче (18)

Norris KC et al. Albuminuria, serum creatinine, and estimated glomerular filtration rate as predictors of cardio-renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and kidney disease: a **systematic literature review**. BMC Nephrol. 2018;19(1):36. doi: 10.1186/s12882-018-0821-9.

Оценка прогрессирования ХБП и эффективности нефропротективных вмешательств

Твердые исходы

- удвоение креатинина (=снижение СКФ на 57%)
- достижение потребности в ЗПТ
- «почечная» смерть
- ≈летальный исход
- ≈развитие «больших» сердечно-сосудистых событий



Суррогатные исходы

- ? снижение СКФ на 30% или 40% или 57% за 2 года
- ?? темп снижения¹ расчётной или измеренной² СКФ
- изменения в альбуминурии (ранние стадии)

(1) Hirst JA et al. Change in glomerular filtration rate over time in the Oxford Renal Cohort Study: observational study. Br J Gen Pract. 2022;72(717):e261-e268. doi: 10.3399/BJGP.2021.0477.

(2) Stämmler F et al. Estimating Glomerular Filtration Rate from Serum Myo-Inositol, Valine, Creatinine and Cystatin C. Diagnostics (Basel). 2021;11(12):2291. doi: 10.3390/diagnostics11122291.

Change in Albuminuria and GFR as End Points for Clinical Trials in Early Stages of CKD:

A Scientific Workshop Sponsored by
the National Kidney Foundation
in Collaboration With
the US Food and Drug Administration
and European Medicines Agency

NKF-ISN + FDA + EMA

снижение $\text{Alb/Cr}_{\text{мочи}}$ на 30% или
 pСКФ на 0,5–1,0 мл/мин/1,73м²/год
связано с снижением риска
клинических исходов на 30%

Коэффициенты корреляции с клиническими исходами:

0,47 (95%ДИ 0.02-0.96) для ранних изменений коэффициента $\text{Alb/Cr}_{\text{мочи}}$

и

0,72 (95%ДИ 0.05-0.99) при $\text{Alb/Cr}_{\text{мочи}} >30\text{мг/г}$;

0,97 (95%ДИ 0.78-1.00) для общего наклона pСКФ за 3 года

и

0,96 (95ДИ, 0.63-1.00) для хронической фазы наклона

(то есть, при исключении первых трех месяцев наблюдения, где могут происходить острые изменения pСКФ)

Свидетельства в отношении рСКФ как суррогатного исхода

Когорты (наблюдательные исследования)

медиана темпа снижения СКФ (за 2 года)	-0,68 мл/мин/1,73м ² /год при рСКФ < 60 мл/мин/1,73м ² ; -2,07 мл/мин/1,73м ² /год при рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73м ²
относительный риск развития ХБП5	ОР 0,71 (СКФ < 60 мл/мин/1,73м ²) и 0,70(СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73м ²) в расчете на \searrow наклона рСКФ на 0,75 мл/мин/1,73м²/год (оценивается в течение 2 лет с поправкой на погрешность измерения)
абсолютный риск развития ХБП5	\searrow абсолютного риска на 1,6% через 5 лет (с 8,3% до 6,7%) при \searrow темпа снижения рСКФ на 0,75 мл/мин/1,73м²/год (при темпах снижения рСКФ в -5 мл/мин/1,73м ² /год в контрольной группе и исходной рСКФ = 75 мл/мин/1,73м ²)

Клинические испытания

Сравнение средних значений (95%ДИ) наклона рСКФ в группах лечения и контроля	Общий наклон за 3 года: -2,94 (от -3,45 до -2,43) мл/мин/1,73м ² /год в группе лечения vs. -3,49 (от -4,04 до -2,93) мл/мин/1,73м ² /год в контрольной группе Хронический наклон: -3,03 (от -3,49 до -2,57) мл/мин/1,73м ² /год в группе лечения vs. -3,55 (от -4,07 до -3,02) мл/мин/1,73м ² /год в контрольной группе
\searrow наклона кривой СКФ в лечебной группе	Общий наклон за 3 года, \searrow на 0,45 (0,19-0,72) мл/мин/1,73м ² /год; Хронический наклон, \searrow на 0,53 (0,32-0,74) мл/мин/1,73м ² /год
Регрессия лечебного эффекта вмешательства на клинические исходы vs. эффекта на темп снижения рСКФ	3-летний общий наклон статистически значим; (Константа в регрессии \approx 0) $R^2 = 0,97$ (95%ДИ, 0,78-1,00); \searrow темпа снижения рСКФ на 0,75 мл/мин/1,73м ² /год соответствует \searrow относительного риска клинических исходов на 27% (95%ДИ 20-34%); близкое соотношение – для хронического наклона рСКФ ($R^2=0,96$ (95%ДИ 0,63-1,00)

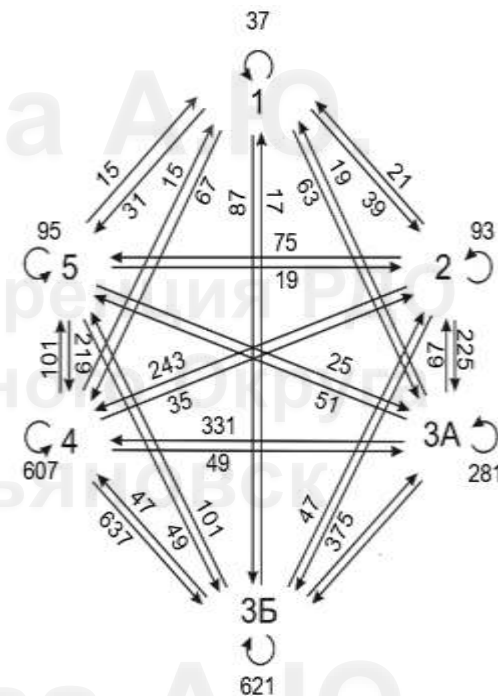
Свидетельства в отношении изменений альбуминурии как суррогатного исхода

Когорты (наблюдательные исследования)	
изменение альбуминурии (за 2 года)	кратность увеличения медианы ОАК или ОБК 1,12 (ИР, 0,61-2,17)
относительный риск развития ХБП5	ОР 0,83 (0.74-0.94) и с коррекцией на ошибки измерений 0,78 (0.66-0.95) за 2 года. Близкие значения – для ОБК
абсолютный риск развития ХБП5	↘ абсолютного риска на 1-2% через 10 лет для 30% ↘ ОАК (при исходной ОАК >300 мг/г и СКФ = 60 мл/мин/1,73м ² (с≈5% до 4%))
Клинические испытания	
Сравнение изменений в ОАК в лечебной и контрольной группах	Снижение геометрической средней ОАК на 34% (27%-40%) в группе лечения vs. 16% (8%-24%) в контрольной группе
лечебный эффект	большее снижение геометрической средней ОАК на 22% (18%-26%)
Регрессия лечебного эффекта вмешательства на клинические исходы vs. эффекта на снижение альбуминурии	регрессия статистически значима; (Константа в регрессии ≈ 0) R ² = 0,47 (95%ДИ, 0,02-0,96); ↘ ОАК на 30% соответствует ↘ относительного риска клинических исходов на 27% (95%ДИ 5-45%); связь сильнее при ОАК>30 мг/г: R ² = 0,72 (95%ДИ 0,05-0,99)

Динамика ХБП (по стадиям)

N=5 644

		стадия ХБП на 5 визите						Всего
		1	2	3А	3Б	4	5	
стадия ХБП на первом визите	1	37	49	63	87	67	31	334
	2	21	93	225	375	243	75	1032
	3А	19	67	281	491	331	51	1240
	3Б	17	47	179	621	637	101	1602
	4	15	35	49	207	607	219	1132
	5	15	19	25	49	101	95	304
	Всего	124	310	822	1830	1986	572	5644



30,7% на пятом визите - на той же стадии ХБП,

15,3% - переход на предыдущие стадии

54,0% - на следующие стадии ХБП.

- среди «стабильных» пациентов 6,2% в промежутке пребывали на иных стадиях ХБП, в том числе, и не соседних.
- 15,1% начали и закончили наблюдение на ХБП 1-2 стадиях, демонстрируя снижение функции до ХБП 3 и ниже на промежуточных этапах.

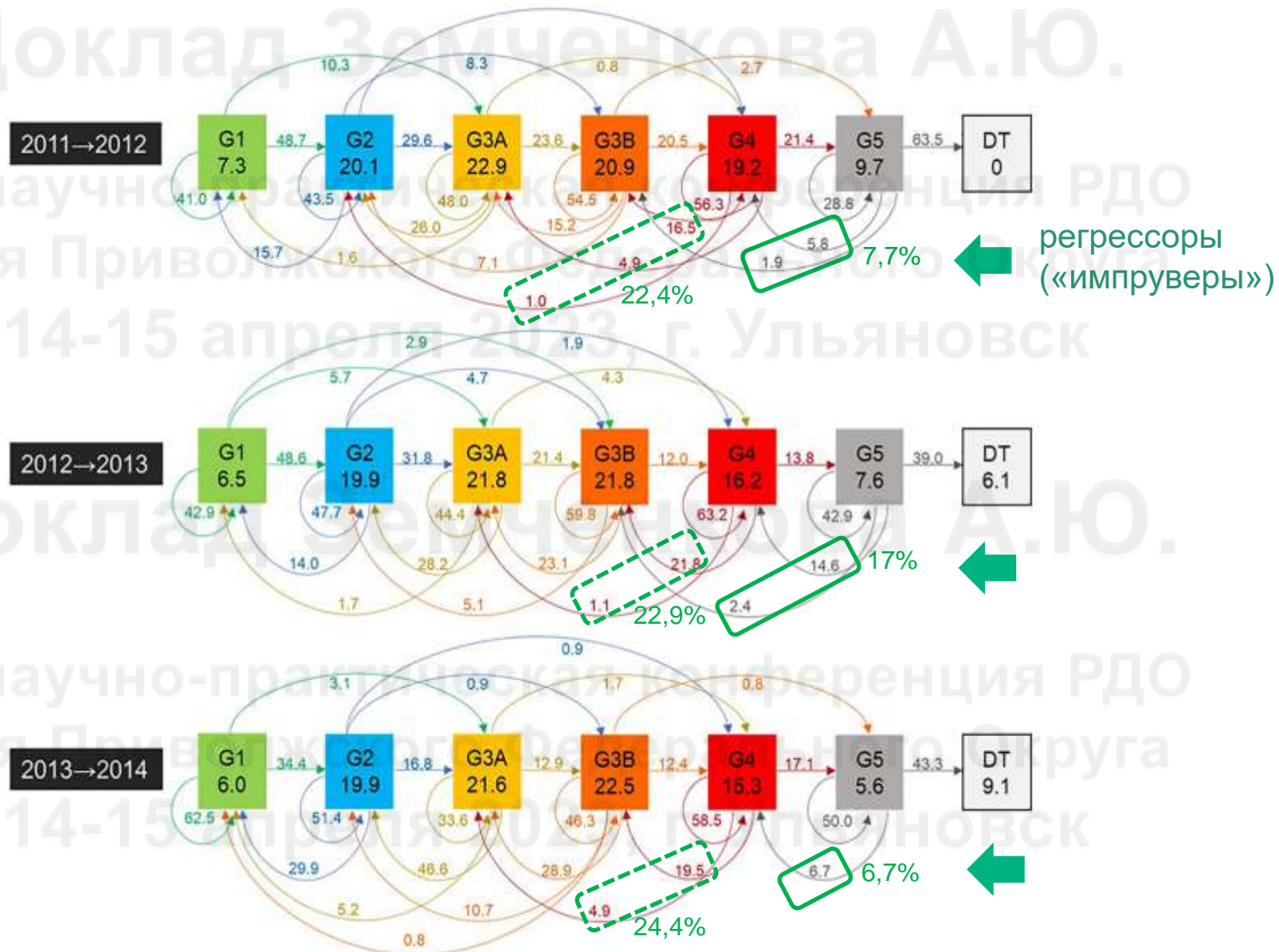
14-15 апреля 2023, г. Ульяновск

Садовская Д.С., Вишневский К.А., Конакова И.Н., Бакулина Н.В.

Темпы прогрессирования хронической болезни почек на поздних стадиях и динамика параметров уремического синдрома. Нефрология. 2022;26(4):50-65.

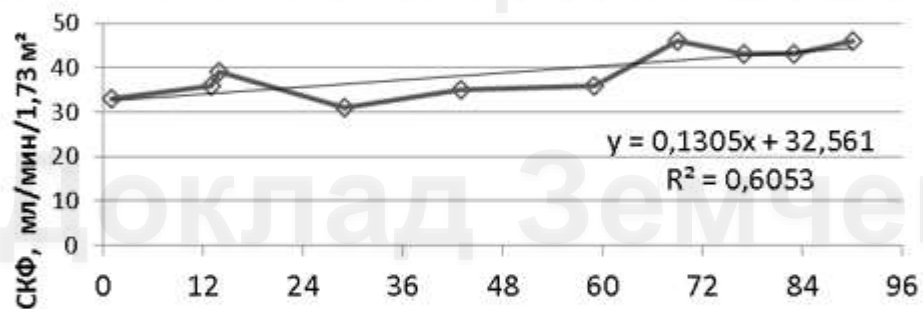
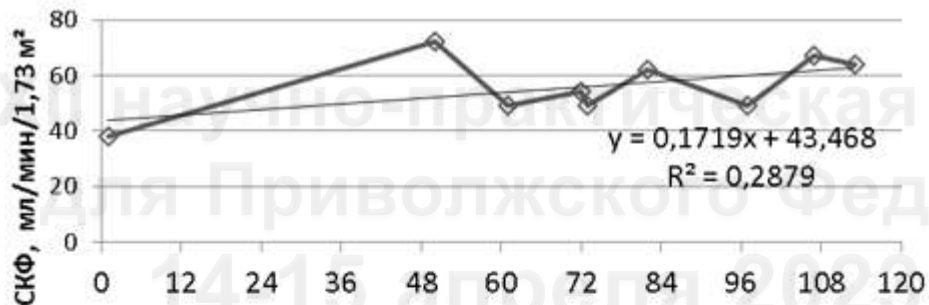
<https://doi.org/10.36485/1561-6274-2022-26-4-50-65>

Переходы между стадиями ХБП (Бразилия)



Moraes Júnior CS et al. Multidisciplinary treatment for patients with chronic kidney disease in pre-dialysis minimizes costs: a four-year retrospective cohort analysis. J Bras Nefrol. 2021;43(3):330-339. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2020-0226.

Пациенты со стабильным ростом СКФ («регрессоры» или «импруверы»)

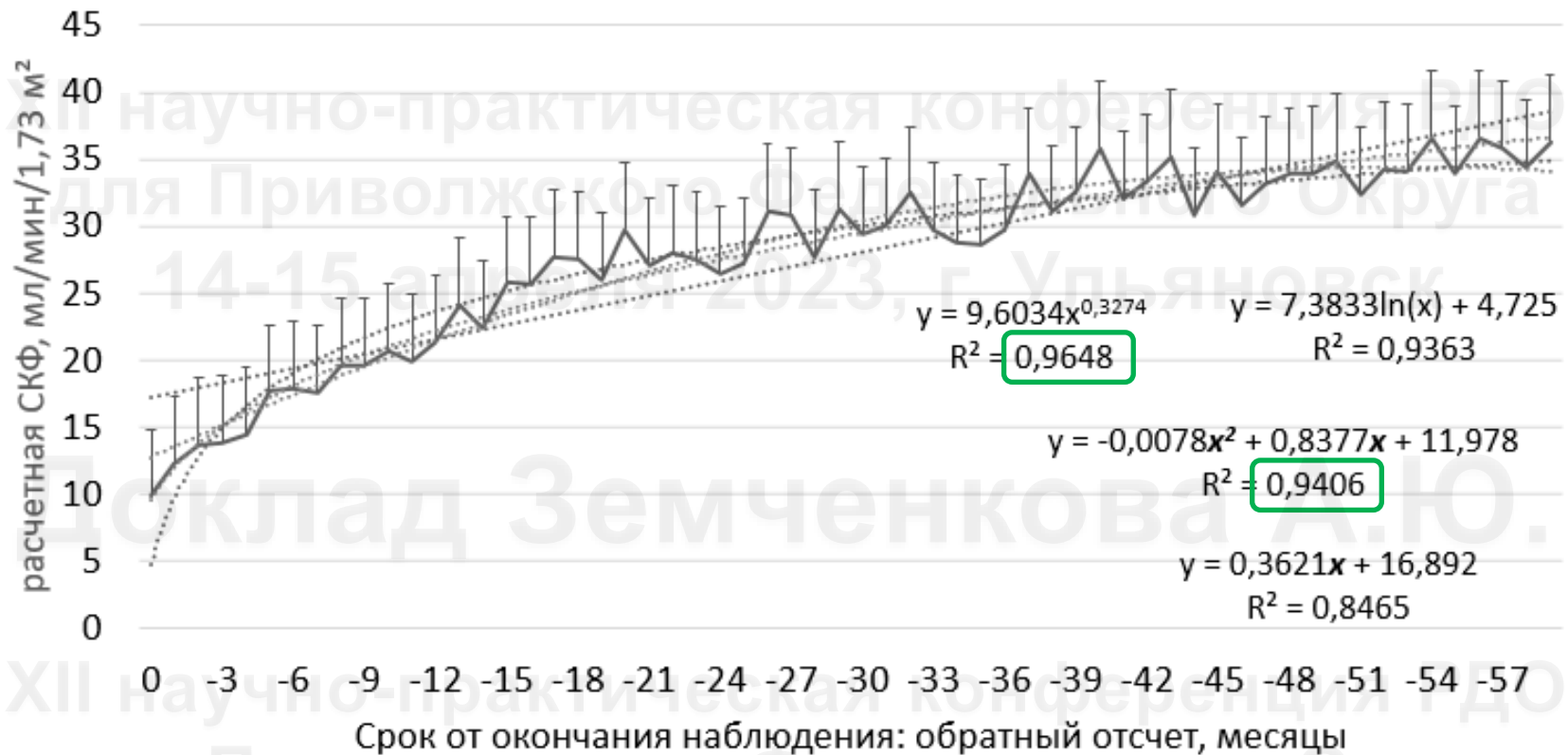


Садовская Д.С., Вишневский К.А., Конакова И.Н., Бакулина Н.В.

Темпы прогрессирования хронической болезни почек на поздних стадиях и динамика параметров уремического синдрома. Нефрология. 2022;26(4):50-65.

<https://doi.org/10.36485/1561-6274-2022-26-4-50-65>

Динамика рСКФ в группе регулярного наблюдения (N=540)



Нелинейность траекторий рСКФ при нефропатиях

Доклад Земченкова А.Ю.

диабет

не диабет

Нелинейность:

низкая

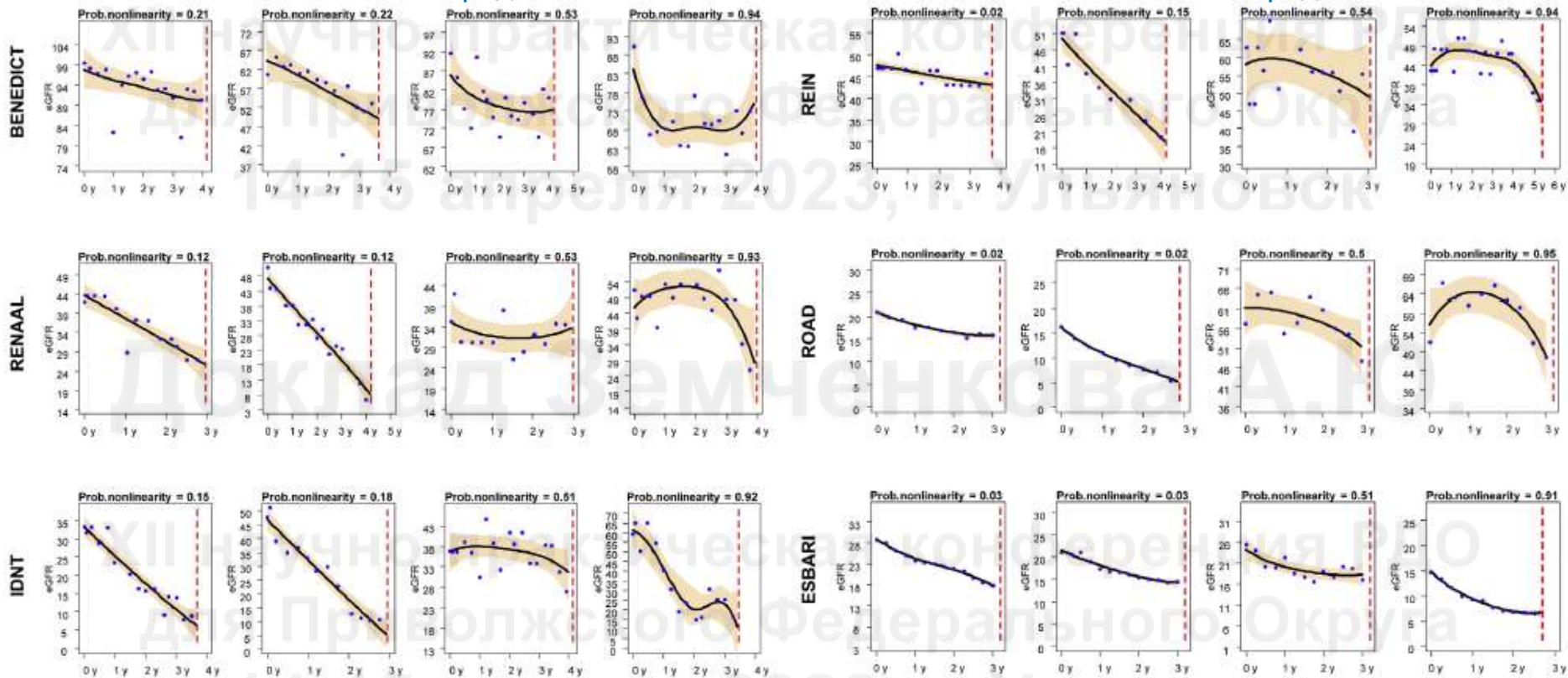
средняя

высокая

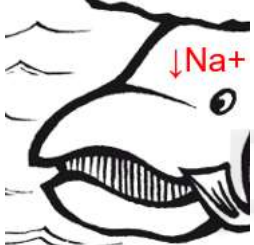
низкая

средняя

высокая



более высокая исходная рСКФ, мужской пол, диабетический статус, более крутой наклон рСКФ и гипотензивные средства, не относящиеся к РААС, - независимо связаны с большей вероятностью нелинейной траектории рСКФ.



Ограничение соли

(комби-почечный исход:
удвоение Cr, - 50% СКФ, ТПН)

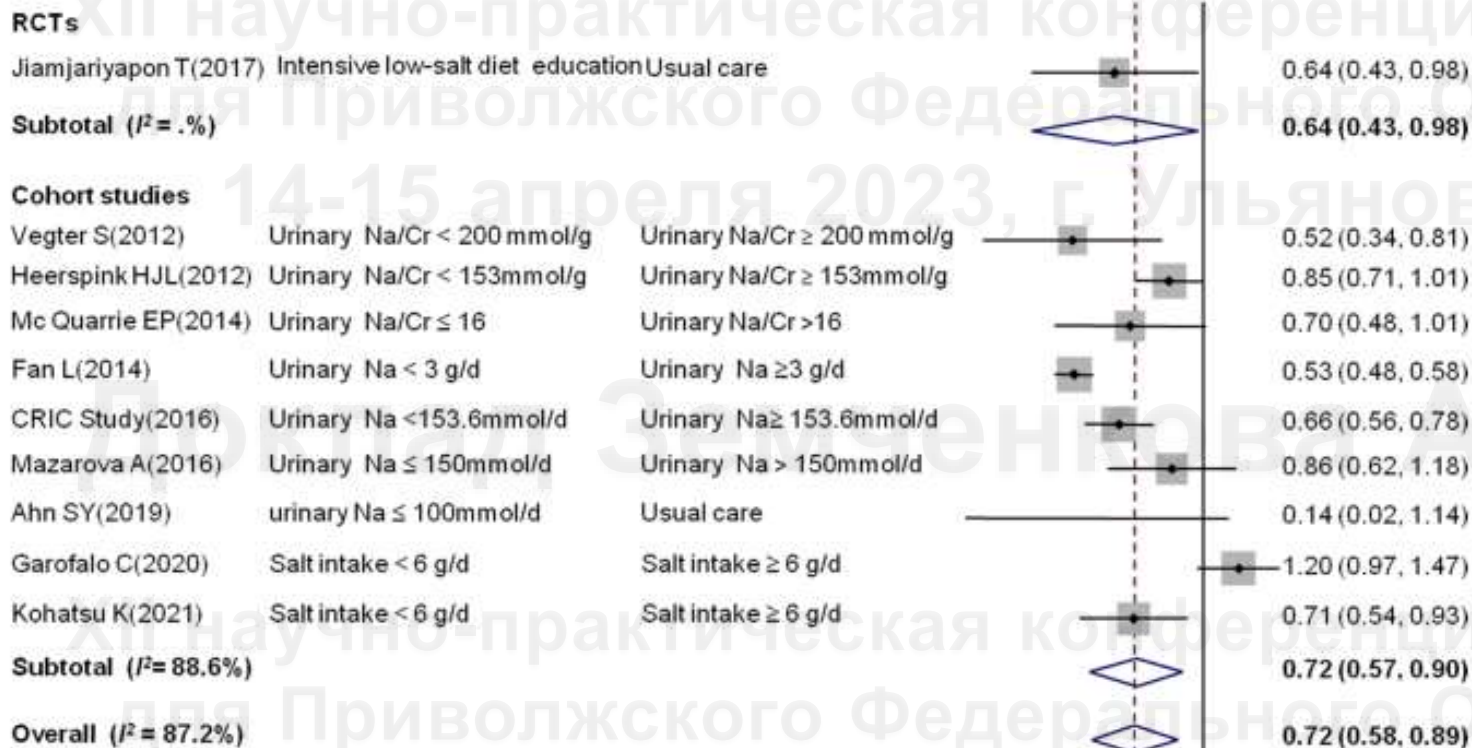
13 РКИ

19 когортных

Срок (Q1÷Q3) 3÷21 мес

Возраст 56 лет

СКФ 47 мл/мин/1,73м²

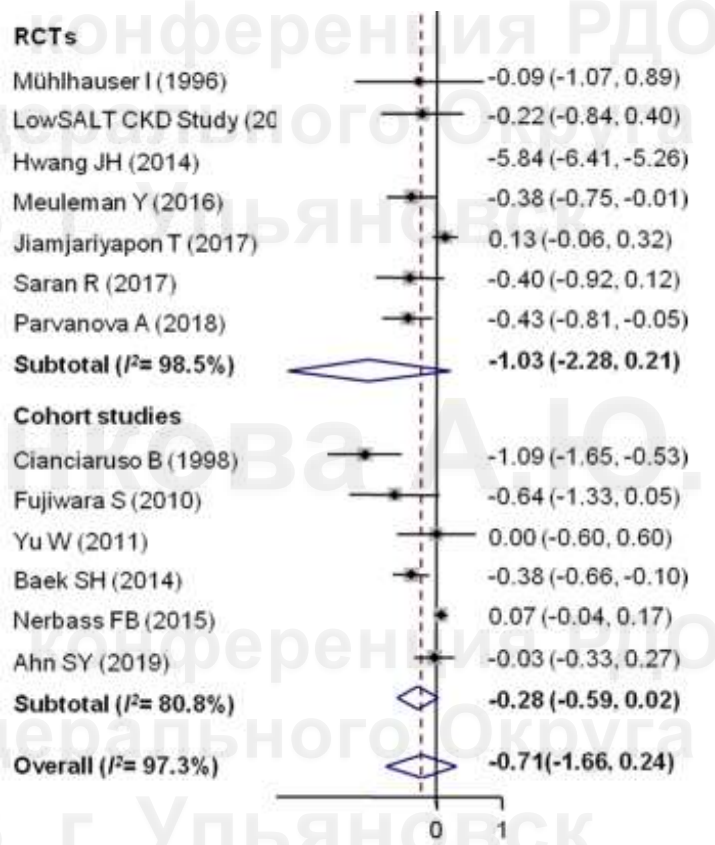
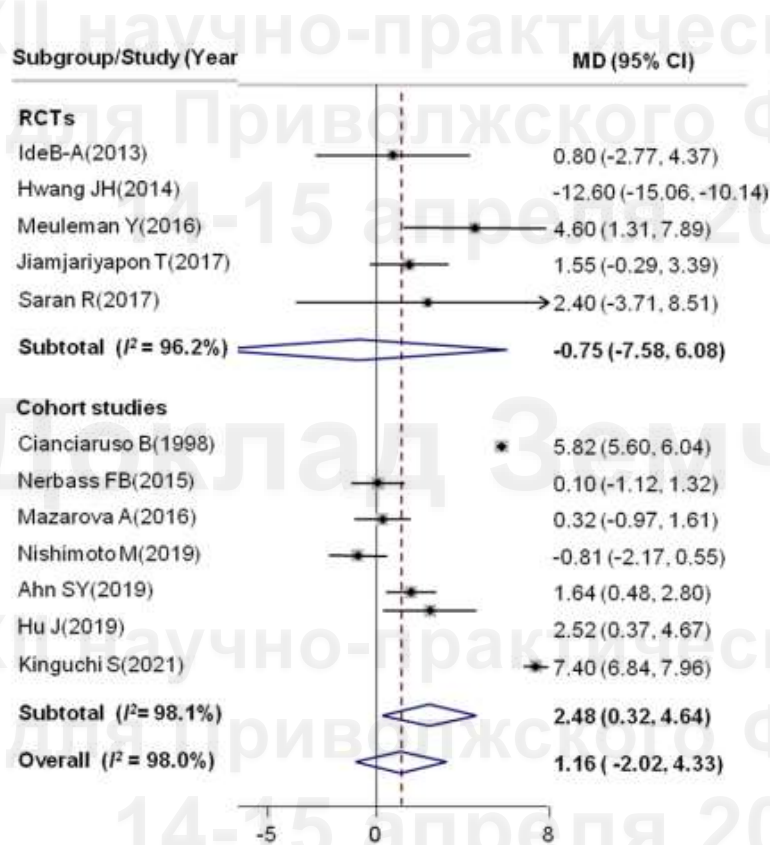


Ограничение соли **лучше** | **хуже**

Ограничение соли

(различие в динамике СКФ)

различие в динамике протеинурии)



Ограничение соли **хуже** | **лучше**

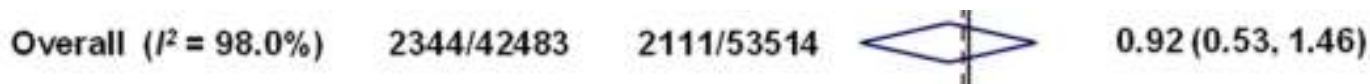
Ограничение соли **лучше** | **хуже**

Ограничение соли

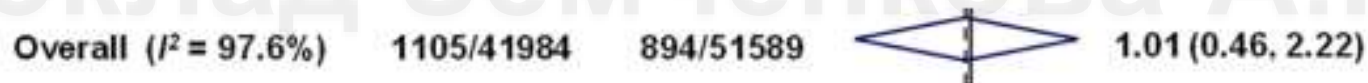
13 РКИ
19 когортных
Срок (Q1÷Q3) 3÷21 мес
Возраст 56 лет
СКФ 47 мл/мин/1,73м²

XII научно-практическая конференция РДО
для Приволжского Федерального Округа
14-15 апреля 2023, г. Ульяновск

различие в общей летальности



различие в развитии сердечно-сосудистых событий



XII научно-практическая конференция РДО
для Приволжского Федерального Округа
14-15 апреля 2023, г. Ульяновск

Ограничение соли: **все равно**

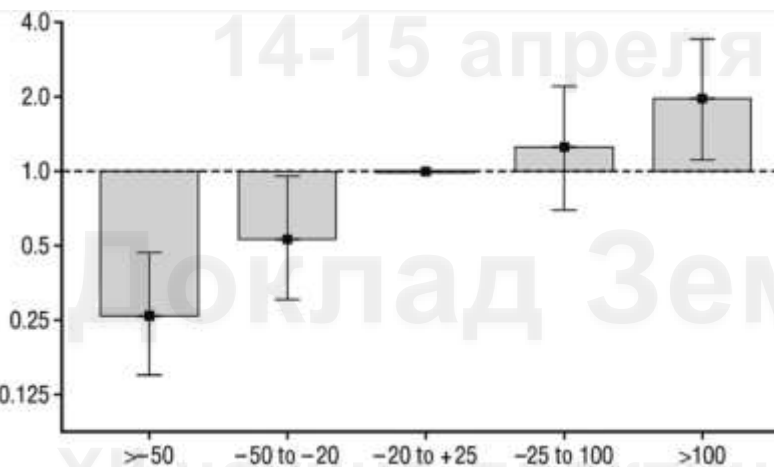


Блокада РААС

иАПФ, БРА:

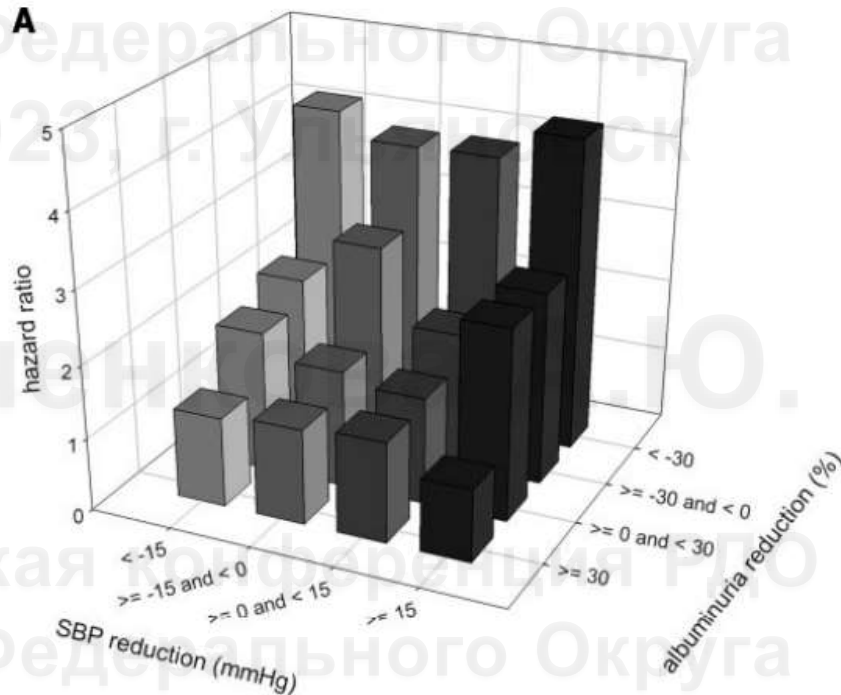
результаты получены при высокой протеинурии и зависят от эффекта на протеинурию

Отн. риск развития ТХПН



Динамика протеинурии через 6 мес в %

A



Lea J et al: The relationship between magnitude of proteinuria reduction and risk of ESRD: Results of the **African American Study of Kidney Disease and hypertension**. Arch Intern Med 165 :947 –953,2005

Eijkelkamp WB, ... **Brenner BM** et al. Albuminuria is a target for renoprotective therapy independent from blood pressure in patients with type 2 diabetic nephropathy: post hoc analysis from the Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) trial. J Am Soc Nephrol. 2007 May;18(5):1540-6. doi: 10.1681/ASN.2006050445.

Блокада РААС

иАПФ, БРА

(алискирен – ?)



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

Мета-анализ 2019:

... в отличие от результатов использования **липид-снижающей терапии** или **контроля гликемии**

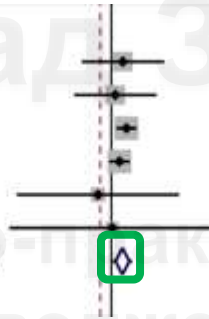
CKD stages 3/4 only
ASUCA 279 24
GISSI-HFa 948 36
GISSI-HFb 95 36
SHARPb 2565 58
MEGA 2978 64
Subtotal (I-squared = 88.3%, p = 0.000)
with estimated predictive interval



1.04 (0.98, 1.10)
0.99 (0.97, 1.01)
1.05 (0.99, 1.12)
1.11 (1.08, 1.15)
1.01 (1.00, 1.02)
1.04 (1.00, 1.08)
(0.91, 1.18)

1,04 (1,00-1,08)

CKD stages 3/4 only
CANVASb 112 29
CANVASa 384 29
EMPA-REG L 182 36
EMPA-REG H 193 36
TECOSa 465 36
TECOSb 102 36
Subtotal (I-squared = 0.0%, p = 0.924)
with estimated predictive interval



1.06 (0.86, 1.31)
1.02 (0.82, 1.26)
1.08 (1.03, 1.14)
1.04 (0.99, 1.10)
0.93 (0.61, 1.42)
1.00 (0.59, 1.71)
1.06 (1.02, 1.10)
(1.01, 1.11)

1,06 (1,02-1,10)

Taylor K et al. Effects of antihypertensives, lipid-modifying drugs, glycaemic control drugs and sodium bicarbonate on the progression of stages 3 and 4 chronic kidney disease in adults: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019 Sep 20;9(9):e030596. doi: 10.1136/bmjopen-2019-030596.

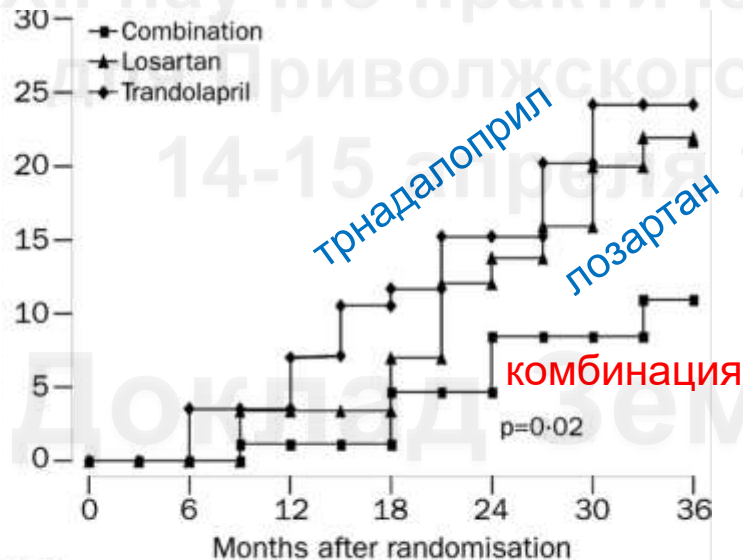
Двойная блокада РААС

Доклад Земченкова А.Ю.

XII научно-практическая конференция РДО

14-15 апреля 2023, г. Ульяновск

Доля пациентов, достигших конечной точки: удвоение креатинина или ТХПН



Number at risk	0	6	12	18	24	30	36
Losartan	89	88	84	79	65	59	47
Trandolapril	86	85	83	75	72	63	58
Combination	88	87	86	83	76	73	67

PubMed®

Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial

Advanced Create alert Create RSS

Found 1 result for an alternative search. Your search for Combination treatment of a... retrieved no results.

Save Email

Retracted article
See the [retraction notice](#)

Clinical Trial > Lancet. 2003 Jan 11;361(9352):117-24. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12229-5.

Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial

Naoyuki Nakao¹, Ashio Yoshimura, Hiroyuki Morita, Masyuki Takada, Tsuguo Kayano, Terukuni Ideura

Affiliations + expand

PMID: 12531578 DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12229-5

Nakao N et al. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): A randomised controlled trial. Lancet 361 :117 –124,2003

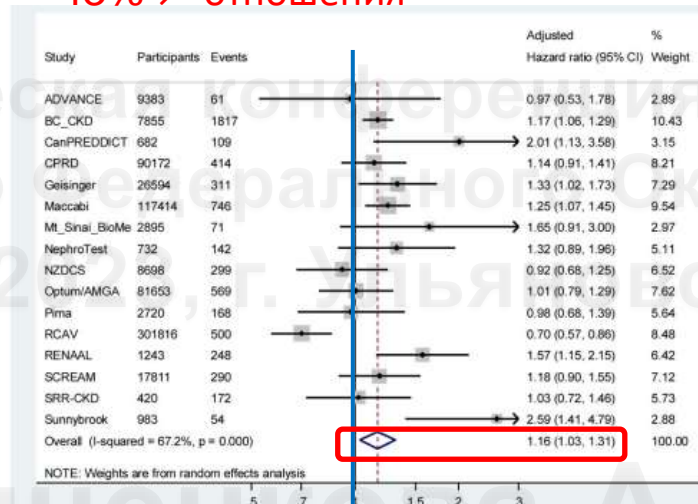
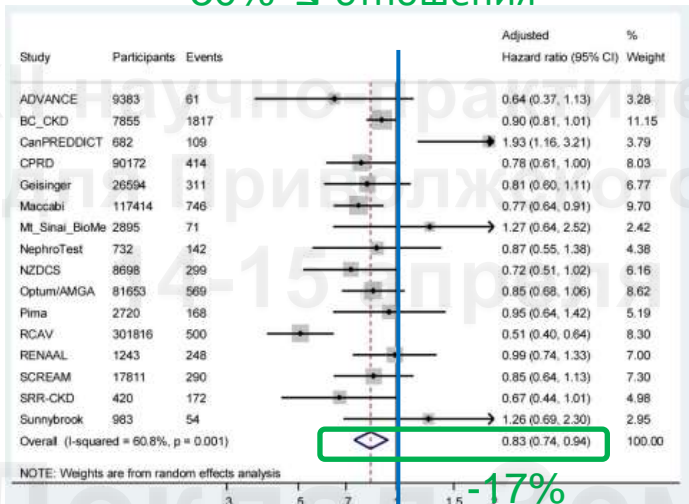
2023, г. Ульяновск

Риски развития ХБП5 в зависимости от динамики альбуминурии (отдельные исследования в мета-анализе)

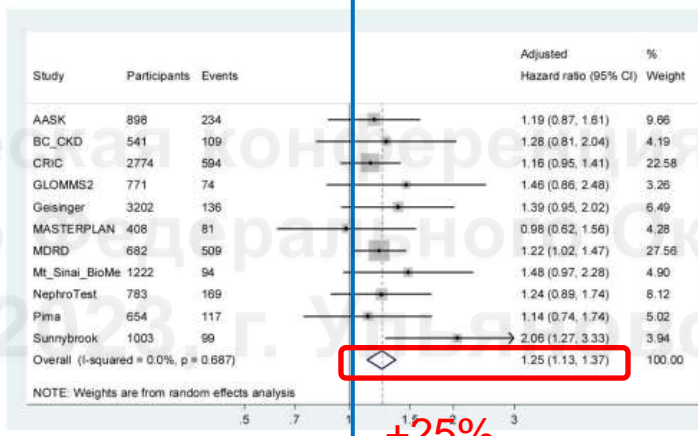
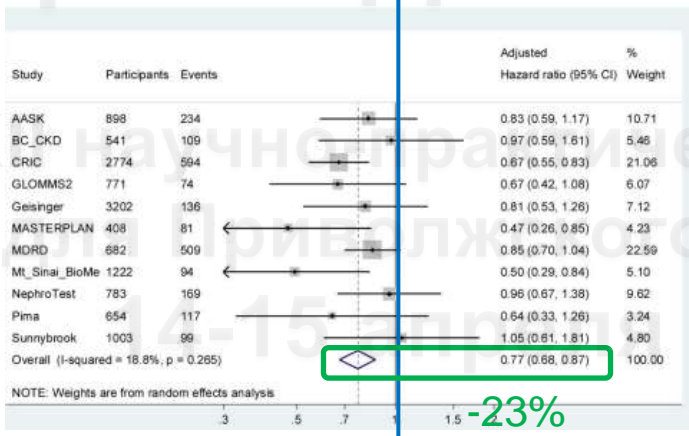
30% ↓ отношения

43% ↑ отношения

Аlb/Cr в моче



белок/Сr в моче

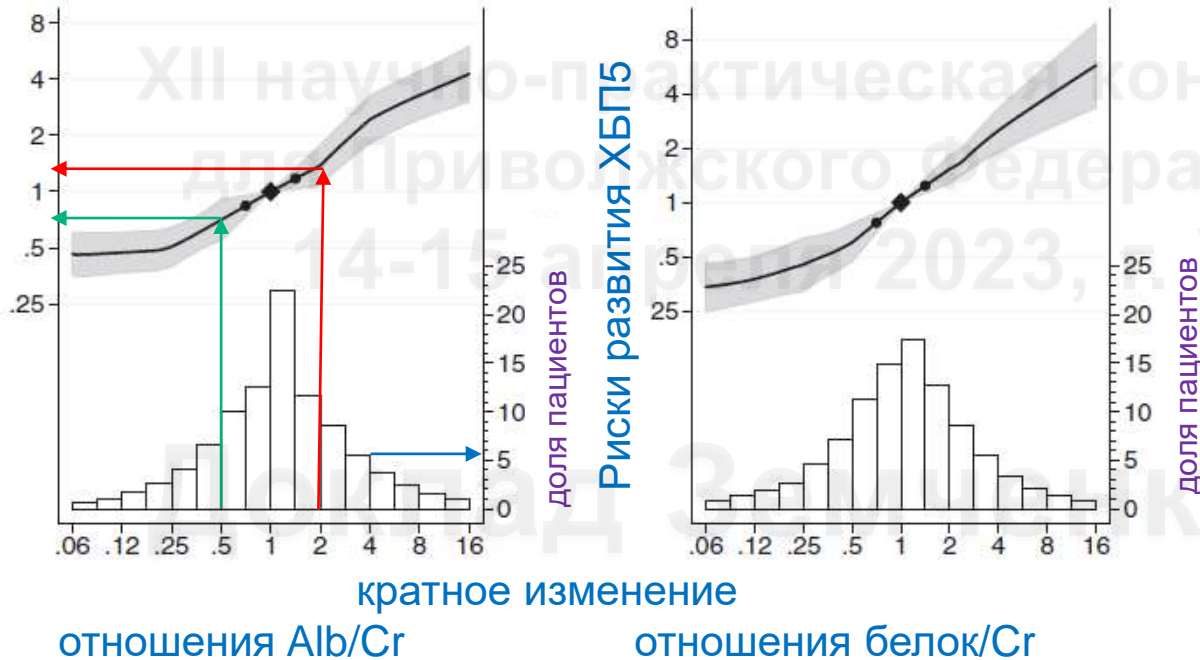


Coresh J, ... *Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium and Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*. Change in albuminuria and subsequent risk of end-stage kidney disease: an **individual participant-level consortium meta-analysis of observational studies**. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(2):115-127. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30313-9.

Риски развития ХБП5 в зависимости от динамики альбуминурии

Доклад Земченкова А.Ю.

XII научно-практическая конференция РДО
 для Приволжского Федерального округа
 14-15 апреля 2023, г. Ульяновск



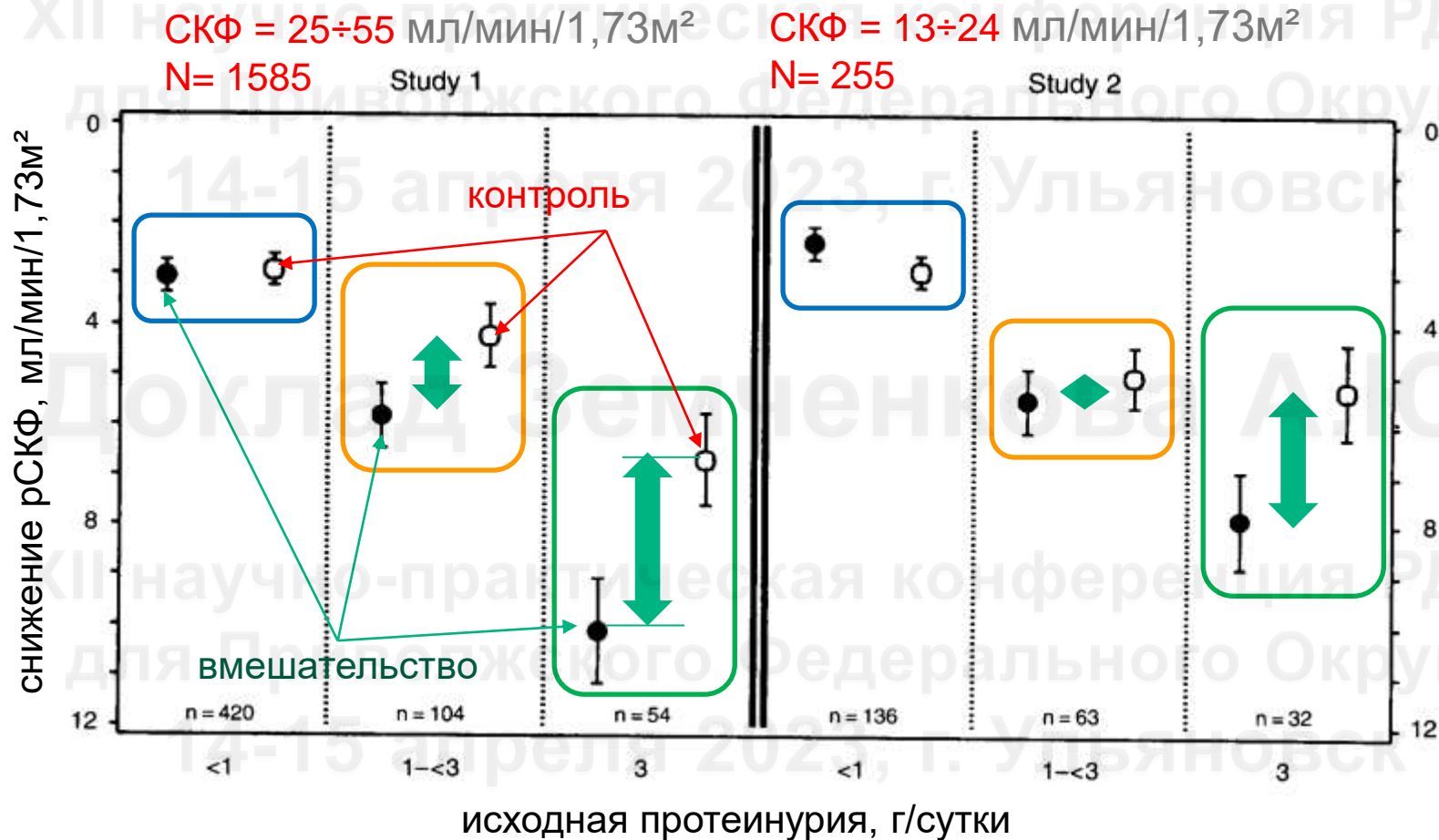
Риски развития ХБП5 при снижении отношений Alb/Cr и белок/Cr в моче на 30% за 1,2 или 3 года

-17-26%	Empirical*
ACR	
1-year	0.82 (0.74-0.91)
2-year	0.83 (0.74-0.94)
3-year	0.80 (0.71-0.90)
PCR	
1-year	0.86 (0.76-0.97)
2-year	0.77 (0.68-0.87)
3-year	0.74 (0.61-0.89)

28 когорт в СКД-РС,
 675 904 человек
 7461 – случаев развития ХБП5

Coresh J, ... *Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium and Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*. Change in albuminuria and subsequent risk of end-stage kidney disease: an **individual participant-level consortium meta-analysis of observational studies**. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(2):115-127. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30313-9.

Эффект исходной протеинурии на результативность нефропротекции снижением потребления белка и интенсивным контролем АД



При ожирении блокада РААС может повышать риски возникновения / прогрессирования ХБП



риски достижения первичной композитной точки

	число пациентов	Marginal structural model	
		HR (95% CI)	p value
все пациенты			
Overall	219,701	1.02 (0.97–1.08)	0.447
+CKD	52,637	1.08 (1.00–1.17)	0.050
-CKD	167,064	1.00 (0.92–1.06)	0.729
Overall proteinuria subgroup	55,963	1.03 (0.93–1.13)	0.577
+Proteinuria and +CKD	564	0.61 (0.31–1.21)	0.158
-Proteinuria and +CKD	16,141	1.06 (0.92–1.23)	0.395
-Proteinuria and -CKD	39,258	1.00 (0.89–1.13)	0.916
вновь назначена гипотензивная терапия			
Overall	121,738	1.11 (1.03–1.20)	0.007
+CKD	29,867	1.12 (1.00–1.25)	0.052
-CKD	91,871	1.12 (1.01–1.24)	0.027
Overall proteinuria subgroup	30,753	1.12 (0.97–1.29)	0.125
+Proteinuria and +CKD	273	0.54 (0.22–1.35)	0.189
-Proteinuria and +CKD	8,754	1.15 (0.92–1.43)	0.212
-Proteinuria and -CKD	21,726	1.13 (0.94–1.35)	0.211

Рекомендации KDIGO-21 по АГ при ХБП

Is the KDIGO
<120 mm Hg
Appropriate in

Systolic Blood Pressure Target
for Chronic Kidney Disease
Routine Clinical Practice?

C.Zoccoli, past-president ERA/EDTA (2017-2020)



«Интенсивное лечение АГ важно при ХБП для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений, смертности и прогрессирования ХБП. Рекомендации KDIGO по АГ при ХБП подчеркивает важность стандартизированного измерения и строгого контроля АД. Это полезный документ, который поможет улучшить лечение артериальной гипертензии при ХБП во всем мире.

Однако рекомендация KDIGO о целевом уровне систАД <120 мм рт. ст. является спорной. Она основана на слабых доказательствах, полученных в основном в результате одного РКИ и анализа его подгрупп по ХБП.

Кроме того, цель, рекомендованная KDIGO, не применима к большинству людей с ХБП. Стандартизированные измерения АД сложно проводить вне специализированных клиник, и этот целевой показатель (систолического АД <120 ммHg нельзя экстраполировать на обычные измерения АД в клинике.

При применении к рутинному измерению АД эта цель подвергнет мультиморбидных и слабых пациентов с ХБП риску нежелательных явлений, включая падения и переломы.

Более того, она будет недостижима у большинства пациентов с ХБП. Рекомендованный KDIGO целевой уровень АД, выделяется среди всех основных современных международных рекомендаций по АГ и, вероятно, поставит клиницистов в тупик.

Мы считаем, что рекомендуемое KDIGO целевое систолическое АД <120 ммHg при ХБП не подходит большинству пациентов с ХБП и может даже нанести вред пациентам, получающим лечение в обычной клинической практике».

Dasgupta I, Zoccoli C. **Is the KDIGO Systolic Blood Pressure Target <120 mm Hg for Chronic Kidney Disease Appropriate in Routine Clinical Practice?**

Hypertension. 2022;79(1):4-11. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18434.

Оценки рисков интенсивного контроля АД в SPRINT

ИСХОДЫ	сАД ≤ 120 ммHg		сАД < 140 ммHg		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	событий (%)	% в год	событий (%)	% в год		
всего пациентов	(N=4678)		(N=4683)			
первичная конечная точка	243 (5.2)	1.65	319 (6.8)	2.19	0.75 (0.64–0.89)	<0.001
вторичные исходы						
ОИМ	97 (2.1)	0.65	116 (2.5)	0.78	0.83 (0.64–1.09)	0.19
ОКС	40 (0.9)	0.27	40 (0.9)	0.27	1.00 (0.64–1.55)	0.99
Инсульт	62 (1.3)	0.41	70 (1.5)	0.47	0.89 (0.63–1.25)	0.50
ХСН	62 (1.3)	0.41	100 (2.1)	0.67	0.62 (0.45–0.84)	0.002
смерть от СС причины	37 (0.8)	0.25	65 (1.4)	0.43	0.57 (0.38–0.85)	0.005
смерть от любой причины	155 (3.3)	1.03	210 (4.5)	1.40	0.73 (0.60–0.90)	0.003
перв. точка или смерть	332 (7.1)	2.25	423 (9.0)	2.90	0.78 (0.67–0.90)	<0.001
пациентов с ХБП	(N=1330)		(N=1316)			
	компаративный почечный исход, 50% снижение рСКФ, потребность в диализе, появление альбуминурии					>0,3
пациентов без ХБП	(N=3332)		(N=3345)			
>30% снижения рСКФ до < 60 мл/мин	127 (3.8)	1.21	37 (1.1)	0.35	3.49 (2.44–5.10)	<0.001
появление альбуминурии	110/1769 (6.2)	2.00	135/1831 (7.4)	2.41	0.81 (0.63–1.04)	0.10

Блокада РААС: риски гиперкалиемии

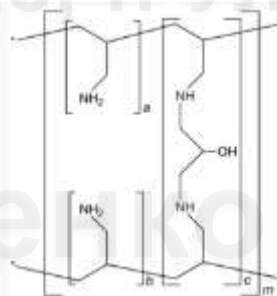
в общей популяции – терапия иАПФ, БРА и антагонистами альдостерона может вызывать гиперкалиемию, но значительно реже, чем на фоне ХБП.

Einhorn LM. The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. Arch. Intern. Med. 2009, 169, 1156–1162.

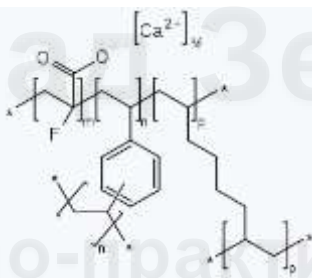
При ХБП – может стать реальной проблемой у значительной части пациентов

Одно из решений – калиевые сорбенты

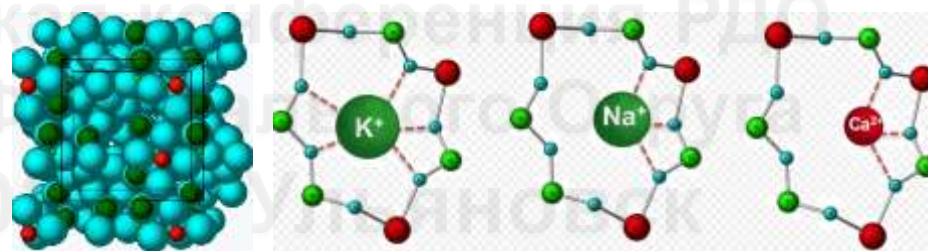
- давно известный - полистерен сульфонат (Калимейт)



- **патиромер** (Veltassa)
- 40 тыс.руб/мес



- **циркония циклосиликат** (Локелма)



новые препараты не продемонстрировали существенно лучшего эффекта

Эффект «новых» сахароснижающих препаратов на альбуминурию:

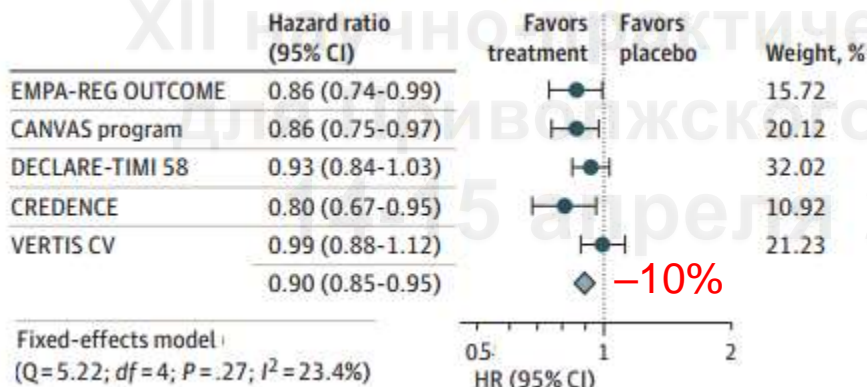
Систематический обзор и мета-анализ

16 исследований.

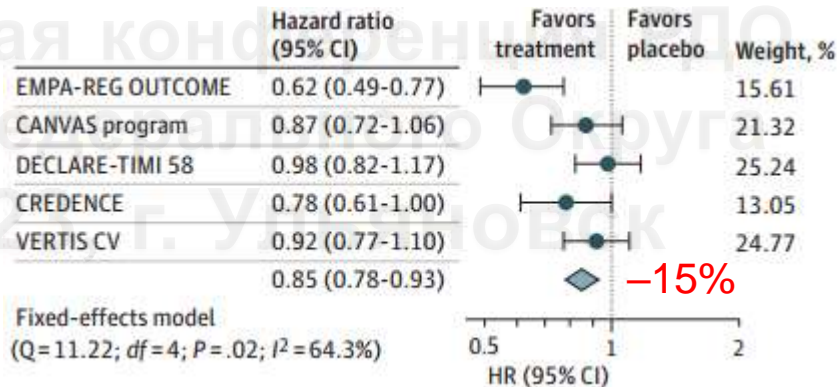
- Ингибиторы НГЛТ2:
 - ↓ ОАК на 19-22% в течение медианы наблюдения ≥ 2 лет;
 - ↓ риск возникновения альбуминурии на 16-20%
 - и прогрессирования альбуминурии на 27-48%
- АР-ГПП ↓ ОАК 17-33%
- ингибиторы ДПП-4 оказывали различное влияние на ОАК.
- Данные для АР-ГПП и ингибиторов ДПП-4 были ограничены из-за различий в определении результатов в разных исследованиях и потенциальных эффектов, специфичных для каждого класса препаратов.

Сердечно-сосудистые и почечные исходы при терапии SGLT2i в мета-анализе 2020

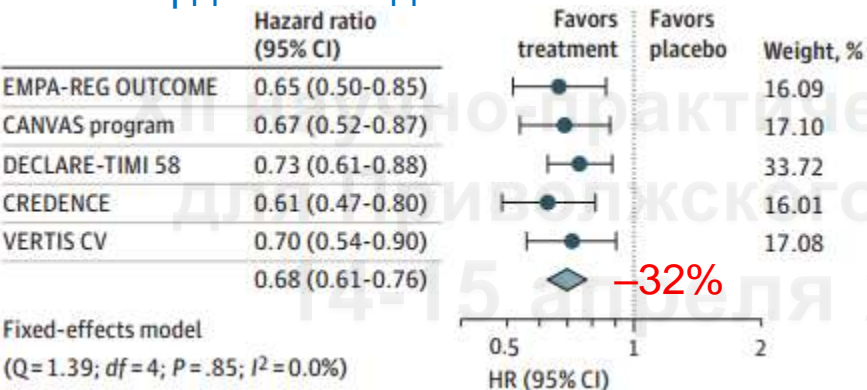
большие сердечно-сосудистые события



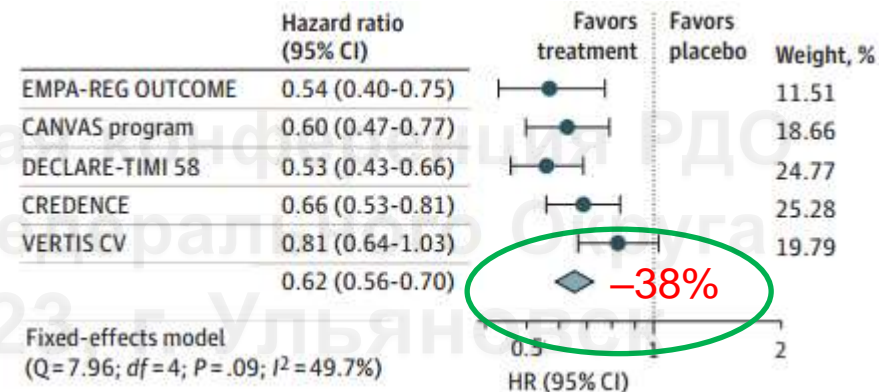
сердечно-сосудистая летальность



госпитализация из-за сердечной недостаточности

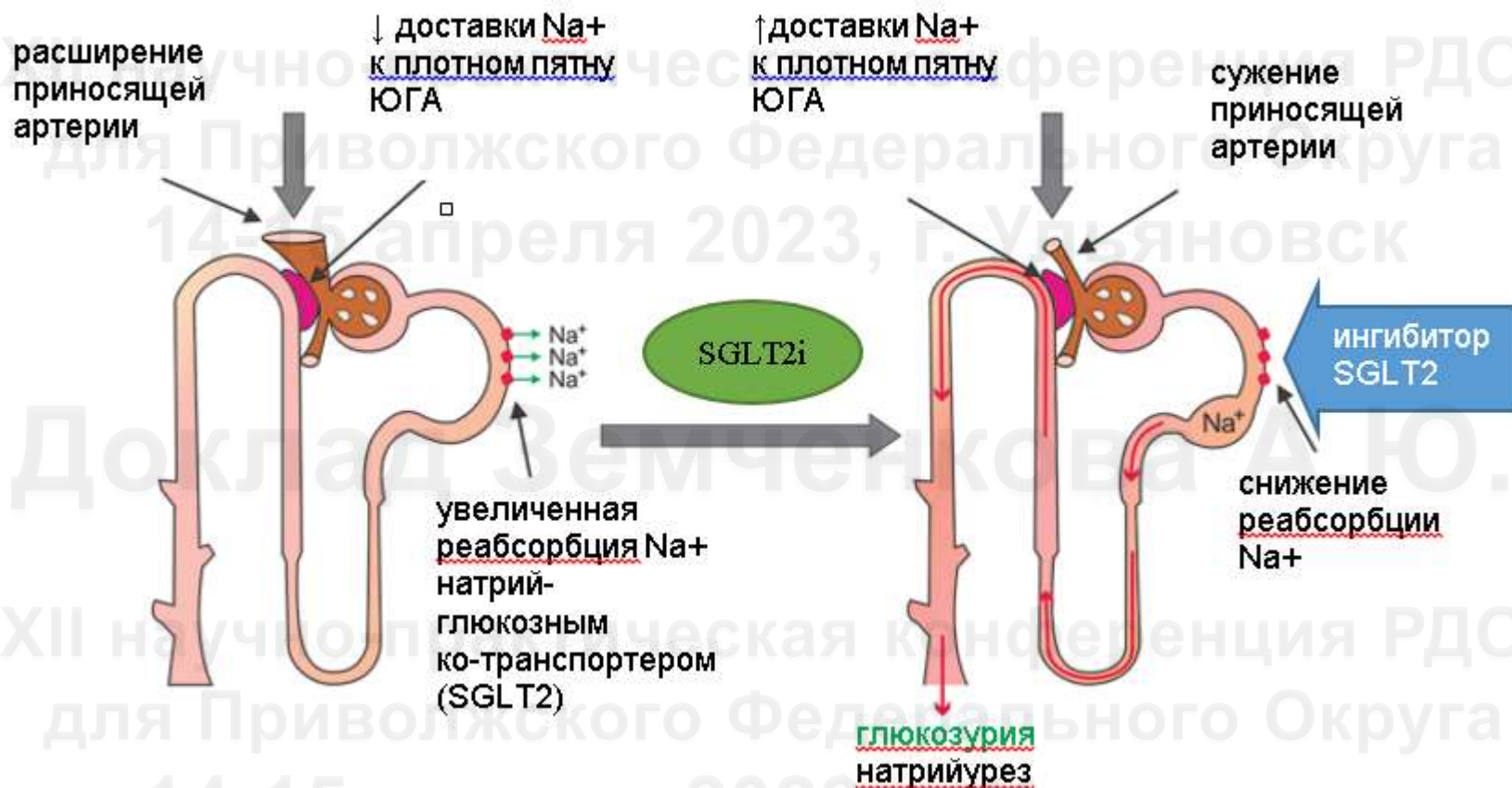


почечные исходы



Механизм действия SGLT2i

Доклад Земченкова А.Ю.



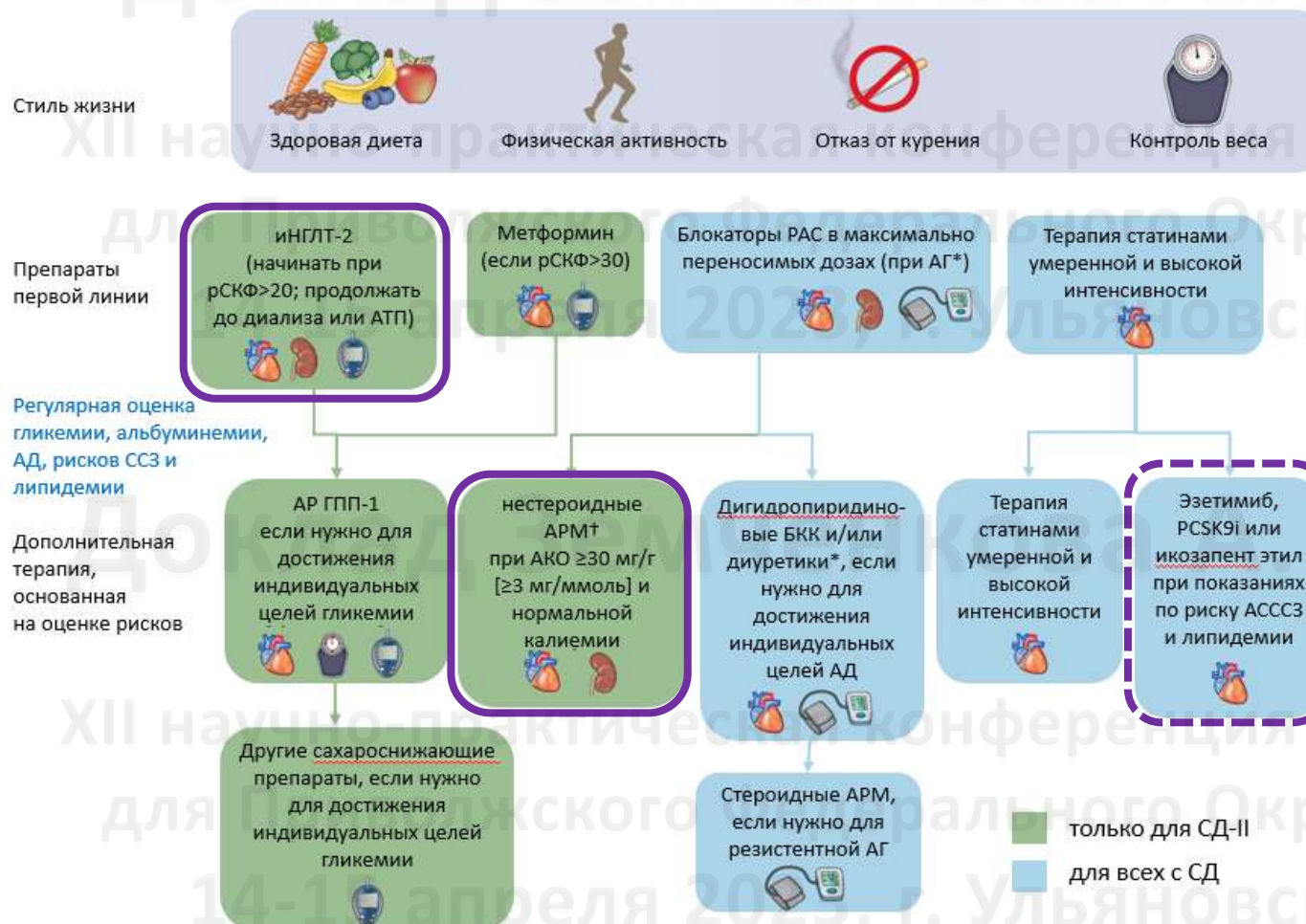
Консенсусный Отчет Американской Диабетической Ассоциации (ADA) и KDIGO, октябрь, 2022

Таблица Б. Рекомендованные дозы сахароснижающих препаратов при СКФ <45 мл/мин/1,73м²; (представленная информация извлечена в большей мере из инструкций по применению, чем из Консенсусного отчета).

	ХБП 3Б, (СКФ 30-44 мл/мин/1,73м ²)	ХБП (СКФ 15-29 мл/мин/1,73м ²)	ХБП5 (СКФ <15 мл/мин/1,73м ²)
метформин	↘ дозу до 100 мг/день		противопоказано
инсулин	назначать и титровать осторожно для предотвращения гипогликемии		
ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (иНГЛТ2)			
канаглифлозин	max 100 мг/день	начинать не рекомендуется, можно продолжать 100 мг/сут при переносимости для кардио- и нефропротекции до старта диализа	
дапаглифлозин	10 мг/день†	начинать не рекомендуется при СКФ <25 мл/мин/1,73м ² , можно продолжать при переносимости для кардио- и нефропротекции до старта диализа	
эмпаглифлозин	10 мг/день†	начинать не рекомендуется при СКФ <20 мл/мин/1,73м ² , можно продолжать при переносимости для кардио- и нефропротекции до старта диализа	
эртуглифлозин	не рекомендуется при СКФ < 45 мл/мин/1,73м ²		

ADA+KDIGO released a Consensus Report on October 3, 2022

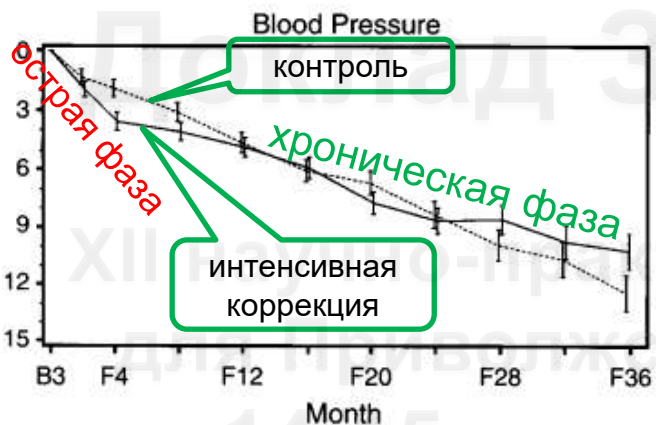
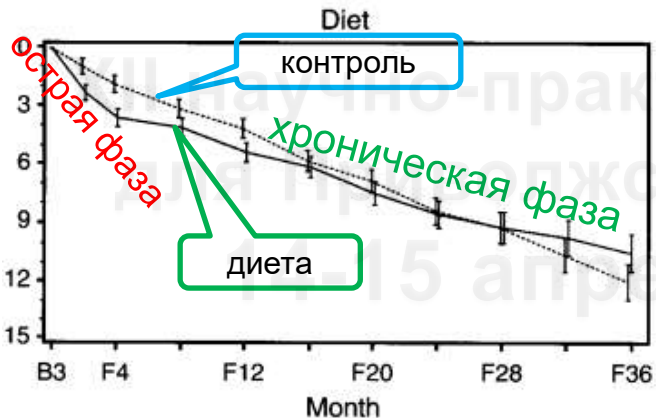
Лечебная тактика



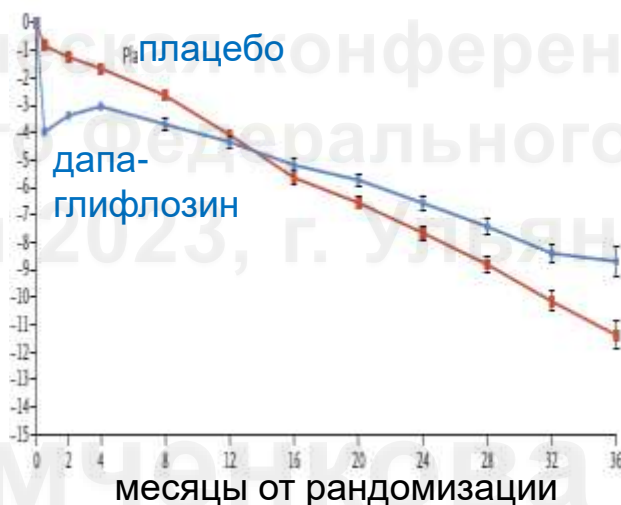
Пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9 — фермент-гидролаза, отщепляет от ферментов пептид, ингибирующий их каталитическую активность. Важна роль в гомеостазе холестерина

Острые и хронические эффекты лечебных воздействий на темпы снижения СКФ

снижение рСКФ, мл/мин/1,73м²



снижение рСКФ, мл/мин/1,73м²



Heerspink HJL, [DAPA-CKD](#) Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436-46. doi: 10.1056/NEJMoa2024816.

Первичный исход - сочетание устойчивого снижения рСКФ по меньшей мере на 50%, ХБП5 или смерти, связанной с почками или СС заболеваниями.

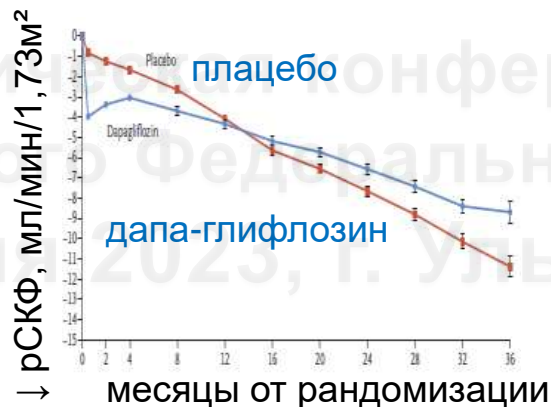
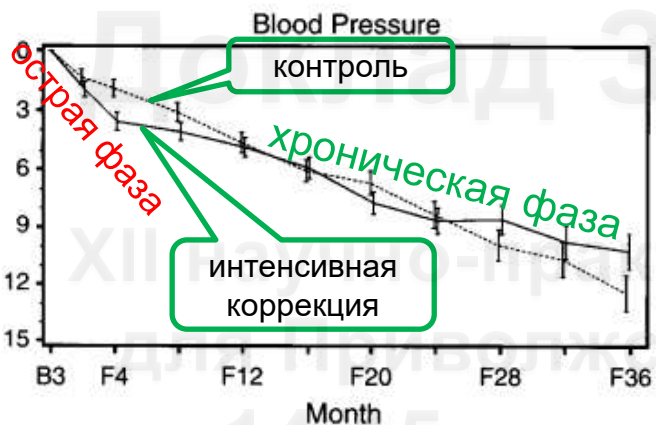
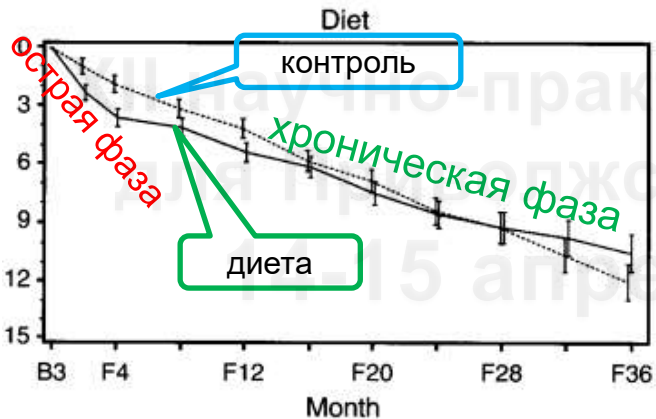
ОР = -36% 0,64, (95% ДИ 0,52-0,79) при СД
-50% 0,50, (0,35-0,72) без диабета

$R_{\text{взаимодействие}}=0,24$

Klahr S et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *Modification of Diet in Renal Disease Study* Group. *N Engl J Med.* 1994;330(13):877-84. doi: 10.1056/NEJM199403313301301.

Острые и хронические эффекты лечебных воздействий на темпы снижения СКФ

снижение рСКФ, мл/мин/1,73м²



Heerspink HJL, **DAPA-CKD** Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2020;383(15):1436-46. doi: 10.1056/NEJMoa2024816.



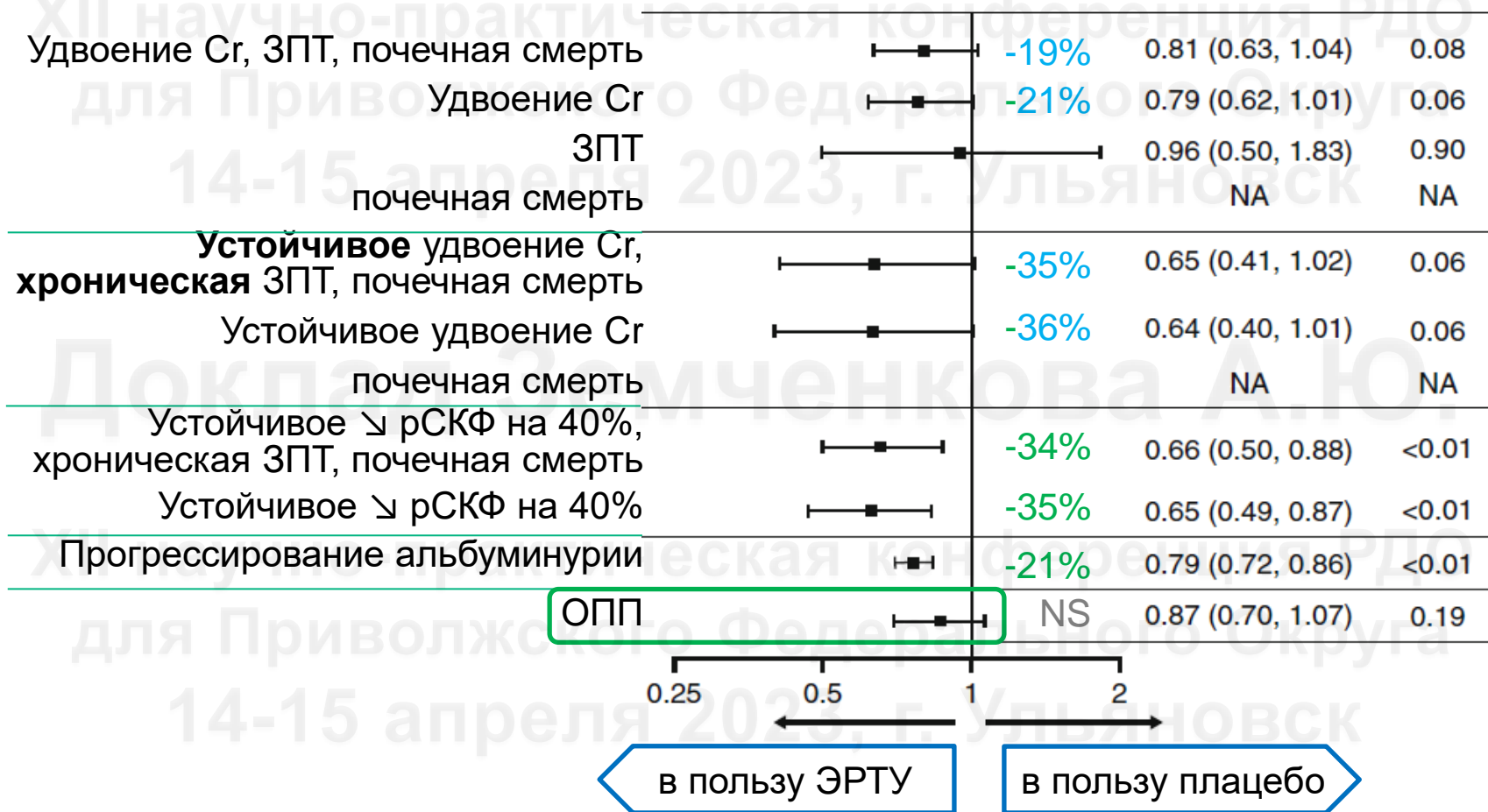
Post hoc analysis of SUSTAIN 6 and PIONEER 6 trials suggests that people with type 2 diabetes at high cardiovascular risk treated with semaglutide experience more stable kidney function compared with placebo. *Kidney Int* (2023) 103, 772–781; <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.12.028>

Klahr S et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. N Engl J Med. 1994;330(13):877-84. doi: 10.1056/NEJM199403313301301.

Почечные исходы в РКИ VERTIS CV (эртуглифлозин)

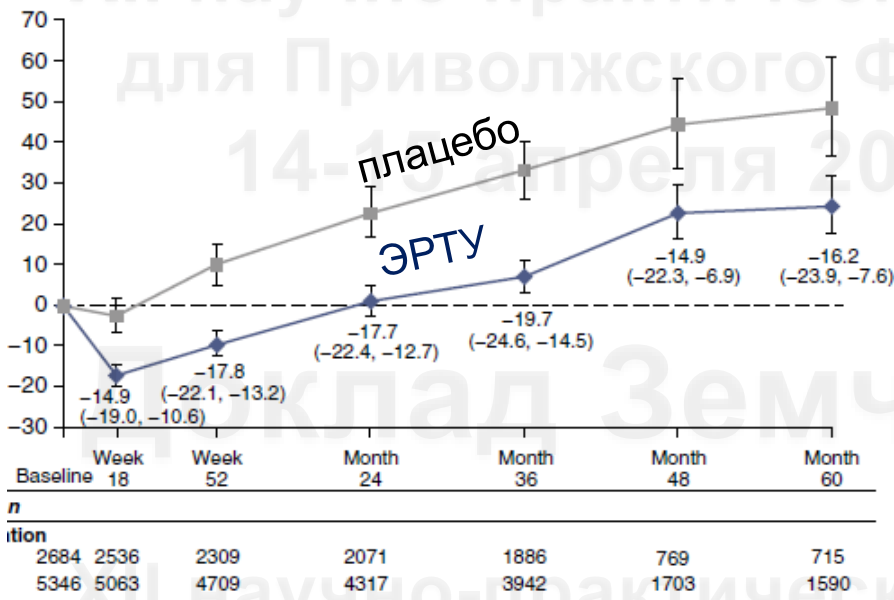
(дополнительный поисковый (exploratory) анализ)

снижение относительного риска



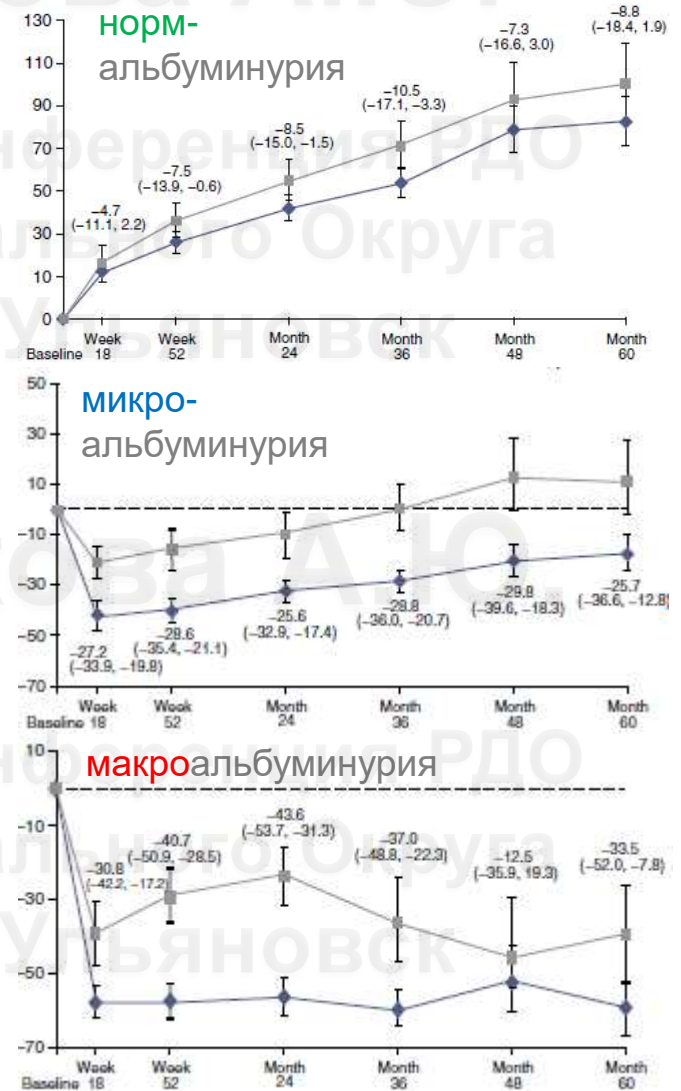
Почечные исходы в РКИ VERTIS CV (эртуглифлозин) (дополнительный поисковый (exploratory) анализ)

% снижения отношения Alb/Cr



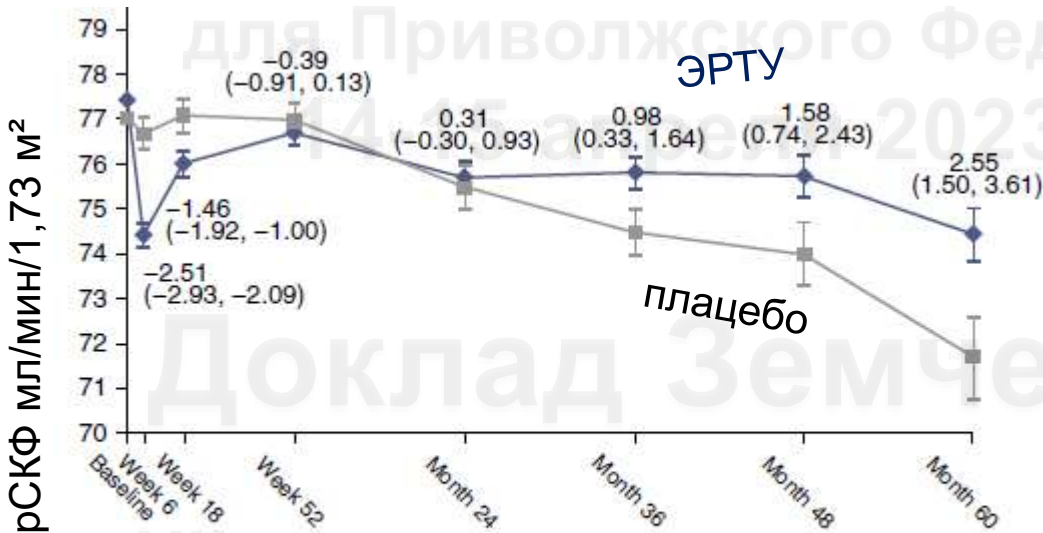
n	Week 18	Week 52	Month 24	Month 36	Month 48	Month 60
итация	2684	2536	2309	2071	1886	715
	5346	5063	4709	4317	3942	1590

% снижения отношения Alb/Cr

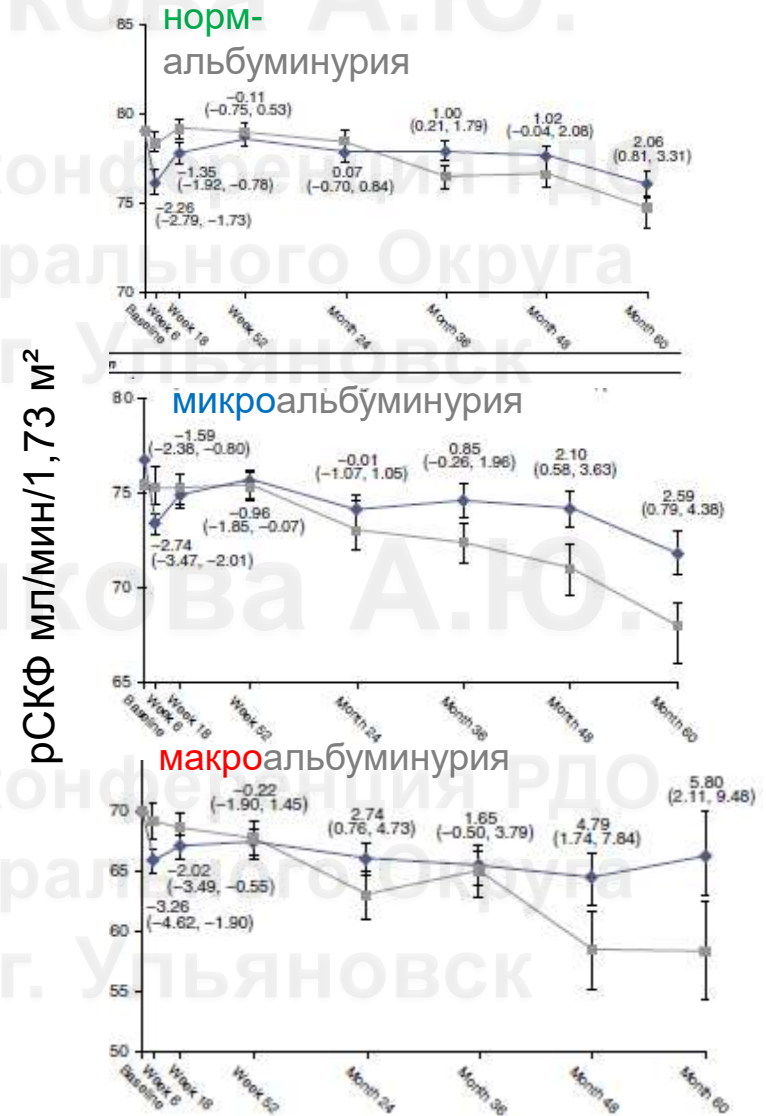


Cherney DZI, ... VERTIS CV Investigators. Effects of ertugliflozin on kidney composite outcomes, renal function and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: an analysis from the randomised VERTIS CV trial. Diabetologia. 2021;64(6):1256-1267. doi: 10.1007/s00125-021-05407-5.

Почечные исходы в РКИ VERTIS CV (эртуглифлозин) (дополнительный поисковый (exploratory) анализ)



Time Point	ERGU, n	Placebo, n
Baseline	2736	5479
Week 6	2630	5305
Week 18	2534	5081
Week 52	2326	4723
Month 24	1523	3162
Month 36	1509	3179
Month 48	791	1746
Month 60	477	1053



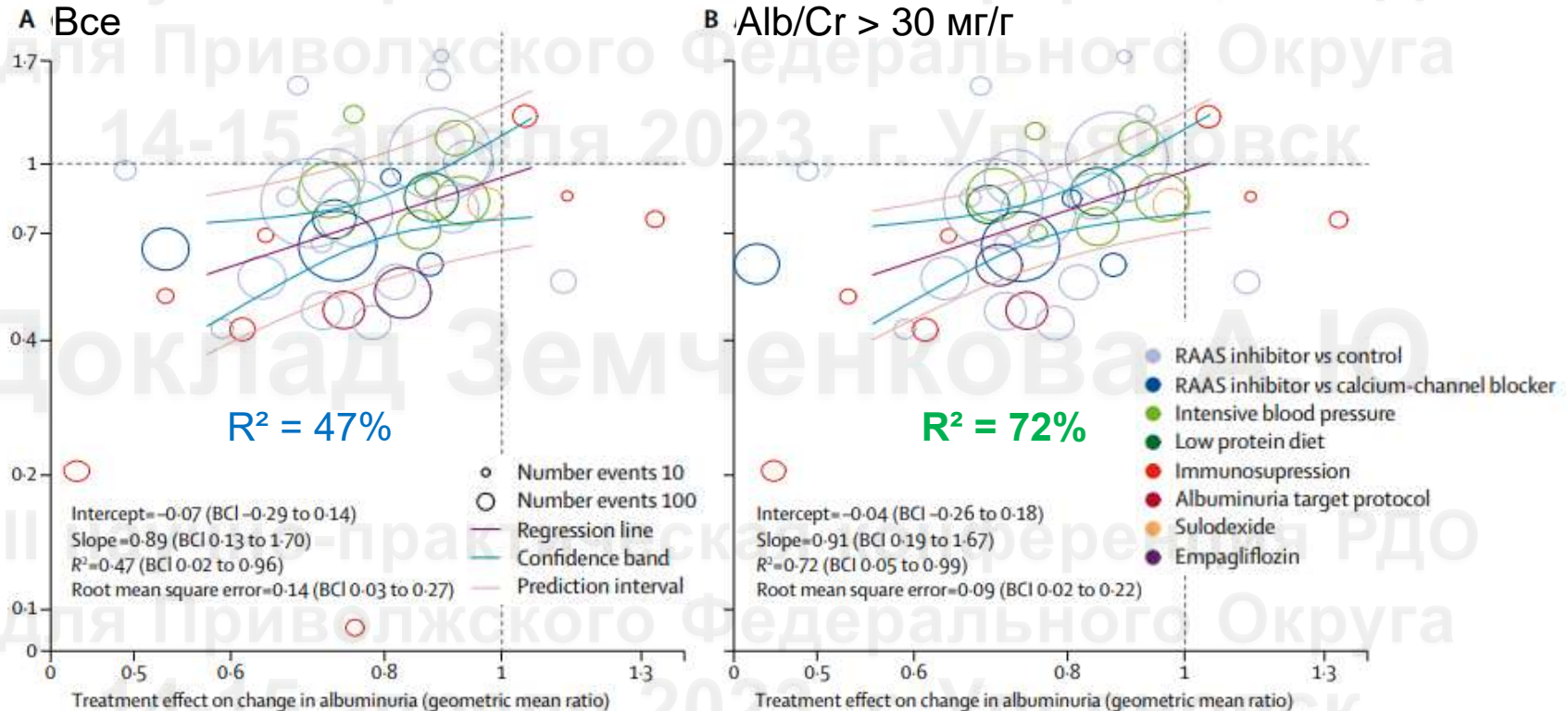
Cherney DZI, ... VERTIS CV Investigators. Effects of ertugliflozin on kidney composite outcomes, renal function and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: an analysis from the randomised VERTIS CV trial. Diabetologia. 2021;64(6):1256-1267. doi: 10.1007/s00125-021-05407-5.

Связь изменений в альбуминурии в результате протективной терапии с клиническими исходами

число пациентов/
событий

КЛИНИЧЕСКИЕ
ИСХОДЫ

лечебный эффект на клинические исходы
(Отн.рисков)



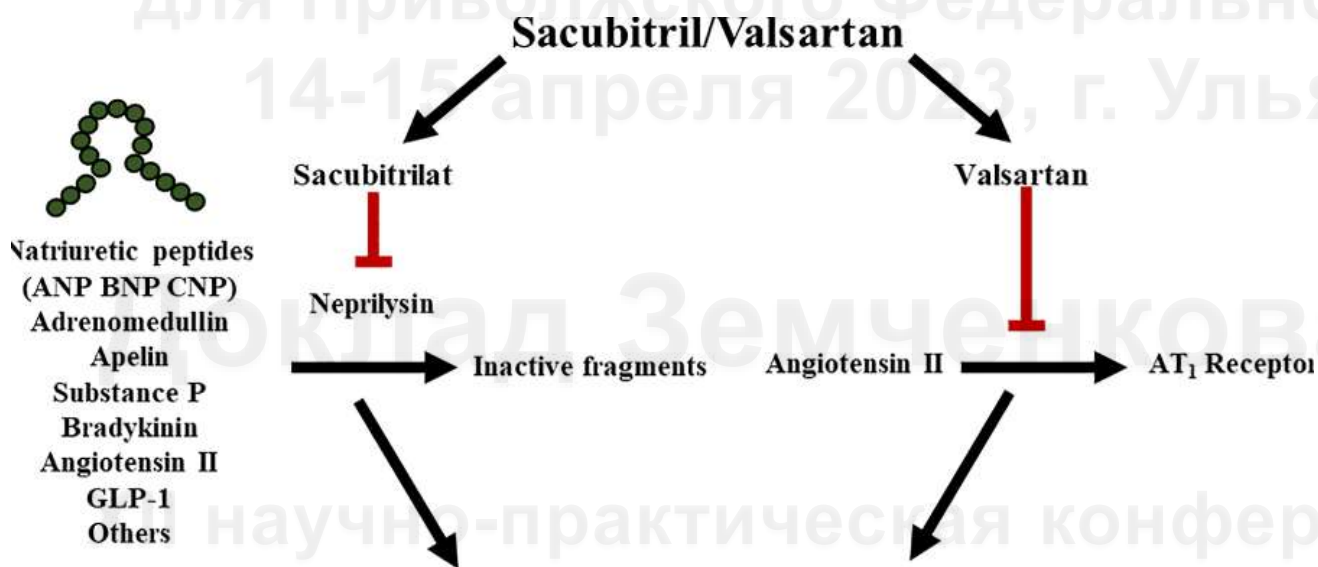
изменение отношения **Alb/Cr** в моче за 6 месяцев

Валсартан + Сакубитрил (Юпердио, Интресто)

БРА + подавление активности неприлизина (нейтральной эндопептидазы (*neutral endopeptidase, NEP*) веществом LBQ657

⇒ замедление разрушения **натрийуретических пептидов**

⇒ вазодилатация, снижение активности РААС, натрийурез, диурез, торможение пролиферативной и профиботической активности



Potential Mechanisms of Benefit

- ↑ Vasodilatation
- ↓ Sympathetic nervous system activity
- ↑ Parasympathetic nervous system activity
- ↑ Natriuresis/diuresis
- Favorable cardiac remodeling
- ↓ Cardiac fibrosis/hypertrophy
- ↓ Risk of arrhythmia

Валсартан + Сакубитрил (Юпердио, Интресто)

БРА +

подавлением активности неприлизина (нейтральной эндопептидазы (*neutral endopeptidase, NEP*) веществом LBQ657
⇒ замедление разрушения **натрийуретических пептидов**
⇒ вазодилатация, снижение активности РААС, натрийурез, диурез, торможение пролиферативной и профиботической активности

17 РКИ:

ниже риск любого почечного события (OR 0,82, [0,7÷ 0,97]) **-18%**
по сравнению с лечением только ИАПФ или БРА.

снижение риска тяжелых острых почечных осложнений (OR 0,8, [0,69÷ 0,93])
, а также – **-20%**

меньшее снижение рСКФ
(средняя разница **-0,58 мл/мин**, [-0,83÷ -0,33 мл/мин]).

Нет различий в **развитии хронических почечных событий**
(OR 0,92, [0,8÷ 1,05])
или **гиперкалиемии**
(OR 1,02, [0,84÷ 1,23])

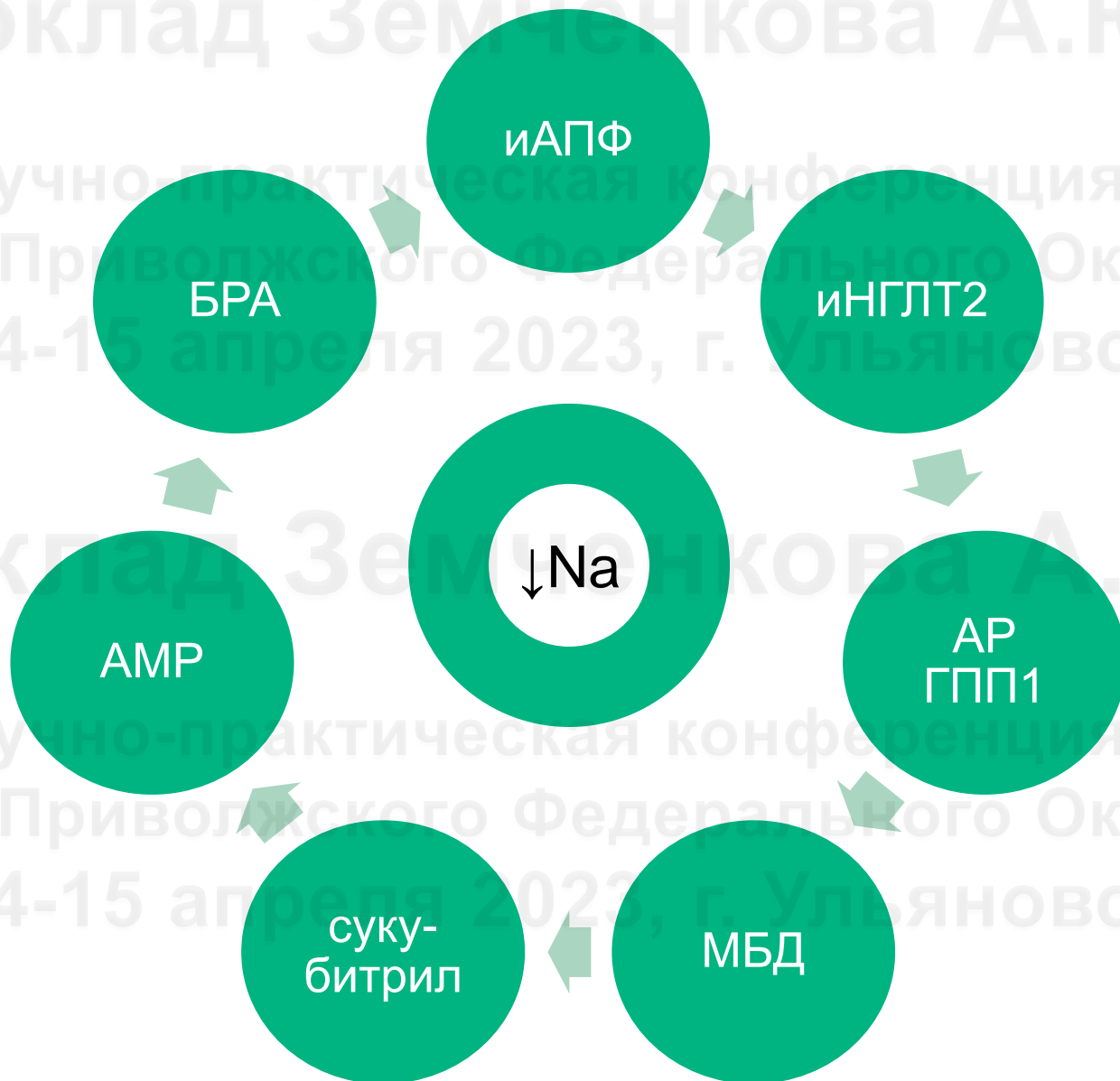
Круговорот блокады (гемодинамика в клубочке)

Доклад Земченкова А.Ю.

XII научно-практическая конференция РДО
для Приволжского Федерального Округа
14-15 апреля 2023, г. Ульяновск

Доклад Земченкова А.Ю.

XII научно-практическая конференция РДО
для Приволжского Федерального Округа
14-15 апреля 2023, г. Ульяновск

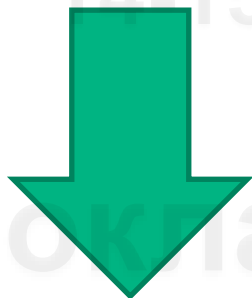


Реальные цели сегодня

Доклад Земченкова А.Ю.

XII научно-практическая конференция РДО
для Приволжского Федерального Округа
14-15 апреля 2023, г. Ульяновск

блокада РААС
предотвращение
гиперфильтрации
(эффективно при
значимой протеинурии и
при ее снижении в ходе
терапии)

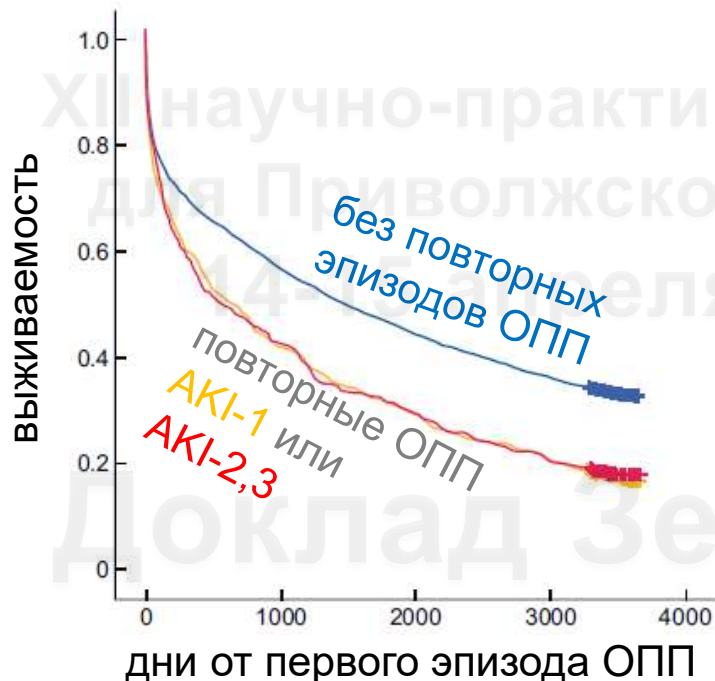


предотвращение
эпизодов ОПП
(эффективно всегда)



Повторные ОПП (регион в Шотландии)

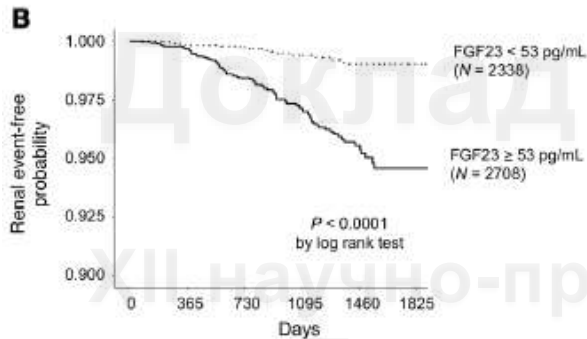
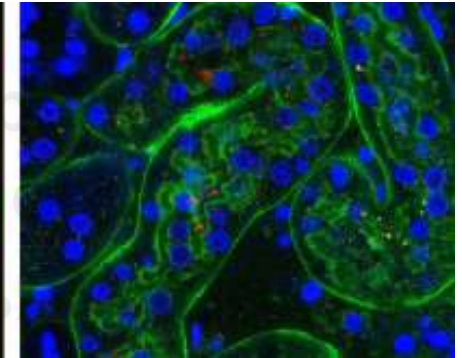
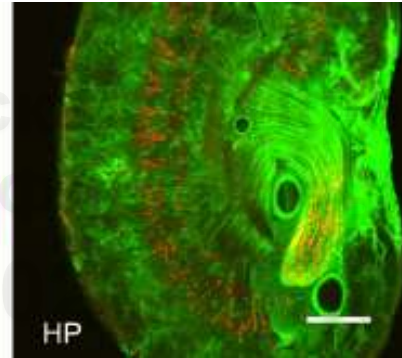
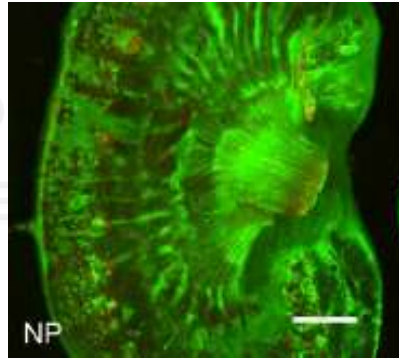
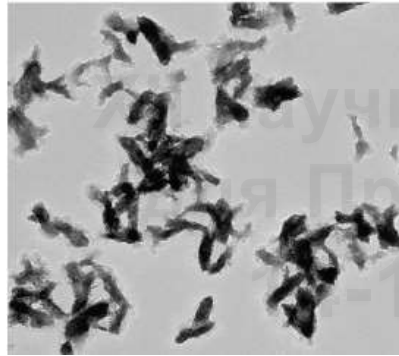
риск летальности в модели Кокса



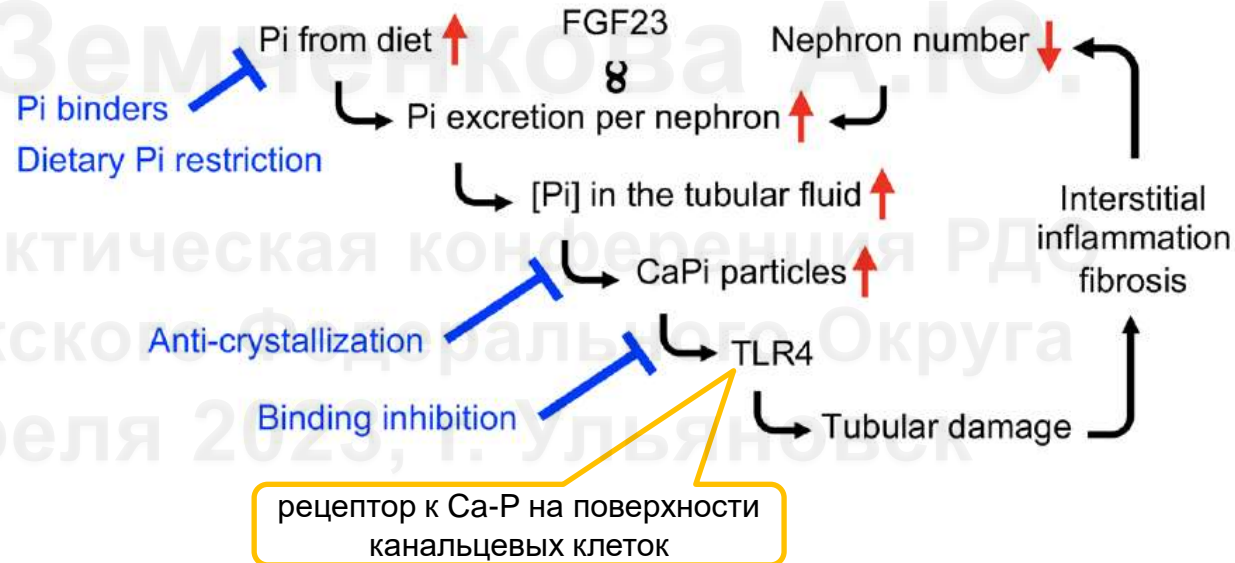
Variable	HR (95% CI)	P-value
Recurrent AKI	1.249 (1.141–1.368)	<0.001
No diabetes mellitus	1.00 (reference)	
Type 1 diabetes mellitus	0.975 (0.666–1/426)	0.895
Type 2 diabetes mellitus	0.981 (0.892–1.078)	0.686
AKI		
Stage 1	1.00 (reference)	
Stage 2	1.524 (1.369–1.696)	<0.001
Stage 3	1.900 (1.673–2.158)	<0.001
Sex (F = 0, M = 1)	1.220 (1.124–1.324)	<0.001
Age at last AKI event, years	1.045 (1.042–1.049)	<0.001
Diuretic	1.084 (0.993–1.182)	0.07
ACEi/ARB	0.716 (0.657–0.781)	<0.001
NSAIDS	0.808 (0.704–0.928)	0.002
β -blocker	0.893 (0.814–0.979)	0.016
Deprivation (least 1–3)	1.00 (reference)	
Deprivation (middle 4–7)	1.052 (0.96–1.153)	0.227
Deprivation (most 8–10)	1.159 (1.042–1.29)	0.007
MI	1.161 (1.038–1.298)	0.009
Peripheral vascular disease	1.305 (0.863–1.974)	0.207
Cerebrovascular disease	1.170 (1.057–1.296)	0.002
Baseline eGFR \geq 60	1.00 (reference)	
Baseline eGFR 45–59	1.121 (1.002–1.255)	0.046
Baseline eGFR 30–44	1.236 (1.084–1.409)	0.002
Baseline eGFR 15–29	1.112 (0.901–1.372)	0.323
Baseline eGFR <15	0.984 (0.573–1.689)	0.953

+25%

Са-фосфатные частицы в канальцах – один из механизмов снижения функции почек



Number at risk	0	365	730	1095	1460	1825	Days
< 53 pg/mL	2336	2218	1973	1181	427	30	< 53 pg/mL
\geq 53 pg/mL	2703	2581	2301	1424	595	49	\geq 53 pg/mL

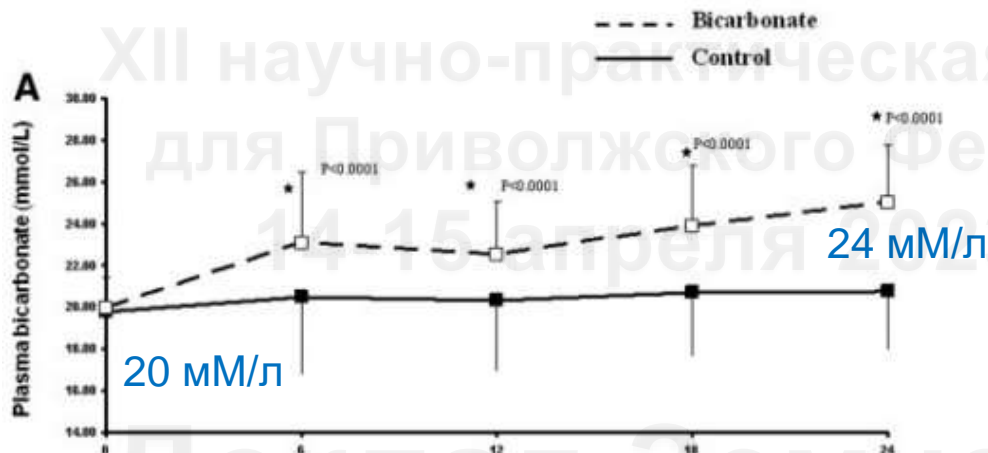


Исходом было нарушение функции почек, определяемое как начало хронического диализа или повышение Cr в сыворотке крови по меньшей мере в 2 раза ($\geq 1,5$ мг/дл).

Shiizaki K, ... Kuro-O M. Calcium phosphate microcrystals in the renal tubular fluid accelerate chronic kidney disease progression. J Clin Invest. 2021;131(16):e145693. doi: 10.1172/JCI145693.

Коррекция метаболического ацидоза ХБП4-5

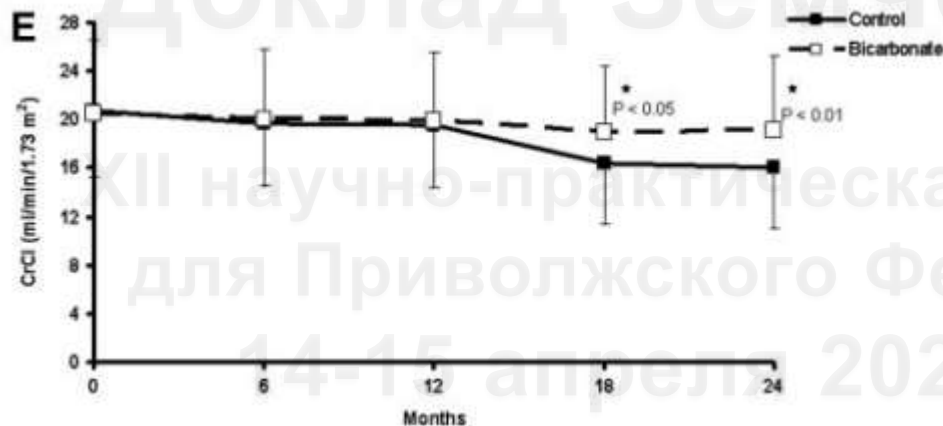
В эксперименте ацидоз вызывает протеолиз в мышцах и отрицательный азотный баланс - метаболические шаги на пути развития БЭН



N = 67/67

Добавки бикарбоната, обеспечившие увеличение его уровня в крови от 20 до 24 ммоль/л, продемонстрировали замедление темпов снижения СКФ:

(5,93 vs. 1,88 мл/мин/1,73 м² ; P<0.0001).



Достигли тХПН 6,5% vs. 33%

Control: 67 67 52 45 45
Bicarbonate: 67 67 67 63 63

Плюсы коррекции КОС у преддиализных пациентов (Систематический обзор с мета-анализом)

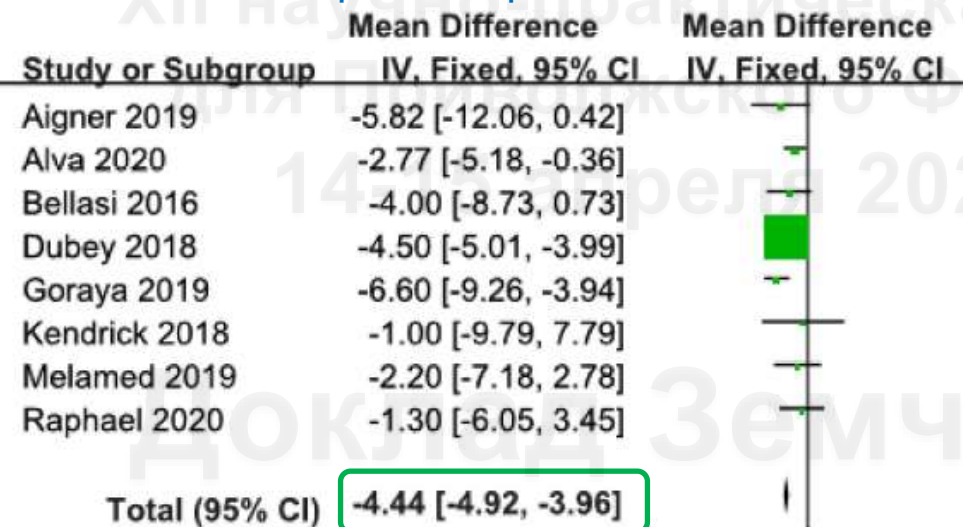
Доклад Земченкова А.Ю.

более высокая рСКФ в финале РКИ

11 научная конференция РДО

для Приволжского Федерального Округа

14-15 апреля 2023, г. Ульяновск



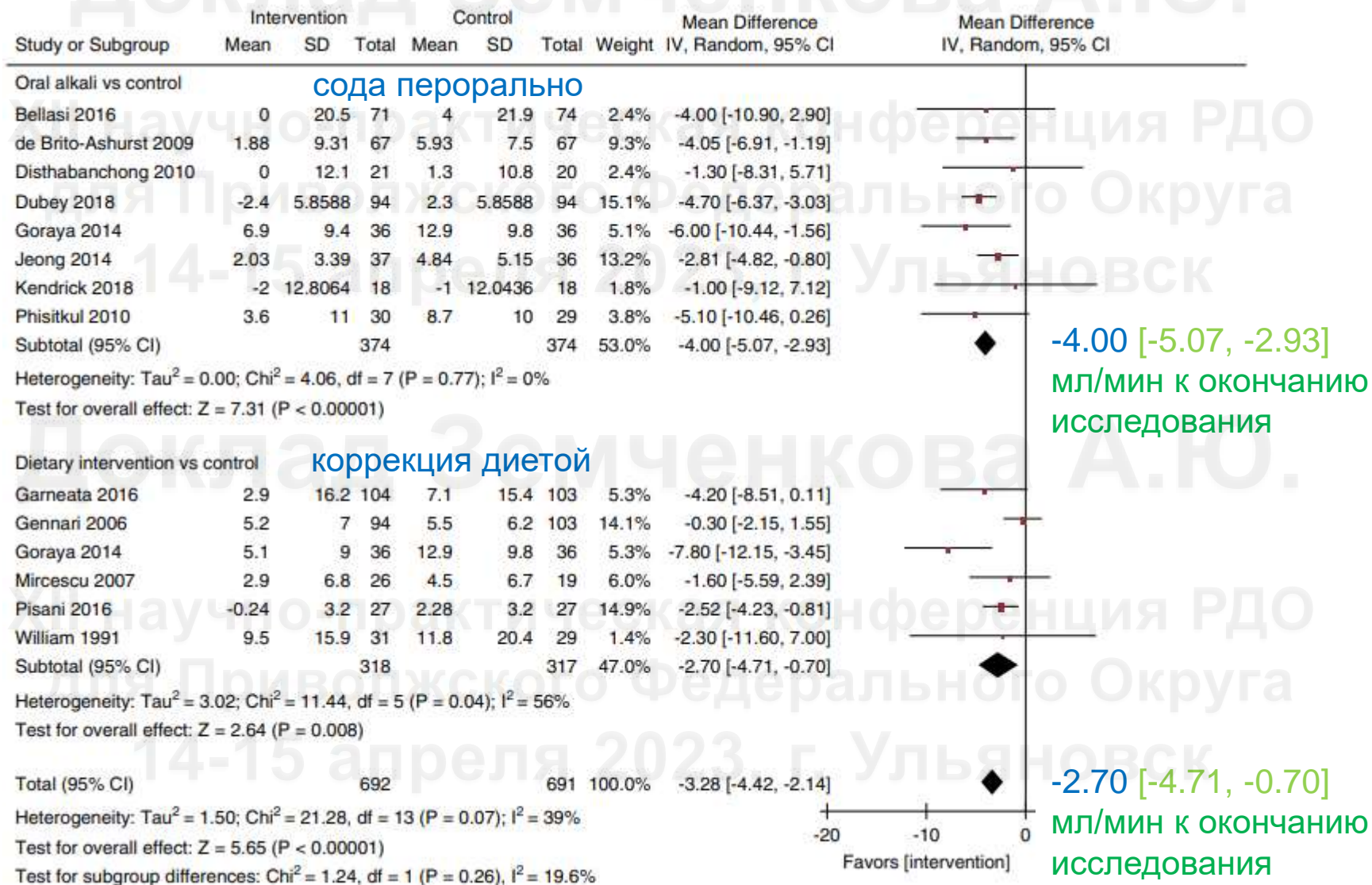
!! Уменьшение альбуминурии
на 31 [36 to 26] мг/г, $p < 0,001$

Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 7.70$, $\text{df} = 7$ ($P = 0.36$); $I^2 = 9\%$
Test for overall effect: $Z = 18.13$ ($P < 0.00001$)

11 научная конференция РДО

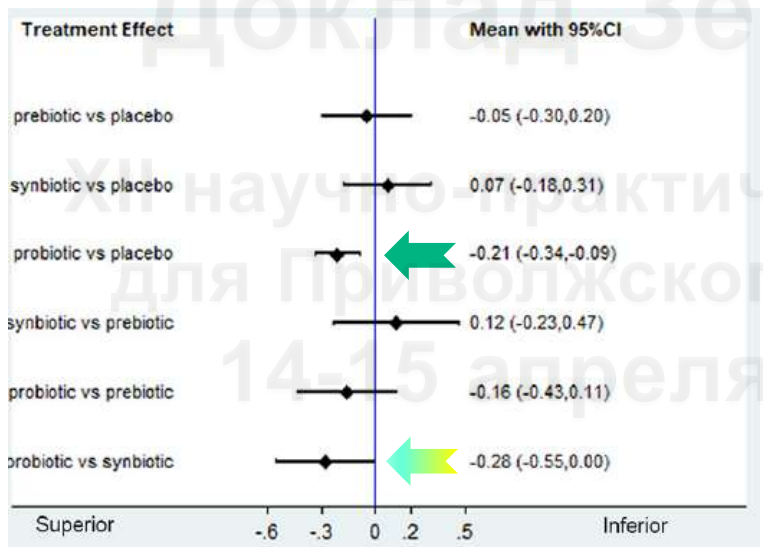
для Приволжского Федерального Округа
14-15 апреля 2023, г. Ульяновск

Коррекция ацидоза на преддиализных стадиях замедляет снижение рСКФ



Диета: Про-, син-, пребиотики и функция почек

Систематический обзор и мета-анализ 28 РКИ, 2022



влияние на уровень креатинина

влияние на уровень СКФ

Subgroup by	trials	patients	Probiotics	Prebiotics	Synbiotics
Changes of eGFR					
Follow-up period					
<3 months	4	163	12.70 (6.70, 18.70)*†	-	1.13 (-1.24, 3.51)
≥3 months	6	307	2.19 (-2.63, 7.02)	0.00 (-8.64, 8.64)	1.00 (-8.95, 10.95)
Target population					
Dialysis patients	2	120	0.49 (-0.27, 1.25)	-	-
Non-dialysis patients	8	350	3.65 (-1.84, 9.13)	0.00 (-8.34, 8.34)	1.82 (-3.52, 7.16)

Tan J et al. Effectiveness of Microecological Preparations for Improving Renal Function and Metabolic Profiles in Patients With Chronic Kidney Disease. Front Nutr. 2022 Sep 12;9:850014. doi: 10.3389/fnut.2022.850014.

Анемия и темпы снижения СКФ

Влияние уровней гемоглобина и железа на скорость снижения СКФ

мужчины	Скорость снижения СКФ, мл/мин/1,73 м ² за год		при гемоглобине		достов. различия
			<129	>129 норма	
при железе сыворотки, мкг/л	< 13		5,22±8,19 N=41	4,32±7,93 N=210	p=0,19
	> 13 норма		4,02±7,02 N=24	2,11±8,41 N=582	p<0,001
достоверность различия			p=0,05	p<0,001	

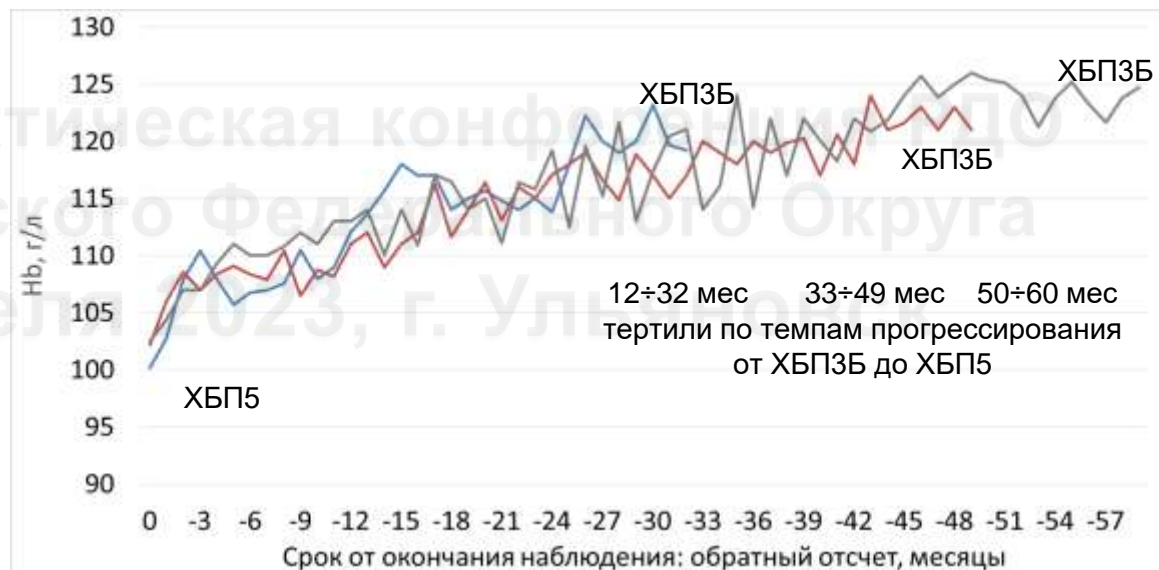
женщины	Скорость снижения СКФ, мл/мин/1,73 м ² за год		при гемоглобине		достов. различия
			<117	>117 норма	
при железе сыворотки, мкг/л	< 11,5		3,87±7,11 N=41	1,57±6,22 N=241	p<0,001
	> 11,5 норма		3,55±9,22 N=24	1,70±6,41 N=400	p<0,001
достоверность различия			p=0,05	p=0,8	

Земченков А.Ю., Конакова И.Н.
Темпы прогрессирования
хронической болезни почек
по данным Санкт-петербургского городского регистра
ХБП.
Нефрология и диализ. 2015;17(1):34-51.

на каждые 5 г/л ↓ уровня гемоглобина
темп падения СКФ ↑ на 0,33 мл/мин/год
(на 10%)

N = 302

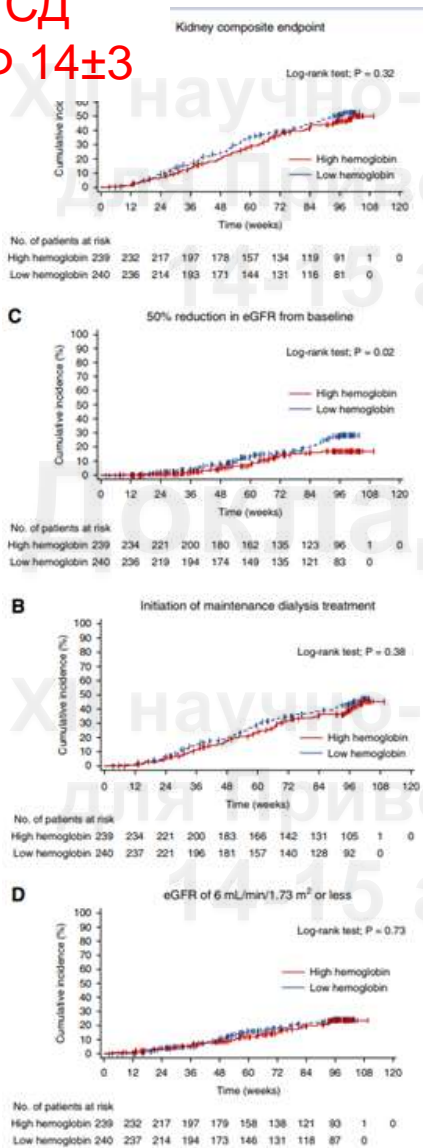
ГНЦ СПб,
неопубликованные данные



Полная vs. частичная коррекция анемии и прогрессирование ХБП (90-110 vs. 110-130 г/л)

без СД
СКФ 14±3

дарбэпоэтин

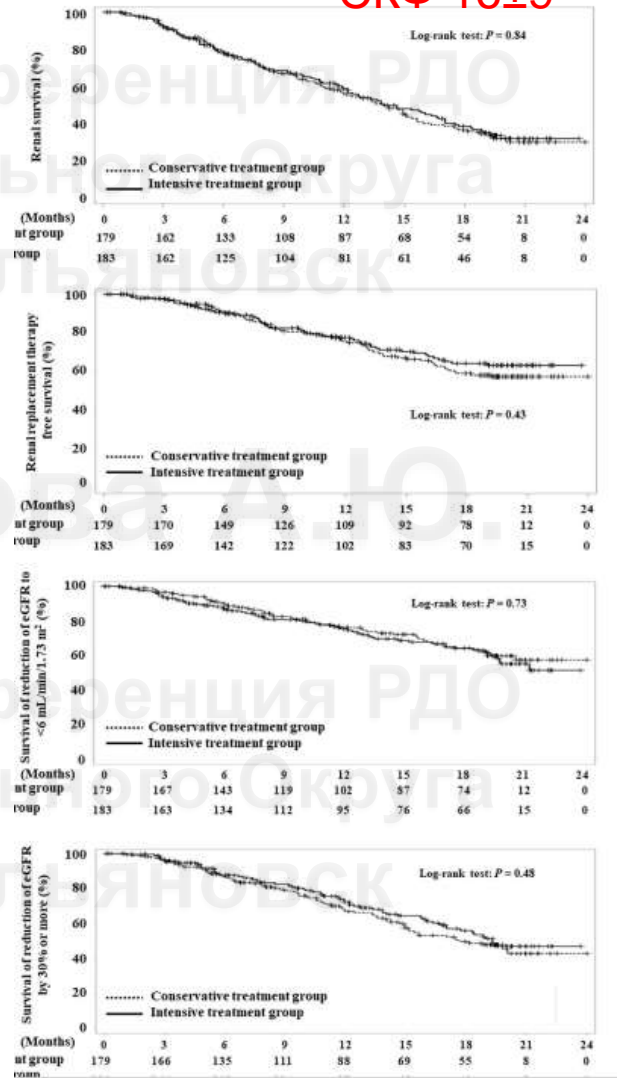


Hayashi T et al; PREDICT Investigators. **Darbepoetin Alfa** in Patients with Advanced **CKD without Diabetes**: Randomized, Controlled Trial. Clin J Am Soc Nephrol. 2020;15(5):608-615. doi: 10.2215/CJN.08900719.

CERA

Tsuruya K et al; RADIANCE-CKD Study Investigators. Renal prognoses by different target hemoglobin levels achieved by **epoetin beta pegol** dosing to CKD patients with hyporesponsive anemia to erythropoiesis-stimulating agent: a multicenter open-label randomized controlled study. Clin Exp Nephrol. 2021;25(5):456-466. doi: 10.1007/s10157-020-02005-4.

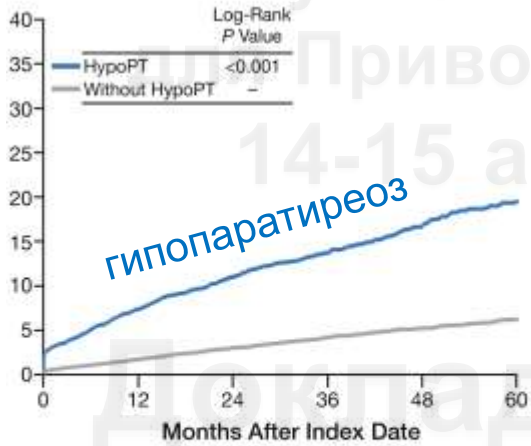
СКФ 16±9



Гипопаратиреоз и прогрессирование ХБП

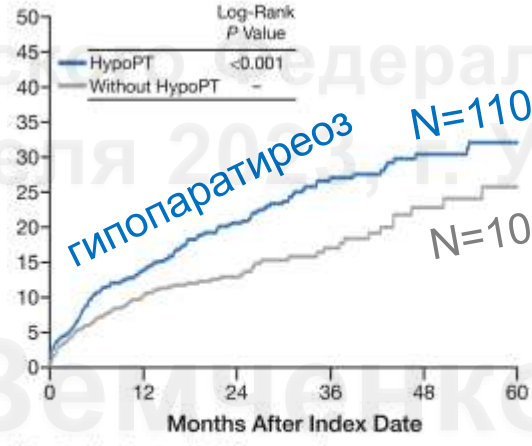
8097 пациентов с подтвержденным диагнозом гипопаратиреоза vs. сопоставленная группа (5:1) 40 485 пациентов без гипопаратиреоза (из той же популяции)

доля пациентов с ХБП, %



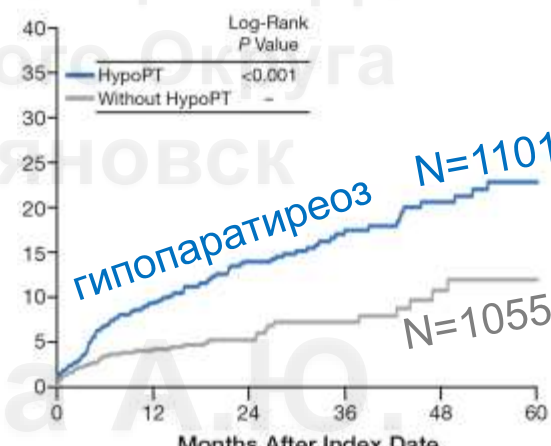
Number of patients with CKD					
-	412	533	594	640	668
-	408	561	635	674	698
Number of patients at risk					
6,657	3,766	2,361	1,548	1,013	628
39,071	15,853	8,164	4,631	2,792	1,561

доля с прогрессированием до следующей стадии, %



Number of patients with CKD progression					
-	129	165	185	191	193
-	62	92	101	108	110
Number of patients at risk					
1,101	588	320	161	104	63
1,055	451	239	132	70	37

доля с пациентами с ХБП5, %



Number of patients with ESKD					
-	84	106	118	124	127
-	34	38	43	47	48
Number of patients at risk					
1,101	596	346	190	125	73
1,055	481	259	149	79	42

отношение рисков:

2,91 (2,61-3,25)

сопоставленная группа от ХБП3-4

1,58 (1,23-2,01)

2,14 (1,51-3,04)

(ОР снижение pСКФ

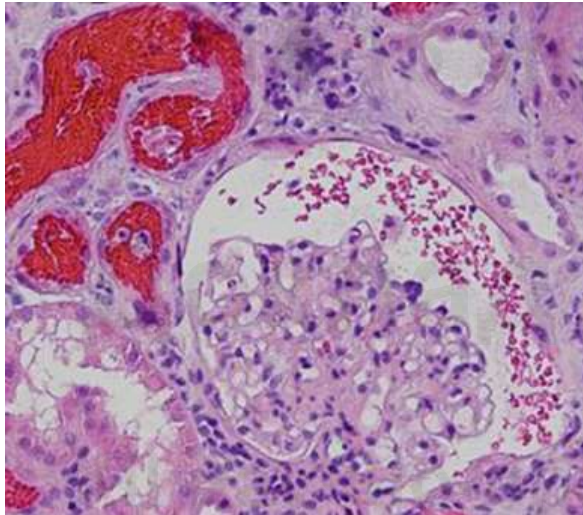
2,56 (1,62-4,03)

(все P < 0,001)

Anticoagulant-Related Nephropathy

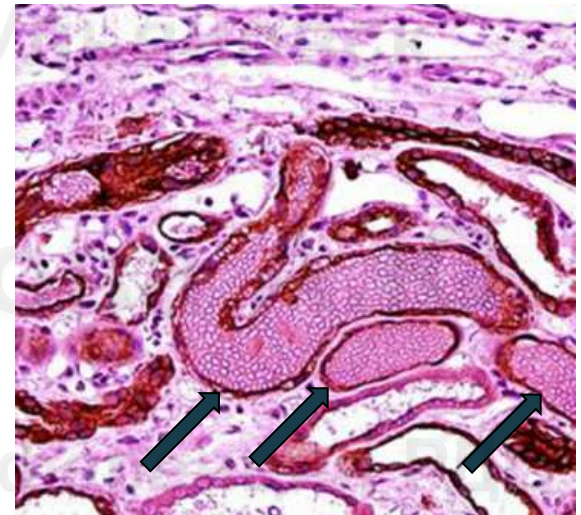
Антикоагулянт-связанная Нефропатия

необъяснимая ОПП на фоне терапии пероральными антикоагулянтами без массивного кровотечения (которое могло бы вызвать пре-ренальное ОПП)



В канальцах и пространстве Боумена были обнаружены многочисленные эритроциты и окклюзирующие слепки эритроцитов. (Окрашивание гематоксилином и эозином; исходное увеличение 200.)

первое описание



Иммуногистохимическое окрашивание на цитокератин AE1/AE3 (стрелки, темно-коричневый) выделяет дистальные канальцы с окклюзирующими эритроцитарными слепками.

Brodsky SV et al. Acute kidney injury during warfarin therapy associated with obstructive tubular red blood cell casts: [a report of 9 cases](#).

Am J Kidney Dis. 2009;54(6):1121-6.

Антикоагулянт-связанная Нефропатия (АСН)



Clinical Kidney Journal, 2019, vol. 12, no. 3, 400–407

doi: 10.1093/ckj/sfy133

Advance Access Publication Date: 4 January 2019

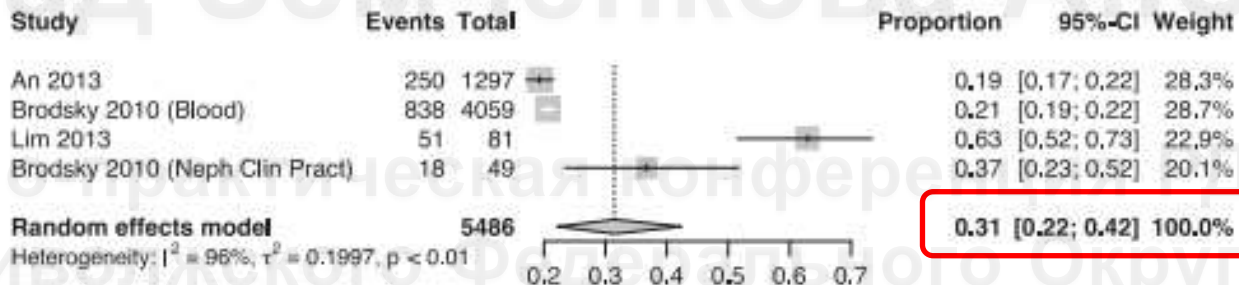
Original Article

ORIGINAL ARTICLE

Anticoagulant-related nephropathy: systematic review and meta-analysis

Karolinny Borinelli de Aquino Moura¹, Paula Marques Prates Behrens¹,
Rafaela Pirolli¹, Aimee Sauer¹, Dayana Melamed¹,
Francisco Veríssimo Veronese² and André Luis Ferreira Azeredo da Silva¹

распространенность



Распространённость эпизодов АСН среди 5,5 тысяч пациентов, получавших антикоагулянты – 31%!

de Aquino Moura KB et al. Anticoagulant-related nephropathy: **systematic review and meta-analysis.**

Clin Kidney J. 2019;12(3):400-407. doi: 10.1093/ckj/sfy133.

Противовоспалительная терапия

на этот статус претендует терапия **статинами** (не основной (?) эффект)

поиски путей воздействия на воспалительные медиаторы для снижения альбуминурии при СД-II

ингибиторы ядерного фактора каппа-B (NF-κB)

ингибиторы C-C хемокиновых рецепторов (CCR2)

пентоксифилин (Трентал)

Liu, D. Pentoxifylline plus ACEIs/ARBs for proteinuria and kidney function in chronic kidney disease: [A meta-analysis](#). J. Int. Med. Res. 2017, 45, 383–398

борьба с болезнями пародонта

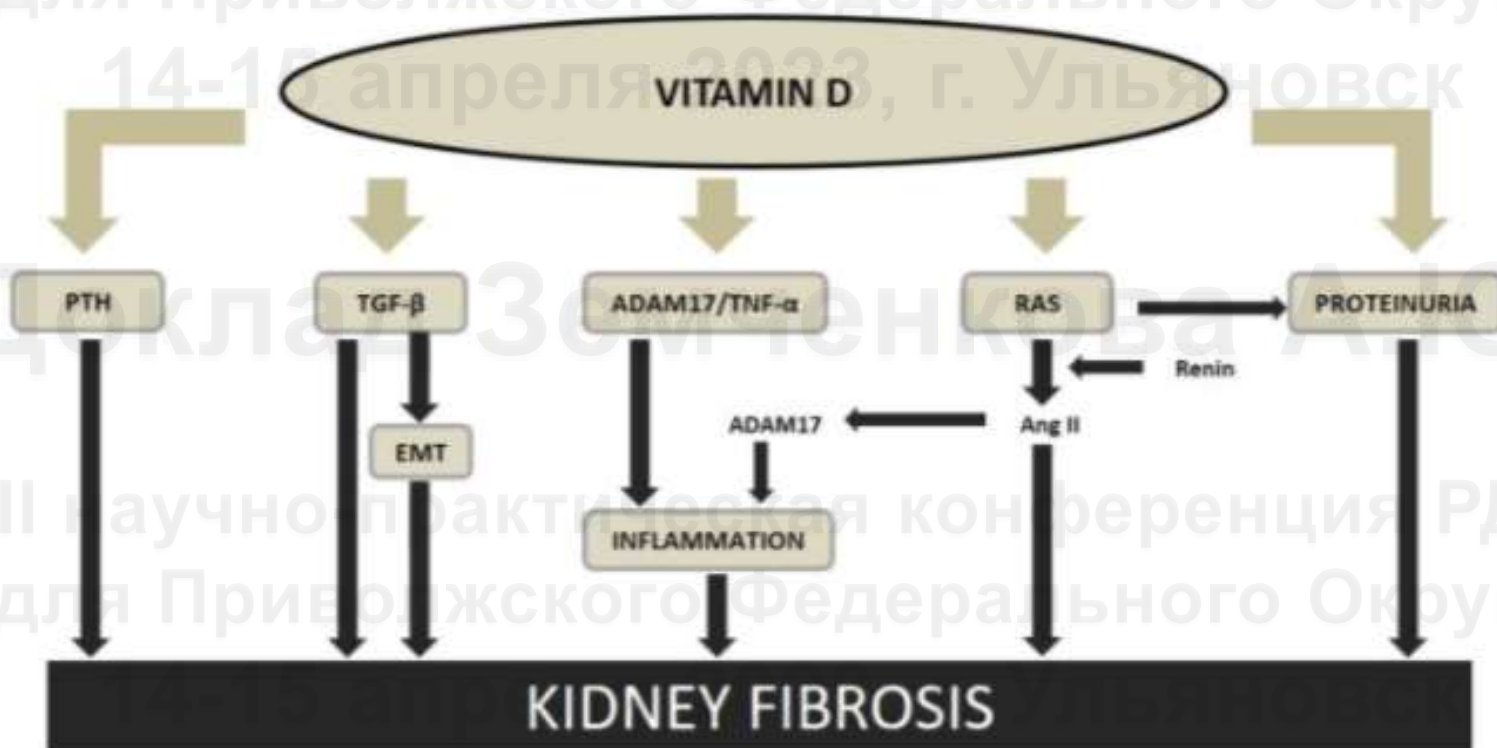
первое **РКИ** среди аборигенов Австралии:

пациенты с болезнями пародонта вдвое чаще страдали от поздних стадий ХБП

Kapellas K, Oral health of aboriginal people with kidney disease living in Central Australia. BMC Oral Health. 2021 Feb 4;21(1):50. doi: 10.1186/s12903-021-01415-4

Предотвращение почечного фиброза

воспаление, PАС, паратгормон,
фактор роста фибробластов-23 (FGF23),
Klotho, микро-РНК, **VitD₃**



Предотвращение почечного фиброза – 2022

(клинические и пре-клинические исследования)

- Pirfenidone (идиопатический легочный фиброз)
(↘ мезангиальную экспансию)
- блокада TGF-β
угнетение активации миофибробластов и избыточного синтеза экстрацеллюлярного матрикса, фаза-II пока не показала клинической эффективности
- дефицит оксида азота (NO) и циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) непосредственно => прогрессированию фиброза почек;
стимуляторы растворимой гуанилат-циклазы снижали альбуминурию при ДН
- аберрантная активация HIF – стимулятор почечного фиброза
ингибиторы деградации HIF – способ бороться с ним
- адипокины препятствуют эпителиально-мезенхимальной трансформации гломерулярных клеток, чем замедляют почечный фиброз
(Apelin)
- Пирролохинолининхинон (PQQ) – естественный биоактивный компонент, защищающий канальцевый эпителий
(механизм неясен)
...

Воздействие на задержку уремических токсинов

Конечные продукты гликирования – КПГ (Advanced Glycation End Product)

Антагонисты цитокинов (Но: риск инфекций)

Блокада рецепторов эндотелина

Понижение уровня гомоцистеина (известного фактора СС-патологии); возможна коррекция фолиевой кислотой ($\pm B_6/B_{12}$); хотя результаты множества исследований противоречивы, есть свидетельства снижения СС-рисков и, возможно, замедления прогрессирования (вместе с иАПФ)

Понижение уровня мочевой кислоты (аллопуринол, фебуксостат, probenecid) в некоторых исследованиях – улучшение некоторых суррогатных СС-исходов есть свидетельства замедления прогрессирования ХБП (все исследования небольшие)

AST-120 (Kremezin) – сорбент водонерастворимых уремических токсинов из кишечника (индоксил-сульфат и др. – связь с СС-патологией); результаты исследований противоречивы, эффект – только в некоторых подгруппах

Вместо выводов

Нефропротекция, безусловно, эффективная и многоплановая стратегия, остаётся недо-определённой и, очевидно, недо-используемой в популяции пациентов с ХБП и в различных её субпопуляциях. Многие из ширящегося списка мер нефропротекции по-прежнему недостаточно подтверждены.

Необходимым условием эффективности нефропротекции на уровне стран, крупных регионов является организация результативного выявления пациентов с прогрессирующей ХБП, систематического наблюдения за ними и реализации действенных (для каждой стадии ХБП – свой набор) мер, обеспечивающих замедление снижения почечной функции и/или уменьшение альбуминурии (протеинурии).

Каждый из этих (или других) способов оценить прогрессирование ХБП может быть адекватным на разных стадиях ХБП или разных вариантах течения и не универсален.

Связи темпов изменения рСКФ в множественном регрессионном анализе в группе регулярного наблюдения (N=540)

	коэффициенты			t	p	95,0% ДИ для В
	В	Стд. Ошибка	β			
(Константа)	-11,520	1,718		-6,705	0,000	-14,887 ÷ -8,153
гемоглобин, на 5 г/л	0,281	0,119	0,204	2,356	0,019	0,047 ÷ 0,516
фосфаты, на 0,1 ммоль/л	-0,384	0,146	-0,147	-2,629	0,009	-0,67 ÷ -0,098
протеинурия, на 0,3 г/л	-0,288	0,146	-0,101	-1,977	0,049	-0,574 ÷ -0,002
альбумин, на 3 г/л	0,250	0,125	0,048	2,000	0,046	0,005 ÷ 0,495
пол, мужской	-0,902	0,423	-0,086	-2,132	0,033	-1,73 ÷ -0,073
исходная СКФ, на 5 мл/мин/1,73м ²	0,420	0,210	0,071	2,000	0,046	0,008 ÷ 0,832
Общая оценка модели в дисперсионном анализе: F=2,864; p=0,015						
В исходную модель включены возраст, пол, год начала наблюдения (достижения ХБПЗБ), средние за период наблюдения гемоглобин, калий, натрий, мочевины, кальций, фосфаты, мочевины, общий холестерин, липопротеиды низкой плотности, железо, альбумин, протеинурия средняя и максимальная, систолическое и диастолическое АД						

14-15 апреля 2023, г. Ульяновск

Модель множественного регрессионного анализа с зависимой переменной – **годовой темп снижения СКФ**

Статистическая значимость модели: F= 23,461, p<0,001	Нестандартизованные коэффициенты B	SD	Стандартизованные коэффициенты β	t	Значимость, p	95,0% доверительный интервал для B
(Константа)	-4,026	2,111		-1,907	0,06	-8,22 ÷ 0,168
сист. АД, 5 мм.рт.ст.	-0,145	0,04	-0,217	-3,613	0,0005	-0,045 ÷ -0,013
фосфаты, 0,2 ммоль/л	-0,13	0,04	-0,21	-3,352	0,001	-1,052 ÷ -0,269
гемоглобин, 10 г/л	0,14	0,07	0,119	1,942	0,055	-0,0003 ÷ 0,028
альбумин, 1,5 г/л	0,146	0,057	0,155	2,566	0,012	0,034 ÷ 0,257
ураты, 0,1 ммоль/л	-0,137	0,064	-0,129	-2,148	0,034	-2,637 ÷ -0,103
отклонение Са от среднего, 0,1 ммоль/л	-0,150	0,076	-0,12	-1,972	0,052	-3,004 ÷ 0,012
протеинурия средняя, 0,1 г/л	-0,146	0,067	-0,133	-2,176	0,032	-2,783 ÷ -0,126
стандартный бикарбонат, 2 ммоль/л	0,153	0,067	0,090	2,290	0,022	0,011 ÷ 0,142
конечная СКФ, 1 мл/мин1,73м²	0,132	0,029	0,281	4,505	0,00002	0,074 ÷ 0,19
исходная СКФ, 2 мл/мин1,73м²	-0,134	0,042	-0,199	-3,166	0,002	-0,11 ÷ -0,025
диагноз, 1 категория	-0,247	0,054	-0,288	-4,613	0,00001	-0,353 ÷ -0,141

снижение темпа на 2,5%

В исходную модель включены: пол, возраст, диагноз основного заболевания, средние на последний год наблюдения значения артериального давления (систолического и диастолического), гемоглобина, железа, ферритина, коэффициента насыщения трансферрина, железом, альбумина, трансферрина, абсолютного лимфоцитоза, фосфатов, общего кальция, паратгормона, натрия, калия, стандартных бикарбонатов, мочевой кислоты, а также интенсивность визитов, исходная и конечная расчетная СКФ, индекс коморбидности.

Эффект компонентов интенсивного наблюдения на уменьшение темпов снижения рСКФ в сравнении с ожидаемыми (в модели множественной категориальной регрессии)

параметр	Стандартизованные коэффициенты β	Бутстреп-оценка (1000) стандартной ошибки	число степеней свободы	критерий F	Значимость, p	важность параметра*
уменьшение фосфатемии	0,434	0,07	3	38,762	<0,001	31,4%
полнота коррекции анемии	0,279	0,068	2	16,956	<0,001	18,0%
эффективность назначения блокаторов РААС	-0,268	0,057	3	21,811	<0,001	14,2%
уменьшение артериальной гипертензии	0,234	0,065	2	12,932	<0,001	12,1%
нормализация кальциемии	0,214	0,062	1	12,083	0,001	6,5%
увеличение альбумина	0,161	0,063	2	6,501	0,002	8,2%
полнота коррекции ацидоза	0,168	0,055	2	9,269	<0,001	4,5%
снижение воспаления	-0,127	0,062	2	4,261	0,017	5,0%

* - оценка в рамках исследования корреляции и толерантности модели

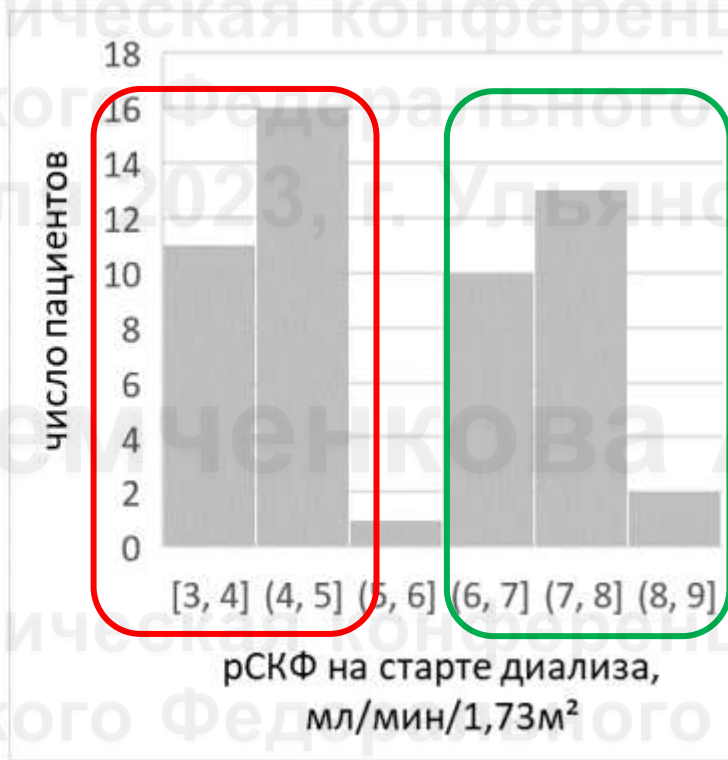
ЗПТ в сопоставленных группах: стартовая рСКФ

6,6±1,5 мл/мин/1,73м²

vs.

6,0±1,7 мл/мин/1,73м²

в сопоставленной группе; p=0,35.



100% плановый
старт

плановый старт 58,5% (31/53), (χ^2 -тест, p<0,0001).

ЦВК - 9/53 (18,8%)

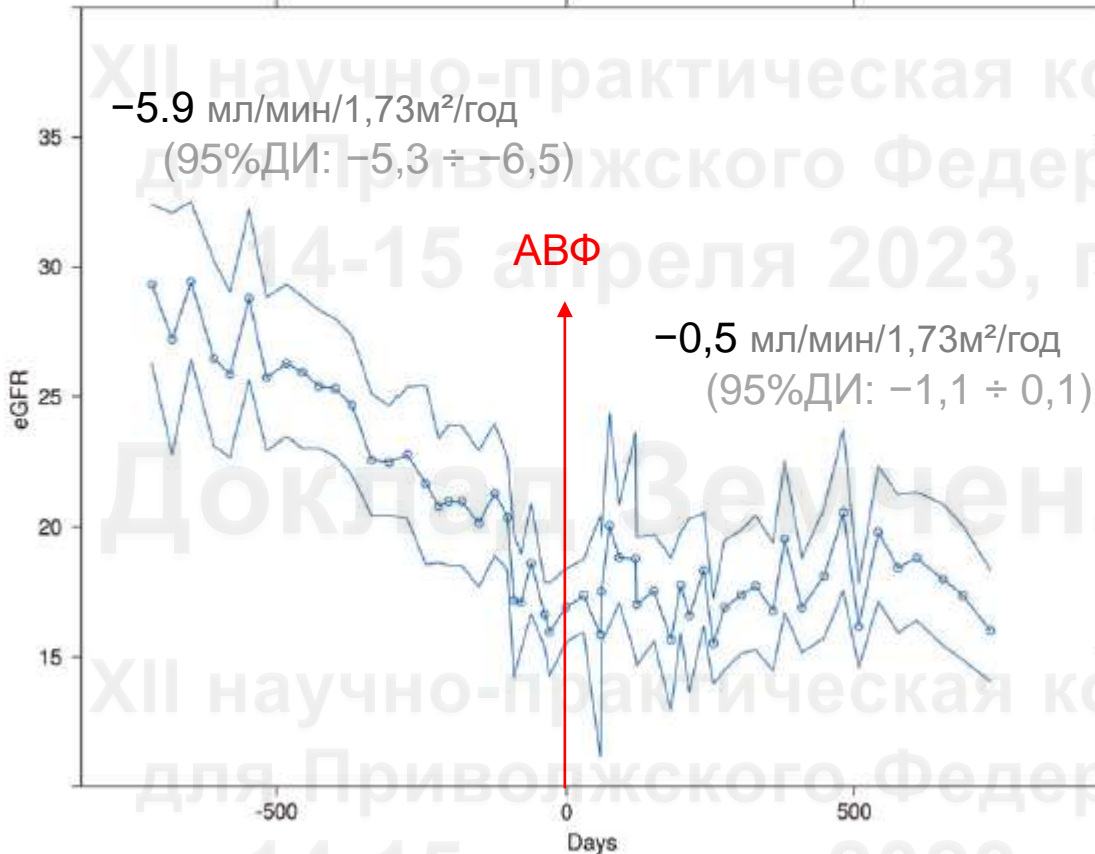
«сокращенное» созревание АВФ 8/39 (20,5%)

ЗПТ в сопоставленных группах:
доля пациентов, выбравших ПД в качестве
первого метода



Спасибо за внимание

Создание AVF и темп снижения рСКФ (2015)



123 последовательно **успешно** созданные фистулы в 2005-2010 годах

68 лет (59–76)

число визитов до AVF 9 (6–11)

средняя рСКФ 17 ± 7 мл/мин/ $1,73\text{м}^2$.

медиана срока наблюдения после - 549 дней

число визитов - 10 (6–14)

средняя рСКФ **на конец периода наблюдения** 16 ± 9 мл/мин/ $1,73\text{м}^2$.

К моменту публикации:

72 – ГД (59%)

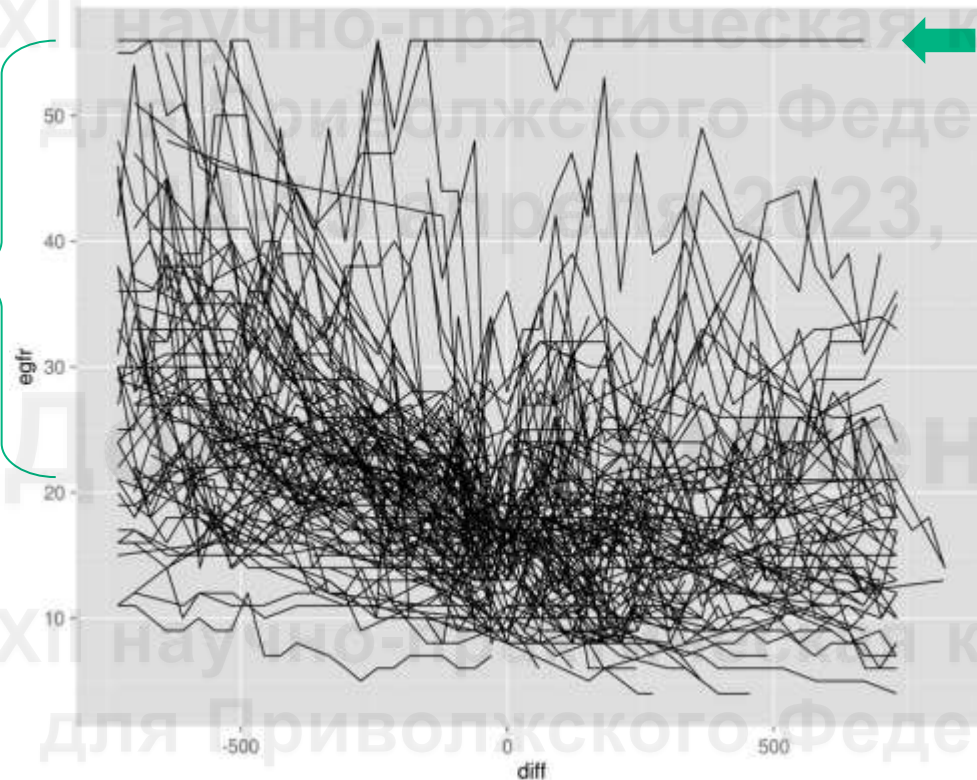
37 – наблюдение

6 – АТП

4 - умерли

Создание AVF и темп снижения рСКФ (2015)

Доклад Земченкова А.Ю.



Пациенту 17 была создана АВФ для повторных плазмаобменов при тромботической тромбоцитопенической пурпуре, и рСКФ оставалась неизменной (>50 мл/мин) в течение периода наблюдения.

14-15 апреля 2023, г. Ульяновск

Создание АВФ – «кардио-панацея»

43 пациента: за 2 недели до АВФ
и через 2 недели и 3 месяца после

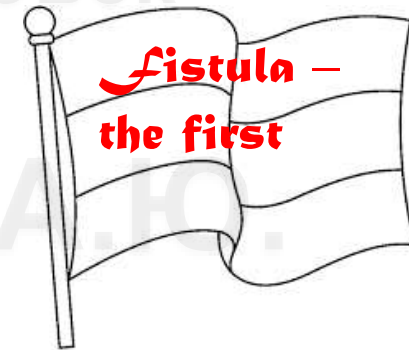
- скорость пульсовой волны между каротидной и бедренной артериями (CFPWV)
- кровоток в АВФ - УЗИ-доплер
- биоимпедансный анализ, серия ЭхоКГ

Через две недели:

ОПС	↘ (-17±18%,	p = 0,001),
ударный объем	↗ (12 ± 30 мл,	p = 0,053)
ЧСС	↗ (4 ± 8 ударов в минуту,	p = 0,01)
сердечный выброс	↗ (1,1 ± 1,5 л/мин,	p = 0,001)
Сист. и диаст. АД	↘ (-9±18 мм рт.ст.; -9±10 мм рт.ст.;	p ≤ 0,006),
CF-PWV	↘ (-1,1 ± 1,5 м/с,	p = 0,004)
Фракция выброса ЛЖ	↗ (6 ± 8%,	p < 0,001).

Все изменения в значительной степени **сохранялись через 3 месяца.**

Никаких **изменений** в состоянии **гидратации/составе тела** не было.



Темп снижения рСКФ после создания А-В фистулы

Доклад Земченкова А.Ю.

$-3,6 \pm 4,0$ мл/мин/1,73м²/год

$1,28$ мл/мин/1,73м²/год

$-2,28 \pm 3,56$ мл/мин/1,73м²/год

146 пациентов

61% - диабет

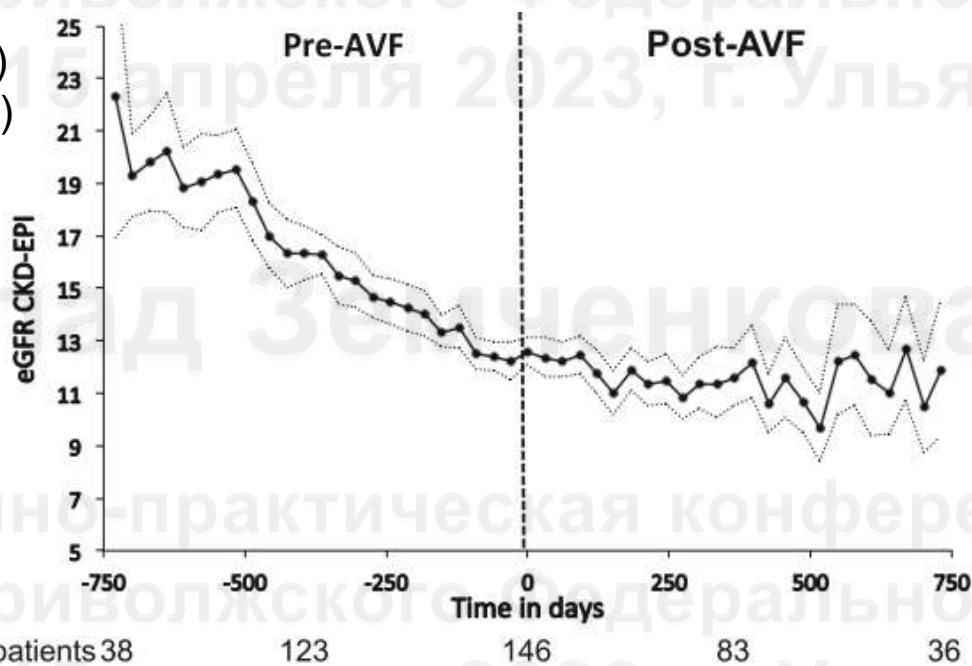
ДН – 35%

ИМТ - 30 (27–34) кг/м²

рСКФ:

исходно 18 (15–22)

при АВФ 13 (11–14)



исход:

ГД – 53%

8.2 6.9–9.9

смерть – 3%

9.0 6.5–17.2

АТП – 4%

10.7 9.3–13.5

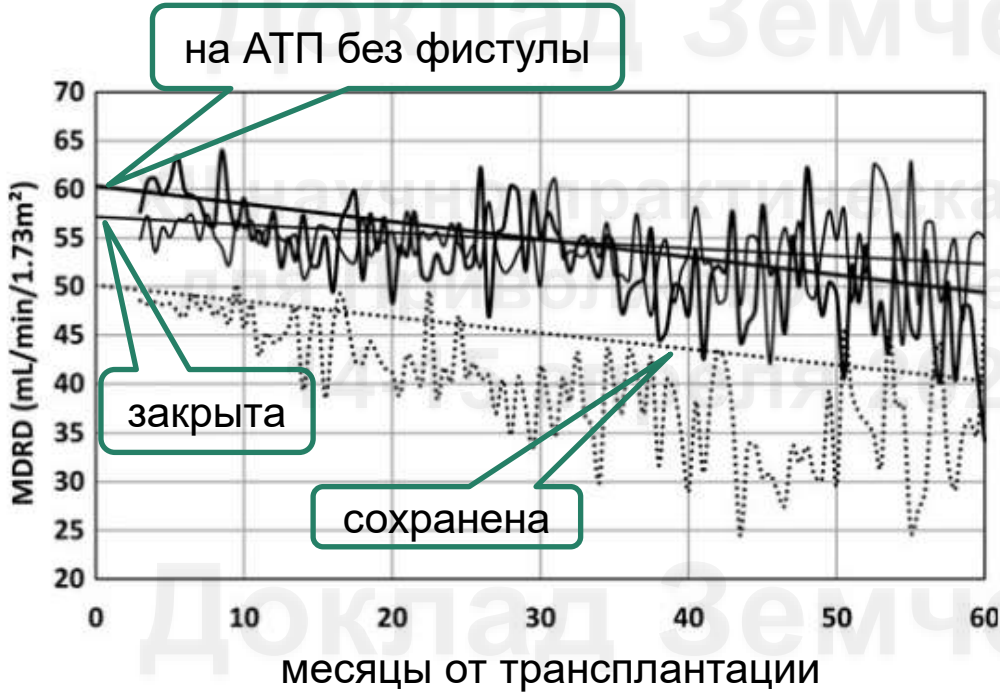
набл. – 40%

12.3 8.8–15.1

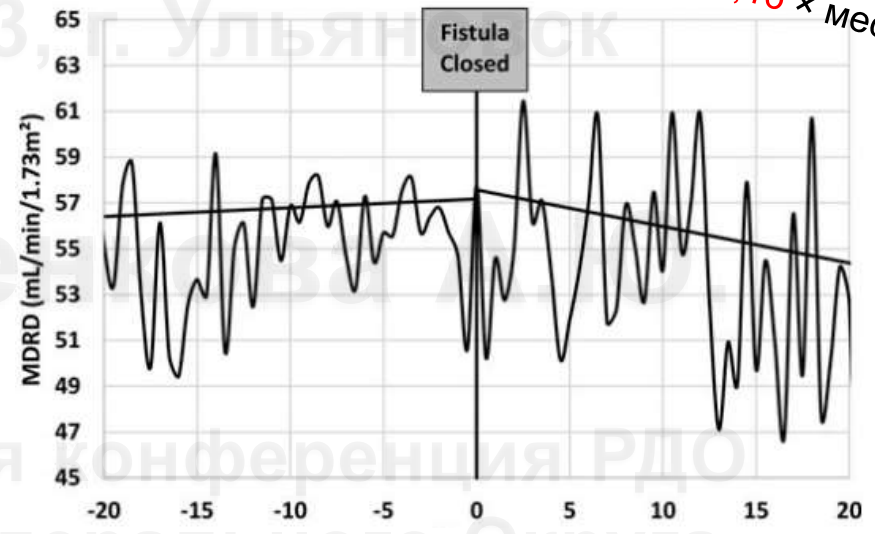
рСКФ в момент создания АВФ $12,8$ (ИР $11,3–14,0$) мл/мин/1,73м²/год

AVF и судьба трансплантата

Доклад Земченко А.Ю.



$$eGFR = 57,2 + 0,04 \times \text{мес}$$
$$eGFR = 57,2 - 0,16 \times \text{мес}$$

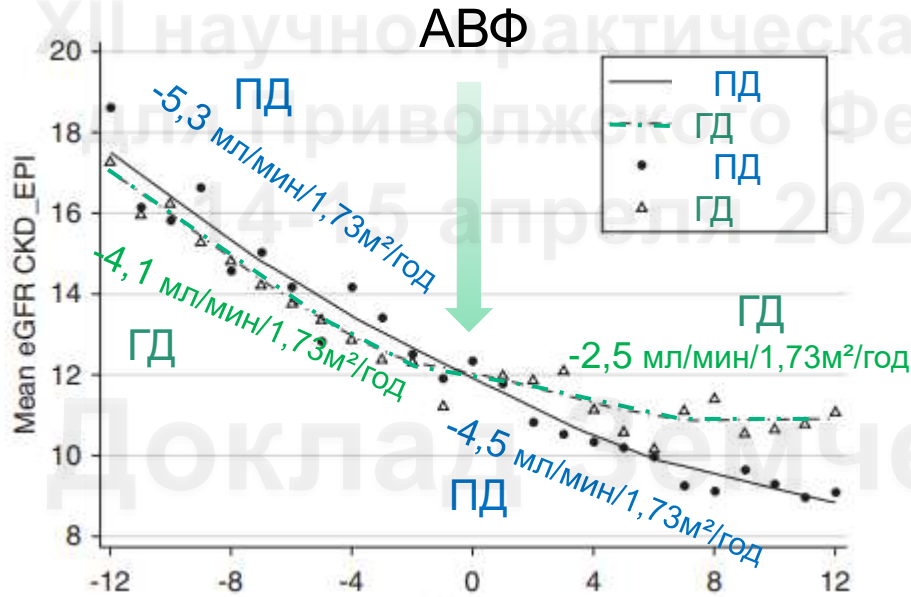


- ретроспективно оценены 285 реципиентов АТП с 2007 по 2013
- 90 – АТП без AVF
- 114 – AVF закрыта (через 653 ± 441 дней)
- 81 – AVF сохранена

«+» – после закрытия; «-» - до

Weekers L et al. The closure of arteriovenous fistula in kidney transplant recipients is associated with an acceleration of kidney function decline. Nephrol Dial Transplant. 2017;32(1):196-200. doi: 10.1093/ndt/gfw351.

Темпы снижения СКФ после создания AVF: сопоставленная группа пациентов, ориентированных на ПД



месяцы от точки **zero**
(создание фистулы в ГД группе
сопоставленная точка для группы ПД)

Темп снижения рСКФ после создания А-В фистулы (систематический обзор и мета-анализ)

В **6** исследованиях (**3871** пациента):

создание АВФ =>

снижению темпа падения СКФ

стандартизованное различие средних (SMD):

-1,57 (стандартных отклонения)

95% ДИ -3,08 ÷ -0,07, $p < 0,001$.

Oxford Renal Cohort Study, 2022,

наблюдательное исследование

(возраст >60 лет)
первичная помощь

быстрая
прогрессия
(>5 мл/мин)

ХБП3А – 31%,
3Б – 10%

Participant characteristic	All participants, n(%) ^a (n= 686)	CKD at baseline, n(%) ^b (n= 238)	Newly diagnosed CKD, n(%) ^b (n= 268)	No CKD, n(%) ^{b,c} (n= 180)
GFR decline >5 ml/min/1.73 m ² /year	164 (24) 24%	58 (35)	73 (45)	33 (20)
Progressed >15 ml/min/1.73 m ² /year	27 (4)	5 (19)	17 (63)	5 (19)
Progressed one CKD stage and 25% decline compared with baseline	48 (7)	21 (44)	20 (42)	7 (15)
eGFR improved by ≥5 ml/min/1.73 m ² /year	185 (27)	44 (24)	59 (32)	49 (26)
Of 423 people with ≥3 eGFR measurements				
Progressed >5 ml/min/1.73 m ² /year based on regression of ≥3 measurements	30 (7) 7%	9 (30)	17 (57)	4 (13)
Of 394 people with an eGFR or ACR stage 1–4 at baseline				
Remission (eGFR >60 ml/min/1.73 m ² and ACR <3 mg/min/dl)	82 (21) 21%	22 (27)	36 (44)	24 (29)

не менее 3
оценок
pСКФ

ИСХОДНО
ХБП1-4

Oxford Renal Cohort Study, 2022,

наблюдательное исследование

(возраст >60 лет)

первичная помощь

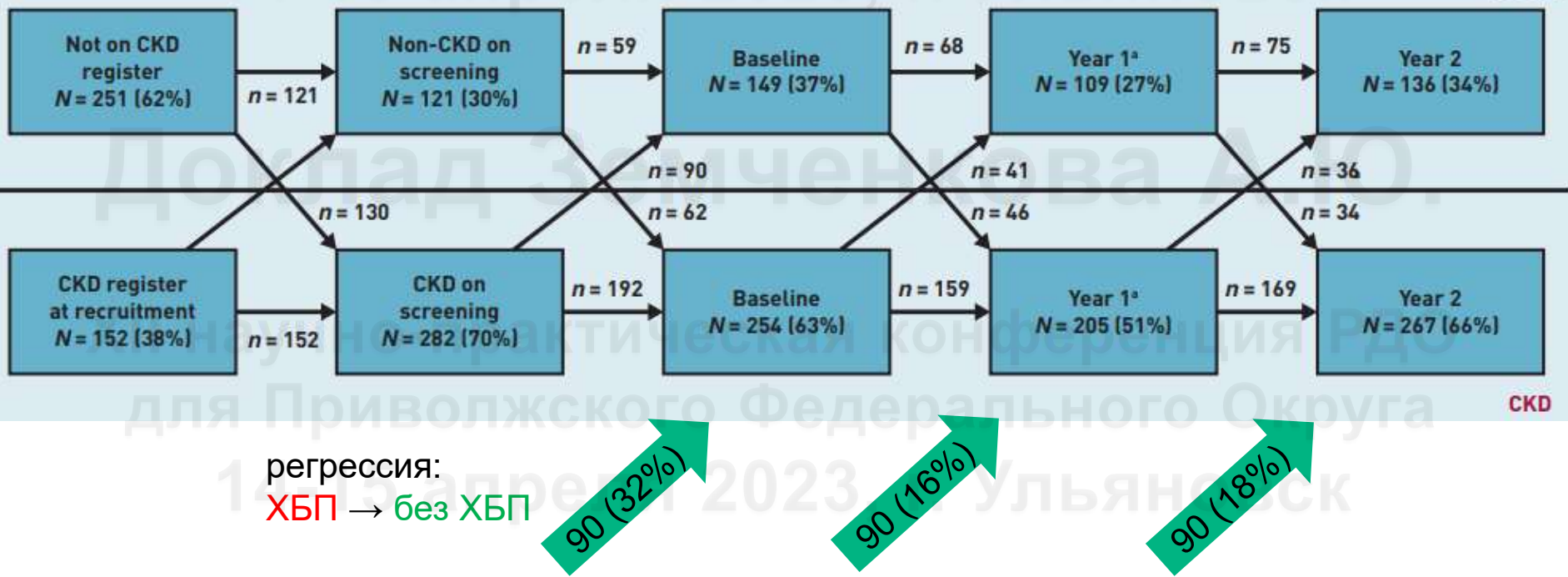
набор в
регистр

скрининг

исходно

год 1

год 2



Темп снижения рСКФ при IgA-нефропатии

	не-прогрессоры	медленные прогрессоры	быстрые прогрессоры	различие
квартили темпов снижения рСКФ	>-2.21 (Q2-Q1)	(-8.43 to -2.28) (Q3)	-35.55 to -8.48 (Q4)	
темп снижения рСКФ, мл/мин/1,73 м ² /год	1.48 [-0.63, 6.50]	-4.71 [-6.87, -3.51]	-14.16 [-24.81, -10.32]	< 0.001
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	87 [59, 99]	74 [61, 93]	80 [61, 99]	0.307
<i>исходное</i> отношение белок/Сг в моче, г/гСг	0.88 [0.58, 1.60]	1.13 [0.85, 1.64]	1.20 [0.73, 1.82]	0.039
<i>средне-временное</i> отношение белок/Сг в моче, г/гСг	0.58 [0.39, 1.08]	0.97 [0.62, 1.39]	1.06 [0.59, 1.80]	< 0.001
T –шкала*, T0:T1:T2	100:7:0 (93:7:0)	45:9:0 (83:17:0)	42:11:0 (79:21:0)	0.007
C –шкала**, C0:C1:C2	81:25:1 (76:23:1)	43:11:0 (80:20:0)	41:12:0 (77:23:0)	0.651
риск прогрессирования ХБП (удвоение Сг)	1	× 8,8	× 10,2	
* - атрофия канальцев/интерстициальный фиброз ** - мезангиальная гиперклеточность				

Искусственный интеллект в поиске факторов риска быстрого прогрессирования ХБП

30% снижение рСКФ

Из электронной базы о 118 584 пациентах выделены данные о 19 894 пациентах с ХБП (16,8%). Среди них выявлено 5 609 пациентов с 9 866 эпизодами быстрого снижения СКФ (>30% за 2 года). Им сопоставлены 9 866 эпизодов без быстрой прогрессии.

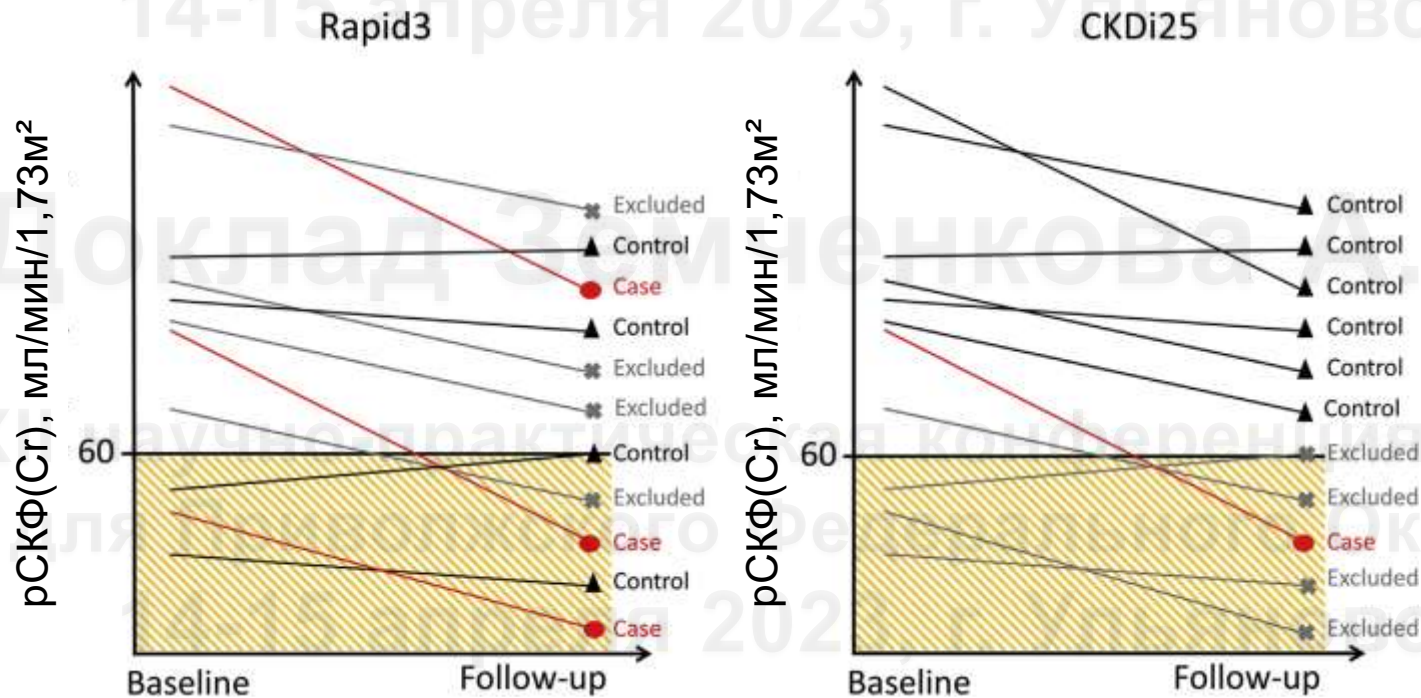
Rank	Logistic regression		Random forest	
	2	AUC = 0,69	3	AUC = 0,71
1	hemoglobin (7-day ESA)	urine protein (7-day ESA)	urine protein (7-day ESA)	hemoglobin (90 SD)
2	urine protein (7-day ESA)	hemoglobin (7-day ESA)	hemoglobin (180 SD)	urine protein (7-day ESA)
3	hemoglobin (180 mean)	SBP (7-day ESA)	urine protein (180 mean)	urine protein (180 mean)
4	total cholesterol (baseline)	hemoglobin (90 SD)	urine protein (baseline)	urine protein (360 mean)
5	hemoglobin (180 SD)	total cholesterol (baseline)	uric acid (180 SD)	urine protein (90 mean)
6	SBP (7-day ESA)	total cholesterol (7-day ESA)	uric acid (7-day ESA)	hemoglobin (180 SD)
7	total cholesterol (7-day ESA)	hemoglobin (360 mean)	uric acid (180 mean)	urine protein (baseline)
8	SBP (180 mean)	hemoglobin (180 mean)	total cholesterol (baseline)	hemoglobin (360 SD)
9	urine protein (180 mean)	hemoglobin (90 mean)	BUN (baseline)	total cholesterol (90 SD)
10	hemoglobin (baseline)	uric acid (90 SD)	SBP (baseline)	uric acid (90 SD)

ESA – экспоненциально-сглаженная средняя (вес последних значений выше, чем предыдущих; влияние более старых значений постепенно затухает)

Ассоциация быстрого прогрессирования ХБП с определенными вариантами генов

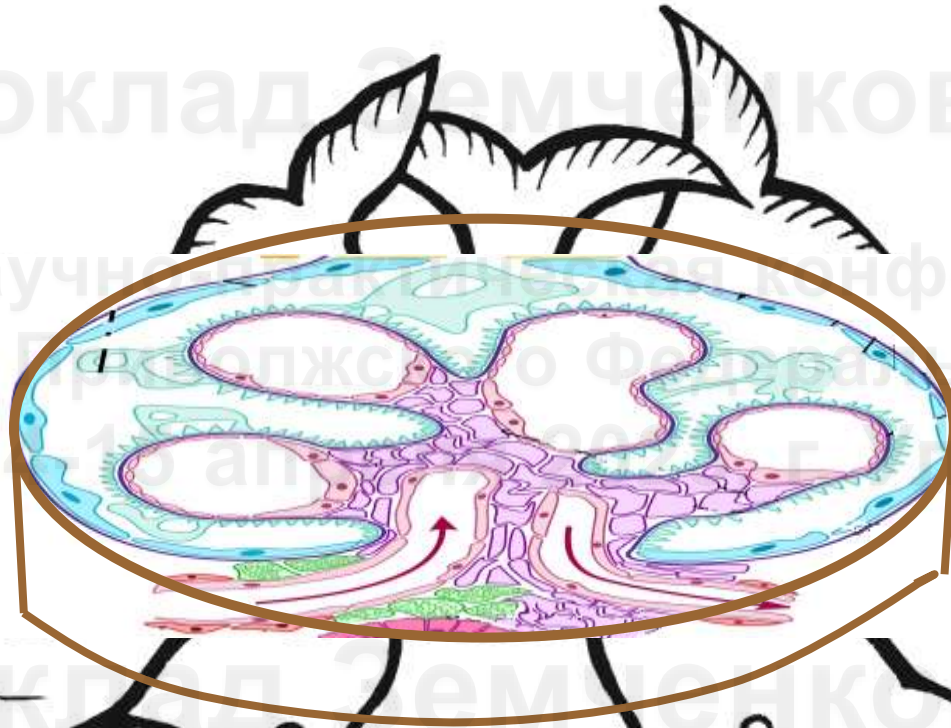
Идентифицированы первые варианты генов, связанных с быстрым прогрессированием ХБП, которое определено как:

- темп снижения рСКФ не менее 3 мл/мин/1,73 м²/год или
- снижение рСКФ на 25% **и** более в диапазон ≤ 60 мл/мин/1,73 м², если исходная рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м².



Доклад Земченко А.Ю.

XII научная конференция РДО
для Приволжского Федерального Округа
14-15 апреля 2016 г. Ульяновск



Доклад Земченко А.Ю.

XII научная конференция РДО
для Приволжского Федерального Округа
14-15 апреля 2016 г. Ульяновск

Согласительная конференция KDIGO 2019

Early Identification and Intervention in CKD



G1			G2			G3a			G3b			G4			G5		
A1	A2	A3	A1	A2	A3	A1	A2	A3	A1	A2	A3	A1	A2	A3	A1	A2	A3
Модификация стиля жизни																	
Прекращение курения																	
блокада РААС (когда остановить -??)																	
оптимизировать АД																	
статины (не начинать на диализе)																	
оптимизировать контроль гликемии																	
и НГЛТ-2																	
антагонисты рецепторов ГПП-1																	
коррекция метаболического ацидоза																	
лечить основное заболевание, исключить нефротоксины, скорректировать дозы лекарств																	