

Клинические рекомендации

## **Хроническая болезнь почек (ХБП)**

Кодирование по Международной  
статистической классификации  
болезней и проблем, связанных

со здоровьем: N18.1/N18.2/N18.3/N18.4/N18.5/N18.9

Возрастная группа: взрослые

Год утверждения: **2019 (пересмотр каждые 3 года)**

Разработчик клинической рекомендации:

- Ассоциация нефрологов

## Оглавление

Оглавление .....	2
Список сокращений .....	4
Термины и определения .....	8
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) .....	14
1.1 Определение хронической болезни почек.....	14
1.2 Этиология и патогенез хронической болезни почек (и системных осложнений) .....	15
1.3 Эпидемиология хронической болезни почек.....	21
1.4 Особенности кодирования хронической болезни почек по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем .....	23
1.5 Классификация хронической болезни почек.....	25
1.6 Клиническая картина хронической болезни почек .....	26
2. Диагностика хронической болезни почек, медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики .....	29
2.1 Жалобы и анамнез .....	35
2.2 Физикальное обследование.....	35
2.3 Лабораторные диагностические исследования .....	35
2.4 Инструментальные диагностические исследования.....	46
2.5 Иные диагностические исследования .....	48
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения .....	49
3.1 Общие подходы к лечению.....	49
3.1 Коррекция метаболических и гомеостатических нарушений.....	56
3.3 Лечение почечной анемии.....	66
3.3 Лечение минеральных и костных нарушений.....	70
3.4 Доступ для экстракорпорального диализа .....	82

3.4.1. Артериовенозная фистула.....	83
3.4.2 Центральный венозный катетер для диализа .....	85
3.4.3 Неинфекционные осложнения сосудистого доступа .....	90
3.5 Лечение пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии методом гемодиализа/гемодиафльтрации.....	91
3.6 Лечение пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии методом перитонельного диализа.....	100
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации .....	105
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	109
6. Организация оказания медицинской помощи.....	113
Критерии оценки качества медицинской помощи .....	116
Список литературы .....	118
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	153
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций .....	156
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата .....	159
Приложение Б. Алгоритмы действий врача.....	163
Приложение В. Информация для пациента .....	164
Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....	169

## Список сокращений

- АГ – артериальная гипертензия  
АВ-доступ – артериовенозный доступ  
АВФ – артериовенозная фистула  
АД – артериальное давление  
АПД – автоматизированный перитонеальный диализ  
АТ II – ангиотензин II  
АТП – аллотрансплантации почки  
БКК – блокаторы кальциевых каналов  
БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II  
БЭН – белково-энергетическая недостаточность  
ВГПТ – вторичный гиперпаратиреоз  
ВДРА – активаторы рецепторов витамина Д  
ГБ – гипертоническая болезнь  
ГД – гемодиализ  
ГДФ – гемодиафильтрация  
ГДФ-OL – гемодиафильтрация on line  
ГПТ – гиперпаратиреоз  
ДАД – диастолическое артериальное давление  
ДИ – доверительный интервал  
ДР – диализный раствор  
ЗПТ – заместительная почечная терапия  
иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИМТ – индекс массы тела  
ИПД – интермитирующий перитонеальный диализ  
ПТГ – интактный паратиреоидный гормон  
КТ – компьютерная томография  
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности  
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности  
МКБ – Международная классификация болезней  
МКБ-ХБП – минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек  
МПКТ – минеральная плотность костной ткани

МРТ – магнитно-резонансная томография  
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография  
ОИМ – острый инфаркт миокарда  
ОПП – острое повреждение почек  
ОР – отношение рисков  
ПД – перитонеальный диализ  
ПАПД – постоянный амбулаторный перитонеальный диализ  
ПД-катетер – катетер для перитонеального диализа  
ППТ – площадь поверхности тела  
ПТГ – паратиреоидный гормон  
ПТЭ – паратиреоидэктомия  
ПЦПД - постоянный циклический перитонеальный диализ  
ПЩЖ – паращитовидные железы  
ПЭТ – тест перитонеальной эквilibрации  
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система  
РКИ – рандомизированное клиническое исследование  
РКС – рентгеноконтрастные средства  
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации  
рчЭПО – рекомбинантный человеческий эритропоэтин  
САД – систолическое артериальное давление  
СД – сахарный диабет  
СН – сердечная недостаточность  
С-РБ – С-реактивный белок  
ТГ – триглицериды  
ТПН – терминальная почечная недостаточность  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
УФ – ультрафильтрация  
ФР – факторы риска  
ФСФ – фосфат-связывающий препарат  
ФРФ23 – фактор роста фибробластов 23  
ХБП – хроническая болезнь почек  
ЦВК – центральный венозный катетер  
ЦНС – центральная нервная система  
ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭКГ – электрокардиограмма  
ЭПО – эритропоэтин  
ЭСС – эритропоэз-стимулирующие средства  
ЭхоКГ – эхокардиография  
25(OH)D – 25-гидроксивитамин D  
ACORD – исследование Anemia Correction in Diabetes Study  
Ca – кальций  
CHOIR – исследование Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency  
CKD-EPI – формула расчета СКФ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)  
DOPPS – Dialysis Outcome Practice Pattern Study (международное исследование по связи исходов лечения и практики диализа)  
EBPG - European Best Practice Guidelines (Европейские рекомендации по оптимальной практике)  
ERA-EDTA - European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (Европейская почечная – Европейская ассоциация диализа и трансплантации)  
ESAM - European Survey Anemia Management (Европейское исследование лечения анемии)  
Hb – гемоглобин  
HbA1c – гликированный гемоглобин  
MCV – средний корпускулярный объема эритроцита  
MHV – среднее содержание гемоглобина в эритроците  
P – фосфаты  
TSAT – сатурация трансферрина  
IRIDIEM - Individualized Risk-profiling In Diabetes Mellitus Study  
K – калий  
KDIGO – Kidney Disease – Improve Global Outcome – рекомендации по улучшению глобальных исходов при болезни почек  
MDRD - Modification of Diet in Renal Disease (исследование по модификации диеты при болезни почек)  
MDRD - формула расчета СКФ (Modification of Diet in Renal Disease)  
KT/V – доза диализа (по выведению мочевины)  
Na – натрий

NHANES - National Health and Nutrition Examination Survey – Национальное обследование здоровья и питания в США (большой популяционный регистр, включающий данные собеседований и физикального обследования)

NKF-K/DOQI – National Kidney Foundation - Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (Инициатива Национального почечного фонда США по улучшению исходов лечения при болезни почек)

OPTA – Optimal Treatment of Anemia (рекомендации по оптимальному лечению анемии)

REBPG - European Best Practice Guidelines (пересмотренные Европейские рекомендации по оптимальной практике)

TREAT - Trial to reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy

## Термины и определения

Артериовенозный доступ – общий термин, включающий артериовенозные фистулы и артериовенозные трансплантаты.

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

Артериовенозный трансплантат – сосудистый доступ, сформированный при помощи хирургического вмешательства для оказания медицинской помощи методом гемодиализа, созданный с помощью искусственного или биологического трансплантата, соединяющего артерию и вену, при этом сегмент трансплантата выступает в качестве доступа для канюлирования.

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

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

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

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

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

Гемодиафильтрация – метод, основанный на принципе диффузионного, фильтрационного и конвекционного переноса через полупроницаемую мембрану низко- и среднемолекулярных субстанций и жидкости между циркулирующей экстракорпорально кровью и диализирующим раствором с внутривенным замещением кровезамещающим раствором. В варианте on-line замещающий раствор готовится аппаратом «Искусственная почка» путем стерилизующей фильтрации диализата.

Гиперкальциемия – сывороточное содержание кальция, превышающее верхнюю границу референсного диапазона.

Гиперпаратиреоз – избыточный синтез и продукция паратиреоидного гормона, продуцируемого паращитовидными железами.

Гиперфосфатемия – сывороточный уровень фосфора, превышающий верхнюю границу референсного диапазона.

Гипокальциемия – содержание кальция в сыворотке крови ниже референсного диапазона.

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

Заместительная почечная терапия (ЗПТ) – комплекс специализированных методов замещения выделительной функции почек. К ним относят диализ (гемо- и перитонеальный) и трансплантацию почки. Последний метод позволяет восстановить весь спектр утраченных функций почек. Соответствует англоязычному термину «Renal replacement therapy». Методы ЗПТ подразделяются на интермиттирующие и продленные. Интермиттирующие методы характеризуются длительностью процедуры не более 6 часов. Продленные подразделяются на интермиттирующие (8-12 часов) и продолжительные (12-24 часа).

Зрелый АВ-доступ - это сосудистый доступ, который обеспечивает достаточный кровоток, подходит для канюляции двумя иглами при оказании специализированной медицинской помощи методом гемодиализа.

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

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

Канюлирование – это введение игл для диализа в АВ-доступ с лечебной целью, которые обеспечивают подключение больного к аппарату искусственной почки.

Катетер-ассоциированная инфекция кровотока, связанная с доступом для диализа (КАИК) – это группа инфекционных заболеваний, развивающихся у пациента в результате

использования катетера в качестве сосудистого доступа при оказании медицинской помощи методами экстракорпорального диализа. КАИК - это клиническое определение, которое используется для диагностики и лечения пациентов и требует специального лабораторного подтверждения для более тщательного определения катетера, как источника инфекции кровотока. Определяется, как рост одного и того же организма из катетера для экстракорпорального диализа и периферической вены (или из экстракорпоральной системы для диализа) у пациента с клиническими признаками инфекции и без альтернативного источника инфекции кровотока. Термин, использующийся в англоязычной литературе, близкий по смыслу: Catheter-related bloodstream infection (CRBSI). catheter related bacteremia (CRB), access related bloodstream infection.

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

Катетеризация центральных вен – это чрескожное введение катетера в одну из центральных вен с лечебной целью. Термин, использующийся в англоязычной литературе, близкий по смыслу: Catheter Placement.

Минерально-костные нарушения – синдром системной патологии, включающий лабораторные отклонения в минерально-костном метаболизме, костные аномалии и эктопическую кальцификацию, сопутствующие ХБП.

Не туннелированный центральный венозный катетер – это катетер, который используется кратковременно, в качестве временного сосудистого доступа для экстракорпорального диализа. Катетеры имеют, как правило, два разделенных просвета для артериального и венозного кровотока, как правило, без манжеты, конические, жесткие, вводятся через проводник. Термин, использующийся в англоязычной литературе, близкий по смыслу: non-tunneled temporary hemodialysis catheters (NTHCs).

Остеомаляция – состояние, характеризующееся замедлением минерализации и накоплением неминерализованного вещества.

Остеопороз/остеопения – потеря минеральной костной массы.

Острое повреждение почек – патологическое состояние, развивающееся в результате непосредственного острого воздействия ренальных и/или экстраренальных повреждающих факторов, продолжающееся до 7-ми суток и характеризующееся быстрым (часы-дни) развитием признаков повреждения или дисфункции почек различной степени

выраженности. Поскольку острое повреждение почечной паренхимы может быть обусловлено не только ренальными (почечными), но также преренальными и постренальными факторами, англоязычному термину «acute kidney injury» соответствует перевод «острое повреждение почек». Термин «острое почечное повреждение», который возник по аналогии с термином «острая почечная недостаточность», не отражает смысла и положений теоретической концепции KDIGO и не рекомендуется к использованию.

Паратиреоидэктомия – хирургический метод лечения третичного гиперпаратиреоза при ХБП.

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

Постоянный амбулаторный перитонеальный диализ – метод перитонеального диализа, в котором замена диализирующего раствора в брюшной полости (несколько раз в сутки) проводится самостоятельно больным в амбулаторных условиях (в домашних условиях).

Ренальная остеодистрофия – характерное для ХБП поражение костной системы.

Синдром «голодной кости» – состояние тяжелой гипокальциемии после паратиреоидэктомии.

Скорость клубочковой (гломерулярной) фильтрации (СКФ) – это количество миллилитров плазмы крови, профильтровавшейся во всех клубочках почек за одну минуту. Величина СКФ выражается в мл/мин, определяется величинами почечного плазматочка, фильтрационного давления, фильтрационной поверхности и зависит от массы действующих нефронов. Используется, как интегральный показатель функционального состояния почек и стандартизуется на площадь поверхности тела (усредненная площадь поверхности тела составляет 1,73 м<sup>2</sup>).

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

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

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

Терминальная почечная недостаточность (ТПН) – это патологическое состояние, характеризующееся величиной СКФ менее 15 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, что соответствует 5-й стадии ХБП и англоязычным терминам «End-stage renal disease (ESRD)» или «End-stage kidney disease (ESKD)». ТПН может быть исходом как ХБП, так и острой болезни почек (ОБП), поэтому употребление термина «терминальная хроническая почечная недостаточность» не имеет патофизиологического смысла и не рекомендуется.

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

Тотальная паратиреоидэктомия – удаление всех обнаруженных при операции околощитовидных желез.

Третичный гиперпаратиреоз - развитие автономно функционирующей аденомы паращитовидной железы и увеличение выработки паратиреоидного гормона в условиях длительного существования вторичного гиперпаратиреоза

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

Туннелированный центральный венозный катетер – это катетер, который используется, в качестве сосудистого доступа для экстракорпорального диализа, для длительной терапии по замещению функции почек методом гемодиализа. Как правило, с подкожным устройством для фиксации катетера (манжета) и имеют один просвет для оттока крови («артериальный») и один для возврата крови («венозный»). Термин, использующийся в англоязычной литературе, близкий по смыслу: Tunneler Hemodialysis Catheters.

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

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

Фосфат-связывающие препараты – лекарственные средства, связывающие диетарный фосфор в желудочно-кишечном тракте.

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

Центральный венозный катетер для диализа (гемодиализа) – это катетер, используемый в медицине для катетеризации центральных вен, имеющий на конце одно или несколько отверстий и обеспечивающий подключение больного к аппарату искусственная почка. В качестве сосудистого доступа для экстракорпорального диализа используются: не туннелированный и туннелированный (манжеточный) катетры. Термин, использующийся в англоязычной литературе, близкий по смыслу: central vascular catheter for dialysis, CVC access for dialysis.

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

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

## 1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

### **1.1 Определение хронической болезни почек**

*Хроническая болезнь почек (ХБП) – это персистирующее в течение трех месяцев или более поражение органа вследствие действия различных этиологических факторов, анатомической основой которого является процесс замещения нормальных анатомических структур фиброзом, приводящий к его дисфункции. Фиброз является необратимым, хроническим состоянием, возникающим в ответ на повреждение компартментов или отдельных клеточных популяций почек. Прогрессирование заместительного фиброза и степень его выраженности определяет степень нарушения функций почек. Фиброз может быть результатом как острых процессов с развитием некробиоза или апоптоза клеточных популяций, так и медленно прогрессирующих патологических процессов (субклеточного, клеточного, тканевого уровней), связанных с действием разнообразных этиологических факторов. Определение таких хронических процессов также составляет основу клинической диагностики ХБП. Подходы к клинической диагностике ХБП основаны на прямой или косвенной оценке степени фиброза и массы действующих нефронов, а также выявлении этиологического фактора. Острые процессы, приводящие к повреждению почек, в течение трех месяцев завершаются тем или иным исходом: полным выздоровлением с сохранением клеточных популяций органа, выздоровлением с резидуальным дефектом (снижением клеточной массы органа) или гибелью органа. Те же сроки от начала действия повреждающего фактора необходимы и достаточны для формирования начальных фибропластических изменений. Следовательно, признаки повреждения почек в течение более длительного времени с патофизиологических позиций надежно свидетельствуют о хронификации процесса. Временной критерий ХБП принципиально важен для диагностики, поэтому в основу клинического определения ХБП положен как минимум 3-месячный интервал персистирования признаков повреждения почек. Таким образом, в клинической практике *диагноз ХБП следует устанавливать при выявлении в процессе клинического обследования любых маркеров, указывающих на повреждение почек и персистирующих в течение трех месяцев или больше (см. раздел 2) [1].**

## 1.2 Этиология и патогенез хронической болезни почек (и системных осложнений)

**ХБП и этиология повреждения почек.** Понятие ХБП является наднозологическим, однако не отменяет этиологического подхода к диагностике и терапии конкретного заболевания почек [1]. С другой стороны, ХБП не является формальным объединением хронических повреждений почек различной природы. Причины выделения этого понятия базируются на единстве основных патогенетических механизмов прогрессирования патологического процесса в почечной ткани, общности многих факторов риска развития и прогрессирования заболевания и вытекающих отсюда способов терапии, первичной и вторичной профилактики. При этом особое внимание уделяется «неиммунным» факторам патогенеза (функционально-адаптивным, метаболическим и др.). Такие механизмы в той или иной степени действуют при хронических поражениях почек любой этиологии, их значимость возрастает по мере уменьшения количества действующих нефронов и именно эти факторы, наряду с этиологией исходного процесса, определяют прогноз дисфункции почек (табл. 1) [2-5].

Таблица 1. Основные механизмы патогенеза хронической болезни почек

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

- Полиморфизм генов, контролирующих экспрессию нефротропных биологически активных веществ

**Факторы риска ХБП.** В концепции ХБП важное значение придается определению факторов риска развития и прогрессирования хронического патологического процесса в почечной ткани. Только при учете таких факторов, оценки их значимости и модифицируемости, можно эффективно осуществлять меры первичной и вторичной профилактики хронических заболеваний почек. Существенное влияние на развитие и прогрессирование хронических заболеваний почек в той или иной популяции может оказать ряд факторов. К ним относятся: распространенность некоторых инфекций, прием ряда лекарственных препаратов, алкоголь и курение, состояние окружающей среды, климат, характер и традиции питания, генетические особенности популяции и др. [6-10]. Важным является то, что многие факторы, ассоциирующиеся с развитием дисфункции почек, одновременно являются и «традиционными» сердечно-сосудистыми факторами риска, среди которых – артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), мужской пол, дислипидемия, ожирение, метаболический синдром, табакокурение.

*Сахарный диабет и артериальная гипертензия.* Диабетическая нефропатия – одна из лидирующих причин развития терминальной почечной недостаточности (ТПН) [11] и наиболее изученная модель повреждения почек на фоне системных метаболических и сосудистых изменений у пациентов СД. Роль АГ, как одного из важнейших факторов риска развития и механизма прогрессирования ХБП, в настоящее время также не вызывает сомнений. Не только тяжелая, неконтролируемая гипертензия может приводить к развитию гломерулосклероза и смерти пациентов от почечной недостаточности [12]. В крупномасштабных исследованиях HOT (Hypertension Optimal Treatment Study) и INSIGHT (Intervention as a Goal in Hypertension Treatment) было установлено, что умеренное снижение функции почек (клиренс креатинина  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> что соответствует 3 стадии ХБП; см. табл. 5, раздел 1.5) у пациентов с адекватно контролируемой эссенциальной гипертензией отмечается в 13-30% случаев [13,14]. Даже «высоконормальное артериальное давление (АД)» сопряжено с высоким риском развития ХБП [15]. Поэтому неудивительно, что ассоциированная с АГ ТПН является второй по частоте причиной начала заместительной почечной терапии (ЗПТ) [16]. Постоянный рост заболеваемости ТПН на фоне СД и АГ в последние три декады привел к резкому изменению этиологической структуры популяции пациентов, получающих лечение диализом и трансплантацией почки. Поражения почек, связанные с системной сосудистой патологией, прочно занимают лидирующие позиции при стабильном и относительно низком вкладе иной почечной патологии в заболеваемость ТПН [17].

*Мужской пол.* В настоящее время не осталось никаких сомнений в том, что существуют отчетливые гендерные различия в отношении АГ, распространенности ряда заболеваний почек, течения ХБП и состава пациентов, получающих ЗПТ [18-20]. В конечном итоге, суммарные данные известных клинических и экспериментальных разработок свидетельствуют о том, что ХБП у мужчин прогрессирует быстрее, чем у женщин, хотя причина таких отличий ясна далеко не окончательно [18,21].

*Ожирение* является независимым фактором риска, предсказывающим развитие ТПН в общей популяции [22]. Кроме того, ожирение, особенно если оно ассоциируется с АГ, увеличивает и вероятность выявления и более ранних стадий ХБП [23]. Данные многочисленных экспериментальных исследований связывают развитие гломерулосклероза при ожирении с гиперфильтрацией в нефроне [24]. Возможно, этим объясняется наличие положительной корреляционной зависимости между индексом массы тела (ИМТ) и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), выявляемой в эпидемиологических исследованиях [25]. С другой стороны, лечебные меры, направленные на снижение массы тела, приводят к нормализации СКФ [25,26].

*Дислипотеидемия и метаболический синдром.* Гиперлипидемия ухудшает прогноз любого почечного заболевания, а гиполипидемическая терапия способствует сохранению функции почек [27]. Однако лишь в последнее время внимание исследователей было обращено на изучение связи между дислипотеидемией и функциональным состоянием почек у лиц без первичной патологии этого органа. В эпидемиологических исследованиях было установлено, что гиперхолестеринемия [28], гипертриглицеридемия [29] и низкие значения холестерина липопотеидов высокой плотности (ЛПВП) [28] являются независимыми предикторами снижения функции почек в общей популяции. Вероятность развития ХБП возрастает при сочетании нескольких факторов риска. Данное положение, находит подтверждение, например, при метаболическом синдроме. Распространенность ХБП (СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) в общей популяции увеличивалась с 0,9%, в случае наличия одного фактора риска, до 9,2%, если присутствовали пять признаков метаболического синдрома. Соответственно этому распространенность альбуминурии возрастала с 4,9% до 20,1% [30]. С другой стороны, имеются данные, свидетельствующие о том, что значение метаболического синдрома, как одного из потенциальных условий появления ХБП наиболее существенно у лиц моложе 60 лет [31].

*Табакокурение.* Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что курение – это дозозависимый фактор риска снижения СКФ и появления альбуминурии [32]. При

этом негативное влияние курения на состояние почек имеет место, как у мужчин, так и женщин [15]. А наиболее ярко этот эффект проявляется у курящих гипертоников [33].

*Сердечно-сосудистая система и ХБП: кардиоренальный континуум.* В патогенезе ХБП существенное значение имеют сердечно-сосудистые изменения, поскольку почти 45% летальных исходов в этой популяции пациентов обусловлены поражениями сердечно-сосудистой системы [16]. Риск смерти вследствие сердечно-сосудистых заболеваний у гемодиализных пациентов в десятки раз выше, чем в общей популяции, что связано с резким ускорением процессов сосудистого повреждения [34]. Считается, что причиной этого могут быть дислиппротеидемия, окислительный и воспалительный стрессы, изменения гемодинамики и прочие факторы, так или иначе связанные с уремией или с процедурой диализа [35,36].

Проблема поражения сердечно-сосудистой системы касается и пациентов с начальным и умеренным снижением СКФ, когда уровень креатинина в сыворотке крови «нормален» или незначительно повышен. Показано значительное увеличение частоты встречаемости факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии, как у мужчин, так и женщин, при снижении СКФ или увеличении уровня сывороточного креатинина [37]. По данным крупных популяционных исследований (Cardiovascular Heart Study) у лиц 65 лет и старше умеренное снижение функции почек сопровождалось увеличением распространенности АГ (с 36% до 55%), ишемической болезни сердца (ИБС) (с 13% до 26%), сердечной недостаточности (СН) (с 3% до 8%). При этом увеличивалась как общая, так и сердечно-сосудистая заболеваемость [38]. В исследовании ARIC (The Atherosclerosis risk in Communities), включавшего лиц в возрасте 45-64 лет, наличие ХБП ассоциировалось с увеличением распространенности ИБС (с 4,4% до 11%), цереброваскулярных заболеваний (с 4,4% до 10%) и СД (с 13% до 24%) [38]. Итоги другого проспективного популяционного исследования показали, что у лиц в возрасте от 50 до 75 лет риск сердечно-сосудистой летальности увеличивался на 26% на каждые 5 мл/мин снижения СКФ. Это соответствует почти двукратному увеличению смертности от сердечно-сосудистой патологии при снижении базальной СКФ на 20 мл/мин [39].

Существуют и другие доказательства важной роли состояния почек в детерминации вероятности развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, не имеющих явной первичной ренальной патологии. В частности, снижение клиренса креатинина менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ассоциируется с отчетливым увеличением нежелательных сердечно-сосудистых последствий у пациентов с эссенциальной гипертензией [40]. Приведенные данные согласуются и с результатами ряда других

исследований, подтвердивших, что ухудшение функционального состояния почек у гипертензивных пациентов связано с ухудшением сердечно-сосудистого прогноза [41]. Анализ результатов исследования HOPE навел на мысль о нарастании кардиоваскулярных рисков у пациентов с сосудистым атеросклерозом по мере повышения уровня сывороточного креатинина [41]. Аналогичным образом, имеющиеся сведения дают основания полагать, что, по крайней мере, ближайший прогноз у пациентов с различными вариантами острого коронарного синдрома зависит от исходного состояния функции почек [42-44]. Вероятность развития СН после острого инфаркта миокарда (ОИМ) во многом определяется более низкими исходными величинами СКФ [45].

Другим фактором, способствовавшим существенному пересмотру представлений о взаимосвязях между заболеваниями почек и кардиоваскулярной системы, явилось накопление сведений о том, что распространенность и заболеваемость сердечно-сосудистой патологией в популяции почечных пациентов значительно выше, чем это можно было бы ожидать, исходя из воздействия традиционных для кардиологии факторов риска. Это позволяет расценивать сам факт снижения функции почек в качестве причины ускоренного развития изменений сердечно-сосудистой системы. Последнее обстоятельство, по-видимому, объясняется теми метаболическими и гемодинамическими сдвигами, которые сопутствуют развитию почечной дисфункции и которые обеспечивают в такой ситуации преобладание других факторов риска атерогенеза, называемых в кардиологии нетрадиционными: альбуминурия/протеинурия, системное воспаление, оксидативный стресс, анемия, гипергомоцистеинемия [35].

*Протеинурия/альбуминурия* считается одним из важнейших предикторов прогрессирования ХБП. С другой стороны, показано, что наличие протеинурии в сочетании или без сочетания со снижением СКФ существенно увеличивает летальность у пациентов, перенесших ОИМ [46]. Наиболее ранним признаком поражения гломерулярного барьера при некоторых заболеваниях, которые в конечном итоге могут привести к ТПН, например, эссенциальной АГ и СД, задолго до снижения СКФ, является альбуминурия [47]. По данным крупных многоцентровых исследований альбуминурия выявляется у 20-30% лиц с АГ (PREVEND, LIFE), у 25-40% пациентов с СД I или II типа (AUSDIAB, DEMAND) и даже у 5-7% лиц в общей популяции условно здорового населения (PREVEND, HAND, AUSDIAB) [35]. Развитие альбуминурии связано практически со всеми компонентами метаболического синдрома [48] и отмечается при табакокурении [49]. Предполагают, что альбуминурия отражает наличие в организме генерализированной эндотелиальной дисфункции, лежащей в основе, как увеличения

риска возникновения и прогрессирования атеросклероза, так и поражения почек [50]. Альбуминурия в общей популяции населения отражает риск формирования ХБП, включая ТПН [51].

*Воспаление.* В настоящее время С-реактивный белок (С-РБ), рассматривается как важный фактор, способствующий развитию сердечно-сосудистой патологии [52,53]. Вместе с тем, С-РБ считается ранним маркером почечной дисфункции [54], а более высокий уровень этой молекулы ассоциируется с меньшими величинами СКФ у пациентов с ХБП [55,56]. В то же время воспалительные реакции, особенно в тубулоинтерстициальном пространстве почек, играют решающую роль в прогрессировании ХБП, даже у пациентов с неиммунными нефропатиями [57]. Однако роль С-РБ в оценке прогноза эволюции ХБП и эффективности проводимой терапии нуждается в уточнении [54].

*Анемия,* как предиктор развития гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) [57] и ИБС [58], ассоциируется с ухудшением качества жизни, ростом сердечно-сосудистых осложнений и увеличением частоты госпитализаций у пациентов с ХБП [57]. Развивающаяся вследствие угнетения секреции эритропоэтина (ЭПО) и ухудшения снабжения костного мозга железом (Fe) [59], анемия способствует повышению нагрузки на сердце за счет тахикардии и увеличения ударного объема, что, в свою очередь, вызывает почечную вазоконстрикцию и задержку жидкости. В конечном итоге формируется замкнутый порочный патогенетический круг, описанный как «кардиоренальный анемический синдром», в котором СН, ХБП и анемия взаимно усугубляют друг друга [60].

Другие факторы, определяющие неразрывные патогенетические взаимосвязи между повреждениями почек и сердечно-сосудистой системы, связаны с активацией внутрипочечной ренин-ангиотензиновой системы (РАС), оксидативным стрессом, гипергомоцистеинемией, увеличением синтеза асимметричного диметиларгинин, гиперурикемией, натрийуретическими факторами разного происхождения и др. [35,61-67].

Таким образом, взаимоотношения дисфункции почек и изменений сердечно-сосудистой системы носят многогранный характер и выстраиваются по типу обратной связи. В этом контексте, с одной стороны, почка может выступать как орган-мишень для действия большинства известных факторов, связанных с сердечно-сосудистыми изменениями; с другой – активно вмешиваться в формирование системных метаболических и сосудистых патологических процессов, являясь активным генератором, и традиционных, и нетрадиционных факторов риска, тем самым, замыкая сложный патогенетический круг, определяющий судьбу таких пациентов. Подобный взгляд на

взаимобусловленность патологических процессов в сердечно-сосудистой системе и почках, двунаправленность действия факторов риска, клиническая предсказуемость конечных результатов такого сочетания, с одной стороны, позволяет представлять данные взаимоотношения как непрерывную цепь событий, составляющих *кардиоренальный континуум* [35] (рис. 1), с другой – открывает дополнительные перспективы первичной и вторичной профилактики не только сердечно-сосудистых заболеваний, но и ХБП, как таковой.



Рисунок 1. Схема кардиоренального континуума [35]

Примечание. ССБ – сердечно-сосудистая болезнь.

### 1.3 Эпидемиология хронической болезни почек

Распространенность ХБП сопоставима с такими социально значимыми заболеваниями, как гипертоническая болезнь (ГБ) и СД, а также ожирение и метаболический синдром. Признаки повреждения почек и/или снижение СКФ выявляют, как минимум, у *каждого десятого представителя общей популяции*. Сопоставимые цифры были получены как в индустриальных странах с высоким уровнем жизни, так и в развивающихся странах со средним и низким доходом населения (табл. 2). Глобальная распространенность в общей популяции по результатам метаанализа составила, в среднем, 13,4% [68].

Таблица 2. Распространенность ХБП в мире по данным популяционных исследований

Страна	Исследование	Распространенность ХБП
--------	--------------	------------------------

		1-5 стадии	3-5 стадии
США	NHANES, 1999-2006	15%	8%
Нидерланды	PREVEND, 2005	18%	нет данных
Испания	EPIRCE, 2005	13%	нет данных
Китай	Beijing study, 2008	14%	7%
Япония	Imai et al., 2007	нет данных	19%
Австралия	AusDiab, 2008	13%	8%
Конго	Kinshasa study, 2009	12%	8%

Результаты проведенных эпидемиологических исследований в России показали, что проблема ХБП для нашей страны является не менее острой. Признаки ХБП отмечаются более чем у 1/3 пациентов хронической СН; снижение функции почек наблюдается у 36% лиц в возрасте старше 60 лет, у лиц трудоспособного возраста снижение функции отмечается в 16% случаев, а при наличии сердечно-сосудистых заболеваний его частота возрастает до 26% [6,69,70]. Эти данные заставляют пересмотреть традиционное представление об относительной редкости болезней почек среди населения и требуют коренной перестройки системы оказания помощи этой категории пациентов.

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

Снижение функции почек по современным представлениям является самостоятельной и важной причиной ускоренного развития патологических изменений сердечно-сосудистой системы. Это обусловлено рядом метаболических и гемодинамических нарушений, которые развиваются у пациентов с дисфункцией почек, когда возникают и выходят на первый план нетрадиционные, «почечные» факторы сердечно-сосудистого риска: альбуминурия/протеинурия, системное воспаление, оксидативный стресс, анемия, разнообразные метаболические нарушения [35,71,72].

**Медико-экономические аспекты.** Оказание помощи пациентам с ХБП требует высоких материальных затрат [70,73-77].

В первую очередь, это касается проведения ЗПТ – диализа и трансплантации почки, которая жизненно необходима пациентам с ТПН, развивающейся в исходе нефропатий различной природы. Поэтому существует выраженный диссонанс между долей больных с ТПН и долей расходов бюджета здравоохранения. Так, расходная часть бюджета системы

Medicare, направляемая на обеспечение ЗПТ, достигает 5%, а доля этих пациентов в общей структуре заболеваемости составляет всего 0,7% [77,78].

В России, по данным Регистра Российского диализного общества, в 2015 году различные виды ЗПТ получали более 35 000 человек. Ежегодный прирост числа этих пациентов в среднем составляет 10,8% [79]. В нашей стране средний возраст пациентов, получающих ЗПТ, 47 лет, то есть в значительной мере страдает молодая, трудоспособная часть населения. На сегодняшний день, несмотря на определенный прогресс в развитии ЗПТ в России в течение последних 10 лет, обеспеченность населения этими видами лечения остается в 2,5-7 раз ниже, чем в странах Евросоюза, в 12 раз ниже, чем в США [70,79]. В то же время возможности нефропротективной терапии, которая позволяет затормозить прогрессирование ХБП и стабилизировать функцию почек, а затраты на которую в 100 раз ниже, чем на ЗПТ, используются неэффективно.

Таким образом, быстрый рост в популяции числа пациентов со сниженной функцией почек – не узкоспециальная, а общемедицинская, междисциплинарная проблема, имеющая серьезные социально-экономические последствия [71,75,79-82]. Ее решение требует–перестройки и усиления нефрологической службы не только за счет открытия новых диализных центров и развития трансплантологии для лечения уже состоявшихся случаев ТПН, но, главным образом, развития превентивной нефрологии, направленной на предотвращение ТПН и сердечно-сосудистых событий. С другой стороны, необходима всемерная интеграция нефрологии и первичного звена здравоохранения, а также других специальностей с целью проведения широких профилактических мероприятий, ранней диагностики ХБП, обеспечения преемственности лечения и эффективного использования имеющихся ресурсов.

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

#### **1.4 Особенности кодирования хронической болезни почек по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем**

В Международной статистической классификации болезней (МКБ) 10 были внесены соответствующие изменения, касающиеся замены устаревшего термина «хроническая почечная недостаточность» на термин «хроническая болезнь почек» (код N18), а также кодирования ХБП [83]. Для обозначения стадий ХБП (см. раздел 1.5) следует использовать коды N18.1-N18.5 (табл. 3). Код N18.9 употребляется для случаев ХБП с

неуточненной стадией. Несоответствие кодов МКБ-10 и рекомендованных для использования в практике стадий ХБП заключается в отсутствии специальных кодов для стадий С3а и С3б, поэтому до внесения поправок для обеих стадий следует применять код N18.3. В случаях подготовки к ЗПТ методами диализа или проведения диализа, код ХБП С5 стадии (N18.5) необходимо дополнить кодами Z49.0-Z49.2. Наличие кодирования ХБП в системе МКБ-10 устраняет препятствия для широкого внедрения диагноза ХБП в отечественную практику медицинского статистического учета.

Таблица 3. Соответствие стадий ХБП кодировке МКБ-10 (с изменениями от октября 2007 года)\*

Стадии ХБП	Код МКБ-10**
С 1	N18.1
С 2	N18.2
С 3а	N18.3
С 3б	
С 4	N18.4
С 5	N18.5

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

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

Для кодирования осложнений ХБП и ассоциированных состояний должны быть использованы соответствующие коды МКБ-10 в дополнение к коду ХБП (табл. 4).

Таблица 4. Коды осложнений ХБП и ассоциированных состояний

<i>Осложнения ХБП и ассоциированные состояния</i>	<i>Код МКБ</i>
Подготовительные процедуры для проведения диализа (сосудистый доступ для гемодиализа, перитонеальный катетер) (при состояниях при хронической болезни почек N18 (N18.4; 18.5))	Z49.0
Экстракорпоральный диализ (гемодиализ)	Z49.1
Другой вид диализа (перитонеальный диализ)	Z49.2
Анемия при других хронических болезнях, классифицированных в других рубриках	D63.8*
Ацидоз	E87.2
Гиперкалиемия	E87.5
Вторичный гиперпаратиреоз, не классифицированный в других рубриках	E21.1
Нарушение обмена фосфора	E83.3

Нарушения обмена кальция	E83.5
Другие нарушения минерального обмена почечная остеодистрофия	E83.8 N25.0
Гипопаратиреоз, возникший после медицинских процедур	E89.2

- Мы рекомендуем рассматривать использование концепции ХБП в практической работе системы национального здравоохранения как важный стратегический подход с целью снижения общей и сердечно-сосудистой смертности, увеличению продолжительности жизни населения, а также – снижению расходов на госпитальное лечение осложнений нарушения функции почек и проведение ЗПТ [84-100].

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

### **1.5 Классификация хронической болезни почек**

- Мы рекомендуем в практической работе в каждом случае ХБП определять ее стадию в зависимости от значений СКФ для уточнения выраженности и прогноза дисфункции почек, а также тактики ведения больного [51,101].

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

- С целью стратификации рисков и определения прогноза у каждого пациента с ХБП мы рекомендуем определять градацию выраженности альбуминурии/протеинурии, а для случаев ЗПТ рекомендуем указывать ее вид – диализ (Д) и трансплантация (Т) [51,101].

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

**Комментарии:** *Классификация стадий ХБП приведена в таблице 5. Данный подход основан на оценках прогноза в терминах риска существенных фатальных и нефатальных событий – острого повреждения почек (ОПП), ТПН (ХБП С5), общей и сердечно-сосудистой смерти. Накопленные к настоящему времени данные, включая и метаанализ более 1,5 миллионов наблюдений, определенно указывают на то, что риски общей и сердечно-сосудистой смертности, развития ТПН, ОПП и прогрессирования ХБП существенно отличаются в зависимости от уровня мочевого экскреции альбумина и уровня СКФ [51,102]. Оба фактора независимо связаны с частотой развития неблагоприятных исходов, что определяет необходимость их учета в классификации ХБП и стратификации рисков (табл. 5, табл. 6 и раздел 2). Упомянутые выше отличия кодификации*

стадий ХБП по МКБ-10 не должны быть препятствием применению рекомендованной классификации стадий и индексов ХБП в ожидании появления обновлений МКБ.

Таблица 5. Классификация и стратификация стадий ХБП по уровню СКФ

Обозначение стадий ХБП	Характеристика глобальной функции почек	Уровень СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>
С 1	Высокая или оптимальная	>90
С 2	Незначительно сниженная	60-89
С 3а	Умеренно сниженная	45-59
С 3б	Существенно сниженная	30-44
С 4	Резко сниженная	15-29
С 5	Терминальная почечная недостаточность	<15

Таблица 6. Градации альбуминурии (мг/сутки)

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

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

У пациентов ХБП А3-А4, что соответствует протеинурии ≥0,5 г/сут, для оценки тяжести поражения почек вместо исследования альбуминурии с точки зрения экономии ресурсов можно использовать определение общего белка в суточной моче (суточная потеря белка (СПБ)) или отношения обций белок/креатинин в утренней порции мочи (см. раздел 2).

Очевидно, что у пациентов, получающих лечение постоянным гемодиализом (ГД) или перитонеальным диализом (ПД), необходимости в определении градаций альбуминурии/протеинурии нет.

### **1.6 Клиническая картина хронической болезни почек**

Клинически ХБП может проявляться разнообразными симптомами и синдромами. В диагностике ХБП необходимо использовать традиционный клинический подход, основанный на анализе данных анамнеза и жалоб больного, физикального обследования, применения лабораторных и инструментальных исследований. В целом, диагностика должна быть направлена на: 1) выявление признаков дисфункции почек; 2) доказательства их «хронического» характера; 3) определение этиологических факторов и 4) системных

осложнений. При анализе «клинической картины» ХБП также должны быть учтены факторы риска ее развития, представленные в таблице 7.

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

Предиктивная диагностика ХБП основана на целевом скрининге дисфункции почек у пациентов с факторами риска (табл. 7).

Целый ряд факторов может оказать существенное влияние на развитие и прогрессирование хронических заболеваний почек в той или иной популяции. К ним относятся: распространенность некоторых инфекций, прием ряда лекарственных препаратов, алкоголь и курение, состояние окружающей среды, климат, характер и традиции питания, генетические особенности популяции и др. [4,6,8-10]. Многие факторы, ассоциирующиеся с развитием дисфункции почек, одновременно являются и «традиционными» сердечно-сосудистыми факторами риска, среди которых АГ, СД, возраст, мужской пол, дислипидемия, ожирение, метаболический синдром, табакокурение. С другой стороны, результаты многочисленных исследований указывают, на то, что кардиоваскулярные риски, которые в кардиологии принято относить к нетрадиционным (анемия, хроническое воспаление, гипергомоцистеинемия, увеличение синтеза асимметричного диметиларгинина, оксидативный стресс, активация РАС, стресс, гиперурикемия, натрийуретические факторы разного происхождения и др.) также ассоциируются с прогрессирующей дисфункцией почек [35,67,103].

Таблица 7. Основные факторы риска развития хронической болезни почек

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

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

Таблица 8. Основные признаки, позволяющие предполагать наличие ХБП

Маркер	Примечания
Жалобы	Изменения цвета мочи, изменения объема диуреза (олигурия, полиурия), никтурия
Данные анамнеза и анализа медицинской документации	Указания на выявленные ранее изменения мочи или изменения почек при любых видах визуализирующей диагностики; информация о ранее выявленных факторах риска (см. табл. 7)
Физикальные обследования	Увеличение размера почек, симптомы уремии, шум в проекции почечных артерий, периферические и полостные отеки, изменение цвета и объема мочи, артериальная гипертензия
<i>Лабораторные данные</i>	
Повышенная альбуминурия/протеинурия	Маркеры увеличения клубочковой проницаемости и тубулярной дисфункции
Стойкое снижение скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	Индекс, тесно коррелирующий с парциальными функциями почек
Стойкие изменения в клеточном осадке мочи	Эритроцитурия (гематурия), тубулярные клетки, лейкоцитурия (пиурия), лейкоцитарные цилиндры, эритроцитарные цилиндры
Другие изменения состава крови и мочи	Азотемия, уремия, изменения сывороточной и мочевой концентрации электролитов, нарушения кислотно-щелочного равновесия и др. (в том числе, характерные для «синдрома канальцевой дисфункции» (синдром Фанкони, почечные тубулярные ацидозы, синдромы Барттера и Гительмана, нефрогенный несахарный диабет и т.д.))
Изменения почек по данным лучевых методов исследования	Аномалии развития почек, кисты, гидронефроз, изменение размеров почек и др.
Изменения в ткани почек, выявленные при прижизненном морфологическом исследовании органа	Признаки активного необратимого повреждения почечных структур, специфические для каждого хронического заболевания почек, и универсальные маркеры фиброза компартментов органа, указывающие на «хронизацию» патологического процесса

## 2. Диагностика хронической болезни почек, медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

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

В этом плане, существенное значение имеет проведение предиктивной диагностики в рамках скрининга лиц с факторами риска ХБП (см. раздел 1.6). В противовес, презентационной диагностике ХБП, как правило, позволяющей выявлять случаи далеко зашедшей дисфункции почек, предиктивная диагностика направлена на выявление ранних стадий ХБП, своевременное лечение которых дает максимальный медико-экономический эффект.

Диагностика ХБП должна включать выявление системных осложнений прогрессирующей дисфункции органа.

- Мы рекомендуем проведение диагностики, направленной на выявление ХБП, у лиц с явными или вероятными признаками поражения почек, установленными в порядке клинического обследования с учетом жалоб, данных анамнеза и физикального исследования, а также данных лабораторных и инструментальных исследований с целью определения дальнейшей тактики ведения (см. раздел 1.6).

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

**Комментарии:** *Рекомендация представляет экспертное мнение и отражает стандартный подход к диагностике ХБП в реальной клинической практике.*

- Мы рекомендуем проведение скрининга, направленного на выявление ХБП, у лиц с наличием хотя бы одного из факторов риска ХБП не реже 1 раза в год (см. раздел 1.6) с целью раннего выявления дисфункции почек и достижения медико-экономического эффекта, но не рекомендуем в обычной клинической практике проведение популяционного скрининга ХБП у лиц без ее факторов риска [104-108].

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

**Комментарии:** *Существуют достаточно убедительные данные о медицинской и экономической эффективности диагностики ХБП у категории лиц, имеющих факторы риска. Напротив, скрининг у лиц без факторов риска неэффективен. Вероятность выявления ХБП увеличивается при комбинации факторов риска.*

*Проблема скрининга и ранней диагностики ХБП, учитывая ее высокую распространенность и трудности ранней диагностики, имеет междисциплинарный характер. Решение данной задачи возможно только при участии врачей-нефрологов, врачей общей практики, врачей-кардиологов, врачей-эндокринологов, врачей-урологов, а также любых других специалистов, в поле зрения которых может попасть пациент с ХБП.*

- В клинической практике у взрослого населения мы рекомендуем использовать следующие критерии в целях диагностики ХБП:
  - 1) выявление любых клинических признаков повреждения почек, персистирующих не менее 3 месяцев;
  - 2) снижение СКФ  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, сохраняющееся в течение трех и более месяцев, вне зависимости от наличия других признаков повреждения почек;
  - 3) наличие признаков необратимых структурных изменений органа, выявленных однократно при прижизненном морфологическом исследовании органа или при его визуализации [51].

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

**Комментарии:** *Диагностика ХБП основана на выявлении любых клинических и морфологических маркеров повреждения почек в зависимости от клинической ситуации. Под маркерами повреждения почек следует понимать любые изменения, выявляющиеся при клиническом обследовании, которые отражают наличие патологического процесса в почечной ткани (основные перечислены в табл. 8, раздел 1.6).*

Временные ограничения в соответствии с определением ХБП и патофизиологией процесса требуют подтверждения персистирования в течение, как минимум, 3 месяцев. 3-месячное ограничение (критерий «хронификации») в качестве временного параметра определения ХБП было выбрано потому, что в данные сроки острые варианты развития дисфункции почек, как правило, завершаются выздоровлением или приводят к очевидным клинико-морфологическим признакам хронизации процесса. Таким образом, в соответствии с определением, для диагностики ХБП необходимо подтверждение наличия маркеров повреждения почек при повторных исследованиях, как минимум, в течение 3 месяцев. Такой же интервал необходим для подтверждения снижения уровня СКФ  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, в том случае, если СКФ  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> выступает в роли единственного маркера ХБП. В случаях отсутствия данных динамического наблюдения или однократного выявления маркеров повреждения почек (например, при первичной диагностике) необходимо исключение острых процессов повреждения почек и повторное исследование по истечении 3 месяцев. Тактика ведения больного в этот период времени должна определяться индивидуально. Если состояние больного серьезное, высоки риски развития осложнений дисфункции почек или возникают подозрения в отношении острого или подострого процессов с вероятностью быстрого и необратимого повреждения органа, то дальнейшую диагностику и дифференциальную диагностику следует проводить в срочном порядке, не дожидаясь истечения 3-месячного интервала.

Вместе с тем, для первичной диагностики ХБП может оказаться достаточным однократное исследование, если оно недвусмысленно указывает на необратимые структурные изменения органа. Такие данные могут быть получены при применении визуализирующих инструментальных методов или прижизненного морфологического (микроскопического) исследования (см. также раздел 2.4). Алгоритм первичной диагностики представлен в разделе «Приложение Б».

- Для оценки прогноза и планирования лечебно-профилактических мероприятий мы рекомендуем, чтобы в клинической практике каждый вновь выявленный или известный пациент с ХБП был классифицирован в медицинской документации с указанием: 1) стадии ХБП в зависимости от значений скорости клубочковой фильтрации (С1-С5), дополненной для случаев ХБП, получающих ЗПТ, ее видом –

диализ (Д) или трансплантация (Т); 2) градации выраженности альбуминурии/протеинурии [51].

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

**Комментарии:** Имеющиеся к настоящему времени данные, включая и метаанализ более 1,5 миллионов наблюдений, определенно указывают на то, что риски неблагоприятных исходов ХБП – общей и сердечно-сосудистой смертности, развития ТПН, ОПП и прогрессирования ХБП независимо ассоциированы и с величиной СКФ, и с уровнем мочевого экскреции альбумина (табл. 9) [51,102,109-111]. Такой клинический подход позволяет оценивать не только тяжесть дисфункции почек, но и прогноз, что необходимо для планирования объема терапии.

Таблица 9. Стадии, индексы и прогноз ХБП – KDIGO 2012 (пулированные риски смерти от всех причин, кардиоваскулярной смерти, прогрессирования ХБП, ТПН, ОПП)

Категории ХБП по СКФ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ), характеристика и уровень СКФ			Категории персистирующей альбуминурии, характеристика и уровень		
			A1	A2	A3-A4
			Нормальная или незначительно повышена	Умеренно повышена	Резко повышена
			<30 мг/сутки <30 мг/г <3 мг/ммоль	30-299 мг/сутки 30-299 мг/г 3-29 мг/ммоль	≥300 мг/сутки ≥300 мг/г ≥30 мг/ммоль
1	Нормальная или высокая	>90	низкий риск	умеренно повышенный риск	высокий риск
2	Незначительно снижена	60-89	низкий риск	умеренно повышенный риск	высокий риск
3а	Умеренно снижена	45-59	умеренно повышенный риск	высокий риск	очень высокий риск
3б	Существенно снижена	30-44	высокий риск	очень высокий риск	очень высокий риск
4	Резко снижена	15-29	очень высокий риск	очень высокий риск	очень высокий риск
5	Почечная недостаточность	<15	очень высокий риск	очень высокий риск	очень высокий риск

- У каждого пациента с ХБП мы рекомендуем идентификацию конкретной этиологической причины развития повреждения почек для определения прогноза и проведения этиотропной терапии [112-116].

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

**Комментарии:** *Это положение является очевидным для специалиста-нефролога, что объясняет отсутствие прямых сравнительных исследований влияния этиологии ХБП на исходы, включая результаты терапии. ХБП сама по себе не является окончательным диагнозом, а ее клиническая диагностика, в первую очередь, связана с необходимостью выявления факта персистирующего повреждения почек, оценки степени глобальной и парциальных функций органа, определения рисков осложнений и исходов, а также терапевтического воздействия на универсальные механизмы прогрессирования нефросклероза. В то же время, концепция ХБП, ни в коей мере, не отменяет этиологического подхода к диагностике и терапии конкретного заболевания почек, а только дополняет его, что также соответствует и традициям отечественной медицины. Определение причины ХБП имеет большое значение для оценки прогноза и выбора терапии. Необходимость идентификации конкретной причины (или причин) развития повреждения обусловлена разными молекулярными и клеточными механизмами прогрессирования поражения почек, а также прогнозом и подходами к терапии. В свою очередь, своевременно назначенная адекватная этиотропная и патогенетическая терапия может существенно затормозить прогрессирования дисфункции почек. Таким образом, комбинация этиотропного лечения и воздействия на универсальные механизмы прогрессирования нефросклероза у пациентов с ХБП является оптимальной для достижения необходимого терапевтического эффекта.*

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

*В медицинской документации диагноз «ХБП» должен указываться после описания нозологической формы и проявлений основного заболевания почек. Примеры формулировки диагноза:*

- *Аномалия развития почек: частичное удвоение лоханки правой почки. ХБП С1 А0.*
- *Сахарный диабет, тип 2. Диабетическая нефропатия. ХБП С3а А3.*
- *Гипертоническая болезнь III ст., риск 4. Гипертонический нефросклероз. ХБП С3а А1.*
- *IgA-нефропатия. Изолированный мочевои синдром. ХБП С3б А3.*
- *Мембранопролиферативный гломерулонефрит. Нефротический синдром. ХБП С5Д (постоянный гемодиализ с 12.05.2010).*

*Диагноз ХБП без детализации ее причины (или причин), позволяющий оценить прогноз заболевания и объем лечебных мероприятий, может быть использован в медицинской документации до проведения окончательной диагностики при временной неопределенности конкретных причин повреждения почек, а также при невозможности уточнения этиологического диагноза.*

- В случаях отсутствия соответствующих ресурсов для определения этиологической причины развития ХБП в конкретном медицинском учреждении мы рекомендуем направлять пациента с этим диагнозом в медицинское учреждение, обладающее возможностями для проведения такой диагностики с целью ее завершения и определения необходимости этиотропной терапии.

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

**Комментарии:** *Рекомендация отражает единодушное мнение экспертов-нефрологов и направлена на предоставление возможности специализированной диагностики пациентам, проживающим в регионах с ограниченными медицинскими ресурсами.*

- У каждого пациента с установленным диагнозом ХБП С3-С5 мы рекомендуем проведение диагностики стандартными методами с целью выявления системных осложнений дисфункции почек – АГ, дизэлектролитемии, метаболических нарушений, МКН-ХБП (минеральных и костных нарушений), анемии, изменений

сердечно-сосудистой системы, с целью их коррекции, а также предупреждения связанных с ними неблагоприятных исходов и снижения качества жизни [51,117-121].

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

**Комментарии:** *Необходимость диагностики системных осложнений ХБП определяется тем, что они связаны с резким снижением качества жизни и с существенным повышением рисков прогрессирования ренальной дисфункции и развития ТПН, а также фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий. Распространенность основных системных осложнений в зависимости от стадии ХБП представлена в таблице 10.*

Таблица 10. Распространенность системных осложнений ХБП [122,123].

Осложнение	Категория СКФ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )				
	≥90	60-89	45-59	30-44	<30
Анемия	4,0%	4,7%	12,3%	22,7%	51,5%
Гипертензия	18,3%	41,0%	71,8%	78,3%	82,1%
Дефицит 25(ОН)D	14,1%	9,1%	10,7%	27,2%	72,5%
Ацидоз	11,2%	8,4%	9,4%	18,1%	31,5%
Гиперфосфатемия	7,2%	7,4%	9,2%	9,3%	23,0%
Гипоальбуминурия	1,0%	1,3%	2,8%	9,0%	7,5%
Гиперпаратиреоз	5,5%	9,4%	23,0%	44,0%	72,5%

Примечание. 25(ОН)D – 25-гидроксивитамин D.

### **2.1 Жалобы и анамнез**

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

### **2.2 Физикальное обследование**

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

### **2.3 Лабораторные диагностические исследования**

- Для первичного скрининга ХБП в группах риска у ранее необследованных лиц мы рекомендуем полуколичественное исследование альбуминурии/протеинурии и гематурии, выполненное с помощью тест-полосок в составе общего анализа мочи с последующим подтверждением положительных результатов количественными методами [124,125].

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

- У пациентов с ХБП или подозрением на нее для количественной оценки альбуминурии или протеинурии мы рекомендуем определять их экскрецию в суточной моче или концентрацию альбумина/общего белка мочи и креатинина мочи с расчетом отношения альбумин мочи/креатинин мочи или общий белок мочи/креатинин мочи в утренней порции мочи [124,126-128].

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

**Комментарии:** *Определение концентрации альбумина и общего белка в моче не вполне точно предсказывает суточную их экскрецию с мочой из-за влияния разведения мочи. Отношения альбумин мочи/креатинин мочи или общий белок мочи/креатинин мочи в утренней порции мочи с достаточно высокой чувствительностью и специфичностью соответствуют суточной экскреции («золотому стандарту»). С учетом возможных погрешностей результатов исследования, связанных с неправильным сбором мочи, и для удобства пациента отношения альбумин мочи/креатинин мочи или общий белок мочи/креатинин мочи в утренней порции целесообразно выполнять в амбулаторной практике. Исследование суточных экскреций альбумина или общего белка мочи целесообразно проводить в условиях стационара. Физическая активность, острый воспалительный ответ и инфекция мочевыводящих путей могут привести к ложноположительным результатам, поэтому следует избегать тестирования во время этих состояний.*

- С целью скрининга ХБП у лиц с отсутствием клинических признаков явной дисфункции почек, включая отсутствие протеинурии и изменений клеточного состава мочи при ранее проведенных исследованиях, с целью максимально ранней клинической диагностики мы рекомендуем количественное определение экскреции альбумина в суточной моче или в утренней порции мочи с расчетом отношения альбумин мочи/креатинин мочи [129-131].

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

**Комментарии:** *Количественное определение концентрации альбумина в суточной моче значительно более чувствительно в отношении выявления низких концентраций (от 2 до 150 мг/л). Концентрации альбумина мочи менее 150 мг/мл*

четко не детектируются при применении тест-полосок или при исследовании белка в общем анализе мочи, поэтому количественное определение альбуминурии, в настоящее время, является единственным лабораторным способом выявления ранних стадий ХБП в рутинной клинической практике.

- Лицам из группы риска ХБП и всем пациентам с ХБП при отсутствии белка в разовых порциях мочи или уровне протеинурии  $<0,5$  г/сутки (или ее эквивалента по определению отношения общий белок мочи/креатинин мочи  $<0,5$  грамм/грамм) мы рекомендуем проводить исследование экскреции альбумина с мочой для диагностики ХБП и определения градации альбуминурии [129].

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

**Комментарии:** Протеинурия может отражать потерю белков плазмы в результате: повышения проницаемости клубочка для крупномолекулярных белков (клубочковая протеинурия); неполной канальцевой реабсорбции фильтрующихся в норме низкомолекулярных белков или потери белков-компонентов клеток почечных канальцев при канальцевом повреждении (канальцевая протеинурия) или повышения содержания в плазме низкомолекулярных белков (протеинурия «переполнения»), обусловленная, например, избытком легких цепей иммуноглобулинов. Альбуминурия и канальцевая протеинурия служат высокоспецифическими признаками повреждения почек – тех или иных почечных структур. Лабораторная оценка тубулярной протеинурии не является рутинным исследованием, в отличие от простого, хорошо стандартизованного и доступного исследования альбуминурии. Изменения представлений в клинической диагностике ХБП с акцентом на альбуминурию, а не на протеинурию, обусловлены тем, что изменение экскреции альбумина появляется гораздо раньше изменений протеинурии, позволяя определять ранние стадии медленно прогрессирующего повреждения почек. Объяснение заключается в том, что способы определения общего белка в моче повсеместно используемые (в т.ч. при выполнении общего анализа мочи) малочувствительны. Исключение составляет метод определения протеинурии с тирогалловым красным. Чувствительность этого метода сопоставима с оценкой альбуминурии турбодиметрическим способом, однако он также позволяет выявлять в моче неальбуминовые протеины. Сравнение методов оценки альбуминурии и протеинурии представлено в таблице 11.

Таблица 11. Сравнение методов оценки альбуминурии и протеинурии

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

Примечание. ACR – отношение альбумин мочи/креатинин мочи; PCR – отношение общий белок мочи/креатинин мочи. Соотношение между методами приблизительное и зависит от ряда факторов.

- У каждого пациента с известной ХБП мы рекомендуем исследование уровня альбуминурии/протеинурии для определения индекса ХБП, оценки прогноза и выбора тактики лечения [51].

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

**Комментарии:** Первичный скрининг ХБП может быть проведен с помощью полуколичественного исследования тест-полосок на альбумин, а положительные результаты этих исследований должны быть подтверждены количественно в двух последовательных тестах.

- Всем взрослым пациентам при оценке СКФ с целями первичной диагностики или мониторинга и определения стадий уже известной ХБП мы рекомендуем применять расчетные значения этого показателя (pСКФ) по формуле СКD-EPI, полученные на основании концентрации креатинина в сыворотке крови, пола, возраста и расы пациента для повышения точности оценки функции почек и диагностики ХБП [132-134].

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

**Комментарии:** Гломерулярная ультрафильтрация – основной процесс мочеобразования, от состояния которого решающим образом зависит вся многогранная деятельность почек. В клинической практике СКФ – является

интегральным индексом, тесно коррелирующим с другими многочисленными функциями почек. Понятно стремление к получению несложной, недорогой и надежной оценки данного параметра. Традиционно все методы измерения СКФ делят на референтные и нереферентные. Референтными методами измерения СКФ являются почечные или плазматические клиренсы «идеальных» маркеров гломерулярной фильтрации, например, инулина или клиренсы «альтернативных» экзогенных маркеров, например, йоталамата, ЭДТА, ДТПА [135]. Однако, в клинической практике применение находят почти исключительно нереферентные методы, поскольку референтные способы трудоемки и дороги и обычно используются только в исследовательских целях, зачастую как эталон.

Базовым тест-агентом для оценки СКФ до настоящего времени во всем мире остается креатинин. Креатинин является низкомолекулярным конечным продуктом азотистого обмена. Его внутрипочечная кинетика и некоторые другие физиологические свойства приближаются к свойствам идеального гломерулотропного маркера. Уравнение СКD-EPI для расчета СКФ было разработано на основе обследования разнообразной популяции, которая состояла из 8254 субъектов, чьи данные были отражены в 10 исследованиях [132]. В общей группе 15% участников были в возрасте более 65 лет, и 28% были диабетиками. Способ, также, прошел внешнюю валидацию на 3896 субъектах, включенных в 16 других исследований [133]. В целом, соответствие результатов СКD-EPI данным референтных методов оказалось лучше, чем ряда других расчетных способов, например, MDRD [133].

Значения измеренной СКФ обычно корректируют на величину площади поверхности тела (ППТ) пациента. В формулах MDRD и СКD-EPI и ряде других (но не в методе DW Cockcroft и MH Gault!) поправка на ППТ уже была учтена на стадии конструирования данных уравнений. В настоящее время сама идея необходимости коррекции расчетных значений СКФ на ППТ стала подвергаться критике. Это связано, прежде всего, с тем, что поправка на ППТ у лиц с избыточной массой тела (ППТ у таких людей, очевидно, будет высокой) может существенно занижить расчетное значение СКФ. Последствием таких манипуляций с числами может стать то, что будет скрыто состояние гиперфильтрации, которое часто имеет место у пациентов, страдающих ожирением [136-138].

Существенно, что в калькуляторе для расчета СКФ на сайте Национального Почечного Фонда США сравнительно недавно появилась новая опция. Она позволяет получить расчетные значения СКФ по формуле СКD-EPI не скорректированные на ППТ. Для этого, однако, дополнительно придется ввести значения массы тела и роста пациента [139].

Тем не менее, целесообразность отказа от коррекции величин СКФ на значение ППТ остается спорной, поскольку такой подход может очень существенно изменить стратификацию тяжести ХБП у конкретных пациентов [135].

- В тех клинических случаях, когда точность расчета СКФ по формуле СКD-EPI на основании концентрации креатинина в сыворотке крови может быть существенно снижена (см. табл. 12), для скрининговой оценки и подтверждающей диагностики мы рекомендуем использовать расчет СКФ с использованием концентрации цистатина С по формуле СКD-EPI «Цистатин С» (2012); при этом измерение концентрации цистатина С в клинической лаборатории должно быть проведено методами анализа с калибровкой, по отношению к международным стандартным образцам для повышения точности оценки функции почек и диагностики ХБП [140-142].

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

**Комментарии:** Для применения этой рекомендации в клинической практике практическим врачам необходимо иметь представление о стандартных клинических ситуациях, в которых точность рСКФ снижается (табл. 12). Однако креатинин в сыворотке крови, как тест-агент для измерения СКФ, имеет и ряд недостатков (табл. 12).

Таблица 12. Факторы, прямо не связанные с патологией почек и способные влиять на концентрацию креатинина в сыворотке крови

Факторы, ассоциированные с повышением/завышением концентрации сывороточного креатинина	Факторы, ассоциированные со снижением концентрации сывороточного креатинина
Африканская раса и афроамериканский этнос	Азиатская раса и латиноамериканский этнос
Высокая мышечная масса, анаболические стероиды	Низкая мышечная масса, мышечная атрофия, иммобилизация, геми-/тетрапарез, ампутации конечностей
Диета: высокое потребление мяса, супплементация креатином	Диета: вегетарианская, низкобелковая, голодание

<p>Лекарства:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- повышающие продукцию креатинина: фенофибрат, активаторы рецепторов витамина D, кортикостероиды</li> <li>- подавляющие тубулярную секрецию креатинина: циметидин, кобицитстат, дропедарон, пиреметамин, салицилаты, триметаприм</li> <li>- способные вступать в реакцию Яффе: ацетогексамид, диуретики (в высоких дозах), некоторые цефалоспорины, фенацетамид, метилдофа (при парентеральном введении)</li> </ul>	<p>Лекарства, снижающие концентрацию креатинина за счет неустановленных механизмов, прямо не связанных с влиянием на деятельность почек: Lespedeza capitata, Lespedeza bicolor, ацетилцистеин</p>
<p>Прочие метаболиты, способные вступать в реакцию Яффе («некреатининовые хромогены»): кетоны, кетокислоты, мочевая кислота, некоторые протеины, билирубин, глюкоза</p>	<p>Заболевания и патологические состояния: воспаление, критические состояния, выраженная белково-энергетическая недостаточность, тяжелые соматические болезни</p>
<p>Усиление тубулярной реабсорбции креатинина: дегидратация, сердечная недостаточность, диабет</p>	<p>Усиление экстраренальной элиминации креатинина</p>

- У пациентов с известной ХБП (за исключением пациентов на диализе и пациентов с ОПП) и в случаях первичной диагностики ХБП мы не рекомендуем использовать только концентрацию креатинина в сыворотке крови с целью оценки функции почек, а каждое определение концентрации креатинина в сыворотке крови или указание на него в медицинской документации мы рекомендуем сопровождать расчетом СКФ для повышения выявляемости и оценки степени выраженности ХБП [143].

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

**Комментарии:** *Взаимоотношения между концентрацией креатинина в сыворотке крови и величиной СКФ отчетливо нелинейны. Существенное увеличение концентрации этого метаболита в сыворотке крови начинается от величины СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. При снижении СКФ от нормального уровня до 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> рост концентрации креатинина будет незначительным и будет, как правило, оставаться в пределах нормального диапазона. Такое повышение уровня сывороточного креатинина легко не заметить, что является распространенной ошибкой в клинической практике при оценке глобальной*

функции почек. Оценка рСКФ и ее динамики будет гораздо более заметной, что позволит избежать диагностических ошибок. Внедрение в практику автоматического лабораторного отчета по рСКФ было связано с умеренными улучшениями на системном уровне в документировании диагнозов ХБП и использовании диагностических тестов, не оказывая влияния на консультации по нефрологии.

- Мы рекомендуем, чтобы клинические лаборатории проводили измерение концентрации креатинина крови для последующего расчета СКФ с применением метода, сопоставимого с эталонной концентрацией креатинина, определенной по референсному методу (масс-спектрометрии с изотопным разведением) с целью достижения максимально точной оценки функции почек [133,134].

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

**Комментарии:** До настоящего времени большинство методов измерения креатинина в биологических средах основаны на принципе Яффе (Jaffe, 1886). В этой реакции креатинин реагирует с тикриновой кислотой в щелочном растворе с образованием молекулярного комплекса красного цвета, интенсивность которого может быть измерена по его поглощению при 520 нм. Образцы сравниваются с соответствующим стандартом креатинина, что позволяет оценить его концентрацию [144]. Однако реакция Яффе не вполне специфична и может выявлять не только креатинин, но и некоторые другие вещества – некреатининовые хромогены. Для устранения остаточного влияния интерферирующих веществ при определении уровня креатинина в сыворотке (плазме) крови целесообразно использование наборов реагентов, позволяющих вводить специальный поправочный коэффициент, который рассчитывается путем сравнения результатов определения креатинина кинетическим методом Яффе с результатами измерения этого метаболита референсным способом, которым является масс-спектрометрия с изотопным разведением (Isotope Dilution Mass Spectrometry; IDMS) [145-147]. Также более точное определение креатинина крови и расчетной СКФ  $>60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> по формуле СКД-ЕРІ может быть достигнуто с помощью энзиматического метода, который, однако является более дорогостоящим [148].

- У всех пациентов с впервые выявленной ХБП С1-С5, и у ранее необследованных пациентов с ХБП С5Д, С5Т для определения диагностики, оценки прогноза и

необходимости лечения, направленного на предупреждение сердечно-сосудистых событий, мы рекомендуем определять полный липидный профиль в сыворотке крови, как минимум: общий холестерин, липопротеины низкой плотности (ЛПНП), ЛПВП и триглицериды (ТГ) [149-152].

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

**Комментарии:** Основными факторами, предрасполагающими к дислипидемии у людей с ХБП, являются снижение СКФ, наличие СД, более тяжелая протеинурия, использование иммунодепрессантов, модальность почечной замены, сопутствующая патология и нутритивный статус. Предполагается первоначальная оценка липидного профиля для выявления случаев тяжелой гипертриглицеридемии и/или гиперхолестеринемии, требующих проведения дифференциальной диагностики с другими причинами: заболевания, которые вызывают вторичные дислипидемии, включают гипотиреоз, чрезмерное употребление алкоголя, нефротический синдром, СД и заболевания печени; лекарства, которые могут привести к дислипидемии, включают кортикостероиды, диуретики, 13-цис-ретиноевую кислоту, противосудорожные препараты, оральные контрацептивы, высокоактивную антиретровирусную терапию,  $\beta$ -блокаторы, ингибиторы кальцинейрина и сиролимус.

- У всех пациентов с установленным диагнозом ХБП С3-С5Д мы рекомендуем проведение лабораторной диагностики общепринятыми методами с целью выявления частых системных осложнений дисфункции почек – анемии, МКН-ХБП, гиперкалиемии, метаболического ацидоза, дислипипротеидемии, поскольку все эти состояния связаны с повышенным риском неблагоприятных исходов и снижения качества жизни [51,117-123].

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

- У пациентов с ХБП мы рекомендуем проводить клиническое обследование для выявления экстраренальных причин анемии, а диагноз почечной анемии устанавливать при концентрациях гемоглобина (Hb) <130 г/л у мужчин и <120 г/л у женщин, в случаях снижения СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и отсутствия других причин снижения Hb [153,154].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:** Рекомендованные уровни Hb, начиная с которых диагностируется анемия, представляют определение анемии ВОЗ и обозначают отправную точку для обследования по поводу анемии применительно к общей популяции [153]. Эти значения, возможно, будут подвергнуты ревизии [155]. Анемия при ХБП может развиваться вследствие разных причин, помимо дефицита ЭПО. Базовое клиническое обследование необходимо для получения информации о степени и типе анемии, активности эритропоэза, о наличии функционально активного Fe, доступного для эритропоэза и его запасах. Исследование концентрации ЭПО в плазме крови, как правило, не является необходимым. Простое сочетание «наличия ХБП и снижения гемоглобина» не является основанием для диагноза «почечной» анемии. В целом, диагноз почечной анемии следует устанавливать после исключения анемии другого происхождения. При СКФ >60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> следует искать другие причины анемии.

- Мы рекомендуем выполнять следующий минимальный объем необходимых лабораторных исследований для первичной диагностики причин анемии у пациентов с ХБП: 1) клинический анализ крови с уточнением: концентрации Hb, среднего корпускулярного объема (MCV) эритроцита и среднего содержания Hb (MCH) в эритроците, абсолютного ретикулоцитоза, количества и субпопуляций лейкоцитов; 2) определение концентрации ферритина вместе с насыщением трансферрина (TSAT) сыворотки крови; 3) определение концентрации С-РБ в сыворотке – для выявления воспалительной реакции; 4) выполнение теста на скрытую кровь в стуле [154-169].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:** Рекомендация определяет концентрацию Hb – для определения степени анемии; эритроцитарные индексы (MCV и MCH) – для выявления типа анемии; количество ретикулоцитов (абсолютное) – для оценки активности эритропоэза; количество и дифференциальный подсчет лейкоцитов; концентрацию ферритина в сыворотке – для определения запасов Fe. Количество Fe, доступного для эритропоэза, следует оценивать путем измерения насыщения трансферрина (TSAT). Процентное соотношение гипохромных эритроцитов и содержание Hb в ретикулоцитах могут быть более чувствительными тестами для контроля запасов Fe, но менее доступны в практике. Исследование С-РБ в сыворотке крови необходимо для выявления воспалительной реакции, а тест на

*скрытую кровь в стуле – для исключения кровотечения. В случае недостаточной информативности данных, полученных на начальном этапе, следует провести развернутое клиническое обследование, объем которого определяется индивидуально.*

- Мы рекомендуем всем пациентам с ХБП С3а-С5Д, определение уровней фосфатов (Р), кальция (Са), интактного паратиреоидного гормона (иПТГ), витамина D, активности щелочной фосфатазы (ЩФ) (общая/костно-специфическая) в сыворотке крови для диагностики МХН-ХБП, определения ассоциированных рисков и тактики ведения [121,170-172].

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

**Комментарии:** *Указанные лабораторные показатели являются стандартными для диагностики и оценки прогноза МХН-ХБП у пациентов с ХБП С3-С5Д, а также для определения показаний к специфической терапии и оценки ее эффективности (см. рекомендации по лечению). Кроме того, концентрация иПТГ и активность ЩФ (общей/костно-специфической) позволяет косвенно оценивать состояние и обмен костной ткани: значительно превышающие норму или существенно сниженные показатели отражают формирование высокообменной болезни (гиперпаратиреода) или низкообменной (адинамической) болезни скелета, соответственно.*

- Мы рекомендуем у пациентов с отклонениями лабораторных параметров МХН от целевых значений использовать индивидуальную схему лабораторного и инструментального обследования при прогрессирующем течении ХБП, назначении терапии и оценке ее эффективности, вероятных побочных эффектов [170,173].

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

- У пациентов с ХБП С3-С5Д мы рекомендуем определить базовый уровень 25(ОН)D (кальцидиола) для определения необходимости его лечебной коррекции [174,175].

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

**Комментарии:** *Более высокие уровни 25(ОН)-витамина D связаны со снижением смертности от всех причин в общей популяции и среди пациентов с ХБП. Повторную оценку содержания 25(ОН)D в крови проводить уже с учетом исходного уровня и проведенного лечения.*

## 2.4 Инструментальные диагностические исследования

- У лиц, требующих проведения первичной диагностики ХБП, мы рекомендуем выполнение ультразвукового исследования (УЗИ) почек для выявления макроскопических изменений органа, свидетельствующих о его склеротических или других необратимых изменениях и представляющих собой критерии ХБП [176-180].

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

- Мы не рекомендуем проведения обзорной рентгенографии почек, экскреторной урографии, магнитно-резонансной томографии (МРТ), компьютерной томографии (КТ) или изотопных методов исследования с целью первичной диагностики или скрининга ХБП.

- **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *Экспертное мнение. Обзорная рентгенография почек обладает низкой информативностью в выявлении изменений паренхимы органа. Контрастные исследования при необходимости следует проводить после оценки функции почек для применения мер профилактики осложнений этих процедур. Формальное отсутствие достаточного уровня доказательств не уменьшает степень очевидности рекомендации с позиций эксперта-нефролога.*

- У пациентов с ХБП при диагностике, связанной с использованием контрастных веществ, мы рекомендуем тщательно взвешивать риск развития острого нарушения функции почек, с диагностической ценностью исследования и его возможным влиянием на тактику лечения для снижения рисков неблагоприятных почечных эффектов такого вида исследований.

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

**Комментарии:** *Экспертное мнение, главным образом касающееся распространенных ситуаций возможного или необходимого применения исследований с внутрисосудистым введением контрастных препаратов, применение которых может быть причиной повреждения почек. Решение об использовании такой диагностики должно быть принято на индивидуальной основе с учетом пользы результатов исследования для больного и потенциальных почечных рисков.*

- У всех пациентов с ХБП, которым необходимо проводить плановые исследования с внутрисосудистым введением йодсодержащих рентгеноконтрастных веществ, мы рекомендуем применять изоосмолярные контрасты, проводить профилактику ОПП с использованием гидратации растворами хлорида натрия до и после процедуры, а также высоких доз статинов и N-ацетилцистеина [181-184].

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

- У пациентов с ХБП С5 (СКФ <15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) мы рекомендуем не использовать гадолиний-содержащие контрастные препараты, за исключением тех случаев, когда нет адекватных альтернативных методов исследования для необходимой и требуемой диагностики, а при необходимости введения гадолиний-содержащих контрастных препаратов больным ХБП С4-С5 (СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) мы рекомендуем отдавать предпочтение макроциклическим хелатам и гадобенату димеглумина [185-189].

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

**Комментарии:** У пациентов с ХБП С4-С5-С5Д риски введения гадолиний-содержащих контрастных препаратов связаны с возможным развитием нефрогенного системного склероза. В целом, этот риск довольно высок (1-7%) при применении гадопентетата димеглумина, гадодиамида, гадоверсетаминда, которые эксперты и регуляторные органы считают абсолютно противопоказанными в этой категории пациентов. Следует рассмотреть использование альтернативных диагностик (МРТ/КТ без контрастирования, сонография, сцинтиграфия, биопсия и пр.). Если МРТ является безальтернативным методом диагностики, то наиболее безопасно использование макроциклических контрастов на основе гадолиния, а также гадобената димеглумина. С учетом хорошего клиренса гадолиний-содержащих контрастных препаратов на ГД, у пациентов ХБП С5Д, следует провести процедуру ГД после выполнения исследования.

- Мы рекомендуем пациентам с ХБП С3-С5Д **стадий** для диагностики кальцификации сосудов выполнять рентгенографическое исследование в абдоминальной латеропозиции с полуколичественной оценкой кальцификации абдоминальной аорты по методу Каурпила (см. раздел «Приложение Г»), ультрасонографию для оценки кальцификации поверхностных сосудов (сонных,

бедренных артерий, сосудистого доступа у диализных пациентов), ежегодное проведение эхокардиографии с оценкой степени кальциноза структур сердца полуколичественной шкалой как разумную альтернативу КТ [190,191,192].

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

- Мы рекомендуем пациентам с ХБП С3а-С5Д, имеющих МКН и/или факторы риска развития остеопороза, определение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии для оценки риска переломов и коррекции терапии [193-196].

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

## **2.5 Другие диагностические исследования**

### *Морфологические исследования*

- У пациентов с ХБП со стойкой протеинурией и/или гематурией, а также необъяснимом при клиническом исследовании снижении СКФ при отсутствии противопоказаний мы рекомендуем выполнение биопсии почки с морфологическими исследованиями препарата для определения причины поражения органа, оценки прогноза и выбора лечения [198-202].

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

**Комментарии.** *Эта очевидная с практической точки зрения рекомендация находится в соответствии с рекомендацией о необходимости определения этиологической причины ХБП, как важного и неотъемлемого фактора в планировании стратегии лечения пациента. Проведение биопсии почки с морфологическими исследованиями препарата является стандартным методом диагностики разнообразных диффузных поражений органа, включающих иммунные, сосудистые, диабетические. Прижизненные морфологические данные также критичны для определения адекватной этиотропной и патогенетической терапии с целью купирования активности патологического процесса, торможения прогрессирования и предупреждения неблагоприятных исходов ХБП. Биопсия у пациентов с ХБП, независимо от возраста и СКФ, является безопасной и необходимой для постановки правильного диагноза, и начала правильной терапии. Частота клинически значимых осложнений – 3%, среди них гемотрансфузий 0,2-1%.*

- В случаях проведения аутопсии мы рекомендуем, чтобы макро- и микроскопические признаки, указывающие на наличие существенных фибропластических изменений почек, были отражены в соответствующей медицинской документации как случаи ХБП с указанием вероятного этиологического фактора с целью статистического учета и накопления данных о распространенности ХБП [203,204].

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

**Комментарии:** *Рекомендация для патологоанатомических отделений, базируется на популяционном исследовании распространенности ХБП в РФ, направлена на развитие статистического учета случаев ХБП, установленной по морфологическим критериям, поскольку известно, что такие случаи могут существенно влиять на эпидемиологические данные и полезны при анализе причин смерти населения.*

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

### **3.1 Общие подходы к лечению**

- У пациентов с ХБП мы рекомендуем проводить этиотропную терапию с учетом причины ХБП и показаний к такой терапии [205-212].

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

**Комментарии:** *Клиническая диагностика ХБП, в первую очередь, связана с необходимостью выявления факта персистирующего повреждения почек, оценки степени глобальной и парциальных функций органа, определения рисков, осложнений и исходов, а также терапевтического воздействия на универсальные механизмы прогрессирования нефросклероза. В то же время, концепция ХБП, ни в коей мере, не отменяет этиологического подхода к диагностике и терапии конкретного заболевания почек, а только дополняет его, что также соответствует и традициям отечественной медицины. Необходимость идентификации конкретной причины (или причин) развития повреждения обусловлена разными молекулярными и клеточными механизмами прогрессирования поражения почек разной этиологии, а также прогнозом и*

подходами к терапии. В свою очередь, комбинация этиотропного лечения и патогенетического воздействия на универсальные механизмы прогрессирования нефросклероза у пациентов ХБП является оптимальной для достижения максимально возможного эффекта терапии.

- Мы рекомендуем, чтобы лечение пациентов с ХБП было одновременно направлено на замедление темпов прогрессирования дисфункции почек (ренопротекция) и предупреждение развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии (кардиопротекция) с целью улучшения исходов болезни [205-208,213-217].

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

**Комментарии:** Общность причин (АГ, нарушения углеводного, жирового, пуринового, Р-Са обмена и др.) и механизмов прогрессирования (например, гиперактивация РАС, экспрессия медиаторов воспаления и факторов фиброгенеза) поражения почек и сердечно-сосудистой системы дает основание особо выделять методы профилактики, нелекарственного и лекарственного лечения с двойным положительным эффектом: рено- и кардиопротективным, что имеет большое значение для пациентов с ХБП. К ним относятся низкосолевая диета, борьба с ожирением и курением, коррекция нарушений углеводного обмена, лечение препаратами, подавляющими РАС (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БРА), ингибиторы ренина), статинами, некоторыми антагонистами кальция и препаратами, улучшающими микроциркуляцию. Эффективность новых методов лечения пациентов с ХБП следует оценивать, в первую очередь, по их влиянию на комбинированный исход, включающий развитие ТПН и сердечно-сосудистых осложнений.

Общие принципы снижения сердечно-сосудистого риска, закрепленные в соответствующих национальных рекомендациях, сохраняют силу и для пациентов с ХБП, поскольку снижение функции почек способствует усугублению или появлению *de novo* целого ряда традиционных факторов сердечно-сосудистого риска (АГ, гиперлипидемия, инсулинорезистентность, гиперурикемия, воспаление) и значительно потенцирует их негативное влияние на прогноз. В то же время, проводя кардиопротективные мероприятия, необходимо учитывать особенности пациентов с ХБП на 3-5 стадиях: опасность диеты, богатой калием, повышенный риск осложнений при применении иАПФ и других препаратов, подавляющих РАС,

низкую эффективность и риск нежелательных явлений тиазидных мочегонных и др.

Решающее значение имеет торможение прогрессирования дисфункции почек – не только с точки зрения отдаления неблагоприятного исхода в виде ТПН, но и как важнейшая мера кардиопротекции, специфическая для пациентов с ХБП, поскольку риск сердечно-сосудистых осложнений резко повышается на каждой стадии ХБП и задолго до ТПН. При выборе доз и тактики применения препаратов с двойным рено- и кардиопротективным действием задачи ренопротекции (максимальное снижение альбуминурии/протеинурии и стабилизация функции) являются первостепенными.

- У пациентов с ХБП мы рекомендуем определять объем и направленность лечебных и диагностических мероприятий в зависимости от выраженности снижения СКФ (стадий ХБП) для оптимизации тактики ведения.

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

**Комментарии:** Экспертное мнение. Общепринятый стратегический подход к первичной и вторичной профилактике ХБП, основные лечебно-диагностические мероприятия представлены в таблице 13.

Таблица 13. Направленность практических мероприятий по профилактике и ведению хронической болезни почек в зависимости от ее стадии

Стадия	Рекомендуемые мероприятия
Наличие факторов риска развития ХБП	Регулярный скрининг ХБП, мероприятия по снижению риска ее развития (первичная профилактика)
C1	Диагностика и этиотропное лечение основного заболевания почек Коррекция общих патогенетических факторов риска ХБП с целью замедления темпов ее прогрессирования Диагностика состояния сердечно-сосудистой системы и коррекция терапии Контроль факторов риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений
C2	Мероприятия по стадии 1 + Оценка скорости прогрессирования и коррекция терапии
C3a – 3б	Мероприятия по стадии 2 + Выявление, профилактика и лечение системных осложнений дисфункции почек (анемия, дизэлектrolитемия, ацидоз, гиперпаратиреоз, гипергомоцистеинемия, БЭН и др.)

С4	Мероприятия по стадии 3 + Подготовка к заместительной почечной терапии
С5	Заместительная почечная терапия + Выявление, профилактика и лечение системных осложнений почечной недостаточности (анемии, нарушений водно-электролитного, кальций-фосфатного баланса, ацидоза, гипергомоцистеинемии, БЭН)

Примечание. БЭН – белково-энергетическая недостаточность.

- Лечение пациентов ХБП с целью ренопротекции и вторичной профилактики осложнений ХБП мы рекомендуем направлять на устранение или снижение действия известных модифицируемых факторов риска прогрессирования дисфункции почек [4,6-10,13-15,20-67,218].

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

**Комментарии:** Доказательная база для этой обшей, определяющей стратегию лечения пациента с ХБП рекомендации, частично отражена в других рекомендациях этого раздела. Учитывая то, что факторы прогрессирования ХБП многочисленны и могут образовывать различные комбинации, ренопротективное лечение ХБП должно быть многоцелевым. Чем больше факторов прогрессирования подвергнуто модификации (табл. 14), тем значительное эффекты терапии в отношении замедления темпов прогрессирования ХБП и развития ТПН. Одновременное лечебное воздействие на причину ХБП, ее последствие, а также внешние, экстраренальные факторы, составляет стратегию ренопротективной терапии.

Таблица 14. Основные модифицируемые факторы прогрессирования хронической болезни почек

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Персистирующая активность патологического процесса, являющегося причиной развития ХБП (инфекции, аутоиммунные болезни, болезни накопления, онкологические болезни и пр.)</li> <li>• Недостаточный метаболический контроль сахарного диабета</li> <li>• Артериальная гипертензия</li> <li>• Альбуминурия/протеинурия</li> <li>• Гломерулярная гиперфльтрация</li> <li>• Ожирение/метаболический синдром</li> <li>• Дислиппротеидемия</li> <li>• Табакокурение</li> <li>• Анемия</li> <li>• Метаболический ацидоз</li> <li>• Сердечно-сосудистая патология</li> </ul> |
|--|

- Острое повреждение почек
- Использование нефротоксичных препаратов
- Обструкция мочывыводящих путей
- Беременность
- Нарушения кальций-фосфорного обмена (гиперпаратиреоз)
- Высокобелковая диета и повышенное потребление натрия с пищей

- Пациентам с ХБП мы рекомендуем мероприятия по терапевтическому изменению стиля жизни, направленные на поддержание регулярной физической активности (как минимум по 30 минут 5 раз в неделю), с учетом состояния сердечно-сосудистой системы и переносимости нагрузок, достижение или поддержание нормального ИМТ (25 кг/м<sup>2</sup>) и отказ от табакокурения [219-226].

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

- У пациентов ХБП вне зависимости от наличия СД и АГ мы рекомендуем использование иАПФ или БРА как эффективную фармакотерапию в отношении снижения рисков прогрессирования дисфункции почек (ренопротекции) и сердечно-сосудистых событий [227].

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

**Комментарии:** *Проведенный недавно метаанализ 119 рандомизированных исследований (n=64,768) показал существенное снижение рисков ТПН, фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий и смерти от всех причин у пациентов с ХБП на терапии иАПФ или БРА в сравнении с плацебо или другими классами препаратов. Эффекты лечения не зависели от выраженности гипертензии, наличия диабета и степени снижения СКФ.*

- Пациентам с ХБП недиабетической этиологии и наличием альбуминурии градации А2-А4 мы рекомендуем назначать иАПФ или БРА вне зависимости от наличия или отсутствия АГ с целью достижения антипротеинурического эффекта и торможения прогрессирования дисфункции почек [228-230].

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

**Комментарии:** *Антипротеинурический эффект может быть увеличен путем титрования дозы препаратов в сторону их увеличения до максимально рекомендованных [229,231,232].*

- Пациентам с ХБП и СД и наличием альбуминурии А2-А4 мы рекомендуем основывать ренопротективную терапию на иАПФ или БРА и контроле гликемии

вне зависимости от наличия или отсутствия АГ с целью снижения альбуминурии и торможения прогрессирования дисфункции почек [233,234].

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

- У пациентов с ХБП и СД мы рекомендуем интенсифицировать гликемический контроль, стремясь к достижению целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) <6,5%, в отсутствие противопоказаний и с максимальной индивидуализацией терапии, для замедления прогрессирования диабетического поражения почек и снижения рисков смерти и ТПН [210,233,234].

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

- Пациентам с ХБП, СД и наличием альбуминурии А2-А4 мы рекомендуем комбинировать иАПФ или БРА при наличии артериальной гипертензии с блокаторами кальциевых каналов (БКК) с целью снижения риска фатальных исходов [233].

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

Пациентам с ХБП С3-С5 с АГ при непереносимости или противопоказаниях иАПФ или БРА мы рекомендуем проводить лечение БКК для снижения сердечно-сосудистых рисков [236].

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

- Для снижения почечных и сердечно-сосудистых рисков у пациентов с ХБП и АГ мы рекомендуем добиваться снижения АД в зависимости от градации альбуминурии:
  - систолического АД (САД) до уровня 130-139 мм рт.ст. и диастолического АД (ДАД) ≤90 мм рт.ст. для пациентов ХБП С1-С5 при градациях альбуминурии А1-А2 (альбуминурия <300 мг/сутки или <300 мг/г);
  - САД до уровня 120-130 мм рт.ст и ДАД ≤80 мм рт.ст. для пациентов ХБП С1-С5 при градациях альбуминурии А3 и выше (альбуминурия ≥300 мг/сутки или ≥300 мг/г) или наличии стойкой протеинурии [237-239].

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

**Комментарии:** В недавнем метаанализе 18 рандомизированных клинических исследований (РКИ) (15 924 пациентов ХБП) показано, что снижение исходного САД на 16 единиц (с 148 до 132 мм рт.ст.) приводит к достоверному снижению смертности от всех причин в сравнении с меньшим снижением САД (на 8 мм рт.ст. до 140 мм рт.ст.) (отношение рисков (ОР) 0,86; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,76-0,97;  $P = 0.01$ ). В большинстве исследований на фоне терапии САД было в диапазоне 130-140 мм рт.ст. (vs >140 мм рт.ст.). По сравнению со стандартными схемами, более интенсивная стратегия снижения АД снижала риск комбинированной точки прогрессирования ХБП (ОР 0,82; 95% ДИ 0,68-0,98) и ТПН (ОР 0,79; 95% ДИ 0,67-0,93). Анализ в подгруппах показал зависимость эффекта от уровня исходной протеинурии. Более интенсивное снижение АД снижало риск ТПН (ОР 0,73; 95% ДИ 0,62-0,86) у пациентов с исходной протеинурией, но не у пациентов без протеинурии в начале исследования (ОР 1,12; 95% ДИ 0,67-1,87). Не было установлено четкого влияния достижения более низких значений АД на риск сердечно-сосудистых событий или смерти. Эти наблюдения были подтверждены при анализе 2 РКИ с длительными сроками наблюдения (медиана >14 лет). Строгий контроль АД по сравнению с обычным (среднее АД  $\leq 92$  мм рт.ст. (соответствует 125/75 мм рт.ст.) против среднее АД  $\leq 107$  мм рт.ст. (соответствует 140/90 мм рт.ст.) снижал риск ТПН (ОР 0,77; 95% ДИ, 0,64-0,92) среди лиц с протеинурией. Эти данные позволили нам рекомендовать снижение АД <140/80 мм рт.ст. у всех пациентов ХБП для снижения риска смерти, и снижение АД <130/80 мм рт.ст. в случаях существенной альбуминурии/протеинурии с целью ренопротекции – торможения прогрессирования дисфункции почек.

- У пациентов с ХБП и АГ мы рекомендуем максимально индивидуализировать антигипертензивную терапию и избегать снижения САД <120 мм рт.ст. для предупреждения возможной гипоперфузии жизненно важных органов и связанных с ней нежелательных эффектов [240-242].

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

**Комментарии:** Выгода от интенсивного контроля АД у пациентов с ХБП, в большинстве случаев, перевешивает риск почечных и других неблагоприятных исходов (см. предыдущий комментарий). Вместе с тем, в практической деятельности следует учитывать соображения безопасности, связанные с

потенциальными негативными эффектами чрезмерного снижения системного АД на фоне терапии. Интенсивный контроль АД может привести к снижению перфузии почек с развитием ишемии органа. Кроме того, индивидуальный уровень «критичного» для почечной перфузии снижения системного АД у пациентов ХБП может существенно варьировать в зависимости от массы действующих клубочков, степени нарушения ауторегуляции гломерулярного кровотока, состояния прегломерулярных сосудов, применяемой антигипертензивной терапии. Клинически такие нарушения могут проявляться снижением СКФ и повышением креатинина крови. Гипоперфузия в условиях ХБП делает орган более уязвимым к внешним воздействиям, включая фармакологическое, повышая риск развития ОПП и, в целом, увеличения скорости прогрессирования ХБП. В случае развития такого сценария позитивные эффекты антигипертензивной терапии могут быть перевешены неблагоприятными ренальными событиями. С учетом этих представлений, мы считаем, что антигипертензивная терапия должна быть индивидуализирована, а ее вероятные негативные последствия должны подвергаться клиническому мониторингу. Индивидуализация и мониторинг касаются: оценки возможных и связанных со снижением АД нарушений кровообращения, главным образом, почек, мозга и сердца; постепенному снижению АД с оценкой клинического состояния больного; контроля СКФ до и после начала антигипертензивной терапии. Некоторое снижение СКФ является закономерным следствием применения блокаторов РАС и в большинстве случаев обратимо и не требует прекращения лечения. Однако при снижении СКФ >20% от исходного уровня его причины должны быть проанализированы с привлечением нефролога, а лечение должно быть модифицировано.

### **3.1 Коррекция метаболических и гомеостатических нарушений**

- У пациентов с ХБП мы рекомендуем проводить коррекцию метаболических и гомеостатических нарушений, связанных с ренальной дисфункцией – гиперкалиемии, метаболического ацидоза и дислиппротеидемии с целью снижения рисков острых жизнеугрожающих событий и улучшения отдаленного прогноза [120,243-246].

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

- Больным с ХБП С3а-С5 мы рекомендуем поддерживать концентрацию калия (К) в сыворотке крови в диапазоне 4,0-5,0 ммоль/л для профилактики гиперкалиемии и фатальных нарушений ритма сердца [120,247].

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

**Комментарии:** Ретроспективное когортное исследование (1 022 087 наблюдений с ХБП С3а-С5) и метаанализ когортных исследований с включением лиц с ХБП ( $n = 911\ 698$ ) показали U-образные ассоциации между уровнем К и выживаемостью. Увеличение общей смертности наблюдали при  $K < 4,0$  ммоль/л и  $> 5,0$  ммоль/л. Гиперкалиемия – жизнеугрожающее метаболическое расстройство, осложняющее ХБП. Причинами гиперкалиемии в такой ситуации является ХБП сама по себе, коморбидная патология и лекарства, используемые для лечения данного состояния [248]. Среди последних, блокаторы РАС, необходимые у большинства пациентов ХБП, индуцируют повышение К. Гиперкалиемия приводит к снижению или прекращению терапии ингибиторами РАС у приблизительно 50% пациентов, получавших максимальные дозы, и к прекращению у приблизительно 30% пациентов, получавших субмаксимальные дозы. Прекращение терапии ингибиторами РАС ассоциировано с более высокой частотой сердечно-сосудистых событий, более быстрым прогрессированием ХБП и увеличением смертности. Эти результаты подчеркивают проблему, с которой сталкиваются клиницисты при назначении ингибиторной терапии РАС у пациентов с ХБП – баланс риска гиперкалиемии с потенциальными кардиоренальными показателями заболеваемости и смертности. Таким образом, поддержание нормокалиемии и профилактика симптоматической гиперкалиемии является важной задачей, обеспечивающей продолжение терапии иАПФ или БРА. Ограничение поступления К с пищей занимает важное место в профилактике гиперкалиемии на разных стадиях ХБП, хотя ассоциации между содержанием К в рационе и концентрацией этого катиона в сыворотке крови оказываются довольно слабыми как у здоровых людей, так и пациентов с патологией почек [249]. Более того, существуют свидетельства, что высокое содержание К в рационе [249], в том числе, диеты супплементированные К, оказывают нефропротекторное действие у пациентов, по крайней мере, с ранними стадиями ХБП [250]. Тем не менее, справедливо отмечено, что прямые свидетельства в поддержку традиционной рекомендации по ограничению потребления К у пациентов с ХБП отсутствуют; однако нет и

доказательств того, что повышенное потребление К или либерализация ограничений по содержанию К в диете у пациентов с прогрессирующей ХБП безопасны [249]. Поэтому, на ранних стадиях ХБП, в настоящее время, потребление К стоит ограничивать уровнем, свойственным здоровым лицам – 4-5 г/сутки, с рекомендациями более жесткого контроля диетарного К при выраженной дисфункции почек (табл. 15).

Таблица 15. Степень ограничения минеральных веществ в рационе в зависимости от стадии ХБП

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

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

- У пациентов с ХБП С3а-С5 при увеличении концентрации К >5,0 ммоль/л мы рекомендуем уменьшать потребление К с продуктами питания и напитками до 2-3 г/сутки для предупреждения или контроля гиперкалиемии (табл. 15) [251,252].

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

- Пациентам с ХБП С1-С3а при отсутствии склонности к гиперкалиемии мы рекомендуем диету с включением овощей и фруктов при общем содержании К в суточном рационе 4-5 г для поддержания достаточного пула К в организме и профилактики неблагоприятных клинических эффектов дефицита этого катиона (табл. 15) [249,251].

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

- У пациентов с ХБП, получающих лечение блокаторами РАС, при увеличении К >5,0 ммоль/л мы рекомендуем в качестве первой линии терапии уменьшение потребление К с продуктами питания и напитками до 2-3 г/сутки в сочетании с назначением петлевых диуретиков, коррекцией ацидоза, а также отменой (или снижением дозы) других лекарств, индуцирующих гиперкалиемию [247,253].

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

**Комментарии:** *Экспертное мнение основано на классических представлениях о механизмах развития и контроля гиперкалиемии, а также на реальной клинической практике в нефрологии. Информация о непочечных факторах риска гиперкалиемии приведена в таблице 16.*

Таблица 16. Факторы риска гиперкалиемии

<b>Интеркуррентные состояния:</b>
Сахарный диабет
Декомпенсированная застойная сердечная недостаточность
<b>Лекарственные препараты:</b>
<i>Ингибиторы высвобождения ренина из юкстагломерулярных клеток</i>
▪Нестероидные противовоспалительные препараты
▪Бета-блокаторы
▪Ингибиторы кальциневрина: циклоспорин, такролимус
<i>Ингибиторы высвобождения альдостерона из надпочечников</i>
▪Гепарин
▪Кетоконазол
<i>Блокада минералокортикоидных рецепторов</i>
▪Спиронолактон
▪Эплеренон
<i>Блокада эпителиального блокатора натриевых каналов в собирательных трубочках</i>
▪Амилорид
▪Триамтерен
▪Триметоприм
Добавки К, заменители соли, некоторые травы и обогащенные К продукты при нарушении почечной экскреции

- Для уменьшения риска гиперкалиемии и ее последствий у пациентов с ХБП на диализе мы рекомендуем уменьшать пищевое потребление К <3 г/сутки (табл. 15) [251,252].

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

- У пациентов ХБП с гиперкалиемией  $>6,0$  ммоль/л, с гиперкалиемией  $>5,5$  ммоль/л с характерными изменениями на электрокардиограмме (ЭКГ) или желудочковыми нарушениями ритма и проводимости мы рекомендуем незамедлительное проведение терапии в виде: комбинации внутривенного болюсного введения простого инсулина (5 Ед) и сальбутамола (10-20 мг) через небулайзер для быстрого снижения К крови и предупреждения/лечения жизнеугрожающих аритмий с последующим проведением сеанса ГД, если гиперкалиемия не купирована и/или ее симптомы сохраняются (табл. 17) [240-243].

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

**Комментарии:** Такое лечение должно сопровождаться мониторингом сердечной деятельности, как правило, в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Следует учитывать, что при проведении этой терапии вероятно развитие гипогликемии, профилактика которой достигается введением инсулина вместе с концентрированным раствором глюкозы (40% – 60 мл), а также транзиторных симптомов активации адренорецепторов. Изменения на ЭКГ по мере увеличения выраженности гиперкалиемии обычно прогрессируют в такой последовательности: появление высоких, узких и заостренных положительных зубцов Т (К 6-7 ммоль/л), укорочение интервала QT; расширение или отсутствие зубца Р, расширение комплекса QRS (К 7-8 ммоль/л); слияние комплекса QRS с зубцом Т – синусоидальный QRST (К 8-9 ммоль/л); атриовентрикулярная блокада, желудочковая тахикардия/фибрилляция (К  $>9$  ммоль/л).

Таблица 17. Обзор подходов к медикаментозному лечению жизнеугрожающей гиперкалиемии

Цель лечения	Препарат	Стандартная доза	Примечания
Стабилизация мембраны кардиомиоцитов	Глюконат кальция или хлорид кальция	Глюконат кальция 10% – 30,0 мл или хлорид кальция 10% – 10,0 мл в/в, болюс, при необходимости повторное введение	С осторожностью при одновременном применении дигоксина <sup>a</sup>
Межклеточный перенос иона калия	Инсулин (короткого действия)	10 Ед в/в или 0,1 Ед/кг массы тела, до 10 Ед	Обычно назначают вместе с 25-50 г в/в глюкозы; при наличии гипергликемии более 14 ммоль/л возможно введение инсулина без глюкозы

	$\beta$ 2-адреномиметик	Сальбутамол или альбутерол 5-20 мг через небулайзер	Контроль ЧСС (тахикардии)
Удаление калия из кишечника	Петлевые диуретики	Фуросемид 40-60 мг в/в	При гипо/эуволемии необходимо сочетать с инфузией физиологического раствора, высоко эффективно в случае чувствительности пациента к диуретикам
	Катионообменные смолы <sup>б</sup>	полистиролсульфонат кальция 15 г перорально/ректально, 1-4 р/д	Применять с осторожностью при кишечной непроходимости/обструкции или у дегидратированных пациентов; ассоциировано с риском развития некроза толстого кишечника (вместе с сорбитолом); при использовании необходимо убедиться, что смола покидает ЖКТ

Примечание. <sup>а</sup>метод выбора при ОПП с гиперкалиемией в результате дигиталисной интоксикации может быть применение антител к дигоксину; <sup>б</sup>в настоящее время в РФ кроме кальция полистиролсульфоната, другие препараты этой группы и близкие к ним по действию не зарегистрированы. Он рекомендован к приему в дозе 10 г (2 саше) 3 раза в сутки. ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

- У пациентов с ХБП при терапии симптомной гиперкалиемии в качестве дополнительной терапии мы рекомендуем применение внутривенного болюсного введения солей Са (1000-3000 мг глюконата или 1000 мг хлорида), а также бикарбонат натрия (100 мл 4%) внутривенно в течение 15 минут при наличии метаболического ацидоза и фуросемид внутривенно у пациентов без гиповолемии и  $e\text{СКФ} > 20$  мл/мин [249,257,258].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:** Хотя описанные в этой рекомендации меры имеют слабую доказательную базу, мы предлагаем рассмотреть их применение с учетом многолетнего опыта такой терапии, а также предполагаемых механизмах контроля гиперкалиемии. Внутривенное введение солей Са способно

*стабилизировать потенциал покоя на мембранах миокардиальных клеток, поэтому такое лечение должно быть, в первую очередь, применено к пациентов с изменениями ЭКГ. Коррекция ацидоза предупреждает выход К из внутриклеточного компартмента, а петлевые диуретики повышают экскрецию К с мочой.*

- Мы рекомендуем рассмотреть применение полистерена сульфоната кальция у пациентов с ХБП С3а-С5Д и гиперкалиемией с недостаточным эффектом других диетарных и фармакологических воздействий [256,259].

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

**Комментарии:** *Приведенные систематический обзор и метаанализ 16 клинических исследований и ретроспективных когорт с умеренной степенью убедительности показал, что сульфонат полистерена имеет более высокую эффективность в коррекции гиперкалиемии в сравнении с плацебо. Использование этой фармакологической опции следует рассматривать для лечения гиперкалиемии. Другими перспективными агентами являются натиромер и циклосиликат циркония, которые пока не имеет регистрации в РФ. Следует знать, что: другие пероральные препараты следует принимать за 3 часа до или через 3 часа после сульфоната полистерена; катионодонорные антациды могут снижать обмен К и повышать риск системного алкалоза; одновременный прием сорбитола противопоказан, поскольку может приводить к некрозу кишечника.*

- Больным с ХБП С4-С5 (СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и уровнем и концентрацией иона бикарбоната в сыворотке крови <20 ммоль/л мы рекомендуем пероральную терапию бикарбонатом натрия для поддержания его концентрации в диапазоне 20-25 ммоль/л, профилактики осложнений метаболического ацидоза, а также ренопротекции [243-245].

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

**Комментарии:** *Показана не только эффективность бикарбоната снижать выраженность ацидоза, но также вероятное влияние на темпы прогрессирования ХБП, что может увеличить додиализный период. Побочные эффекты терапии связаны с аккумуляцией Na, отеками и гипертензией, поэтому дозу препарата надо подбирать эмпирически и увеличивать постепенно.*

- У пациентов с ХБП С3-С5 в возрасте  $\geq 50$  лет или имеющих повышенные сердечно-сосудистые риски при отсутствии противопоказаний мы рекомендуем лечение статинами с целями предупреждения сердечно-сосудистых событий, смертности и замедления прогрессирования дисфункции почек [246, 260-265].

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

**Комментарии:** *Лечение липид-модифицирующими препаратами привело к снижению сердечно-сосудистых заболеваний на 36% и смертности от всех причин на 26%. Помимо эффектов в отношении снижения сердечно-сосудистых рисков в ряде метаанализов показано, что статины снижают протеинурию и темпы прогрессирования ХБП. Эти эффекты пропорциональны дозе и длительности терапии, поэтому дозу статинов у пациентов с ХБП следует титровать до достижения субмаксимальных и максимальных рекомендуемых  $\Delta$ ез, в отсутствие побочных эффектов.*

*У пациентов ХБП С3-С5 аторвастатин (80 мг/сутки) и розувастатин (в дозах эквивалентных 20 мг симвастатина), вероятно, более эффективны. Позитивное действие статинов на течение ХБП может быть обусловлено множественными (плейотропными) механизмами, независимыми от гиполитидемического действия. Снижение ЛПНП и С-РБ на фоне лечения является существенным [265], но не основным [262] модификатором предупреждения сердечно-сосудистых событий. Большую пользу от применения статинов имеют больные с ХБП с более высокими сердечно-сосудистыми рисками, которые определяются, главным образом, возрастом  $\geq 50$  лет и СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Вместе с тем, их применение оправдано и у молодых пациентов с ХБП и высокими рисками (известная сердечно-сосудистая болезнь или SCORE  $> 10\%$ ).*

*У пациентов ХБП С5Д нет каких-либо доказательств эффективности статинов для кардиоваскулярной профилактики, за исключением случаев с повышением ЛПНП  $> 140$  мг/дл [266]. Однако, если пациент получал статины ( $\pm$ эзетемиб) на додиализных стадиях, лечение отменять не следует.*

- Мы рекомендуем всем взрослым больным ХБП С3б-С5, не имеющим проявлений белково-энергетической недостаточности (БЭН) или тяжелых сопутствующих заболеваний с гиперкатаболизмом, ограничение потребления белка до 0,6-0,8 г/кг массы тела в сутки при тщательном контроле за поступлением нутриентов, минералов (К, Na, Ca, P) и энергии (30-35 ккал/кг массы тела в сутки) для

уменьшения выраженности уремии, ацидоза и снижения скорости прогрессирования дисфункции почек (табл. 15) [267,268].

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

**Комментарии:** Рекомендация базируется на данных метаанализа 16 контролируемых исследований, которые продемонстрировали, что по сравнению с потреблением белка  $>0,8$  г/кг/день диеты с ограниченным потреблением белка ( $<0,8$  г/кг/день) были связаны с более высокими уровнями бикарбоната в сыворотке, более низкими уровнями P, более низкой азотемией, снижением прогрессирования ТПН, без различий в частоте развития БЭН. Отчетливый эффект диеты с потреблением белка 0,3-0,6 г/кг/день, однако, не был подтвержден в другом метаанализе, который не включал случаи ХБП с потреблением белка 0,6-0,8 г/кг/день [268].

- Мы рекомендуем больным ХБП С3б-С5 снижение потребления животного белка в пользу растительного с целью дополнительного контроля метаболических нарушений дисфункции почек [269-271].

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

**Комментарии:** В 2 небольших метаанализах РКИ (197 и 280 наблюдений) показано, что применение соевых протеинов приводит к снижению P и протеинурии, мочевины. 1 РКИ показало эффективность вегетарианской диеты в контроле ацидоза. Преимущества вегетарианской диеты, такие как улучшение дисбиоза кишечника, уменьшение количества патобионтов и видов, ферментирующих белки, приводит к снижению производства наиболее вредных уремических токсинов, в то время как высокое содержание клетчатки в этих рационах повышает моторику кишечника и выработку короткоцепочечных жирных кислот. Метаболический ацидоз при ХБП усугубляется высоким потреблением мяса и рафинированных злаков, увеличивая пищевую кислотную нагрузку, в то время как потребление фруктов и овощей способно нейтрализовать ацидоз и его вредные последствия. Поглощение P и биодоступность также ниже в вегетарианской диете, снижая гиперфосфатемию, известную причину сердечно-сосудистой смертности при ХБП. Богатство множества растений магнием и витамином К позволяет избежать их дефицита, который часто встречается у этих пациентов. Эти полезные эффекты, наряду с уменьшением воспаления и

*окислительного стресса, наблюдаемого в этих диетах, могут объяснить уменьшение осложнений и смертности у пациентов с почками и могут замедлить прогрессирование ХБП. Гиперкалиемия является основной проблемой этих диет, но использование адекватных методов приготовления пищи с удалением К может существенно снизить содержание этого катиона.*

- У отдельных пациентов с ХБП С3б-С5, не имеющих проявлений БЭН или тяжелых сопутствующих заболеваний с гиперкатаболизмом, мы рекомендуем рассмотреть возможность применения очень малобелковой диеты с ограничением потребления белка с пищей 0,3-0,4 г/кг массы тела в сутки с целью дополнительного контроля метаболических нарушений и удлинения додиализного периода течения ХБП [267,268].

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

**Комментарии:** *В недавнем метаанализе (17 исследований, 2996 случаев) показано, что диеты с очень низким содержанием белка (0,3-0,4 г/кг массы тела в сутки) уменьшали риск прогрессирования ХБП С4-С5 до диализа, но не влияли на смертность. Данные о неблагоприятных воздействиях (различия в весе и БЭН, качестве жизни) были ограничены [268]. В другом метаанализе эти данные были подтверждены с упоминанием о низком риске развития БЭН при соблюдении мер профилактики (см. ниже) [267]. Основная проблема таких диет – вероятность развития БЭН (см. следующую рекомендацию).*

- У пациентов с ХБП С3б-С5, находящихся на низкобелковой диете с содержанием пищевых протеинов <0,4 г /кг массы тела в сутки, для предупреждения развития и прогрессирования БЭН мы рекомендуем обеспечить адекватное поступление энергии (30-35 ккал/кг массы тела в сутки) и проводить супплекментацию комплексами аминокислот или их кетоаналогов [272,273].

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

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

### 3.3 Лечение почечной анемии

- Мы рекомендуем начало лечения почечной анемии эритропоэз-стимулирующими препаратами (ЭСП) у пациентов с ХБП С3-С5 при уровне Hb 90-100 г/л с целью предотвращения или минимизации гемотрансфузий и повышения качества жизни [274-276].

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

**Комментарии:** Помимо убедительных данных о снижении гемотрансфузий и улучшения качества жизни, представлены наблюдательные исследования о возможных дополнительных преимуществах такого подхода. В крупном observationalном проспективном когортном исследовании пациентов с ХБП и Hb <120 г/л, не получавших ранее ЭСП (n = 6348), скорректированная трехлетняя выживаемость после начала ЭСП, была выше для субъектов с исходным Hb <90 до 110 г/л, но ниже – для пациентов с Hb >115 г/л. Начало лечения ЭСП при Hb <110 г/л и <100 г/л было связано с увеличением выживаемости по сравнению более низкими или более высокими уровнями Hb (OR 0,83; 95% ДИ 0,79-0,89 и 0,90; 95% ДИ 0,86-0,94, соответственно); но не было связано риском сердечно-сосудистых событий (OR 0,93; 95% ДИ 0,87-1,00). Дополнительные преимущества такого подхода – медико-экономические [276].

- Мы рекомендуем начинать лечение почечной анемии ЭСП у пациентов с ХБП С5Д при уровне Hb 90-100 г/л с целью предотвращения или минимизации гемотрансфузий и повышения качества жизни [277-279].

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

**Комментарии:** Рекомендация основана на ранних данных о высокой эффективности ЭСП в коррекции анемии при исходном Hb <100 г/л (одно РКИ), в отсутствие каких-либо надежных данных о преимуществах или рисках более раннего начала терапии в этой категории пациентов [279].

- У пациентов с ХБП С3-С5Д мы рекомендуем использовать препараты Fe в качестве монотерапии или в сочетании с ЭСП с целью коррекции ренальной анемии [274,280,281].

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

**Комментарии:** Роль супплекции Fe в коррекции анемии при ХБП заключается в увеличении пула этого катиона, используемого для эритропоэза, который может быть ограничен из-за нарушений абсорбции в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) или блокирован из-за воспаления. Кроме того, супплекция Fe необходима на фоне лечения ЭСП для поддержания его запасов и эффективности терапии. ЭСП – стимулируют ранние эритроидные предшественники, вызывая ускорение образования эритроцитов. Оба фармакологических приема имеют хорошо доказанную эффективность в лечении анемии при ХБП, что, однако, не приводит к улучшению клинически важных исходов и снижению смертности пациентов. Вероятно, что в связи с появлением новых классов лекарств для лечения анемии (стабилизаторов фактора, индуцируемого гипоксией) рекомендации по фармакотерапии будут пересмотрены.

- У пациентов с ХБП С3-С5Д и анемией мы рекомендуем начать лечение препаратами Fe при концентрации ферритина в сыворотке <100 мкг/л и/или TSAT <20% с целью обеспечения достаточного для стимуляции эритропоэза пула Fe (TSAT  $\geq$ 20% и ферритин >100 и <500 мкг/л), увеличения или предупреждения дальнейшего снижения Hb [282-284].

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

**Комментарии:** Объем инициальной и поддерживающей терапии препаратами Fe пациентам с ХБП следует определять индивидуально на основе ответа на проведенную терапию Fe, а также текущих кровопотерь, состояния пула Fe (TSAT и ферритин), текущей концентрации Hb, чувствительности к ЭСП и дозы ЭСП у пациентов, их получавших, тенденции по целевым параметрам и клиническому статусу пациента. В целом, необходимо стремиться к минимальным эффективным дозам, чтобы избежать вероятных побочных эффектов перегрузки Fe.

- У пациентов с ХБП С5Д и анемией мы предлагаем рассмотреть лечение препаратами Fe при концентрации ферритина в сыворотке <200 мкг/л и/или TSAT <30% с целью обеспечения пула Fe, достаточного для стимуляции эритропоэза (TSAT  $\geq$ 30% и ферритин >200 и <500 мкг/л), увеличения или предупреждения дальнейшего снижения Hb [285-287].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:** Большинство пациентов с ХБП при уровне ферритина выше 100 мкг/л и TSAT выше 20% имеют достаточные запасы Fe в костном мозге. Тем не менее, известно, что у многих из этих пациентов может произойти увеличение гемоглобина и/или снижение дозы ЭСП, если провести терапию Fe. Поэтому для взрослых пациентов с ХБП и анемией, получающих или не получающих терапию ЭСП, которые не получают супплекментацию препаратами Fe, на индивидуальной основе возможно начать это лечение если TSAT составляет 20-30%, а ферритин – 100-500 мкг/л, с желательной клинической целью увеличения концентрации Hb, особенно для предупреждения гемотрансфузий, или снижения слишком высокой дозы ЭСП.

- Мы рекомендуем у пациентов с ХБП С3-С5 и анемией применение пероральных или внутривенных препаратов Fe; у пациентов с ХБП С5Д и анемией – предпочтительным считать внутривенное введение препаратов Fe с целью эффективной коррекции анемии и дефицита Fe [280,281].

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

**Комментарии:** Внутривенный способ введения препаратов Fe для пациентов с ХБП, как правило, более эффективен, чем энтеральный, так как у пациентов с уремией значительно снижена степень абсорбции железа в ЖКТ. У пациентов с гемодиализной стадией ХБП, которым требуется восполнение Fe, путь введения Fe выбирают индивидуально, основываясь на тяжести дефицита Fe, наличии венозного доступа, ответе на предшествовавшую терапию пероральными препаратами, наличии побочных эффектов при лечении пероральными и внутривенными препаратами, приверженности пациента к лечению и стоимости лечения. Лечение первыми имеет повышенный риск желудочно-кишечных проблем, вторыми – гипотензии и аллергических реакций, поэтому при внутривенном введении препаратов Fe необходимо обеспечить врачебное наблюдение во время и после инфузии. Окончательный выбор стратегии лечения Fe будет зависеть от индивидуальных предпочтений врача и пациента, а также от имеющихся возможностей.

- У пациентов с ХБП мы рекомендуем использование любых ЭСП препаратов короткого и длительного действия, одобренных к применению регулирующими органами для лечения почечной анемии [274,288-292].

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

**Комментарии:** Данные сравнительных метаанализов не выявили существенных различий: 1) в эффективности разных ЭСП для коррекции анемии и улучшения субъективных оценок качества жизни; 2) в почечных исходах и смертности. При пулированных анализах также не показано существенных различий между оригинальными и биоподобными рекомбинантными эпоэтинами. Вместе с тем, известны случаи увеличения парциальной аплазии эритроцитов в некоторых регионах мира при использовании локально произведенных эпоэтинов (в Азии и Латинской Америке). Эти данные указывают на необходимость применения строгих протоколов одобрения биоподобных препаратов регуляторными органами и их фармаконадзора для конкретных стран, включая РФ [292].

- У пациентов с ХБП С3-С5, получающих лечение почечной анемии перепаратами Fe в качестве монотерапии или в сочетании с ЭСП, мы рекомендуем поддерживать Hb в целевом диапазоне 100-115 г/л, избегая повышения Hb >120 г/л, и с целью минимизации возможных неблагоприятных эффектов, связанных с повышением Hb [293-303].

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

**Комментарии:** Для пациентов с ХБП С5Д и ХБП С3-С5 нет никаких убедительных данных РКИ и метаанализов о том, что более высокий уровень Hb на терапии ЭСП имеет преимущества. Напротив, он связан с риском неблагоприятных исходов – повышения АД, тромбоза сосудистого доступа. Риски смерти или сердечно-сосудистых событий (в частности, инсульта) при более низком уровне Hb были такие же или ниже в сравнении с более высоким целевым показателем Hb (>120-130 г/л). Данная рекомендация оправдана и с медико-экономических позиций [304].

На практике при достижении Hb >100 или >110 г/л следует снизить дозу ЭСП с учетом темпов повышения Hb [305].

У пациентов высокого риска, с СД, злокачественными новообразованиями, инсультом, ишемическим поражением сердца, тяжелым поражением периферических сосудов, осложненным сосудистым доступом и недостаточным ответом на терапию, целевой диапазон может быть снижен до 100-110 г/л [297,299,301,306-308].

- Мы рекомендуем, чтобы врачи при применении ЭСП для лечения почечной анемии у пациентов ХБП стремились использовать максимально низкие дозы препаратов, с целью снижения рисков неблагоприятных сосудистых событий [309].

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

**Комментарии:** Анализ 31 РКИ (12 956 пациентов) показал, что смертность от всех причин была связана: 1) с более высокой средней недельной дозой ЭСП в первые 3 месяца (в расчете на каждые 10000 Ед, эквивалентные альфа-эпоэтина) (ОР 1,42; 95% ДИ, 1,10-1,83); 2) и более высокой общей средней дозой ЭСП (ОР 1,09; 95% ДИ, 1,02-1,18), в том числе, после корректировки на средний и целевой уровни гемоглобина. Более высокая средняя доза ЭСП за весь период исследования также была связана с повышенной частотой гипертонии, инсульта и тромботических событий, включая тромботические явления, связанные с диализным сосудистым доступом. Поэтому в практике крайне желательно применение доз ЭСП (эквивалентных альфа-эпоэтина) менее 10000 Ед.

### **3.3 Лечение минеральных и костных нарушений**

- Пациентам с ХБП С3-С5Д рекомендуем поддерживать целевой уровень P, Ca, витамина D, активности ЩФ (общая/костно-специфическая) в пределах референсных показателей для данной лаборатории для принятия решения о применении лечебных воздействий на МКН-ХБП [310-312].

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

**Комментарии:** Целевые значения указаны в таблице 18.

Таблица 18. Целевые значения лабораторных показателей минерального и костного обмена

Показатель крови	Стадия ХБП (СКФ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )			
	3 (39-30)	4 (29-15)	5 (<15)	5Д
Фосфор неорганический	0,87-1,49 ммоль/л			
	2,5-4,6 мг/дл			
Кальций общий (корректированный на альбумин)	2,1-2,5 ммоль/л			
	8,4-10,0 мг/дл			
Кальций ионизированный	1,1-1,3 ммоль/л			
	4,4-5,2 мг/дл			

	3,8-7,7 пмоль/л	7,7 -12,1 пмоль/л	12,1-16,5 пмоль/л	16,5-33,0 пмоль/л
Интактный паратиреоидный гормон	35-70 пг/мл	70-110 пг/мл	110-150 пг/мл	150-300 пг/мл Допустимо 130-585 пг/мл
Щелочная фосфатаза (общая)	мужчины 53-128 Ед/л			
	женщины 42-98 Ед/л			
Витамин D	30-80 нг/мл			
Бикарбонат плазмы (HCO <sub>3</sub> )	22–26 ммоль/л			

- У пациентов с ХБП С3-С5 мы рекомендуем считать целевым уровень циркулирующего иПТГ, находящегося в интервале полуторо-двухкратного превышения верхней границы нормы для данного метода для принятия решения о применении лечебных воздействий на МКН-ХБП (65-130 пг/мл) [313-315].

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

**Комментарии:** *Терапевтические решения у пациентов с МКН (определение лечебной тактики, назначение терапии, титрация дозы препаратов, оценка эффективности, побочных эффектов, появление новых МКН) следует основывать не на единичных результатах лабораторных исследований, а на оценках их динамики.*

- У пациентов с ХБП С3-С5Д мы рекомендуем ограничение потребления Р с пищей; уменьшением абсорбции Р в кишечнике; увеличением элиминации Р на диализе; снижением мобилизации Р из кости с целью поддержания уровня сывороточного Р в пределах нормального диапазона для профилактики клинических осложнений МКН-ХБП [316-321].

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

**Комментарии:** *Необходимость контроля фосфатемии при ХБП связана с тем, что уровни сывороточного Р в пределах нормального диапазона как у больных ХБП, так и в популяции, ассоциированы с меньшими рисками сердечно-сосудистых осложнений и с меньшей скоростью прогрессирования ХБП. При ведении пациента следует оценить факторы, влияющие на уровень сывороточного Р при ХБП:*

- состояние остаточной функции почек;
- частота, продолжительность и адекватность диализа;
- потребление Р с пищей (и пищевые добавки);

- прием фосфат-связывающих препаратов (ФСП);
- избыток или недостаток витамина D;
- тяжесть вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) и чувствительность скелета к ПТГ;
- наличие БЭН и гиперкатаболизм;
- парентеральное питание;
- выраженность ацидоза;
- применение лекарственных препаратов, поливитаминовых комплексов.

- У пациентов с ХБП С3-С5Д и гиперфосфатемией мы рекомендуем ограничивать потребление Р с пищей до <1000 мг/день за счет снижения потребления и продуктов с высоким естественным содержанием неорганических Р или Р в виде пищевых добавок в пользу потребления продуктов питания с отношением Р (мг)/белок (г) <12 мг/г [322-324].

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

- Мы рекомендуем проводить обучение пациентов с ХБП С3-С5Д необходимым навыкам и знаниям по питанию и оценке диеты для предупреждения или лечения гиперфосфатемии [325,326].

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

- Мы рекомендуем пациентам с ХБП С3-С5Д комбинировать лечение гиперфосфатемии с регулярными физическими нагрузками с целью предотвращения развития саркопении и повышения утилизации фосфата Р в скелетной мускулатуре [327-330].

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

**Комментарии:** *Экспертное мнение: помимо известных позитивных эффектов физической активности, последняя может иметь значение в коррекции и предупреждении гиперфосфатемии за счет перераспределения пула Р в скелетную мускулатуру. Альтернативой, например, у больных на ГД, может быть электростимуляция мышц.*

- Мы рекомендуем у пациентов ХБП С3а-С5Д с прогрессирующим повышением или постоянно повышенном уровне Р в сыворотке крови и при отсутствии эффекта ограничения потребления фосфатов назначать ФСП [327-330].

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

**Комментарии:** *Выбор типа ФСП должен быть индивидуальным, с учетом показателей, характеризующих МКН, клинических проявлений (экстотическая кальцификация, варианты костной патологии), сопутствующей терапии, побочных эффектов препаратов, приверженности к лечению и его эффективности.*

- У пациентов с ХБП С3-5Д мы рекомендуем ограничить применение ФСП на основе Са (ацетат кальция, карбонат кальция) в качестве стартовой терапии гиперфосфатемии случаями сочетания повышенного уровня ПТГ и гипокальциемии (или концентрации Са крови, находящейся вблизи нижней границы референсного уровня лаборатории) [331,332].

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

**Комментарии:** *Стратегия ограничения применения ФСП на основе Са у гиперфосфатемических пациентов на всех стадиях ХБП обусловлена представлениями о неблагоприятных эффектах перегрузки Са в отношении метаболизма скелета и прогрессирования сердечно-сосудистых изменений при МКН-ХБП, включая артериальную кальцификацию.*

- Мы не рекомендуем применение Са-содержащих ФСП у пациентов с ХБП С3а-С5Д при постоянной или рецидивирующей гиперкальцемии, кальцификации сосудов/мягких тканей, уровне иПТГ ниже целевого диапазона (в двух последовательных измерениях с учетом стадии ХБП), адинамической болезни кости (или подозрении на нее) с целью предотвратить перегрузку Са и прогрессирование сосудистого поражения [333-336].

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

- У пациентов с ХБП С3а-С5Д мы рекомендуем использовать кальций не содержащие ФСП (севеламер\*\*, комплекса железа (III) оксигидроксида\*\*), для снижения риска перегрузки Са и прогрессирования сосудистого поражения в следующих ситуациях: при явной гиперкальцемии или концентрации сывороточного Са >2,5 ммоль/л и/или наличии кальцификации мягких тканей и/или снижении в двух последовательных измерениях уровня иПТГ ниже целевого диапазона (с учетом стадии ХБП) и/или адинамической болезни кости [337-343].

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

**Комментарии:** Показано, что комплекс железа (III) оксигидроксида\*\* столь же эффективен, как севеламер\*\*, в снижении фосфатемии, с аналогичным профилем безопасности. Общій баланс пользы-риска применения комплекса железа (III) оксигидроксида\*\* считается положительным, поэтому этот новый препарат может представлять собой хорошую альтернативу традиционным ФСП для лечения гиперфосфатемии у пациентов на диализе, что должно быть подтверждено соответствующими проспективными исследованиями.

- У пациентов с ХБП С3а-С5Д мы не рекомендуем непрерывное применение алюминий-содержащих ФСП с целью избежать алюминиевой токсичности (алюминий-индуцированная болезнь кости, микроцитарная ЭСП-резистентная анемия, ухудшение интеллектуального состояния, нейропатия, миопатия) [344,345].

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

**Комментарии:** При клинической необходимости может быть оправдано курсовое применение алюминий-содержащих ФСП длительностью до 4 недель с последующим переходом на другие ФСП. При необходимости повторные циклы терапии проводить не чаще 2 раз в течение года. Не следует применять алюминий-содержащие ФСП при:

- низком уровне иПТГ;
- динамической болезни кости;
- гиперкальциемии;
- одновременном применении препаратов витамина D и Ca-содержащих ФСП.

При устойчивой к лечению гиперфосфатемии следует исключить возможные клинические причины, а при выявлении провести их коррекцию:

- псевдогиперфосфатемию (некорректные пробы; аналитическая ошибка);
- неправильное потребление ФСП (способ применения и дозирование);
- резорбцию кости при ВГПТ;
- высокие дозы активных метаболитов витамина D;
- прием лекарственных препаратов, содержащих P;
- неадекватный ГД;

- *метаболический ацидоз (переход P из внутриклеточного во внеклеточное пространство);*
  - *некомплаентность пациентов;*
  - *генерализованные системные инфекции;*
  - *синдром распада опухоли.*
- У пациентов с ХБП С5Д и стойкой гиперфосфатемией мы рекомендуем консервативные методы лечения сочетать с повышением экстракорпоральной элиминации P:
    - увеличением диализного времени с 12 до 15 ч/неделю;
    - коротким ежедневным ГД (1,5-2,5 час x 6-7 р/нед);
    - постдилюционной гемодиафильтрацией;
    - увеличением скорости кровотока (повышение Qb с 300 до 500 мл/мин);
    - автоматизированным перитонеальным диализом (АПД);
    - удлинением времени экспозиции диализующего раствора при;
    - увеличением площади диализной мембраны [345,346].

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

- У пациентов с ХБП С5Д и стойкой гиперкальциемией мы рекомендуем с целью ее коррекции рассмотреть следующие воздействия: отказ от применения ФСП на основе Са; снижение дозы или прекращение применения аналогов витамина D; назначение применения селективного активатора рецепторов витамина D (ВДРА) (Парикальцитол\*\*); назначение кальцимитетиков (только у пациентов ХБП С5Д) (Цинакальцет\*\* или Этелкальцетид\*\*) [345-347].

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

**Комментарии:** *Выбор подходов к лечению гиперкальциемии должен быть индивидуализирован и его следует основывать на оценке клинической ситуации:*

- *у пациентов с ВГПТ уменьшить дозу или отказаться от применения аналогов витамина D до возвращения уровня Са сыворотки к целевым значениям;*
- *при высоконормальном уровне Са (2,45-2,5 ммоль/л) на додиализных стадиях ХБП у пациентов с гиперпаратиреозом рассмотреть применение селективного ВДРА (Парикальцитол\*\*);*
- *при сохранении гиперкальциемии, несмотря на модификацию терапии аналогами витамина D и/или прекращение приема Са-содержащих ФСП,*

назначить пациентам на ГД Цинакальцет\*\* или Этелкальцетид\*\*, а на перитонеальном диализе – Цинакальцет\*\*;

– при сохранении гиперкальцемии на фоне терапии кальциметиками провести дополнительный диагностический поиск других возможных причин повышения уровня сывороточного Са (множественная миелома, метастатическое поражение скелета, адинамическая болезнь кости, гипертиреоз и др.).

- У пациентов с ХБП С5Д и симптоматической гипокальциемией мы рекомендуем с целью ее коррекции рассмотреть следующие воздействия, направленные на нормализацию Са в циркуляции: назначение солей Са и/или назначение или увеличение дозы препаратов витамина D и/или снижение дозы/отмену кальцимитетиков; использовать в диализирующем растворе концентрацию кальция 1,5 ммоль/л [348,349].

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

**Комментарии:** Развитие клинических симптомов гипокальциемии, часто сопровождается быстрым снижением Са на фоне применения кальцимитетиков. Назначение или увеличение дозы препаратов витамина D следует рассматривать при отсутствии выраженной гиперфосфатемии у больных с ВГПТ, но не при адинамической болезни кости.

- Рекомендуем пациентам с ХБП С1-С3 с остеопорозом и/или высоким риском переломов, установленных на основании критериев ВОЗ, терапию, принятую в общей популяции [345,349].

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

- У больных с ХБП С3-С5Д и наличием низкообменной/адинамической болезни кости мы рекомендуем прекратить применение Са-содержащих и алюминий-содержащих ФСП, использовать низкую концентрацию Са в диализирующем растворе, провести коррекцию с понижением содержания неорганических Р и ацидоза, не применять бифосфонаты и другие антирезорбтивные агенты с целью коррекции гиперкальцемии и гиперфосфатемии, активации костного обмена, стимуляции секреции иПТГ и предупреждения осложнений [349,350].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарий:** Предполагать наличие низкообменной/адинамической болезни кости следует при сочетании факторов риска с клиническими признаками.

Факторами риска низкообменной/адинамической болезни кости являются:

- возраст старше 65 лет;
- СД;
- ПД;
- увеличение нагрузки кальцием (высокое содержание кальция в диализате, дополнительный прием препаратов Са, длительное применение больших доз Са-содержащих ФСП);
- избыточно высокие дозы препаратов витамина D;
- низкий уровень иПТГ;
- паратиреоидэктомиа (ПТЭ) в анамнезе;
- перегрузка алюминием;
- длительное предшествующее применение бифосфонатов.

Клинические признаки адинамической болезни кости:

- стабильно низкий или нормальный уровень иПТГ без терапии антипаратиреоидными средствами;
  - нормальный уровень ЩФ;
  - гиперкальцемиа.
- У пациентов с ХБП С5Д следует стремиться поддерживать оптимальный уровень иПТГ примерно в интервале 2–4-кратного превышения верхней границы нормы для данного метода (150-300 пг/мл) и допустимый уровень иПТГ примерно в интервале 2–9-кратного превышения верхней границы нормы (130-600 пг/мл) [349,350].

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

- У больных с ХБП С3-С5Д и признаками ВГПТ мы рекомендуем начать медикаментозную терапию при тенденции к нарастанию уровня иПТГ в интервале от 300 до 600 пг/мл по результатам 2-х последовательных измерений или уровне иПТГ >600 пг/мл [349,350].

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

**Комментарии:** Для пациентов с ХБП С3а-С5 оптимальный уровень ПТГ не установлен. Незначительное увеличение ПТГ может представлять

*соответствующий адаптивный ответ на снижение функции почек, и мы рекомендуем в показаниях коррекции ВГПТ на додиализных стадиях ХБП включить значения иПТГ «упорно» выше верхнего нормального уровня ПТГ, а также «прогрессивно возрастающие», а не «выше верхней границы нормы».*

*Основными целями лечения ВГПТ являются: достижение и поддержание оптимального уровня ПТГ в зависимости от стадии ХБП, предотвращение эктопической кальцификации, нормализация процессов ремоделирования костной ткани, снижение частоты переломов, предотвращение развития фиброза костного мозга, способствующего развитию анемии и резистентности к проводимой терапии, увеличение продолжительности и качества жизни пациентов.*

- У пациентов ХБП С5Д, требующих лечения ВПТГ, мы предлагаем применять кальцимитетики или кальцитриол и другие аналоги витамина D, или комбинацию кальцимитетиков и кальцитриола или аналогов витамина D [349,350].

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

- У больных с ХБП С3-С5Д и признаками ВГПТ мы рекомендуем до принятия решения о антипаратиреодной терапии провести поиск модифицируемых факторов риска МКН, включая гиперфосфатемию, гипокальциемию и дефицит витамина D при прогрессивно возрастающем или постоянном превышении верхнего предела нормального уровня иПТГ с целью определения тактики лечения [349,350].

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

**Комментарий:** *В связи с отсутствием доказательной базы для выбора оптимальных значений уровня иПТГ на додиализных стадиях ХБП, мы рекомендуем у пациентов с уровнями иПТГ, постоянно повышающимися или постоянно превышающими верхний нормальный диапазон значений в 1,5-2 раза, оценить наличие таких модифицируемых факторов как гиперфосфатемия, гипокальциемия, высокое потребление P и дефицит витамина D до принятия решения о назначении антипаратиреодной терапии (см. табл.18).*

- У больных с ХБП С3-С5Д и признаками ВГПТ мы рекомендуем при недостаточности или дефиците 25(ОН)-витамина D обеспечить его оптимальный

уровень ( $>30$  нг/мл pmol/l) назначением холекальциферола или аналогичных препаратов [349,350].

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

- У пациентов с ХБП С3-С5 медикаментозная антипаратиреодная терапия гиперпаратиреоза включает пероральный прием неселективных (Альфакальцидол\*\*) или селективных активаторов РВД (Парикальцитол\*\*) при уровне P и Ca в целевом диапазоне или при гипокальциемии [349,350].

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

**Комментарии:** Мы предлагаем не использовать рутинно стандартное лечение ВГПТ с применением кальцитриола и аналогов витамина D пациентам с ХБП 3а–С5 и резервировать их применение для пациентов с ХБП С4-С5 при тяжелом и прогрессирующем ВГПТ.

- Первоначальный выбор препарата для коррекции ВГПТ у пациентов с ХБП С5Д, его смена или комбинация определяются показателями P-Са обмена, уровня иПТГ, мониторингования их трендов, рассматриваемых вместе, профилем безопасности препарата и клиническим вариантом МКН [349,350].

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

**Комментарий:** Мы рекомендуем первоначальный выбор препарата для коррекции ВГПТ у пациентов с ХБП С5Д основывать с учетом клинических вариантов МКН-ХБП:

- «Клинический вариант применения препаратов витамина D» характеризуется нормо/гипокальциемией и целевыми показателями сывороточного P.
  - «Клинический вариант применения кальцимитетиков» характеризуется нормо/гиперкальциемией и целевым/повышенным уровнем сывороточного P.
- У пациентов с ХБП С5Д мы рекомендуем начинать медикаментозную моно- или сочетанную терапию ВГПТ минимальными дозами препаратов (кальцимитетики, кальцитриол, аналоги витамина D, Парикальцитол\*\*) или комбинацию кальцимитетиков и аналогов витамина D с титрацией дозы до достижения целевых значений биохимических показателей P-Са обмена с последующей

поддерживающей терапией для предупреждения возможных негативных лекарственных эффектов [349,350].

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

- Мы рекомендуем отменить/уменьшить дозу препаратов витамина D у пациентов с анамнезом гиперкальцемии или уровне Ca в сыворотке крови  $>2,5$  ммоль/л, использовать безкальциевые ФСП и диализат с низким содержанием Ca. При достижении нормокальциемии возобновить терапию витамином D на уровне 50% от предыдущей дозы [349,350].

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

- У пациентов с ХБП С5Д с ВГПТ мы рекомендуем применение кальцимитицинов (Цинакальцета гидрохлорид\*\*/Этелкальцетид\*\*) с целью коррекции кальциемии и предотвращения ПТЭ в следующих клинических ситуациях:
  - гиперкальцемии;
  - трудноконтролируемой гиперфосфатемии, сопровождающейся повышением ЩФ;
  - кальцификации сосудов, клапанов сердца, мягких тканей или уремической кальцифилаксии;
  - резистентном к терапии препаратами витамина D ВГПТ;
  - отказе пациента от хирургического вмешательства или противопоказании к ПТЭ, при которой риски операции перевешивают преимущества [349,350].

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

**Комментарии:** Цинакальцета гидрохлорид\*\* имеет доказанную эффективность в снижении потребности в ПТЭ у пациентов с ХБП С5Д, но, по результатам крупных метаанализов, не улучшает общую или сердечно-сосудистую смертность. Этелкальцетид\*\* может обладать более выраженным антипаратиреотическим эффектом, но его влияние на прогноз неизвестно. У пациентов с ХБП С5Д с ВГПТ применение Этелкальцетида\*\* может снизить лекарственную нагрузку и повысить приверженность пациентов к терапии.

При развитии гипокальциемии в зависимости от ее выраженности, сопутствующей терапии и клинической симптоматики целесообразно пересмотреть проводимую терапию, снизить дозу/отменить

*Цинакальцет\*\*/Этелкальцетид\*\* и/или добавить низкие дозы аналогов витамина D с целью улучшения контроля уровня иПТГ и уменьшения побочных эффектов кальцимитетиков.*

*У пациентов с ХБП С5Д выход значений иПТГ из целевого диапазона в обоих направлениях или продолжающееся его смещение к границам целевого диапазона требует изменения режима лечения. При снижении иПТГ до 130 пг/мл и ниже следует уменьшить дозу или отменить аналоги витамина D и/или кальцимитетики.*

- У пациентов с ХБП С5Д с ВГПТ мы рекомендуем выполнение ПТЭ при уровне иПТГ (более 1000 пг/мл свыше 6 мес), стойкой гиперфосфатемии и/или гиперкальцемии, развитии фиброзного остеита, внекостной кальцификации при отсутствии эффекта медикаментозной терапии или невозможности ее проведения [349,350].

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

**Комментарии:** *Выбор способа/объема хирургической ПТЭ (субтотальная, тотальная с аутотрансплантацией фрагмента околощитовидной железы под кожу/мышцу предплечья или претеральной области, тотальная без аутотрансплантации фрагмента железы, ревизия вилочковой железы и удаление её верхних полюсов) надо оставить за оперирующим хирургом с опытом в данной области.*

*В реальной клинической практике чаще используют два способа хирургической ПТЭ: субтотальное удаление околощитовидных желез (полная резекция трех и 3/4 четвертой) и тотальное удаление всех желез с аутотрансплантацией фрагмента наименее измененной железы под кожу/мышцу предплечья или претеральной области. И та, и другая методики имеют свои преимущества и недостатки: при субтотальной ПТЭ – высок риск развития рецидива гиперпаратиреоза, при тотальной ПТЭ – гипопаратиреоза. На сегодняшний день предпочтительным вариантом считается субтотальное удаление околощитовидных желез особенно у пациентов, планирующих трансплантацию почки.*

*Перед ПТЭ УЗИ передней поверхности шеи, выполненное с целью визуализации увеличенных околощитовидных желез, при необходимости может быть дополнено КТ с введением контрастного вещества у пациентов с ХБП С5Д и без контрастирования на додиализном этапе.*

- У пациентов с ХБП С5Д, которым запланировано выполнение ПТЭ, мы рекомендуем за 3 суток перед ПТЭ назначение активной формы витамина D (кальцитриол) или его синтетического аналога (альфакальцидола) в суточной дозе 0,5-1,0 мкг и прекращение приема кальцимитетиков с целью профилактики тяжелой послеоперационной гипокальцемии (синдром «голодной кости») [349,350].

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

- У пациентов с ХБП С5Д после ПТЭ мы рекомендуем корректировать послеоперационную гипокальцемию парентеральным и энтеральным назначением препаратов Са (3-5 г/сут), активными препаратами витамина D (альфакальцидол 0,5-2,0 мкг/сут), дозы которых должны регулироваться по мере необходимости для поддержания уровня ионизированного Са в нормальном диапазоне [349,350].

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

#### **3.4 Доступ для экстракорпорального диализа**

*Надежно функционирующий доступ остается ключевым, фундаментальным компонентом адекватного ГД. Идеальный доступ должен обеспечить безопасную и эффективную терапию, достаточную дозу диализа, быть простым и надежным в использовании, неся минимальный риск для пациента, получающего ГД [351-356]. Золотым стандартом является нативная артериовенозная фистула (АВФ), доступная для основного числа пациентов. Большинство профессиональных сообществ нефрологов во всем мире рекомендует АВФ как предпочтительный сосудистый доступ для ГД [357]. При этом индивидуальный подход к созданию сосудистого доступа для ГД с учетом особенностей пациента, возможностей медицинской организации и квалификации персонала играют важную роль в улучшении клинических результатов [358,359].*

*Помимо нативной АВФ в клинической практике не потеряли своего значения как артериовенозные имплантаты, выполненные из синтетического или биологического материала, так и центральные венозные катетеры (ЦВК), которые могут быть единственно возможными вариантами сосудистого доступа у целого ряда пациентов [360-362].*

- Каждому пациента с ХБП С5 рекомендуется начинать ГД с функционирующим артериовенозным доступом (АВ-доступ) с целью снижения риска неблагоприятных событий в диализном периоде [363,364].

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

**Комментарии:** *Необходимо стремиться к превентивному формированию постоянного АВ-доступа для ГД и избегать начала планового с временным доступом, поскольку последнее ассоциировано с увеличением рисков смерти и снижения качества жизни.*

- Пациентам с ХБП рекомендуется планировать и формировать АВ-доступ для ГД при снижении СКФ до уровня  $<30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> с целью использования его при начале ГД [365-368].

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

**Комментарии:** *Сроки формирования АВ-доступа должны определяться темпом снижения функции почек и сопутствующими заболеваниями.*

- Пациентам с ХБП, которым запланировано формирование АВ-доступа, до операции рекомендуется картировать предполагаемую локализацию АВ-доступа на верхних конечностях с применением неинвазивных инструментальных методов исследования артерий и вен верхних конечностей с двух сторон с целью выбора оптимальной локализации доступа [369-372].

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

- Медицинским организациям рекомендуется создавать в специализированную мультидисциплинарную команду в составе врача-нефролога, врача-хирурга, врача-сердечно-сосудистого хирурга, врача-рентгенолога, врача ультразвуковой диагностики, врача по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, врача-анестезиолога-реаниматолога, для определения оптимальной тактики формирования доступа для ГД [373-377].

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

#### **3.4.1. Артериовенозная фистула**

- У пациентов с ХБП С4-С5 при выборе типа сосудистого доступа рекомендуется отдавать предпочтение аутогенной АВФ для начала лечения ГД [357,378-385].

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

- У пациентов с ХБП С4-С5 рекомендуется использовать верхнюю конечность, как предпочтительное место для формирования АВФ, которая должна располагаться как можно дистальнее с целью избежать существенного гемодинамического сброса [379,386-389].

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

**Комментарии:** *АВФ (A.radialis – V.cephalica) рекомендуется в качестве предпочтительного сосудистого доступа. Если используется постоянный ЦВК или кардиостимулятор, АВ-доступ должен быть сформирован на противоположной руке.*

- Больным ХБП С4-С5 после формирования АВФ рекомендуется назначение антиагрегантов (ацетилсалициловой кислоты, или тиклопидина, или клопидогрела) в первые два месяца после операции [390-393].

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

- У больных ХБП С5 рекомендуется начинать использование АВФ, в качестве сосудистого доступа, не ранее, чем через 4 недели после ее формирования, если клинические и инструментальные данные не указывают на возможность более раннего начала ее использования [394-400].

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

**Комментарии:** *На практике, при клиническом осмотре, пригодность для канюлирования определяется наличием пальпируемой вены и хорошей ее вибрацией. Для принятия решения о канюлировании, при спорных результатах клинического осмотра, может потребоваться УЗИ кровотока.*

- У больных ХБП С5 рекомендуется использовать артериовенозный трансплантат, не ранее, чем через 2 недели после операции, за исключением случаев, когда необходимо избежать постановки ЦВК в качестве сосудистого доступа для ГД [395,401-403].

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

- У больных с ХБП С5-С5Д рекомендуется как можно быстрее удалить тромб из АВФ при ее тромбозе хирургическими способами с целью восстановления адекватного кровотока [404-408].

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

**Комментарии:** При раннем тромбозе, тромбэктомия и ревизия (при необходимости) должны быть выполнены так скоро, как это возможно для спасения сосудистого доступа. При раннем тромбозе не следует использовать тромболизис в течение 7 дней с момента создания сосудистого доступа. Рекомендуется попытаться удалить тромб из АВФ, даже если имела место задержка на несколько дней или недель.

- У больных с ХБП С5-С5Д рекомендуется как можно скорее выполнить инструментальную визуализацию при подозрении на гемодинамически значимый стеноз АВ-доступа при клиническом осмотре и/или измерении потока крови [411-418].

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

**Комментарии:** При снижении эффективности ГД, следует рассмотреть вопрос об исследовании и сосудистого доступа на предмет стеноза.

- Больным с ХБП С5-С5Д с гемодинамически значимым стенозом АВ-доступа рекомендуется выполнить превентивное вмешательство хирургическим и/или рентгенэндоваскулярным методом с целью обеспечения адекватного кровотока [419-429].

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

**Комментарии:** Выбор основывается на наличии локального опыта и экспертных знаниях медицинского персонала.

#### **3.4.2 Центральный венозный катетер для диализа**

- У больных с ХБП С5-С5Д рекомендуется использовать не туннелированный катетер для ГД только при необходимости оказания экстренной или неотложной помощи методом ГД при отсутствии и/или при несформированном постоянном сосудистом доступе [430-436].

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

- У больных с ХБП С5-С5Д рекомендуется использовать туннелированный катетер для ГД, если ожидается, что этот сосудистый доступ будет востребован более трех

недель, в том числе, если ожидается (наблюдается) отсроченная функция трансплантата почки [437-444].

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

- У больных с ХБП С5-С5Д рекомендуется использование правой внутренней яремной вены в качестве предпочтительного места для локализации туннелированного катетера для ГД с целью снижения рисков краткосрочных и долгосрочных осложнений [442,445-453].

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

**Комментарии:** Катетеры, установленные в правую внутреннюю яремную вену, обеспечивают лучший кровоток по сравнению с другими локализациями ЦВК для диализа, лучшую выживаемость доступа по сравнению с левой внутренней яремной веной и бедренной локализацией. В силу индивидуальных особенностей пациента порядок данной предпочитаемой последовательности может быть изменен.

- У больных с ХБП С5-С5Д рекомендуется избегать подключичной локализации катетера для ГД для предупреждения ее стенозирования и возможности формирования адекватного постоянного АВ-доступа на соответствующей конечности [431,436,447,452,454-456].

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

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

- У больных с ХБП С5-С5Д рекомендуется избегать использования бедренной локализации для не туннелированного катетера для ГД из-за высокого риска осложнений [431,436,447,452,454-456].

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

- У больных с ХБП С5-С5Д рекомендуется рассматривать чрескожное введение любого катетера для ГД или смену катетера по проводнику в качестве

хирургической операции, которая должна производиться в специальной зоне в асептических условиях [374,376,377,460-470].

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

- У больных с ХБП С5-С5Д рекомендуется проводить чрескожную катетеризацию диализными катетерами под обязательным ультразвуковым контролем при любом типе и локализации ЦВК для снижения периоперационных рисков [458,471-475].

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

**Комментарии:** *При локализации катетера для диализа во внутренней яремной или подключичной вене после чрескожного введения катетера дополнительно проводится диагностическая рентгенография органов грудной клетки.*

- У больных с ХБП С5-С5Д рекомендуется использовать спиртосодержащие препараты на основе гуанидинов (хлоргексидин биглюконат) в концентрации более 1% для обработки кожи при чрескожном введении любого катетера для ГД или смене катетера или при уходе за катетером [476-484].

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

**Комментарии:** *Применение антисептиков не должно заменять гигиенические стандарты. При наличии противопоказаний к применению хлоргексидина (повышенная чувствительность кожи или аллергия) в качестве альтернативы может быть использованы 10% водный раствор повидон-йода или 70% спирт.*

- У больных с ХБП С5-С5Д мы рекомендуем использовать только стерильные перчатки при введении и/или смене катетера для ГД по проводнику [376,377,464,468,469,483,485-486].

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

**Комментарии:** *Используют только стерильные перчатки, которые надевают на полностью сухие руки, новые стерильные перчатки используются перед работой с каждым новым катетером.*

- У больных с ХБП С5-С5Д мы рекомендуем фиксировать ЦВК для ГД к коже лигатурой или специальным устройством для бесшовной фиксации [485-487].

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

- У больных с ХБП С5-С5Д с центральным катетером мы рекомендуем использовать стерильную марлевую повязку или стерильную прозрачную полупроницаемую повязку для защиты места выхода катетера от микробной контаминации извне [463,488-492].

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

**Комментарии:** *Марлевая повязка должна быть сменена через каждые 48 часов. Смена прозрачной полупроницаемой повязки производится согласно рекомендациям производителя, по крайней мере, каждые 7 дней.*

- У больных с ХБП С5-С5Д мы рекомендуем использовать при работе с катетером для ГД только одноразовые стерильные медицинские изделия [377,460,463,466-468,470].

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

**Комментарии:** *Заглушки катетеров для ГД являются частым источником обсеменения, особенно при длительной катетеризации. Использование двух новых заглушек снижает риск катетер-ассоциированной инфекции и бактериемии.*

- У больных ХБП с С5-С5Д с центральным катетером мы рекомендуем перед и после каждой процедуры диализа обрабатывать спиртосодержащим антисептиком порт (конектор) катетера для ГД [354,485,486,493].

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

- У больных с ХБП С5-С5Д с центральным катетером мы рекомендуем использовать антибактериальные мази или кремы (повидон-йод, бацитрацин/граммицидин/полимиксин В, полиспорин) в месте выхода туннелированного катетера для ГД, если они не взаимодействует с материалом катетера, после введения катетера и в конце каждой процедуры диализа, до полного заживления места введения [463,494-501].

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

- У больных с ХБП С5-С5Д мы рекомендуем при использовании ЦВК для ГД в медицинскую документацию вносить данные о состоянии катетера и кожного покрова вокруг места выхода катетера, наличии признаков локальной

воспалительной реакции, информацию о смещении, удалении/обмене катетера [374-376].

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

- У больных с ХБП С5-С5Д мы рекомендуем корректировать дисфункцию туннелированного катетера для ГД введением фибринолитических средств в просвет катетера с целью восстановления его проходимость до обмена по проводнику [502-509].

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

- У больных с ХБП С5-С5Д мы рекомендуем незамедлительно удалить ЦВК для ГД, как только необходимость в нем отпала для снижения рисков кровотечения, инфекций и тромботических осложнений [510-513].

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

- У больных с ХБП С5-С5Д мы рекомендуем незамедлительно удалить не туннелированный катетер для ГД при появлении местных и/или системных признаков воспаления, при отсутствии альтернативных источников инфекции [510,511,513,514].

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

**Комментарии:** *Если инфекция диагностирована, то необходимо немедленно отказаться использовать не туннелированный катетер. Если не туннелированный катетер сместился наружу, не следует проталкивать его внутрь.*

- У больных ХБП С5Д мы рекомендуем считать необходимым удаление туннелированного катетера для ГД при лихорадке или бактериемии более 48-72 часов от начала лечения, а также при туннельной инфекции и сепсисе [396,512,515-521].

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

- У больных ХБП С5Д мы рекомендуем извлеченный катетер (дистальный конец) для ГД направлять на микробиологическое исследование вместе с пробами крови из экстракорпорального контура или периферических вен при наличии признаков инфекции для определения этиологии инфекции [522].

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

- У больных ХБП С5Д мы рекомендуем не заменять не туннелированные катетеры для ГД на туннелированные катетеры рутинно [510,1523,524].

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

- У больных ХБП С5Д мы рекомендуем не проводить смену не туннелированного на туннелированный катетер для диализа через проводник при наличии подозрений на инфекцию для предупреждения ее распространения [460,510,513,520,523,524].

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

### **3.4.3 Неинфекционные осложнения сосудистого доступа**

- У больных ХБП С5Д мы рекомендуем выполнять ангиографию доступа и вены, по которой осуществляется отток, при наличии симптомов и подозрении на центральную венозную окклюзию для определения локализации и выраженности стеноза [420,525-532].

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

**Комментарии:** При наличии стойкого отека руки после создания АВ-доступа, для оценки ипсилатерального центрального венозного оттока, рекомендуется фистулография или КТ с ангиографией.

- У больных ХБП С5Д мы рекомендуем использовать рентгенэндоваскулярные методы лечения при центральной венозной окклюзии [426,428,350-540].

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

**Комментарии:** Рекомендуется баллонная ангиопластика как первичное симптоматическое лечение, повторное вмешательство, по показаниям. Если после баллонной ангиопластики наблюдается значительное уменьшение просвета центральной вены или повторяется стеноз в течение 3 месяцев, то необходимо повторение баллонной ангиопластики или стентирование.

### **3.5 Лечение пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии методом гемодиализа/гемодиализа/гемодиализа**

- У больных ХБП С5 мы рекомендуем начинать лечение ГД в плановом порядке с целью улучшения клинических исходов и снижения расходов на лечение [541-543].

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

**Комментарии:** *Клиническое и социально-экономическое влияние незапланированного (экстренного) диализа является значительным, а основной его причиной является поздняя диагностика ХБП С5 или недостаточное мониторирование клинических показателей. К таким случаям следует относить также случаи начала диализа с ЦВК. Метаанализ (5805 пациентов) показал, что продолжительность госпитализации и смертность были выше при незапланированном (экстренном) начале диализа в сравнении с когортами его планового начала. Кроме того, пациенты, начавшие диализ в ургентном порядке, имели более выраженные клинические проявления уремии и более низкое качество жизни.*

- Мы рекомендуем у пациентов ХБП С5Д решение о плановом начале ЗПТ ГД или ПД принимать на основе анализа клинических симптомов с учетом уровня СКФ, измеренной по клиренсам креатинина или креатинина и мочевины, предупреждая развитие жизнеугрожающих осложнений ТПН: нарушения функций центральной нервной системы (ЦНС) (энцефалопатия/когнитивные нарушения), серозитов, декомпенсации метаболического ацидоза, гиперкалиемии, неконтролируемой гипергидратации (анасарка, отек легких) и АГ; тяжелой БЭН [540-543].

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

**Комментарии:** *Баланс между преимуществами, рисками и недостатками иницирования или не иницирования диализа должен быть оценен с учетом и предпочтений пациента, высказанных на основе полученной медицинской информации. Симптомы уремии неспецифичны и могут быть неочевидными клинически, поскольку некоторые пациенты могут адаптироваться к более низким уровням функционирования без четко выраженных жалоб. Решение о начале ЗПТ не должно основываться только на предполагаемом уровне СКФ, из-за возможной неточности ее оценки в условиях ТПН.*

При определении сроков начала диализа у пациентов с ХБП С5, очевидно, следует мониторировать и оценивать динамику СКФ. Однако существует достаточно данных, чтобы не ставить сроки начала диализа у пациентов с ХБП в строгую зависимость от уровня рСКФ (по формулам СКD-EPI или MDRD). Дело в том, что у пациентов с прогрессирующей ХБП на концентрацию сывороточного креатинина в значительной степени влияет мышечная масса, что делает СКФ не только маркером функции почек, но и маркером саркопении и БЭН. Многие пациенты с ХБП С5 имеют БЭН и дефицит мышечной массы, а следовательно, и более низкий креатинин крови и более высокие значения рСКФ, которые не соответствуют реальным. По-видимому, этим обстоятельством можно объяснить результаты многих когортных исследований, которые показали парадоксальную связь более высокого риска смерти с более высоким уровнем рСКФ. Однако такая связь отсутствует при измерении СКФ клиренсовыми методами, которые и следует применять в этой категории пациентов.

- У больных ХБП С5 мы рекомендуем начинать лечение ГД в экстренном порядке при развитии жизнеугрожающих осложнений ТПН: нарушения функций ЦНС (энцефалопатия/когнитивные нарушения); серозитов; декомпенсации метаболического ацидоза; гиперкалиемии; неконтролируемой гипергидратации (анасарка, отек легких) и АГ; тяжелой БЭН [540-543].

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

- Мы рекомендуем у пациентов с ХБП С5Д начинать ЗПТ при значениях СКФ, измеренной по клиренсам креатинина или креатинина и мочевины  $< 6$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> вне зависимости от наличия клинической симптоматики [540-543].

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

**Комментарии:** Экспертное мнение: рабочая группа отметила, что, вероятно, что есть минимальный уровень СКФ, ниже которого необходимо начало ЗПТ, вне зависимости от клинической симптоматики. Несмотря на отсутствие доказательной базы относительно определенного порога СКФ для начала диализа и проблемы точности ее определения, было высказано мнение о том, что существует уровень СКФ, при котором выбор в пользу начала ЗПТ (по сравнению с выбором продолжения симптоматической консервативной терапии) становится обязательным и который определен в этой рекомендации.

- Мы рекомендуем у пациентов с ХБП С5Д проводить ГД/гемодиафильтрацию (ГДФ) on line не менее 3 раз в неделю и общее эффективное диализное время должно быть не менее 720 минут в неделю [544,545].

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

- Мы рекомендуем у пациентов с ХБП С5Д увеличить число и/или продолжительность сеансов лечения при невозможности достичь требуемых параметров эффективности диализа или по клиническим показаниям (нестабильность гемодинамики в ходе процедуры ГД/ГДФ-OL, или при необходимости выведения большого количества жидкости) [544].

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

- Мы рекомендуем у пациентов с ХБП С5Д, получающих ГД/ГДФ-OL 3 раза в неделю, достижение минимальной эффективной дозы каждой процедуры не менее  $spKt/V$  1,4 или  $eKt/V$  1,2 при использовании аппаратных методов определения  $Kt/V$  [543].

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

**Комментарии:** Маркером выведения веществ с низкой молекулярной массой является мочевины. Доза диализа должна выражаться коэффициентом очищения  $Kt/V$  по мочевины, представленного в виде эквивилиброванного показателя ( $eKt/V$ ) и рассчитанного на основании двухпуловой кинетической модели с изменяемым объемом. В рутинной практике эквивилиброванный показатель рассчитывается по величине  $spKt/V$  – показателя, рассчитанного по формуле, основанной на однопуловой модели с изменяемым объемом, с учетом ожидаемого влияния перераспределения мочевины.

- У пациентов с ХБП С5Д при технической невозможности использования аппаратных методов определения  $Kt/V$  мы рекомендуем ежемесячное лабораторное определение уровня мочевины с расчетом  $Kt/V$  [543].

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

**Комментарии:** При определении  $Kt/V$  по концентрации мочевины ошибки в заборе проб крови могут приводить к существенным отклонениям величины показателя. Правила забора представлены в табл. 19.

Таблица 19. Правила забора проб крови для вычисления показателя Kt/V по мочеvine

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

- У пациентов с ХБП С5Д с остаточной функцией почек мы рекомендуем при оценке эффективности ГД/ГДФ-ОЛ ориентироваться на целевые величины показателя Kt/V вне зависимости от СКФ [543].

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

- Мы рекомендуем применение высокопоточного ГД у пациентов ХБП С5Д с СД, БЭН, а ГДФ-ОЛ в группе пациентов с ХБП С5Д высокого риска (патология сердечно-сосудистой системы; гемодинамическая нестабильность во время процедуры ГД; СД; БЭН; анемия, резистентная к ЭСП; диализный амилоидоз) для снижения риска смертности [546-548].

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

**Комментарии:** Для увеличения выведения средне- и высокомолекулярных веществ могут использоваться конвективные методики (ГДФ-ОЛ), осуществляемые на высокопоточных диализаторах – гемодиафильтрах (коэффициент ультрафильтрации более 40 мл/час/мм рт.ст., коэффициент просеивания для  $\beta_2$ -микрoglobулина свыше 0,6). Оценка выведения среднемoleкулярных веществ осуществляется по уровню  $\beta_2$ -микрoglobулина. Преддиализную концентрацию  $\beta_2$ -микрoglobулина следует контролировать 2 раза в год.

- Мы рекомендуем у пациентов ХБП С5Д, имеющих показания к ГДФ-ОЛ, проведение высокообъемной ГДФ-ОЛ в режиме постдилюции с объемом замещения не менее 21 литра за процедуру [549,550].

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

**Комментарии:** *Высокообъемная ГДФ-ОЛ может рассматриваться как метод выбора, способствующий увеличению продолжительности жизни. Варианты инфузионного замещения при ГДФ-ОЛ: преддилюция – предпочтительное выведение среднемoleкулярных субстанций при некотором снижении клиренса по мочеvine и креатинину; постдилюция – полноценное (по сравнению с ГД) выведение низкомолекулярных субстанций при некотором снижении клиренса по среднемoleкулярным по сравнению с преддилюцией; миддилюция – введение раствора в кровяной сектор гемодиализатора; смешанная (пре- и пост-) дилюция.*

- Мы рекомендуем у пациентов ХБП С5Д, получающих ГДФ-ОЛ и имеющих трудности достижения целевого конвекционного объема или опасность «тромбирования» диализатора вследствие избыточной гемоконцентрации, применение ГДФ-ОЛ в режиме преддилюции или смешанной дилюции у пациентов [551].

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

- Мы рекомендуем у пациентов ХБП С5Д во всех случаях проведения процедур ГД/ГДФ-ОЛ использовать биосовместимые диализные мембраны для предотвращения активации системы комплемента [552].

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

**Комментарии:** *При подготовке экстракорпорального контура необходимо обеспечивать заявленный производителем объем промывки. При отсутствии информации минимальным объемом являются 2 литра раствора. Многократное использование компонентов системы экстракорпорального контура нежелательно. При использовании мембран, выполненных из материалов, способных активировать брадикининую систему (полиакрилонитрил), не показано назначение иАПФ.*

- Мы рекомендуем у пациентов с ХБП С5Д во всех случаях проведения процедур ГД/ГДФ-ОЛ использовать фистульные иглы или катетеры, соответствующие

предписанному кровотоку, для снижения баротравмы эритроцитов и снижения риска воздушной эмболии [553].

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

**Комментарии:** Для исключения баротравмы эритроцитов и воздушной эмболии необходимо использовать фистульные иглы или катетеры, соответствующие предписанному кровотоку, а также скорость кровотока, соответствующую дебиту сосудистого доступа, что гарантирует величину отрицательного давления перед насосом крови не ниже - 200 мм рт. ст. (табл. 20).

Таблица 20. Рекомендуемый минимальный размер игл в зависимости от предписанной скорости кровотока

Скорость кровотока (мл/мин)	Размер игл	Внутренний диаметр (мм)
≤ 200	17G	1,5
200 - 280	16G	1,6
280 - 400	15G	1,8
≥ 400	14G	2,1

- Мы рекомендуем у пациентов с ХБП С5Д, получающих лечение процедурами ГД или ГДФ-OL, использовать антикоагулянты или антитромботические агенты и соблюдать их схемы дозирования для предотвращения тромбообразования в экстракорпоральном контуре [554,555].

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

**Комментарии:** Наиболее распространенным антикоагулянтом является нефракционированный гепарин, который мы рекомендуем использовать в виде постоянной инфузии с нагрузочной дозой в начале диализа. Варианты схем проведения антикоагуляции нефракционированным гепарином представлены в разделе «Приложение А3», п. 1.

При дозировании антикоагулянтов должны учитываться тромбогенность поверхностей экстракорпорального контура, особенности процедуры и индивидуальные свойства пациента. При наличии рисков применения нефракционированного гепарина, таких как тромбоцитопения, кровоточивость, инсульт, анафилактические реакции, гиперкалиемия возможна его замена на препараты фракционированного (низкомолекулярного) гепарина (см. раздел «Приложение А», п. 2).

*При повышенном риске кровотечения необходимо редуцировать антикоагулянтную терапию. Возможно использование дозированной гепаринизации под контролем показателей свертывания, безгепаринового диализа, в том числе – на мембранах с антикоагуляционным покрытием, регионарной цитратной антикоагуляции, диализа с цитратным диализатом и др. Регионарная гепаринизация с инактивацией протаминам нежелательна ввиду опасности кровотечения после завершения сеанса лечения.*

*При развитии индуцированной гепарином тромбоцитопении 2 типа необходимо рассмотреть альтернативные препараты, такие как прямые ингибиторы тромбина, гепариноиды или перевод пациента на лечение перитонеальным диализом.*

- Мы рекомендуем у пациентов с ХБП С5Д при проведении процедур низкопоточного ГД использовать воду, по химической и бактериологической чистоте удовлетворяющую требованиям соответствующего стандарта (ГОСТ Р 52556-2006). Раздел «Приложение А3», п. 3.

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

- Мы рекомендуем у пациентов с ХБП С5Д во всех случаях проведения процедур ГД/ГДФ-ОЛ с применением высокопоточных диализных мембран использовать сверхчистую диализирующую жидкость [556].

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

**Комментарии:** *Для обеспечения показателей качества воды и диализирующей жидкости в центре диализа должна иметься рабочая программа мониторинга, определяющая спектр и частоту исследований. Для снижения выраженности хронического воспаления применение сверхчистого диализата показано во всех случаях. Такие свойства диализирующей жидкости обеспечиваются инкорпорированием дополнительных ультрафильтров в систему подачи диализата (см. раздел «Приложение А3», п. 4).*

*При проведении конвективных процедур с приготовлением замещающей жидкости из диализата (ГДФ-ОЛ) должна использоваться аппаратура, сертифицированная для данного вида лечения (по ISO). Предписанная производителем стерилизация системы гидравлики диализного аппарата должна проводиться после каждой процедуры лечения. В качестве основного буфера диализирующей жидкости*

должен использоваться бикарбонат натрия. Для исключения бактериального загрязнения концентрата диализирующей жидкости желательно использование бикарбоната в сухом виде. При использовании жидкого бикарбонатного концентрата открытая канистра должна использоваться в течение 1 дня.

- Мы рекомендуем всем пациентам с ХБП С5Д, получающим ЗПТ ГД или ГДФ-ОЛ, проводить контроль состояния гидратации с динамической оценкой величины «сухого веса» на регулярной основе для объективизации уровня волемии и профилактики осложнений, связанных с гипер- или гипогидратацией [557-561].

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

**Комментарии:** Следует объективизировать уровень гидратации пациентов (рентгеновский, ультразвуковой, лабораторный методы). Метод биоимпедансного анализа (спектрометрии) является наиболее приемлемым в практике программного гемодиализа.

Частое возникновение интрадиализной гипотензии у пациентов с отработанным сухим весом требует углубленного обследования сердечно-сосудистой системы. Снижение величины междиализной прибавки в весе за счет жидкости и, соответственно, скорости ультрафильтрации (УФ) в ходе сеанса лечения является мерой первого порядка для профилактики интрадиализных осложнений. Основным мероприятием, направленным на снижение величины междиализной гипергидратации, является модификация диеты со строгим ограничением потребления хлорида натрия. Величина междиализной гидратации не должна превышать 4,5% сухого веса пациента или 15% внеклеточного объема. Скорость невосполняемой УФ в ходе сеанса лечения не должна превышать 12 мл/час на 1 кг массы тела пациента. Оценка динамики относительного объема крови в ходе сеанса лечения позволяет объективизировать статус волемии. Индивидуализированное автоматическое управление УФ на основании показателей относительного объема крови позволяет снизить частоту интрадиализной гипотензии. Профилирование скорости УФ позволяет снизить частоту интрадиализной гипотензии. Пульсирующие профили УФ нежелательны. При использовании профилирования концентрации натрия в диализате или при создании высокого градиента по натрию между диализатом и плазмой необходимо учитывать возможность перегрузки организма пациента натрием, чреватой АГ, развитием жажды и увеличением междиализной гидратации.

При интрадиализной гипотензии рекомендовано увеличение концентрации Ca до 1,5 ммоль/л в диализате при отсутствии противопоказаний. Применение диализата с содержанием Ca 1,75 ммоль/л у пациентов на программном ГД нецелесообразно. Уровень Ca 1,5 ммоль/л показан при гиперпаратиреозе, целевых значениях Ca, применении кальцимитетиков и отсутствии признаков сосудистой кальцификации. Уровень кальция 1,25 ммоль/л и ниже показан при гипопаратиреозе, гиперкальциемии, применении препаратов витамина D и сосудистой кальцификации.

Концентрация K в диализате 3,0 – 4,0 ммоль/л показана пациентам с СД, с патологией сердечно-сосудистой системы, в особенности – с аритмией, находящимся на лечении продленным диализом, а также склонным к гипокалиемии в связи с особенностями диеты и сопутствующей патологии.

Применение диализата с содержанием глюкозы 5,0 – 5,5 ммоль/л для профилактики гипогликемии и повышения гемодинамической стабильности целесообразно у всех и обязательно у пациентов с СД, у которых может применяться диализат с содержанием глюкозы до 11 ммоль/л.

Применение ацетата в качестве основного буфера диализирующей жидкости не показано во всех случаях и противопоказано пациентам с СД и патологией печени. Преддиализный уровень бикарбоната сыворотки рекомендуем поддерживать в пределах 21-24 ммоль/л; последдиализный не должен превышать 29 ммоль/л. При установке уровня бикарбоната диализирующей жидкости необходимо учитывать влияние ацетатного  $\text{NH}_4^+$  или цитратного иона в зависимости от типа кислого компонента бикарбонатного концентрата.

Снижение температуры диализата позволяет уменьшить частоту интрадиализной гипотензии. Наиболее эффективным в этом отношении является изотемпературный диализ, который может рассматриваться в качестве меры первого порядка для профилактики интрадиализной гипотензии.

Конвективные методики отличаются большей гемодинамической стабильностью вследствие охлаждающего воздействия замещающей жидкости.

При неэффективности мероприятий, направленных на профилактику интрадиализной гипотензии, необходимо рассмотреть модификацию программы лечения в сторону увеличения частоты и/или продолжительности сеансов лечения, а также возможность перевода на лечение перитонеальным диализом.

### **3.6 Лечение пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии методом**

#### **перитонеального диализа**

- У больных ХБП С5 мы рекомендуем принимать решение о выборе вида диализа с учетом медицинских показаний и противопоказаний, социальных показаний и предпочтений пациента на основе максимально возможного информирования о преимуществах и ограничениях каждого из видов диализа [562-564].

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

**Комментарий:** *Экспертное мнение: следует рассматривать ПД в контексте интегрированного подхода к ЗПТ, включая ГД, трансплантацию и консервативное лечение. При этом для отдельных категорий пациентов (пациенты молодого возраста, кандидаты на трансплантацию почки) ПД должен рассматриваться в качестве метода первого выбора ЗПТ. Поэтому в медицинской организации должны быть доступны как постоянный амбулаторный перитонеальный диализ (ПАПД), так и АПД во всех его формах. Показания и противопоказания к лечению ПД отражены в разделе «Приложение А3», п.5.*

- У больных ХБП С5 мы рекомендуем при выборе ПД рассматривать в равной степени ПАПД или АПД, а окончательное решение оставлять за пациентом [564-569].

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

**Комментарии:** *На сегодняшний день, нет убедительных причин предпочитать АПД или ПАПД, если время пребывания диализного раствора в брюшной полости пациента соответствует типу перитонеального транспорта. Результаты лечения по обоим методам оказались одинаковыми, поэтому главным фактором решения являются предпочтения пациента.*

*Расходные материалы, растворы и аппаратура для проведения перитонеального диализа представлены в разделе «Приложение А3», п. 6.*

- У больных ХБП С5Д на ПД мы рекомендуем использовать диализные растворы с айкодекстрином для повышения эффективности процедуры [570].

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

**Комментарии:** Диализные растворы с айкодекстрином увеличивают перитонеальную УФ, уменьшают неконтролируемую перегрузку жидкостью, снижают нагрузку глюкозой.

- У больных ХБП С5Д на ПД мы рекомендуем использование растворов с айкодекстрином в комбинации с растворами, содержащими аминокислоты, что улучшает гликемический профиль и липидный спектр у пациентов с СД [571].

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

- У больных ХБП С5Д на ПД мы рекомендуем использование диализных растворов с нейтральным рН и с низким содержанием продуктов деградации глюкозы для поддержания остаточной функции почек и объема мочи [572].

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

- У больных ХБП С5 мы рекомендуем имплантацию катетера для ПД (ПД-катетер) за 2 недели до начала ПД [573,574].

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

**Комментарии:** Имплантация катетера должна осуществляться квалифицированным хирургом в стерильных условиях в операционной. Перед имплантацией необходим тщательный физикальный осмотр пациента, особенно, передней брюшной стенки – наличие грыж, послеоперационных рубцов, определение места выхода катетера. Имплантация катетера, в тех случаях, когда это возможно, целесообразна как минимум за 2 недели до начала перитонеального диализа. Необходимо проводить профилактическое предоперационное введение антибиотиков.

Каждый диализный центр (отделение) должен анализировать длительность функционирования ПД-катетеров и частоту осложнений, связанных с катетерами: целевое значение «выживаемости» катетеров >80% удовлетворительно работающих к концу 1 года после имплантации. Катетеры для ПД могут быть имплантированы различными способами, выбор зависит от клинических особенностей больного, принятой практики клиники и опыта хирурга. Минилапаротомия осуществляется путем миниразреза брюшины и «слепого» проведения катетера в полость малого таза на специальном проводнике. Преимущества: минимальная травма, местная анестезия.

*Недостатки: отсутствие достаточной визуализации и, соответственно, невозможность ревизии и корректирующего вмешательства (разделение спаек, резекция сальника, фиксация дистального конца катетера в полости малого таза, повреждение внутренних органов). Лапаротомия. Преимущества: низкий риск перфорации полых органов брюшной полости, достаточная визуализация, возможность ревизии и корректирующих вмешательств, фиксации катетера в полости малого таза. Недостатки: спинальная анестезия, большой разрез, выше риск подтекания ДР при начале ПД в ранние сроки. Лапароскопия. При помощи минитроакара с использованием перитонеоскопии (лапароскопически). Преимущества: хорошая визуализация, возможность ревизии и корректирующих вмешательств, фиксации катетера в полости малого таза. Недостатки: высокая стоимость оборудования, необходимость специальной подготовки хирурга в перитонеоскопии, наркоз, пневмоперитонеум, большая длительность вмешательства.*

- У больных ХБП С5Д на ПД мы рекомендуем с целью достижения адекватности проведения ПАПД и АПД, чтобы суммарный недельный уровень КТ/V (почечный + перитонеальный) составлял не менее 1,7, а УФ у больных с анурией  $\geq 1$  л/сут, клиренс креатинина должен быть не менее 50л/нед/1,73 м<sup>2</sup> [575,576].

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

**Комментарии:** Оценка мембранной функции, в частности скорости переноса растворенного вещества и способности к УФ, является фундаментальной для назначения режима ПД. Мы рекомендуем регулярно контролировать функцию перитонеальной мембраны (через 6 недель после начала лечения и, по крайней мере, ежегодно или при клинических показаниях) с использованием теста на уравнивание брюшной полости или его эквивалента. Суточный диурез и объем перитонеальной УФ с соответствующей коррекцией должны контролироваться как минимум 1 р в шесть месяцев. Мы рекомендуем свести применение диализных режимов, предусматривающих значительное использование гипертонических растворов глюкозы (3,86%) к минимуму. При необходимости УФ следует достигать использованием икодекстрина. Мы рекомендуем максимально широко использовать стратегии лечения, которые способствуют сохранению почечной функции или диуреза, когда это возможно. К ним относятся использование иАПФ, БРА (только для взрослых) и диуретики, а также предотвращение эпизодов

обезвоживания. Мы рекомендуем тщательно контролировать состояние гипергидратированных пациентов с анурией, у которых УФ не превышает 750 мл (у взрослых). Этим пациентам следует изменить режим или модальность.

- Мы рекомендуем центрам, использующим в лечении метод ПД, проводить регулярный аудит показателей частоты перитонита и инфекций места выхода, включая изучение спектра возбудителей, тактики лечения и исходов для разработки оптимальных местных протоколов лечения и профилактики [577].

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

**Комментарии:** Частота перитонитов не должна превышать 1 эпизода/18 пациенто-месяцев лечения (риск 0,67 в год).

- У больных ХБП С5Д на ПД мы рекомендуем использовать диализные системы, предусматривающие технологию «промывки перед заполнением» для ПАПД [578].

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

- У больных ХБП С5Д на ПД мы рекомендуем местное применение антибиотиков для снижения частоты инфекций места выхода ПД-катетера и развития перитонита [579,580].

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

**Комментарии:** У больных ХБП С5Д на ПД мы рекомендуем при выявлении у места выхода катетера отечности, эритемы и гнойного отделяемого, сопровождаемого болевыми ощущениями, взять мазки для посева и начать эмпирическую терапию пероральными антибиотиками, которые будут покрывать *S. aureus* и *P. aeruginosa* [581].

- У больных ХБП С5Д на ПД мы рекомендуем чтобы начальные схемы антибактериального лечения перитонита включали покрытие как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий, до получения результатов посева и чувствительности к антибиотикам [582].

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

**Комментарии:** Было показано, что ассоциация гликопептид плюс цефтазидим превосходит другие схемы для начального лечения ПД перитонита, однако это не исключает необходимости мониторинга микробиологического профиля в каждом диализном центре для выбора локального терапевтического протокола. После получения результатов посева следует продолжить лечение с учетом чувствительности, грамположительные инфекции - 2 недели, грамотрицательные - 3 нед.

- У больных ХБП С5Д на ПД мы рекомендуем своевременное удаление ПД-катетера при рецидивирующем и рефрактерном перитоните и немедленное удаление катетера при грибковом перитоните для предупреждения жизнеугрожающих осложнений [583-587].

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

- У больных ХБП С5Д на ПД мы рекомендуем немедленное удаление ПД-катетера при обнаружении грибков в диализате, а лечение соответствующим противогрибковым средством продолжалось не менее 2 недель после удаления катетера [585-587].

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

#### **4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации**

- Мы рекомендуем, чтобы врачи-нефрологи в процессе оказания амбулаторного или стационарного наблюдения информировали пациентов с ХБП С3б-С5Д с нарушениями повседневной деятельности о пользе регулярных аэробных физических нагрузок для улучшения общего здоровья и качества жизни, улучшения состояний мышц и опорно-двигательного аппарата, повышения толерантности к аэробным нагрузкам и стимулировали их к выполнению таких нагрузок (см. комментарии) [219,588,589].

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

**Комментарии:** *Общая цель реабилитации состоит в том, чтобы предоставить пациентам максимальные возможности для снижения выраженности любых ограничений, налагаемых на их жизнедеятельность вследствие нарушений, вызванных ХБП, исходя из их предпочтений. Клиницисты должны информировать пациентов с ХБП с ограничениями жизнедеятельности о пользе регулярных физических упражнений, поскольку существуют достаточные доказательства того, что регулярные физические упражнения полезны для реабилитации в отношении общего здоровья, снижения выраженности или предупреждения прогрессирования нарушений жизнедеятельности у пациентов с ХБП, включая ХБП С5Д [590]. Представлены данные о значительном благоприятном влиянии регулярных физических упражнений на физическую форму, ходьбу, сердечно-сосудистые параметры (АД и частоту сердечных сокращений), качество жизни, связанное со здоровьем, и некоторые параметры питания у взрослых с ХБП [591]. Физическая активность может положительно влиять на аэробные и функциональные способности, а также на качество жизни всех пациентов с ХБП независимо от стадии болезни [592]. В мультивариантных моделях наблюдательных исследований, скорректированных с учетом демографии, сопутствующих заболеваний и социально-экономических показателей, риск смертности был на 27% ниже среди пациентов с ХБП, выполняющих регулярные упражнения, по сравнению с субъектами, которые выполняли слабую физическую активность [593]. Данных РКИ в отношении сердечно-сосудистых заболеваний пока не представлено.*

Главным образом, эта проблема касается пожилых пациентов ХБП и пациентов с ХБП С5Д, но не ограничиваются ими. Связь между ТПН и функциональными нарушениями хорошо известна [594]. В срезовых исследованиях было установлено, что люди с ТПН имеют более низкие показатели физического функционирования, чем население в целом. Кроме того, пациенты с ТПН, получающие ГД, имеют значительно более низкую толерантность к физической нагрузке, функциональные возможности, выносливость и силу, а также более выраженный дефицит мышечной массы и усталость, чем здоровые субъекты или пациенты с менее тяжелой ХБП, которые еще не нуждаются в ЗПТ [595].

Существуют убедительные доказательства значительных преимуществ регулярных тренировок с физической подготовкой и функциями у пациентов, получающих ЗПТ.

Целевой объем аэробной физической активности: а) умеренной интенсивности – в течение как минимум 30 минут пять дней в неделю или б) интенсивной – в течение как минимум 20 минут три дня в неделю. По 10-балльной шкале, когда сидение равно 0, а максимально возможная индивидуальная нагрузка равна 10, активность умеренной интенсивности составляет 5 или 6 и вызывает заметное увеличение частоты сердечных сокращений и дыхания. Интенсивность активной деятельности составляет 7 или 8 и вызывает значительное увеличение частоты сердечных сокращений и дыхания. Например, учитывая неоднородность уровней физической подготовки у пожилых людей, для некоторых пожилых людей прогулка средней интенсивности является медленной прогулкой, а для других – быстрой прогулкой [596].

- Мы рекомендуем, чтобы в процессе оказания амбулаторного или стационарного наблюдения для пациентов с ХБП С3Б-С5Д и нарушениями повседневной деятельности был составлен индивидуализированный план мероприятий для поддержания или увеличения физической активности с участием врача по лечебной физкультуре (при необходимости, других специалистов) для определения типа, объема и методики физических упражнений с учетом противопоказаний с общей целью улучшения общего здоровья, состояний мышц и опорно-двигательного аппарата, повышения толерантности к аэробным нагрузкам [219,588,589].

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

**Комментарии:** *Перед началом лечебной физкультуры пациенты должны быть клинически оценены, чтобы определить их пригодность для физической нагрузки и адаптировать индивидуальные предписания к физической нагрузке с помощью тестов на переносимость физической нагрузки и функциональных возможностей. Те же рекомендации и противопоказания для пожилых людей (65 лет и старше) Американского колледжа спортивной медицины и Американской кардиологической ассоциации [596] могут быть применены к пациентам с ХБП С3б-С5Д [597]. Абсолютные противопоказания к программам аэробных упражнений и тренировок с отягощениями включают недавно перенесенный ИМ, полную атриовентрикулярную блокаду 2-3 степени, острую или застойную СН, нестабильную стенокардию и стенокардию 3-4 функционального класса и неконтролируемую гипертонию.*

- Мы рекомендуем, чтобы пациенты с ХБП С3б-С5Д и нарушениями повседневной деятельности получили консультации врача по медицинской реабилитации и других необходимых специалистов с целью разработки индивидуализированного плана реабилитационных мероприятий [598].

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

**Комментарии:** *Помимо абсолютных противопоказаний, конкретные реабилитационные вмешательства должны учитывать разнообразные сопутствующие заболевания, такие как артриты нескольких суставов, саркопения, СН и неврологические нарушения, которые способствуют ограничению жизнедеятельности. Индивидуальный подход исходит из предпочтений пациента и учитывает сложную взаимосвязь между многими различными факторами, а не только основным заболеванием [599]. Этот подход может быть особенно эффективным у ослабленных пациентов с ХБП, включая пожилых, которые имеют высокие риски госпитализации, инвалидизации и смерти. Реабилитационный подход должен включать меры по снижению неблагоприятных последствий ХБП, а его основой должны быть аэробные нагрузки и упражнения на выносливость. Среди разных факторов, одним из наиболее важных является потеря мышечной массы. В ряде исследований показано, что аэробные упражнения могут приводить к увеличению мышечной массы у пожилых людей. Правильные реабилитационные вмешательства должны планироваться с учетом функциональных способностей пациентов с ХБП и*

*основываться на междисциплинарных подходах. Междисциплинарная помощь, включающая врачей по лечебной физкультуре, реабилитации, врача-физиотерапевта, врача-гериатра, врача-нефролога и других необходимых специалистов, является более эффективной, чем стандартный, ориентированный только на мнение врача-нефролога подход. Привлечение лиц, обладающих знаниями в области ухода за пожилыми людьми (медсестры, социальные работники и специалисты по физиотерапевтическим процедурам), а также использование простых вспомогательных устройств (перевязочные палочки, рожки для обуви с длинной ручкой, губки с длинной ручкой, крючки для пуговиц, сиденья для душа и комоды «три в одном») увеличивает вероятность достижения целей реабилитации [600-603].*

## 5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

- У лиц с отсутствием признаков дисфункции почек и наличием факторов риска развития ХБП мы рекомендуем проведение первичной профилактики ХБП, направленной на устранение или минимизацию действия известных или возникающих факторов риска, что, в первую очередь, касается табакокурения и коррекции избыточной массы тела и физической активности [223-226].

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

**Комментарии:** В этом разделе речь идет о первичной профилактике ХБП, основой которой является прекращение или минимизация воздействия известных факторов риска. Подходы к первичной профилактике ХБП неотделимы от мероприятий по ее скринингу и выявлению факторов риска (см. раздел 1.2). Практической основой первичной профилактики ХБП является диспансерное наблюдение представителей групп риска, разработка индивидуальных медицинских рекомендаций по контролю факторов риска в соответствии с принципами медицины, основанной на доказательствах, и контроль за их выполнением.

- У лиц без ХБП мы рекомендуем поддержание физической активности для первичной профилактики ХБП [603-605].

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

**Комментарии:** Известно, что низкая физическая активность ассоциирована со смертностью в популяции. В ряде проспективных популяционных исследований также показана четкая обратная связь между физической активностью, заболеваемостью ХБП и функцией почек.

- Лицам без ХБП мы рекомендуем придерживаться здорового питания для первичной профилактики дисфункции почек [606].

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

**Комментарии:** Метаанализ когортных исследований здорового питания и заболеваемости ХБП (18 проспективных когортных исследований с участием 630108 взрослых со средним периодом наблюдения 10,4±7,4 года) показал, что в здоровый пищевой рацион (более высокое потребление овощей, фруктов, бобовых,

орехов, цельного зерна, рыбы и нежирных молочных продуктов, а также меньшее потребление красного и обработанного мяса, Na и подслащенных напитков) связан с уменьшением заболеваемости ХБП и альбуминурией.

- У больных СД для предотвращения диабетического поражения почек мы рекомендуем настойчиво стремиться к достижению целевого уровня  $HbA1c \leq 7,0\%$ , максимально индивидуализируя лечение и избегая гипогликемии [210,235,607].

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

**Комментарий:** Доказательная база для рекомендации получена в исследованиях СД 2 типа.

- У больных СД 2 типа с наличием или отсутствием АГ для предотвращения диабетического поражения почек мы рекомендуем проводить терапию блокаторами РАС [206,231,607,608].

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

**Комментарий:** Метаанализ шести РКИ больных СД 2 типа и отсутствием поражения почек по оценке альбуминурии ( $n = 16\,921$ ) показал, что лечение иАПФ или БРА превосходит плацебо в отношении профилактики развития клинически значимой альбуминурии (ОР 0,84; 95% ДИ 0,79-0,88;  $p < 0,001$ ). Лечение иАПФ или БРА также показало тенденцию к снижению смертности от всех причин ( $p = 0,07$ ).

- Мы рекомендуем расценивать всех пациентов с ХБП как имеющих повышенный риск развития ОПП в целях планирования соответствующих мероприятий по первичной профилактике ОПП [609].

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

**Комментарий:** Рекомендация сформулирована для того, чтобы врачи при ведении пациентов с ХБП на фоне интеркуррентных заболеваний, или при проведении исследований, лечебных процедур, или необходимой в связи с этим фармакотерапии, сопровождающихся повышенным риском ОПП, осуществляли меры ее первичной профилактики.

- Мы рекомендуем первичную консультацию врача-нефролога больным с ХБП с впервые выявленными снижением СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>,

альбуминурией/протеинурией А3-А4, неконтролируемой АГ в целях диагностики, определения тактики ведения [87].

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

- Мы рекомендуем регулярное медицинское наблюдение с участием врача-нефролога пациентам с ХБП, частота которого определяется тяжестью ХБП (стадией и градацией альбуминурии) [87].

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

**Комментарии:** Обе рекомендации базируются на крупном метаанализе наблюдательных исследований, который показал отчетливую связь раннего обращения к нефрологу (при ХБП С3а) с улучшением продолжительности жизни и снижением затрат бюджета. Эти данные, позволяющие оценивать уровень их доказательности как достаточно высокий, находятся в полном соответствии с результатами наблюдений в реальной клинической практике (табл. 21).

Таблица 21. Ориентировочная частота обследований пациентов с ХБП в зависимости от ее стадии и индекса альбуминурии\*

Стадия ХБП	Индекс альбуминурии			
	A0, A1	A2	A3	A4
1-2	ежегодно	ежегодно	каждые 6 мес	каждые 3 мес
3а – 3б	каждые 6 мес	каждые 6 мес	каждые 3 мес	каждые 3 мес
4**	каждые 3 мес	каждые 3 мес	каждые 6 нед	каждые 6 нед
5**	каждые 6 нед	каждые 6 нед	каждые 6 нед	каждые 6 нед

Примечание. \*при необходимости – чаще; \*\*обязательна постановка на учет в диализном центре.

- Мы рекомендуем наблюдение пациентов с ХБП С3б-С5 врачом-нефрологом с целью своевременной подготовки к ЗПП и для улучшения отдаленных исходов и достижения медико-экономического эффекта [609,610].

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

**Комментарии:** Два последовательно проведенных метаанализа, последний с включением >60000 проспективных наблюдений, убедительно продемонстрировали, что раннее обращение к врачу-нефрологу связано со снижением смертности и госпитализаций за счет адекватной подготовки к проведению диализа.

- Каждый визит к врачу-нефрологу или другому специалисту, наблюдающему пациента с ХБП, должен сопровождаться регистрацией текущей стадии ХБП и индекса альбуминурии в медицинской документации.

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

**Комментарии:** По экспертному мнению, такой подход, позволяет, по мере накопления данных о течении ХБП, более точно оценивать темпы ее прогрессирования и планировать соответствующую коррекцию характера и объема лечебно-диагностических мероприятий, а также прогнозировать потребность в ЗПТ и улучшать статистическую отчетность.

## 6. Организация оказания медицинской помощи

### Основные показания к экстренной госпитализации в стационар:

- 1) ХБП С1-С5 и развитие или подозрение на развитие ОПП (снижение темпов диуреза  $<0,5$  мл/кг/час или повышение креатинина крови  $>50\%$  от исходного за 7 дней или повышение креатинина крови  $>26$  мкмоль/л за 48 часов);
- 2) быстро прогрессирующее снижение СКФ и/или повышение уровня креатинина крови (на  $50\%$  за 2 месяца);
- 3) острый нефритический синдром;
- 4) ХБП С1-С5 и водно-электролитные нарушения и ацидоз (потеря жидкости и гиповолемия, гиперкалиемия, гипокалиемия, гипонатриемия, метаболический ацидоз, декомпенсированный);
- 5) ХБП С5 с любым из следующих осложнений, требующим экстренной терапии, включая начало диализа: нарушение функций ЦНС; серозиты; декомпенсация метаболического ацидоза; гиперкалиемия; неконтролируемая гипергидратация (анасарка, отек легких) и АГ; тяжелой БЭН;
- 6) ХБП С1-С5Д и резистентная к амбулаторному лечению АГ (включая гипертензивный криз);
- 7) впервые выявленное снижение СКФ  $<30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

### Показания к выписке пациента из медицинской организации (экстренная госпитализация):

- 1) установлен или исключен диагноз ОПП при ХБП С1-С5;
- 2) проведено лечение острого повреждения почек при ХБП С1-С5 в полном объеме, завершившееся исходом (регресс, прогрессирование ХБП, ТПН);
- 3) установлена причина быстро прогрессирующего снижения СКФ и/или повышения уровня креатинина крови (на  $50\%$  или в 2 раза за 2 месяца, соответственно) и проведено лечение, завершившееся исходом (регресс, прогрессирование ХБП, ТПН);
- 4) подтвержден или отвергнут диагноз острого нефритического синдрома, установлена его этиология;
- 5) проведено лечение клинически-значимых водно-электролитных нарушений, нарушений кислотно-основного состояния крови: купированы или

компенсированы гиповолемиа, гиперкалиемиа, гипокалиемиа, гипонатриемиа, метаболический ацидоз, метаболический алкалоз у пациентов с ХБП С1-С5;

- 6) снижено АД, устранены жизнеугрожающие проявления гипертензии и подобрана антигипертензивная терапия у пациентов с ХБП С1-С5Д;
- 7) впервые выявленное снижение СКФ  $<30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – проведены диагностика и лечение основных осложнений дисфункции почек.

#### **Основные показания к плановой госпитализации (стационар):**

- 1) впервые выявленное снижение СКФ до уровня  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>;
- 2) изолированная протеинурия (А3-А4) или протеинурия в сочетании с гематурией неясной этиологии;
- 3) впервые выявленные или рецидивирующие нефротический синдром или сочетание гипоальбуминемии и протеинурии  $>3,5$  г/сутки;
- 4) диагностика этиологических факторов ХБП с применением биопсии почек или других диагностических исследований, требующих госпитализации;
- 5) формирование доступа для диализа;
- 6) ХБП С1-С5Д на фоне беременности;
- 7) проведение индукционной иммуносупрессивной терапии.
- 8) Необходимость назначения или ревизия лечения, требующие постоянного контроля

#### **Основные показания к выписке после плановой госпитализации (стационар):**

- 1) впервые выявленное снижение СКФ до уровня  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – подтвержден или опровергнут диагноз ХБП С3-С5, определен почечный диагноз, проведено лечение и диагностика в соответствии с рекомендациями;
- 2) сочетание протеинурии (А3) и гематурии – подтвержден или опровергнут диагноз ХБП С3-С5, установлены причины протеинурии (А3) и гематурии, проведено лечение в соответствии с рекомендациями;
- 3) впервые выявленный нефротический синдром или сочетание гипоальбуминемии протеинурии  $>3,5$  г/сутки – подтвержден или опровергнут диагноз ХБП С3-С5, установлены причины нефротический

синдром или сочетание гипоальбуминемии протеинурии  $>3,5$  г/сутки, проведено лечение в соответствии с рекомендациями;

- 4) диагностика этиологических факторов ХБП С1-С5 с применением биопсии почек или других диагностических исследований, требующих госпитализации – установлен этиологический диагноз, проведено лечение в соответствии с рекомендациями;
- 5) формирование доступа для диализа (перитонеальный катетер, АВФ, АВ-графт, центральный катетер) – сформирован доступ для диализа;
- 6) ХБП С1-С5Д на фоне беременности – подтвержден или опровергнут диагноз ХБП С3-С5, определен почечный диагноз, проведено лечение и диагностика в соответствии с рекомендациями;
- 7) проведение индукционной иммуносупрессивной терапии – проведена завершение цикла или госпитальная фаза иммуносупрессивной терапии, выполнена диагностика и проведено лечение осложнений иммуносупрессивной терапии;
- 8) проведение хирургического или эндоваскулярного лечения у больных с ХБП С3-С5Д – проведено хирургическое или эндоваскулярное лечение у больных с ХБП С3-С5Д.

## Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1.	Установлен диагноз ХБП в соответствии с рекомендациями	А	1
2.	Выполнено определение расчетной скорости клубочковой фильтрации в соответствии с рекомендациями	А	1
3.	Выполнено количественное исследование альбумина мочи (или белка мочи) в соответствии с рекомендациями	А	2
4.	Определена стадия ХБП в зависимости от значений скорости клубочковой фильтрации (С1-С5) и градация альбуминурии; указан (правильный) код МКБ-10	А	1
5.	Установлена этиологическая причина ХБП и назначено этиотропное лечение при отсутствии противопоказаний	В	3
6.	У пациента с ХБП С3-С5Д проведена диагностика для выявления системных осложнений дисфункции почек (анемии, артериальной гипертензии, МКН-ХБП, дизэлектrolитемии, метаболических нарушений, изменений сердечно-сосудистой системы) и назначено лечение в соответствии с рекомендациями при отсутствии противопоказаний	А	2
7.	Пациент с ХБП С3б-С5 находится под регулярным наблюдением врача-нефролога	А	2
8.	Пациенту с ХБП даны рекомендации по изменению стиля жизни (поддержание регулярной физической активности, нормализация индекса массы тела ( $25 \text{ кг/м}^2$ ) и отказ от табакокурения)	А	2
9.	Пациенту ХБП с артериальной гипертензией и/или градацией альбуминурии (А3) назначены блокаторы ренин-ангиотензиновой системы при отсутствии противопоказаний	А	2
10.	Пациенту с ХБП С3-С5 в возрасте $\geq 50$ лет или имеющему повышенные сердечно-сосудистые риски назначено лечение статинами при отсутствии противопоказаний	А	1
11.	У пациента с ХБП С3-С5Д начато лечение почечной анемии эритропозз-стимулирующими препаратами при уровне гемоглобина 90-100 г/л	В	2
12.	Пациенту с ХБП С5Д стадии гемодиализ начат с	В	2

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
	функционирующим артериовенозным доступом		
13.	У пациента с ХБП С5, ранее наблюдавшегося или консультированного врачом-нефрологом, лечение ГД/ПД начато в плановом порядке	A	2
14.	У пациента с ХБП С5Д на ПД проведено исследование дозы ПД по Kt/V в срок не позднее 145 дней от предыдущего исследования дозы ПД по Kt/V	B	3
15.	У пациента с ХБП С5Д на ПД выполнено суммарное среднесуточное удаление жидкости (с учетом перитонеальной ультрафильтрации и объема мочи) в объеме $\geq 1,0$ литра (за предшествующую неделю) (у пациента, имеющего диурез $< 100$ мл/сут оценивается только перитонеальная ультрафильтрация)	B	3
16.	У пациента с ХБП С5Д на ПД проведено исследование остаточной функции почек (в т.ч. по СКФ) в срок не позднее 145 дней от предыдущего исследования	B	3
17.	У пациента с ХБП С5Д на ГД/ГДФ-ОЛ проведены не менее 3 раз в неделю с общим эффективным диализным временем – не менее 720 минут в неделю	B	1
18.	У пациента с ХБП С5Д на ГД/ГДФ-ОЛ 3 раза в неделю, достигнута минимальная эффективная доза каждой процедуры не менее $spKt/V$ 1,4 или $eKt/V$ 1,2 при использовании аппаратных методов определения Kt/V	B	2
19.	У пациента с ХБП С5Д на ГД/ГДФ-ОЛ при технической невозможности использовании аппаратных методов определения Kt/V рекомендуем ежемесячное лабораторное определение уровня мочевины с расчетом Kt/V		

## Список литературы

1. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266
2. Есаян АМ. Тканевая ренин-ангиотензиновая система почки. Новая стратегия нефропротекции. *Нефрология* 2002;6(3):8-16. doi: 10.24884/1561-6274-2002-6-3-10-14
3. Каюков ИГ, Есаян АМ, Кучер АГ, Ермаков ЮА. Роль функционально-гемодинамических механизмов в прогрессировании хронического гломерулонефрита. *Нефрология* 1998;2(1):7-13. doi: 10.24884/1561-6274-1998-2-1-7-14
4. Смирнов АВ. Дислиппротеидемии и проблемы нефропротекции. *Нефрология* 2002;6(2):8-14. doi: 10.24884/1561-6274-2002-6-2-8-14
5. Рентц Дун Б, Андерсон Ш, Бреннер Б. Гемодинамические основы прогрессирования почечных болезней. Современная нефрология. II международный нефрологический семинар. М., 1997;162-172
6. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Есаян АМ и др. Превентивный подход в современной нефрологии. *Нефрология* 2004;8(3):7-14. doi: 10.24884/1561-6274-2004-8-3-7-14
7. Смирнов АВ, Есаян АМ, Каюков ИГ. Хроническая болезнь почек: на пути к единству представлений. *Нефрология* 2002;6(4):11-17. doi: 10.24884/1561-6274-2002-6-4-11-17
8. Мухин НА, Балкаров ИМ, Моисеев ВС и др. Хронические прогрессирующие нефропатии и образ жизни современного человека. *Тер арх* 2004;76(9):5-10
9. Hsu CY, Lin F, Vittinghoff E, Shlipak MG. Racial differences in the progression from chronic renal insufficiency to end-stage renal disease in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(11):2902-7. doi: 10.1097/01.asn.0000091586.46532.b4
10. McClellan WM, Flanders WD. Risk factors for progressive chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2003 Jul; 14(7 Suppl 2):S65-70. doi: 10.1097/01.asn.0000070147.10399.9e
11. Добронравов ВА. Эпидемиология диабетической нефропатии: общие и региональные проблемы. *Нефрология* 2002;6(1):16-22. doi: 10.24884/1561-6274-2002-6-1-16-22
12. Perera GA. Hypertensive vascular disease: description and natural history. *J Chron Dis* 1955; 1(1):33-42. doi: 10.1016/0021-9681(55)90019-9
13. Ruelope ZM, Salvetti A, Jamerson K et al. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOJ) study. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(2):218-25
14. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne a et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double blind treatment with long-acting calcium-channel blocker or diuretic in International Nifedipine GITS study: Intervention as a goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356(9228):366-372. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02527-7
15. Haroun NK, Jaar BG, Hoffman SC et al. Risk factors for chronic Kidney disease: a prospective study of 23,534 men and women in Washington County, Maryland. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(11):2934-41. doi: 10.1097/01.asn.0000095249.99803.85
16. United States Renal Date System. Annual date report, 2001. <https://www.usrds.org/atlas01.aspx>
17. United States Renal Date System. Annual date report, 2002. <https://www.usrds.org/atlas02.aspx>
18. Reyes D, Lew SQ, Kimmel PL. Gender differences in hypertension and kidney disease. *Med Clin North Am* 2005; 89(3):613-630. doi: 10.1016/j.mcna.2004.11.010

19. Iseki K, Nakai S, Shinzato T et al. Increasing gender difference in the incidence of chronic dialysis therapy in Japan. *Ther Apher Dial* 2005;9(5):407-411. doi: 10.1111/j.1744-9987.2005.00318.x
20. Eriksen BO, Ingebretsen OC. The progression of chronic kidney disease: a 10-year population-based study of the effects of gender and age. *Kidney Int* 2006;69(2):375-382. doi: 10.1038/sj.ki.5000058
21. Lemos CC, Mandarim-de-Lacerda CA, Dorigo D et al. Chronic renal failure in male and female rats. *J Nephrol* 2005;18(4):368-73
22. Stengel B, Tarver-Carr ME, Powe NR et al. Lifestyle factors, obesity and the risk of chronic kidney disease. *Epidemiology* 2003;14(4):479-87. doi: 10.1097/01.EDE.0000071413.55296.c4
23. Kramer H, Luke A, Bidani A et al. Obesity and prevalent and incident CKD: the hypertension detection and follow-up program. *Am J Kidney Dis* 2005;46(4):587-94. doi: 10.1053/j.ajkd.2005.06.007
24. de Jong PE, Verhave JC, Pinto-Siestma SJ et al. Obesity and target organ damage: the kidney. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26(Suppl 4):S21- S24. doi: 10.1038/sj.ijo.0802213
25. Verhave JC, Hillege HZ, Burgerhof GM et al. The association between atherosclerotic risk factors and renal function in the general population. *Kidney Int* 2005;67(5):1967-73. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00296.x
26. Краснова ЕА, Моисеев СВ, Фомин ВВ. Нефрологические аспекты проблемы ожирения. *Клин мед* 2005;83(4):9-14
27. Fried ZF, Orchard TJ, Kasiske BZ. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* 2001;59(1):260-9. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.00487.x
28. Schaeffner ES, Kurth T, Curhan GC et al. Cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(8):2084-91
29. Muntner P, Coresh J, Smith JC et al. Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study. *Kidney Int* 2000;58(1):293-301. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00165.x
30. Chen J, Muntner P, Hamm LZ et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med* 2004;140(3):167-174. doi: 10.7326/0003-4819-140-3-200402030-00007
31. Tanaka H, Shiohira Y, Uezu Y et al. Metabolic syndrome and chronic kidney disease in Okinawa, Japan. *Kidney Int* 2006;69(2):369-374
32. Pinto-Siersma SJ, Mulder J, Janssen WM et al. Smoking is related to albuminuria and abnormal renal function in nondiabetic persons. *Ann Intern Med* 2000;133:585-591
33. Warmoth L, Regalado MM, Simoni J et al. Cigarette smoking enhances increased urine albumin excretion as a risk factor for glomerular filtration rate decline in primary hypertension. *Am J Med Sci* 2005;330(3):111-119
34. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998;9(Suppl 12):S16-S23
35. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардио-ренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005;9(3):7-15
36. Кутырина ИМ, Руденко ТЕ, Дзигоева МЮ. Ремоделирование сосудов при хронической почечной недостаточности. *Клин мед* 2005;2:16-21
37. Nitsch D, Dietrich DF, von Eckardstein A et al. Prevalence of renal impairment and its association with cardiovascular risk factors in a general population: results of the Swiss SAPALDIA study. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(4):935-944

38. Majunath G, Tighionart H, Ibrahim H et al. Level of kidney function as risk factors for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:47-55
39. Henry RM, Kostense PJ, Bos G et al. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: the Hoorn Study. *Kidney Int* 2002;62:1402-1407
40. Segura J, Campo C, Ruilope LM. Effect of proteinuria and glomerular filtration rate on cardiovascular risk in essential hypertension. *Kidney Int Suppl* 2004;92:S45-9. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.09212.x
41. Mann JFE. Cardiovascular risk in patients with mild renal insufficiency: implication for the use of ACE inhibitors. *La Presse Medicale* 2005;34(18):1303-1308
42. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001;134:629-636
43. Al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K et al. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;106:974-980
44. McCullough PA, Soman SS, Shah SS et al. Risks associated with renal dysfunction in patients in the coronary care unit. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(3) 679-684
45. Hillege HL, van Gilst VH, van Veldhuisen DJ et al. Randomized trial. Accelerated decline and prognostic impact of renal function after myocardial infarction and the benefit of ACE inhibition: the CAST randomized trial. *Eur Heart J* 2003;24:412-420
46. Tonelli M, Jose P, Curhan G et al. Proteinuria, impaired kidney function, and adverse outcomes in people with coronary disease: analysis of previously conducted randomized trial. *BMJ* 2006;332(7555):1426-1432
47. Ritz E, Dikow R, Ruilope LM. Renal dysfunction as a cardiovascular risk factor. *Curr Hypertens Rep* 2002;4:365- 368
48. Halimi JM, Forhan A, Balkan B et al. Ig microalbuminuria an integrated risk marker for cardiovascular disease and insulin resistance in both men and women? *J Cardiovasc Risk* 2001;8:139-146
49. Orth SR. Smoking and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1663-1672
50. Stuveling EM, Bakker SJ, Hilige HX et al. Biochemical risk markers: a novel area for better prediction of renal risk? *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:497- 508
51. Levey AS, de Jong PE, Coresh J et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011;80(1):17-28. doi: 10.1038/ki.2010.483 19
52. Bassuk SS, Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: clinical importance. *Curr Probl Cardiol* 2004;29:439-493
53. Anavekar NS, Pfeffer MA. Cardiovascular risk in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2004;66(Suppl 92):S11- S15
54. Zoccali C. Biomarkers in chronic kidney disease: utility and issues towards better understanding. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14(6):532-537
55. Annuk M, Soveri I, Zilmer M et al. Endothelial function, CRP and oxidative stress in chronic kidney disease. *J Nephrol* 2005;18(6):721-726
56. Romao JE Jr, Haiashi AR, Elias RM et al. Positive acute-phase inflammatory markers in different stages of chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2006;26(1):59-66
57. Locatelli F, Pozzoni P, Del Vecchio L. Epidemiology of chronic kidney disease in Italy: Possible therapeutical approaches. *J Nephrol* 2003;16:1-10
58. Muntner P, He J, Astor BC et al. Traditional and nontraditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease: results from the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:529-538
59. Stuveling EM, Hillege HL, Bakker SJ et al. C-reactive protein is associated with renal function abnormalities in a non-diabetic population. *Kidney Int* 2003;63:654-661

60. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A. The role of anemia in the progression of congestive heart failure. Is there a place for erythropoietin and intravenous iron? *J Nephrol* 2004;17(6):749-761
61. Добронравов ВА, Жлоба АА, Трофименко ИИ. Гипергомоцистеинемия как системная проблема с точки зрения нефролога. *Нефрология* 2006;10(2):7-17
62. Yang F, Tan H-M, Wang H. Hyperhomocysteinemia and atherosclerosis. *Acta Physiol Sin* 2005;57(2):103-114
63. Goligorsky MS. Endothelial cell dysfunction: can't live with it, how to live without it. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;288:871-880
64. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Голубев РВ и др. Распространенность гипергомоцистеинемии в зависимости от стадии хронической болезни почек. *Нефрология* 2005;9(2):48-52
65. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Неворотин АИ и др. Гомоцистеин вызывает повреждения не только клубочкового, но и канальцевого отдела нефрона (экспериментальное исследование). *Нефрология* 2005;9(3):81-87
66. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Неворотин АИ и др. Гипергомоцистеинемия усугубляет повреждения нефрона при экспериментальной хронической почечной недостаточности. *Нефрология* 2004;9(4):67-74
67. Мухин НА, Моисеев ВС, Кобалава ЖД и др. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. *Тер арх* 2004; 6:39-46
68. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016;11(7):e0158765. doi: 10.1371/journal.pone.0158765
69. Добронравов ВА, Смирнов АВ, Драгунов СВ и др. Эпидемиология хронической болезни почек в Вологодской области. *Нефрология* 2004; 8(1):36-41
70. Бикбов БТ, Томилина НА. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2007 гг (Аналитический отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии). *Нефрология и диализ* 2009;11(3):144-233
71. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Бодур-Ооржак АШ и др. Эпидемиология и факторы риска хронических болезней почек: региональный уровень общей проблемы. *Тер арх* 2005;6:20-27
72. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Есаян АМ и др. Проблема оценки скорости клубочковой фильтрации в современной нефрологии: новый индикатор – цистатин С. *Нефрология* 2005;9(3):16-27
73. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ и др. Эпидемиология и социально-экономические аспекты хронической болезни почек. *Нефрология* 2006;10(1):7-13
74. Смирнов АВ, Седов ВМ, Лхаахуу Од-Эрдэнэ и др. Снижение скорости клубочковой фильтрации как независимый фактор риска сердечно-сосудистой болезни. *Нефрология* 2006;10(4):7-17
75. Schiepati A, Remuzzi G. Chronic renal disease as a public health problem: Epidemiology, social and economic implications. *Kidney Int* 2005;68(Suppl 98):S7-S10
76. Bommer J. Prevalence and socio-economic aspects of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(Suppl 11):8-12
77. Xue JL, Ma JZ, Louis TA, Collins AJ. Forecast of the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2010. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2753-2758
78. United States Renal Data System. Annual data report, 2004. <https://www.usrds.org/atlas04.aspx>

79. Томилина НА, Андрусев АМ, Перегудова НГ, Шинкарев МБ. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. Часть первая. Нефрология и диализ 2017;19(4, приложение):1-95
80. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Бодур-Ооржак АШ и др. Распространенность и заболеваемость поздними стадиями хронической болезни почек в Республике Тыва. Нефрология 2005;9(4):25-29
81. Нефрология. Национальное руководство. Под ред. НА Мухина. ГЭОТАР-Медиа, 2009, 720 с
82. de Portu S, Citarella A, Cammarota S et al. Pharmaco-Economic Consequences of Losartan Therapy in Patients Undergoing Diabetic End Stage Renal Disease in EU and USA. Clin Exp Hypertens 2011;33(3):174-178
83. National Center for Health Statistics. WHO Collaborating Centre for the WHO Family of International Classifications. <https://www.who.int/classifications/icd/ICD-10%20Updates%202007.pdf>
84. Hull SA, Rajabzadeh V, Thomas N et al. Improving coding and primary care management for patients with chronic kidney disease: an observational controlled study in East London. Br J Gen Pract 2019;69(684):e454-e461. doi: 10.3399/bjgp19X704105
85. Eriksson JK, Neovius M, Jacobson SH et al. Healthcare costs in chronic kidney disease and renal replacement therapy: a population-based cohort study in Sweden. BMJ Open 2016;6(10):e012062. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012062
86. Neovius M, Jacobson SH, Eriksson JK et al. Mortality in chronic kidney disease and renal replacement therapy: a population-based cohort study. BMJ Open 2014;4(2):e004251. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004251
87. Black C, Sharma P, Scotland G et al. Early referral strategies for management of people with markers of renal disease: a systematic review of the evidence of clinical effectiveness, cost-effectiveness and economic analysis. Health Technol Assess 2010;14(21):1-184. doi: 10.3310/hta14210
88. Klarenbach SW, Tonelli M, Chui B et al. Economic evaluation of dialysis therapies. Nat Rev Nephrol 2014;10:644-52. doi: 10.1038/nrneph.2014.145
89. Collins AJ, Foley RN, Gilbertson DT et al. United States Renal Data System public health surveillance of chronic kidney disease and end-stage renal disease. Kidney Int Suppl (2011) 2015;5:2-7. doi: 10.1038/kisup.2015.2
90. Hamer RA, El Nahas AM. The burden of chronic kidney disease. BMJ 2006;332:563-4. doi: 10.1136/bmj.332.7541.563
91. Karopadi AN, Mason G, Rettore E et al. Cost of peritoneal dialysis and haemodialysis across the world. Nephrol Dial Transplant 2013;28:2553-69. doi: 10.1093/ndt/gft214
92. Menzin J, Lines LM, Weiner DE et al. A review of the costs and cost effectiveness of interventions in chronic kidney disease: implications for policy. Pharmacoeconomics 2011;29:839-61. doi: 10.2165/11588390-000000000-00000
93. De Vecchi AF, Dratwa M, Wiedemann ME. Healthcare systems and end-stage renal disease (ESRD) therapies – an international review: costs and reimbursement/funding of ESRD therapies. Nephrol Dial Transplant 1999;14(Suppl 6):31-41
94. Kent S, Schlackow I, Lozano-Kühne J et al. What is the impact of chronic kidney disease stage and cardiovascular disease on the annual cost of hospital care in moderate-to-severe kidney disease? BMC Nephrol 2015;16:65. doi: 10.1186/s12882-015-0054-0
95. Smith DH, Gullion CM, Nichols G et al. Cost of medical care for chronic kidney disease and comorbidity among enrollees in a large HMO population. J Am Soc Nephrol 2004;15:1300-6. doi: 10.1097/01.ASN.0000125670.64996.BB

96. Vekeman F, Yameogo ND, Lefebvre P et al. Healthcare costs associated with nephrology care in pre-dialysis chronic kidney disease patients. *J Med Econ* 2010;13:673-80. doi: 10.3111/13696998.2010.529032
97. Wyld ML, Lee CM, Zhuo X et al. Cost to government and society of chronic kidney disease stage 1–5: a national cohort study. *Intern Med J* 2015;45:741-7. doi: 10.1111/imj.12797
98. Baumeister SE, Böger CA, Krämer BK et al. Effect of chronic kidney disease and comorbid conditions on health care costs: a 10-year observational study in a general population. *Am J Nephrol* 2010;31:222-9. doi: 10.1159/000272937
99. Berger A, Edelsberg J, Inglese GW et al. Cost comparison of peritoneal dialysis versus hemodialysis in end-stage renal disease. *Am J Manag Care* 2009;15:509-18
100. Honeycutt AA, Segel JE, Zhuo X et al. Medical costs of CKD in the Medicare population. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:1478-83. doi: 10.1681/ASN.2012040392
101. Matshushita K, van de Velde M, Astor BC et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375:2073-2081
102. Levey AS, de Jong PE, Coresh J et al. The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011;80(1):17-28. doi: 10.1038/ki.2010.483
103. Saito A, Kaseda R, Hosojima M, Sato H. Proximal tubule cell hypothesis for cardiorenal syndrome in diabetes. *Int J Nephrol* 2010;2011:957164
104. Go DS, Kim SH, Park J et al. Cost-utility analysis of the National Health Screening Program for chronic kidney disease in Korea. *Nephrology (Carlton)* 2019;24(1):56-64. doi: 10.1111/nep.13203
105. Komenda P, Ferguson TW, Macdonald K et al. Cost-Effectiveness of primary screening for CKD: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2014;63:789-97. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.12.012
106. Manns B, Hemmelgarn B, Tonelli M et al. Population based screening for chronic kidney disease: cost effectiveness study. *BMJ* 2010;341:c5869 doi: 10.1136/bmj.c5869
107. Bradshaw C, Kondal D, Montez-Rath ME et al. Early detection of chronic kidney disease in low-income and middle-income countries: development and validation of a point-of-care screening strategy for India. *BMJ Glob Health* 2019;4(5):e001644. doi: 10.1136/bmjgh-2019-001644
108. UNITED STATES RENAL DATA SYSTEM. 2017 USRDS Annual Data Report: Executive Summary. [https://www.usrds.org/2017/download/2017\\_Volume\\_1\\_CKD\\_in\\_the\\_US.pdf](https://www.usrds.org/2017/download/2017_Volume_1_CKD_in_the_US.pdf)
109. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005;67(6):2089-20100
110. Go AS, Chertow GM, Fan D et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351(13):1296-305
111. Glynn LG, Reddan D, Newell J et al. Chronic kidney disease and mortality and morbidity among patients with established cardiovascular disease: a West of Ireland community-based cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(9):2586-2594
112. Добронравов ВА, Смирнов АВ. Этиология и клиничко-морфологическая презентация мембранопротролиферативного гломерулонефрита в российской популяции. *Нефрология* 2018;22(4):9-17. doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-4-9-17
113. Добронравов ВА, Майер ДА, Бережная ОВ и др. Мембранозная нефропатия в российской популяции. *Тер арх* 2017;89(6):21-29

114. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Кисина АА и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению диабетической нефропатии. *Нефрология* 2015;19(1):67-77
115. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Сиповский ВГ и др. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и прогнозу болезни минимальных изменений у взрослых. *Нефрология* 2014;18(4):68-92
116. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Сиповский ВГ и др. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и прогнозу мембранопролиферативного гломерулонефрита. *Нефрология* 2014;18(6):82-93
117. Ma JZ, Ebben J, Xia H, Collins AJ. Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:610-619 26
118. Navaneethan SD, Schold JD, Jolly SE et al. Blood pressure parameters are associated with all-cause and cause-specific mortality in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2017;92(5):1272-1281. doi: 10.1016/j.kint.2017.04.030 27
119. Chen SC, Hung CC, Kuo MC et al. Association of dyslipidemia with renal outcomes in chronic kidney disease. *PLoS One* 2013;8(2):e55643. doi: 10.1371/journal.pone.0055643 28
120. Collins AJ, Pitt B, Reaven N et al. Association of Serum Potassium with All-Cause Mortality in Patients with and without Heart Failure, Chronic Kidney Disease, and/or Diabetes. *Am J Nephrol* 2017;46(3):213-221. doi: 10.1159/000479802 29
121. Palmer SC, Hayen A, Macaskill P et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;305(11):1119-27. doi: 10.1001/jama.2011.308 30
122. Inker LA, Coresh J, Levey AS et al. Estimated GFR, albuminuria, and complications of chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:2322-2331. doi: 10.1681/ASN.2010111181 31
123. Levin A, Bakris GL, Molitch M et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007;71(1):31-8. doi: 10.1038/sj.ki.5002009 32
124. Wu HY, Peng YS, Chiang CK et al. Diagnostic performance of random urine samples using albumin concentration vs ratio of albumin to creatinine for microalbuminuria screening in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2014;174(7):1108-15. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.1363 33
125. McTaggart MP, Newall RG, Hirst JA et al. Diagnostic accuracy of point-of-care tests for detecting albuminuria: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;160(8):550-7. doi: 10.7326/M13-2331 34
126. Kouri TT, Viikari JS, Mattila KS, Irjala KM. Microalbuminuria: Invalidity of simple concentration-based screening tests for early nephropathy due to urinary volumes of diabetic patients. *Diabetes Care* 1991;14(7):591-593. doi: 10.2337/diacare.14.7.591 35
127. McFarlane PA. Testing for albuminuria in 2014. *Can J Diabetes* 2014;38(5):372-5. doi: 10.1016/j.cjcd.2014.07.221 36
128. Schwab SJ, Christensen RL, Dougherty K, Klahr S. Quantitation of proteinuria by the use of protein-to-creatinine ratios in single urine samples. *Arch Intern Med* 1987;147(5):943-944 37
129. Wu MT, Lam KK, Lee WC et al. Albuminuria, proteinuria, and urinary albumin to protein ratio in chronic kidney disease. *J Clin Lab Anal* 2012;26(2):82-92. doi: 10.1002/jcla.21487 38

130. Brinkman JW, Bakker SJ, Gansevoort RT et al. Which method for quantifying urinary albumin excretion gives what outcome? A comparison of immunonephelometry with HPLC. *Kidney Int* 2004;66(92S):S69-S75 39
131. Giampietro O, Lucchetti A, Cruschelli L et al. Measurement of urinary albumin excretion (UAE) in diabetic patients: immunonephelometry versus radioimmunoassay. *J Nucl Med Allied Sci* 1989;33:252-25 40
132. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150(9):604-12. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006
133. Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL et al. Development and validation of GFR-estimating equations using diabetes, transplant and weight. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(2):449-57. doi: 10.1093/ndt/gfp510
134. Stevens LA, Schmid CH, Greene T et al. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. *Am J Kidney Dis* 2010;56(3):486-95. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.03.026
135. Levey AS, Coresh J, Greene T et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;145(4):247-254 41
136. Delanaye P, Mariat C, Cavalier E, Krzesinski JM. Errors induced by indexing glomerular filtration rate for body surface area: reductio ad absurdum. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(12):3593-6. doi: 10.1093/ndt/gfp431
137. D'Agati VD, Chagnac A, de Vries AP et al. Obesity-related glomerulopathy: clinical and pathologic characteristics and pathogenesis. *Nat Rev Nephrol* 2016;12(8):453-71. doi: 10.1038/nrneph.2016.75
138. von Scholten BJ, Persson F, Svane MS et al. Effect of large weight reductions on measured and estimated kidney function. *BMC Nephrol* 2017;18(1):52. doi: 10.1186/s12882-017-0474-0
139. The National Kidney Foundation [сайт]: GFR Calculator. 2019. URL: [https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr\\_calculator](https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator) (дата обращения 08.05.2019)
140. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med* 2012;367(1):20-9. doi: 10.1056/NEJMoa1114248 42
141. Stevens LA, Coresh J, Schmid CH et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis* 2008;51(3):395-406. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.11.018 43
142. Zhang M, Cao X, Cai G et al. Clinical evaluation of serum cystatin C and creatinine in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis. *J Int Med Res* 2013;41(4):944-55. doi: 10.1177/0300060513480922 44
143. Kagoma YK, Weir MA, Iansavichus AV et al. Impact of estimated GFR reporting on patients, clinicians, and health-care systems: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2011;57(4):592-601. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.08.029
144. Moore JF, Sharer JD. Methods for Quantitative Creatinine Determination. *Curr Protoc Hum Genet* 2017;93:A3O1-A3O7. doi: 10.1002/cphg.38
145. Welch MJ, Cohen A, Hertz HS et al. Determination of serum creatinine by isotope dilution mass spectrometry as a candidate definitive method. *Anal Chem* 1986;58:1681-1685
146. Lawson N, Lang T, Broughton A et al. Creatinine assays: time for action? *Ann Clin Biochem* 2002;39:599-602. doi: 10.1177/000456320203900609

147. Lamb EJ, Wood J, Stowe HJ et al. Susceptibility of glomerular filtration rate estimations to variations in creatinine methodology: a study in older patients. *Ann Clin Biochem* 2005;42:11-18. doi: 10.1258/0004563053026899
148. Kuster N, Cristol JP, Cavalier E et al. Enzymatic creatinine assays allow estimation of glomerular filtration rate in stages 1 and 2 chronic kidney disease using CKD-EPI equation. *Clin Chim Acta* 2014;428:89-95. doi: 10.1016/j.cca.2013.11.002 45
149. Takamatsu N, Abe H, Tominaga T et al. Risk factors for chronic kidney disease in Japan: A community-based study. *BMC Nephrol* 2009;10:34. doi: 10.1186/1471-2369-10-34 0007
150. Yamagata K, Ishida K, Sairenchi T et al. Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: A 10-year follow-up study. *Kidney Int* 2007;71:159-166. doi: 10.1038/sj.ki.5002017 0008
151. Weiner DE, Sarnak MJ. Managing dyslipidemia in chronic kidney disease. *J Gen Intern Med* 2004;19:1045-1052. doi: 10.1111/j.1525-1497.2004.40049.x 0009
152. Yamada Y, Matsui K, Takeuchi I, Fujimaki T. Association of genetic variants with dyslipidemia and chronic kidney disease in a longitudinal population-based genetic epidemiological study. *Int J Mol Med* 2015;35:1290-1300. doi: 10.3892/ijmm.2015.2152 0010
153. World Health Organization. Worldwide Prevalence of Anaemia 1993–2005: WHO Global Database on Anaemia. In: de Benoist B, McLean E, Egli I and M Cogswell (eds), 2008 115
154. Hsu CY, McCulloch CE, Curhan GC. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(2):504-10 116
155. Garcia-Casal MN, Pasricha SR, Sharma AJ, Peña-Rosas JP. Use and interpretation of hemoglobin concentrations for assessing anemia status in individuals and populations: results from a WHO technical meeting. *Ann N Y Acad Sci* 2019;1450(1):5-14. doi: 10.1111/nyas.14090 117
156. Locatelli F, Aljama P, Barany P et al. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(Suppl 2):ii1-47. doi: 10.1093/ndt/gfh1032 118
157. Morris MW, Davey FR. Basic examination of blood. *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. WB Saunders, 1996, pp 549-593 119
158. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005;352(10):1011-1023. doi: 10.1056/NEJMra041809 120
159. Lipschitz DA, Cook JD, Finch CA. A clinical evaluation of serum ferritin as an index of iron stores. *N Engl J Med* 1974;290(22):1213-1216. doi: 10.1056/NEJM197405302902201 121
160. Rambod M, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Combined high serum ferritin and low iron saturation in hemodialysis patients: the role of inflammation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(6):1691-1701. doi: 10.2215/CJN.01070308 122
161. Fernandez-Rodriguez AM, Guindeo-Casasus MC, Molero-Labarta T et al. Diagnosis of iron deficiency in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1999;34(3):508-513. doi: 10.1016/s0272-6386(99)70079-x 123
162. Galloway M, Rushworth L. Red cell or serum folate? Results from the National Pathology Alliance benchmarking review. *J Clin Pathol* 2003;56(12):924-926. doi: 10.1136/jcp.56.12.924 124
163. Chung M, Moorthy D, Hadar N et al. Biomarkers for Assessing and Managing Iron Deficiency Anemia in Late-Stage Chronic Kidney Disease [Internet]. Editors Source

- Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012 Oct. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews Report No.: 12(13)-EHC140-EF 125
164. Kalantar-Zadeh K, Hoffken B, Wunsch H et al. Diagnosis of iron deficiency anemia in renal failure patients during the post-erythropoietin era. *Am J Kidney Dis* 1995;26:292-299. doi: 10.1016/0272-6386(95)90649-5 126
  165. Aljama P, Ward MK, Pierides AM et al. Serum ferritin concentration: a reliable guide to iron overload in uremic and hemodialyzed patients. *Clin Nephrol* 1978;10(3):101-104 127
  166. Barany P, Eriksson LC, Hulcrantz R et al. Serum ferritin and tissue iron in anemic dialysis patients. *Miner Electrolyte Metab* 1997;23(3-6):273-276 128
  167. Blumberg AB, Marti HR, Graber CG. Serum ferritin and bone marrow iron in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *JAMA* 1983;250(24):3317-3319 129
  168. Hussein S, Prieto J, O'Shea M et al. Serum ferritin assay and iron status in chronic renal failure and haemodialysis. *Br Med J* 1975;1(5957):546-548. doi: 10.1136/bmj.1.5957.546 130
  169. Mirahmadi KS, Paul WL, Winer RL et al. Serum ferritin level. Determinant of iron requirement in hemodialysis patients. *JAMA* 1977;238(7):601-603. doi: 10.1001/jama.238.7.601 131
  170. Chartsrisak K, Vipattawat K, Assanatham M et al. Mineral metabolism and outcomes in chronic kidney disease stage 2-4 patients. *BMC Nephrol* 2013;14:14. doi: 10.1186/1471-2369-14-14
  171. Moslehi N, Shab-Bidar S, Mirmiran P, Hosseinpanah F, Azizi F. Determinants of parathyroid hormone response to vitamin D supplementation: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr.* 2015;114(9):1360-74. doi: 10.1017/S0007114515003189
  172. Björkman M, Sorva A, Tilvis R. Responses of parathyroid hormone to vitamin D supplementation: a systematic review of clinical trials. *Arch Gerontol Geriatr.* 2009;48(2):160-6. doi: 10.1016/j.archger.2007.12.005
  173. Fouque D, Roth H, Pelletier S et al. Control of mineral metabolism and bone disease in haemodialysis patients: which optimal targets? *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(2):360-367
  174. Schöttker B, Jorde R, Peasey A et al. Vitamin D and mortality: meta-analysis of individual participant data from a large consortium of cohort studies from Europe and the United States. *BMJ* 2014;348:g3656
  175. Pilz S, Iodice S, Zittermann A, Grant WB, Gandini S. Vitamin D status and mortality risk in CKD: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Kidney Dis.* 2011;58(3):374-82. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.03.020.
  176. Lucisano G, Comi N, Pelagi E et al. Can renal sonography be a reliable diagnostic tool in the assessment of chronic kidney disease? *J Ultrasound Med* 2015;34(2):299-306. doi: 10.7863/ultra.34.2.299 46
  177. American College of Radiology Website (Revised 2007). ACR practice guideline for the performance of an ultrasound examination of the abdomen and/or retroperitoneum (in collaboration with the American Institute of Ultrasound in Medicine AIUM). <http://www.acr.org/guidelines>. Accessed 14 Apr 2010 47
  178. Emamian SA, Nielsen MB, Pedersen JF, Ytte L. Kidney dimensions at sonography: correlation with age, sex, and habitus in 665 adult volunteers. *AJR Am J Roentgenol* 1993;160(1):83-86. doi: 10.2214/ajr.160.1.8416654 48

179. Jones TB, Riddick LR, Harpen MD et al. Ultrasonographic determination of renal mass and renal volume. *J Ultrasound Med* 1993;2(4):151-154. doi: 10.7863/jum.1983.2.4.151 49
180. Moghazi S, Jones E, Schroeppele J et al. Correlation of renal histopathology with sonographic findings. *Kidney Int* 2005;67(4):1515-1520. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00230.x 50
181. Zhao F, Lei R, Yang SK et al. Comparative effect of iso-osmolar versus low-osmolar contrast media on the incidence of contrast-induced acute kidney injury in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Imaging* 2019;19(1):38. doi: 10.1186/s40644-019-0224-6 51
182. Su X, Xie X, Liu L et al. Comparative Effectiveness of 12 Treatment Strategies for Preventing Contrast-Induced Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2017;69(1):69-77. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.07.033 52
183. Navarese EP, Gurbel PA, Andreotti F et al. Prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing cardiovascular procedures-a systematic review and network meta-analysis. *PLoS One* 2017;12(2):e0168726. doi: 10.1371/journal.pone.0168726 53
184. Zhou X, Dai J, Xu X et al. Comparative Efficacy of Statins for Prevention of Contrast-Induced Acute Kidney Injury in Patients With Chronic Kidney Disease: A Network Meta-Analysis. *Angiology* 2019;70(4):305-316. doi: 10.1177/0003319718801246 54
185. Schieda N, Maralani PJ, Hurrell C et al. Updated Clinical Practice Guideline on Use of Gadolinium-Based Contrast Agents in Kidney Disease Issued by the Canadian Association of Radiologists. *Can Assoc Radiol J* 2019;70(3):226-232. doi: 10.1016/j.carj.2019.04.001 55
186. RSNA 2017. Daily Bulletin [Internet]. <https://rsna2017.rsna.org/dailybulletin/index.cfm?pg=17fri10>. Accessed 14 Feb 2018 56
187. Elmholdt TR, Pedersen M, Jorgensen B et al. Nephrogenic systemic fibrosis is found only among gadolinium-exposed patients with renal insufficiency: a case-control study from Denmark. *Br J Dermatol* 2011;165:828-83. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10465.x 57
188. Prince MR, Zhang H, Morris M et al. Incidence of nephrogenic systemic fibrosis at two large medical centers. *Radiology* 2008;248:807-816. doi: 10.1148/radiol.2483071863 58
189. European Medicines Agency. Gadolinium-containing contrast agents. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/gadolinium-containing-contrast-agents-0> 59
190. Biyik Z, Selcuk NY, Tonbul HZ et al. Assessment of abdominal aortic calcification at different stages of chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol* 2016;48(12):2061-2068
191. Ewen S, Mahfoud F, Lauder L et al. Valvular heart disease in patients with chronic kidney disease. *Internist (Berl)* 2019 Oct 29. doi: 10.1007/s00108-019-00692-0
192. Coco M, Rush H. Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis* 2000;36:1115-1121
193. Danese MD, Kim J, Doan QV et al. PTH and the risks for hip, vertebral, and pelvic fractures among patients on dialysis. *Am J Kidney Dis* 2006;47:149-156
194. Malluche HH, Davenport DL, Canto T et al. Bone mineral density and serum biochemical predictors of bone loss in patients with CKD on dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:1254-1262

195. West SL, Lok CE, Langsetmo L et al. Bone mineral density predicts fractures in chronic kidney disease. *J Bone Miner Res* 2015;30:913-919
196. Yencheek RH, Ix JH, Shlipak MG et al. Bone mineral density and fracture risk in older individuals with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:1130-1136
197. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P et al. Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2017 Clinical Practice Guideline Update. *Ann Intern Med* 2018;168(6):422-430.
198. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet* 2017;389(10075):1238-1252. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32064-5 60
199. Yang Y, Zhang Z, Zhuo L et al. The Spectrum of Biopsy-Proven Glomerular Disease in China: A Systematic Review. *Chin Med J (Engl)* 2018;131(6):731-735. doi: 10.4103/0366-6999.226906 61
200. Rychlík I, Jancová E, Tesar V et al. The Czech registry of renal biopsies. Occurrence of renal diseases in the years 1994-2000. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(12):3040-9
201. Haider DG, Masghati S, Goliash G et al. Kidney biopsy results versus clinical parameters on mortality and ESRD progression in 2687 patients with glomerulonephritis. *Eur J Clin Invest* 2014;44(6):578-86. doi: 10.1111/eci.12274
202. Corapi KM, Chen JL, Balk EM, Gordon CE. Bleeding complications of native kidney biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2012;60(1):62-73. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.02.330
203. Добронравов ВА, Смирнов АВ, Драгунов СВ и др. Эпидемиология хронической почечной недостаточности в Северо-Западном регионе России: на пути к созданию регистра хронической почечной болезни. *Тер арх* 2004;76(9):57-61 [Dobronravov VA, Smirnov AV, Dragunov SV et al. Epidemiology of chronic renal disease in the Northwest of Russia: setting-up the register. *Therapeutic Archive* 2004;76(9):57-61. (In Russ.)]
204. Добронравов ВА, Смирнов АВ, Драгунов СВ и др. Эпидемиология хронической болезни почек в Вологодской области. *Нефрология* 2004;8(1):36-41. doi: 10.24884/1561-6274-2004-8-1-36-41 [Dobronravov VA, Smirnov AV, Dragunov SV et al. The epidemiology of chronic kidney disease in Vologda oblast. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2004;8(1):36-41. (In Russ.). doi: 10.24884/1561-6274-2004-8-1-36-41]
205. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-878. doi: 10.1056/NEJMoa011489 64
206. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Eng J Med* 2001;345:861-869. doi: 10.1056/NEJMoa011161 65
207. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005;45:198-202. doi: 10.1161/01.HYP.0000154082.72286.2a 66
208. Fox CS, Matsushita K, Woodward M et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet* 2012;380(9854):1662-73. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61350-6 67
209. Bohle A, Wehrmann M, Bogenschütz O et al. The long-term prognosis of the primary glomerulonephritides. A morphological and clinical analysis of 1747 cases. *Pathol Res Pract* 1992;188(7):908-24 0011

210. Zoungas S, Arima H, Gerstein HC et al. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5(6):431-437. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30104-3 0012
211. Tunnicliffe DJ, Palmer SC, Henderson L et al. Immunosuppressive treatment for proliferative lupus nephritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;6:CD002922. doi: 10.1002/14651858.CD002922.pub4 0013
212. Edwards ME, Chebib FT, Irazabal MV et al. Long-Term Administration of Tolvaptan in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13(8):1153-1161. doi: 10.2215/CJN.01520218 0014
213. Thomas B, Matsushita K, Abate KH et al. Global Cardiovascular and Renal Outcomes of Reduced GFR. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(7):2167-2179. doi: 10.1681/ASN.2016050562 0015
214. Mahmoodi BK, Matsushita K, Woodward M et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without hypertension: a meta-analysis. *Lancet* 2012;380(9854):1649-61. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61272-0 68
215. Sun Y, Wang A, Liu X et al. Changes in Proteinuria on the Risk of All-Cause Mortality in People with Diabetes or Prediabetes: A Prospective Cohort Study. *J Diabetes Res* 2017;2017:8368513. doi: 10.1155/2017/8368513 69
216. Wang A, Sun Y, Liu X et al. Changes in proteinuria and the risk of myocardial infarction in people with diabetes or pre-diabetes: a prospective cohort study. *Cardiovasc Diabetol* 2017;16(1):104. doi: 10.1186/s12933-017-0586-7 70
217. Stanifer JW, Charytan DM, White J et al. Benefit of Ezetimibe Added to Simvastatin in Reduced Kidney Function. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(10):3034-3043. doi: 10.1681/ASN.2016090957 71
218. Manns L, Scott-Douglas N, Tonelli M et al. A Population-Based Analysis of Quality Indicators in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12(5):727-733. doi: 10.2215/CJN.08720816 0016
219. Dunkler D, Kohl M, Teo KK et al. Population-Attributable Fractions of Modifiable Lifestyle Factors for CKD and Mortality in Individuals With Type 2 Diabetes: A Cohort Study. *Am J Kidney Dis* 2016;68(1):29-40. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.12.019 72
220. Zhang L, Wang Y, Xiong L et al. Exercise therapy improves eGFR, and reduces blood pressure and BMI in non-dialysis CKD patients: evidence from a meta-analysis. *BMC Nephrol* 2019;20(1):398. doi: 10.1186/s12882-019-1586-5 73
221. Heiwe S, Jacobson SH. Exercise training for adults with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;10:CD003236. doi: 10.1002/14651858.CD003236.pub2 74
222. Xia J, Wang L, Ma Z et al. Cigarette smoking and chronic kidney disease in the general population: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32(3):475-487. doi: 10.1093/ndt/gfw452 75
223. Staplin N, Haynes R, Herrington WG et al. Smoking and Adverse Outcomes in Patients With CKD: The Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Am J Kidney Dis* 2016;68:371-380. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.02.052 76
224. Bolignano D, Zoccali C. Effects of weight loss on renal function in obese CKD patients: A systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(Suppl. 4):iv82-iv98. doi: 10.1093/ndt/gft302 77
225. Friedman AN, Wahed AS, Wang J et al. Effect of Bariatric Surgery on CKD Risk. *J Am Soc Nephrol* 2018;29(4):1289-1300. doi: 10.1681/ASN.2017060707 78

226. Navaneethan SD, Yehnert H, Moustarah F et al. Weight loss interventions in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(10):1565-74. doi: 10.2215/CJN.02250409 79
227. Xie X, Liu Y, Perkovic V et al. Renin-Angiotensin System Inhibitors and Kidney and Cardiovascular Outcomes in Patients With CKD: A Bayesian Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Am J Kidney Dis* 2016;67(5):728-41. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.10.011 80
228. Praga M, Andrade CF, Luno J et al. Antiproteinuric efficacy of losartan in comparison with amlodipine in non-diabetic proteinuric renal diseases: A double-blind, randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(9):1806-1813. doi: 10.1093/ndt/gfg284 81
229. Hou FF, Xie D, Zhang X et al. Renoprotection of Optimal Antiproteinuric Doses (ROAD) Study: A randomized controlled study of benazepril and losartan in chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1889-1898. doi: 10.1681/ASN.2006121372 82
230. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: Results from the AASK trial. *JAMA* 2002;288(19):2421-2431. doi: 10.1001/jama.288.19.2421 83
231. Burgess E, Muirhead N, Rene de Cotret P et al. Supramaximal dose of candesartan in proteinuric renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(4):893-900. doi: 10.1681/ASN.2008040416 84
232. Ricardo AC, Anderson CA, Yang W et al. Healthy lifestyle and risk of kidney disease progression, atherosclerotic events, and death in CKD: findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis* 2015;65(3):412-24. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.09.016 85
233. Huang Q, Li K, Li M, Xu G. Comparisons of Three Main Treatments on Renoprotective Effects in Diabetes Mellitus. *Iran J Kidney Dis* 2019;13(1):36-47 86
234. Catalá-López F, Macías Saint-Gerons D, González-Bermejo D et al. Cardiovascular and Renal Outcomes of Renin-Angiotensin System Blockade in Adult Patients with Diabetes Mellitus: A Systematic Review with Network Meta-Analyses. *PLoS Med* 2016;13(3):e1001971. doi: 10.1371/journal.pmed.1001971 88
235. Mottl AK, Buse JB, Ismail-Beigi F et al. Long-Term Effects of Intensive Glycemic and Blood Pressure Control and Fenofibrate Use on Kidney Outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13(11):1693-1702. doi: 10.2215/CJN.06200518 0020
236. Lin YC, Lin JW, Wu MS et al. Effects of calcium channel blockers comparing to angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients with hypertension and chronic kidney disease stage 3 to 5 and dialysis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017;12(12):e0188975. doi: 10.1371/journal.pone.0188975 [87]
237. Malhotra R, Nguyen HA, Benavente O et al. Association Between More Intensive vs Less Intensive Blood Pressure Lowering and Risk of Mortality in Chronic Kidney Disease Stages 3 to 5: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2017;177(10):1498-1505. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.4377 0001
238. Lv J, Ehteshami P, Sarnak MJ et al. Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2013;185(11):949-57. doi: 10.1503/cmaj.121468 0002
239. Ku E, Sarnak MJ, Toto R et al. Effect of Blood Pressure Control on Long-Term Risk of End-Stage Renal Disease and Death Among Subgroups of Patients With Chronic Kidney Disease. *J Am Heart Assoc* 2019;8(16):e012749. doi: 10.1161/JAHA.119.012749 0003

240. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362(17):1575-1585. doi: 10.1056/NEJMoa1001286 0004
241. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015;373(22):2103-2116. doi: 10.1056/NEJMoa1511939 0005
242. Cheung AK, Rahman M, Reboussin DM et al. Effects of Intensive BP Control in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(9):2812-2823. doi: 10.1681/ASN.2017020148 0006
243. Navaneethan SD, Shao J, Buysse J, Bushinsky DA. Effects of Treatment of Metabolic Acidosis in CKD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14(7):1011-1020. doi: 10.2215/CJN.13091118 [106]
244. Hu MK, Witham MD, Soiza RL. Oral Bicarbonate Therapy in Non-Haemodialysis Dependent Chronic Kidney Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *J Clin Med* 2019;8(2). pii:E208. doi: 10.3390/jcm8020208 [107]
245. Di Iorio BR, Bellasi A, Raphael KL et al. Treatment of metabolic acidosis with sodium bicarbonate delays progression of chronic kidney disease: the UBI Study. *J Nephrol* 2019;32(6):989-1001. doi: 10.1007/s40620-019-00656-5 [108]
246. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;5:CD007784. doi: 10.1002/14651858.CD007784.pub2 [110]
247. Kashihara N, Kohsaka S, Kanda E et al. Hyperkalemia in Real-World Patients Under Continuous Medical Care in Japan. *Kidney Int Rep* 2019;4(9):1248-1260. doi: 10.1016/j.ekir.2019.05.018 95
248. Cowan AC, Gharib EG, Weir MA. Advances in the management of hyperkalemia in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2017;26(3):235-239. doi: 10.1097/MNH.0000000000000320 97
249. Clase CM, Carrero JJ, Ellison DH et al. Potassium homeostasis and management of dyskalemia in kidney diseases: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2019 Oct 10. pii: S0085-2538(19)31012-9. doi: 10.1016/j.kint.2019.09.018. [Epub ahead of print] 96
250. Gritter M, Vogt L, Yeung SMH et al. Rationale and Design of a Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial Assessing the Renoprotective Effects of Potassium Supplementation in Chronic Kidney Disease. *Nephron* 2018;140(1):48-57. doi: 10.1159/000490261 98
251. Kalantar-Zadeh K, Fouque D. Nutritional Management of Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2017;377(18):1765-1776. doi: 10.1056/NEJMra1700312
252. De Nicola L, Di Lullo L, Paoletti E et al. Chronic hyperkalemia in non-dialysis CKD: controversial issues in nephrology practice. *J Nephrol* 2018;31(5):653-664. doi: 10.1007/s40620-018-0502-6
253. Palmer BF, Clegg DJ. Treatment of Abnormalities of Potassium Homeostasis in CKD. *Adv Chronic Kidney Dis* 2017;24(5):319-324. doi: 10.1053/j.ackd.2017.06.001 99
254. Batterink J, Cessford TA, Taylor RAI. Pharmacological interventions for the acute management of hyperkalaemia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;10:CD010344 100
255. Mahoney BA, Smith WA, Lo DS et al. Emergency interventions for hyperkalaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD003235 101

256. Varallo FR, Trombotto V, Lucchetta RC, Mastroianni PC. Efficacy and safety of the pharmacotherapy used in the management of hyperkalemia: a systematic review. *Pharm Pract (Granada)* 2019;17(1):1361. doi: 10.18549/PharmPract.2019.1.1361 102
257. Alfonzo A, Soar J, MacTier R et al. Clinical practice guidelines: treatment of acute hyperkalaemia in adults. UK Renal Association, Bristol, UK; 2014. <https://renal.org/wp-content/uploads/2017/06/hyperkalaemia-guideline-1.pdf> 103
258. Truhlář A, Deakin CD, Soar J et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 4. Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation* 2015;95:148-201. doi: 10.1016/j.resuscitation.2015.07.017 104
259. Palmer BF. Potassium Binders for Hyperkalemia in Chronic Kidney Disease-Diet, Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitor Therapy, and Hemodialysis. *Mayo Clin Proc* 2019 Oct 23. pii: S0025-6196(19)30486-0. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.05.019. [Epub ahead of print] 105
260. Taylor KS, Mclellan J, Verbakel JY et al. Effects of antihypertensives, lipid-modifying drugs, glycaemic control drugs and sodium bicarbonate on the progression of stages 3 and 4 chronic kidney disease in adults: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2019;9(9):e030596. doi: 10.1136/bmjopen-2019-030596 109
261. Zhang X, Xiang C, Zhou Y-H et al. Effect of statins on cardiovascular events in patients with mild to moderate chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2014;14:19. doi: 10.1186/1471-2261-14-19 111
262. Herrington W, Emberson J, Mihaylova B et al. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4(10):829-39. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30156-5 112
263. Geng Q, Ren J, Song J et al. Meta-analysis of the effect of statins on renal function. *Am J Cardiol* 2014;114(4):562-70. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.05.033 113
264. Nikolic D, Banach M, Nikfar S et al. A meta-analysis of the role of statins on renal outcomes in patients with chronic kidney disease. Is the duration of therapy important? *Int J Cardiol* 2013;168(6):5437-47. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.08.060 114
265. Herrera-Gómez F, Chimeno MM, Martín-García D et al. Cholesterol-Lowering Treatment in Chronic Kidney Disease: Multistage Pairwise and Network Meta-Analyses. *Sci Rep* 2019;9(1):8951. doi: 10.1038/s41598-019-45431-5
266. Silbernagel G, Fauler G, Genser B et al. Intestinal cholesterol absorption, treatment with atorvastatin, and cardiovascular risk in hemodialysis patients. *J Am Coll Cardiol* 2015;65(21):2291-2298
267. Rhee CM, Ahmadi SF, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Low-protein diet for conservative management of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018;9(2):235-245. doi: 10.1002/jcsm.12264
268. Hahn D, Hodson EM, Fouque D. Low protein diets for non-diabetic adults with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;10:CD001892. doi: 10.1002/14651858.CD001892.pub4
269. Goraya N, Simoni J, Jo CH, Wesson DE. A comparison of treating metabolic acidosis in CKD stage 4 hypertensive kidney disease with fruits and vegetables or sodium bicarbonate. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(3):371-81. doi: 10.2215/CJN.02430312
270. Jing Z, Wei-Jie Y. Effects of soy protein containing isoflavones in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr* 2016;35(1):117-24. doi: 10.1016/j.clnu.2015.03.012

271. Zhang J, Liu J, Su J, Tian F. The effects of soy protein on chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr* 2014;68(9):987-93. doi: 10.1038/ejcn.2014.112
272. Carrero JJ, Thomas F, Nagy K et al. Global Prevalence of Protein-Energy Wasting in Kidney Disease: A Meta-analysis of Contemporary Observational Studies From the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *J Ren Nutr* 2018;28(6):380-392. doi: 10.1053/j.jrn.2018.08.006
273. Li A, Lee HY, Lin YC. The Effect of Ketoanalogues on Chronic Kidney Disease Deterioration: A Meta-Analysis. *Nutrients* 2019;11(5). pii: E957. doi: 10.3390/nu11050957
274. Palmer SC, 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 132
275. Evans M, Carrero JJ, Bellocco R et al. Initiation of erythropoiesis-stimulating agents and outcomes: a nationwide observational cohort study in anaemic chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32(11):1892-1901. doi: 10.1093/ndt/gfw328 133
276. Pergola PE, Pecoits-Filho R, Winkelmayer WC et al. Economic Burden and Health-Related Quality of Life Associated with Current Treatments for Anaemia in Patients with CKD not on Dialysis: A Systematic Review. *Pharmacoecon Open* 2019 Apr 9. doi: 10.1007/s41669-019-0132-5
277. Canadian Erythropoietin Study Group. Association between recombinant human erythropoietin and quality of life and exercise capacity of patients receiving haemodialysis. *BMJ* 1990;300(6724):573-578. doi: 10.1136/bmj.300.6724.573
278. Vecchio L, Locatelli F. Erythropoietin and iron therapy in patients with renal failure. *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine* 2010;11(1):20-9
279. Coronado DJ, Martí-Carvajal AJ, Ariza GA et al. Early versus delayed erythropoietin for the anaemia of end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015(12):CD011122. doi: 10.1002/14651858.CD011122.pub2
280. Shepshelovich D, Rozen-Zvi B, Avni T et al. Intravenous Versus Oral Iron Supplementation for the Treatment of Anemia in CKD: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2016;68(5):677-690. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.04.018
281. O'Lone EL, Hodson EM, Nistor I et al. Parenteral versus oral iron therapy for adults and children with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;2:CD007857. doi: 10.1002/14651858.CD007857.pub3
282. Macdougall IC, Bock AH, Carrera F et al. FIND-CKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(11):2075-2084. doi: 10.1093/ndt/gfu201
283. Macdougall IC, Strauss WE, McLaughlin J et al. A randomized comparison of ferumoxytol and iron sucrose for treating iron deficiency anemia in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9(4):705-12. doi: 10.2215/CJN.05320513
284. Agarwal R, Kusek JW, Pappas MK. A randomized trial of intravenous and oral iron in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2015;88(4):905-914. doi: 10.1038/ki.2015.163
285. Tessitore N, Solero GP, Lippi G et al. The role of iron status markers in predicting response to intravenous iron in haemodialysis patients on maintenance erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(7):1416-1423. doi: 10.1093/ndt/16.7.1416
286. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2012;2(4):279-335

287. Macdougall I, White C, Anker S et al. Intravenous Iron in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. *N Engl J Med* 2019;380:447-458
288. Palmer SC, Saglimbene V, Craig JC et al. Darbepoetin for the anaemia of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3:CD009297. doi: 10.1002/14651858.CD009297.pub2
289. Saglimbene VM, Palmer SC, Ruospo M et al. Continuous erythropoiesis receptor activator (CERA) for the anaemia of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;8:CD009904. doi: 10.1002/14651858.CD009904.pub2
290. Hahn D, Esezobor CI, Elserafy N et al. Short-acting erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in predialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1:CD011690. doi: 10.1002/14651858.CD011690.pub2
291. Wilhelm-Leen ER, Winkelmayr WC. Mortality risk of darbepoetin alfa versus epoetin alfa in patients with CKD: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2015;66(1):69-74. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.12.012
292. Hörl WH. Differentiating factors between erythropoiesis-stimulating agents: an update to selection for anaemia of chronic kidney disease. *Drugs* 2013;73(2):117-30. doi: 10.1007/s40265-012-0002-2
293. Vinhas J, Barreto C, Assunção J et al. Treatment of anaemia with erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease does not lower mortality and may increase cardiovascular risk: a meta-analysis. *Nephron Clin Pract* 2012;121(3-4):c95-101. doi: 10.1159/000345158
294. Ye Y, Liu H, Chen Y et al. Hemoglobin targets for the anemia in patients with dialysis-dependent chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ren Fail* 2018;40(1):671-679. doi: 10.1080/0886022X.2018.1532909
295. Liu H, Ye Y, Chen Y et al. Therapeutic targets for the anemia of predialysis chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Investig Med* 2019;67(6):1002-1008. doi: 10.1136/jim-2018-000915
296. JingZ, Wei-jie Y, Nan Z et al. Hemoglobin targets for chronic kidney disease patients with anemia: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012;7(8):e43655. doi: 10.1371/journal.pone.0043655
297. Singh AK, Szczech L, Tang KL et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;355(20):2085-98. doi: 10.1056/NEJMoa065485
298. Parfrey PS, Foley RN, Wittreich BH et al. Double-blind comparison of full and partial anemia correction in incident hemodialysis patients without symptomatic heart disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(7):2180-2189. doi: 10.1681/ASN.2004121039
299. Besarab A, Bolton WK, Browne JK et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998;339(9):584-590. doi: 10.1056/NEJM199808273390903
300. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC et al. Meta-analysis: erythropoiesis stimulating agents in patients with chronic kidney disease. *Annals of Internal Medicine* 2010;153(1):23-33. doi: 10.7326/0003-4819-153-1-201007060-00252
301. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006;335(20):2071-84. doi: 10.1056/NEJMoa062276
302. Strippoli GF, Craig JC, Manno C, Schena FP. Hemoglobin targets for the anemia of chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(12):3154-65. doi: 10.1097/01.ASN.0000145436.09176.A7
303. Strippoli GF, Navaneethan SD, Craig JC. Haemoglobin and haematocrit targets for the anaemia of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 4:CD003967. doi: 10.1002/14651858.CD003967.pub2

304. Yarnoff BO, Hoerger TJ, Simpson SA et al. The Cost-Effectiveness of Anemia Treatment for Persons with Chronic Kidney Disease. *PLoS One* 2016;11(7):e0157323. doi: 10.1371/journal.pone.0157323
305. FDA Drug Safety Communication: Modified Dosing Recommendations to Improve the Safe Use of Erythropoiesis-Stimulating Agents (ESAs) in Chronic Kidney Disease. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm259639.htm#hcp>. Accessed December 14, 2015
306. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC et al. Meta-analysis: Erythropoiesis-Stimulating Agents in Patients With Chronic Kidney Disease. *Ann Intern Med* 2010;153(1):23-33. doi: 10.7326/0003-4819-153-1-201007060-00252
307. Pfeiffer MA, Burdmann EA, Chen CY et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009;361(21):2019-2032. doi: 10.1056/NEJMoa0907845
308. Parfrey PS, Lauve M, Latremouille-Viau D, Lefebvre P. Erythropoietin therapy and left ventricular mass index in CKD and ESRD patients: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(4):755-762. doi: 10.2215/CJN.02730608
309. Koulouridis I, Alfayez M, Trikalinos TA et al. Dose of erythropoiesis-stimulating agents and adverse outcomes in CKD: a metaregression analysis. *Am J Kidney Dis* 2013;61(1):44-56. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.07.014
310. Liu Z, Su G, Guo X et al. Dietary interventions for mineral and bone disorder in people with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;16(9):CD010350. doi: 10.1002/14651858.CD010350.pub2
311. Patel L, Bernard LM, Elder GJ. Sevelamer Versus Calcium-Based Binders for Treatment of Hyperphosphatemia in CKD: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11(2):232-44. doi: 10.2215/CJN.06800615
312. Ruospo M, Palmer SC, Natale P et al. Phosphate binders for preventing and treating chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Cochrane Database Syst Rev* 2018;8:CD006023. doi: 10.1002/14651858.CD006023.pub3
313. Karavetian M, de Vries N, Rizk R, Elzein H. Dietary educational interventions for management of hyperphosphatemia in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev* 2014;72:471-482
314. Caldeira D, Amaral T, David C, Sampaio C. Educational strategies to reduce serum phosphorus in hyperphosphatemic patients with chronic kidney disease: systematic review with meta-analysis. *J Ren Nutr* 2011;21:285-294
315. Milazi M, Bonner A, Douglas C. Effectiveness of educational or behavioral interventions on adherence to phosphate control in adults receiving hemodialysis: a systematic review. *JBI Database System Rev Implement Rep* 2017;15(4):971-1010. doi: 10.11124/JBISRIR-2017-003360.
316. Eloit S, Van Biesen W, Dhondt A et al. Impact of hemodialysis duration on the removal of uremic retention solutes. *Kidney International* 2008, 73:765-770.
317. Kalantar-Zadeh, K., Gutekunst, L., Mehrotra, R., Kovesdy, C.P., Bross, R., Shinaberger, C.S., et al. Understanding sources of dietary phosphorus in the treatment of patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010. 5: 519-530.
318. Carrigan A., Klinger A., Choquette S.S. Contribution of food additives to sodium and phosphorus content of diets rich in processed foods. *J Ren Nutr* 2014, 24(1):13-19.
319. Shinaberger C.S., Greenland S., Kopple J.D. et al. Is controlling phosphorus by decreasing dietary protein intake beneficial or harmful in persons with chronic kidney disease? *Am J Clin Nutr*. 2008, 88:1511-1518;
320. Fukagawa M., Yokoyama K., Koiwa F. et al. Guidelines Clinical Practice Guideline for the Management of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder//Therapeutic Apheresis and Dialysis 2013; 17(3): 247-288.

321. Shaman A.M., Kowalski S.R. Hyperphosphatemia Management in Patients with Chronic Kidney Disease. *Saudi Pharm J.* 2016 Jul; 24(4): 494–505.
322. Lou LM, Caverni A, Gimeno JA, et al. Dietary intervention focused on phosphate intake in hemodialysis patients with hyperphosphoremia. *Clin Nephrol.* 2012;77:476–483.
323. de Fornasari ML, Dos Santos Sens YA. Replacing phosphorus-containing food additives with foods without additives reduces phosphatemia in end-stage renal disease patients: a randomized clinical trial. *J Ren Nutr.* 2017;27:97–105.
324. Sullivan C, Sayre SS, Leon JB, et al. Effect of food additives on hyperphosphatemia among patients with end-stage renal disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;301:629–635.
325. Karavetian M, de Vries N, Rizk R, Elzein H. Dietary educational interventions for management of hyperphosphatemia in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev.* 2014;72:471–482.
326. Caldeira D, Amaral T, David C, Sampaio C. Educational strategies to reduce serum phosphorus in hyperphosphatemic patients with chronic kidney disease: systematic review with meta-analysis. *J Ren Nutr.* 2011;21:285–294.
327. Tonelli M., Pannu N., Manns B. Oral phosphate binders in patients with kidney failure. *N. Engl. J. Med.* 2010;362:1312–1324.
328. Hutchison A.J., Smith C.P., Brenchley P.E. Pharmacology, efficacy and safety of oral phosphate binders. *Nat. Rev. Nephrol.*
329. Waheed A.A. Pedraza F., Lenz O., Isakova T. Phosphate control in end-stage renal disease: barriers and opportunities. *Nephrol Dial Transplant.* 2013.28(12):2961-8.
330. Kuhlmann M.K. Practical approaches to management of hyperphosphatemia: can we improve the current situation? *Blood Purif.* 2007;25:120–124.
331. Wang Y., Xie G., Huang Y., et al. Calcium acetate or calcium carbonate for hyperphosphatemia of hemodialysis patients: a meta-analysis. *PLoS One.* 2015. 23;10(3): e0121376.
332. NICE. Hyperphosphataemia in chronic kidney disease. Management of hyperphosphataemia in patients with stage 4 or 5 chronic kidney disease. Clinical Guideline 157. March 2013. [nice.org.uk/guidance/cg157](http://nice.org.uk/guidance/cg157)
333. Block G.A., Wheeler D.C., Persky M.S. et al. Effects of phosphate binders in moderate CKD // *J Am Soc Nephrol.* — 2012. — Vol. 23. — N. 8. — P. 1407–1415.
334. Floege J. Calcium-containing phosphate binders in dialysis patients with cardiovascular calcifications: should we CARE-2 avoid them? *Nephrol Transplant.* 2008;23:3050–3052.
335. Sekercioglu N, Thabane L, Díaz Martínez JP, Nesrallah G, Longo CJ, Busse JW, et al. Comparative Effectiveness of Phosphate Binders in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016 Jun 8. 11 (6):e0156891.
336. Mason M.A., Shepler B.M. Evaluation of morbidity and mortality data related to cardiovascular calcification from calcium-containing phosphate binder use in patients undergoing hemodialysis // *Pharmacotherapy.* — 2010. — Vol. 30. — N. 7. — P. 741–748.
337. Chen N., Wu X., Ding X. et al. Sevelamer carbonate lowers serum phosphorus effectively in haemodialysis patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-titration study. *Nephrol Dial Transplant* 2014, 29(1):152–160.
338. Patel L., Bernard L.M., Elder G.J. Sevelamer versus calcium-based binders for treatment of hyperphosphatemia in CKD: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;11:232–234.

339. Delmez J, Block G, Robertson J, Chasan-Taber S, Blair A, Dillon M, et al. (2007) A randomized, double-blind, crossover design study of sevelamer hydrochloride and sevelamer carbonate in patients on hemodialysis. *Clin Nephrol.* 2007; 68: 386–391.
340. Jamal S, Vandermeer B, Raggi P, et al. Effect of calcium-based versus non-calcium based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2013;382(12):1268-77.
341. Wüthrich R, Chonchol M, Covic A, et al. Randomized clinical trial of the iron-based phosphate binder PA21 in hemodialysis patients // *Clin J Am Soc Nephrol.* — 2013. — Vol. 8. — N. 2. — P. 280–289.
342. Floege J, Covic A, Ketteler M, et al. A phase III study of the efficacy and safety of a novel iron-based phosphate binder in dialysis patients // *Kidney Int.* — 2014. — Vol. 86. — N. 3. — P. 638–647.
343. Covic A, Floege J, Ketteler M, et al. Iron-related parameters in dialysis patients treated with sucroferric oxyhydroxide // *Nephrol Dial Transplant.* — 2016, Jun 23. pii: gfw242.
344. Kan W.-C, Chien C-C., Lu Y-H. et al. Aluminum Overload: An Easily Ignored Problem in Dialysis Patients with Hyperparathyroidism. *Hyperparathyroidism/* Edited by Dr. Gonzalo Diaz Soto. Published online 04, April, 2012; p.96.
345. Cannata, J.B., Fernández-Martín, J.L. The clinical impact of aluminium overload in renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17(2): 9-12.
346. Chauhan V., Kelepouris E., Chauhan N., Vaid M. Current Concepts and Management Strategies in Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder//*South Med J.* 2012; 105(9):479-485.
347. Block GA, Bushinsky DA, 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; 317:156-164
348. Brunelli S.M., Druzniowski P.J., Cooper K, et al. Management of serum calcium reductions among patients on hemodialysis following cinacalcet initiation // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* — 2015. — Vol. 24. — N. 10. — P. 1058–1067.
349. Chertow G.M., Block G.A., Correa-Rotter R, et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis//*N Engl J Med.* 2012; 367:2482–2494.
350. Natoli J.L., Boer R., Nathanson B.H. et al. Is there an association between elevated or low serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and mortality in patients with end stage renal disease? A meta-analysis// *BMC Nephrol.* 2013;14:88.
351. Francis D, Van Schie D, Irish A et al. Dialysis Guidelines, Vascular Access, Part 1. The CARI Guidelines - Caring for Australians with Renal Impairment, 2000, Excerpta Medica Communications 2000: Sydney. p. 10, 16.
352. Pisoni RL et al. Vascular access use in Europe and the United States: results from the DOPPS. *Kidney Int* 2002; 61(1):305-16
353. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for 2006 Updates: Hemodialysis Adequacy, Peritoneal Dialysis Adequacy and Vascular Access. *American journal of kidney diseases* 2006;48:S1-S322
354. Tordoir J et al. EBPG on Vascular Access. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2007;22: ii88-117
355. Grace B, Hurst K, and McDonald S, Chapter 1 - Stock and Flow., in *Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry, thirty fourth annual report.*, S. McDonald and K. Hurst, Editors. 2011: Adelaide, South Australia

356. Drew DA, Lok CE. Strategies for planning the optimal dialysis access for an individual patient. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014;23(3):314-20
357. Ravani P et al. Associations between hemodialysis access type and clinical outcomes: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:465-73
358. Gomes AA, Schmidt R, Wish J Re-envisioning Fistula First in a patient-centered culture. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8(10):1791-7.
359. Drew DA, Lok CE, Weiner DE. Vascular Access Choice in Incident Hemodialysis Patients: A Decision Analysis. *J Am Soc Nephrol* 2015;26 (1):183-91
360. Mokrzycki MH, Lok CE. Traditional and non-traditional strategies to optimize catheter function: go with more flow. *Kidney Int* 2010;78(12):1218-31
361. Dhruve MJ, Chan CT. Vascular Access in the Elderly: Does One Size Fit All? *Am J Nephrol* 2017;45(6):484-485
362. Silverstein DM, Scott O et al. Ash and on behalf of the Kidney Health Initiative HDF Workgroup Clinical and Regulatory Considerations for Central Venous Catheters for Hemodialysis. *CJASN*;13(12):1924-1932
363. Allon M et al. Factors associated with the prevalence of arteriovenous fistulas in hemodialysis patients in the HEMO study. Hemodialysis (HEMO) Study Group. *Kidney Int* 2000; 58: 2178–2185
364. Ortega T, et al. The timely construction of arteriovenous fistulae: a key to reducing morbidity and mortality and to improving cost management. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 598–603
365. Saran R, et al. Enhanced training in vascular access creation predicts arteriovenous fistula placement and patency in hemodialysis patients: results from the DOPPS. *Ann Surg* 2008; 247:885-91
366. Hasegawa T, Bragg-Gresham JL, et al. Greater first-year survival on hemodialysis in facilities in which patients are provided earlier and more frequent pre-nephrology visits. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN* 2009; 4:595-602.
367. de Jager DJ, Voormolen N, et al. Association between time of referral and survival in the first year of dialysis in diabetics and the elderly. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 652-8.
368. Sumida K, Molnar MZ, et al. Association between vascular access creation and deceleration of estimated glomerular filtration rate decline in late-stage chronic kidney disease patients transitioning to end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32:1330-7.
369. Rooijens PP, et al. Radiocephalic wrist arteriovenous fistula for hemodialysis: meta-analysis indicates a high primary failure rate. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 28: 571–680
370. Ferring M, Claridge M, et al. Routine preoperative vascular ultrasound improves patency and use of arteriovenous fistulas for hemodialysis: a randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN* 2010; 5:2236-44.
371. Georgiadis GS, Charalampidis DG, et al. The necessity for routine preoperative ultrasound mapping before arteriovenous fistula creation: a meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015; 49: 600-5
372. Lomonte C, Basile C. Preoperative assessment and planning of haemodialysis vascular access. *Clin Kidney J* 2015; 8:278-81.
373. Coopersmith CM, Rebmann TL, Zack JE, et al. Effect of an education program on decreasing catheter-related bloodstream infections in the surgical intensive care unit. *Crit Care Med.* 2002; 30(1):59–64.
374. Aboelela SW, et al. Effectiveness of bundled behavioural interventions to control healthcare-associated infections: a systematic review of the literature. *J Hosp Infect* 2007; 66 (2):101–108

375. Safdar N, et al. Educational interventions for prevention of healthcare-associated infection: a systematic review. *Crit Care Med* 2008; 36(3):933–940.
376. Ma IW, et al. Use of simulation-based education to improve outcomes of central venous catheterization: a systematic review and meta-analysis. *Acad Med* 2011; 86(9):1137–1147
377. Rosenblum A, et al. Hemodialysis catheter care strategies: a cluster-randomized quality improvement initiative. *Am J Kidney Dis.* 2014; 63(2):259-67
378. Antonious GA, et al. Lower-extremity arteriovenous access for haemodialysis: a systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009; 38:365–372
379. Murad MH, et al. Autogenous versus prosthetic vascular access for hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *J Vasc Surg* 2008; 48:34S-47S
380. Bello AK, et al. Design and implementation of the Canadian kidney disease cohort study (CKDCS): a prospective observational study of incident hemodialysis patients. *BMC Nephrol.* 2011; 12:10
381. Canaud B, et al. Clinical practices and outcomes in elderly hemodialysis patients: results from the DOPPS. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6(7):1651-1662
382. Pisoni RL, et al. Trends in US vascular access use, patient preferences, and related practices: an update from the US DOPPS Practice Monitor with international comparisons. *Am J Kidney Dis.* 2015; 65:905–915
383. Quinn R, et al. ACCESS HD Investigators. ACCESS HD pilot: a randomised feasibility trial comparing catheters with fistulas in elderly patients starting haemodialysis. *BMJ Open.* 2016; 6:-013081.
384. Nguyen DB, et al. National Healthcare safety Network (NHSN) dialysis event surveillance report for 2014. *Clin J Am Soc Nephrol: CJASN.* 2017; 12 (7):1139-1146.
385. Pisoni RL, et al. International differences in the location and use of arteriovenous accesses created for hemodialysis: Results from the DOPPS. *Am J Kidney Dis* 71: 469–478, 2018
386. Keuter XH, et al. A randomized multicenter study of the outcome of brachial-basilic arteriovenous fistula and prosthetic brachial-antecubital forearm loop as vascular access for hemodialysis. *J Vasc Surg* 2008; 47:395-401
387. Antoniou GA, et al. Lower-extremity arteriovenous access for haemodialysis: a systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009; 38:365-72.
388. Yoo DW, Yoon M, Jun HJ. Successful access rate and risk factor of vascular access surgery in arm for dialysis. *Vasc Spec Int* 2014;30:33-7
389. Kordzadeh A, et al. Cephalic vein and radial artery diameter in formation of radiocephalic arteriovenous fistula: a systematic review. *J Vasc Access* 2015; 16: 506-11.
390. Palmer SC, et al. Antiplatelet agents for chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 4
391. Palmer SC, et al. Antiplatelet therapy to prevent hemodialysis vascular access failure: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2013; 61: 112–122
392. Tanner NC, et al. Medical adjuvant treatment to increase patency of arteriovenous fistulae and grafts. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 7
393. Abacilar AF, et al. Oral prostacycline analog and clopidogrel combination provides early maturation and long-term survival after arteriovenous fistula creation: a randomized controlled study. *Indian J Nephrol* 2015; 25: 136–142
394. Rayner HC, et al. Creation, cannulation and survival of arteriovenous fistulae: data from the in the DOPPS. *Kidney Int* 2003; 63: 323–330
395. Saran R, et al. Timing of first cannulation and vascular access failure in haemodialysis: an analysis of practice patterns at dialysis facilities in the DOPPS. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2334–2340

396. Ravani P, et al. Cardiovascular comorbidity and late referral impact arteriovenous fistula survival: a prospective multicenter study. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 204–209
397. Ferring M, et al. Accuracy of early postoperative clinical and ultrasound examination of arteriovenous fistulae to predict dialysis use. *J Vasc Access* 2014; 15: 291–297
398. Wilmink T, et al. Is early cannulation of an arteriovenous fistula associated with early failure of the fistula? *J Vasc Access* 2017; 18: 92–97
399. Allon M, et al. Relationships between clinical processes and arteriovenous fistula cannulation and maturation: a multicenter prospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 2018; 71: 677–689
400. Wilmink T, et al. Effect of first cannulation time and dialysis machine blood flows on survival of arteriovenous fistulas. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33: 841–846
401. Hakaim AG, Scott TE. Durability of early prosthetic dialysis graft cannulation: results of a prospective, nonrandomized clinical trial. *J Vasc Surg* 1997; 25: 1002–1005; discussion 1005–1006
402. Feldman L, Shani M, Mursi J et al. Effect of timing of the first cannulation on survival of arteriovenous hemodialysis grafts. *Ther Apher Dial* 2013; 17: 60–64
403. Glickman MH, Burgess J, Cull D et al. Prospective multicenter study with a 1-year analysis of a new vascular graft used for early cannulation in patients undergoing hemodialysis. *J Vasc Surg* 2015; 62: 434–441
404. Green LD, et al. A meta-analysis comparing surgical thrombectomy, mechanical thrombectomy, and pharmacomechanical thrombolysis for thrombosed dialysis grafts. *J Vasc Surg* 2002; 36:939-45.
405. Beathard GA. Successful treatment of the chronically thrombosed dialysis access graft: resuscitation of dead grafts. *Semin Dial* 2006; 19: 417–420
406. Shemesh D, et al. Thrombolysis for early failure of prosthetic arteriovenous access. *J Vasc Surg* 2008; 47:585-90
407. Kuhan G, et al. Surgical or endovascular repair of thrombosed dialysis vascular access: is there any evidence? *J Vasc Surg* 2009; 50:953-6.
408. Mitra S, et al. A meta-analysis of randomized trials comparing surgery versus endovascular therapy for thrombosed arteriovenous fistulas and grafts in hemodialysis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013; 36:699-705
409. Graor RA, Risius B, Denny KM et al. Local thrombolysis in the treatment of thrombosed arteries, bypass grafts, and arteriovenous fistulas. *J Vasc Surg* 1985; 2: 406–414
410. El-Damanawi R, Kershaw S, Campbell G et al. Successful restoration of arteriovenous dialysis access patency after late intervention. *Clin Kidney J* 2015; 8: 82–86
411. Turmel-Rodrigues L, et al. Interventional radiology in hemodialysis fistulae and grafts: a multidisciplinary approach. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2002; 25: 3–16
412. Schwarz C, et al. Flow monitoring: performance characteristics of ultrasound dilution versus color Doppler ultrasound compared with fistulography. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:539-45
413. Doelman C, et al. Stenosis detection in failing hemodialysis access fistulas and grafts: Comparison of color Doppler ultrasonography, contrast-enhanced magnetic resonance angiography, and digital subtraction angiography. *J Vasc Surg* 2005; 42: 739–746
414. Tonelli M, James M, Wiebe N, Jindal K, Hemmelgarn B. Ultrasound monitoring to detect access stenosis in hemodialysis patients: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2008; 51:630-40

415. Rooijens PP, et al. Multi-slice computed tomographic angiography for stenosis detection in forearm hemodialysis arteriovenous fistulas. *J Vasc Access* 2008; 9:278-84.
416. Karadeli E, et al. Evaluation of failing hemodialysis fistulas with multidetector CT angiography: comparison of different 3D planes. *Eur J Radiol* 2009; 69:184-92.
417. Dimopoulou A, et al MDCT angiography with 3D image reconstructions in the evaluation of failing arteriovenous fistulas and grafts in hemodialysis patients. *Acta Radiol* 2011; 52:935-42.
418. Wasinrat J, et al 64-slice MDCT angiography of upper extremity in assessment of native hemodialysis access. *Vasc Endovasc Surg* 2011; 45: 69-77.
419. Hoffer EK, et al. Prospective randomized trial of a metallic intravascular stent in hemodialysis graft maintenance. *J Vasc Intervent Radiol JVIR* 1997; 8:965-73.
420. Haage P, et al. Treatment of hemodialysis-related central venous stenosis or occlusion: results of primary Wallstent placement and follow-up in 50 patients. *Radiology* 1999; 212: 175–180
421. Tessitore N, et al. A prospective controlled trial on effect of percutaneous transluminal angioplasty on functioning arteriovenous fistulae survival. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1623-7
422. Tonelli M, et al. Best threshold for diagnosis of stenosis or thrombosis within six months of access flow measurement in arteriovenous fistulae. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:3264-9.
423. Trerotola SO, et al. Hemodialysis-related venous stenosis: treatment with ultrahigh-pressure angioplasty balloons. *Radiology* 2004; 231: 259–262
424. Asif A, et al. Inflow stenosis in arteriovenous fistulas and grafts: a multicenter, prospective study. *Kidney Int* 2005; 67: 1986-92.
425. Duijm LE, et al. Inflow stenoses in dysfunctional hemodialysis access fistulae and grafts. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 98–105
426. Bakken AM, et al.. Long-term outcomes of primary angioplasty and primary stenting of central venous stenosis in hemodialysis patients. *J Vasc Surg* 2007; 45:776-83
427. Casey ET, et al. Surveillance of arteriovenous hemodialysis access: a systematic review and meta-analysis. *J Vasc Surg* 2008; 48:48S-54S.
428. Ozyer U, et al. Long-term results of angioplasty and stent placement for treatment of central venous obstruction in 126 hemodialysis patients: a 10-year single-center experience. *AJR Am J Roentgenol.* 2009; 193:1672-1679
429. Jimenez-Almonacid P, et al. Surgical treatment of juxtaanastomotic stenosis in radiocephalic fistula. A new proximal radiocephalic anastomosis. *Nefrologia* 2012; 32:517-22.
430. Trerotola SO, et al. Randomized comparison of high-flow versus conventional hemodialysis catheters. *J Vasc Interv Radiol* 1999; 10: 1032–1038
431. Merrer J, et al. Complications of femoral and subclavian venous catheterization in critically ill patients: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001; 286(6):700–707.
432. Allon M: Current management of vascular access. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007, 2: 786–800,
433. Parienti JJ, et al. Catheter dysfunction and dialysis performance according to vascular access among 736 critically ill adults requiring renal replacement therapy: a randomized controlled study. *Crit Care Med* 2010; 38: 1118–1125
434. Filiopoulos V, et al. Approaches to prolong the use of uncuffed hemodialysis catheters: results of a randomized trial. *Am J Nephrol* 2011; 33: 260–8.
435. Vats HS: Complications of catheters: Tunneled and nontunneled. *Adv Chronic Kidney Dis* 2012 19: 188–194.

436. Parienti JJ, et al. Meta-analysis of subclavian insertion and nontunneled central venous catheter-associated infection risk reduction in critically ill adults. *Crit Care Med* 2012; 40(5):1627–1634.
437. Flowers RH 3rd, et al. Efficacy of an attachable subcutaneous cuff for the prevention of intravascular catheter-related infection A randomized, controlled trial. *JAMA*. 1989; 261(6):878–883.
438. Little MA, et al. A prospective study of complications associated with cuffed, tunneled haemodialysis catheters. *Nephrol Dial Transplant*. 2001; 16: 2194–200
439. Canaud B, et al. Effective flow performances and dialysis doses delivered with permanent catheters: a 24-month comparative study of permanent catheters versus arterio-venous vascular accesses. *Nephrol Dial Transpl* 2002; 17: 1286–1292
440. Mokrzycki MH, et al. Cost-effectiveness of three strategies of managing tunnelled, cuffed haemodialysis catheters in clinically mild or asymptomatic bacteraemias. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 2196–2203. 135.
441. Polkinghorne KR, et al. Vascular access and all-cause mortality: a propensity score analysis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:477-86.
442. Wang H, et al. Effectiveness of different central venous catheters for catheter-related infections: a network meta-analysis. *J Hosp Infect* 2010; 76(1):1–11
443. Ge X, et al. Central venous access sites for the prevention of venous thrombosis, stenosis and infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012; 14; (3)
444. Poinen K, et al. Complications from tunneled hemodialysis catheters: a Canadian observational cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2019; 73(4):467-475
445. Oliver MJ, et al. Risk of bacteremia from temporary hemodialysis catheters by site of insertion and duration of use: a prospective study. *Kidney Int* 2000; 58: 2543–2545.
446. Jean G, et al. Long-term outcome of permanent hemodialysis catheters: a controlled study. *Blood Purif* 2001; 19: 401–407
447. Ruesch S, et al. Complications of central venous catheters: internal jugular versus subclavian access--a systematic review. *Crit Care Med*. 2002; 30(2):454–460
448. Oliver MJ, et al. Randomized study of temporary hemodialysis catheters. *Int J Artif Organs* 2002; 25: 40–44
449. Lorente L, et al. Central venous catheter-related infection in a prospective and observational study of 2,595 catheters. *Crit Care*. 2005; 9(6):R631–R635
450. Parienti JJ, et al. Femoral vs jugular venous catheterization and risk of nosocomial events in adults requiring acute renal replacement therapy: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008; 299(20):2413–2422
451. Thomson P, et al. A prospective observational study of catheter-related bacteraemia and thrombosis in a haemodialysis cohort: univariate and multivariate analyses of risk associations. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(5):1596-60
452. Marik PE, et al. The risk of catheter-related bloodstream infection with femoral venous catheters as compared to subclavian and internal jugular venous catheters: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Crit Care Med* 2012; 40(8):2479–2485
453. Morgan D et al A randomized trial of catheters of different lengths to achieve right atrium versus superior vena cava placement for continuous renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis* 2012; 60:272–9.
454. Schillinger F, et al. Post catheterisation vein stenosis in haemodialysis: comparative angiographic study of 50 subclavian and 50 internal jugular accesses. *Nephrol Dial Transplant*. 1991; 6(10):722–724
455. Konner K. Subclavian haemodialysis access: is it still justified in 1995? *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1995; 10: 1988-91.

456. Vasquez MA. Vascular access for dialysis: recent lessons and new insights. *Curr Nephrol Hypertens* 2009; 18:116-121
457. Hryszko T, et al. Risk factors of nontunneled noncuffed hemodialysis catheter malfunction. A prospective study. *Nephron Clin Pract* 2004; 96: c43-47.
458. Prabhu MV, et al. Ultrasound-guided femoral dialysis access placement: a single-center randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5:235-239
459. Dugue AE, et al. Vascular access sites for acute renal replacement in intensive care units. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 70-77.
460. Bonawitz SC, et al.. Prevention of central venous catheter sepsis: A prospective randomized trial. *Am Surg*. 1991; 57:618-623.
461. Raad II, Hohn DC, Gilbreath BJ, et al. Prevention of central venous catheter-related infections by using maximal sterile barrier precautions during insertion. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1994; 15:231-238.
462. George A, et al. Reducing dialysis associated bacteraemia, and recommendations for surveillance in the United Kingdom: prospective study. *BMJ* 2006; 332: 1435
463. McCann M, et al.. Interventions for preventing infectious complications in haemodialysis patients with central venous catheters. *Cochrane Database Systematic Review* 2010; 20(1)
464. Huang EY, et al. Strategies for the prevention of central venous catheter infections: an American Pediatric Surgical Association Outcomes and Clinical Trials Committee systematic review. *J Pediatr Surg* 2011; 46(10):2000-2011
465. Burrell AR, et al. Aseptic insertion of central venous lines to reduce bacteraemia. *Medical Journal of Australia*. 2011; 194: 583-7
466. Weaver SJ, et al. Promoting a culture of safety as a patient safety strategy: a systematic review. *Ann Intern Med* 2013; 158(5 pt 2):369- 374.
467. Blot K, et al. Prevention of central line-associated bloodstream infections through quality improvement interventions: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2014; 59:96-105.
468. Silva TN, et al. Approach to prophylactic measures for central venous catheter-related infections in hemodialysis: a critical review. *Hemodial Int* 2014; 18: 15-23.
469. Hymes JL, et al.. Dialysis Catheter-Related Bloodstream Infections: A Cluster-Randomized Trial of the ClearGuard HD Antimicrobial Barrier Cap. *Am J Kidney Dis*. 2017; 69(2):220-7
470. Brunelli SM, et al.. Cluster-randomized trial of devices to prevent catheter-related bloodstream infection. *J Am Soc Nephrol: JASN*. 2018; 29(4):1336-1343.
471. Randolph AJ, et al. Ultrasound guidance for placement of central venous catheters: a meta-analysis of the literature. *Crit Care Med*. 1996; 24:2053-2058.
472. Hind D, et al. Ultrasonic locating devices for central venous cannulation: meta-analysis. *BMJ* 2003; 327:361.
473. Bansal R, et al. A prospective randomized study to compare ultrasound-guided with non-ultrasound guided double lumen internal jugular catheter insertion as a temporary hemodialysis access. *Ren Fail*. 2005; 27:561-564.
474. Leung J, et al. Real-time ultrasonographically-guided internal jugular vein catheterization in the emergency department increases success rates and reduces complications: a randomized, prospective study. *Ann Emerg Med* 2006; 48: 540-547
475. Rabindranath KS, et al Use of real-time ultrasound guidance for the placement of hemodialysis catheters: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis*. 2011; 58:964-970
476. Maki DG, et al. Prospective randomised trial of povidone-iodine, alcohol, and chlorhexidine for prevention of infection associated with central venous and arterial catheters. *Lancet*. 1991; 338:339-343

477. Chaiyakunapruk N, et al. Chlorhexidine compared with povidone-iodine solution for vascular catheter-site care: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2002; 136: 792–801
478. Parienti JJ, et al. Alcoholic povidone-iodine to prevent central venous catheter colonization: A randomized unit-crossover study. *Crit Care Med*. 2004; 32(3): 708–713.
479. Valles J, et al. Prospective randomized trial of 3 antiseptic solutions for prevention of catheter colonization in an intensive care unit for adult patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29: 847–853
480. Ishizuka M, et al. Comparison of 0.05% chlorhexidine and 10% povidone-iodine as cutaneous disinfectant for prevention of central venous catheter-related bloodstream infection: a comparative study. *Eur Surg Res* 2009; 43: 286–290
481. Paocharoen V, et al. Comparison of surgical wound infection after preoperative skin preparation with 4% chlorhexidine [correction of chlohexidine] and povidone iodine: a prospective randomized trial. *J Med Assoc Thai* 2009; 92: 898–902.
482. Maiwald M, et al. The forgotten role of alcohol: a systematic review and meta-analysis of the clinical efficacy and perceived role of chlorhexidine in skin antisepsis. *PLoS ONE* 2012; 7(9):-44277
483. O'Horo JC, et al. The efficacy of daily bathing with chlorhexidine for reducing healthcare associated bloodstream infections: a meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012; 33(3):257–267.
484. Mimos O, et al. Skin antisepsis with chlorhexidine-alcohol versus povidone iodine-alcohol, with and without skin scrubbing, for prevention of intravascular-catheter-related infection (CLEAN): an open-label, multicentre, randomised, controlled, two-by-two factorial trial. *Lancet*. 2015 Nov 21; 386 (10008):2069-2077.
485. СанПиН 2.1.3.2630-10 "Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность" (с изменениями на 10 июня 2016 года)
486. Приказ Росстандарта от 31 марта 2015 года N 199-ст утвержден ГОСТ Р 52623.3-2015 "Технологии выполнения простых медицинских услуг. Манипуляции сестринского ухода".
487. Yamamoto AJ, et al. Sutureless securement device reduces complications of peripherally inserted central venous catheters. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2002; 13(1):77–81
488. Hoffmann KK, et al. Transparent polyurethane film as an intravenous catheter dressing. A meta-analysis of the infection risks. *Jama*. 1992; 267(15):2072– 2076.
489. Gillies D, et al. Gauze and tape and transparent polyurethane dressings for central venous catheters. *Cochrane Database Systematic Review* 2003; 4
490. Le Corre I, et al. A prospective, randomized trial comparing a transparent dressing and a dry gauze on the exit site of long term central venous catheters of hemodialysis patients. *The Journal of Vascular Access*. 2003; 4: 56–61..
491. Ho KM, Litton E. Use of chlorhexidine-impregnated dressing to prevent vascular and epidural catheter colonization and infection: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58:281-7
492. Rickard C, Ray-Barruel G, Systematic Review of Infection Control Literature Relating to Intravascular Devices. 2009, Griffith University. p. 1-206.
493. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2012; 120: 179–184
494. Hill RL, et al. Mupirocin for the reduction of colonization of internal jugular cannulae—a randomized controlled trial. *J Hosp Infect* 1990;15:311-21
495. Johnson DW, et al. A randomized controlled trial of topical exit site mupirocin application in patients with tunnelled, cuffed haemodialysis catheters. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17(10):1802–1807

496. Tacconelli E, et al. Mupirocin prophylaxis to prevent *Staphylococcus aureus* infection in patients undergoing dialysis: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1629–1638
497. Johnson DW, et al. Randomized, controlled trial of topical exit-site application of honey (Medihoney) versus mupirocin for the prevention of catheter-associated infections in hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2005; 16: 1456-62
498. Bernardini J, Bender F, Florio T, Sloand J, Palmmontalbano L, Fried L, Piraino B. Randomized, double-blind trial of antibiotic exit site cream for prevention of exit site infection in peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Feb; 16(2):539-45.
499. James MT, et al. Meta-analysis: Antibiotics for prophylaxis against hemodialysis catheter related infections. *Ann Intern Med* 2008; 148:596-605
500. Rabindranath KS, et al. Systematic review of antimicrobials for the prevention of haemodialysis catheter-related infections. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2009; 24: 3763-74.
501. Battistella M, et al. Long-term follow-up of the Hemodialysis Infection Prevention with Polysporin Ointment (HIPPO) Study: a quality improvement report. *Am J Kidney Dis*. 2011 Mar; 57(3):432-41.
502. Gray RJ, et al. Percutaneous fibrin sheath stripping versus transcatheter urokinase infusion for malfunctioning well-positioned tunneled central venous dialysis catheters: a prospective, randomized trial. *J Vasc Interv Radiol*. 2000 Oct; 11(9):1121-9.
503. Merport M, et al. Fibrin sheath stripping versus catheter exchange for the treatment of failed tunneled hemodialysis catheters: randomized clinical trial. *J Vasc Interv Radiol* 2000; 11: 1115–1120
504. Clase CM, et al. Thrombolysis for restoration of patency to haemodialysis central venous catheters: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis* 2001; 11: 127–136
505. Mokrzycki MH, et al. A randomized trial of minidose warfarin for the prevention of late malfunction in tunneled, cuffed hemodialysis catheters. *Kidney Int* 2001; 59: 1935–1942
506. Little MA, et al. A longitudinal study of the repeated use of alteplase as therapy for tunneled hemodialysis catheter dysfunction. *Am J Kidney Dis*. 2002 Jan;39(1):86-91.
507. Hemmelgarn BR, et al. Prevention of Dialysis Catheter Lumen Occlusion with rt-PA versus Heparin Study Group: Prevention of dialysis catheter malfunction with recombinant tissue plasminogen activator. *N Engl J Me* 364: 303–312, 2011
508. Tumlin J et al. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of tenecteplase for improvement of hemodialysis catheter function: TROPICS 3. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Apr; 5(4):631-6.
509. Yaseen O, et al. Comparison of alteplase (tissue plasminogen activator) high-dose vs. low-dose protocol in restoring hemodialysis catheter function: The ALTEDOSE study. *Hemodial. Int*. 2013; 17: 434–40.
510. Cook D, et al. Central venous catheter replacement strategies: a systematic review of the literature. *Crit Care Med* 1997; 25(8):1417–1424.
511. Gillies D, et al. Optimal timing for intravenous administration set replacement. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005; Oct 19; (4)
512. Saleh HM, et al. Prospective, randomized study of tunneled cuffed hemodialysis catheter removal and delayed insertion, versus guidewire exchange to treat catheter related blood stream infection. Interim results of first 100 cases. *Life Sci J* 2017; 14:45-9.
513. Saleh HM, et al. Prospective, randomized study of long-term hemodialysis catheter removal versus guidewire exchange to treat catheter-related bloodstream infection. *J Vasc Surg*. 2017; 66(5):1427-1431. s1421.

514. Allon M. Dialysis catheter-related bacteremia: treatment and prophylaxis. *Am J Kidney Dis* 2004; 44(5):779-91
515. Maki DG, et al. The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: a systematic review of 200 published prospective studies. *Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic*. 2006; 81(9):1159–1171.
516. Garnacho-Montero J, et al. Risk factors and prognosis of catheter-related bloodstream infection in critically ill patients: a multicenter study. *Intensive Care Med*. 2008; 34:2185-2193.
517. Lemaire X, et al. Analysis of risk factors for catheter-related bacteremia in 2000 permanent dual catheters for hemodialysis. *Blood Purif* 2009; 28: 21–28
518. Rosenthal VD. Central Line-Associated Bloodstream Infections in Limited-Resource Countries: A Review of the Literature. *Clin Infect Dis*. 2009; 49:1899–907.
519. Tomlinson D, et al. Defining bloodstream infections related to central venous catheters in patients with cancer: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2011;53(7):697–710
520. Aslam S, et al. Systematic review and metaanalysis on management of hemodialysis catheter-related bacteremia. *J Am Soc Nephrol: JASN*. 2014; 25(12):2927-2941
521. Almasri J, et al. Outcomes of vascular access for hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *J Vasc Surg*. 2016; 64(1):236-243
522. Boyd A, et al. Sampling for international normalized ratios in patients on hemodialysis with central venous catheters. *Nephrol Nurs J*. 2006 Jul-Aug; 33(4):408-11.
523. Eyer S, et al. Catheter-related sepsis: prospective, randomized study of three methods of long-term catheter maintenance. *Crit Care Med*. 1990 Oct;18(10):1073-9.
524. Cobb DK, et al. A controlled trial of scheduled replacement of central venous and pulmonary-artery catheters. *N Engl J Med*. 1992 Oct 8; 327(15):1062-8.
525. Money S, et al. Comparison of surgical by-pass, percutaneous balloon dilatation (PTA) and PTA with stent placement in the treatment of venous occlusion in the dialysis patient. One year follow up. *Int Angiol* 1995; 14: 176
526. Bhatia DS, et al. Comparison of surgical bypass and percutaneous balloon dilatation with primary stent placement in the treatment of central venous obstruction in the dialysis patient: one-year follow-up. *Ann Vasc Surg* 1996; 10: 452–455
527. Oderich GS, et al. Stent placement for treatment of central and peripheral venous obstruction: a long-term multi-institutional experience. *J Vasc Surg* 2000; 32: 760–769
528. Mickley V. Stent or bypass? Treatment results in benign central venous obstruction. *Zentralbl Chir* 2001; 126: 445–449
529. Dammers R, et al. Central vein obstruction in hemodialysis patients: results of radiological and surgical intervention. *Eur J Vasc Endovasc* 2003; 26: 317–321
530. Sprouse II, LR, et al. Percutaneous treatment of symptomatic central venous stenosis. *J Vasc Surg* 2004; 39: 578–582
531. Mickley V. Central vein obstruction in vascular access. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 32:439-44
532. Labropoulos N, et al. Criteria for defining significant central vein stenosis with duplex ultrasound. *J Vasc Surg* 2007; 46:101-7
533. Kavallieratos N, et al. Axillary to saphenous vein bypass for treatment of central venous obstruction in patients receiving dialysis. *J Vasc Surg* 2004; 40: 640–643
534. Maya ID, et al. Treatment of refractory central vein stenosis in hemodialysis patients with stents. *Semin Dial* 2007; 20:78-82
535. Kim YC, et al. Percutaneous treatment of central venous stenosis in hemodialysis patients: long-term outcomes. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2009; 32:271-8 (19194745).

536. Kundu S. Review of central venous disease in hemodialysis patients. *J Vasc Intervent Radiol JVIR* 2010; 21:963-8.
537. Anaya-Ayala JE, et al. Efficacy of covered stent placement for central venous occlusive disease in hemodialysis patients. *J Vasc Surg* 2011; 54:754-9.
538. Kundu S, et al. Use of PTFE stent grafts for hemodialysis-related central venous occlusions: intermediate-term results. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011; 34:949-57
539. Quaretti P, et al. Stent grafts provided superior primary patency for central venous stenosis treatment in comparison with angioplasty and bare metal stent: a retrospective single center study on 70 hemodialysis patients. *Vasc Endovasc Surg* 2016; 50:221-30.
540. Ronald J, et al. Treatment of central venous in-stent restenosis with repeat stent deployment in hemodialysis patients. *J Vasc Access* 2017; 18:214-9
541. Tattersall JI, Dekker F, Heimbürger O. When to start dialysis: updated guidance following publication of the Initiating Dialysis Early and Late (IDEAL) study. *Nephrol Dial Transplant*, 2011; 26: 2082–2086
542. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150: 604–612
543. Korevaar JC1, Jansen MA, Dekker FW, Jager KJ, Boeschoten EW, Krediet RT, Bossuyt PM; Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis Study Group. When to initiate dialysis: effect of proposed US guidelines on survival. *Lancet*. 2001; 358:1046-1050
544. Shinzato T, Nakai S, Akiba T et al . Survival in long-term haemodialysis patients: results from the annual survey of the Japanese Society for Dialysis Therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 884–888
545. Tentori F, Zhang J, Li Y, Karaboyas A et al. Longer dialysis session length is associated with better intermediate outcomes and survival among patients on in-center three times per week hemodialysis: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27(11):4180–8 
546. Ravani P. et al Associations between hemodialysis access type and clinical outcomes: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 465-473
547. Locatelli F, Martin-Malo A, Hannedouche T, et al. Effect of membrane permeability on survival of hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(3):645-654
548. Palmer SC, Rabindranath KS, Craig JC et al. High-flux versus low-flux membranes for end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Sep 12; (9): CD005016
549. Canaud B. Hemodiafiltration. *Handbook of dialysis*. Fifth ed. Daugirdas J.T., Blake P.G., Ing T.S. (ed).
550. Canaud B, Köhler K, Sichart JM, Möller S. Global prevalent use, trends and practices in haemodiafiltration *Nephrol Dial Transplant* (2019) 1–10
551. Tattersall JE, Ward RA; EUDIAL group. Online haemodiafiltration: definition, dose quantification and safety revisited. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 542-550.
552. Kokubo K, Kurihara Y, Kobayashi K at al. Evaluation of the biocompatibility of Dialysis Membranes. *Blood Purif*. 2015;40(4):293-7.
553. Wilson B, Harwood L, Reaching Consensus on Outcomes for Successful Cannulation of an Arteriovenous Fistula: Patient and Healthcare Provider Perspectives. *Nephrol Nurs J*. 2018;45:327-336.
554. Fischer KG. Essentials of anticoagulation in hemodialysis. *Hemodial Int* 2007;11:178-189
555. Davenport A. Optimization of heparin anticoagulation for hemodialysis. *Hemodial Int* 2011;15 (suppl 1): 43-48

556. Glorieux G, Neirynek N, Vanholder R. Dialysis water and fluid purity: more than endotoxin. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Nov;27(11):4010-21
557. Flythe JE, Kshirsagar AV, Falk RJ, Brunelli SM. Associations of Posthemodialysis Weights above and below Target Weight with All-Cause and Cardiovascular Mortality. *CJASN* May. 2015; 10:808–816.
558. Sands JJ, Usvyat LA, Sullivan T, et al. Intradialytic hypotension: frequency, sources of variation and correlation with clinical outcome. *Hemodial Int*. 2014; 18: 415.
559. Kraemer M, Rode C, Wizemann V. Detection limit of methods to assess fluid status changes in dialysis patients. *Kidney Int* 2006; 69:, 1609–1620
560. Piccoli A. Identification of operational clues to dry weight prescription in hemodialysis using bioimpedance vector analysis. The Italian Hemodialysis-Bioelectrical Impedance Analysis (HD-BIA) Study Group. *Kidney Int* 1998; 53: 1036–1043
561. Dialysate for hemodialysis ANSI/AAMI RD52:2004
562. Tattersall JI, Dekker F, Heimbürger O. When to start dialysis: updated guidance following publication of the Initiating Dialysis Early and Late (IDEAL) study. *Nephrol Dial Transplant*, 2011; 26: 2082–2086
563. Trinh E, Chan CT, Perl J. Dialysis modality and survival: done to death. *Semin Dial*. 2018;31(4):315-324
564. Chaudhary K, Sangha H, Khanna R. Peritoneal dialysis first: rationale. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(2):447-456.
565. Konings CJ, Kooman JP, Schonck M, et al. Fluid status, blood pressure, and cardiovascular abnormalities in patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*. 2002;22:477–487.
566. Paniagua R, Ventura MD, Avila-Diaz M, et al. NT-proBNP, fluid volume overload and dialysis modality are independent predictors of mortality in ESRD patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:551–557
567. Mehrotra R. Long-term outcomes in automated peritoneal dialysis: similar or better than in continuous ambulatory peritoneal dialysis? *Perit Dial Int*. 2009;29:S111–S114.
568. Michels WM, Verduijn M, Boeschoten EW, et al. NECOSAD Study Group. Similar survival on automated peritoneal dialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis in a large prospective cohort. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:943–949.
569. Badve SV, Hawley CM, McDonald SP, et al. Automated and continuous ambulatory peritoneal dialysis have similar outcomes. *Kidney Int*. 2008;73:480–488
570. S J. Davies, G.Wodrow, K. Donovan, J. Plum, P. Williams, A. C. Johansson, Hans-H. Bosselmann, O. Heimbürger, O. Simonsen, A. Davenport, A. Tranaeus, Jose C. D. Filho. Icodextrin Improves the Fluid Status of Peritoneal Dialysis Patients: Results of a Double-Blind Randomized Controlled Trial. *J Am Soc Nephrol* 14: 2338–2344, 2003
571. Philip K.T. Li, Bruce F. Culleton, Amaury Ariza, Jun-Young Do, David W. Johnson, Mauricio Sanabria, Ty R. Shockley, Ken Story, Andrey Vatazin, Mauro Verrelli, Alex W. Yu,†† and Joanne M. Bargman, on behalf of the IMPENDIA and EDEN Study Groups. Randomized, Controlled Trial of Glucose-Sparing Peritoneal Dialysis in Diabetic Patients. *J Am Soc Nephrol* 24: 2013. doi: 10.1681/ASN.2012100987
572. Htay H, Johnson DW, Wiggins KJ, Badve SV, Craig JC, Strippoli GF, Cho Y. Biocompatible dialysis fluids for peritoneal dialysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Oct 26;10:CD007554
573. Lye WC, Lee EJ, Tan CC. Prophylactic antibiotics in the insertion of Tenckhoff catheters. *Scand J Urol Nephrol* 1992; 26:177–80

574. Bennet-Jones DN, Martin JB, Barratt AJ, Duffy TJ, Naish PF, Aber GM. Prophylactic gentamicin in the prevention of early exit-site infections and peritonitis in CAPD. *Adv Perit Dial* 1988; 4:147–50
575. Paniagua R, Amato D, Vonesh E, et al. Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(5):1307–1320
576. Lo WK, Ho YW, Li CS, et al. Effect of Kt/V on survival and clinical outcome in CAPD patients in a randomized prospective study. *Kidney Int*. 2003;64(2):649–656.
577. Piraino B, Bernardini J, Brown E, Figueiredo A, Johnson DW, Lye WC, Price V, Ramalakshmi S, Szeto CC Review ISPD position statement on reducing the risks of peritoneal dialysis-related infections. *Perit Dial Int*. 2011 Nov-Dec; 31(6):614-30
578. Daly CD, Campbell MK, MacLeod AM, Cody DJ, Vale LD, Grant AM, Donaldson C, Wallace SA, Lawrence PD, Khan IH. Do the Y-set and double-bag systems reduce the incidence of CAPD peritonitis? A systematic review of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant*. 2001 Feb;16(2):341-7.
579. Bernardini J, Piraino B, Holley J, Johnston JR, Lutes R. A randomized trial of *Staphylococcus Aureus* prophylaxis in peritoneal dialysis patients: mupirocin calcium ointment 2% applied to the exit site versus cyclic oral rifampin. *Am J Kidney Dis*. 1996;27(5):695–700. doi: 10.1016/S0272-6386(96)90105-5
580. Xu G<sup>1</sup>, Tu W, Xu C Mupirocin for preventing exit-site infection and peritonitis in patients undergoing peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Feb;25(2):587-92.
581. Li PK, Szeto CC, Piraino B, Bernardini J, Figueiredo AE, Gupta A, Johnson DW, Kuijper EJ, Lye WC, Salzer W, Schaefer F, Struijk DG, Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2010 update. International Society for Peritoneal Dialysis. *Perit Dial Int*. 2010 Jul-Aug; 30(4):393-423.
582. Barretti P, Doles JV, Pinotti DG, El Dib R. Efficacy of antibiotic therapy for peritoneal dialysis-associated peritonitis: a proportional meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2014 Aug 18;14:445. doi: 10.1186/1471-2334-14-445.
583. Choi P, Nemati E, Banerjee A, Preston E, Levy J, Brown E. Peritoneal dialysis catheter removal for acute peritonitis: a retrospective analysis of factors associated with catheter removal and prolonged postoperative hospitalization. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:103–11
584. Burke M, Hawley CM, Badve SV, McDonald SP, Brown FG, Boudville N, et al. Relapsing and recurrent peritoneal dialysis-associated peritonitis: a multicenter registry study. *Am J Kidney Dis* 2011; 58:429–36.
585. Miles R, Hawley CM, McDonald SP, Brown FG, Rosman JB, Wiggins KJ, et al. Predictors and outcomes of fungal peritonitis in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 2009; 76:622–8
586. Nadeau-Fredette AC, Bargman JM. Characteristics and outcomes of fungal peritonitis in a modern North American cohort. *Perit Dial Int* 2015; 35:78–84.
587. Basturk T, Koc Y, Unsal A, Ahbap E, Sakaci T, Yildiz I, et al. Fungal peritonitis in peritoneal dialysis: a 10-year retrospective analysis in a single center. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16:1696–1700
588. Heiwe S, Jacobson SH. Exercise training for adults with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;10:CD003236. doi: 10.1002/14651858.CD003236.pub2 74
589. Smart N, Steele M. Exercise training in haemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Nephrology (Carlton)*. 2011 Sep;16(7):626-32. doi: 10.1111/j.1440-1797.2011.01471.x

590. Bronas UG: Cochrane review: In adults with chronic kidney disease regular exercise improves physical fitness, walking capacity, heart rate and blood pressure and some nutritional parameters. *Evid Based Nurs* 2012;15:95-96.
591. Heiwe S, Jacobson SH: Exercise training for adults with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;5:CD003236.
592. Greenwood SA, Lindup H, Taylor K, Koufaki P, Rush R, Macdougall IC, Mercer TH: Evaluation of a pragmatic exercise rehabilitation programme in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:III126-134.
593. Tentori F, Elder SJ, Thumma J, Pisoni RL, Bommer J, Fissell RB, Fukuhara S, Jadoul M, Keen ML, Saran R, Ramirez SP, Robinson BM: Physical exercise among participants in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): correlates and associated outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3050-3062.
594. Kurella Tamura M, Covinsky K, Chertow G, Yaffe K, Landefeld C, McCulloch C: Functional status of elderly adults before and after initiation of dialysis. *N Engl J Med* 2009;361:1539-1547.
595. McIntyre CW, Selby NM, Sigrist M, Pearce LE, Mercer TH, Naish PF: Patients receiving maintenance dialysis have more severe functionally significant skeletal muscle wasting than patients with dialysis-independent chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2210-2216.
596. Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, Duncan PW, Judge JO, King AC, Macera CA, Castaneda-Sceppa C: American College of Sports Medicine; American Heart Association. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation* 2007;116:1094-1105
597. Kosmadakis GC, Bevington A, Smith AC, Clapp EL, Viana JL, Bishop NC, Feehally J: Physical exercise in patients with severe kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2010;115:c7-c16.
598. Intiso D, Di Rienzo F, Russo M, Paziienza L, Tolfa M, Iarossi A, Maruzzi G: Rehabilitation strategy in the elderly. *J Nephrol* 2012;25:S90-95.
599. Bowling CB, Muntner P, Sawyer P, Sanders PW, Kutner N, Kennedy R, Allman RM: Community Mobility Among Older Adults With Reduced Kidney Function: A Study of Life-Space. *Am J Kidney Dis* 2014;63:429-436.
600. Chin A, Paw MJ, van Uffelen JG, Riphagen I, van Mechelen W: The functional effects of physical exercise training in frail older people: a systematic review. *Sports Med* 2008;38:781-793.
601. Sugawara J, Miyachi M, Moreau KL, Dinunno FA, DeSouza CA, Tanaka H: Age-related reductions in appendicular skeletal muscle mass: association with habitual aerobic exercise status. *Clin Physiol Funct Imaging* 2002;22:169-172.
602. Intiso D, Di Rienzo F, Russo M, Paziienza L, Tolfa M, Iarossi A, Maruzzi G: Rehabilitation strategy in the elderly. *J Nephrol* 2012;25:S90-95.
603. Pavasini R, Guralnik J, Brown JC et al. Short Physical Performance Battery and all-cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2016;14(1):215. doi: 10.1186/s12916-016-0763-7
604. Martens RJH, van der Berg JD, Stehouwer CDA et al. Amount and pattern of physical activity and sedentary behavior are associated with kidney function and kidney damage: The Maastricht Study. *PLoS One* 2018;13(4):e0195306. doi: 10.1371/journal.pone.0195306
605. Parsons TJ, Sartini C, Ash S et al. Objectively measured physical activity and kidney function in older men; a cross-sectional population-based study. *Age Ageing* 2017;46(6):1010-1014. doi: 10.1093/ageing/afx091

606. Bach KE, Kelly JT, Palmer SC et al. Healthy Dietary Patterns and Incidence of CKD: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14(10):1441-1449. doi: 10.2215/CJN.00530119
607. Ruospo M, Saglimbene VM, Palmer SC et al. Glucose targets for preventing diabetic kidney disease and its progression. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;6:CD010137. doi: 10.1002/14651858.CD010137.pub2
608. Persson F, Lindhardt M, Rossing P, Parving HH. Prevention of microalbuminuria using early intervention with renin-angiotensin system inhibitors in patients with type 2 diabetes: A systematic review. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2016;17(3). pii: 1470320316652047. doi: 10.1177/1470320316652047
609. Smart NA, Titus TT. Outcomes of early versus late nephrology referral in chronic kidney disease: a systematic review. *Am J Med* 2011;124(11):1073-80.e2. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.04.026
610. Smart NA, Dieberg G, Ladhani M, Titus T. Early referral to specialist nephrology services for preventing the progression to end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(6):CD007333. doi: 10.1002/14651858.CD007333.pub2.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру  
клинических рекомендаций

1. Бобкова И.Н. – д.м.н., профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ИКМ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва.
2. Ватазин А.В. (сопредседатель рабочей группы) – д.м.н., проф., руководитель хирургического отделения трансплантации почки, зав. кафедрой трансплантологии, нефрологии и искусственных органов, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского», Москва. Главный внештатный нефролог ЦФО. Президент Ассоциации нефрологов, Заслуженный врач РФ, Заслуженный деятель науки РФ.
3. Ветчинникова О.Н. – д.м.н., старший научный сотрудник хирургического отделения трансплантации почки, проф. кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов факультета усовершенствования врачей, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва.
4. Волгина Г.В. – д.м.н., проф., профессор кафедры нефрологии ФДПО ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава РФ, Москва.
5. Горелова Е.А. – к.м.н, врач-нефролог, Городская инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург.
6. Гуревич К.Я. – д.м.н., профессор, медицинский директор ФМС в Российской Федерации
7. Добронравов В.А. (сопредседатель рабочей группы) – д.м.н., проф., зам. директора научно-исследовательского института нефрологии по научной работе, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университета им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург. Главный внештатный нефролог СЗФО. Член Правления Ассоциации нефрологов.
8. Ермоленко В.М. – д.м.н., проф., зав. кафедрой нефрологии и гемодиализа, Российская медицинская академия последиplomного образования Минздрава России, Москва.

9. Земченков А.Ю. – к.м.н., зав. отделением диализа Городской Мариинской больницы, доцент кафедры внутренних болезней и нефрологии Северо-западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, доцент кафедры нефрологии и диализа Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург. Главный внештатный нефролог г. Санкт-Петербурга.
10. Ильин А.П. – д.м.н., Главный врач ФМС в Российской Федерации
11. Карунная А.В. (секретарь рабочей группы) – врач-нефролог, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург. Член Ассоциации нефрологов.
12. Каюков И.Г. – д.м.н., проф., зав. лабораторией клинической физиологии почек научно-исследовательского института нефрологии, профессор кафедры нефрологии и диализа, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург. Член Ассоциации нефрологов.
13. Кучер А.Г. – д.м.н., проф., зам. директора научно-клинического исследовательского центра, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург. Член Ассоциации нефрологов.
14. Михайлова О.Н. – к.м.н., доцент, кафедра нефрологии и гемодиализа, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва.
15. Смирнов А.В. (сопредседатель рабочей группы) – д.м.н., проф., директор научно-клинического исследовательского центра, директор научно-исследовательского института нефрологии, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург. Член Правления Ассоциации нефрологов.
16. Строков А.Г. – д.м.н., зав.отделением гемодиализа ФГБУ НМИЦ ТИО им. академика В.И.Шумакова
17. Чернышева Н.Н. – к.м.н., врач-нефролог, Городская инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург.

18. Шило В.Ю. – к.м.н., доцент кафедры нефрологии, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, председатель наблюдательного совета Ассоциации медицинских организаций нефрологии и диализа (АМОНД), медицинский директор сети диализных клиник Б. Браун Авитум в РФ, Москва.

19. Шутов Е.В. – д.м.н., проф., профессор кафедры нефрологии и гемодиализа, Российская медицинская академия последипломного образования, Москва.

Конфликт интересов:

У трех членов рабочей группы (Гуревич К.Я., Ильин А.П., Шило В.Ю.) присутствовал потенциальный конфликт интересов, поскольку они работают в медицинских организациях частной формы собственности. У остальных членов рабочей группы при разработке настоящих клинических рекомендаций не возникло конфликта интересов, а именно персональной заинтересованности в получении лично либо через представителя компании материальной выгоды или иного преимущества, которое повлияло бы или могло повлиять на надлежащее исполнение ими профессиональных обязанностей.

## 2. Методология разработки клинических рекомендаций

В качестве основы для разработки клинических рекомендаций по ХБП 2019 были использованы рекомендации «Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению» 2011 г., а также международные рекомендации по проблеме. Процесс подготовки рекомендаций состоял из следующих этапов: выбор руководителей, членов рабочей группы и секретариата; определение наиболее важных клинических областей, которые должны покрывать рекомендации; определение частных вопросов для исследования и формулировки рекомендаций; разработки приемов поиска доказательной базы; формирования окончательного перечня рекомендаций и его структуры. Указания, представленные в настоящих рекомендациях, основаны на анализе, опубликованных до ноября 2019 г. включительно исследований по нефрологии, их систематических обзоров и метаанализов, выполненного членами группы. Тем не менее, рабочая группа сочла необходимым оставить ряд рекомендаций, формально имеющих низкий уровень доказательности или основанных на экспертной оценке и многолетнем опыте ведения пациентов соответствующего профиля, поскольку эти рекомендации могут иметь существенное значение для практической работы.

Для оценки качества и силы рекомендации использовали уровни достоверности доказательств и убедительности рекомендаций (табл. 1-3).

### **Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:**

1. Врач-нефролог.
2. Врач-терапевт.
3. Врач-терапевт участковый.
4. Врач общей практики (семейный врач).
5. Врач-эндокринолог.
6. Врач-кардиолог.
7. Врач-хирург, сосудистый хирург

**Таблица 1.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с

	применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

**Таблица 2.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

<b>УДД</b>	<b>Расшифровка</b>
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

**Таблица 3.** Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

<b>УУР</b>	<b>Расшифровка</b>
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

#### **Порядок обновления клинических рекомендаций.**

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

1. Схемы дозирования нефракционированного гепарина в ходе процедуры гемодиализа

Стандартная доза	Исходная: 50 МЕ/кг Поддерживающая: 500-1500 МЕ/час, остановить за 30-60 минут до окончания	Целевое активированное время свертываемости (АВС) – 180% от исходного уровня. При повышенной кровоточивости или признаках тромбоза изменить дозу на 500 МЕ/час
Низкая доза	Исходная: 10-25 МЕ/кг Поддерживающая: 250-1000 МЕ/час, остановить за 30-60 минут до окончания	Целевое АВС – 140-150% от исходного уровня. При повышенной кровоточивости исключить нагрузочную дозу При персистирующей кровоточивости или тромбообразовании изменить дозу инфузии соответственно на 250 МЕ/час

2. Схемы применения препаратов фракционированного гепарина

Далтепарин	Низкий риск кровотечения	85 анти-Ха-МЕ/кг как болюс (ГД до 5 час) или исходный болюс 30-35 МЕ/кг, поддерживающая доза 10-15 МЕ/кг/час (целевой анти-Ха $\geq$ 0.5 МЕ/мл)
	Высокий риск кровотечения	исходный болюс 5 - 10 МЕ/кг, поддерживающая доза 4-5 МЕ/кг/час (целевой анти-Ха 0.2-0.3; макс. – 0.4 МЕ/мл)
Эноксапарин	Низкий риск кровотечения	100 анти-Ха-МЕ/кг как болюс, при образовании сгустков повторить 50-100 анти-Ха-МЕ/кг
	Высокий риск кровотечения	50 анти-Ха-МЕ/кг при использовании двухпросветного катетера, 75 анти-Ха-МЕ/кг при использовании однопросветного катетера
Надропарин	Обычный риск кровотечения	ГД до 4 час. Болюсно: при весе больного < 50 кг 2850 анти-Ха-МЕ, 50-69 кг – 3800 анти-Ха-МЕ, > 70 кг – 5700 анти-Ха-МЕ
Тинзапарин		4500 анти-Ха-МЕ болюсно в артериальную линию, на следующем ГД: увеличить на 500 МЕ при видимых сгустках, уменьшить на 500 МЕ при длительном кровотечении из фистулы

3. ГОСТ Р 52556-2006. Государственный стандарт. Вода для гемодиализа.

<http://docs.cntd.ru/document/gost-r-52556-2006>

4. Требования к бактериологической чистоте диализирующей жидкости и сверхчистой диализирующей жидкости

Параметр	Диализирующая жидкость *	Сверхчистая диализирующая жидкость **
Число колонии-формирующих единиц/мл	менее 100	менее 0,1
Концентрация бактериального эндотоксина ЭЕ/мл	менее 0,25	менее 0,03

Примечание. \* – Российский и международный стандарты; \*\* – международный стандарт.

5. Показания и противопоказания для выбора перитонеального диализа у пациентов с ХБП С5

<b>Показания для выбора метода ПД</b>
Пациенты молодого возраста - кандидаты на трансплантацию почки
Осознанный выбор больного и предпочтение проведения диализной терапии в домашних условиях
Стремление как можно дольше сохранить остаточную функцию почек
Заболевания и состояния, которые могут влиять на возможность перемещения больных и транспортировки их в диализный центр или удаленность места жительства от диализного центра
Объективизированное отсутствие возможности создания безопасного сосудистого доступа для гемодиализа
Тяжелые, не корригируемые доступными методами, синдиализные (возникающие во время сеанса ГДГДФ) сердечно-сосудистые осложнения, которые могут повлиять на переносимость процедуры ГДГДФ (в частности, гемодинамически значимые нарушения ритма сердца, не обусловленные электролитным дисбалансом, тяжелая интрадиализная гипотензия)
Высокий риск декомпенсации хронической сердечной недостаточности после формирования АВФ
<b>Абсолютные противопоказания</b>
Информированный отказ пациента от лечения ПД
Активные воспалительные заболевания органов брюшной полости
Выраженная ишемическая болезнь кишечника
Распространенные злокачественные онкологические заболевания брюшной полости
Спаечная болезнь или выраженный спаечный процесс в брюшной полости (большой хирургический анамнез)
Врожденные (аномалии развития) или приобретенные анатомические дефекты передней брюшной стенки и/или брюшной полости и диафрагмы
Тяжелые хронические обструктивные легочные заболевания (III или IV стадия ХОБЛ по GOLD 2017)
<b>Относительные противопоказания</b>
Крайне низкая ОФП (СКФ < 3-5 мл/мин), особенно при наличии олигоанурии и/или выраженной уремической интоксикации

Большая поверхность тела (более 2 м <sup>2</sup> , особенно при низкой ОФП) или выраженное ожирение
Поликистоз почек (при чрезмерно больших размерах почек)
Наличие энтеростом и/или уростом.
Выраженная белково-энергетическая недостаточность
Отсутствие достаточного интеллекта и мотивации
Алкоголизм, наркомания, тяжелые психические расстройства и деменция
Выраженное нарушение моторики ЖКТ при сахарном диабете
Выраженные нарушения двигательной активности рук (при отсутствии помощника)
Хронический панкреатит с частыми обострениями
Дивертикулит в анамнезе
Массивная цитостатическая и/или глюкокортикоидная терапия
Тяжелые социальные или санитарно-гигиенические условия жизни
Резкое снижение зрения (при отсутствии помощника)
Множественные повторные грыжи передней брюшной стенки

6. Расходные материалы, растворы и аппаратура для проведения перитонеального диализа

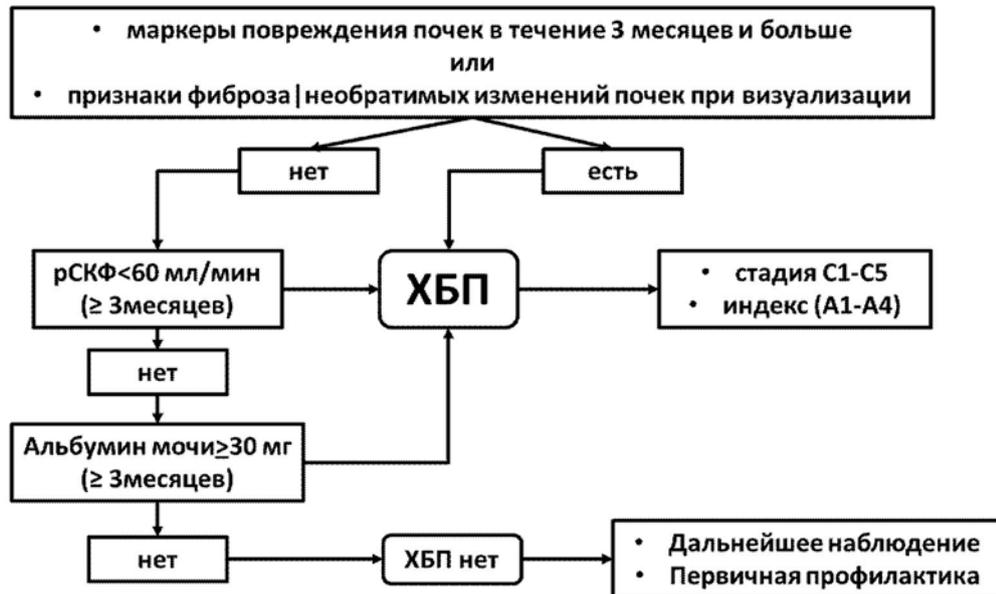
<p><b>Катетеры для хронического ПД</b> предназначены для длительного использования. Существуют различные модификации перитонеальных катетеров (прямые, с завитком, изогнутые в виде «лебединой шеи» и т.д.). Для длительного ПД чаще используются т.н. «двухманжеточные» ПД-катетеры (одна манжета - для фиксации катетера к брюшине и апоневрозу, вторая - для фиксации в подкожном тоннеле). Убедительных данных о преимуществах какого-либо типа ПД-катетера до настоящего времени не получено. Считается, что несколько более безопасны (с точки зрения развития тоннельной инфекции) двухманжеточные ПД-катетеры. Стандарт внутреннего и внешнего диаметра катетеров - единый и совместим с соединительными системами любого производителя.</p>
<p><b>Соединительные системы:</b> адаптеры ПД-катетера (металлические или пластиковые), соединительные переходные трубки, удлинители ПД-катетера (в соответствии с инструкцией производителя, как правило 1 раз в 6-12 месяцев требуют замены) предназначены для соединения магистралей пластикового контейнера с диализным раствором (ДР) с перитонеальным катетером. Для АПД используются специальные одноразовые системы подающих магистралей - пластиковых трубок, присоединяемых к контейнерам с ДР (дизайн и конструкция зависят от производителя циклера), удлинительные магистрали и дренажные наборы. При проведении ПАПД предпочтительным является использование двух контейнерных неразъединяемых систем, которые состоят из пластикового контейнера с ДР и дренажного контейнера, соединенных между собой Y-образной магистралью с</p>

системой для переключения потока ДР (введение-дренирование из брюшной полости).

**Растворы для перитонеального диализа** выпускаются в прозрачных полимерных пакетах. Для взрослых пациентов в России доступны растворы объемом в 2,0 - 2,5 л для ПАПД и 5,0 л для АПД. Состав раствора для ПД включает: стерильную воду, электролиты (натрий, магний, кальций, хлор), буфер (лактат или бикарбонат), осмотический агент (мономер или полимер глюкозы, аминокислоты). Концентрации электролитов в растворах у разных производителей мало различаются. В настоящее время существуют три стандартных состава раствора для ПД, отличающиеся по содержанию осмотически активного вещества: 1,36, 2,27 и 3,86% глюкозы. У некоторых производителей на маркировке промышленных растворов в качестве осмотического агента обозначается декстроза в концентрации 1,5, 2,5, и 4,25%. Растворы для ПД перед введением в брюшную полость, целесообразно подогревать до температуры 36,5 – 37,0 С. Категорически запрещено применять для нагревания ДР микроволновые печи, погружение контейнеров с растворами в воду, масляные радиаторы и т.п. При отсутствии нагревателя рекомендуется введение в брюшную полость растворов комнатной температуры.

## Приложение Б. Алгоритмы действий врача

### 1. Алгоритм первичной диагностики хронической болезни почек



## В. Информация для пациента

### 1. Степень ограничения минеральных веществ в рационе в зависимости от стадии ХБП

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

### 2. Содержание нутриентов в пищевых продуктах

Продукт (100г)	Белок, г	Фосфор, мг	Соотношение фосфор/белок	Калий, мг	Натрий, мг
<b>Молочные продукты</b>					
Соевое молоко	3,2	47	14,7	191	3
Коровье молоко 2%	3,2	85	26,6	166	46
Обезжиренное молоко	3,3	88	26,7	174	45
Цельное молоко	3,06	92	30	157	48
Козье молоко	3,4	103	30	185	45
Низкокалорийный мягкий сыр	14,2	150	10,6	190	480
Зернистый творог	12,3	150	12,2	88	230
Зрелый сыр	35,8	470	13,1	82	620
Сыр бри	17,2	303	17,6	119	593
Чеддер	26	470	18	100	700
Моцарелла	19,5	428	22	67	373
Эдам	20,7	462	22,3	-	-
Обезжиренный натуральный йогурт	4,3	109	25,3	187	57
Обезжиренный сладкий	4,5	123	27,3	191	66

йогурт					
Йогурт с фруктами	2,7	75	27,8	117	39
18% сливки	2,5	65	25,9	130	45
<b>Яйцо</b>					
Яичный белок	10,5	15	1,42	142	160
Яичный желток	16,5	520	31,5	197	50
Яйцо целиком	12,5	200	16	130	140
<b>Ветчина</b>					
Иберийский хамон	43,2	158	3,6	153	1110
Ветчина вареная	19	239	12,6	270	970
<b>Говядина</b>					
Вырезка	20,2	200	9,9	350	60
Телятина	17	200	11,8	350	60
Ливер	21,1	358	17	325	96
<b>Свинина</b>					
Шейка	18	151	8,4	212	63
Вырезка	21	230	11	420	53
Ливер	21,4	350	16,4	330	87
<b>Птица</b>					
Куриные крылышки с кожей	18,3	132	7,2	156	73
Куриные грудки с кожей	23,1	196	8,5	255	65
Грудка индейки с кожей	24,1	210	8,7	333	46
Утка	19,7	200	10,2	280	80
Бедро индейки с кожей	18,9	211	11,2	201	71
<b>Кролик</b>					
Кролик на свободном выгуле	20,7	259	12,5	404	57
<b>Баранина</b>					
Баранина	15,6	170	10,9	320	75
<b>Рыба и морепродукты</b>					
Краб	19,5	160	8,2	270	370
Креветки	22,4	215	9,6	221	305
Треска	18,2	180	9,9	340	68
Скумбрия	15,4	157	10,2	420	39
Килька	17,6	182	10,3	331	116
Тунец	22	230	10,5	400	47
Окунь	18,6	198	10,6	333	47
Морской окунь	19,4	210	10,8	255	80
Кальмар	14	159	11,3	316	137
Хек	12	142	11,9	294	101
Палтус	16,1	190	11,9	290	114
Ставрида	18,7	244	13,1	386	84
Радужная форель	15,7	208	13,2	250	58
Семга	18,4	250	13,6	310	98
Камбала	16,5	260	15,8	230	100
Хек серебристый	11,8	190	16,1	270	100
Мидия	10,8	236	21,9	92	210
Сардина	18,1	475	26	24	100
<b>Колбаса</b>					

Кровяная колбаса	19,5	80	4,1	210	1060
Сырокопченая колбаса	27	270	10	180	1060
Сосиски	12,7	173	13,6	170	900
<b>Зерновые</b>					
Манная крупа	12,6	143	11,3	193	3
Слоеное тесто	4,9	57	11,8	67	340
Пшеничная мука	10	120	12	135	3
Пшеничные шоколадные хлопья	8	100	12,5	400	400
Паста из муки высшего сорта	12,5	167	13,4	236	5
Белый рис	7	100	14,3	110	6
Паста из цельнозерновой муки	13,4	258	19,3	215	8
Мюсли	10,3	289	28	-	-
Корнфлекс + мюсли	6	170	28,3	0	600
Коричневый рис	7,5	303	40,4	223	6
Кукурузный крахмал	0,26	13	50	3	9
<b>Бобовые</b>					
Чечевица	24,8	256	10,3	463	227
Горох	21,6	33	15,3	900	40
Нут	19,3	310	16,1	1000	30
Фасоль пинто	23,6	407	17,3	1406	24
Соевые бобы	35,9	660	18,4	1730	5
Белая фасоль	21,1	426	20,2	1337	15
Лимская фасоль	26,1	590	22,6	1090	11
<b>Хлеб</b>					
Белый хлеб	8,3	90	10,8	120	650
Сдобная булка	7,5	150	19,9	110	550
<b>Орехи</b>					
Грецкий орех	14	304	21,7	690	3
Семечки подсолнуха	27	651	24,1	710	3
Миндаль	19	525	27,4	767	10
Лесной орех	12	333	27,7	636	6
<b>Выпечка</b>					
Слоеное печенье пальмера	5	50	10	76	431
Круассан	7,5	95	12,7	136	492
Печенье Мария	7,1	90	12,7	110	217
Обычная выпечка	7	91	13	78	178
Печенье с шоколадными чипсами	6,2	82	13,2	92	220
Пончик	6,1	81	13,3	102	443
Цельнозерновой крекер	10	133	13,3	200	300
Слойка	5,7	79	13,9	84	294
Круассан с шоколадом	5,6	87	15,5	170	110
Обычное печенье	6,8	124	18,4	170	410
Оладьи	4,6	108	23,5	146	2
Пончик с шоколадом	3,7	107	29	103	441
Печенье мадлен	6,1	231	37,9	88	211

<b>Шоколад</b>					
Темный шоколад с миндалем	8,2	219	26,7	460	106
Молочный шоколад	9,2	261	28,4	465	58
Молочный шоколад с миндалем	8,6	246	28,6	441	106
Белый шоколад	8	230	28,8	350	110
Темный шоколад	4,7	181	38,6	360	12
<b>Соусы</b>					
Низкокалорийный майонез	1	1	1	10	750
Соус Болоньез	8	79	9,9	310	430
Соус Барбекю	1,8	20	11,1	170	810
Кетчуп	3,4	40	11,8	480	910
Концентрированный суп в пакете	11	194	17,7	319	613
Соус Бешамель	4,1	110	26,8	160	400
<b>Напитки</b>					
Лимонад	0,5	11	22	82	2
Игристое вино	0,2	7	35	48	4
Безалкогольное пиво	0,38	20	52,6	40	3
Темное пиво 8-9°	0,6	34	55,8	92	12
Розовое вино	0,1	6	60	75	4
Красное вино	0,23	14	60,9	93	4
Пиво	0,5	55	110	37	4
Белое вино	0,1	15	150	82	2
Тоник	0	0	-	0	2
Коньяк	0	0	-	2	2
Джин	0	0	-	0	2
Сидр	0	3	-	72	7
Ром	0	5	-	2	1
Виски	0	5	-	3	-
Кока-кола лайт	0	12	-	4	7
Кока-кола	0	15	-	1	8
<b>Другие продукты</b>					
Консервированный тунец в масле	26,2	200	7,6	267	347
Лазанья	6,3	93	14,8	159	181
Готовая пицца	8,2	179	21,8	201	520
Консервированные тефтели	6,8	243	35,8	614	929

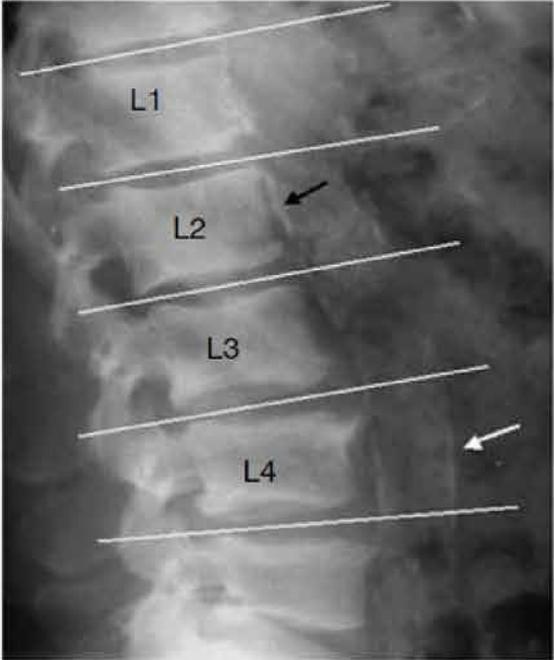
### 3. Фосфор-содержащие пищевые добавки

Индекс	Название	Назначение	Продукты, содержащие ФПД
Е 338	Ортофосфорная кислота	Подкислитель, усилитель вкуса, стабилизатор, секвестрант	Напитки
Е 339	Натрия фосфат	Подкислитель,	Кола, желатин, мягкие сыры,

		эмульгатор, желирующий агент	растворимые порошковые напитки
E340	Калия фосфат	Эмульгатор, стабилизатор	Растворимые порошковые напитки, мягкие сыры, чипсы
E 341	Кальция фосфат	Разрыхлитель, секвестрант	Чипсы, напитки, детское питание, жевательная резинка
E 450	Дифосфаты и пирофосфаты Дикальция фосфат	Восполнение кальция и фосфора, загуститель	В детском питании, порошки для приготовления напитков (растворимый кофе, растворимый сок, молоко и т.д.)
	Динатрия фосфат	Эмульгатор, стабилизатор кислотности, модификатор белка	Зерновые хлопья для завтраков, сыр, конденсированное молоко, питьевые сливки, крахмал, витамины, детское питание
E 451	Тринатрия фосфат	Загуститель, комплексообразов атель, контроль кислотности, стабилизатор цвета	Рыбные полуфабрикаты, мягкие сыры и сыроподобные продукты, изотонические газированные напитки, хлопья для завтраков.
E 452	Полифосфаты	Эмульгатор, усилитель вкуса, формирующий агент, стабилизатор, антиоксидант	Мясные полуфабрикаты, морепродукты, замороженные десерты, мороженное, мягкие сыры, сиропы

Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Шкала оценки кальцификации абдоминального отдела аорты

	Шкала Каурпила (оценка на уровне L1-L4)			
	0 баллов	отсутствие депозитов кальция на уровне позвонка		
	1 балл	единичные кальцификаты, занимающие не более 1/3 длины участка аорты		
	2 балла	кальцификация 1/3-2/3 длины участка аорты		
	3 балла	кальцификация более 2/3 длины участка аорты		
Уровень	Поражение сегмента	Балл за сегмент		Общий балл
		Задняя стенка (0-3)	Передняя стенка (0-3)	
L1	1	1	0	1
L2	1	2	1	3
L3	1	3	2	5
L4	1	3	3	6
<b>ВСЕГО</b>	<b>4</b>	<b>9</b>	<b>6</b>	<b>15</b>
<b>Максимум</b>	<b>4</b>	<b>12</b>	<b>12</b>	<b>24</b>

Примечание. L1 – первый поясничный позвонок, L2 – второй поясничный позвонок, L3 – третий поясничный позвонок, L4 – четвертый поясничный позвонок.