при достаточных терапевтических дозах циклосприна А и FK506. Связь селективных иммуносупрессантов – циклоспорина А, FK506 и Mofetil Mycophenolate (MMF) с оксидом азота, влияющим на апоптоз, лежит в основе необходимости длительного использования иммуносупрессантов для предупреждения отторжения трансплантата (G. Conti et al., Италия). Для детей с трансплантированной почкой предлагается новый селективный иммуносупрессант Simulect (G. Offner et al., Швейцария). Препарат детям назначается в половинной дозе по сравнению со взрослыми. Обсуждается вопрос о целесообразности замены азатиоприна на MMF (M. Chardit et al., Франция) в случаях острого отторжения трансплантата. В ряде случаев это оказывается удачным, но тяжелые желудочно-кишечные осложнения не всегда позволяют проводить такую замену. Для смягчения побочного эффекта рекомендуется уменьшать дозу MMF наполовину от терапевтической. Комплексное исследование специалистов из Германии и США (J. Strehlau et al.) больных с первичным фокально-сегментарным гломерулосклерозом (ФСГС) и вторичным, то есть развившемся после почечной трансплантации ФСГС, показало, что основную роль в появлении этого трудно поддающегося лечению почечного страдания играют нарушения регуляции в системе NFkB/IkBa генетического комплекса. Как подготовка к почечной трансплантации при ХПН у детей практически во всем мире проводится постоянный перитонеальный диализ. Предлагаются методы контроля за состоянием больного при проведении перитонеального диализа на основании УЗИ брюшной полости, катетера, перитонеальных мембран (J. Walle et al., Бельгия). Разработан автоматический перитонеальный диализ TelePD (A. Edefonti et al., Италия, Германия), однако ряд технических сложностей задерживает его использование в амбулаторной практике. Нельзя не согласиться с мнением коллег из Чехии, что проведение заместительной терапии ХПН, начиная с диализа, требует серьезной психосоциальной работы с пациентом и его семьей. Это необходимо при подготовке ребенка к началу лечения, во время гемо- и перитонеального диализа, а также почечной трансплантации (M. Nesrstova et al.).

Следующий 34-й Ежегодный конгресс Европейской ассоциации педиатров-нефрологов состоится в июне 2000 г. в Хельсинки, Финляндия.

Современные проблемы заместительной терапии хронической почечной недостаточности и торможения прогрессирования болезней почек

По материалам 36 Конгресса Европейской почечной ассоциации и Европейской ассоциации диализа и трансплантации (ERA-EDTA) (Мадрид, 1999)

М.Ю. Швецов
Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Научная программа 36 Ежегодного конгресса Европейской почечной ассоциации и Европейской ассоциации диализа и трансплантации (ERA-EDTA), состоявшегося 5–8 сентября 1999 г., была очень насыщенной и включала 32 заседания и 2 постерные сессии. В рамках конгресса прошли также 4 семинара по программе последипломной подготовки нефролога, 2 клинико-патологические конференции, 16 сателлитных симпозиумов ведущих диализных фирм. В конгрессе приняли участие делегаты из стран Европы, Средиземноморья, гости из США, Японии, Латинской Америки, Австралии и других стран. Российская делегация была представлена нефрологами из Москвы, Санкт-Петербурга, Екатеринбурга и других городов.

В центре внимания конгресса были проблемы оптимизации заместительной терапии (ЗТ) хронической почечной недостаточности (ХПН).

Одно из пленарных заседаний было посвящено проблемам эпидемиологии болезней почек и обеспечения населения Европы ЗТ ХПН. С докладом по вопросу о Европейском регистре больных ХПН выступил президент ERA-EDTA F. Berthoux. Анализируя состояние и тенденции развития службы диализа и трансплантации в Европе, он отметил стабильный (на 7,5% ежегодно) прирост числа больных, получающих ЗТ по поводу терминальной ХПН. С 1995 по 1996 г. количество таких больных в Европе в пересчете на 1 млн. населения увеличилось с 611 до 665, а число больных, впервые принятых на лечение, возросло со 113 до 118 чел./млн. населения. D. Tsakiris (Греция) обратил внимание на то, что в странах с разными социально-экономическими условиями, разной степенью развития и объемом финансирования диализной службы темпы этого прироста и его источники существенно различаются.

Адрес для переписки: *119021, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11а, Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова*
Телефон: *(095) 248-59-55. Швецов Михаил Юрьевич*

Так, в странах Восточной и Центральной Европы (Чехии, Словакии, Венгрии, Болгарии, Польше), а также в Турции, отличающихся исходно низкой обеспеченностью населения ЗТ ХПН, темпы ежегодного прироста превышают средние по Европе в 7–86 раз. Это объясняется открытием новых гемодиализных центров, интенсивным развитием перитонеального диализа и трансплантации почки. В то же время, в странах, имеющих развитую диализную службу, прирост больных, обеспеченных ЗТ, обусловлен снятием противопоказаний к диализу и трансплантации по возрасту и/или в связи с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Как следствие, в диализной популяции существенно возрос удельный вес пожилых, больных сахарным диабетом, другими системными заболеваниями, а также имеющих сердечно-сосудистую патологию. Так, если в 1975 г. трансплантация почки больным в возрасте 75 лет и старше не производилась, а доля пациентов в возрасте 65–74 лет составляла лишь 6%, то в 1992 г. больные этих возрастных групп составили 11% и 24% соответственно. В Швеции более 50% больных после пересадки почки составляют лица старше 65 лет.

Именно поэтому, несмотря на повышение качества ЗТ ХПН, в последние годы наметилась тенденция к парадоксальному росту смертности больных. Наиболее отчетливо она прослеживается в развитых странах. С 1995 по 1996 г. число умерших на 1 млн. населения среди больных, получающих ЗТ, во всей Европе увеличилось с 63 до 69. Особенно значительно (с 68 до 80) оно возросло в Западной Европе, где при его росте на 18%, число получающих ЗТ возросло всего на 5%.

Состояние службы диализа и трансплантации почки в странах Центральной и Восточной Европы более подробно было проанализировано B. Rutkowski (Польша). Наряду с данными по странам бывшего социалистического содружества, в этом докладе были представлены показатели прибалтийских республик. Кроме того, в нем впервые прозвучали данные по России. Докладчик констатировал высокие темпы роста обеспеченности диализом и пересадкой почки (по 14,5% в обоих случаях), а также неоднородность состояния диализной службы в разных регионах. В этом ряду Россия оказалась на последнем месте (около 40 больных/млн. населения при среднем показателе по Центральной и Восточной Европе 231 на 1 млн. населения). По доле больных сахарным диабетом лидирует Чехия, в которой эти пациенты составляют 31% в общей диализной популяции, что приближается к показателям стран Западной Европы.

Учитывая рост среди больных, получающих ЗТ, доли пациентов пожилого возраста, а также страдающих сахарным диабетом, как и длительно леченных гемодиализом и циклоспорином, большое внимание на конгрессе было уделено проблеме сердечно-сосудистых осложнений ХПН, путей их профилактики и лечения.

С программной лекцией по этой проблеме выступил E. Ritz (Германия). Лекция была посвящена памяти британского нефролога A. Raine, который внес большой вклад в изучение проблемы «Артериальная гипертония и почки». Проф. E. Ritz обратил специальное внимание на то, что смертность от сердечно-сосудистых осложнений среди больных ХПН составляет около 50%, что означает смерть от этих осложнений каждого второго больного. Средние показатели кардио-васкулярной смертности больных, получающих ЗТ, не снижаются, а в последние годы наметилась даже тенденция к их повышению, что связано с уже упомянутым выше изменением состава больных. Анализ факторов риска сердечно-сосудистых осложнений у диализных больных представляет сложную задачу из-за взаимодействия между ними и возможности обратных причинно-следственных связей. Проф. C. Zuccali (Италия) отметил по этому поводу, что данные проспективных популяционных исследований и обследований больных с эссенциальной гипертонией без нарушения функции почек не могут быть механически перенесены на категорию диализных больных.

Наряду с различными водно-электролитными, гормональными и метаболическими нарушениями, свойственными ХПН, сам по себе гемодиализ с быстрым извлечением из сосудистого русла значительного объема жидкости вызывает ряд неблагоприятных функциональных и структурных сдвигов со стороны сердечно-сосудистой системы. Эти сдвиги возникают как вследствие непосредственных перепадов гидродинамической нагрузки на сердце и стенку сосудов, так и в связи с опосредованными регуляторными воздействиями, к числу которых относятся активация симпато-адреналовой системы и неадекватно-высокая в междиализный период активность ренин-ангиотензинной системы (E. Ritz, Германия). Для больных, длительно леченных гемодиализом, характерна систолическая артериальная гипертония вследствие как перегрузки объемом, так и потери эластичности стенки крупных артерий. Последняя лежит в основе гипертрофии миокарда левого желудочка эксцентрического типа с миокардиальным фиброзом и повышением риска смерти от аритмии, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда и разрыва аневризмы.

Установлено, что артериальная гипертония является первым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений у диализных больных. В то же время, чрезмерное снижение артериального давления, нередко возможное после сеанса гемодиализа при объем-зависимой гипертонии, также отрицательно сказывается на прогнозе, так как оно сопровождается ухудшением кровоснабжения жизненно важных органов (M. Martinez-Maldonado, США). В результате анализа большого клинического материала выяснилось, что при последиализном систолическом давлении выше 160 и ниже 120 мм рт. ст. значимо возрастает риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений. В связи с этим необходим тщательный динамический контроль за уровнем артериального давления как в течение процедуры гемодиализа, особенно в момент ее окончания, так и в междиализный период.

На важность мониторирования уровня натрия и объема циркулирующей крови во время сеанса гемодиализа обратили внимание F. Locatell (Италия) и K. Leunissen (Нидерланды). В связи с этим были рассмотрены проблема чувствительности к соли у диализных больных (C. Zoccali, Италия), достоинства и недостатки нестандартных режимов гемодиализа (ежедневный гемодиализ, длительный ГД, то есть продолжающийся 12 и более часов).

Клинические и технические аспекты перитонеаль-

ного диализа были рассмотрены на симпозиуме под председательством R. Selgas (Испания).

Гиперлипидемия также является доказанным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений у диализных больных. Ее роль в повышении смертности от сердечно-сосудистых осложнений и прогрессировании ХПН, стратегия антигиперлипидемической терапии с целью сохранения остаточной функции почек и снижения риска сердечно-сосудистых осложнений были всесторонне рассмотрены на специальном симпозиуме под председательством B. Rutkowski (Польша). В рамках обсуждения этой проблемы состоялась дискуссия по вопросу о целесообразности широкого назначения статинов при терминальной ХПН. По проблеме атеросклероза в нефрологии состоялся отдельный симпозиум (председатель – N. De Santo, Италия).

В качестве важного фактора риска сердечно-сосудистых осложнений при ХПН обсуждается повышение в крови уровня аминокислоты гомоцистеина, метаболизм которой контролируется витамином B_{12} и фолиевой кислотой. Патогенетическая роль гомоцистеина в развитии поражения сердца и сосудов неизвестна. У диализных больных гипергомоцистеинемия встречается с высокой частотой, однако ее прогностическое значение при ХПН еще требует уточнения (B. Bayes, Испания). Тем не менее, на конгрессе была высказана точка зрения, согласно которой для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений при гипергомоцистеинемии целесообразно профилактическое назначение высоких доз фолиевой кислоты, особенно учитывая ее безвредность, низкую цену и возможную пользу. Эта мысль,однако, встретила серьезные возражения.

J.S. Cameron (Великобритания) и F. Valderrabano (Испания) представили «Европейские рекомендации по лечению анемии», разработанные группой европейских экспертов на основе анализа ряда длительных многоцентровых испытаний эффективности препаратов эритропоэтина при ХПН. Согласно представленным рекомендациям, эритропоэтин следует назначать при уровне гемоглобина ниже 11 г/дл, а «целевой» гемоглобин составляет 12,0–12,5 г/дл. В рекомендациях подчеркнута важность мониторирования уровня гемоглобина, сопутствующего назначения препаратов железа в адекватных дозах, освещены причины и пути преодоления резистентности к лечению, раскрыты механизмы и методы коррекции артериальной гипертонии при лечении эритропоэтином.

Несмотря на существенные успехи в области ЗТ, это лечение все еще не обеспечивает полной коррекции обменных, гормональных и гемодинамических нарушений, обусловленных утратой функции почек. Кроме того, ЗТ нередко сопряжена со снижением качества жизни больного и серьезными осложнениями. Кроме того, она связана с большими материальными затратами. Поэтому по-прежнему актуальными остаются поиски методов эффективного торможения прогрессирования болезней почек, позволяющего продлить додиализную стадию заболевания. К настоящему времени значительно углублены представления о механизмах прогрессирования нефропатий, разработаны эффективные методы воздействия на течение некоторых из них, что позволяет реально на несколько лет отдалить потребность в ЗТ ХПН.

В рамках обсуждения этих вопросов была подчеркнута ведущая роль ангиотензина-II (AII) и продуктов его деградации в патогенезе поражения почек и прогрессировании нефросклероза; были рассмотрены различные пути неблагоприятного воздействия AII на почки и сердечно-сосудистую систему. J. Egido (Испания) показал, что AII и продукты его деградации влияют на экспрессию генов, играющих роль в повреждении почек. Большой интерес представляют также данные R. Oberbauer (Австрия) о влиянии блокады AII-рецепторов 1-го и 2-го типов на AII-индуцированный апоптоз эпителиальных клеток проксимальных извитых канальцев.

На конгрессе были представлены результаты нового многоцентрового итальянского исследования, посвященного влиянию полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) на ренопротективное действие ингибиторов АПФ при выраженной протеинурии (C. Zuccali, G. Remuzzi, A. Testa, Италия). По мнению авторов, влияние полиморфизма гена АПФ на прогноз нефропатий реализуется через изменение чувствительности к терапии ингибиторами АПФ у больных с разным генотипом. С интересными сообщениями о прогностической роли генотипа АПФ при таком наследственном заболевании как поликистоз почек, выступили L. Perez-Oller (Испания), T. Konoshita (Япония).

Роли эссенциальной и почечной артериальной гипертонии и протеинурии в прогрессировании ХПН были посвящены специальные доклады: «Патофизиология внутриклубочковой гемодинамики у больных эссенциальной гипертонией» (J. Diez, Испания) и «Протеинурия как фактор риска у больных с артериальной гипертонией» (M. Pestana, Португалия). По проблеме прогнозирования течения нефропатий проведен отдельный симпозиум, на котором были представлены известные на сегодняшний день клинико-гистологические (выраженная протеинурия, гиперкреатининемия, тубуло-интерстициальный компонент в биоптате почки – G. D'Amico, Италия) и иммуно-воспалительные (соотношение уровней эпидермального фактора роста и хемоаттрактанта MCP-1 в моче – L. Gesualdo, Италия) маркеры, с высокой точностью предсказывающие неуклонное прогрессирование ХПН. Большой практический интерес представили доклад P.E. de Jong (Нидерланды), посвященный выбору оптимальной антигипертензивной терапии с целью замедления прогрессирования ХПН, а также лекция J.L. Rodicio (Испания) «Гипертония и нефропротекция».

На конгрессе было представлено также много работ, посвященных новой группе препаратов, подавляющих активность ренин-ангиотензинной системы, – блокаторам ангиотензиновых рецепторов 1 типа. Сравнение их нефропротективного действия с эффектом ингибиторов АПФ (V. Tesar, Чехия; K. Dilek, Турция; N. Ikeda, Япония) показали, что при разных нефропатиях и разной выраженности артериальной гипертонии, протеинурии и ХПН обе фармакологические группы препаратов оказывали сходный выраженный антигипертензивный и антипротеинурический эффект. Были отмечены лишь различия в переносимости, которая была существенно лучше у больных, леченных блокаторами ангиотензиновых рецепторов.

В то же время, в докладах и выступлениях было подчеркнуто, что на сегодняшний день до завершения

многоцентровых проспективных испытаний блокаторов ангиотензиновых рецепторов препаратами выбора среди антигипертензивных средств у больных с поражениями почек, протекающими с выраженной (более 1 г/сут) протеинурией и/или начальными нарушениями почечной функции, остаются ингибиторы АПФ. Что касается блокаторов ангиотензиновых рецепторов, то они показаны в тех случаях, когда лечение ингибиторами АПФ невозможно из-за побочных эффектов. Антагонисты кальция также обладают нефропротективными свойствами, хотя уступают (особенно нифедипины) в этом ингибиторам АПФ и, по-видимому, блокаторам ангиотензиновых рецепторов (G. Maschio, Италия, J. Luno, Испания). Важно отметить, что защитные свойства ингибиторов АПФ в отношении почек (сохранение функции, уменьшение протеинурии) отмечены даже у больных с исходно нормальным АД. Предполагают, что для более полного антипротеинурического эффекта требуются более высокие дозы, чем для коррекции артериальной гипертонии.

Новые перспективы нефропротективной терапии продемонстрировали A. Serrata и соавт. (Испания). По данным этих авторов, полученным на экспериментальной модели пролиферативного гломерулонефрита, одновременное блокирование рецепторов ангиотензина II и эндотелина способствует сохранению функции почек и обратному развитию интерстициального фиброза.

В рамках конгресса состоялся семинар по иммуносупрессивной терапии хронического гломерулонефрита, где были подведены итоги нескольких проспективных европейских исследований, посвященных поиску оптимальной тактики иммуносупрессии при быстропрогрессирующем гломерулонефрите (A. Rees, Великобритания), кортикоид-резистентном нефротическом синдроме (C. Ponticelli, Италия), мембранозной нефропатии (P. Mathieson, Великобритания). С докладом о тактике иммуносупрессивной терапии мембранозного идиопатического гломерулонефрита с прогресссирующим снижением функции почек выступил M. Praga (Испания).

Большой интерес вызвали доклады, посвященные молекулярным основам повреждающего действия на почки различных иммунных и неиммунных факторов, роли в развитии воспаления и нефросклероза хемоаттрактантов, цитокинов, гормонов и возможности использования достижений молекулярной биологии и генетики в практической нефрологии с целью замедления прогрессирования нефропатий и предотвращения отторжения почечного трансплантата. Этим вопросам были посвящены доклады A. Fogo (США) «Механизмы гломерулосклероза и возможность его обратного развития», A. Ortiz (Испания), изложившего современные представления о значении апоптоза в патологии почек, а также выступления J. Pfeilschifter (Германия), E.B. Pedersen (Дания) по проблеме действия оксида азота на почечную гемодинамику и мезангиальные клетки.

К началу конгресса был приурочен двухдневный учебный курс по практической нефрологии. Хотя традиция проведения таких курсов сложилась недавно, они пользуются большой популярностью. В рамках этого курса ведущими нефрологами мира были прочитаны лекции по проблемам прогрессирования ХПН, артериальной гипертонии, роли эпидемиологических исследований в нефрологии, а также по вопросам лечения и профилактики осложнений ХПН, оптимизации диализа, водно-электролитных расстройств в практике нефролога.

Следующий, 37 конгресс ERA-EDTA состоится в сентябре 2000 г. в городе Ницца (Франция).