

Российское диализное общество

Творческое объединение детских нефрологов

Нефрология и диализ

Т. 22 № 1 • 2020

Russian Dialysis Society

Nephrology and Dialysis

Главный редактор
Н.А. Томилина

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

Редакционный совет
Г.Е. Гендлин
В.М. Ермоленко
Л.В. Козловская
Т.В. Сергеева
А.В. Смирнов
Фернандо Каррера (Португалия)
Норбер Ламер (Бельгия)
Ашгар Растегар (США)
Владимир Тезар
(Чешская республика)

Редколлегия
И.Н. Бобкова
О.А. Воробьева
Е.М. Зелтынь-Абрамов
А.Ю. Земченков
М.Ю. Каган
Н.Л. Козловская
Л.С. Приходина
Е.С. Столяревич
А.Н. Цыгин
А.В. Шаршаткин
В.Ю. Шило
Е.М. Шилов
А.М. Шутов

И.В. Островская – ответственный
секретарь редколлегии

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

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

- 6 Страница РДО
- 10 ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ – Всемирный День Почки 2020
Здоровые почки всем и везде: от профилактики
и выявления до равного доступа к медицинской помощи
Филипп Кам Тао Ли, Гильермо Гарсия-Гарсия,
Сиу-Фай Луи, Шэрон Андреоли, Уинстон Винг-Шинг Фунг,
Анна Градски, Латха Кумарасвами, Василиос Лиакопулос,
Зиёда Рахимова, Гамаль Саади, Луиза Страни,
Ифеома Уласи, Камьяр Калантар-Заде
- 24 ТЕМА НОМЕРА
Руководство по клинической практике пери-
и послеоперационного ухода за артериовенозными
фистулами и сосудистыми протезами для гемодиализа
у взрослых пациентов
Краткий обзор рекомендаций Европейской наилучшей
клинической практики в нефрологии (ERBP)
Перевод на русский язык А.Ю. Денисова
под редакцией Е.В. Захаровой
- 41 ТЕМА НОМЕРА
Аневризматическая трансформация «фистульных» вен:
от классификации к видам хирургического лечения
А.Б. Зулькарнаев, Б.В. Байков, А.Г. Янковой, Е.В. Стругайло
- 53 ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ
Хроническая болезнь почек у детей:
определение, классификация и диагностика
С.В. Байко
- 71 Определение и критерии острой болезни почек:
систематическое обзорное исследование литературы
Е.Н. Кулакова, Т.Л. Настаушева, И.В. Кондратьева

- ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
- 84 Маркеры системного воспаления как предикторы тяжести типичного гемолитико-уремического синдрома у детей
Т.Е. Панкратенко, О.В. Москалец
- 93 Сравнительная оценка эффективности микофенолата мофетила и циклоспорина А в качестве иммуносупрессивной терапии первой линии у детей со стероид-зависимым нефротическим синдромом
А.Г. Агаронян, Т.В. Вашурина, О.В. Комарова, Т.С. Вознесенская, О.А. Зробок, С.В. Дмитриенко, А.Б. Ряпосова, П.В. Ананьин, А.Н. Цыгин, А.П. Фисенко
- 99 Предикторы результатов эндоваскулярной коррекции стеноза почечной артерии
Д.Ю. Попов, И.Ф. Юманова, А.Г. Столяр
- ШКОЛА НЕФРОЛОГА
- 108 Трудности диагностики системных васкулитов с вовлечением средних и крупных сосудов и поражением почек: обзор литературы и описание трех случаев
Е.В. Захарова, Т.А. Макарова, Е.С. Леонова, Е.С. Столяревич, О.А. Воробьева
- ИНФОРМАЦИЯ
- 133 Информация для авторов
- 139 Страница ISN
- 140 Страница ERA-EDTA
- 141 Страница KDIGO

ISSN 1680-4422 (бумажная версия)

Рецензируемый научный журнал; включен в перечень ВАК для научных изданий РФ, в которых должны быть опубликованы результаты диссертационных исследований с 2015 г., в список журналов Russian Science Citation Index (RSCI) на базе Web of Science (с 2016 г.) и в международную базу Scopus (с 2018 г.). С №4 2017 года каждая статья индексируется по Международной системе идентификации цифровых объектов с присвоением DOI.

Редакция журнала является членом Ассоциации Научных редакторов и издателей (АНРИ)

Телефон редакции:

(499) 196-10-11

Почтовый адрес:

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

e-mail: nephro-dial@yandex.ru

Адрес в Интернете:

<http://www.nephro.ru>

Журнал зарегистрирован

в Комитете РФ по печати

№ 015855 от 22.04.99 г.

Тираж 2000 экз.

Издательство АО "Видадь Рус"

107078, г. Москва,

Красноворотский пр-д, д. 3, стр. 1

Тел.: (499) 975-13-61

vidal@vidal.ru

www.vidal.ru

Подписано в печать 03.03.20

Отпечатано ООО "Буки Веди"

115093, г. Москва,

Партийный пер., д. 1, корп. 58,

стр. 3, пом. 11

Тел.: (495) 926-63-96

www.bukivedi.com

info@bukivedi.com

Editor-in-chef

N.A. Tomilina

Deputy editors

E.V. Zakharova

E.I. Prokopenko

Editorial council

V.M. Ermolenko

G.Ye. Gendlin

L.V. Kozlovskaya

T.V. Sergeeva

A.V. Smirnov

Fernando Carrera (Portugal)

Norbert Lameire (Belgium)

Asghar Rastegar (USA)

Vladimir Tezar (Czech Republic)

Editorial board

I.N. Bobkova

M.Y. Kagan

N.I. Kozlovskaya

L.S. Prikhodina

A.V. Sharshatkin

V.Yu. Shilo

E.M. Shilov

A.M. Shutov

E.S. Stoliarevich

A.N. Tsygin

O.A. Vorobieva

E.M. Zeltyn-Abramov

A.Y. Zemchenkov

I.V. Ostrovskaya

(Executive Board Secretary)

The reprint of the materials published in the Nephrology and Dialysis is possible only with the permission of the publisher with a mandatory reference to the journal.

The editorial board and publisher are not responsible for the content of the advertising modules and articles published "As advertising".

6

Russian Dialysis Society page

10

EDITORIAL – World Kidney Day 2020

Kidney health for everyone everywhere –

from prevention to detection and equitable access to care

Philip Kam-Tao Li, Guillermo Garcia-Garcia, Siu-Fai Lui,

Sharon Andreoli, Winston Wing-Shing Fung, Anne Hradsky,

Latha Kumaraswami, Vassilios Liakopoulos, Ziyoda Rakhimova,

Gamal Saadi, Luisa Strani, Ifeoma Ulasi and

Kamyar Kalantar-Zadeh

24

FOCUS ISSUE

Clinical practice guideline on peri- and postoperative care of arteriovenous fistulas and grafts for hemodialysis in adults

A summary by European Renal Best Practice (ERBP)

Translated to Russian by Alexey Denisov,

ed. by Elena Zakharova

41

FOCUS ISSUE

Aneurysmal transformation of fistula veins:

from classification to types of surgical treatment

A.B. Zulkarnaev, B.V. Baykov, A.G. Yankovoy, E.V. Strugailo

53

REVIEWS AND LECTURES

Chronic kidney disease in children:

definition, classification and diagnostics

S.V. Baiko

71

Definition and criteria of acute kidney disease:

scoping review

E.N. Kulakova, T.L. Nastausheva, I.V. Kondratjeva

- 84 ORIGINAL ARTICLES
- 84 Markers of systemic inflammation as predictors of the severity of typical hemolytic uremic syndrome in children
T.E. Pankratenko, O.V. Moskalets
- 93 Comparative assessment of the efficacy and safety of mycophenolate mofetil versus cyclosporine A in children with steroid dependent nephrotic syndrome
A.G. Agaronyan, T.V. Vashurina, O.V. Komarova, T.S. Voznesenskaya, O.A. Zrobok, S.V. Dmitrienko, A.B. Ryaposova, P.V. Ananin, A.N. Tsygin, A.P. Fisenko
- 99 Predictors of results of endovascular correction of renal artery stenosis
D.Y. Popov, I.F. Iumanova, A.G. Stolyar
- 108 EDUCATIONAL MATERIALS
- 108 Diagnostics of kidney damage in the medium and large vessels vasculitis – review and presentation of three cases
E.V. Zakharova, T.A. Makarova, E.S. Leonova, E.S. Stolyarevich, O.A. Vorobyova
- 131 ANNOUNCEMENTS
- 133 FOR AUTHORS
- 139 ISN page
- 140 ERA-EDTA page
- 141 KDIGO page

Nephrology and Dialysis (N&D) is a peer-reviewed journal indexed by the Russian Science Citation Index (RSCI) on the platform of Web of Science™ and Scopus. N&D is included to the list of the peer-reviewed journals in which the results of dissertation studies should be published as required by the High Attestation Committee of Russian Ministry of Education and Science. Since issue 4, 2017 all articles are indexed in the International System of Digital Objects Identification with DOI assignment.

N&D is a member of the Russian Association of Science Editors and Publishers.

Editorial office

Phone: +7 (499) 196-10-11

Street address: 3 Pekhotnaya str.

Moscow, 123182 Russia

e-mail: nephro-dial@yandex.ru

website: <http://www.nephro.ru>

The Journal is registered in the Russian Press Committee No. 015855 on April 22, 1999

Circulation: 2000 copies

Publishing house of JSC "Vidal Rus"

3, bld. 1, Krasnovorotsky drive,

Moscow, 107078 Russia

Phone: +7 (499) 975-13-61

vidal@vidal.ru

www.vidal.ru

Printed in "Buki Vedi"

1, Partiyiny per., 58 build. 3, room 11,

Moscow, 115093 Russia

Phone: +7 (495) 926-63-96

www.bukivedi.com

info@bukivedi.com



РОССИЙСКОЕ ДИАЛИЗНОЕ ОБЩЕСТВО

УЧРЕЖДЕНО 23 апреля 1998 года

Председатель: Захарова Елена Викторовна

Заместители председателя: Вишневский К.А. и Земченков А.Ю.

Координационный совет:

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

Исполнительный комитет:

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

Секретариат РДО:

Алпацкая Т.Н.
Водорезова А.В.

123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3

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

e-mail: rosdialysis@mail.ru • www.nephro.ru



РОССИЙСКОЕ ДИАЛИЗНОЕ ОБЩЕСТВО

УЧРЕЖДЕНО 23 апреля 1998 года

Дорогие коллеги – члены редколлегии, редакционного совета, авторы и читатели журнала "Нефрология и Диализ"!

Редакция рада сообщить вам, что содержание журнала уже индексируется в международной базе Скопус. Индексирование охватывает номера за 2018 год ретроспективно, и в дальнейшем будут индексироваться все номера, начиная с № 1 за 2019 год. В связи с этим редакция просит авторов и рецензентов обращать особенно пристальное внимание на англоязычную часть содержания публикаций. Индексируются названия, информация об авторах, абстракты (поэтому целесообразно их делать размером не менее 250-300 знаков), ключевые слова, подписи к рисункам и таблицам и списки литературы. От того, насколько полно и грамотно оформлены эти разделы на английском языке, будет зависеть наше с вами международное признание. Надеемся на дальнейшее плодотворное сотрудничество!

Заместитель главного редактора
журнала "Нефрология и Диализ"
Е.В. Захарова

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



ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ "РОССИЙСКОЕ ДИАЛИЗНОЕ ОБЩЕСТВО"

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

Заявление для вступления в члены Общероссийской общественной организации нефрологов "Российское диализное общество"

1. Фамилия _____ Имя _____ Отчество _____

2. Почтовый адрес для рассылки журнала:

Почтовый индекс

Республика (область, край) _____

Город _____

Улица _____

Дом _____

Телефон: код города (_____) тел. _____

3. Контактные данные:

Мобильный телефон: _____

E-mail: _____

4. Название учреждения _____

отделение _____

5. Специальность:

☐ нефролог ☐ терапевт ☐ эндокринолог

☐ хирург ☐ кардиолог ☐ реаниматолог

прочее _____

5.1. Специализация:

☐ консервативная нефрология ☐ общая хирургия ☐ урология

☐ гемодиализ ☐ сосудистая хирургия ☐ анестезиология

☐ перитонеальный диализ ☐ хирургия диализного доступа ☐ эндокринология

☐ трансплантация

прочее _____

6. Должность:

☐ главный специалист по нефрологии ☐ зав. кафедрой

☐ доцент ☐ научный сотрудник ☐ зав. отделением

☐ врач ☐ ординатор ☐ аспирант

прочее _____

7. Ученое звание _____

8. Я желаю получать:

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

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

Дата: " _____ " _____ 201 г. Подпись: _____





ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ "РОССИЙСКОЕ ДИАЛИЗНОЕ ОБЩЕСТВО"

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

Глубокоуважаемые коллеги!

Российское Диализное Общество сообщает о мероприятиях, планируемых РДО
(основной и технический организатор) в 2020 г.:

1. **Научно-практическая конференция, посвященная Всемирному Дню Почки-2020 в Санкт-Петербурге**
Дата проведения: 12 марта 2020 г.
Место проведения: Россия, г. Санкт-Петербург, Литейный пр., дом 56, СПбГБУЗ «Городская Марининская больница»
2. **Объединенная конференция, посвященная Всемирному Дню Почки 2020**
 - Московская городская научно-практическая конференция
«Актуальные вопросы нефрологической помощи в сестринской практике»
 - II Общероссийская научно-практическая конференция
«Актуальные вопросы сестринского дела в заместительной почечной терапии»
 - Научно-практическая конференция, посвященная Всемирному Дню Почки 2020
«Здоровые почки всем и везде: от профилактики и выявления до равного доступа к медицинской помощи»

Даты проведения: 12-13 марта 2020 г.
Место проведения: Россия, г. Москва
12 марта – здание правительства Москвы (ул. Новый Арбат, д. 36)
13 марта – ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина, 2-й Боткинский проезд
3. **XI научно-практическая конференция РДО в Приволжском Федеральном Округе**
«Актуальные вопросы нефрологии и заместительной почечной терапии»
Даты проведения: 24-25 апреля 2020 г.
Место проведения: Россия, г. Саратов
4. **XV Общероссийская научно-практическая конференция РДО и XIX Северо-Западная нефрологическая школа**
Даты проведения: 29-30 мая 2020 г.
Место проведения: Россия, г. Санкт-Петербург
5. **Международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ)**
Дата проведения: 31 мая 2020 г.
Место проведения: Россия, г. Санкт-Петербург
6. **II Региональная научно-практическая конференция РДО в Уральском Федеральном Округе**
Даты проведения: 4-5 декабря 2020 г.
Место проведения: Россия, г. Екатеринбург
7. **Семинар в рамках программы образовательных посольств Международного общества нефрологов (EAP ISN)**
Даты проведения уточняются, сентябрь или ноябрь 2020 г.
Место проведения: Россия, г. Москва, ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина, 2-й Боткинский проезд, дом 5
8. **XII нефрологический семинар РДО «Декабрьские встречи»**
Планируемые даты проведения: 5-6 декабря 2020 г.
Место проведения: Россия, г. Санкт-Петербург, Сестрорецк

Председатель РДО

Захарова Е.В.

Контакты:

Председатель РДО: Захарова Е.В. – тел.: 8 (967) 134-69-36; e-mail: helena.zakharova@gmail.com
Ответственный секретарь РДО: Водорезова А.В. – тел.: 8 (499) 196-10-11; 8 (965) 137-03-52; e-mail: rosdialysis@mail.ru
сайт: <http://www.nephro.ru/>

DOI:

Здоровые почки всем и везде: от профилактики и выявления до равного доступа к медицинской помощи

Филипп Кам Тао Ли^{*1}, Гильермо Гарсия-Гарсия², Сиу-Фай Луи³, Шэрон Андреоли⁴,
Уинстон Винг-Шинг Фунг¹, Анна Градски⁵, Латха Кумарасвами⁶, Василиос Лиакопулос⁷,
Зиёда Рахимова⁵, Гамаль Саади⁸, Луиза Страни⁵, Ифеома Уласи⁹, Камьяр Калантар-Заде^{*10}
для Организационного комитета Всемирного дня почки[#]

¹ Отдел медицины и терапии, Исследовательский центр имени Кэрл и Ричарда Ю,
Больница принца Уэльского, Китайский университет Гонконга, Гонконг

² Отделение нефрологии, Гвадалахарский гражданский госпиталь имени Фрая Антонио Алькальде,
Научный центр здоровья Университета Гвадалахары, Гвадалахара, штат Халиско, Мексика

³ Отдел организации и управления здравоохранением, Школа общественного здравоохранения
и первичной медико-санитарной помощи «Жокей-клуб», Китайский университет Гонконга, Гонконг

⁴ Больница имени Джейма Уиткомба Райли для детей, Медицинская школа Университета Индианы,
Инианополис, США

⁵ Головной офис инициативы «Всемирный день почки»,
улица Искусств 1-2, 6 этаж, В-1210, Брюссель, Бельгия

⁶ Фонд Танкер, Ченнаи, Индия

⁷ Отдел нефрологии и артериальной гипертензии, 1-я кафедра терапии и внутренних болезней, госпиталь
Американской эллиптической образовательной ассоциации, Университет имени Аристотеля в Салониках,
Салоники, Греция

⁸ Отдел внутренних болезней, медицинский факультет, Каирский университет, Гиза, Египет

⁹ Отделение нефрологии, медицинский факультет, Медицинский колледж, Университет Нигерии,
Итуку-Озалла, Энугу, Нигерия

¹⁰ Отдел нефрологии, артериальной гипертензии и трансплантации почки, Медицинская школа г. Ирвайн,
Калифорнийский университет, Ориндж, Калифорния, США

* Д-р Филипп К.Т. Ли и д-р К. Калантар-Заде – авторы, ответственные за переписку

Члены Организационного комитета Всемирного дня почки: Филипп Кам Тао Ли, Гильермо Гарсия-Гарсия,
Шэрон Андреоли, Камьяр Калантар-Заде, Латха Кумарасвами, Василиос Лиакопулос, Сиу-Фай Луи, Гамаль Саади,
Луиза Страни и Ифеома Уласи

Перевод с английского Е.С. Камышовой под редакцией Е.В. Захаровой

Перевод осуществлен по инициативе РДО, и одобрен Организационным комитетом Всемирного Дня Почки

Адрес для переписки *

Philip Kam-Tao Li, MD FRCP FACP
Department of Medicine and Therapeutics
Prince of Wales Hospital, Chinese University of Hong Kong,
30-32 Ngan Shing Street, Shatin, New Territories,
Hong Kong, China
e-mail: philipli@cuhk.edu.hk

Kamyar Kalantar-Zadeh, MD, MPH, PhD
Division of Nephrology, Hypertension and
Kidney Transplantation
University of California Irvine School of Medicine, Orange,
California, USA
Tel: (714) 456-5142 Fax: (714) 456-6034 e-mail: kkz@uci.edu

Kidney health for everyone everywhere – from prevention to detection and equitable access to care

Philip Kam-Tao Li^{*1}, Guillermo Garcia-Garcia², Siu-Fai Lui³, Sharon Andreoli⁴, Winston Wing-Shing Fung¹, Anne Hradsky⁵, Latha Kumaraswami⁶, Vassilios Liakopoulos⁷, Ziyoda Rakhimova⁵, Gamal Saadi⁸, Luisa Strani⁵, Ifeoma Ulasi⁹ and Kamyar Kalantar-Zadeh^{*10}

for the World Kidney Day Steering Committee[#]

¹ Department of Medicine and Therapeutics, Carol & Richard Yu PD Research Centre, Prince of Wales Hospital, Chinese University of Hong Kong, Hong Kong

² Nephrology Service, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, University of Guadalajara Health Sciences Center, Guadalajara, Jal., Mexico

³ Division of Health System, Policy and Management, Jockey Club School of Public Health and Primary Care, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong

⁴ James Whitcomb Riley Hospital for Children, Indiana University School Of Medicine, Indianapolis, USA

⁵ World Kidney Day Office, Avenue des Arts 1-2, 6th floor, B-1210, Brussels, Belgium

⁶ Tanker Foundation, Chennai, India

⁷ Division of Nephrology and Hypertension, 1st Department of Internal Medicine, AHEPA Hospital, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

⁸ Nephrology Unit, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Cairo University, Giza, Egypt

⁹ Renal Unit, Department of Medicine, College of Medicine, University of Nigeria, Ituku-Ozalla, Enugu, Nigeria

¹⁰ Division of Nephrology and Hypertension and Kidney Transplantation, University of California Irvine School of Medicine, Orange, CA, USA

^{*} Drs. Philip KT Li and K. Kalantar-Zadeh serve as corresponding authors

[#] Members of the World Kidney Day Steering Committee are: Philip Kam Tao Li, Guillermo Garcia-Garcia, Sharon Andreoli, Kamyar Kalantar-Zadeh, Latha Kumaraswami, Vassilios Liakopoulos, Siu-Fai Lui, Gamal Saadi, Luisa Strani, Ifeoma Ulasi

Ключевые слова: заболевания почек, профилактика, выявление, осведомленность

Резюме

Глобальное бремя хронической болезни почек (ХБП) стремительно увеличивается: так, согласно прогнозам, к 2040 г. ХБП окажется на пятом месте среди наиболее частых причин сокращения продолжительности жизни во всем мире. Более того, ХБП является основной причиной катастрофических расходов на здравоохранение. В странах с высоким уровнем дохода расходы на диализ и трансплантацию составляют до 3% от ежегодного бюджета здравоохранения. В связи с этим особенно важно, что развитие и прогрессирование ХБП во многих случаях можно предотвратить. В 2020 году кампания «Всемирный День Почки» посвящена в первую очередь мероприятиям по первичной, вторичной и третичной профилактике ХБП. В данной статье представлены описание и анализ мер, которые могут быть внедрены в каждой стране с целью пропаганды и дальнейшего развития профилактики ХБП. Первичная профилактика заболеваний почек должна быть направлена на модификацию факторов риска и устранение структурных повреждений почек и мочевыводящих путей, а также ограничение воздействия факторов риска окружающей среды и нефротоксических веществ. У лиц, уже страдающих заболеваниями почек, вторичная профилактика (включая оптимизацию артериального давления и контроль гликемии) должна быть основной целью как обучения, так и клинических вмешательств. У пациентов с далеко зашедшими стадиями ХБП настоятельно рекомендуются превентивные меры, позволяющие предотвратить или отсрочить потребность в диализе или трансплантации почки, а именно – лечение уремии и сопутствующих состояний, таких как сердечно-сосудистые заболевания. Для реализации профилактического подхода необходимо принятие мер на государственном уровне. Несмотря на то, что в той или иной стране может существовать национальная политика и стратегия по профилактике неинфекционных заболеваний в целом, конкретные меры, направленные на повышение осведомленности и настороженности в отношении диагностики, ведения и лечения ХБП, часто отсутствуют. В связи с этим необходимо повышение информированности населения, медицинских работников и политиков о важной роли профилактических мероприятий.

Материалы, доступные онлайн: 1 приложение

Abstract

The global burden of chronic kidney disease (CKD) is rapidly increasing with a projection of becoming the 5th most common cause of years of life lost globally by 2040. Aggravatingly, CKD is a major cause of catastrophic health expenditure. The costs of dialysis and transplantation consume up to 3% of the annual healthcare budget in high-income countries. Crucially, however, the onset and progression of CKD is often preventable. In 2020, the World Kidney Day campaign highlights the importance of preventive interventions – be it primary, secondary or tertiary. This complementing article focuses on outlining and analyzing measures that can be implemented in every country to promote and advance CKD prevention. Primary prevention of kidney disease should focus on the modification of risk factors and addressing structural abnormalities of the kidney and urinary tracts, as well as exposure to environmental risk factors and nephrotoxins. In persons with pre-existing kidney disease, secondary prevention, including blood pressure optimization and glycemic control, should be the main goal of education and clinical interventions. In patients with advanced CKD, management of co-morbidities such as uremia and cardiovascular disease is a highly recommended preventative intervention to avoid or delay dialysis or kidney transplantation. Political efforts are needed to proliferate the preventive approach. While national policies and strategies for non-communicable diseases might be present in a country, specific policies directed toward education and awareness about CKD screening, management and treatment are often lacking. Hence, there is an urgent need to increase the awareness of the importance of preventive measures throughout populations, professionals and policy makers.

Online material: 1 appendix

Key words: *Kidney diseases, prevention, detection, awareness*

Kidney Int. 2020; 97 (2):226-232.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.12.002>

Список сокращений

иАПФ	Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента
БЭН	Белково-энергетическая недостаточность
ВИЧ	Вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ДГПЖ	Доброкачественная гиперплазия предстательной железы
ГН	Гломерулонефрит
ИПП	Ингибиторы протонной помпы
КНИ	Ингибиторы кальциневрина
НАСГ	Неалкогольный стеатогепатит
НИЗ	Неинфекционные заболевания
НПВП	Нестероидные противовоспалительные препараты
ОИН	Острый интерстициальный нефрит
ОКН	Острый канальцевый некроз
ООН	Организация Объединенных Наций
ОПП	Острое повреждение почек
РААС	Ренин-ангиотензин-альдостероновая системы
рСКФ	Расчетная скорость клубочковой фильтрации
СКФ	Скорость клубочковой фильтрации
ССЗ	Сердечно-сосудистые заболевания
ХБП	Хроническая болезнь почек
тХПН	Терминальная стадия заболевания почек
APOL1	Аполипопротеин 1
ISN	Международное общество нефрологов (International Society of Nephrology)
KDIGO	Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (Kidney Disease Improving Global Outcomes)
SDG	Цели устойчивого развития (Sustainable Development Goal)
SGLT2	Натрий-глюкозный ко-транспортёр 2-го типа

Введение

В настоящее время около 850 млн человек страдают различными заболеваниями почек [1]. Каждый десятый взрослый страдает хронической болезнью почек (ХБП), которая заведомо необратима и в большинстве случаев прогрессирует. Глобальное бремя ХБП растет и, более того, прогнозируется, что к 2040 году ХБП станет 5-й наиболее частой причиной сокращения продолжительности жизни во всем мире [2]. При отсутствии лечения, а также при развитии у пациента тяжелых сердечно-сосудистых или других осложнений, ХБП прогрессирует до терминальной стадии заболевания почек (тХПН), когда для поддержания жизни требуется проведение диализной терапии или трансплантации почки. Таким образом, ХБП является основной причиной катастрофических расходов на здравоохранение [3]. В странах с высоким доходом расходы на диализ и трансплантацию составляют 2-3 % от ежегодного бюджета здравоохранения, при этом они идут на оказание медицинской помощи менее чем 0,03 % населения этих стран [4].

В связи с этим особенно важно понимать, что при адекватном доступе к основным методам диагностики и раннем начале лечения (включая изменение образа жизни и характера питания) можно предотвратить развитие ХБП или отсрочить наступление тХПН [4-8]. Однако во многих странах заболевания почек относятся к низкоприоритетным областям здравоохранения, а доступ к эффективной и стабильной медицинской помощи при заболеваниях почек во всем мире по-прежнему существенно различается. Заболевания почек почти полностью отсутствуют в международной повестке всемирного здравоохранения. В частности, они отсутствуют среди действенных показателей достижения Целей устойчивого развития/Sustainable Development Goal (SDG) (Цель 3; Задачи 3.4) к 2030 году: к 2030 году снизить преждевременную смертность от неинфекционных заболеваний (НИЗ) на 1/3 за счет профилактики и лечения, а также поддержания психического здоровья и благосостояния. В то же время, в соответствии с последним вариантом политической декларации ООН о НИЗ, заболевания почек в срочном порядке требуют политического внимания и приоритетного рассмотрения [9]. Современная общемировая целенаправленная политика в отношении НИЗ сфокусирована преимущественно на четырех группах болезней: сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ), онкологических заболеваниях, сахарном диабете и хронических заболеваниях органов дыхания. Однако, согласно существующим оценкам, до 55% НИЗ в мире приходится на болезни, не входящие в эти четыре группы [10]. Более того, болезни почек часто сосуществуют с «большой четверкой» НИЗ, что утяжеляет исходы для состояния здоровья. ХБП – основной фактор риска ССЗ и смерти от сердечно-

сосудистых причин, а также таких инфекций, как туберкулез, и в то же время – основное осложнение других предотвратимых и поддающихся лечению состояний, в том числе сахарного диабета, артериальной гипертензии, ВИЧ и гепатита [4-7]. По мере реализации повестки SDG и Всеобщего доступа к медицинской помощи/Universal Health Coverage и создания платформы для повышения осведомленности по вопросам контроля и оказания медицинской помощи при НИЗ целенаправленные действия по профилактике заболеваний почек должны стать неотъемлемой частью этой глобальной политики [1]. Всемирное сообщество по охране здоровья почек призывает признать заболевания почек как ключевую составляющую глобального бремени НИЗ, эффективно выявлять и лечить факторы риска их развития и внедрить комплексный и ориентированный на потребности пациентов подход к оказанию медицинской помощи.

Определение и классификация профилактики ХБП

По определению экспертов, в том числе Центра по контролю и профилактике заболеваний/Center for Disease Control and Prevention [11], под термином «профилактика» понимают мероприятия, которые, как правило, соответствуют следующим трем определениям: 1) **первичная профилактика** подразумевает осуществление вмешательства до изменения состояния здоровья, чтобы предотвратить развитие заболевания или повреждения до начала болезни; 2) **вторичная профилактика** предполагает проведение мероприятий, обеспечивающих раннюю диагностику и своевременное лечение заболевания для предотвращения развития более серьезных проблем, и включает скрининг с целью выявления заболевания на как можно более ранней стадии и 3) **третичная профилактика** заключается в лечении уже имеющегося заболевания с целью предупреждения прогрессирования и развития более тяжелых осложнений, что зачастую означает применение целенаправленных мер, таких как медикаментозная терапия, реабилитация, скрининг и лечение осложнений. Эти определения имеют большое значение в профилактике и лечении ХБП, а точная идентификация факторов риска, приводящих к развитию ХБП или более быстрому прогрессированию почечной недостаточности, как показано на рисунке 1, играет важную роль при выборе политики в области здравоохранения, в санитарном просвещении и в осведомленности в отношении ХБП [12].

Первичная профилактика ХБП

Заболеваемость (возникновение новых случаев) и распространенность (кумулятивное число существующих случаев) ХБП в мире неуклонно растет

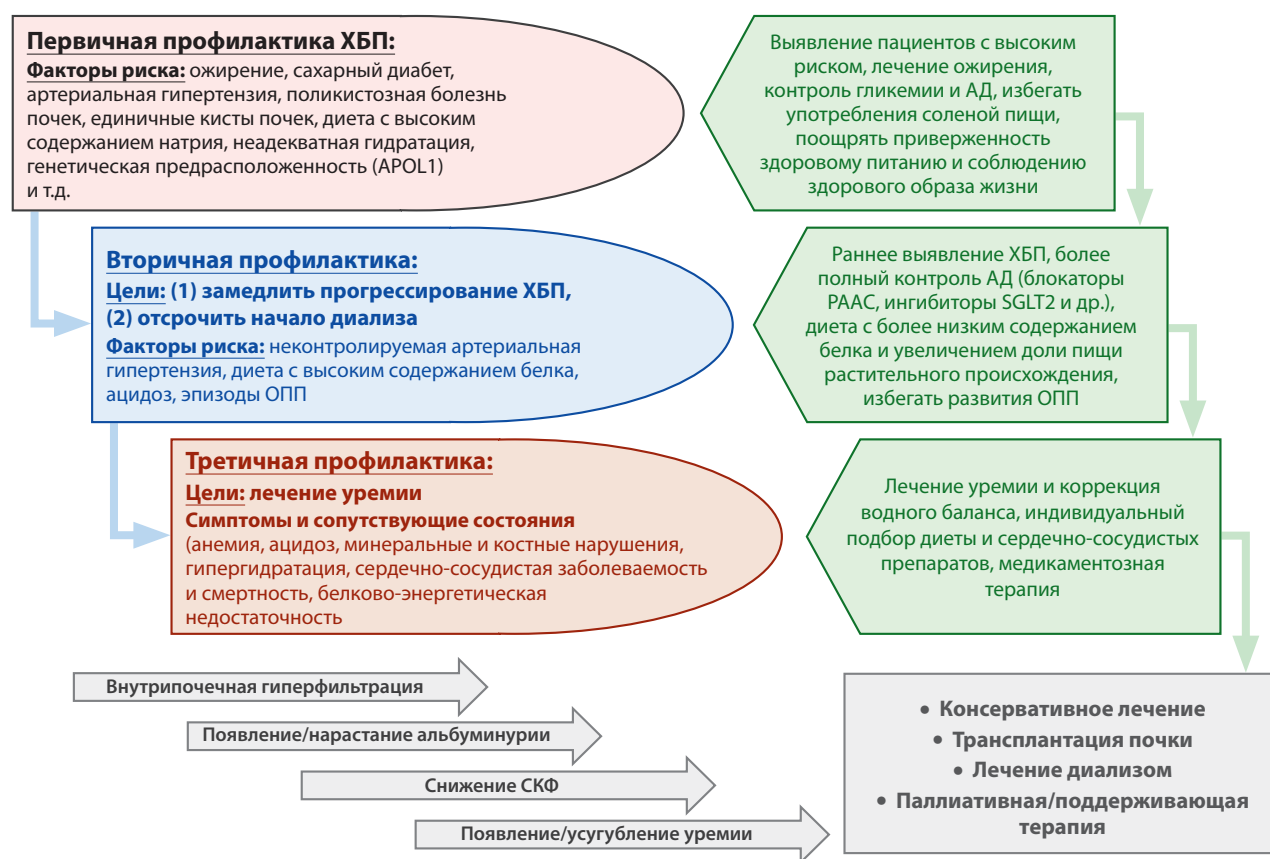


Рис. 1. Обзор профилактических мероприятий при ХБП, подчеркивающий сходства и различия мер по первичной, вторичной и третичной профилактике и их предполагаемые цели

Fig. 1. Overview of the preventive measures in chronic kidney disease (CKD) to highlight the similarities and distinctions pertaining to primary, secondary, and tertiary preventive measures and their intended goals

[13]. Первичный уровень профилактики предполагает осведомленность о модифицируемых факторах риска развития ХБП и усилия, направленные на то, чтобы сосредоточить ресурсы здравоохранения на пациентах, относящихся в группе наибольшего риска развития ХБП *de novo*.

Меры по достижению эффективной первичной профилактики должны фокусироваться на двух ведущих факторах риска развития ХБП – сахарном диабете и артериальной гипертензии. Доказано, что главным первичным повреждающим механизмом является гиперфильтрация с «кажущимся» увеличением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) выше нормальных значений. В большинстве случаев это результат внутриклубочковой гипертензии, которая часто наблюдается у пациентов с ожирением или сахарным диабетом, но может развиваться и при диете с высоким содержанием белка [8]. К другим факторам риска развития ХБП относят поликистозную болезнь почек и другие врожденные или приобретенные структурные аномалии почек и мочевыводящих путей, первичные гломерулонефриты, воздействие нефротоксических веществ или лекарственных препаратов (например, нестероидных противовоспалительных препаратов), наличие единственной почки

(например, после нефрэктомии по поводу рака), диету с высоким содержанием соли, неадекватную гидратацию с периодической гиповолемией, тепловой удар, воздействие пестицидов или тяжелых металлов (что предположительно является основной причиной мезоамериканской нефропатии) и, возможно, высокобелковую диету у лиц с повышенным риском развития ХБП [8]. Среди немодифицируемых факторов риска выделяют старший возраст и генетические факторы, например, варианты гена апополипротеина 1 (APOL1), которые преимущественно встречаются у выходцев из стран Африки к югу от Сахары, в частности у афроамериканцев. Некоторые состояния, например, сердечно-сосудистые или атероземболические заболевания (также известные как вторичный кардиоренальный синдром), а также болезни печени (гепаторенальный синдром), могут стать причиной развития ХБП *de novo*. В таблице 1 представлены основные факторы риска развития ХБП.

К мероприятиям, предотвращающим развитие ХБП *de novo*, относится скрининг, направленный на выявление и лечение лиц с высоким риском ХБП, в частности больных сахарным диабетом и артериальной гипертензией. Следовательно, нацеленность

Таблица 1 | Table 1

Факторы риска развития ХБП *de novo* и прогрессирования уже существующей ХБПRisk factors for *de novo* CKD and pre-existing CKD progression

* Фактор риска	Вклад в развитие ХБП <i>de novo</i>	Вклад в прогрессирование ХБП
Сахарный диабет	~50% всех случаев ХБП	
Артериальная гипертензия	~25% всех случаев ХБП	
Ожирение	10-20%	
Возраст	Наблюдается в пожилом возрасте, в частности при наличии сопутствующих заболеваний	Некоторые полагают, что у пациентов более старшего возраста скорость прогрессирования ХБП может быть ниже
Раса, генетические и другие наследственные факторы: • Ген APOL1 • Наследственный нефрит (синдром Альпорта)	Часто выявляются у лиц афроамериканского происхождения	
Острый гломерулонефрит: постинфекционный ГН Быстро прогрессирующий ГН	<10%	Рецидив ГН или нарастание протеинурии
Поликистозные болезни почек	<10%, наличие кист в почках в семейном анамнезе	
Острое повреждение почек (ОПП) • Острый канальцевый некроз (ОКН) • Острый интерстициальный нефрит (ОИН)	Повторные эпизоды ОПП могут привести к развитию ХБП	Повторные эпизоды ОПП могут ускорить прогрессирование ХБП
Аутоиммунные заболевания • Системная красная волчанка • Другие заболевания соединительной ткани		
Лекарственные средства: • Лекарственные препараты, вызывающие интерстициальный нефрит (НПВП, КНИ, химиотерапия, ИПП и др.) или ОКН (аминогликозиды) • Травы и препараты растительного происхождения	Разный, например, в Тайвани нефропатия, ассоциированная с применением китайских трав, может вносить значительный вклад	
Факторы внешней среды: воздействие тяжелых металлов	Редко	
Приобретенное или врожденное отсутствие одной почки • Рак, донорство или нефрэктомия по поводу травмы • Врожденная единственная почка, односторонняя атрофия почки		
Приобретенные заболевания мочевыводящих путей и обструктивная нефропатия	ДГПЖ у мужчин Рак гениталий у женщин	
Врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей	В основном у детей и молодых взрослых	
Неадекватное потребление жидкости • Мезоамериканская нефропатия • Другое	Риск неизвестен, но есть подозрение на высокую распространенность в Центральной Америке	В то время как на ранних стадиях ХБП для предупреждения эпизодов преренального ОПП важна адекватная гидратация, на продвинутых стадиях ХБП потребление большого количества жидкости повышает риск развития гипонатриемии
Высокобелковая диета	Риск неизвестен, недавние данные (в частности, полученные в исследованиях у животных) свидетельствуют о более высоком риске развития или прогрессирования ХБП при диете с высоким содержанием белка	Потребление большого количества белка может ускорить прогрессирование ХБП
Сердечно-сосудистые заболевания (кардиоренальный синдром)	Ишемическая нефропатия	
Болезни печени (гепаторенальный синдром)	Цирроз печени вследствие НАСГ, вирусный гепатит	

* Многие из этих факторов риска вносят вклад как в развитие ХБП *de novo*, так и в ускоренное прогрессирование ХБП, следовательно, актуальны как для первичной, так и для вторичной профилактики.

на исходные факторы риска развития этих состояний (в том числе метаболический синдром и избыточное питание), как и коррекция ожирения, играют важную роль в профилактике ХБП [14]. Пропаганда здорового образа жизни (включая физическую активность и здоровое питание) – важный способ достижения этой цели. Здоровое питание должно быть основано на преобладании растительной пищи над мясной, уменьшении потребления соли, увеличении содержания в пище сложных углеводов и клетчатки и снижении содержания насыщенных жиров. У больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом оптимизация артериального давления и контроль гликемии эффективно предотвращают развитие диабетической и гипертонической нефропатии. Недавно группа экспертов предложила лицам с единственной почкой избегать потребления более 1 грамма белка на килограмм массы тела в сутки [16]. Следует предотвращать развитие ожирения и рассматривать стратегии по снижению массы тела [14].

Вторичная профилактика ХБП

Доказано, у большинства пациентов имеются ранние стадии ХБП, т.е. ХБП 1 или 2 стадии с микроальбуминурией (от 30 до 300 мг/сут) или ХБП 3а стадии (рСКФ от 45 до 60 мл/мин/1,73 м²) [16]. У этих пациентов «вторичная профилактика» ХБП имеет наивысший приоритет. На ранних стадиях ХБП основная цель просвещения и клинических вмешательств заключается в замедлении прогрессирования заболевания. Неконтролируемая или плохо контролируемая артериальная гипертензия представляет собой один из наиболее значимых факторов риска ускоренного прогрессирования ХБП. Патологические основы более быстрого прогрессирования ХБП связаны с продолжающимся повреждением структуры почек и потери нефронов в сочетании с нарастанием интерстициального фиброза, что наблюдается при длительно существующей артериальной гипертензии.

Основой медикаментозной терапии в рамках вторичной профилактики является применение препаратов, воздействующих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) – блокаторов РААС. Эти препараты снижают как системное, так и внутриклубочковое давление за счет расширения приносящих артериол, сохраняя таким образом оставшиеся нефроны. Диета с низким содержанием белка, по-видимому, усиливает эффекты блокаторов РААС [17]. Данные о потенциальном влиянии качества контроля гликемии и коррекции ожирения на скорость прогрессирования ХБП неоднозначны. Однако последние исследования свидетельствуют о том, что новый класс противодиабетических препаратов – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) – позволяют замедлить прогрессирование ХБП, но этот эффект может быть

не связан непосредственно с влиянием препарата на уровень гликемии. Несмотря на то, что острое повреждение почек (ОПП) не обязательно приводит к развитию ХБП de novo, эпизоды ОПП, возникшие у пациента с уже существующей ХБП, могут ускорять прогрессирование последней [18]. Относительно недавним примером успешной вторичной профилактики, подчеркивающим важность реализации стратегий по профилактике ХБП, является применение антагонистов V2-рецепторов вазопрессина при аутосомно-доминантной поликистозной болезни [19].

Третичная профилактика ХБП

У пациентов с далеко зашедшими стадиями ХБП лечение уремии и сопутствующих состояний (анемии, минерально-костных нарушений, ССЗ) имеет первостепенное значение, позволяя обеспечить им максимальную продолжительность жизни. Эти меры могут быть в целом обозначены как «третичная профилактика» ХБП. У этих пациентов очень высоко бремя ССЗ, особенно при наличии сахарного диабета или артериальной гипертензии, в то время как другие традиционные факторы риска (такие как ожирение или гиперлипидемия) у них часто отсутствуют. Фактически у этих пациентов наблюдается так называемая «обратная эпидемиология», когда при далеко зашедших стадиях ХБП гиперлипидемия и ожирение, по-видимому, играют защитную роль. Это может быть связано с насаивающейся проблемой белково-энергетической недостаточности (БЭН), которая чаще развивается при усугублении уремии и ассоциирована с потерей веса и неблагоприятными исходами, в том числе с ССЗ и смертью. Принимая во внимание тот факт, что многие из этих пациентов, если они переживут разрушительное действие БЭН и ССЗ, в конечном счете будут получать заместительную почечную терапию – диализ или трансплантацию почки, появляется новая тенденция: продление додиализного периода за счет внедрения консервативного ведения ХБП. Однако в некоторых случаях при наличии сопутствующих заболеваний (например, метастатического рака) могут обсуждаться паллиативные методы с использованием только поддерживающей терапии.

Подходы к выявлению хронической болезни почек

Недостаточная осведомленность о ХБП в мире является одной из причин позднего выявления ХБП как в развитых, так и в развивающихся странах [20-22]. В частности, в 12 странах с низким и средним доходом информированность о ХБП среди населения в целом и даже в группах высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний оказалась менее 10% [22].

Учитывая бессимптомное течение ХБП, важную роль в ранней диагностике данного состояния играет скрининг. Международное Общество нефрологов/International Society of Nephrology (ISN) [23], Национальный почечный фонд США/National kidney Foundation [24], Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек/Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) [25], Национальный институт охраны здоровья и совершенствования медицинской помощи/National Institute of Clinical Excellence [26] и Азиатский форум по инициативам в области ХБП/Asian Forum for CKD Initiatives [27] опубликовали консенсус и официальную позицию. Исследования по оценке скрининга и мониторинга ХБП отсутствуют [28]. В настоящее время следует стимулировать стратегию целенаправленного скрининга с целью раннего выявления ХБП. Основные группы риска, подлежащие целенаправленному скринингу, включают больных сахарным диабетом, артериальной гипертензией, пациентов с осложненным по ХБП наследственным анамнезом, лиц, получающих потенциально нефротоксичные лекарственные средства, растительные препараты или вещества, а также средства народной медицины, пациентов с ОПП в анамнезе и лиц в возрасте старше 65 лет [27, 29]. ХБП можно диагностировать с помощью двух простых тестов: исследования мочи для выявления протеинурии и анализа крови для расчета СКФ [24, 27].

С учетом того, что на сегодняшний день проведение популяционного скрининга ХБП не было рекомендовано, и высказано мнение, что скрининг может иметь нежелательные последствия для общей популяции, в которой он проводится [28], ни одно специализированное сообщество или группа по профилактике не рекомендуют проведение общего скрининга [30]. Страны с низким и средним доходом плохо подготовлены к тому, чтобы справиться с разрушительными последствиями ХБП, в частности – с поздними стадиями заболевания. Предлагается в первую очередь включать в скрининг пациентов из групп высокого риска, но при этом распространять его на лиц с субоптимальными уровнями риска, например, с пред-диабетом или пред-гипертензией [31].

Экономическая эффективность программ ранней диагностики

Универсальный скрининг общей популяции будет трудоемким, дорогим и, как было показано, экономически неэффективным. Если только не отбирать целенаправленно группы высокого риска, например, риска ХБП в неблагополучных популяциях [32], то согласно анализу экономической эффективности с использованием модели Маркова, скрининг всего населения с использованием тест-полосок для выявления протеинурии характеризу-

ется неблагоприятным соотношением цена/эффективность [33]. Недавно исследователи из Кореи подтвердили, что их Национальная программа медицинского обследования/Health Screening Program по скринингу ХБП более эффективна у больных сахарным диабетом и артериальной гипертензией, чем в общей популяции [34]. По данным систематического обзора, с экономической точки зрения скрининг ХБП с помощью выявления протеинурии оказался экономически эффективен у пациентов с артериальной гипертензией или сахарным диабетом [35]. Поскольку основными факторами, определяющими экономическую эффективность, являются частота развития ХБП, скорость ее прогрессирования и успешность медикаментозной терапии, то с экономической точки зрения скрининг ХБП может быть эффективнее в популяциях, в которых выше заболеваемость, скорость прогрессирования и лучшие результаты медикаментозной терапии ХБП.

Рациональный подход к ранней диагностике ХБП

Подход к ранней диагностике ХБП должен включать следующие параметры: частота проведения скрининга; персонал, проводящий скрининг и вмешательства после скрининга [21]. В целевых популяциях скрининг должен проводиться ежегодно, если при первичном обследовании патологии не найдено. Это согласуется с резолюцией KDIGO о том, что частота обследования должна зависеть от целевой группы и в большинстве случаев не должна превышать одного раза в год [25]. Кто должен проводить скрининг – это всегда вопрос, особенно в странах с низким доходом, в которых число медицинского персонала ограничено. Проводить скрининг имеют право врачи, средний медицинский персонал, парамедики и другие специально обученные медицинские работники. Вмешательства после скрининга также имеют большое значение; пациенты, у которых выявлена ХБП, должны быть направлены для дальнейшего наблюдения к специалистам первичного звена и врачам общей практики с опытом лечения заболеваний почек. Специалистам первичного звена и врачам общей практики должен быть предоставлен протокол ведения. Последующее направление к нефрологу должно осуществляться в соответствии с четко прописанными протоколами [22, 25, 27].

Интеграция профилактики ХБП в национальные программы по НИЗ

Принимая во внимание тесную взаимосвязь между ХБП и другими НИЗ, крайне важно, чтобы усилия по информационной поддержке ХБП, в особенности в странах с низким и средним доходом, были согласованы с существующими инициати-

вами, касающимися сахарного диабета, артериальной гипертензии и ССЗ. Некоторые страны успешно включили стратегии профилактики ХБП в свои программы по НИЗ. Так, в 2003 г. в Тайване была внедрена программа по укреплению здоровья почек, основные составляющие этой программы включали запрет на применение растительных препаратов, содержащих аристолохиевую кислоту, информационные компании, обучение пациентов, финансирование исследований в области ХБП и создание команд, обеспечивающих оказание комплексной медицинской помощи [36]. На Кубе министерство здравоохранения внедрило национальную программу по профилактике ХБП. С 1996 г. программа прошла несколько этапов: 1) анализ ресурсов и состояния здоровья в стране; 2) эпидемиологические исследования по определению бремени ХБП и 3) постоянное обучение нефрологов, семейных врачей и других медицинских работников. Основная цель заключалась в том, чтобы сделать нефрологическую помощь более доступной для населения за счет регионального перераспределения нефрологических служб и совместного ведения пациентов с ХБП специалистами первичного звена и нефрологами [37]. Интеграция профилактики ХБП в программы по НИЗ привела к снижению рисков развития заболеваний почек и ССЗ в общей популяции. Основным результатом стало снижение распространенности факторов риска, таких как низкий вес при рождении, курение и инфекционные заболевания. Возросла частота выявления сахарного диабета и достижения контроля гликемии, а также увеличилась частота диагностики артериальной гипертензии, назначения нефропротективной терапии (с использованием иАПФ) и частота достижения контроля артериального давления [38]. Недавно министерство здравоохранения и социальных служб США внедрило амбициозную программу, призванную снизить к 2030 году число американцев с ХГПН на 25%. Программа, получившая название «Инициатива по улучшению здоровья почек американцев/Advancing American Kidney Health Initiative», включает ряд целей и критериев для оценки ее эффективности. Одна из целей – приложить усилия по профилактике, выявлению и торможению прогрессирования ХБП, в частности за счет устранения таких традиционных факторов риска, как сахарный диабет и артериальная гипертензия. Чтобы снизить риск развития почечной недостаточности, программа предусматривает усовершенствование системы наблюдения и исследований в области здравоохранения для выявления популяций риска и лиц с ранними стадиями ХБП, а также содействие внедрению основанных на доказательствах вмешательств по замедлению и приостановлению прогрессирования почечной недостаточности [39]. Действующие программы, например «Специальная программа по сахарному диабету у индейцев/Special Diabetes Program for Indians»,

представляет собой важную часть этой стратегии, обеспечивающей командный подход к оказанию и управлению медицинской помощью. После ее внедрения у американских индейцев частота развития почечной недостаточности, обусловленной сахарным диабетом, за период с 2000 по 2015 год снизилась на 40% [40].

Привлечение врачей первичного звена и других медицинских работников

Программы выявления и профилактики ХБП требуют значительных ресурсов – как человеческих, так и финансовых. Доступность этих ресурсов будет зависеть в первую очередь от лидирующего участия нефрологов [41]. Однако нефрологов для оказания помощи растущему числу пациентов с ХБП во всем мире недостаточно. Высказывалось предположение, что большинство пациентов с не-прогрессирующими заболеваниями почек можно лечить без вмешательства нефролога, а направлять к нефрологу следует пациентов с рСКФ <30 мл/мин/1,73 м², быстрым снижением функции почек, персистирующей протеинурией, неконтролируемыми артериальной гипертензией или сахарным диабетом [42]. Было показано, что в результате обучения клиническая компетентность семейных врачей повышается, что способствует сохранению функции почек у больных сахарным диабетом и ранней стадией поражения почек [43]. Практические врачи, прошедшие обучение, гораздо чаще используют иАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II и статины, чем врачи, не прошедшие образовательных курсов. Результаты лечения были сопоставимы с результатами, полученными у пациентов, которые наблюдались нефрологами [44]. Недавно была продемонстрирована роль специалистов первичного звена в реализации стратегий профилактики ХБП в странах с низким и средним доходом [45].

Дистанционное обучение становится все более популярным подходом к медицинскому образованию. В Мексике успешно внедрены электронные образовательные программы по профилактике и лечению НИЗ. К 2015 году более 5000 медицинских работников (в том числе не нефрологов) пройдут обучение с использованием электронной образовательной платформы [46].

Дефицит нефрологов – значение для профилактики

Во многих странах ресурсы для оказания нефрологической помощи остаются на критически низком уровне.

Даже в развитых западных странах нефрологов часто не хватает. В ряде европейских стран со сходной, преимущественно общественной системой здравоохранения, количество нефрологов существенно

различалось. Этот показатель оказался самым высоким в Италии, Греции и Испании и самым низким – в Ирландии, Турции и Великобритании [47]. В США число нефрологов на 1000 пациентов с ХПН постепенно сокращается – с 18 в 1997 г. до 14 в 2010 г. [48]. В развивающихся странах ситуация гораздо хуже. Во многих странах к югу от Сахары (за исключением Нигерии, Судана, Кении и Южной Африки) число нефрологов составляет менее 10 на страну. Недостаточно также среднего медицинского персонала с нефрологической специализацией и диализных техников [49]. В Латинской Америке число нефрологов составляет 13,4 на 1 млн населения. Однако распределение между странами этого региона неравномерное: есть страны, в которых на 1 млн населения приходится <10 нефрологов (Гондурас – 2,1 на 1 млн населения; Гватемала – 3,3 на 1 млн населения; Никарагуа – 4,6 на 1 млн населения), и страны, в которых число нефрологов на 1 млн населения превышает 25 (Куба – 45,2 на 1 млн населения; Уругвай – 44,2 на 1 млн населения; Аргентина – 26,8 на 1 млн населения) [50].

Причин такого дефицита нефрологов много. Потенциальные факторы, обуславливающие существующие различия, включают растущее бремя ХБП, ограничение диапазона нефрологической практики за счет других специалистов, недостаточное планирование рабочих мест в одних странах по сравнению с другими и разработку новых моделей оказания медицинской помощи [48]. Новой стратегией стала успешная стипендиальная программа ISN. С момента ее внедрения в 1985 г. более 600 врачей из более чем 83 стран с низким и средним доходом прошли специальное обучение. В значительном числе случаев обучение по стипендии проводилось в отдельных развитых центрах в пределах региона проживания стипендиата. Согласно результатам недавно проведенного опроса, 85% опрошенных стипендиатов были вновь трудоустроены в учреждения по месту жительства [51, 52].

Междисциплинарный подход к профилактике

С 1994 г. консенсус Национального института здоровья/National Institute of Health поддерживает ранние медицинские вмешательства у пациентов с додиализными стадиями ХБП. Учитывая необходимость комплексной медицинской помощи при ХБП, с целью снижения заболеваемости и смертности на преддиализной и диализной стадии ХБП рекомендуется направлять пациентов к специалистам мультидисциплинарной команды, включающей нефролога, диетолога, медсестру, социального работника и медицинского психолога [53]. В Мексике мультидисциплинарная программа, реализуемая в соответствии с протоколом под руководством среднего медицинского персонала, продемонстрировала

лучшие результаты по сохранению рСКФ и тенденцию к улучшению качества медицинской помощи пациентам с ХБП по сравнению с другими мультидисциплинарными клиническими программами в развитых странах. Кроме того, больше пациентов начали лечение диализом в плановом порядке, а некоторым была проведена преэмпттивная трансплантация почки. Для тех, кто не может получать диализную терапию или отказался от нее, в настоящее время внедряются программы паллиативной помощи [54]. Модели оказания медицинской помощи, обеспечивающие поддержку специалистов первичного звена или смежных медицинских работников, продемонстрировали большую эффективность в отношении замедления скорости прогрессирования почечной недостаточности по сравнению с моделями, в которых оказывалась только специализированная медицинская помощь. Будущие модели должны строиться с учетом причин ХБП, специфичных для конкретного региона, повышать качество диагностических методов, устанавливать алгоритмы направления пациентов и обеспечивать более качественную оценку клинической и экономической эффективности [55].

Дистанционные образовательные программы по профилактике и лечению ХБП с использованием электронных ресурсов

Наряду с необходимостью более активного продвижения и реализации «Профилактики» развития заболеваний почек и почечной недостаточности среди медицинских работников, большое значение имеет продвижение «Профилактики» с помощью образовательных программ для лиц, у которых существует риск развития заболеваний почек и почечной недостаточности, а также для всего населения в целом. Это поэтапный процесс: от повышения осведомленности, заинтересованности, участия и расширения прав и возможностей до партнерства. Как отмечалось выше, медицинская грамотность населения в целом низка. Осведомленность и представления о заболеваниях почек недостаточны. Образование – ключ к привлечению пациентов с заболеваниями почек. Это путь к самопомощи и медицинской помощи, ориентированной на пациента. A.S. Narva и соавт. показали, что образование пациентов ассоциировано с лучшими исходами [56]. Препятствия заключаются в сложности сведений о болезнях почек, низкой исходной информированности, ограниченной медицинской грамотности и способности к мышлению, ограниченном доступе к информации о ХБП и отсутствии готовности учиться. Новые подходы к обучению пациентов должны разрабатываться с учетом исследований, а основные усилия должны быть направлены на повышение качества. D. Schatel и соавт. продемонстрировали, что образовательные интернет-ресурсы, посвященные

почкам, полезны пациентам для самопомощи [57]. В Интернете представлено огромное количество образовательных ресурсов. Представление о видах интернет-ресурсов, используемых пациентами с ХБП в настоящее время, может помочь медицинским специалистам, занимающимся заболеваниями почек, указать пациентам в нужное направление. Важно, чтобы авторитетные медицинские организации обеспечили пользователям упрощенный доступ (предпочтительнее на национальном уровне) к медицинской информации на своих сайтах (Приложение 1). В настоящее время пациенты и население в целом в качестве средства общения используют в основном Интернет: вебсайты, веб-порталы и ряд социальных сетей, таких как Facebook или Twitter. Кроме того, на популярных мобильных устройствах существуют бесплатные приложения, предоставляющие информацию о болезнях почек. В Интернете недостатка в информации нет, проблема заключается в том, как эффективно и целенаправленно «проталкивать» важную медицинскую информацию, и как облегчить пользователям поиск информации во время их попыток «вытянуть» актуальную и надежную информацию из интернета. Важно, чтобы «проталкиваемая» медицинская информация была целенаправленной и точной, соответствовала конкретному состоянию (первичная, вторичная или третичная профилактика) и предлагалась правильному пользователю в правильное время. С помощью информационных технологий и информатики можно предоставить пациентам из групп высокого риска актуальную и целенаправленную информацию, соединяющую в себе сведения о диагнозе и назначенных препаратах. Привлечение ресурсов профессиональных сообществ и групп пациентов – крайне важный шаг к развитию партнерства между сообществами и расширению прав и возможностей пациентов в области профилактики. Дополнительные ресурсы могут быть предоставлены благотворительными организациями или получены за счет пожертвований.

Профилактика, повышение осведомленности и уровня образования – снова в фокусе

С учетом настоятельной потребности в повышении уровня образования и осведомленности о профилактических мероприятиях мы предлагаем следующие цели для того, чтобы сосредоточиться на планах и действиях:

1. Расширение возможностей разработки и поддержки национальных компаний по информированию населения о профилактике заболеваний почек за счет увеличения медицинской грамотности.
2. Популяционные подходы к коррекции основных известных факторов риска заболеваний почек – контролю артериального давления и эффективному лечению ожирения и сахарного диабета.

3. Внедрение подхода ВОЗ «Удачные покупки», включающего скрининг групп риска развития ХБП, всеобщий доступ к необходимым методам ранней диагностики ХБП, доступность недорогих базисных технологий и необходимых лекарственных препаратов, а также перераспределение обязанностей: переход от врачей к медицинским работникам первичного звена оказания медицинской помощи, чтобы эффективнее воздействовать на прогрессирование ХБП и проводить другие вторичные профилактические мероприятия.

В связи с этим девиз «Здоровые почки всем и везде» – это больше, чем слоган или попытка выдать желаемое за действительное. Это политический императив, который может быть успешно реализован, если политики, нефрологи и медицинские работники включают профилактику и первичную помощь при заболеваниях почек в контекст программ по обеспечению Всеобщего доступа к медицинским услугам.

Приложение 1 | Appendix 1

Список интернет-ресурсов, содержащих информацию по обучению пациентов с ХБП

Selected websites with information on CKD patient education

World Kidney Day	
International Federation of Kidney Foundations	
International Society of Nephrology	
США:	American Nephrology Nurse Association
	American Association of Kidney Patients
	America Renal Associates (Kidneyman: Patient Education Videos)
	Kidney School by Medical Education Institute, INC.
	National Kidney Disease Education Program
	National Kidney Disease Education Program of National
	Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases
Канада:	The National Kidney Disease Education Program
	National Kidney Foundation
	The Kidney Foundation of Canada
Великобритания:	Kidney care UK
	National Kidney Foundation
	NHS England
Австралия:	Kidney Health Australia
	The Australian Kidney Foundation
Другие:	National Kidney Foundation India
	National Kidney Foundation Malaysia
	National Kidney Foundation Singapore
	New Mexico Kidney Foundation

Список литературы

1. International Society of Nephrology. (2019). 2019 United Nations High Level Meeting on UHC: Moving Together to Build Kidney Health worldwide. Retrieved 20 July 2019, https://www.theisn.org/images/Advocacy_4_pager_2019_Final_WEB_page-bypage.pdf.
2. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. *Lancet* 2018; 392(10159): 2052-90.
3. Ezzue BM, Laba TL, Knaul F, et al. Economic burden of chronic ill health and injuries for households in low- and middle-income countries. In: Jamison DT, Gelband H, Horton S, et al., eds. *Disease Control Priorities Improving Health and Reducing Poverty*, 3 ed. Washington, DC: World Bank; 2018: 121-43.
4. Vanholder R, Annemans L, Brown E, et al. Reducing the costs of chronic kidney disease while delivering quality health care: a call to action. *Nat Rev Nephrol* 2017; 13(7): 393-409.
5. Luyckx VA, Tuttle KR, Garcia-Garcia G, et al. Reducing major risk factors for chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* (2011) 2017; 7(2): 71-87.
6. Luyckx VA, Tonelli M, Stanifer JW. *The global burden of kidney disease and the sustainable development goals*. *Bull World Health Organ* 2018; 96(6): 414-22D.
7. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet* 2012; 380(9844): 807-14.
8. Kalantar-Zadeh K and Fouque D. Nutritional Management of Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2017; 377(18):1765-1776.
9. United Nations General Assembly. Political declaration of the third high-level meeting of the General Assembly on the prevention and control of non-communicable diseases (2018) Retrieved from https://www.un.org/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/73/L.2&Lang=E
10. Lopez AD, et al. (2014, October 22). Remembering the forgotten non-communicable diseases. *BMC Medicines*, 200.
11. (CDC) Center for Disease Control and Prevention. "Picture of America" (www.cdc.gov/pictureofamerica). At a Glance – Executive Summary. 2017;2019.
12. Levey AS, Schoolwerth AC, Burrows NR, Williams DE, Stith KR, McClellan W, Centers for Disease Control and Prevention Expert Panel. Comprehensive public health strategies for preventing the development, progression, and complications of CKD: report of an expert panel convened by the Centers for Disease Control and Prevention. *Am J Kidney Dis*. 2009;53(3):522-35.
13. Saran R, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LYC, Bragg-Gresham J, Balkrishnan R, Bhave N, Dietrich X, Ding Z, Eggers PW, Gaipov A, Gillen D, Gipson D, Gu H, Guro P, Haggerty D, Han Y, He K, Herman W, Heung M, Hirth RA, Hsiung JT, Hutton D, Inoue A, Jacobsen SJ, Jin Y, Kalantar-Zadeh K, Kapke A, Kleine CE, Kovesdy CP, Krueger W, Kurtz V, Li Y, Liu S, Marroquin MV, McCullough K, Molnar MZ, Modi Z, Montez-Rath M, Moradi H, Morgenstern H, Mukhopadhyay P, Nallamothu B, Nguyen DV, Norris KC, O'Hare AM, Obi Y, Park C, Pearson J, Pisoni R, Potukuchi PK, Repeck K, Rhee CM, Schaubel DE, Schrager J, Selewski DT, Shamraj R, Shaw SF, Shi JM, Shieu M, Sim JJ, Sooboo M, Steffick D, Streja E, Sumida K, Kurella Tamura M, Tilea A, Turf M, Wang D, Weng W, Woodside KJ, Wyncott A, Xiang J, Xin X, Yin M, You AS, Zhang X, Zhou H and Shabianian V. US Renal Data System 2018 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2019;73(3S1):A7-A8.
14. Kovesdy CP, Furth SL, Zoccali C, *World Kidney Day Steering Committee*. Obesity and Kidney Disease: Hidden Consequences of the Epidemic. *J Ren Nutr*. 2017;27(2):75-77.
15. Tantisattamo E, Dajoe DC, Reddy UG, Ichii H, Rhee CM, Streja E, Landman J and Kalantar-Zadeh K. Current Management of Acquired Solitary Kidney. *Kidney International Reports*. 2019;4(9):1205-1218.
16. Webster AC, Nagler EV, Morton RL and Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet*. 2017;389(10075):1238-1252.
17. Koppe L and Fouque D. The Role for Protein Restriction in Addition to Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in the Management of CKD. *Am J Kidney Dis*. 2019;73(2):248-257.
18. Rijkman DE, Coca SG and Kalantar-Zadeh K. Does AKI truly lead to CKD? *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(6):979-84.
19. Torres VE et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *NEngl J Med* 2012;367(25):2407-18.
20. Verhave JC, Troyanov S, Mongeau F et al. Prevalence, awareness, and management of CKD and cardiovascular risk factors in publicly funded health care. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9: 713-9.
21. Chow KM, Szeto CC, Kwan B, Leung CB, Li PK. *Public lacks knowledge on chronic kidney disease: Telephone survey*. *Hong Kong Med J* 2014; 20: 139-44.
22. Ene-Iordache B, Perico N, Bikbov B et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-KDDC): Across-sectional study. *Lancet Glob Health* 2016; 4: e307-19.
23. Li PKT, Weening JJ, Dirks J, et al. A report with consensus statements of the International Society of Nephrology 2004 Consensus Workshop on Prevention of Progression of Renal Disease. *Kidney Int Suppl* 2005 Apr; (94):s2-7.
24. Vassalotti JA, Stevens LA, Levey AS. Testing for chronic kidney disease: A position statement from the National Kidney Foundation. *Am. J. Kidney Dis*. 2007; 50: 169-80.
25. Levey AS, Atkins R, Coresh J et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: Approaches and initiatives – a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int*. 2007; 72: 247-59.
26. Crowe E, Halpin D, Stevens P; Guideline Development Group. Early identification and management of chronic kidney disease: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008;337:a1530.
27. Li PKT, Chow KM, Matsuo S, et al. Asian Chronic Kidney Disease (CKD) Best Practice Recommendations – Positional Statements for Early Detection of CKD from Asian Forum for CKD Initiatives (AFCKDI). *Nephrology (Carlton)* 2011;16(7):633-641.
28. Fink HA, Ishani A, Taylor BC, Greer NL, MacDonald R,

Rossini D, Sadiq S, Lankireddy S, Kane RL, Wilt TJ: Screening for, monitoring, and treatment of chronic kidney disease stages 1 to 3: A systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force and for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med* 2012;156: 570-581

29. Li PKT, Ng JK, Cheng YL, Kwan TH, et al. Relatives In Silent Kidney disease Screening study (RISKS): a Chinese cohort study. *Nephrology (Carlton)* 2017;22 Suppl 4:35-42

30. Samal L, Linder JA. The primary care perspective on routine urine dipstick screening to identify patients with albuminuria. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013 Jan;8(1):131-5

31. George C, Mogueo A, Okpechi I, Echouffo-Tcheugui JB, Kengne AP. Chronic kidney disease in low-income to middle-income countries: the case for increased screening. *BMJ Glob Health* 2017;2(2):e000256

32. Gonzalez-Quiroz M, Nitsch D, Hamilton S, O'Callaghan Gordo C, Saran R, Glaser J, Correa-Rotter R, Jakobsson K, Singh A, Gunawardena N, Levin A, Remuzzi G, Caplin B, Pearce N; DEGREE Study Steering Committee. Rationale and population-based prospective cohort protocol for the disadvantaged populations at risk of decline in eGFR (CO-DEGREE). *BMJ Open* 2019;9:e031169

33. Boulware LE, Jaar BG, Tarver-Carr ME, Brancati FL, Powe NR. Screening for proteinuria in US adults: A cost-effectiveness analysis. *JAMA* 2003; 290: 3101-14.

34. Go DS, Kim SH, Park J, Ryu DR, Lee HJ, Jo MW. Cost-utility analysis of the National Health Screening Program for chronic kidney disease in Korea. *Nephrology (Carlton)* 2019;24(1):56-64.

35. 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.

36. Hwang SJ, Tsai JC, Chen HC. Epidemiology, impact and preventive care of chronic kidney disease in Taiwan. *Nephrology (Carlton)*. 2010 Jun;15 Suppl 2:3-9.

37. Almaguer M, Herrera R, Alfonso J, Magrans C, Mañalich R, Martínez A. Primary health care strategies for the prevention of end-stage renal disease in Cuba. *Kidney Int Suppl* 2005; 97: S4-10.

38. Almaguer-Lopez M, Herrera-Valdez R, Diaz J, Rodriguez O. Integration of chronic kidney disease prevention into noncommunicable disease programs in Cuba. In G. Garcia-Garcia, L. Y. Agodoa, & K. C. Norris (Eds.), *Chronic Kidney Disease in Disadvantaged Populations* 2017 (pp. 357-365). London: Elsevier Inc.

39. U.S. Department of Health and Human Services. Advancing American Kidney Health., 2019 accessed Sept 26, 2019 <https://aspe.hhs.gov/pdf-report/advancing-american-kidney-health>

40. U.S. Department of Health and Human Services. The Special Diabetes Program for Indians. Estimates of Medicare savings., 2019. Accessed Sept 26, 2019 <https://aspe.hhs.gov/pdf-report/special-diabetes-program-indians-estimates-medicare-savings>

41. Bello AK, Nwankwo E, El Nahas AM. Prevention of chronic kidney disease: a global challenge. *Kidney Int Suppl* 2005;98:S11-17

42. James MT, Hemmelgarn BR, Tonelli M. Early recognition and prevention of chronic kidney disease. *Lancet* 2010; 375(9722), 1296-1309

43. Cortés-Sanabria L, Cabrera-Pivaral CE, Cueto-Manzano AM, Rojas-Campos E, Barragán G, Hernández-Anaya M, Martínez-Ramírez HR. Improving care of patients with diabetes and CKD: a pilot study for a cluster-randomized trial. *Am J Kidney Dis*, 2008; 51(5), 777-788

44. Martínez-Ramírez HR, Jalomo-Martínez B, Cortés-Sanabria L, Rojas-Campos E, Barragán G, Alfaro G, Cueto-Manzano AM. Renal function preservation in type 2 diabetes mellitus patients with early nephropathy: a comparative prospective cohort study between primary health care doctors and a nephrologist. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(1), 78-87

45. Cueto-Manzano AM, Martínez-Ramírez HR, Cortés-Sanabria L, Rojas-Campos E. CKD screening and prevention strategies in disadvantaged populations. The role of primary health care professionals. In G. Garcia-Garcia, L. Y. Agodoa, & K. C. Norris (Eds.), *Chronic Kidney Disease in Disadvantaged Populations*. 2017 (pp. 329-335). London: Elsevier, Inc.

46. Tapia-Conyer R, Gallardo-Rincon H, Betancourt-Cravioto M. Chronic kidney disease in disadvantaged populations: Online educational programs for NCD prevention and treatment. In G. Garcia-Garcia, L. Y. Agodoa, & K. C. Norris (Eds.), *Chronic Kidney Disease in Disadvantaged Populations*. 2017 (pp. 337-345). London: Elsevier, Inc.

47. Bello AK, Levin A, Manns BJ, Feehally J, Druke T, Faruque L, Hemmelgarn BR, Kernan C, Mann J, Klarenbach S, Remuzzi G, Tonelli M; Kidney Health for Life Initiative. Effective CKD care in European countries: challenges and opportunities for health policy. *Am J Kidney Dis* 2015; 65(1), 15-25

48. Sharif MU, Elsayed ME, Stack AG. The global nephrology workforce: emerging threats and potential solutions! *Clin Kidney J* 2016; 9(1), 11-22.

49. Naicker S, Eastwood JB, Plange-Rhule J, Tutt RC. Shortage of healthcare workers in sub-Saharan Africa: a nephrological perspective. *Clin Nephrol* 2010; 74 Suppl 1, S129-133.

50. Cusumano AM, Rosa-Diez GJ, Gonzalez-Bedat MC. Latin American Dialysis and Transplant Registry: Experience and contributions to end-stage renal disease epidemiology. *World J Nephrol* 2016; 5(5), 389-397.

51. Feehally J, Brusselmans A, Finkelstein FO, Harden P, Harris D, Manuzzi G, Naicker S, Tonelli M, Cameron H. Improving global health: measuring the success of capacity building outreach programs: a view from the International Society of Nephrology. *Kidney Int Suppl* (2011). 2016; 6(2):42-51

52. Harris DC, Dupuis S, Couser WG, Feehally J. Training nephrologists from developing countries: does it have a positive impact? *Kidney Int Suppl* (2011). 2012;2(3):275-278

53. Morbidity and mortality of renal dialysis: an NIH consensus conference statement. Consensus Development Conference Panel. *Ann Intern Med* 1994; 121(1), 62-70.

54. Garcia-Garcia G, Martinez-Castellanos Y, Renoirte-Lopez K, Barajas-Murguía A, de la Torre-Campos L, Becerra-Muñoz LE, Gonzalez-Alvarez JA, Tonelli M. Multidisciplinary care for poor patients with chronic kidney disease in Mexico. *Kidney Int Suppl* (2011). 2013;3(2):178-183

55. Stanifer JW, Von Isenburg M, Chertow GM, Anand S. Chronic kidney disease care models in low- and middle-income countries: a systematic review. *BMJ Glob Health*, 2018; 3(2), e000728.

56. *Narva AS, Norton JM, Boulware LE.* Educating Patients about CKD: The Path to Self-Management and Patient-Centered Care. Clin J Am Soc Nephrol. 2016; 7;11(4):694-703

57. *Schatell D.* Web-based kidney education: supporting patient self-management. Semin Dial 2013;26(2):154-8.

Дата получения статьи: 18.01.2020

Дата принятия к печати: 18.01.2020

Submitted: 18.01.2020

Accepted: 18.01.2020



DOI:

Руководство по клинической практике пери- и послеоперационного ухода за артериовенозными фистулами и сосудистыми протезами для гемодиализа у взрослых пациентов

Краткий обзор рекомендаций Европейской наилучшей клинической
практики в нефрологии (ERBP)

Перевод на русский язык А.Ю. Денисова под редакцией Е.В. Захаровой

*Перевод осуществлен по инициативе Российского Диализного Общества при поддержке
Фрезениус Медикал Кэа и одобрен ERBP*

Clinical practice guideline on peri- and postoperative care of arteriovenous fistulas and grafts for hemodialysis in adults

A summary by European Renal Best Practice (ERBP)

Translated to Russian by Alexey Denisov, ed. by Elena Zakharova

*Translation to Russian initiated by Russian Dialysis Society, supported by Fresenius Medical Care,
and approved by ERBP*

Полная версия Руководства опубликована в журнале

NDT 2019 V34 Issue Supplement 2

(https://academic.oup.com/ndt/article/34/Supplement_2/ii1/5514502)

Контактная информация Исполнительного офиса ERBP

Muguet Koobasi (Mrs)

e-mail: muguet.koobasi@era-edta.org

Условия предоставления

Maurizio Gallieni, Markus Hollenbeck, Nicholas Inston et al, Clinical practice guideline on peri- and postoperative care of arteriovenous fistulas and grafts for haemodialysis in adults, Nephrology Dialysis Transplantation 2019; 34 (suppl_2): ii1–ii42, doi:10.1093/ndt/gfz072.

© The Author. Published by OUP on behalf of the ERA-EDTA

This translated abridged reprint is published by Nephrology and Dialysis Journal (Russian) and consists of an item selected and translated by Nephrology and Dialysis Journal (Russian) from items originally published in the English language in Nephrology Dialysis Transplantation (the "Journal") by Oxford University Press on behalf of the ERA-EDTA (the "Society").

Nephrology Dialysis Transplantation © ERA-EDTA

All rights reserved; no part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without the prior permission of [insert customer name] in respect of the translation and Oxford University Press and/or Oxford Publishing Limited ("OPL") in respect of the underlying rights, or as expressly permitted by law.

For permissions please email: journals.permissions@oup.com

The opinions expressed in the Journal item reproduced in this reprint are those of the original authors and do not necessarily reflect those of Oxford University Press, OPL or the Society.

All reasonable precautions were taken by Oxford University Press and the original editors to verify drug names and doses, the results of experimental work and clinical findings published in the Journal. The ultimate responsibility for the use and dosage of drugs mentioned in the Journal and reproduced in this reprint, and in interpretation of published material, lies with the medical practitioner. Oxford University Press, OPL and the Society cannot accept any liability whatsoever in respect of any claim for damages or otherwise arising therefrom. Please inform [Insert customer name] of any errors.

The mention of trade names, commercial products or organizations, and the inclusion of advertisements in this reprint do not imply a guarantee or endorsement of any kind by Oxford University Press, OPL or the Society.

The use of registered names, trademarks etc. in this reprint does not imply, even in the absence of a specific statement, that such names are exempt from the relevant laws and regulations and therefore free for general use.

Oxford University Press, OPL and the Society are not responsible or liable for any errors, omissions or inaccuracies within the translation. Nephrology and Dialysis Journal (Russian) is solely responsible for the translation and this reprint.

Предупреждение об ответственности

Этот документ написан от лица ERBP – инициативы по Европейской наилучшей клинической практике в нефрологии, официального органа ERA-EDTA (Европейской Почечной Ассоциации – Европейской Ассоциации Диализа и Трансплантации), и основан на оригинальной публикации в журнале Nephrology, Dialysis and Transplantation (Нефрология, Диализ и Трансплантация). ERBP несет всю полноту ответственности только за оригинальную полную версию руководства, опубликованную на английском языке в журнале NDT.

Заявление о раскрытии финансовой информации и источниках поддержки

Деятельность ERBP и команды поддержки методологии контролируется консультативным советом (с деталями работы и декларациями интересов можно ознакомиться на сайте www.european-renal-best-practice.org). ERBP является рабочей группой ERA-EDTA. Совет ERA-EDTA утверждает и предоставляет годовой бюджет на основании предложений, сделанных председателем ERBP. ERA-EDTA частично финансируется промышленными группами, но совет ERA-EDTA никак не вовлечен в выбор тем, постановку вопросов или любую другую часть процесса по разработке руководства, и не вмешивается в эту работу. Ни научное сообщество, ни рабочая группа не получали никакой финансовой поддержки от промышленных групп для создания этого руководства. Раскрытие интересов членов рабочей группы можно найти в публикации полной версии данного руководства.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Рабочая группа	26	Глава 6. Сроки первой пункции	31
Введение	27	Глава 7. Наблюдение за сосудистым доступом	32
Глава 1. Медикаментозное лечение, способствующее созреванию артериовенозных фистул	27	Глава 8. Медикаментозное лечение для поддержания длительного функционирования артериовенозного доступа	34
Глава 2. Хирургические и эндоваскулярные вмешательства для стимулирования созревания артериовенозных фистул	28	Глава 9. Методы пункции артериовенозных фистул	35
Глава 3. Хирургические и эндоваскулярные вмешательства при незрелых артериовенозных фистулах	29	Глава 10. Типы игл для артериовенозных фистул	35
Глава 4. Самостоятельные действия, направленные на созревание артериовенозных фистул	30	Глава 11. Сроки вмешательства при тромбозе артериовенозных фистул	36
Глава 5. Периоперационная антибиотикотерапия для профилактики инфицирования артериовенозного доступа ..	31	Глава 12. Хирургические и эндоваскулярные вмешательства при тромбозе артериовенозного доступа	37
		Список литературы	37

ГРУППА РАЗРАБОТКИ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Маурицио Галлиени¹, Маркус Холленбек², Николас Инстон³, Мик Кумвенда⁴, Стив Пауэл⁵, Ян Тордойр⁶, Джулиен Эл Шакарчи⁷, Пол Бергер⁸, Дэвид Болиньяно^{9,10}, Дейдра Кассиди¹¹, Цзе Юан Чан¹², Аннемике Донат¹³, Кристиан Дрехслер^{10,14}, Тевфик Экдер¹⁵, Пьетро Финочиаро¹⁶, Мария Халлер^{10,17}, Дженифер Ханко¹⁸, Сэм Хейе¹⁹, Хосе Ибеас²⁰, Тамара Джемков²¹, Стефани Кершоу²², Аурангзаиб Хавайя²³, Лаура Лабриола²⁴, Карло Ломонте²⁵, Марко Маловрх²⁶, Анна Марти и Монро²⁷, Шона Мэтью²⁸, Дамиан МакГроган⁷, Торстен Мейер²⁹, Сотирос Микрос³⁰, Йонат Нистор^{10,31}, Нильс Планкен³², Рамон Рока-Тей³³, Розе Росс³⁴, Макс Трокслер³⁵, Сабина ван дер Веер³⁶, Раймонд Ванхолдер¹³, Франк Вермассен¹³, Гунилла Уеландер³⁷, Теун Уилминк³⁸, Мюге Кубаси¹⁰, Джонатан Фокс^{10,39}, Вим Ван Бизен^{10,13} и Иви Наглер^{10,13}, от лица членов группы ERBP по разработке рекомендаций по сосудистому доступу

¹ ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano, Italy, ² Knappschafts Krankenhaus Bottrop, Bottrop, Germany, ³ University Hospital Birmingham, Birmingham, UK, ⁴ Glan Clwyd Hospital, Denbighshire, UK, ⁵ Rutherford Diagnostics, Newport, UK, ⁶ Maastricht University Medical Centre, Maastricht, The Netherlands, ⁷ West Midlands deanery, Birmingham, UK, ⁸ Zilveren Kruis, Leiden, The Netherlands, ⁹ Institute of Clinical Physiology of the Italian National Council of Research, Reggio Calabria, Italy, ¹⁰ European Renal Best Practice, London, UK, ¹¹ GE Healthcare, Chalfont St. Giles, UK, ¹² Royal Liverpool University Hospital, Liverpool, UK, ¹³ Ghent University Hospital, Ghent, Belgium, ¹⁴ University of Würzburg, Würzburg, Germany, ¹⁵ Istanbul Bilim University School of Medicine, Istanbul, Turkey, ¹⁶ GOM, Reggio Calabria, Italy, ¹⁷ Ordensklinikum Linz Elisabethinen, Linz, Austria, ¹⁸ Belfast Health and Social Care Trust, Belfast, UK, ¹⁹ Jessa Hospital, Hasselt, Belgium, ²⁰ Parc Taulí Hospital Universitari, Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain, ²¹ Clinical Hospital Centre Zemun, University of Belgrade, Belgrade, Serbia, ²² Norfolk and Norwich University Hospital, Norfolk, UK, ²³ Queen Elisabeth Hospital, University Hospitals Birmingham, West Midlands deanery, Birmingham, UK, ²⁴ Cliniques universitaires Saint-Luc, Brussels, Belgium, ²⁵ Miulli General Hospital, Acquaviva delle Fonti, Italy, ²⁶ Medical Centre Ljubljana, Ljubljana, Slovenia, ²⁷ Hospital General Universitario, Valencia, Spain, ²⁸ University of Dundee, Dundee, UK, ²⁹ City Hospital Braunschweig, Braunschweig, Germany, ³⁰ Thriassion General Hospital, Athens, Greece, ³¹ University of Medicine and Pharmacy, Iasi, Romania, ³² Amsterdam University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands, ³³ Hospital de Mollet, Fundació Sanitària Mollet, Barcelona, Spain, ³⁴ Ninewells Hospital Scotland, Dundee, UK, ³⁵ Leeds Teaching Hospitals Trust, Leeds, UK, ³⁶ University of Manchester, Manchester, UK, ³⁷ Centralsjukhuset Karlstad, Karlstad, Sweden, ³⁸ Heart of England NHS foundation Trust, Birmingham, UK, ³⁹ University of Glasgow, Glasgow, United Kingdom

ВВЕДЕНИЕ

Сосудистый доступ обеспечивает возможность проведения жизненно необходимых процедур гемодиализа. Доступ должен функционировать надлежащим образом, обеспечивая адекватный кровоток, необходимый для удаления накапливающихся при уремии растворенных веществ, и одновременно сводя к минимуму риск системной инфекции.

В 2007 году группа по разработке Европейских рекомендаций по наилучшей практике (EBPG) – предшественница ныне действующей рабочей группы по Европейской наилучшей клинической практике в нефрологии (ERBP) – предложила ряд рекомендаций, касающихся направления пациентов к специалистам, оценки, выбора доступа, наблюдения и лечения осложнений [1]. С тех пор не только доказательства, лежащие в основе этих рекомендаций, но и сам процесс разработки рекомендаций существенно изменились [2]. Чтобы привести рекомендации в соответствие с новыми данными и методами, рабочая группа ERBP решила обновить предыдущие материалы, и с этой целью сотрудничала с различными заинтересованными сторонами, включая представителей Общества сосудистого доступа (VAS), нефрологов, хирургов по сосудистому доступу, радиологов, медсестер, работающих в области диализа, исследователей, пациентов и лиц, осуществляющих уход за ними. Стремление придерживаться все более строгой методологии разработки руководящих принципов привело к необходимости пожертвовать масштабом охвата темы. В результате настоящие рекомендации не обязательно охватывают все те темы, что и предыдущая версия. Часть тем остались прежними, но некоторые были отложены и заменены новыми, приоритетность которых определялась как поставщиками, так и потребителями медицинских услуг. Детали процедуры отбора областей охвата и ее результаты были опубликованы отдельно [3].

Разработка этих рекомендаций началась лишь после тщательного обзора и оценки доказательств, основанных на данных систематических обзоров результатов клинических испытаний и, при необходимости, наблюдательных исследований. Структурированный подход основан на системе GRADE, которая присваивает оценки доказательности и силы для каждой рекомендации [4]. Там, где это было уместно, рабочая группа сформулировала неклассифицированные советы для клинической практики вне контекста систематического обзора доказательств.

Настоящие Рекомендации 2019 года охватывают пери- и послеоперационные аспекты формирования артериовенозных (АВ) фистул и сосудистых протезов. Вторая часть, находящаяся в стадии разработки на момент публикации настоящих Рекомендаций, будет охватывать аспекты, связанные с выбором доступа, предоперационной оценкой состояния со-

судов и центральными венозными катетерами. Несмотря на нехватку доказательств высокой степени достоверности для большинства тем, связанных с сосудистым доступом, ERBP взяла на себя труд разработать высококачественное руководство, при возможности давая прямые рекомендации и приводя список необходимых дальнейших исследований при невозможности дать прямые указания. Мы надеемся, что нынешнее и планируемое руководства помогут профессиональному сообществу принимать решения касательно формирования сосудистого доступа и ухода за ним, а также будут способствовать достижению понимания между пациентами и лицам, осуществляющим уход, и содействовать совместному принятию решений в этой области.

Глава 1. Медикаментозное лечение, способствующее созреванию артериовенозной фистулы

- 1.1. При принятии решения о назначении любого из следующих препаратов: аспирина, тиклопидина или клопидогреля взрослым пациентам с терминальной стадией почечной недостаточности в течение первых двух месяцев после создания артериовенозной фистулы с единственной целью улучшения ее созревания, мы предлагаем соотносить снижение риска тромбоза с неопределенным влиянием на созревание фистулы и риском кровотечения. (2C)
- 1.2. При принятии решения о назначении гепарина до и после операции создания артериовенозной фистулы у взрослых пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, мы предлагаем соотносить повышение проходимости артериовенозных фистул в течение месяца со значительным увеличением числа геморрагических осложнений. (2C)
- 1.3. При принятии решения касательно применения длинноволнового инфракрасного излучения у взрослых пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности в течение первых трех месяцев после создания артериовенозной фистулы, мы предлагаем соотносить снижение риска тромбоза с неопределенным влиянием на созревание фистулы и риском кровотечения. (2C)
- 1.4. Недостаточно данных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), чтобы рекомендовать тикагрелор, прасутрел, дипиридамо, сульфинпиразон, варфарин или другие пероральные антикоагулянты, рыбий жир, статины, вонанпанитазу, глицерил тринитрат, инофорец *Salvia miltiorrhiza* или преднизолон для улучшения созревания фистулы у взрослых пациентов с терминальной стадией заболевания почек. (-D)

Практические советы:

- не прекращайте монотерапию антиагрегантами у взрослых пациентов, которым формируется артериовенозный (АВ) доступ.

Обоснование

Мы нашли и изучили семь систематических обзоров рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), оценивающих пользу и вред различных медицинских вспомогательных методов лечения для повышения общей проходимости артериовенозных (АВ) фистул и АВ сосудистых протезов [5-11]. Все эти обзоры были среднего или высокого качества – с оценкой по шкале AMSTAR от 8 до 10/11. Обзоры включали исследования, оценивавшие исходы по параметру созревания АВ фистул через 6-12 недель и по параметру проходимости сосудистого доступа спустя несколько месяцев. К сожалению, в метаанализах не разделялись исследования, в которых изучались исходы по параметру созревания, и исследования, оценивавшие исходы по параметру долгосрочной проходимости фистул. В нижеследующем разделе отражены характер и содержание включенных систематических обзоров, которые были использованы для выявления значимых рандомизированных исследований. Согласно достигнутому рабочей группой консенсусу, при написании этой главы мы рассматривали РКИ и метаанализы, оценивающие исходы по параметру проходимости доступа в сроки до 12 недель или через 12 недель, чтобы отличить созревание от долгосрочной проходимости и только в тех исследованиях, где оценивались АВ фистулы.

В силу ряда причин интерпретация имеющихся данных в контексте созревания доступа является сложной задачей. Большинство исследований, посвященных оценке эффективности антиагрегантов, фокусируются в основном на проблеме тромбоза сосудистого доступа в короткие сроки после его формирования, а не на успешном проведении процедур диализа. И здесь имеется противоречие, так как снижение частоты тромбозов АВ фистул не обязательно приводит к улучшению их созревания. Несомненно, тромбоз фистулы препятствует успешному использованию АВ доступа для диализа, но современные методы лечения, в основном направленные на снижение агрегации тромбоцитов и коагуляции, увеличивают риск кровотечения, а образование местной гематомы может привести к необратимой потере доступа еще до первого его использования. Кроме того, при тромбозе доступа могут использоваться эндоваскулярные или хирургические методы лечения, а влияние антиагрегантов на сокращение частоты таких вмешательств весьма неопределенное.

Разные авторы используют различные определения применительно к концепции созревания АВ

фистул, что также затрудняет интерпретацию данных. Некоторые исследователи, основываясь на суррогатных показателях диаметра сосуда и кровотока, рассматривают созревание доступа как «исход» еще до выполнения канюляции. При этом, будет ли АВ фистула в дальнейшем успешно использоваться для диализа или не будет, часто не учитывается. Группа по разработке рекомендаций решила, что оценки улучшения созревания доступа, сделанной лишь на основании определений, используемых до канюляции, недостаточно для выработки поддерживающих рекомендации.

Наконец, во многих исследованиях сообщается о первичной, не требующей вмешательства проходимости доступа через год после формирования, но не проводится разделение между фазой созревания и долгосрочной проходимостью зрелой фистулы. Поскольку побочные эффекты лечения могут со временем меняться, различия в отношении первичной, не требующей вмешательства проходимости, также могут быть непропорциональными. Другими словами, то, что приносит пользу процессу созревания, совсем не обязательно будет полезным зрелой АВ фистуле.

Группа по разработке рекомендаций считает, что основанием для положительной рекомендации в отношении тех или иных вмешательств может служить только успешность использования АВ доступа. Мы пришли к выводу, что в отсутствие доказательств положительного влияния на успешность канюляции, доказательств влияния на промежуточные исходы, такие как тромбоз АВ доступа, будет недостаточно, чтобы высказаться в пользу того или иного вида лечения. Но вместо того, чтобы сформулировать нейтральное заявление, группа также хотела особо подчеркнуть существующую неопределенность и отметить проблемы, требующие взвешенной оценки при принятии решений.

После формирования чернового проекта рекомендаций группа решила добавить положение, в котором рекомендуется не прекращать антиагрегантную терапию у взрослых пациентов, уже получающих антиагрегантные препараты по другим причинам. Хотя в этой главе не ставилась прямая цель ответить на этот вопрос, мы сочли, что имеющиеся доказательства в пользу продолжения антиагрегантной терапии у взрослых пациентов, перенесших не кардиохирургические операции, склоняют в пользу продолжения лечения, так как могут улучшить созревание доступа [12].

Глава 2. Хирургические и эндоваскулярные вмешательства для стимулирования созревания артериовенозных фистул

2.1. Для создания артериовенозных фистул у взрослых пациентов с терминальной стадией заболевания почек мы предлагаем использовать

в качестве анестезии регионарную блокаду, а не местную анестезию. (2С)

- 2.2. Мы полагаем, что существующих доказательств недостаточно для того, чтобы отдать предпочтение наложению анастомоза «конец-в-бок» (конец вены в бок артерии) над анастомозом «бок-в-бок» при создании артериовенозной фистулы у взрослых пациентов с терминальной стадией заболевания почек. (2С)

Обоснование

Было найдено два систематических обзора [13, 14] и 16 РКИ с оценкой восьми различных вмешательств [15-30].

РКИ в целом предоставили доказательства от низкого до среднего уровня достоверности. Однако отсутствие единого стандарта при изложении результатов чрезвычайно затрудняло формирование заключения. В пяти РКИ представлены доказательства в пользу применения регионарной блокады по сравнению с местной анестезией. При этом только одно из них было расценено как исследование с низким риском систематических ошибок, в то время как в других четырех риск систематических ошибок был расценен как высокий. Все исследования показали преимущества использования регионарной блокады, но было несколько соображений, ограничивающих силу рекомендации, отдавая решение на усмотрение специалиста. Во-первых, риск систематической ошибки в этих исследованиях, как правило, был высоким, а сведения об исходах в основном ограничивались лишь суррогатными исходами. Во-вторых, переход с местной анестезии на регионарную может привести к нежелательным осложнениям, увеличению расходов или даже к задержкам в формировании доступа. В-третьих, основным преимуществом регионарной блокады считалось расширение вен, что также могло быть достигнуто другими способами, например, согреванием конечности.

Было проведено два исследования, сравнивающих результаты формирования анастомозов конец вены в бок артерии с анастомозом бок-в-бок, которые заключали в себе среднюю степень риска системной ошибки. При этом представленных результатов было недостаточно, чтобы рекомендовать тот или иной тип анастомоза, но также и недостаточно, чтобы подтвердить их равноценность.

В настоящее время доступны три сообщения, касающихся сравнения между клипсами и швами при создании АВ фистулы. Размеры выборки были небольшими, и исследования имели серьезные недостатки, оставляя значительную неопределенность в отношении преимуществ одного метода над другим. Учитывая эту неопределенность, группа по разработке рекомендаций считает, что выбор метода должен быть оставлен на усмотрение хирургической

бригады – на основании опыта и личных предпочтений. Было высказано мнение, что любая рекомендация по этому вопросу может скорее запутать, чем прояснить вопрос, так что рекомендации сформулированы не были.

Группа разработчиков рекомендаций сочла, что все остальные исследования являются в лучшем случае предварительными и не дают серьезных оснований для выработки каких-либо рекомендаций. Следовательно, было решено воздержаться от заявлений, касающихся перевязки вен, техники наложения швов, ангиопластики или методов создания брахио-базилярной АВ фистулы.

Глава 3. Хирургические и эндоваскулярные вмешательства при незрелых артериовенозных фистулах

- 3.1. Мы полагаем, что нет достаточных доказательств в поддержку открытых хирургических вмешательств над эндоваскулярными в качестве предпочтительного метода лечения незрелых артериовенозных фистул у взрослых пациентов с терминальной стадией заболевания почек. (2D)

Практические советы:

- решение о том, как лечить незрелые АВ фистулы, должно быть основано в большей степени на местных возможностях, опыте и успехах
- учреждения, оказывающие помощь пациентам с терминальной стадией заболевания почек могут выиграть от создания специализированной междисциплинарной команды по сосудистому доступу, обладающей клиническим опытом применения различных методик работы с незрелыми АВ фистулами.

Обоснование

Не найдено ни одного РКИ, посвященного сравнению преимуществ и рисков хирургических или рентген-эндоваскулярных вмешательств по сравнению друг с другом или с отсутствием вмешательства.

В недавнем тематическом обзоре была предпринята попытка всестороннего поиска в нескольких базах данных, в результате обнаружено 28 нерандомизированных неконтролируемых исследований, в которых сообщалось о первичной или вторичной проходимости доступа в течение одного года при различных хирургических и рентген-эндоваскулярных вмешательствах [31].

Существует несколько хирургических и эндоваскулярных вмешательств на незрелых АВ фистулах, способствующих достижению стадии, на которой они могут успешно использоваться для гемодиализа. Как хирургические, так и эндоваскулярные ме-

тоды позволяют достичь приемлемой первичной проходимости и довольно хорошей вторичной проходимости в течение одного года. Вариабельность результатов для обеих категорий велика, вероятно, из-за различий в исследуемых популяциях и, возможно, также из-за различий в опыте команд по обеспечению сосудистого доступа. Платой за энергичные усилия по максимизации созревания АВ фистулы может оказаться продолжительное использование катетера, поскольку создание альтернативного постоянного сосудистого доступа задерживается. Многократные повторные вмешательства могут быть обременительными для пациентов и в конечном итоге приводить к снижению качества жизни по сравнению с быстрым созданием альтернативного доступа или даже с использованием перманентного катетера. Многие из этих вопросов на сегодняшний день остаются без ответа.

Кроме того, данные ограничиваются первичной и вторичной проходимостью за годичный период и редко дают представление об истинной продолжительности существования АВ доступа. АВ фистулы, которые требуют вмешательства до созревания, имеют меньшую продолжительность вторичной проходимости, чем те, которые созревают без вмешательства. Кумулятивная выживаемость АВ фистул значительно ниже у пациентов, которым требуется два или более вмешательств для достижения зрелости, по сравнению с пациентами, которым требуется одно вмешательство или вовсе не требуется вмешательств. Кроме того, АВ фистулы, требующие более одного вмешательства для достижения зрелости, уже после начала их использования для проведения процедур гемодиализа нуждаются в большем количестве вмешательств для поддержания долгосрочной проходимости.

Разумно предположить, что в отсутствие четких рекомендаций клиническая междисциплинарная экспертная оценка может быть даже более важной при создании АВ фистул, чем в других областях. Создание и обучение специализированной команды профессионалов в области сосудистого доступа может обеспечить максимальный успех. Это позволит членам команды получить опыт работы с применением различных методик и самостоятельно отслеживать как достижения, так и осложнения. В отсутствие четких доказательств в пользу одного вмешательства по сравнению с другим или даже сравнительных исследований, оценивающих издержки и вред, связанные с вмешательствами, выполняемыми при отсутствии созревания фистулы, уже само наличие структурированного подхода может улучшить исходы.

Сравнительные исследования между хирургическими и эндоваскулярными вмешательствами редки, носят ретроспективный характер и в них отсутствует сравнение по некоторым базовым характеристикам, которые могли влиять как на выбор процедуры, так

и на исход. Рассмотрев имеющиеся в настоящее время данные, группа разработчиков сочла, что нет достаточных доказательств, чтобы предпочесть один подход другому.

Глава 4. Самостоятельные действия, направленные на созревание артериовенозных фистул

- 4.1. Мы полагаем, что стандартизированная программа упражнений, включающая упражнения для кистей и рук, может улучшить созревание артериовенозных фистул у взрослых пациентов с терминальной стадией заболевания почек. (2C)
- 4.2. Недостаточно доказательств в поддержку специальных программ физических упражнений или физических вмешательств, способствующих созреванию артериовенозных фистул у взрослых пациентов с терминальной стадией заболевания почек. (-D)

Практические советы:

- более активное вовлечение пациентов в подготовку к гемодиализу может развить навыки самоконтроля, повысить медицинскую грамотность и, следовательно, улучшить самочувствие.

Обоснование

Мы обнаружили два РКИ, в которых сравнивались различные упражнения для рук, выполняемые самостоятельно [32, 33]. Ни одно из исследований не показало, что одно вмешательство было лучше, чем другое, но объем данных недостаточный, и в исследованиях имелся высокий риск систематических ошибок. Кроме того, мы нашли одно РКИ, сравнивающее структурированную программу упражнений с отсутствием упражнений, это исследование предоставило некоторые доказательства, что такая программа может быть полезной [34]. Однако мы обнаружили, что это свидетельство имеет низкую достоверность из-за риска смещения выборки и широких доверительных интервалов. Что еще более важно, исходы носили суррогатный характер, с использованием клинического и ультразвукового критериев созревания, а не успешности диализа. И наконец, срок в один месяц может быть слишком маленьким периодом, чтобы оценить окончательность процесса созревания, и данные могли бы быть другими, если бы АВ фистулы были оценены повторно две недели спустя.

Группа по разработке рекомендаций посчитала, что маловероятно, чтобы простые упражнения, такие как сжатие кистей рук, могли бы иметь существенные вредные последствия при условии, что пациенты начинали упражнения после достаточного заживления ран. Действительно, контролируемое ис-

следование сравнения эффектов упражнений и их отсутствия не выявило каких-либо важных нежелательных явлений. Несмотря на ограничения исследования, группа по разработке рекомендаций посчитала, что структурированная программа упражнений может быть полезной, и не будет сопряжена со значительными расходами ресурсов, так что в отсутствие важных нежелательных явлений разработчики поддерживают использование подобных программ в послеоперационном периоде после создания АВ фистулы.

Было проведено одно исследование с испытанием нового пневматического устройства, но результаты были сочтены предварительными, а исходы суррогатными по своему характеру.

Глава 5. Периоперационная антибиотикотерапия для профилактики инфицирования артериовенозного доступа

- 5.1. Мы рекомендуем проводить предоперационную профилактику антибиотиками перед установкой артериовенозного сосудистого протеза у взрослых пациентов с терминальной стадией заболевания почек. (1C)
- 5.2. Мы предлагаем проводить предоперационную профилактику антибиотиками при сложных процедурах формирования артериовенозного доступа взрослым пациентам с терминальной стадией заболевания почек. (2D)
- 5.3. Мы предлагаем не проводить предоперационную профилактику антибиотиками при простых процедурах формирования артериовенозного доступа у взрослых пациентов с терминальной стадией заболевания почек. (2D)

Практические советы:

- простые процедуры формирования АВ доступа включают создание нативной радиоцефалической или нативной брахиоцефалической АВ фистулы.
- сложные процедуры формирования АВ доступа включают все те, которые не считаются простыми.

Обоснование

Данные рандомизированных исследований по периоперационной антибиотикопрофилактике при создании АВ фистулы отсутствуют. Группа по разработке рекомендаций посчитала, что при отсутствии прямых доказательств следует полагаться на экстраполяцию доказательств, касающихся антибиотикопрофилактики местных инфекционных осложнений при хирургических вмешательствах в целом. Был использован доказательный обзор, проведенный Британским национальным институтом здравоохра-

нения и совершенствования медицинской помощи в январе 2017 года [35]. По результатам этого обзора выявлены доказательства, подтверждающие пользу профилактики антибиотиками перед «чистой» операцией, связанной с установкой сосудистого протеза или импланта; это было основано преимущественно на фактических данных о клинически значимом снижении числа «местных» инфекций у этой категории пациентов. Существует гораздо меньше доказательств, касающихся «чистых» простых процедур, и имеется одно рандомизированное исследование, показавшее отсутствие эффекта антибиотикопрофилактики. Группа по разработке рекомендаций посчитала создание нативной фистулы «чистой» и короткой хирургической процедурой в незагрязненной зоне. Следовательно, антибиотикопрофилактика была сочтена необязательной в этой ситуации.

Было проведено два РКИ с использованием материалов для протезирования и выявлено клинически значимое снижение числа местных инфекций, однако полученные доказательства характеризовались низкой степенью достоверности. Это согласуется с выводами из обзора, проведенного для руководства NICE [35]. Не удалось найти доказательств предпочтения одного типа антибиотика другому в подобных ситуациях. Группа по разработке рекомендаций решила, что можно использовать как цефалоспорины первого поколения, так и ванкомицин или тейкопланин, в зависимости от местной практики и эпидемиологии устойчивости к метициллину.

Глава 6. Сроки первой пункции

Артериовенозные фистулы

- 6.1. У взрослых пациентов, нуждающихся в гемодиализе, мы предлагаем пунктировать артериовенозные фистулы через четыре недели после их формирования, если они считаются пригодными для пункции на основании клинического обследования. (2C)
- 6.2. У взрослых пациентов, нуждающихся в гемодиализе, мы рекомендуем не выполнять пункцию артериовенозных фистул ранее, чем через две недели после их создания. (1B)
- 6.3. У взрослых пациентов, нуждающихся в гемодиализе, мы предлагаем не выполнять пункцию артериовенозных фистул в период между второй и четвертой неделями после их создания, если только это не поможет избежать установки центрального венозного катетера для гемодиализа. (2C)

Артериовенозные сосудистые протезы

- 6.4. У взрослых пациентов, нуждающихся в гемодиализе, мы рекомендуем, чтобы артериовенозные сосудистые протезы «раннего типа пункции»

пункцировались как только заживление ран сможет это позволить. (1В)

- 6.5. У взрослых пациентов, нуждающихся в гемодиализе, мы предлагаем не проводить пункцию артериовенозного сосудистого протеза «стандартного типа» раньше, чем через две недели после установки, если только это не поможет избежать установки центрального венозного катетера для гемодиализа. (2В)

Практические советы:

- на практике пригодность для пункции при клиническом осмотре определяется наличием пальпируемой вены и хорошей ритмической вибрации сосуда – «дрожания»;
- если клиническое обследование не дает результатов, то УЗИ с измерением потока может помочь принять решение, выполнять пункцию или нет;
- пункция под непосредственным ультразвуковым наведением может помочь избежать осложнений и уменьшить количество неудачных пункций;
- использование одноигольного диализа, низкий диализный кровоток и иглы меньшего калибра (17 гейджей) могут предотвратить повреждение АВ фистул, которые рано подвергаются пункции;
- заживление ран относится к ткани вокруг тела протеза, а не к месту разреза.

Обоснование

Мы не обнаружили РКИ, оценивавших влияние времени первой пункции АВ фистул на исходы; доступны только наблюдательные исследования [36-43]. В нескольких из этих исследований показано, что ранняя пункция АВ фистулы в течение первых 14 дней после ее создания существенно увеличивает (почти вдвое) – риск неудачного диализа и/или поздней потери АВ фистулы по сравнению с канюляцией АВ фистулы после 14 дней от ее формирования. Доказательства в пользу ожидания еще в течение дополнительных 14 дней менее впечатляющи и не так сильны. Кроме того, негативные последствия дальнейшего откладывания пункции фистулы, такие как необходимость срочной установки центрального венозного катетера, не изучались, и могут нивелировать положительные эффекты долговечности фистулы. В отсутствие таких доказательств группа по разработке рекомендаций сочла, что возможность избежать установки катетера более значима, чем лучшее созревание фистулы за дополнительные 14 дней ожидания. При отсутствии же необходимости в срочном диализе представляется разумным подождать в течение еще 14 дней для большего созревания АВ фистулы, пре-

жде чем пытаться канюлировать её. Это также относится к тем пациентам, кто уже получает гемодиализ через туннельный катетер при отсутствии проблем с катетером.

АВ фистулы с пальпируемой веной и хорошо определяемым дрожанием в большинстве случаев могут быть успешно канюлированы через четыре недели после их создания. В таких ситуациях дополнительное ультразвуковое исследование вряд ли будет полезно. Вместе с тем, при отсутствии выраженного дрожания было показано, что диаметр АВ фистулы >4.5 мм или кровоток >500 мл/мин указывают на то, что фистула созрела и может быть успешно канюлирована. Эти данные соответствуют результатам клинической практики, но доказательная сила их низкая. При отсутствии ощущения дрожания над фистулой, диаметре <4 мм и кровотоке <400 мл/мин весьма вероятно, что без вмешательства сосудистый доступ будет утрачен. Были предложены и другие методы для оценки характеристик АВ фистул, но необходимы дальнейшие исследования для оценки их весомости по сравнению с уже имеющимися методами.

Одно небольшое РКИ [44] и несколько наблюдательных исследований [37, 41, 45-48] показали, что канюляция АВ сосудистого протеза в течение двух дней после его установки не имеет негативных последствий для краткосрочного или долгосрочного прогноза его функционирования, включая частоту инфицирования. Это относится даже к стандартным политетрафторэтиленовым (ПТФЭ) сосудистым протезам, но во всех случаях сила доказательности средняя. Однако несмотря на то, что увеличения частоты осложнений не наблюдалось, ранняя канюляция стандартных сосудистых протезов из ПТФЭ повседневной практикой не стала. РКИ новых сосудистых протезов, предназначенных для ранней канюляции, отсутствуют. Было проведено ретроспективное исследование, которое не показало увеличения осложнений при сравнении пункции сосудистого протеза, предназначенного для ранней канюляции, в течение первых 72 часов и через 3 недели. Остается неясным, дает ли это дополнительные преимущества за счет возможности избежать установки временного или туннелированного центрального венозного катетера, но можно ожидать, что баланс пользы и вреда склоняется в сторону ранней канюляции, если это необходимо.

Глава 7. Наблюдение за сосудистым доступом

Артериовенозные фистулы

- 7.1. Мы полагаем, что доказательства в пользу инструментального мониторингирования в дополнение к клинической оценке функционирующей артериовенозной фистулы для выявления и упреждающей коррекции гемодинамически

значимых стенозов артериовенозного доступа у взрослых пациентов неубедительны и требуются дополнительные исследования. (2C)

Артериовенозные сосудистые протезы

7.2. Мы предлагаем не проводить инструментальное мониторирование в дополнение к клинической оценке функционирующего артериовенозного сосудистого протеза для выявления и упреждающей коррекции гемодинамически значимых стенозов артериовенозного доступа у взрослых пациентов, если только он не выявлен в ходе клинического обследования. (2C)

Обоснование

Чтобы программа скрининга была успешной, необходимы два важных элемента. Мало того, что скрининговый тест должен быть эффективным при обнаружении значимого стеноза, должны быть также доказательства того, что последующая коррекция выявленного стеноза продлевает выживаемость АВ доступа.

При оценке пользы и вреда, группа по разработке рекомендаций уделяла наибольшее внимание оценке выживаемости пациентов и потере постоянного доступа.

Доказательной базой для обоснования рекомендации послужил Кокрановский систематический обзор, включающий 14 РКИ [49]. Имеющиеся на сегодняшний день данные указывают на то, что инструментальное наблюдение и последующая упреждающая коррекция стеноза АВ доступа вероятно могут слегка снизить риск окончательной потери АВ фистулы. Что касается АВ протезов, то эффект еще меньше, если он вообще существует. И это вне зависимости от того, какой метод наблюдения использовался или какое вмешательство впоследствии выполнялось. Кроме того, имеются доказательства среднего качества, свидетельствующие о том, что даже потенциально корректируемая недостаточность доступа, вероятно, не будет существенно уменьшена превентивным вмешательством, каким бы оно ни было.

Для АВ фистул инструментальное наблюдение и упреждающая коррекция, по-видимому, имеют больший эффект, чем указано в обзоре, и при интерпретации относительных и абсолютных показателей, полученных в результате обзора, требуется осторожность. Во-первых, хотя визуальная оценка диаграмм типа «форест-плот» показала изменение эффекта в зависимости от типа доступа, не было статистического подтверждения, что гетерогенность действительно существует. Расширительное толкование эффекта, полученного в определенных подгруппах, может привести к переоценке истинного эффекта. Более консервативная оценка предполагает общий

относительный риск 0,8 с его доверительным интервалом. Соответствующий абсолютный эффект в значительной степени зависит от изначального риска недостаточности доступа в контрольной группе, который, как ожидается, будет больше (и намного) у людей с клиническим подозрением на стеноз доступа по сравнению с теми, у кого стеноз не подозревался. При оценке базового риска на основании данных исследований можно заключить, что относительный риск равный 0,8 соответствует уменьшению потерь на 5 АВ фистул из каждых 100 из обследованных пациентов. При этом, на каждые 100 пациентов, подвергающихся за год упреждающей коррекции обнаруженного и документированного стеноза, будет примерно на 6 потерь АВ фистул меньше. Существуют и более значимые доказательства относительно тромбоза АВ фистулы. Имеются среднего качества доказательства, что наблюдение и упреждающая коррекция умеренно снижают риск развития тромбоза фистулы. При относительном риске = 0,5, на каждых 100 пациентов, обследованных в течение одного года, приходится примерно на 15 случаев тромбоза АВ фистул меньше, а на каждых 100 пациентов, которым проводилась превентивная коррекция обнаруженного и документированного стеноза – на 23 случая тромбоза меньше. Эти данные должны быть восприняты взвешенно, так как увеличение числа диагностических ангиографий может, в конечном счете, не изменить количество инвазивных процедур, которые пациент должен пройти. Значение, которое пациенты придают тому, что они имеют возможность при наблюдении проходить инвазивные процедуры в плановом порядке, а не подвергаться им в экстренных условиях при тромбозе доступа, должна учитываться при взвешивании плюсов и минусов наблюдения за доступом. При наблюдении за доступом может потребоваться меньшее количество катетеров, но общее влияние на уровень инфекционных осложнений до сих пор остается неясным. Дополнительные требования, предъявляемые к отдельным радиологическим службам, могут также ограничивать возможность осуществления программ наблюдения. Из-за неопределенности в отношении абсолютного снижения риска недостаточности АВ фистул, который необходимо сопоставить с увеличением числа диагностических ангиографий, группа разработки рекомендаций в конечном итоге воздержалась от высказывания за или против инструментального мониторинга.

Более позднее РКИ сравнивало две стратегии наблюдения: «классическую», т.е. – стратегию первого поколения и «классическую плюс основанную на потоке в сосудистом доступе» – стратегию второго поколения [50]. Были получены умеренного качества доказательства того, что стратегия, основанная на измерении потока в сосудистом доступе приводила к уменьшению частоты тромбозов доступа и уменьшению прекращения использования

АВ фистул без увеличения общего числа вмешательств, которым подвергались пациенты. Хотя это не дает прямого ответа на вопрос, это, по-видимому, указывает на превосходство стратегии наблюдения основанного на измерении потока в сосудистом доступе над классическими методами наблюдения. Однако группа по разработке рекомендаций сочла, что на данном этапе необходимо провести дополнительные исследования, прежде чем можно будет вынести какую-либо конкретную рекомендацию.

Глава 8. Медикаментозное лечение для поддержания длительной проходимости артериовенозного доступа

Артериовенозные фистулы

- 8.1. Мы предлагаем, чтобы решение о назначении рыбьего жира взрослым пациентам с терминальной стадией болезни почек в течение года после создания артериовенозной фистулы основывалось на сопоставлении пользы от улучшения проходимости в течение одного года с неизвестным риском кровотечения и других побочных эффектов. (2C)
- 8.2. Мы предлагаем рассматривать возможность применения физиотерапии с использованием длинноволнового инфракрасного излучения для улучшения долгосрочной проходимости артериовенозных фистул у взрослых пациентов с терминальной стадией заболевания почек. (2C)
- 8.3. Недостаточно данных РКИ, чтобы рекомендовать аспирин, клопидогрел, тиклопидин, варфарин, сульфинпиразон, вонапанитазу, берапрост натрия, холекальциферол, статины, дипиридамола или дипиридамола в сочетании с аспирином для поддержания долгосрочной проходимости артериовенозных фистул у взрослых пациентов с терминальной стадией заболевания почек. (-D)

Артериовенозные сосудистые протезы

- 8.4. Мы рекомендуем не применять варфарин в комбинации с дезагрегантами, а также клопидогрел в комбинации с высокими дозами аспирина для снижения частоты тромбозов артериовенозного сосудистого протеза у взрослых пациентов с терминальной стадией заболевания почек. (1C)
- 8.5. Мы предлагаем, чтобы решение о назначении рыбьего жира взрослым пациентам с терминальной стадией болезни почек в течение года после имплантации артериовенозного сосудистого протеза основывалось на сопоставлении пользы от улучшения проходимости в течение одного года, с неизвестным риском кровотечения и других побочных эффектов. (2C)

- 8.6. Недостаточно данных рандомизированных контролируемых исследований, чтобы рекомендовать аспирин, клопидогрел, тиклопидин, варфарин, берапрост натрия, статины, дипиридамола или дипиридамола в сочетании с аспирином для поддержания долгосрочной проходимости артериовенозного сосудистого протеза у взрослых пациентов с терминальной стадией заболевания почек. (-D)

Обоснование

Было найдено пять систематических обзоров РКИ, оценивающих преимущества и вред различных адъювантных методов лечения для повышения проходимости АВ фистул и АВ сосудистых протезов. При оценке качества данных оказалось, что все эти обзоры содержали данные умеренного и высокого качества, по шкале AMSTAR от 8 до 10/11 [5, 6, 9-11]. Все обзоры включали как исследования, оценивающие исходы по параметру проходимости доступа в период от шести недель до 12 недель, так и исходы по параметру проходимости через несколько месяцев. Группой разработчиков рекомендаций достигнут консенсус, согласно которому для этого раздела рассматривали только исследования с оценкой проходимости через 12 недель, чтобы отличить созревание от долгосрочной проходимости.

Группа по разработке рекомендаций сочла, что для создания положительной рекомендации вмешательство должно способствовать более успешному использованию АВ доступа. Было решено, что в отсутствие доказательств положительного влияния на вероятность успешной пункции, доказательств влияния на тромбоз доступа будет недостаточно для того, чтобы рекомендовать лечение. Несмотря на то, что тромбоз доступа препятствует успешному использованию фистулы для диализа, снижение частоты тромбозов доступа не обязательно приводит к улучшению проходимости. Так, поскольку вмешательства, в основном направленные на снижение агрегации тромбоцитов и свертывания, повышают риск кровотечения, развитие местной гематомы может привести к необратимой потере доступа. И напротив, тромбоз доступа можно устранить с помощью эндоваскулярных или хирургических вмешательств, сохраняющих или восстанавливающих проходимость. В целом было проведено очень мало исследований, свидетельствующих о положительном эффекте медикаментозного вмешательства, и положительные результаты редко подтверждались независимыми источниками. Группа разработчиков рекомендаций хотела бы вместо формулировки нейтрального заявления подчеркнуть существующие противоречия и отметить аспекты, которые должны быть приняты во внимание в процессе принятия решений.

Глава 9. Методы пункции артериовенозных фистул

- 9.1. Мы предлагаем не использовать методику «зональной пункции» для канюлирования артериовенозных фистул у взрослых пациентов, получающих лечение гемодиализом. (2D)
- 9.2. Для канюлирования артериовенозных фистул у взрослых пациентов, получающих лечение гемодиализом, мы предлагаем использовать либо технику «веревочной лестницы», либо технику «петлицы». При этом выбор методики зависит от локального опыта и характеристик артериовенозных фистул. (2D)

Практические советы:

- меры по антисептике и практические аспекты процедуры пункции важны для снижения риска заражения, связанного с пункцией методом «петлицы»;
- АВ сосудистые протезы обычно пунктируют только с использованием техники «веревочной лестницы».

Обоснование

Было выявлено три систематических обзора [51-53], включавших пять РКИ, в которых сравнивали использование техники «петлицы» с «контрольным» методом канюляции АВ фистулы [54-59]. Техника, используемая для пункции АВ фистулы, имеет неопределенное влияние на выживаемость пациентов и на выживаемость сосудистого доступа. Данные РКИ скудны и противоречивы, что делает любые выводы о критически важных исходах весьма проблематичными. Точно так же в настоящее время отсутствуют убедительные данные, касающиеся качества жизни, которые могли бы повлиять на принятие решений. Предположение, что техника «петлицы» вызывает меньшую боль при пункции, не поддерживается современными РКИ. Возможно, впрочем, что использование местных обезболивающих, повлияло на возможность объективной оценки боли. Кроме того, метод пункции, используемый в контрольных группах, был плохо определен для большинства исследований.

Имеются данные, свидетельствующие о том, что техника «петлицы» повышает риск локальных и системных инфекций по сравнению с техникой «веревочной лестницы». Тем не менее, группа по разработке рекомендаций сочла, что риск может быть частично уменьшен с помощью адекватных антисептических мер. В двух исследованиях также представлены малоубедительные данные, свидетельствующие о том, что пункция с использованием техники «петлицы» вызывает менее выраженное обра-

зование аневризм, хотя показатели проходимости, по-видимому, схожи.

Группа разработчиков сочла, что доказательная база РКИ не позволяет дать четкую рекомендацию в пользу конкретного метода пункции. В отсутствие таких доказательств группа сочла, что ее советы должны основываться также на данных большого обсервационного исследования с участием более 7000 пациентов, показавшего что методика «зональных пункций» ассоциирована с худшей выживаемостью АВ фистулы по сравнению с двумя другими методиками [60].

Группа сочла разумным поддерживать методы пункции с использованием техники «веревочной лестницы» и «петлицы» в соответствии с опытом центра, характеристиками АВ фистулы и предпочтениями пациентов. Часто именно длина доступного для пункций сегмента фистулы будет определять, следует ли выбрать технику «петлицы» или «веревочную лестницу». Группа по разработке рекомендаций также согласилась, что все центры выиграют если команда сосудистого доступа будет иметь некоторый, хотя бы минимальный опыт работы с различными методами пункции.

Из данных наблюдательных исследований становится очевидным, что существуют большие различия в том, как те или иные методы применяются в клинической практике. Один ярлык («петлица», «веревочная лестница», «зональная канюляция») часто охватывает различные практические приемы, что затрудняет интерпретацию имеющихся данных. Поэтому группа разработчиков советует использовать на местах программу повышения качества, с тем чтобы результаты канюляции регистрировались и анализировались в центрах через регулярные промежутки времени.

Глава 10. Типы игл для артериовенозных фистул

- 10.1. Мы предлагаем использовать острые иглы или пластиковые канюли для канюлирования артериовенозных фистул у взрослых пациентов, получающих лечение гемодиализом. (2C)
- 10.2. Мы рекомендуем применять тупые иглы только при использовании техники «петлицы» для пункции артериовенозных фистул у взрослых пациентов, получающих лечение гемодиализом. (1D)

Практические советы:

- программа, включающая запись и мониторинг типов игл и методов канюлирования наряду с исходами для артериовенозного доступа, может помочь контролировать качество, модифицировать практику канюлирования, если это

необходимо, и улучшать качество ухода за сосудистым доступом и

- артериовенозные сосудистые протезы обычно пунктируют только острыми стальными иглами

Обоснование

Было найдено три РКИ, оценивающих различные конструкции игл [61-63]. Тип иглы, используемой для канюляции АВ фистулы, имеет очень неопределенное влияние на выживаемость пациентов и выживаемость доступа. Данные РКИ скудны, что делает любые выводы о критически важных исходах весьма проблематичными. Точно так же в настоящее время отсутствуют достоверные данные, касающиеся качества жизни, которые могли бы повлиять на принятие решения при выборе типа иглы. Похоже, что острые стальные иглы реже приводят к неудачной канюляции, чем тупые. Кроме того, сообщения о меньшей выраженности болевых ощущений при пункции методом «петлицы» с использованием тупых стальных игл не подтверждается текущими данными РКИ. К сожалению, данные очень немногочисленны. Только одно очень маленькое исследование оценивало пункцию АВ фистул острыми иглами с использованием техники «петлицы», при том что техника «петлицы» первоначально была описана с использованием тупых игл – с целью не повредить зону пункции [63].

Имеется только одно небольшое РКИ, в котором оценивалась справедливость предположения, что синтетические материалы, используемые для пункции, обеспечивают меньше повреждение сосудов АВ фистулы. Однако, как и в других случаях, ограниченность размера выборки не позволяет предпочесть один материал другому [61].

Глава 11. Сроки вмешательства при тромбозе артериовенозных фистул

- 11.1. Мы предлагаем попытаться удалить тромб из артериовенозной фистулы у взрослых пациентов как можно скорее – в оптимальных условиях и до начала следующей процедуры гемодиализа. (2D)
- 11.2. Мы предлагаем попытаться удалить тромб из артериовенозной фистулы у взрослых пациентов, даже если прошло уже несколько дней или даже несколько недель. (2D)

Обоснование

Не было РКИ, в которых сравнивали бы преимущества и вред от ранних и поздних вмешательств по удалению тромба из АВ фистулы. Было проведено четыре ретроспективных анализа, оценивавших влияние сроков вмешательства на исход для АВ фистулы [64-67]. Все они по своей сути заключали

в себе очень высокий риск предвзятости при отборе и отсеивании пациентов и не достигали объема выборки, необходимого для получения информации. Исходы при формировании АВ фистул в основном описывались с точки зрения технического успеха вмешательства, а данные о первичной или вторичной проходимости по большей части отсутствовали.

Потеря АВ доступа является распространенным и серьезным осложнением, приводящим к увеличению сроков использования временного катетера, повторному созданию доступа на нескольких участках, а после многих лет при многократных эпизодах потери доступа – к катастрофической невозможности обеспечить проведение гемодиализа в некоторых случаях. Тромбоз является одной из наиболее частых причин потери доступа, и успешное удаление тромба может спасти доступ от окончательной потери.

Интуитивно кажется логичным, что чем раньше будет предпринято вмешательство (хирургическое или эндоваскулярное), тем более вероятно, что оно приведет к успешному спасению доступа, поскольку задержка может привести только к организации тромба, ретракции и фиброзу. В действительности, именно по этой причине многие считают, что тромбоз АВ доступа является неотложной ситуацией, требующей немедленного вмешательства. Однако доказательств, подтверждающих это предположение, очень мало. Не было рандомизированных исследований, оценивающих влияние увеличения времени до вмешательства (в разумных временных рамках) на исходы для доступа, а данные наблюдательных исследований ограничены, а сами исследования характеризуются высоким риском систематических ошибок.

Кроме того, могут существовать биологические причины для оспаривания существующей парадигмы. Учитывая, что острый тромбоз связан с воспалением сосудистой стенки и повреждением эндотелия, а такое раннее активное воспаление может вести к тромбозу само по себе, с биологической точки зрения оправдана некоторая задержка вмешательства, поскольку она может фактически предотвратить быстрый рецидив тромбоза после вмешательства.

Следует отметить, что рекомендация в пользу кратчайшего периода времени для вмешательства может иметь важные последствия для обеспечения помощи и использования ресурсов здравоохранения. В одном из включенных в анализ исследований были оценены причины задержки вмешательства – большинство было связано с отсутствием отделения интервенционной радиологии в центре [65]. Утверждение о необходимости быстрого вмешательства может также непреднамеренно привести к худшим исходам, если в результате менее опытные операторы будут вмешиваться в неоптимальных условиях в нерабочее время. Наконец, большинство случаев

тромбоза доступа связаны со стенозом в зоне оттока, который может не поддаваться хирургическому лечению. Необходима адекватная визуализация путей притока и оттока, а выполнять тромбэктомию и корректировать возможный стеноз следует одновременно [68-71].

В настоящее время представляется разумным, чтобы при выборе времени для вмешательства взвешивались различные факторы, включая срочность для функционирующего диализного доступа и наличие оптимальных логистических условий для выполнения наилучшего возможного вмешательства.

Принимая во внимание, что данных для определения максимального времени вмешательства, по-видимому, недостаточно, существующие данные дают основания поддерживать проведение вмешательства независимо от длительности задержки. Даже через два дня после тромбоза 70% процедур все еще технически успешны (соответствуя трехмесячной первичной проходимости у 63%) и даже при недельной задержке технически можно спасти примерно каждый пятый доступ [64, 65]. Это ставит под сомнение широко распространенное мнение о том, что позднее вмешательство может быть бесполезным. Современные устройства для механической тромбэктомии могут быть еще более эффективными в восстановлении проходимости через несколько дней после события тромбоза [72, 73].

Глава 12. Хирургические и эндоваскулярные вмешательства при тромбозе артериовенозного доступа

12.1. Мы предлагаем осуществлять выбор между хирургическим и эндоваскулярным вмешательством при тромбозе артериовенозного доступа с учетом состояния пациента и его сосудистого доступа, а также местного опыта, поскольку нет доказательств того, что один подход улучшает результаты по сравнению с другим. (2B)

Обоснование

Существует мало рандомизированных исследований с доказательствами, касающихся этой проблемы. Три найденных РКИ были в основном предназначены для оценки эффективности или превосходства и безопасности специфических (эндоваскулярных) методов или устройств, а не для сравнения, в более общем смысле, хирургических и эндоваскулярных подходов при тромбозе АВ доступа [74-76]. Кроме того, ни одно исследование не сравнивало ни одну из доступных процедур при АВ фистулах, у всех участников исследований были АВ сосудистые протезы. Наконец, результаты хирургического вмешательства оказываются необъективными, если в хирургическое лечение включен новый анастомоз, то есть проксимализация АВ доступа. Обсерваци-

онные исследования позволяют предположить, что тромбэктомия с адьювантным лечением, направленным на коррекцию основной проблемы, приводят к лучшим результатам, чем эндоваскулярное вмешательство [77]. Подходящим методом для сравнения с эндоваскулярным вмешательством является хирургическая баллонная тромбэктомия (без наложения нового анастомоза), однако подобных исследований не проводилось. Эта неоднородность используемых процедур, типов вмешательств, методов сравнения и исходов не позволяет нам составить окончательные выводы или рекомендации, поддерживающие преимущества одного подхода над другим.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tordoir J, Canaud B, Haage P, et al. EBPG on Vascular Access. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2007;22(suppl 2):ii88-ii117
2. Zoccali C, Abramowicz D, Cannata-Andia JB, et al. European best practice quo vadis? From European best practice guidelines (EBPG) to European renal best practice (ERBP). *Nephrology Dialysis Transplantation* 2008;23(7):2162-2166
3. Van Der Veer SN, Haller MC, Pittens CACM, et al. Setting priorities for optimizing vascular access decision making – An international survey of patients and clinicians. *PLoS ONE* 2015;10(7)
4. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336(7650):924
5. Bashar K, Healy D, Browne LD, et al. Role of far infrared therapy in dialysis arterio-venous fistula maturation and survival: Systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2014;9(8):e104931
6. Palmer SC, Di Micco L, Razavian M, et al. Antiplatelet agents for chronic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;CD008834
7. Palmer SC, Di Micco L, Razavian M, et al. Antiplatelet therapy to prevent hemodialysis vascular access failure: systematic review and meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases* 2013;112-122
8. Smith GE, Souroullas P, Cayton T, et al. A systematic review and meta-analysis of systemic intraoperative anticoagulation during arteriovenous access formation for dialysis. *Journal of Vascular Access* 2016;17(1):1-5
9. Tanner NC, Da Silva A. Medical adjuvant treatment to increase patency of arteriovenous fistulae and grafts. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015(7):CD002786
10. Viecelli AK, Irish AB, Polkinghorne KR, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation to prevent arteriovenous fistula and graft failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *American Journal of Kidney Diseases* 2018;72(1):50-61
11. Wan Q, Yang S, Li L, et al. Effects of far infrared ther-

- apy on arteriovenous fistulas in hemodialysis patients: a meta-analysis. *Renal failure* 2017;39(1):613-622
12. Lewis SR, Pritchard MW, Schofield-Robinson OJ, et al. Continuation versus discontinuation of antiplatelet therapy for bleeding and ischaemic events in adults undergoing non-cardiac surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018;7:Cd012584
13. Bashar K, Medani M, Bashar H, et al. End-To-Side versus Side-To-Side Anastomosis in Upper Limb Arteriovenous Fistula for Dialysis Access: A Systematic Review and a Meta-Analysis. *Annals of Vascular Surgery* 2018;47:43-53
14. Ismail A, Abushouk AI, Bekhet AH, et al. Regional versus local anesthesia for arteriovenous fistula creation in end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Vascular Access* 2017;18(3):177-184
15. Aitken E, Jackson A, Kearns R, et al. Effect of regional versus local anaesthesia on outcome after arteriovenous fistula creation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;388(10049):1067-1074
16. Beigi AA, Masoudpour H, Alavi M. The effect of ligation of the distal vein in snuffbox arteriovenous fistula. *Saudi Journal of Kidney diseases and Transplantation* 2009;20(6):1110-1114
17. Kakkos SK, Tsolakis IA, Papadoulas SI, et al. Randomized controlled trial comparing primary and staged basilic vein transposition. *Frontiers in Surgery* 2015;2:14
18. Khan MW, Khan MM, Qadir I, et al. Comparative study of efficacy of end-to-side with side-to-side arteriovenous fistula in patients on hemodialysis. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences* 2015;9(1):235-238
19. Laskar M, Cornu E, Leman A, et al. Anastomosis of small caliber vessels. Comparison between continuous or interrupted suture. *Presse Medicale* 1988;17(22):1152-1153
20. Meena S, Arya V, Sen I, et al. Ultrasound-guided supraclavicular brachial plexus anaesthesia improves arteriovenous fistula flow characteristics in end-stage renal disease patients. *Southern African Journal of Anaesthesia and Analgesia* 2015;21(5):12-15
21. Mozaffar M, Fallah M, Lotfollahzadeh S, et al. Comparison of efficacy of side to side versus end to side arteriovenous fistulae formation in chronic renal failure as a permanent hemodialysis access. *Nephro-Urology Monthly* 2013;5(3):827-830
22. Sahin L, Gul R, Mizrak A, et al. Ultrasound-guided infraclavicular brachial plexus block enhances postoperative blood flow in arteriovenous fistulas. *Journal of Vascular Surgery* 2011;749-753
23. Schild AF, Raines J. Preliminary prospective randomized experience with vascular clips in the creation of arteriovenous fistulae for hemodialysis. *American Journal of Surgery* 1999;33-37
24. Shoshiashvili V, Tataradze A, Beglarishvili L, et al. Influence of type of anesthesia on hemodynamic parameters and outcome of dialysis arteriovenous fistula operations. *Georgian Medical News* 2015;-(249):20-27
25. Thomsen M, Bengtsson M, Lassvik C, et al. Adjuvant intravenous sympathetic block with guanethidine in construction of arteriovenous fistulas for blood access. *Acta Chirurgica Scandinavica* 1983;149(2):141-145
26. Veroux P, Giaquinta A, Tallarita T, et al. Primary balloon angioplasty of small (<2 mm) cephalic veins improves primary patency of arteriovenous fistulae and decreases reintervention rates. *Journal of Vascular Surgery* 2013;57(1):131-136
27. Walker S. U Clips for arteriovenous anastomosis: a pilot, randomized study. *ANZ Journal of Surgery* 2012;630-632
28. Wedgwood KR, Wiggins PA, Guillou PJ. A prospective study of end-to-side vs. side-to-side arteriovenous fistulas for haemodialysis. *British Journal of Surgery* 1984;71(8):640-642
29. Yildirim V, Doganci S, Yanarates O, et al. Does preoperative stellate ganglion blockage increase the patency of radiocephalic arteriovenous fistula? *Scandinavian Cardiovascular Journal* 2006;40(6):380-384
30. Zeebregts CJ, van den Dungen JJ, van Det RJ, et al. Randomized clinical trial of continuous sutures or non-penetrating clips for radiocephalic arteriovenous fistula. *British Journal of Surgery* 2004;91(11):1438-1442
31. Tordoir JHM, Zonnebeld N, van Loon MM, et al. Surgical and endovascular intervention for dialysis access maturation failure during and after arteriovenous fistula surgery: review of the evidence. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2018;55(2):240-248
32. Kong S, Lee KS, Kim J, et al. The effect of two different hand exercises on grip strength, forearm circumference, and vascular maturation in patients who underwent arteriovenous fistula surgery. *Annals of Rehabilitation Medicine* 2014;38(5):648-657
33. Salimi F, Majd NG, Moradi M, et al. Assessment of effects of upper extremity exercise with arm tourniquet on maturity of arteriovenous fistula in hemodialysis patients. *Journal of Vascular Access* 2013;14(3):239-244
34. Fontseré N, Mestres G, Yugueros X, et al. Effect of a postoperative exercise program on arteriovenous fistula maturation: a randomized controlled trial. *Hemodialysis International* 2016;20(2):306-314
35. National Institute for Health and Care Excellence. Surgical site infections: prevention and treatment (NICE Guideline CG74). (02/2017; date last accessed).
36. Allon M, Imrey PB, Cheung AK, et al. Relationships Between Clinical Processes and Arteriovenous Fistula Cannulation and Maturation: A Multicenter Prospective Cohort Study. *American Journal of Kidney Diseases* 2018;71(5):677-689
37. Culp K, Flanigan M, Taylor L, et al. Vascular access thrombosis in new hemodialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases* 1995;26(2):341-346
38. Medkouri G, Aghai R, Anabi A, et al. Analysis of vascular access in hemodialysis patients: a report from a dialysis unit in Casablanca. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation: an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia* 2006;17(4):516-520

39. Ravani P, Brunori G, Mandolfo S, et al. Cardiovascular Comorbidity and Late Referral Impact Arteriovenous Fistula Survival: A Prospective Multicenter Study. *Journal of the American Society of Nephrology* 2004;15(1):204-209
40. Rayner HC, Pisoni RL, Gillespie BW, et al. Creation, cannulation and survival of arteriovenous fistulae: Data from the dialysis outcomes and practice patterns study. *Kidney International* 2003;63(1):323-330
41. Saran R, Dykstra DM, Pisoni RL, et al. Timing of first cannulation and vascular access failure in haemodialysis: an analysis of practice patterns at dialysis facilities in the DOPPS. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2004;2334-2340
42. Wilmkink T, Hollingworth L, Stevenson T, et al. Is early cannulation of an arteriovenous fistula associated with early failure of the fistula? *Journal of Vascular Access* 2017;18(Suppl. 1):92-97
43. Wilmkink T, Powers S, Hollingworth L, et al. Effect of first cannulation time and dialysis machine blood flows on survival of arteriovenous fistulas. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2018;33(5):841-846
44. Sotturrai VS, Stephens A, Champagne L, et al. Comparative results of early and delayed cannulation of arteriovenous graft in haemodialysis. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 1997;13(2):139-141
45. Dawidson IJ, Ar, Rajab A, et al. Early use of the Gore-Tex Stretch Graft. *Blood Purification* 1996;337-344
46. Feldman L, Shani M, Mursi J, et al. Effect of timing of the first cannulation on survival of arteriovenous hemodialysis grafts. *Therapeutic Apheresis & Dialysis: Official Peer-Reviewed Journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy* 2013:60-64
47. 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. *Journal of vascular surgery* 2015;62(2):434-441
48. Hakaim AG, Scott TE. Durability of early prosthetic dialysis graft cannulation: results of a prospective, non-randomized clinical trial. *Journal of Vascular Surgery* 1997;1002-1005; discussion 1005-1006
49. Ravani P, Quinn RR, Oliver MJ, et al. (2016) Pre-emptive correction for haemodialysis arteriovenous access stenosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 10.1002/14651858.CD010709.pub2.
50. Aragoncillo I, Abad S, Caldes S, et al. (2017) Adding access blood flow surveillance reduces thrombosis and improves arteriovenous fistula patency: a randomized controlled trial. *Journal of vascular access*, 10.5301/jva.5000700.
51. Grudzinski A, Mendelssohn D, Pierratos A, et al. A systematic review of buttonhole cannulation practices and outcomes. *Seminars in Dialysis* 2013;26(4):465-475
52. Muir CA, Kotwal SS, Hawley CM, et al. Buttonhole cannulation and clinical outcomes in a home hemodialysis cohort and systematic review. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* 2014;9(1):110-119
53. Wong B, Muneer M, Wiebe N, et al. Buttonhole versus rope-ladder cannulation of arteriovenous fistulas for hemodialysis: a systematic review. *American Journal of Kidney Diseases* 2014;64(6):918-936
54. Chow J, Rayment G, San Miguel S, et al. A randomised controlled trial of buttonhole cannulation for the prevention of fistula access complications. *Journal of Renal Care* 2011;37(2):85-93
55. MacRae J, Ahmed S, Atkar R, et al. A randomized trial comparing buttonhole with rope ladder needling in conventional hemodialysis patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2012;7(10):1632-1638
56. MacRae J, Ahmed S, Hemmelgarn B. Arteriovenous fistula survival and needling technique: long-term results from a randomized buttonhole trial. *American Journal of Kidney Diseases* 2014;63(4):636-642
57. Struthers J, Allan A, Peel R, et al. Buttonhole needling of arteriovenous fistulae: a randomized controlled trial. *ASAIO journal* 2010;56(4):319-322
58. Toma S, Shinzato T, Fukui H, et al. A timesaving method to create a fixed puncture route for the buttonhole technique. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2003;18(10):2118-2121
59. Vaux E, King J, Lloyd S, et al. Effect of buttonhole cannulation with a polycarbonate PEG on in-center hemodialysis fistula outcomes: a randomized controlled trial. *American Journal of Kidney Diseases* 2013;62(1):81-88
60. Parisotto MT, Schoder VU, Miriunis C, et al. Cannulation technique influences arteriovenous fistula and graft survival. *Kidney international* 2014;86(4):790-797
61. Marticorena RM, Dacouris N, Donnelly SM. Randomized pilot study to compare metal needles versus plastic cannulae in the development of complications in hemodialysis access. *Journal of Vascular Access* 2018;19(3):272-282
62. Moore J, Jarvis E. Comparison of large-gauge hollow-bore haemodialysis access needles: a randomised controlled trial. *Nephrology* 2015;20(53):60-89
63. Morselli C, Chiari P, Aliberti T, et al. Sharp versus blunt dialysis needle use with buttonhole method: Open randomised trial. *Journal of Renal Care* 2015;41(4):213-221
64. Diskin CJ. The importance of timing of surgery for hemodialysis vascular access thrombectomy. *Nephron* 1997;75(2):233-237
65. El-Damanawi R, Kershaw S, Campbell G, et al. Successful restoration of arteriovenous dialysis access patency after late intervention. *Clinical Kidney Journal* 2015;8(1):82-86
66. Graor RA, Risius B, Denny KM, et al. Local thrombolysis in the treatment of thrombosed arteries, bypass grafts, and arteriovenous fistulas. *Journal of Vascular Surgery* 1985;2(3):406-414
67. Sadaghianloo N, Jean-Baptiste E, Gaid H, et al. Early surgical thrombectomy improves salvage of thrombosed vascular accesses. *Journal of Vascular Surgery* 2014;59(5):1377-1384.e1371-1372
68. Beathard GA. Percutaneous transvenous angioplasty

-
- in the treatment of vascular access stenosis. *Kidney International* 1992;42(6):1390-1397
69. Cohen MA, Kumpe DA, Durham JD, et al. Improved treatment of thrombosed hemodialysis access sites with thrombolysis and angioplasty. *Kidney International* 1994;46(5):1375-1380
70. Kanterman RY, Vesely TM, Pilgram TK, et al. Dialysis access grafts: anatomic location of venous stenosis and results of angioplasty. *Radiology* 1995;195(1):135-139
71. Trerotola SO, Vesely TM, Lund GB, et al. Treatment of thrombosed hemodialysis access grafts: Arrow-Trerotola percutaneous thrombolytic device versus pulse-spray thrombolysis. Arrow-Trerotola Percutaneous Thrombolytic Device Clinical Trial. *Radiology* 1998;206(2):403-414
72. Maleux G, De Coster B, Laenen A, et al. Percutaneous rheolytic thrombectomy of thrombosed autogenous dialysis fistulas: technical results, clinical outcome, and factors influencing patency. *Journal of Endovascular Therapy* 2015;22(1):80-86
73. Marcelin C, D'Souza S, Le Bras Y, et al. Mechanical Thrombectomy in Acute Thrombosis of Dialysis Arteriovenous Fistulae and Grafts Using a Vacuum-Assisted Thrombectomy Catheter: A Multicenter Study. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 2018;29(7):993-997
74. Barth KH, Gosnell MR, Palestrant AM, et al. Hydrodynamic thrombectomy system versus pulse-spray thrombolysis for thrombosed hemodialysis grafts: a multicenter prospective randomized comparison. *Radiology* 2000;217(3):678-684
75. Uflacker R, Rajagopalan P, Selby J, et al. Thrombosed dialysis access grafts: randomized comparison of the Amplatz thrombectomy device and surgical thromboembolism. *European Radiology* 2004;14(11):2009-2014
76. Vogel PM, Bansal V, Marshall MW. Thrombosed hemodialysis grafts: lyse and wait with tissue plasminogen activator or urokinase compared to mechanical thrombolysis with the Arrow-Trerotola percutaneous thrombolytic device. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 2001;12(10):1157-1165
77. Lambert G, Freedman J, Jaffe S, et al. Comparison of surgical and radiological interventions for thrombosed arteriovenous access. *The journal of vascular access* 2018;1129729818762007

Дата получения статьи: 02.12.2019

Дата принятия к печати: 02.12.2019

Submitted: 02.12.2019

Accepted: 02.12.2019

DOI:

Аневризматическая трансформация «фистульных» вен: от классификации к видам хирургического лечения

А.Б. Зулкарнаев¹, Б.В. Байков^{2,3}, А.Г. Янковой¹, Е.В. Стругайло^{1,4}

¹ Хирургическое отделение трансплантации почки, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

² Отделение сосудистой хирургии, ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн №2», 109472, Россия, Москва, Волгоградский проспект, д. 168

³ Отделение сосудистой хирургии, ГБУЗ МО «Красногорская городская больница №1», Красногорск, 143408, Россия, Московская область, Красногорск, ул. Карбышева, д. 4

⁴ Дневной стационар, ГБУЗ МО Долгопрудненская центральная городская больница, 141700, Россия, Московская область, Долгопрудный, ул. Павлова, д. 2

Aneurysmal transformation of fistula veins: from classification to types of surgical treatment

A.B. Zulkarnaev¹, B.V. Baykov^{2,3}, A.G. Yankovoy¹, E.V. Strugailo^{1,4}

¹ Surgical Department of kidney transplantation, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, 61/2 Shchepkina str., Moscow, 129110, Russian Federation,

² Department of vascular surgery, Moscow Hospital for war veterans No. 2, 168 Volgogradsky prospect, Moscow, 109472, Russian Federation,

³ Department of vascular surgery, Krasnogorsk city hospital No. 1, 4 Karbysheva str., Krasnogorsk, Moscow region, 143408, Russian Federation,

⁴ Day hospital, Dolgoprudny Central city hospital, 2 Pavlova str., Dolgoprudny, Moscow region, 141700, Russian Federation

Ключевые слова: артериовенозная фистула, аневризма, аневризмография, объемная скорость кровотока, стеноз, вторичная проходимость, сосудистый доступ, гемодиализ

Реферат

Цель: проанализировать результаты операций при аневризматической трансформации «фистульных» вен (АТФВ) у пациентов на программном гемодиализе (ГД).

Материалы и методы: в ретроспективное наблюдательное исследование включено 158 пациентов, которым были выполнены различные оперативные вмешательства в связи с АТФВ. 87 пациентов (55,1%) были прооперированы превентивно, у 71 пациента (44,9%) после тромбоза артериовенозной фистулы (АВФ) – операции «по требованию».

Результаты: в случае превентивных вмешательств вторичная проходимость составила 95,3% [95% ДИ 88; 98,2], 91,4% [95% ДИ 82,7; 95,8], 87,6% [95% ДИ 77,1; 93,5], через год, два и три года соответственно, через 4,8 лет (максимальный срок наблюдения) – 69% [95% ДИ 44,9; 84,2]. В случае операций «по требованию» вторичная проходимость составила 80,3% [95% ДИ 68,3; 88,1], 71,2% [95% ДИ 57,1; 81,4], 60,1% [95% ДИ 43; 73,6] в эти же сроки соответственно, а через 4,3 года (максимальный срок наблюдения) – 45,6% [95% ДИ 23,6; 65,2]. HR=0,296 [95% ДИ 0,147; 0,592], $p=0,0002$.

Адрес для переписки: Зулкарнаев Алексей Батыргараевич
e-mail: 7059899@gmail.com

Corresponding author: Dr. Alexey B. Zulkarnaev
e-mail: 7059899@gmail.com

У пациентов, получивших операции «по требованию», риск полной утраты функции АВФ был выше (6,268 [95% ДИ 3,927; 9,49] против 2,642 [95% ДИ 1,406; 4,519] на 100 пациенто-лет, incidence rate ratio, IRR=2,372 [95% ДИ 1,2; 4,842], $p=0,0127$), потребность в центральных венозных катетерах – больше (2,821 [95% ДИ 2,292; 3,434] против 1,728 [95% ДИ 1,38; 2,136] на 10 пациенто-лет, IRR=1,633 [95% ДИ 1,222; 2,185], $p=0,0009$), а количество операций – меньше (2,963 [95% ДИ 2,421; 3,59] против 4,207 [95% ДИ 3,654; 4,821] на 10 пациенто-лет, IRR=0,704 [95% ДИ 0,555; 0,89], $p=0,0031$).

Медиана объемной скорости кровотока Qa составила 2,9 [интерквартильный размах – ИКР 1,9; 3,8] л/мин, минимум 1 л/мин, максимум 4,5 л/мин. Реконструкции в большинстве случаев приводили к значительному изменению Qa ($p<0,0001$). После реконструкции медиана Qa составила 1,8 [ИКР 1,6; 2,1] л/мин, минимум 1,4 л/мин, максимум 2,1 л/мин. Примечательно, что у пациентов с низкими значениями Qa этот показатель несколько увеличился, а при высоких значениях – значительно уменьшился. При этом дополнительные способы редукции кровотока не применялись. Медиана разницы в значениях Qa составила -1,2 [ИКР -1,9; -0,2] л/мин, минимум -2,7 л/мин, максимум 1 л/мин.

Выводы: показанием к хирургическому лечению является не АТФВ как таковая, а ее осложнения, риск их развития или сочетанная патология. Превентивные оперативные вмешательства позволяют существенно продлить срок функционирования АВФ и снизить потребность в применении центральных венозных катетеров, однако это достигается за счет значительного увеличения количества операций.

Abstract

Objective: to analyze the surgical correction of native arteriovenous fistula (AVF) aneurysms in patients on the program hemodialysis (HD).

Materials and methods: a retrospective observational study included 158 patients who underwent various surgical interventions due the AVF aneurysms; 87 patients (55.1%) underwent pre-emptive surgeries; 71 patients (44.9%) underwent surgery after AVF thrombosis ("on-demand" surgery).

Results: in the case of pre-emptive surgeries, secondary patency was 95.3% [95% CI 88; 98.2], 91.4% [95% CI 82.7; 95.8], 87.6% [95% CI 77.1; 93.5], after a year, two and three years, respectively, after 4.8 years (maximum follow-up) – 69% [95% CI 44.9; 84.2]. In the case of "on-demand" surgery, the secondary patency was 80.3% [95% CI 68.3; 88.1], 71.2% [95% CI 57.1; 81.4], 60.1% [95% CI 43; 73.6] at the same time points, respectively, and after 4.3 years (maximum follow-up) – 45.6% [95% CI 23.6; 65.2]. HR pre-emptive vs. "on-demand" surgeries 0.296 [95% CI 0.147; 0.592], $p=0.0002$.

In patients who received "on-demand" surgery the risk of AVF function loss was higher (6.268 [95% CI 3.927; 9.49] versus 2.642 [95% CI 1.406; 4.519] 100 patient-years, incidence rate ratio (IRR)=2.372 [95% CI 1.2; 4.842], $p=0.0127$), the need for central venous catheter also was higher (2.821 [95% CI 2.292; 3.434] versus 1.728 [95% CI 1.38; 2.136] per 10 patient-years, IRR=1.633 [95% CI 1.222; 2.185], $p=0.0009$), and the number of operations was significantly less (2.963 [95% CI 2.421; 3.59] versus 4.207 [95% CI 3.654; 4.821] per 10 patient-years, IRR=0.704 [95% CI 0.555; 0.89], $p=0.0031$).

The median volume blood flow (Qa) was 2.9 [interquartile range – IQR 1.9; 3.8] l/min, (minimum 1 l/min, maximum 4.5 l/min). Reconstruction in most cases lead to a significant change in Qa ($p<0.0001$). After reconstruction, the Qa median was 1.8 [IQR 1.6; 2.1] l/min (minimum 1.4 l/min, maximum 2.1 l/min). It is noteworthy that in patients with low Qa values, Qa increased slightly, and at high values, it decreased significantly. However, additional methods of blood flow reducing were not used. The median of the Qa difference was -1.2 [IQR -1.9; -0.2] l/min (minimum -2.7 l/min, maximum 1 l/min).

Conclusions: the indication for surgical treatment is not an aneurism itself, but its complications, the risk of complications development or a combined pathology. Preventive surgical interventions can significantly extend the AVF patency and reduce the need for central venous catheters, however, this is achieved by significantly increasing the number of surgeries.

Key words: arteriovenous fistula, aneurysm, aneurysmorbaphy, volume blood flow, stenosis, secondary patency, vascular access, hemodialysis

Введение

Нет сомнений в том, что сосудистый доступ – один из важнейших факторов, определяющих прогноз у пациентов на программном гемодиализе (ГД) [1]. На фоне монотонно увеличивающегося количества пациентов, получающих ГД, отмечается и постепенное увеличение времени их жизни, что, без-

условно, является положительным обстоятельством. Вместе с тем, это сопровождается накоплением пула пациентов с длительно функционирующими артериовенозными фистулами (АВФ). Изменение конъюнктуры повышает актуальность обеспечения возможности длительной эксплуатации АВФ.

Аневризматическая трансформация «фистульных» вен (АТФВ) – одно из широко распростра-

ненных осложнений. Риск формирования аневризматической трансформации и скорость ее прогрессирования определяются несколькими факторами: длительностью функционирования АВФ, особенностями пункции вены, объемной скоростью кровотока, состоянием проксимальных отделов вен (в том числе – и центральных вен), травмой вены и др. [2]. При этом оперативное лечение АТФВ – один из наиболее спорных вопросов, с которым сталкиваются и нефрологи, эксплуатирующие сосудистый доступ, и хирурги, занимающиеся его обслуживанием. Основные сложности связаны с определением показаний к лечению, а также выбора метода операции. В своем исследовании мы не только оценили результаты операций, выполняемых нами при развитии данного осложнения, но попытались систематизировать показания к хирургическому лечению АТФВ в общем и подходы к хирургической коррекции, в частности.

Цель исследования: проанализировать результаты операций при аневризматической трансформации «фистульных» вен у пациентов на программном ГД.

Материалы и методы исследования

В ретроспективное обсервационное исследование было включено 158 пациентов, которым были выполнены различные оперативные вмешательства, связанные с АТФВ в 2008-2019 годах. Основные критерии включения: возраст на момент включения в исследование более 18 лет, операция по поводу АТФВ в анамнезе, нативная АВФ (мы не включали в анализ пациентов с АТФВ, у которых АВФ была сформирована при помощи синтетического сосудистого протеза), наличие достоверной информации об анамнезе и катамнезе, отсутствие признаков стеноза центральных вен.

Мы ограничимся описанием только наиболее важных для нашего исследования характеристик группы пациентов. Медиана периода времени от момента формирования АВФ до первой операции, выполненной по поводу АТФВ, составила 38 месяцев [интерквартильный размах – ИКР 22; 55], минимум 18, максимум 84 месяца. 87 пациентов (55,1%) были прооперированы превентивно: АВФ функционировала и обеспечивала приемлемое качество ГД. У 71 пациента (44,9%) первая операция, связанная с АТФВ, была выполнена при тромбозе АВФ. Всем пациентам было выполнено ультразвуковое исследование сосудов конечности, на которой была сформирована АВФ. Оценивали просвет вен, наличие стенозированных сегментов, тромбов, глубины залегания вен. Кроме этого оценивали объемную скорость кровотока на плечевой артерии в средней трети плеча. Данный метод оценки кровотока по АВФ предписан клиническими рекомендациями [3, 4] и подробно описан [5]. По результатам

анализа клинических и ультразвуковых признаков выбирали тактику хирургического лечения. Исследование обобщает результаты 311 операций. Пациенты перенесли от одной до четырех операций. Потребность в операциях составила 3,69 [95%ДИ 3,29; 4,11] на 10 пациенто-лет наблюдения. Во многих случаях мы выполняли двухэтапные операции, в некоторых случаях операции выполнялись в связи с рецидивом. После выполнения первой операции по поводу АТФВ у 114 (72,2%) использовались центральные венозные катетеры (ЦВК), от 1 до 5. Потребность в ЦВК составила 2,18 [95%ДИ 1,88; 2,51] на 10 пациенто-лет наблюдения.

При проведении исследования мы использовали классификацию АТФВ Balaz P. и Björck M. [6], в соответствии с которой определяют следующие типы поражений:

- тип I – АТФВ без стеноза или тромбоза,
- тип II – АТФВ с гемодинамически значимым стенозом ($\geq 50\%$ просвета сосуда)
 - А – в питающей артерии,
 - В – в артериовенозном анастомозе,
 - С – в функциональном сегменте вены,
 - Д – в проксимальном сегменте вены или центральной вене,
- тип III – частично тромбированная «фистульная» вена ($\geq 50\%$ просвета),
- тип IV – тотально тромбированная аневризматически измененная «фистульная» вена.

При АТФВ I типа мы выполняли аневризморафию, которую в некоторых случаях дополняли транспозицией реконструированной вены. При выполнении аневризморафии после резекции стенок вены моделировали сегмент вены линейным швом на силиконовой трубке с наружным диаметром 6-8 мм. Мы начинали пункции реконструированного сегмента вены через 1-1,5 месяца.



Рис. 1. Схема операции при аневризматической трансформации «фистульной» вены, тип IIB по Balaz P. и Björck M. [6]

Fig. 1. Scheme of surgery in a case of type IIB fistula vein aneurysmal transformation, according to Balaz P. and Björck M. classification [6]

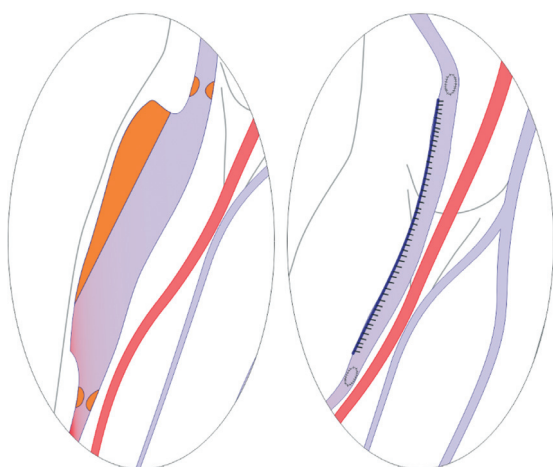


Рис. 2. Схема операции при аневризматической трансформации «фистульной» вены, тип IIC и IID по Balaz P. и Björck M. [6]

Fig. 2. Scheme of surgery in a case of type IIC and IID fistula vein aneurysmal transformation, according to Balaz P. and Björck M. classification [6]

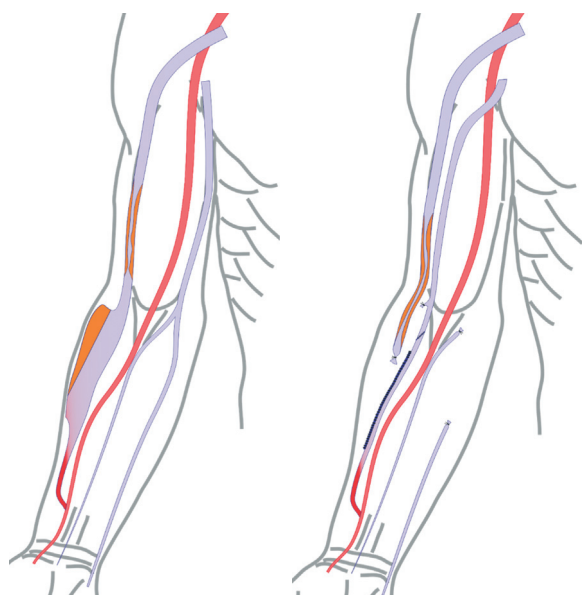


Рис. 3. Схема операции при аневризматической трансформации «фистульной» вены, тип IID (протяженный стеноз проксимального отдела вены) по Balaz P. и Björck M. [6]

Fig. 3. Scheme of surgery in a case of type IID fistula vein aneurysmal transformation (prolonged outflow vein stenosis), according to Balaz P. and Björck M. classification [6]

Наибольшее разнообразие операций было характерно для АТФВ II типа. Тип IIA нам не встречался. Вероятно вследствие того, что при стенозе питающей артерии отмечается замедленное созревание АВФ. Такое сочетание (аневризма и стеноз питающей артерии) представляется нам крайне редким, казуистическим случаем. Сочетание АТФВ и стеноза артериовенозного анастомоза или паранастомотического сегмента вены были объединены нами в один тип (IIB), что объясняется единым подходом к хирургическому лечению. В обоих случаях

мы дополняли аневризморافیю проксимализацией артериовенозного анастомоза – рисунок 1.

При локализации стеноза в функциональном сегменте вены (тип IIC) или проксимальном сегменте (тип IID) аневризморافیю дополняли пластикой вены и использованием резецированной стенки вены (ткань аневризмы) – рисунок 2.

В случае протяженного сегмента проксимального стеноза «фистульной» вены мы дополняли аневризморافیю транспозицией *v. basilica* и формировали вено-венозный анастомоз по типу «конец в конец» с дистальным сегментом вены для дренирования «фистульного» кровотока – рисунок 3.

При III типе АТФВ выполняли аневризморافیю как при типе I с той лишь разницей, что при формировании ствола функционального сегмента вены преимущественно использовали наименее пораженные (макроскопически) стенки аневризмы с наилучшим состоянием интимы.

При IV типе (тотально тромбированная аневризма) аневризморافیю не выполняли. При дистальной локализации АТФВ выполняли формирование проксимальной АВФ (использовали наиболее дистальный сегмент вены, пригодный для реконструкции). При этом практически во всех случаях требовалась транспозиция *v. cephalica* на плече для расположения ее на приемлемой для пункции глубине. В случае проксимального расположения АТФВ выполняли транспозицию *v. basilica* и формировали вено-венозный анастомоз по типу «конец в конец» с дистальным сегментом вены – рисунок 4.

Методы статистического анализа. Для количественных признаков рассчитывали медиану и интерквартильный размах (ИКР – первый и третий квартиль). Сравнения проводили при помощи критерия Wilcoxon.

Оценку проходимости сосудистого доступа проводили при помощи метода Каплана-Мейера (Kaplan-Meier estimate). Значимость различий оценивали при помощи критериев Mantel-Cox log-rank – «Log-rank» (отдаленный период) и Gehan-Breslow-Wilcoxon – «Breslow» (ближайший период). Вычисляли точечные оценки и 95% доверительные интервалы (95% ДИ). Относительный риск события оценивали при помощи *hazard ratio* – HR.

Для того чтобы учесть общее количество событий при оценке риска определяли плотность инцидентности (incidence density), которая представляет собой интенсивность наступления событий: количество событий за стандартизированный временной интервал (например, количество операций 10 пациенто-лет наблюдения). Отношение двух оценок плотности инцидентности (incidence rate ratio – IRR) интерпретировали как относительный риск.

Расчеты проводились в GraphPad v.8 и OpenEpi v.3. Оценивался двусторонний уровень значимости. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

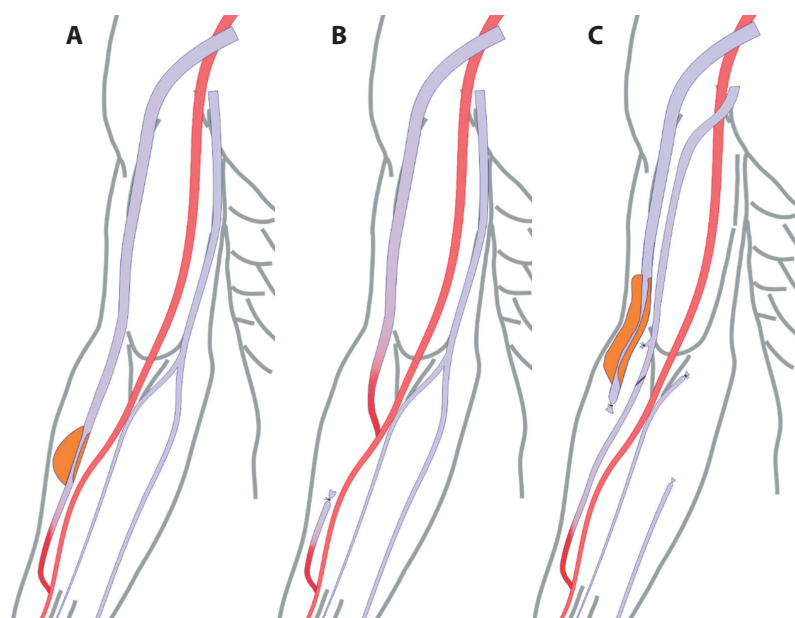


Рис. 4. Схема операции при аневризматической трансформации «фистульной» вены, тип IV по Balaz P. и Björck M. [6]

A – totally thrombosed aneurysm of the distal vein segment; **B** – view after surgery – excision of the aneurysm, proximalization of the arteriovenous anastomosis; **C** – view after surgery – totally thrombosed aneurysm of the proximal vein, transposition of *v. basilica*, created veno-venous anastomosis with distal segment of *v. cephalica*.

Fig. 4. Scheme of surgery in a case of type IV fistula vein aneurysmal transformation, according to Balaz P. and Björck M. classification [6]

A – totally thrombosed aneurysm of the distal vein segment; **B** – view after surgery – excision of the aneurysm, proximalization of the arteriovenous anastomosis; **C** – view after surgery – totally thrombosed aneurysm of the proximal vein, transposition of *v. basilica*, created veno-venous anastomosis with distal segment of *v. cephalica*.

Результаты

Вторичная проходимость (т.е. «выживаемость» АВФ в интервале времени между первым оперативным вмешательством, выполненным по поводу АТФВ и полным прекращением использования АВФ) составила 88,8% [95% ДИ 82,5; 92,9], 76,9% [95% ДИ 68; 83,7] через год и три года, соответственно. Вторичная функциональная проходимость (т.е. «выживаемость» АВФ в интервале времени между началом использования АВФ и полным прекращением ее использования) составила 99,4% [95% ДИ 95,6; 99,9], 89,7% [95% ДИ 83,8; 93,6], 80% [95% ДИ 71,9; 86], 56,6% [95% ДИ 36; 72,9] через два, четыре, шесть и восемь лет соответственно.

Нам представляется важным оценить целесообразность превентивного подхода к лечению АТФВ и связанных с ней осложнений. Кривые выживаемости, отражающие вторичную и функциональную вторичную проходимость, представлены на рисунке 5.

В случае превентивных вмешательств вторичная проходимость составила 95,3% [95% ДИ 88; 98,2], 91,4% [95% ДИ 82,7; 95,8], 87,6% [95% ДИ 77,1; 93,5], через год, два и три года соответственно, через 4,8 лет (максимальный срок наблюдения) – 69% [95% ДИ 44,9; 84,2]. В случае операций

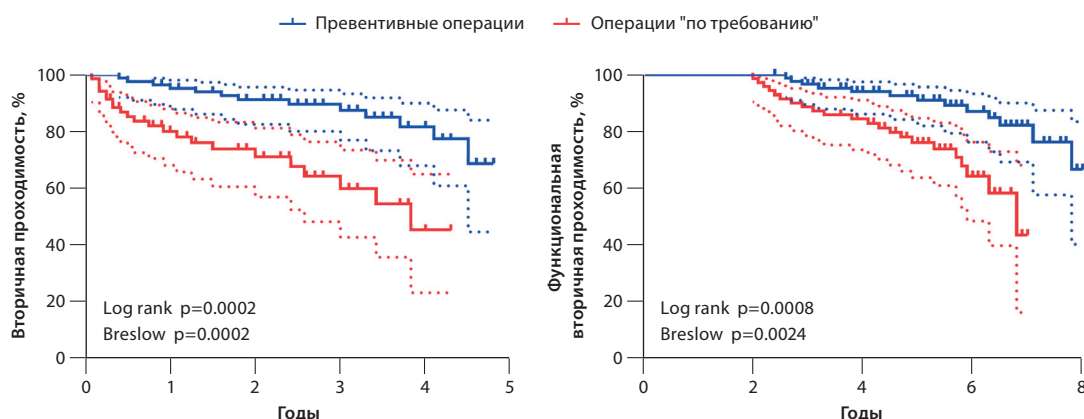


Рис. 5. Показатели вторичной проходимости (слева) и функциональной вторичной проходимости (справа) в соответствии с клиническими рекомендациями европейского общества сосудистого доступа [3]

Представлены оценки Каплана-Мейера и 95% доверительные интервалы для пациентов – синие линии, получивших превентивные операции и операции, выполненные в случае тромбоза АВФ (операции «по требованию») – красные линии.

Fig. 5. Secondary patency (left) and functional secondary patency (right) rates according with the clinical guidelines of the European society of vascular access [3]

Kaplan-Meier estimates and 95% confidence intervals in patients who underwent preventive surgery – blue and in patients who underwent surgery in a case of AVF thrombosis (surgery «on demand») – red.

«по требованию» вторичная проходимость составила 80,3% [95%ДИ 68,3; 88,1], 71,2% [95%ДИ 57,1; 81,4], 60,1% [95%ДИ 43; 73,6] в эти же сроки соответственно, а через 4,3 года (максимальный срок наблюдения) – 45,6% [95%ДИ 23,6; 65,2]. HR (log rank test) превентивные вмешательства по отношению к вмешательствам по требованию 0,296 [95%ДИ 0,147; 0,592], обратная оценка HR=3,381 [95%ДИ 1,674; 6,827], $p=0,0002$.

Функциональная вторичная проходимость в случае превентивных вмешательств составила 100%, 94% [95%ДИ 86,2; 97,5], 87,2% [95%ДИ 76,4; 93,3] через два, четыре и шесть лет соответственно, через 8 лет (максимальный срок наблюдения) – 66,9% [95%ДИ 40,7; 83,5]. В случае операций «по требованию» функциональная вторичная проходимость составила 98,6% [95%ДИ 90,4; 99,8], 84,5% [95%ДИ 73,7; 91,1], 64,5% [95%ДИ 48,8; 76,4] в эти же сроки соответственно, а через 7,8 лет (максимальный срок наблюдения) – 43,9% [95%ДИ 16,9; 68,4]. HR (log rank test) превентивные вмешательства по отношению к вмешательствам по требованию 0,34 [95%ДИ 0,171; 0,676], обратная оценка HR=2,944 [95%ДИ 1,479; 5,859], $p=0,0008$.

Риск полной утраты функции АВФ был выше у пациентов, получивших операции «по требованию», по сравнению с пациентами, получившими превентивные вмешательства: 6,268 [95%ДИ 3,927; 9,49] на 100 пациенто-лет против 2,642 [95%ДИ 1,406; 4,519] 100 пациенто-лет против, IRR=2,372 [95%ДИ 1,2; 4,842] (обратная оценка IRR=0,422 [95%ДИ 0,207; 0,834]), $p=0,0127$.

Потребность в использовании ЦВК также была выше у пациентов, получивших операции «по требованию», по сравнению с пациентами, получившими превентивные вмешательства: 2,821 [95%ДИ 2,292;

3,434] на 10 пациенто-лет против 1,728 [95%ДИ 1,38; 2,136] на 10 пациенто-лет, IRR=1,633 [95%ДИ 1,222; 2,185] (обратная оценка IRR=0,6125 [0,4576; 0,8185]), $p=0,0009$.

При этом количество операций было значительно меньше у пациентов, подвергшихся операциям «по требованию»: 2,963 [95%ДИ 2,421; 3,59] на 10 пациенто-лет против 4,207 [95%ДИ 3,654; 4,821] на 10 пациенто-лет, IRR=0,704 [95%ДИ 0,555; 0,89] (обратная оценка IRR=1,42 [95%ДИ 1,124; 1,802]), $p=0,0031$.

Практически во всех случаях АТФВ была ассоциирована с различными гемодинамическими нарушениями: стенозом приносящего («inflow») или отводящего («outflow») отдела вены или же значительным увеличением кровотока по АВФ («высокопотоковая» фистула). Медiana объемной скорости кровотока Qa (все измерения были проведены в срок между непосредственно днем операции и 4 неделями до нее) составила 2,9 [ИКР 1,9; 3,8] л/мин, минимум 1 л/мин, максимум 4,5 л/мин (значения Qa до и после операции были доступны у 102 из 158 пациентов). Выполнение реконструкции в большинстве случаев сопровождалось значительным изменением кровотока по АВФ – рисунок 6. После реконструкции (все измерения были проведены в срок между 1-3 неделями после операции) дисперсия этого показателя значительно уменьшилась: медiana объемной скорости кровотока составила 1,8 [ИКР 1,6; 2,1] л/мин, минимум 1,4 л/мин, максимум 2,1 л/мин. Примечательно, что у пациентов с низкими значениями Qa этот показатель несколько увеличился, а при высоких значениях – значительно уменьшился. При этом дополнительные способы редукции кровотока (такие как использование сегмента сосудистого протеза или формирование бандажа) нами не применялись.

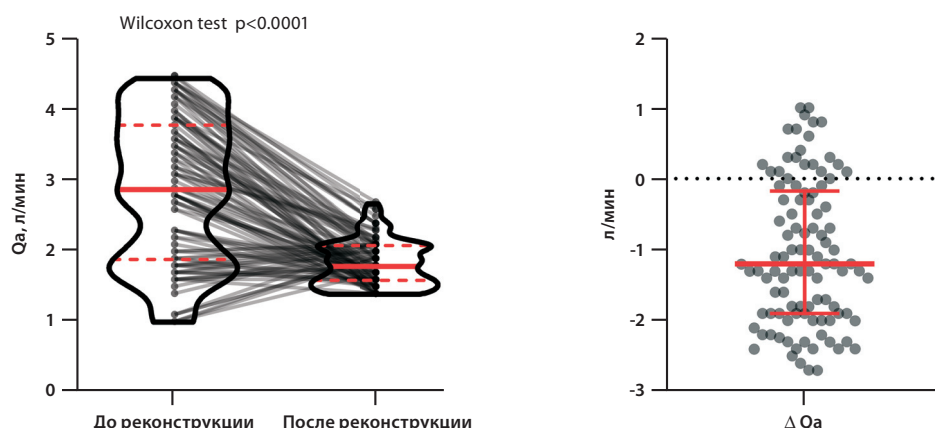


Рис. 6. Показатели объемной скорости кровотока по АВФ (Qa) до и после реконструкции (слева), тест Wilcoxon. Справа приведено изменение абсолютных значений Qa (ΔQa): Qa после операции минус Qa до операции. Измерение кровотока проводили на плечевой артерии в средней трети плеча. Приведены абсолютные значения, распределение, медиана и интерквартильный размах.

Fig. 6. AVF volume blood flow (Qa) before and after reconstruction (left), Wilcoxon test. Qa (ΔQa): Qa after surgery minus Qa before surgery (right). Blood flow measurement was performed on the brachial artery in the middle third of the shoulder. Absolute values, distribution, median and interquartile range are given.

Медиана разницы в значениях Qa (ΔQ_a) составила $-1,2$ л/мин [ИКР $-1,9$; $-0,2$. 95% ДИ $-1,4$; $-0,9$], минимум $-2,7$ л/мин, максимум 1 л/мин.

Обсуждение

Если в отношении оптимального вида сосудистого доступа для ГД и сроков его формирования достигнуто приемлемое согласие между исследователями, то реконструктивная хирургия является наиболее спорной стороной обеспечения пациентов сосудистым доступом.

АТФВ является широко распространенным осложнением, с которым встречался практически любой диализный доктор. Можно полагать, что с этим осложнением той или иной степени выраженности встретится и любой диализный пациент, когда срок функционирования АВФ превысит определенное значение. По данным разных авторов, распространенность АТФВ лежит в широких пределах: от 5% до 39% (!) [7-9]. Первым спорным аспектом является дефиниция АТФВ. Такой широкий диапазон значений этого показателя во многом обусловлен отсутствием единого определения (при всей очевидности этого понятия). Исторически так сложилось (и вполне закономерно), что многие определения, подходы к диагностике и лечению унаследованы из классической сосудистой хирургии. Применительно к поражению брюшной аорты под аневризмой понимают дилатацию более 3 см [10]. Под аневризмами периферических сосудов понимают увеличение диаметра сосуда в полтора [11] или два [12] раза. На протяжении многих лет не прекращались попытки сформулировать конкретное определение для использования в рутинной нефрологической практике. В большинстве случаев в контексте сосудистого доступа для ГД определение аневризмы может быть основано на абсолютном диаметре «фистульной» вены или относительном его увеличении. Было предложено несколько критериев диагностики АТФВ: трехкратное увеличение диаметра сегмента вены по сравнению с дистальным и проксимальным прилежащими сегментами [13, 14], трехкратное увеличение диаметра «фистульной вены» с минимальным диаметром дилатированного сегмента 20 мм [15], локальное увеличение просвета вены более 40 мм [16]. Такой подход представляется нам несколько спорным. Если минимально приемлемый диаметр вены, согласно основным клиническим рекомендациям, составляет 6 мм [3, 4, 17], то расширение «фистульной» вены до 19 мм уже можно формально охарактеризовать как АТФВ.

Рассмотрим актуальные на сегодняшний день клинические рекомендации по сосудистому доступу для ГД крупных профессиональных сообществ: European Society for Vascular Surgery (ESVS) – Clinical Practice Guidelines [3], National Kidney Foundation – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI)

guidelines [4] и European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association – European renal best practice (ERBP) guidelines [17]. Все эти документы содержат несколько туманное определение истинной аневризмы: локальная дилатация вены, в которую вовлечены все ее слои.

Существование неоднозначных или спорных определений АТФВ вены сопряжено лишь с трудностями оценки распространенности этого осложнения. По нашему мнению, определение, которое приведено в современных рекомендациях, вполне соответствует клиническим потребностям, поскольку показания к операции (а также их тип) определяется не наличием АТФВ как таковой, абсолютным или относительным увеличением просвета вены. Если не принимать во внимание косметический дефект, показания к операции определяются исключительно связанными с АТФВ осложнениями или значительным риском их развития.

Вторым спорным аспектом остаются подходы к коррекции АТФВ, а именно – показания к хирургическому лечению и тип вмешательства. Согласно рекомендациям ESVS, показаниями к неотложному оперативному вмешательству при АТФВ являются истончение и эрозия прилежащей кожи (угрожающие разрывом), кровотечение. При этом отмечено, что диаметр аневризматического расширения сам по себе не связан с осложнениями. Стеноз проксимальных сегментов вены (которые во многих случаях и являются основной причиной развития АТФВ) должен быть подвергнут коррекции, в том числе и с применением эндоваскулярных вмешательств. В отношении остальных случаев указано, что хирургическое лечение аневризм сосудистого доступа рекомендуется, если это позволит сохранить функциональный сегмент (приемлемой длины и диаметра). Рекомендации ERBP не содержат конкретных рекомендаций, относящихся к лечению АТФВ, однако подчеркивают необходимость мониторинга АВФ с целью своевременного выявления осложнений (в особенности – гемодинамически значимых стенозов). Необходимость тщательного мониторинга, а также активной хирургической тактики при высоком риске кровотечения отмечена и в KDOQI. Кроме того, в этих рекомендациях, так же как в рекомендациях ESVS, указано, что сама по себе АТФВ *при отсутствии симптомов* не является показанием для хирургического лечения. Вместе с тем, авторы рекомендуют избегать (но не запрещают полностью) канюлирования пораженных сегментов при наличии альтернативных участков.

Таким образом, показания к хирургическому лечению определяются наличием сопутствующих осложнений (или высоким риском их развития). Предложено множество способов лечения АТФВ: «открытые» операции – лигирование приносящего и отводящего сегментов «фистульной» вены (что равносильно разобщению АВФ), аневризмо-

рафия, удаление аневризматически измененного сегмента, протезирование синтетическим протезом или аутовеной и др., а также эндоваскулярные вмешательства — использование стент-графта, эмболизация вены и др. В силу того, что сосудистый ресурс нативных вен, пригодных для формирования АВФ, у пациента ограничен, наиболее целесообразными считают операции, которые подразумевают сохранение функциональности АВФ, т.е. — сохранение функционального сегмента «фистульной» вены, пригодного и достаточного для проведения ГД.

В рекомендациях ESVS и ERBP отсутствуют указания о выборе метода лечения АТФВ. Авторы KDOQI считают целесообразным отдавать предпочтение «открытым» хирургическим вмешательствам, когда это возможно. Эндоваскулярные же вмешательства рассматриваются как альтернатива только при особых обстоятельствах. Вместе с тем считаем необходимым заметить, что окончательный выбор типа («открытое»/эндоваскулярное) оперативного вмешательства зависит от нескольких факторов и решение это должно быть принято совместно с лечащим нефрологом. Необходимо учитывать также факторы, не связанные непосредственно с АТФВ: возможность формирования АВФ на ипсилатеральной конечности, состояние центральных вен и возможность имплантации центрального венозного катетера, возможность смены модальности заместительной почечной терапии и др. Таким образом, при выборе метода лечения необходимо концентрироваться не только непосредственно на АТФВ, а планировать общую стратегию обеспечения пациента сосудистым доступом.

Поскольку необходимость хирургического лечения (как и его тип) определяется сопутствующими осложнениями, важным является вопрос классификации АТФВ. D. Valenti и соавторами была предложена (и приобрела некоторую популярность) классификация [8], основанная на локализации и внешнем виде вены. Авторы выделили 4 типа АТФВ:

- тип I — АТФВ параанастомотического сегмента:
 - А — вена дилатирована на большом протяжении, начиная с параанастомотического сегмента;
 - В — локальная дилатация параанастомотического сегмента «фистульной» вены;
- тип II — аневризматическая трансформация функционального сегмента:
 - А — одна, две и более локальных аневризматических расширений функционального сегмента (по типу «верблюжьего горба»);
 - В — сочетание типов 1В и 2А;
- тип III — «фистульная» вена имеет извитой ход и представлена множеством гетерогенных аневризматических расширений (к этой категории были отнесены случаи, которые не попадают ни в одну другую категорию)
- тип IV — псевдоаневризмы.

Если внимательно ознакомиться со статьей, то становится понятно, что в данной классификации авторы систематизировали наиболее часто встречающиеся типы АТФВ. Эта классификация не опирается на какие-то иные факторы (например, сопутствующие осложнения) и может быть использована для описания локализации и примерного выбора типа анестезии, но практически бесполезна при выборе метода операции. В рамках данного исследования и в рутинной работе мы используем классификацию Balaz P. и Björck M. [6], в которой авторы систематизировали типы АТФВ с учетом наличия специфических ассоциированных осложнений. Преимущество данного подхода состоит в том, что это позволяет систематизировать и виды оперативных вмешательств.

Помимо указания на необходимость мониторинга функции АВФ в KDOQI указано, что персонал, его осуществляющий, не должен ограничиваться докторами и медицинскими сестрами, проводящими ГД. На наш взгляд, это очень важная рекомендация, т.к. рутинная практика оценки состояния нормально функционирующих (с позиции специалистов по диализу) АВФ не свойственна нашей стране. Как правило, пациент направляется нефрологом к хирургу при развитии осложнений, препятствующих нормальному проведению ГД. Нефролог, эксплуатирующий АВФ, и хирург, обслуживающий ее, оценивают АВФ по-разному. Нефролог оценивает «непрямые диализные знаки» (постепенное снижение обеспеченной дозы диализа, которое нельзя объяснить иными причинами, нарастание давления в возвратной магистрали экстракорпорального контура, длительное кровотечение из мест пункции после извлечения игл и др.). Наиболее важным аспектом является анализ этих показателей в динамике для своевременного направления пациента к хирургу (если рутинный мониторинг отсутствует). В свою очередь перед хирургом стоит не только задача поиска причины при дисфункции АВФ (морфологического субстрата), но и оценка риска дисфункции. При отсутствии «непрямых диализных знаков» или тромбоза АВФ настораживать могут низкие или очень высокие значения объемной скорости кровотока (что может быть связано не только с состоянием артериовенозного анастомоза, но и состоянием других сегментов «фистульной» вены), эрозии, трофическая недостаточность или истончение прилегающей кожи; малая протяженность функционального сегмента «фистульной» вены (отметим, что длина этого сегмента 6 см [3, 4, 17] является минимально приемлемой, но не оптимальной); нарастание диаметра аневризматического расширения; боль в проекции «фистульной» вены (часто боль усиливается при проведении ГД или во сне) и др. [13].

Особую ценность осмотр хирургом приобретает в случае осуществления его одним и тем же специалистом. По нашему глубокому убеждению,

оптимальное обеспечение пациентов сосудистым доступом, наиболее продуктивное взаимодействие между нефрологом и хирургом, повышение эффективности оценки риска развития осложнений возможно в том случае, если определенный хирург (или штат специалистов) закреплен за определенным диализным центром (этот же принцип существенно способствует и профессиональному развитию хирурга, занимающегося формированием и обслуживанием сосудистого доступа для ГД). Несмотря на то, что физикальные методы обследования обладают неплохой информативностью [18], авторы KDOQI рекомендуют не ограничиваться и применять ультразвуковое исследование: оценку артериовенозного анастомоза, просвета «фистульной» вены (для выявления стенозов и пристеночных тромбов без клинической манифестации), а также измерение скорости объемного кровотока по АВФ (Qa). Значение измерения Qa нельзя недооценивать.

Так, при типе I основным показанием к операции был или высокий риск кровотечения, обусловленный истончением прилежащей кожи, кожные раны, или значительное увеличение потока крови по АВФ. Если необходимость операции в первом случае очевидна, то во втором случае данное осложнение (высокопоточковая АВФ) может остаться нераспознанным. Это подчеркивает необходимость периодической оценки Qa при помощи доплерографии (что отражено в рекомендациях KDOQI). В настоящее время проблема сердечной недостаточности с высоким сердечным выбросом хорошо известна [19-21] и активно изучается не только в контексте сосудистого доступа для гемодиализа [22-24]. АВФ оказывает негативное влияние на сердечно-сосудистую систему пациента, но является тем «необходимым вредом», которым пациент расплачивается за обладание сосудистым доступом [25], который сопряжен с меньшим риском смерти по сравнению с ЦВК в общей популяции пациентов на ГД [26, 27]. При этом значение Qa является наиболее легко управляемым фактором риска нежелательных кардиоваскулярных событий. Редукция Qa часто сопровождается быстрым значительным снижением клинических симптомов, улучшает качество жизни и по силе эффекта превышает возможности медикаментозной терапии в снижении рисков нежелательных кардиоваскулярных событий у большинства пациентов. [21, 28-31]. Мы не ставили перед собой цель оценки связи значений Qa и клинических исходов в этом исследовании. Эта работа ведется нами, и мы изложим ее результаты в скором времени. Приведем здесь лишь отдельные, наиболее важные аспекты, касающиеся связи хирургической техники применяемых операций и динамики Qa.

В нашем исследовании значительная доля пациентов имела очень высокие Qa. Отметим, что аневризматическая трансформация ствола «фистульной вены» с внутренним диаметром 6-8 мм способ-

ствовала приведению Qa его к оптимальным или субоптимальным значениям. Примечательно, что некоторые пациенты в нашем исследовании имели невысокие значения Qa (это хорошо заметно по левой части рисунка 6). Это можно объяснить сочетанием АТФВ и стеноза проксимальных или дистальных (по отношению к аневризматически измененному сегменту вены) сегментов «фистульной» вены. Пластика стеноза (которая во многих случаях была выполнена с использованием ткани резецированной стенки вены) или проксимализация артериовенозного анастомоза способствовала увеличению значения Qa. В случае сочетания АТФВ и локального проксимального или дистального стеноза можно было выполнить изолированную пластику стеноза (без аневризматической трансформации). Однако нам представляется это не оптимальным вариантом, поскольку он с высокой вероятностью приведет к существенному увеличению кровотока по АВФ. Аневризматическая трансформация была в данном случае своего рода сдерживающим фактором, в значительной мере препятствующим выраженному увеличению значения Qa. При этом заметим, что, возможно, в роли такого сдерживающего фактора могло выступить и протезирование стенозированного сегмента вены (или всего пораженного участка: области стеноза и аневризматического расширения) синтетическим сосудистым протезом. Однако учитывая тот факт, что применение протезов сопряжено с худшими показателями проходимости (по сравнению с АВФ и использованием нативных сосудов) [3, 32], мы отдавали предпочтение пластике «собственными тканями» (стенка аневризмы или использование интактной вены).

Спорным и наиболее интересным вопросом, по нашему мнению, является необходимость превентивной коррекции АТФВ. При всей концептуальной привлекательности такого подхода польза от него не столь очевидна. Если аневризматически измененная «фистульная» вена не грозит скорым разрывом и обильным кровотечением, а также обеспечивает возможность проведения ГД с приемлемыми характеристиками, то убедить пациента в необходимости превентивной операции (например, при нарастающем стенозе или пристеночном тромбозе) бывает непросто. Канюлировать аневризматически измененную вену большого диаметра значительно проще и медицинскому персоналу (при этом KDOQI рекомендуют избегать пункций аневризматически измененного сегмента), чем, например, нормальную «фистульную» вену диаметром 6-8 мм, располагающуюся под кожей на глубине 5-6 мм.

В недавнем крупном мета-анализе [33] было показано, что превентивная коррекция стеноза функциональной АВФ не сопровождается значительным улучшением результатов лечения. Несмотря на то, что данный подход можно признать перспективным, имеющихся данных недостаточно для того, чтобы рекомендовать его в рутинной практике.

В нашем исследовании превентивные операции при АТФВ позволили существенно продлить срок функциональной состоятельности АВФ (о чем свидетельствуют кривые функциональной вторичной проходимости). Это было достигнуто в результате того, что в некоторых случаях после тромбоза АВФ операции «по требованию» обладали невысокой эффективностью и функция АВФ была утрачена в ранние сроки после операции, что хорошо заметно на кривой вторичной проходимости. Превентивная коррекция также позволила значительно снизить потребность в использовании ЦВК. Это было достигнуто в результате того, что во всех случаях, когда это было возможно, мы старались сохранить интактный функциональный сегмент вены, пригодный для проведения ГД в ранние сроки после операции (как правило, ГД проводился через 1-2 дня после операции). Вместе с тем, стремление обеспечить возможность проведения ГД с использованием АВФ привело к необходимости некоторые операции проводить в два этапа. Это сопровождалось значительным увеличением частоты оперативных вмешательств, что может негативно сказываться на качестве жизни пациентов.

Ограничения исследования

Во-первых, исследование носило ретроспективный характер.

Во-вторых, чтобы избежать терминологической путаницы, мы ограничили свою выборку не пациентами с АТФВ, а пациентами, которым была выполнена операция по поводу осложнений АТФВ, чаще всего – аневризморафия, которая дополнялась при необходимости и другими приемами.

В-третьих, мы не включали в исследование пациентов с другими вариантами операций: изолированная пластика стенозов, дополнительное дренирование «фистульного» кровотока в другие вены, протезирование аневризматически измененного участка аутовеной и др. Самое главное – мы не включали пациентов, у которых для реконструкций применялись синтетические протезы (а также пациентов, у которых АВФ была сформирована при помощи протеза).

В-четвертых, мы не учитывали опыт хирурга, а также его предпочтения. При этом имеется в виду не общехирургический стаж или опыт в сосудистой хирургии, а опыт формирования и реконструкций АВФ. Тот факт, что этот опыт оказывает непосредственное влияние на результаты операций, не вызывает сомнений [34-38].

В-пятых, мы не учитывали возможность послеоперационного наблюдения. Очевидно, что сложные реконструктивные операции требуют тщательного обследования и послеоперационного наблюдения, а том числе – и в отдаленные сроки (через 1-2 месяца после операции и позднее). Кроме того, выполнение реконструкций по описанным нами

методикам может накладывать дополнительные требования к специалистам, занимающимся эксплуатацией сосудистого доступа. Даже при сохранении интактного функционального сегмента вены приемлемой длины, канюлировать вену в течение первой недели после реконструкции в некоторых случаях бывает непросто (извитой интактный участок вены, послеоперационный отек и т.д.). В некоторых редких случаях требовалась пункция вены под ультразвуковым контролем, что доступно не во всех центрах ГД.

В-шестых, мы не включали в исследование пациентов с подтвержденным стенозом центральных вен. Длительное сохранение функциональной состоятельности АВФ без применения эндоваскулярных методов лечения представляется нам крайне сомнительным.

В-седьмых, мы ограничили данную выборку только пациентами с истинными аневризмами и не включали в исследование пациентов с ложными аневризмами (главным образом потому, что образование псевдоаневризм свойственно пациентам с синтетическими протезами).

Заключение

Показанием к хирургическому лечению является не АТФВ как таковая, а ее осложнения, высокий риск их развития или сочетанная патология. Превентивные оперативные вмешательства позволяют существенно продлить срок функционирования АВФ и снизить потребность в применении центральных венозных катетеров, однако это достигается за счет значительного увеличения количества операций. Концепция рутинного мониторинга нормально функционирующей АВФ хирургом должна прийти на смену концепции операций «по требованию» при тромбозе или развитии других тяжелых осложнений.

По нашему глубокому убеждению, ресурс АВФ, осложненной развитием АТФВ (и сопутствующих осложнений), должен быть реализован в полной мере несмотря на значительное увеличение частоты реконструктивных операций. Разобшение АВФ и формирование новой на ипсилатеральной конечности может быть выполнено только когда все возможности полностью исчерпаны.

Авторы не имеют конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Список литературы

1. Malas M.B., Canner J.K., Hicks C.W. et al. Trends in incident hemodialysis access and mortality. JAMA Surg. 2015;150(5):441-8. DOI: 10.1001/jamasurg.2014.3484.
2. Adib-Hajbagheri M., Molavizadeh N., Alavi N.M. Factors associated with complications of vascular access site in hemodi-

alysis patients in Isfahan Aliasghar hospital. Iran J Nurs Midwifery Res. 2014;19(2):208-214.

3. *Schmidli J., Widmer M.K., Basile C. et al* Editor's Choice – Vascular Access: 2018 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur J Vasc Endovasc Surg. 2018;55(6):757-818. DOI: 10.1016/j.ejvs.2018.02.001.

4. National Kidney Foundation – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) guidelines: 2018. [Internet] https://www.kidney.org/professionals/guidelines/guidelines_commentaries/vascular-access.

5. *Napoli M., Hartwig J.* Echo color doppler & vascular for hemodialysis. Wichtig. 2011. 146 p.

6. *Balaž P., Björck M.* True aneurysm in autologous hemodialysis fistulae: definitions, classification and indications for treatment. J Vasc Access. 2015;16(6):446-53. DOI: 10.5301/jva.5000391.

7. *Salabi H., Fazelzadeh A., Mehdizadeh A. et al.* Complications of arteriovenous fistula in dialysis patients. Transplant Proc. 2006;38(5):1261-4.

8. *Valenti D., Mistry H., Stephenson M.* A novel classification system for autogenous arteriovenous fistula aneurysms in renal access patients. Vasc Endovascular Surg. 2014;48(7-8):491-6. DOI: 10.1177/1538574414561229.

9. *Fokou M., Teyang A., Ashuntantang G. et al.* Complications of arteriovenous fistula for hemodialysis: an 8-year study. Ann Vasc Surg. 2012;26(5):680-4. DOI: 10.1016/j.avsg.2011.09.014.

10. *Chaikof E.L., Dalman R.L., Eskandari M.K. et al.* The Society for Vascular Surgery practice guidelines on the care of patients with an abdominal aortic aneurysm. J Vasc Surg. 2018;67(1):2-77.e2. DOI: 10.1016/j.jvs.2017.10.044.

11. *Hands L., Thompson M.* Vascular Surgery. 2th ed. Oxford University Press, 2015.

12. *Савельев В.С. Киряченко А.И.* Клиническая хирургия. Национальное руководство. Том 3. М.: ГЭОТАР-Медиа (2010), 1008 с.

Savel'ev V.S. Kirienko A.I. Klinicheskaya khirurgiya. Nacional'noe rukovodstvo. Tom 3. M.: GEOTAR-Media (2010), 1008 s.

13. *Mudoni A., Cornacchiari M., Gallieni M. et al.* Aneurysms and pseudoaneurysms in dialysis access. Clin Kidney J. 2015;8(4):363-7. DOI: 10.1093/ckj/sfv042.

14. *Pasklinsky G., Meisner R.J., Labropoulos N. et al.* Management of true aneurysms of hemodialysis access fistulas. J Vasc Surg. 2011;53(5):1291-7. DOI: 10.1016/j.jvs.2010.11.100.

15. *Rokošný S., Baláž P., Wohlfahrt P. et al.* Reinforced aneurysmorrhaphy for true aneurysmal haemodialysis vascular access. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2014;47(4):444-50. DOI: 10.1016/j.ejvs.2014.01.010.

16. *Karatepe C., Yetim T.D.* Treatment of Aneurysms of Haemodialysis Access Arteriovenous Fistulas. Turkish J Cardiovasc Surg. 2011; 19(4):566-569.

17. *Gallieni M., Hollenbeck M., Inston N. et al.* Clinical practice guideline on peri- and postoperative care of arteriovenous fistulas and grafts for haemodialysis in adults. Nephrol Dial Transplant. 2019;34(Supplement_2):ii1-ii42. DOI: 10.1093/ndt/gfz072.

18. *Asif A., Leon C., Orozco-Vargas L.C. et al.* Accuracy of physical examination in the detection of arteriovenous fistula

stenosis. Clin J Am Soc Nephrol. 2007;2(6):1191-4.

19. *Wasse H., Singapur M.S.* High-output heart failure: how to define it, when to treat it, and how to treat it. Semin Nephrol. 2012;32(6):551-7. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2012.10.006.

20. *Basile C., Lomonte C.* The complex relationship among arteriovenous access, heart, and circulation. Semin Dial. 2018;31(1):15-20. DOI: 10.1111/sdi.12652.

21. *Rao N.N., Dundon B.K., Worthley M.I., Faull R.J.* The Impact of Arteriovenous Fistulae for Hemodialysis on the Cardiovascular System. Semin Dial. 2016;29(3):214-21. DOI: 10.1111/sdi.12459.

22. *Reddy Y.N.V., Melenovsky V., Redfield M.M. et al.* High-Output Heart Failure: A 15-Year Experience. J Am Coll Cardiol. 2016;68(5):473-482. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.05.043.

23. *Singh S., Sharma S.* High-Output Cardiac Failure. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2019. [Internet] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513337/>

24. *Imai D., Mii S., Tanaka K. et al.* High-output heart failure due to post-traumatic peroneal arteriovenous fistula. J Vasc Surg. 2014;59(4):1121-2. DOI: 10.1016/j.jvs.2013.06.091.

25. *Liao R., Wang L., Li J. et al.* Hemodialysis access type is associated with blood pressure variability and echocardiographic changes in end-stage renal disease patients. J Nephrol. 2019;32(4):627-634. DOI: 10.1007/s40620-018-00574-y.

26. *Dumaine C.S., Brown R.S., MacRae J.M. et al.* Central venous catheters for chronic hemodialysis: Is "last choice" never the "right choice"? Semin Dial. 2018;31(1):3-10. DOI: 10.1111/sdi.12655.

27. *Ravani P., Palmer S.C., Oliver M.J. et al.* Associations between hemodialysis access type and clinical outcomes: a systematic review. J Am Soc Nephrol. 2013;24(3):465-73. DOI: 10.1681/ASN.2012070643.

28. *Kanno T., Kamijo Y., Hashimoto K., Kanno Y.* Outcomes of blood flow suppression methods of treating high flow access in hemodialysis patients with arteriovenous fistula. J Vasc Access. 2015;16 Suppl 10:S28-33. DOI: 10.5301/jva.5000415.

29. *Saleh M.A., El Kilany W.M., Keddiss V.W., El Said T.W.* Effect of high flow arteriovenous fistula on cardiac function in hemodialysis patients. Egypt Heart J. 2018;70(4):337-341. DOI: 10.1016/j.ehj.2018.10.007.

30. *Agarwal A.K.* Systemic Effects of Hemodialysis Access. Adv Chronic Kidney Dis. 2015;22(6):459-65. DOI: 10.1053/j.ackd.2015.07.003.

31. *Raza F., Alkhouli M., Rogers F. et al.* Case series of 5 patients with end-stage renal disease with reversible dyspnea, heart failure, and pulmonary hypertension related to arteriovenous dialysis access. Pulm Circ. 2015;5(2):398-406. DOI: 10.1086/681266.

32. *Almasri J., Alsawas M., Mainou M. et al.* Outcomes of vascular access for hemodialysis: A systematic review and meta-analysis. J Vasc Surg. 2016;64(1):236-43. DOI: 10.1016/j.jvs.2016.01.053.

33. *Ravani P., Quinn R.R., Oliver M.J. et al.* Preemptive Correction of Arteriovenous Access Stenosis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Am J Kidney Dis. 2016;67(3):446-60. DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.11.013.

34. *Fassiadis N., Morsy M., Siva M. et al.* Does the surgeon's experience impact on radiocephalic fistula patency rates? Semin Dial. 2007;20(5):455-7.

35. *Moist L.M., Lee T.C., Lok C.E. et al.* Education in vascular access. *Semin Dial.* 2013;26(2):148-53. DOI: 10.1111/sdi.12055.

36. *Saran R., Elder S.J., Goodkin D.A. et al.* Enhanced training in vascular access creation predicts arteriovenous fistula placement and patency in hemodialysis patients: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Ann Surg.* 2008;247(5):885-91. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31816c4044.

37. *Hakim R.M., Himmelfarb J.* Hemodialysis access failure: a call to action--revisited. *Kidney Int.* 2009;76(10):1040-8. DOI: 10.1038/ki.2009.318.

38. *Nguyen V.D., Griffith C.N., Reus J. et al.* Successful AV fistula creation does not lead to higher catheter use: the experience by the Northwest Renal Network 16 Vascular Access Quality Improvement Program. Four years follow-up. *J Vasc Access.* 2008;9(4):260-8.

Дата получения статьи: 26.12.2019

Дата принятия к печати: 06.02.2020

Submitted: 26.12.2019

Accepted: 06.02.2020

Хроническая болезнь почек у детей: определение, классификация и диагностика

С.В. Байко

*1-я кафедра детских болезней Белорусского государственного медицинского университета,
220016, Беларусь, Минск, пр. Дзержинского, 83*

Chronic kidney disease in children: definition, classification and diagnostics

S.V. Baiko

1st Department of Pediatrics, Belarusian State Medical University, 83 Dzerzhinskogo Av., Minsk, 220016, Belarus

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, дети, классификация, диагностика, формулы расчета скорости клубочковой фильтрации

Резюме

Хроническая болезнь почек (ХБП) занимает особое место среди хронических неинфекционных болезней, поскольку связана с ухудшением качества жизни, высокой смертностью, а в терминальной стадии с необходимостью применения дорогостоящих методов заместительной терапии – диализа и трансплантации почки. Поскольку изначально понятие ХБП разрабатывалось для взрослого населения и, несмотря на наличие четких рекомендаций по определению, классификации, диагностике и лечению, остается много неразрешенных вопросов на всех этапах постановки диагноза ХБП у пациентов детского возраста.

В статье описаны возрастные изменения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у детей. Подробно изложены преимущества и недостатки эндогенных и экзогенных маркеров СКФ. Особое внимание уделено современным методам измерения концентрации креатинина и цистатина С крови и их стандартизации. Детально изложены критерии определения и классификация ХБП, особенности ее использования у детей младше 2 лет жизни. Приводится характеристика основных причин ХБП в педиатрической практике.

Представлены валидированные формулы расчета СКФ для пациентов детского возраста с ХБП: «прикроватная» формула Шварца (2009), формула Шварца-Лиона (2012), формулы СКiD на основе креатинина и креатинина-цистатина С, а также скрининговые уравнения расчета СКФ для популяции здоровых детей: простая, возраст-зависимая и рост-зависимая Q формулы, FM (метадаанные Фландрии) формула с учетом возможных возрастных интервалов их применения, преимуществ и ограничений. Описывается последовательность использования расчетных формул для более точного определения СКФ и стадии ХБП у детей.

Также в статье описаны возрастные изменения альбуминурии, градация на стадии патологической альбуминурии, оценка которой вносит свой вклад в прогнозирование прогрессирования и исхода ХБП, служит ориентиром в адекватности проводимой ренопротективной терапии.

Представленные данные направлены на своевременное установление диагноза ХБП у детей, точное градирование по стадиям ХБП и альбуминурии.

*Адрес для переписки: Сергей Валерьевич Байко
e-mail: baiko@yandex.ru*

*Corresponding author: Dr Sergey V. Baiko
e-mail: baiko@yandex.ru*

Abstract

Chronic kidney disease (CKD) occupies a special place among chronic non-infection diseases because it is associated with a deterioration in the quality of life, high mortality and in the terminal stage with the need to use expensive methods of replacement therapy – dialysis and kidney transplantation. The principle of determining CKD was developed for the adult population and, despite the presence of clear recommendations for definition, classification, diagnosis and treatment, there are many unresolved issues for all stages of CKD diagnosis in pediatric patients.

The article describes age-related changes in glomerular filtration rate (GFR) in children. The advantages and disadvantages of endogenous and exogenous markers of GFR are detailed. Particular attention is paid to modern methods of measuring of the creatinine and cystatin C concentrations in blood and their standardization. The criteria for definition and classification of CKD, the features of its use in children under 2 years of age are described in detail. The characteristics of the CKD causes in pediatric practice are given.

Validated formulas for calculating GFR for pediatric patients with CKD are presented: “bedside” Schwartz equation (2009), Schwartz-Lyon equation (2012), creatinine and creatinine-cystatin C based CKiD equations, as well as screening equations for calculating the GFR for a healthy child population: simple, age-dependent and growth-dependent Q equations, FM (Flanders Metadata) equation, taking into account possible age ranges of their use, advantages and limitations. The sequence of using formulas for a more accurate determination of GFR and the stage of CKD in children is given.

The article also describes age-related changes in albuminuria, stages of pathological albuminuria, the assessment of which contributes to predicting the progression and outcome of CKD, serves as a guide to the adequacy of renoprotective therapy.

The presented data are aimed to make CKD diagnosis in children on time and accurate grading of CKD and albuminuria stages.

Key words: *chronic kidney disease, children, classification, diagnostics, equations for calculating glomerular filtration rate*

Введение

В последние десятилетия XX века очень активно развивались методы заместительной почечной терапии: диализ и трансплантация, и внимание многих исследований было переключено на решение проблемных вопросов диагностики и лечения конечных стадий хронической почечной недостаточности (ХПН). На рубеже XX и XXI веков возникла необходимость перехода от термина ХПН, связанного с гибелью такого числа нефронов, при которой процесс прогрессирования почечной недостаточности становится необратимым, к термину хроническая болезнь почек (ХБП), включающему как стадии ХПН, так и стадии, не всегда связанные с потерей критической массы действующих нефронов, и в ряде случаев имеющие обратимый характер.

История этого вопроса уходит к публикации отчета Базы данных почечных заболеваний США (USRDS) в 2000 году, авторы которого создали математическую модель роста количества инцидентных пациентов на заместительной почечной терапии (ЗПТ), ежегодно начинающих диализ или трансплантированных до диализа, и превалянтных пациентов, получающих диализ или живущих с функционирующим трансплантатом на 31 декабря 1998 и 2010 годов [1, 2]. Прогнозируемый рост количества первых составил с 86 825 до 172 667 человек, вторых с 326 217 до 661 330, а расходов на их лечение с 16,74 млрд. долл. США в 1998 году до 39,35 млрд.

долл. США в 2010 году. Это послужило основой для создания рабочей группы экспертов Национального почечного фонда США, которая для терапевтической практики в 2002 году предложила термин ХБП [3], направленный на раннее выявление и мониторинг хронических почечных заболеваний с целью своевременного лечения и предотвращения их дальнейшего прогрессирования.

Результаты внедрения в практику термина ХБП можно оценить по данным отчета USRDS 2012 года, где количество инцидентных пациентов в 2010 году составило 114 083, увеличившись только на 31%, а не на 99% как прогнозировалось, при том, что рост количества превалянтных пациентов был более существенным – на 82% (до 593 086 человек), но также ниже прогнозируемого – 103% [4]. Таким образом, цель внедрения в широкую клиническую практику термина и концепции ХБП была достигнута: прирост количества пациентов на ЗПТ оказался существенно ниже прогнозируемого.

В детской нефрологии понятие ХБП впервые представлено R. Hogg и соавт. в 2003 г. в журнале Pediatrics [5]. Проведение таких масштабных, мультицентровых, рандомизированных исследований по стратификации стадий ХБП, альбуминурии, развитию и прогрессированию кардиоваскулярных и других осложнений возможно было только в терапевтической практике, поэтому большинство рекомендаций, разработанных для пациентов взрослого возраста, перенесены на детскую популяцию.

Определение и классификация ХБП

ХБП определяется у детей при наличии хотя бы одного из критериев (табл. 1):

- наличие любых маркеров повреждения почек, характеризующих структурные и/или функциональные нарушения почек с или без снижения

скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 60 мл/мин/1,73 м² и персистирующих более 3 месяцев;

- снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² в течение более 3 месяцев и оказывающее влияние на состояние здоровья вне зависимости от наличия маркеров почечного повреждения.

Таблица 1 | Table 1

Критерии определения ХБП у детей [6, 7 с дополнениями и изменениями]

Criteria for definition of CKD in children [6, 7 with additions and changes]

Критерии	Комментарии
Длительность >3 мес на основании документации или предположения	Продолжительность необходима для того, чтобы отличить хроническое заболевание почек от острого: • в большинстве случаев это можно проследить по медицинской документации; • если отсутствует документация и информация по истории болезни, то часто клиническая оценка состояния ребенка позволяет предположить продолжительность заболевания (задержка роста, костные деформации, выраженность анемии, хорошая переносимость азотемии и др.); • ХБП невозможно установить у детей в возрасте до 3-х месяцев жизни (кроме случаев подтверждения склеротических изменений почечных структур по данным гистологического исследования или при наличии грубых аномалий – агенезия почки, поликистоз почек и др.).
СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ²	СКФ является наилучшим критерием оценки функции почек, как при патологии, так и у здоровых детей: • у детей старше 2-х лет нормальные значения СКФ составляют 90-120 мл/мин/1,73 м², снижение СКФ < 15 мл/мин/1,73 м² соответствует конечной стадии ХБП и по-прежнему может называться терминальной стадией ХПН (тХПН); • у детей младше 2 лет СКФ в норме менее 90 мл/мин/1,73 м² (табл. 2 и 3), поэтому грация ХБП по стадиям не применима; степень снижения СКФ у этой категории пациентов определяется на основании сигмальных отклонений от средних возрастных значений СКФ [8, 9] и может зависеть от метода определения СКФ (табл. 2 и 3); • снижение СКФ должно быть определено не только на основании повышения сывороточных уровней креатинина или цистатина С, но и путем расчета СКФ (pСКФ) на их основе [10]; • снижение СКФ при необходимости может быть подтверждено измеренной СКФ (суточный клиренс по эндогенному креатинину); • при СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² и отсутствии маркеров повреждения почек диагноз ХБП не может быть установлен.
Структурные и функциональные маркеры повреждения почек	Альбуминурия как маркер почечного повреждения (увеличение клубочковой проницаемости) определяется у детей старше 2-х лет при суточной экскреции альбумина (СЭА) с мочой ≥ 30 мг/сут, что примерно соответствует соотношению альбумина к креатинину в первой утренней порции мочи (Ал/Кр) ≥ 30 мг/г креатинина (≥ 3 мг/ммоль): • нормальное соотношение Ал/Кр разовой мочи у детей и подростков представлены в таблице 4 [11], в возрасте старше 2-х лет считается нормальным данное соотношение < 10 мг/г (< 1 мг/ммоль); • отношение Ал/Кр разовой мочи 30-300 мг/г (3-30 мг/ммоль), ранее называемое как «микроальбуминурия», в настоящее время трактуется как «умеренно повышенная альбуминурия»; • отношение Ал/Кр разовой мочи > 300 мг/г (> 30 мг/ммоль), ранее называемое как «макроальбуминурия», в настоящее время трактуется как «значительно повышенная альбуминурия»; • отношение Ал/Кр разовой мочи > 2200 мг/г (> 220 мг/ммоль), может сочетаться с проявлениями и симптомами нефротического синдрома (например, гипоальбуминемией, отеками, гиперхолестеринемией); • пороговые значения умеренно повышенной альбуминурии при исследовании с помощью тест-полосок соответствуют результатам исследования «следы» или «+», в зависимости от концентрированности мочи; • повышение отношения Ал/Кр в разовой моче, по возможности, следует подтвердить суточной потерей альбумина с мочой. Протеинурия у детей старше 2-х лет, как маркер почечного повреждения, определяется при суточной экскреции белка (СЭБ) > 96 мг/м²/сут (нефротическая – > 960 мг/м²/сут) или экскреции белка в первой утренней порции мочи по соотношению белок/креатинин (ОБ/Кр) > 20 мг/ммоль или > 200 мг/г (нефротическая – > 2200 мг/г). Протеинурия у детей в возрасте 6-24 месяцев определяется при СЭБ > 4 мг/м²/ч (> 150 мг/м²/сут) и ОБ/Кр > 500 мг/г (> 50 мг/ммоль). Изменения осадка мочи как маркер повреждения почек • гематурия, лейкоцитурия, цилиндрурия и др. Изменения состава крови и мочи вследствие канальцевых дисфункций: • почечный канальцевый ацидоз, нефрогенный несахарный диабет, синдром Фанкони и др. Патологические нарушения, подтвержденные при гистологическом исследовании: • изменения (клубочков, интерстиция, сосудов), оказывающие на «хронизацию» процесса (склеротические изменения клубочков, изменения мембран и др.). Структурные нарушения, выявленные при визуализации (УЗИ, КТ, МРТ, изотопные методы, ангиография): • поликистоз, гипоплазия почек, стеноз почечных артерий и др. Наличие в анамнезе трансплантации почки: • при нефробиопсии у большинства реципиентов почечного трансплантата обнаруживают гистологические изменения даже при СКФ > 60 мл/мин/1,73 м² и отношении Ал/Кр разовой мочи < 30 мг/г (< 3 мг/ммоль).

Таблица 2 | Table 2

Нормальные значения СКФ у детей в возрасте до 2-х лет жизни, определенные по клиренсу инулина [8]

Normal values of GFR in children under 2 years old, determined by inulin clearance [8]

Возраст	Среднее значение СКФ $\pm$ SD (мл/мин/1,73 м ²)
Недоношенные дети	
1-3 дня	14,0 $\pm$ 5,0
1-7 дней	18,7 $\pm$ 5,5
4-8 дней	44,3 $\pm$ 9,3
3-13 дней	47,8 $\pm$ 10,7
8-14 дней	35,4 $\pm$ 13,4
1,5-4 мес	67,4 $\pm$ 16,6
Доношенные дети	
1-3 дня	20,8 $\pm$ 5,0
3-4 дня	39,0 $\pm$ 15,1
4-14 дней	36,8 $\pm$ 7,2
6-14 дней	54,6 $\pm$ 7,6
15-19 дней	46,9 $\pm$ 12,5
1-3 мес	85,3 $\pm$ 35,1
Дети	
4-6 мес	87,4 $\pm$ 22,3
7-12 мес	96,2 $\pm$ 12,2
1-2 года	105,2 $\pm$ 17,3

Необходимо исключать состояния, при которых может отмечаться транзиторное повышение альбумина в моче, такие как инфекция мочевых путей, лихорадка, тяжелая физическая нагрузка за предшествующие 24 часа, повышенное потребление белка с пищей, прием ряда лекарственных средств (например: нестероидных противовоспалительных средств и др.), менструация и гинекологические заболевания и др. [3, 12].

Кроме того, альбуминурия без снижения СКФ может отмечаться не только при ХБП, но и при других заболеваниях. В этом случае исчезновение альбуминурии в течение 3-х месяцев при выздоровлении от тех или иных заболеваний не позволяет расценивать имевшую место альбуминурию как ХБП. Альбуминурия может быть ассоциирована с ожирением и метаболическим синдромом и может исчезнуть при снижении массы тела. Вместе с тем пациенты с персистирующей альбуминурией должны рассматриваться как имеющие ХБП [6, 7]. Альбуминурия в редких случаях может возникать в положении стоя и отсутствовать в положении лежа у пациентов с синдромом ортостатической протеинурии, который определяется при потере общего белка >100 мг/м²/сут и при нормальной его экскреции в положении лежа <4 мг/м²/ч [12]. Это со-

Таблица 3 | Table 3

Клиренс ⁵¹Cr-EDTA у здоровых детей в возрасте до 2 лет [9]
Clearance of ⁵¹Cr-EDTA in healthy children under 2 years old [9]

Возраст (месяцы)	Среднее значение СКФ $\pm$ SD (мл/мин/1,73 м ²)
$\leq 1,2$	52,0 $\pm$ 9,0
1,2-3,6	61,7 $\pm$ 14,3
3,6-7,9	71,7 $\pm$ 13,9
7,9-12	82,6 $\pm$ 17,3
12-18	91,5 $\pm$ 17,8
18-24	94,5 $\pm$ 18,1
>24	104,4 $\pm$ 19,9

стояние не ассоциировано с повышенным риском отдаленных неблагоприятных исходов, но требует тщательного обследования для исключения других причин ХБП. Исключить ортостатический характер протеинурии, как правило, можно при исследовании первой порции утренней мочи, полученной после сна, в положении лежа; потери общего белка >1000 мг/сут вряд ли можно объяснить ортостатической протеинурией [6, 12].

Имеется целый ряд клинических состояний, ассоциированных со снижением СКФ <60 мл/мин/1,73 м² в течение >3 месяцев при отсутствии маркеров почечного повреждения, к которым относят сердечную недостаточность, цирроз печени, гипотиреоз, белково-энергетическую недостаточность и донорство почки [6, 7].

Если на фоне терапии отмечается повышение ранее сниженной СКФ или исчезновение признаков

Таблица 4 | Table 4

Экскреция альбумина во второй утренней порции мочи у детей (медиана и 97,5 перцентиль) [11]

Albumin excretion in the second morning urine portion in children (median and 97,5 percentile) [11]

Возраст	n	Альбумин, мг/л	Альбумин/креатинин, мг/г
1 день	29	8,0 (62,0)	31 (493)
2 дня	20	19,0 (46,7)	42 (315)
3 дня	15	9,0 (38,1)	32 (282)
4 дня	15	8,0 (43,2)	27 (217)
5 дней	15	3,0 (14,3)	33 (122)
6 дней	15	5,0 (20,3)	35 (173)
7 дней	12	4,5 (26,8)	32 (100)
8-42 дня	48	6,0 (43,3)	33 (469)
43 дня – 6 мес	44	4,0 (34,0)	28 (285)
6 мес – 1 год	25	3,0 (18,6)	14 (114)
2 года	21	5,0 (78,5)	14 (517)
3 года	25	4,0 (103,2)	9 (175)
4 года	17	7,0 (52,6)	11 (126)
5 лет	32	7,5 (26,8)	11 (206)
6-8 лет	82	7,0 (46,8)	8 (98)
9-11 лет	90	7,0 (30,6)	7 (59)
12-14 лет	57	8,0 (46,2)	6 (79)
15-18 лет	95	10,0 (46,2)	7 (141)

Таблица 5 | Table 5

**Характеристика причин ХБП в зависимости от наличия/отсутствия системного заболевания
и локализации патологоанатомических изменений в почках [6, 7]**

Characteristic of CKD causes based on presence/absence of systemic disease and location of kidney pathology findings [6, 7]

	Примеры системного заболевания, поражающего почки	Примеры первичного заболевания почек (отсутствие системного заболевания, поражающего почки)
Гломерулярные поражения	Сахарный диабет, амилоидоз, системные аутоиммунные заболевания, системные инфекции, лекарственные воздействия, новообразования	Диффузный, фокальный или полунунный пролиферативный гломерулонефрит; фокальный и сегментарный гломерулосклероз, мембранозная нефропатия, болезнь минимальных изменений
Тубулоинтерстициальные поражения	Системные инфекции, аутоиммунные заболевания, саркоидоз, лекарственные воздействия, ураты, экзогенные токсины (свинец и др.), новообразования (миелома)	Инфекции мочевых путей, камни, обструкция
Сосудистые поражения	Артериальная гипертензия, ишемия, системный васкулит, тромботическая микроангиопатия, системный склероз	АНЦА-ассоциированный ограниченно-почечный васкулит, фибромускулярная дисплазия
Врожденные и наследственные заболевания	Поликистозная болезнь почек, синдром Альпорта, болезнь Фабри	Дисплазия почек, мультикистоз почек, подоцитопатии, аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек.

повреждения почек, то это можно рассматривать как излечение от ХБП, а пациента трактовать как имеющего ХБП в анамнезе [6, 7]. Это может встречаться при излечении артериальной гипертензии, например, вазоренальной и т.д. Вместе с тем, у пациента с нефротическим синдромом и снижением СКФ ее нормализация при достижении ремиссии не означает излечения от ХБП, терминологическая характеристика такой ситуации весьма противоречива.

СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² может, тем не менее, отражать снижение относительно ранее имевшихся более высоких значений, а экскреция альбумина с мочой <30 мг/сут (отношение Ал/Кр в моче <30 мг/г или <3 мг/ммоль) – повышение относительно более низкого уровня. Оба признака могут быть ассоциированы с патологическим процессом даже при отсутствии других маркеров повреждения почек. Хотя такие пациенты не соответствуют критериям ХБП, высокий индекс клинического подозрения может служить основанием для проведения дополнительных диагностических исследований или для тщательного наблюдения с целью выявления начала ХБП [6, 7].

Классификация ХБП после пересмотра инициативной группой по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (KDIGO) в 2012 г. включает

этиологию почечного заболевания, функцию почек, основанную на СКФ, наличие и степень альбуминурии [6, 7].

В первую очередь необходимо установить причину ХБП, основываясь на наличии или отсутствии системного заболевания и локализации наблюдаемых или предполагаемых патологоанатомических изменений в почках (табл. 5) [6, 7]. ХБП сама по себе не является диагнозом, а установление причины ХБП имеет большое значение для оценки прогноза и выбора терапии. В исключительных случаях диагноз ХБП может быть установлен без детализации ее причины до проведения окончательной диагностики или когда диагноз почечного заболевания не удастся установить, несмотря на тщательно проведенное обследование.

Для установления причины (причин) заболевания почек у всех детей с СКФ <60 мл/мин/1,73 м² (или снижением СКФ более чем на 1 стандартное отклонение от ожидаемого значения для соответствующего возраста и пола) или с признаками поражения почек необходимо тщательное изучение анамнеза, предыдущих показателей функции почек (измеренной или определенной расчетными методами), а также всесторонний анализ клинической ситуации. Последний включает данные о внутритруб-

Таблица 6 | Table 6

Стадии ХБП у детей старше 2-х летнего возраста [6, 7]

Stages of CKD in children over 2 years old [6, 7]

Стадия	СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Описание
1	≥ 90	Признаки повреждения почек с нормальной или повышенной СКФ
2	89-60	Повреждение почек с начальным снижением СКФ
3a	59-45	Умеренное снижение СКФ
3b	44-30	Существенное снижение СКФ
4	29-15	Выраженное снижение СКФ
5	<15	Терминальная ХПН

Таблица 7 | Table 7

Градация альбуминурии у детей старше 2-х лет
Graduation of albuminuria in children over 2 years old

Категория	Суточная экскреция альбумина с мочой, мг/сут	Отношение Ал/Кр первой утренней порции мочи		Описание
		мг/ммоль	мг/г	
A1	<30	<3	<30	Нормальная или незначительно повышенная
A2	30-300	3-30	30-300	Умеренно повышенная
A3	>300	>30	>300	Значительно повышенная

ном развитии, лекарственных воздействиях на плод или на мать, генетических нарушениях, аномалиях развития органов, результаты физикального обследования, лабораторные показатели во внутриутробном и постнатальном периодах (включая анализ амниотической жидкости), результаты визуализирующих исследований в пре- и постнатальном периоде, а также данные патоморфологических исследований, в том числе плода и плаценты.

Во вторую очередь необходимо определить стадию ХБП в зависимости от значения СКФ (табл. 6). 3 стадия ХБП была разделена на стадии 3а и 3б, что связано с существенным увеличением общей и кардиоваскулярной смертности при снижении СКФ менее 45 мл/мин/1,73 м² [13]. В мета-анализе, включавшем 10 исследований с общим числом 266 975 пациентов с факторами риска развития ХБП (артериальной гипертензией, диабетом и кардиоваскулярными заболеваниями), риск общей смертности был выше на 3%, 38% и 311% при СКФ 60, 45 и 30 мл/мин/1,73 м² относительно пациентов с СКФ 95 мл/мин/1,73 м² [14]. Таких масштабных исследований в педиатрической практике никогда не проводилось, и ссылка на публикацию R.J. Hogg и соавт. (2003) [5] по использованию градации ХБП по стадиям относительно рекомендаций K/DOQI 2002 [3], приведенные в KDIGO 2012 [6, 7], являются историческими, а обновление классификации ХБП по стадиям у детей отсутствует. Учитывая результаты недавних крупномасштабных исследований с высокой доказательной базой у взрослых пациентов, целесообразно использовать такое же разделение по стадиям ХБП и у детей старше 2-х лет (табл. 6).

У детей <2 лет в связи с физиологически более низкими значениями СКФ (табл. 2, 3) градация по стадиям ХБП (табл. 6) невозможна. С учетом этих особенностей предлагается следующий подход: при использовании выбранного индивидуально метода измерения СКФ (т.е. клиренса по эндогенному креатинину, определения с помощью радиоизотопных или других экзогенных маркеров или расчетных формул) следует попытаться на основании нормальных значений и стандартных отклонений (SD) для каждого из методов классифицировать каждого отдельного ребенка в возрасте до 2-х лет как имеющего нормальную, умеренно или резко сни-

женную СКФ (табл. 2, 3). Доказательства в пользу этой рекомендации отсутствуют, но признается то, что снижение значения СКФ на величину, превышающую одно стандартное отклонение, вероятно требует дообследования пациента. С целью коррекции доз лекарственных средств предлагается классифицировать детей, у которых СКФ ниже средней на >1, но <2 SD, как имеющих умеренное снижение СКФ; а детей, у которых снижение СКФ превышает 2 стандартных отклонения (для данного метода), как пациентов с резко сниженной СКФ [6, 7].

В-третьих, необходимо оценить наличие альбуминурии (табл. 1 и 7), которая рассматривается как маркер ренальной дисфункции и отражает следующие патофизиологические сдвиги: повышение проницаемости клеточных мембран, изменения транспортных процессов в проксимальных канальцах, повышение гемодинамической нагрузки на клубочки, наличие системной и ренальной эндотелиальной дисфункции, выраженность склерозирования гломерул и фиброзирования интерстиция почек вследствие нарушений процессов транспорта белка в клубочках и канальцах с последующей активацией экспрессии профибротических цитокинов [13, 15]. Важность определения альбуминурии подчеркнута в уже ранее упомянутом мета-анализе M. van der Velde с соавт. (2011), где установлена взаимосвязь общей и кардиоваскулярной смертности пациентов с ХБП с выраженностью альбуминурии и доказано, что риск общей смертности выше на 3%, 38% и 216% при альбуминурии 10, 30 и 300 мг/г относительно пациентов с потерями альбумина с мочой 5 мг/г [14]. После определения стадии ХБП для детей старше 2-х лет проводится градация альбуминурии согласно таблице 7.

В таблице 8 представлена примерная взаимосвязь между категориями альбуминурии, протеинурии и методами их оценки. Исследование экскреции альбумина с мочой следует проводить при уровне протеинурии <0,5 г/сут или <0,5 г/г.

Альбуминурия у детей до 2-х лет жизни существенно выше, чем в старшем возрасте (табл. 4) [14, 16]. У новорожденных и детей раннего возраста более высокие потери с мочой как гломерулярных, так и канальцевых белков связаны с незрелостью проксимальных канальцев, отвечающих за их реабсорбцию.

Таблица 8 | Table 8

Взаимосвязь между категориями альбинурии и протеинурии [6, 7]
Relationship between categories of albuminuria and proteinuria [6, 7]

Показатель	Категории		
	Нормальная или незначительно повышенная (A1)	Умеренно повышенная (A2)	Значительно повышенная (A3)
СЭА, мг/сут	<30	30-300	>300
СЭБ, мг/сут	<150	150-500	>500
Ал/Кр, мг/г	<30	30-300	>300
мг/ммоль	<3	3-30	>30
ОБ/Кр, мг/г	<150	150-500	>500
мг/ммоль	<15	15-50	>50
Уровень белка при исследовании с помощью тест-полоски	отрицательно или следы	следы или 1+	1+ и выше

Несмотря на громоздкость и риски ошибок при сборе мочи, наиболее точным методом является определение суточной альбинурии. У детей первых 2-4 лет жизни, учитывая сложность сбора суточной мочи, а также в качестве скринингового метода у старших детей используется отношение альбумина к креатинину разовой мочи. В работе J.R. Brandt с соавт. (2013) продемонстрировано, что у здоровых детей в возрасте $12,9 \pm 3,2$ лет экскреция альбумина в вертикальном положении в 2 раза выше, чем в горизонтальном – $13,9$ (2-323) против $6,8$ (1,7-76) мг/г, ($p=0,02$), а превышение Ал/Кр более 30 мг/г выявлено в 5,4% случаев в каждой из групп [17]. Авторы подтверждают ранее сделанные выводы [18] о том, что наиболее точной является оценка отношения альбумин/креатинин в первой утренней порции мочи. Кроме того, у всех детей с патологической альбинурией в первом утреннем анализе мочи при повторном исследовании это не подтверждалось, поэтому для установления степени альбинурии требуется как минимум определение отношения Ал/Кр в 2-х первых утренних порциях мочи, а если возраст ребенка позволяет, то необходимо провести оценку экскреции альбумина в суточной моче [17].

Каждую стадию ХБП следует индексировать в зависимости от выраженности альбинурии/протеинурии (табл. 7 и 8); для случаев заместительной

почечной терапии следует указывать ее вид – диализ (Д) и трансплантация (Т). Таким образом, в медицинской документации на первом месте следует указывать нозологический диагноз, термин ХБП с указанием стадии по СКФ, индекс альбинурии/протеинурии и вид ЗПТ.

Примеры формулировки диагноза у пациентов с ХБП:

В возрасте 3 мес – 2-х лет жизни:

- Аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь: поликистоз почек и печени. ХБП с умеренным снижением СКФ. Вторичная артериальная гипертензия, 2 ст.
- Врожденная аномалия мочевых путей и почек (ВАМП): гипоплазия левой почки. ХБП с нормальной СКФ.
- ВАМП: дисгенезия проксимальных канальцев. Врожденная ХБП, терминальная стадия.
- Врожденный нефротический синдром финского типа. ХБП с резко сниженной СКФ.

В возрасте старше 2-х лет:

- Киста правой почки. ХБП С1.
- ВАМП: пузырно-мочеточниковый рефлюкс слева 3 ст. ХБП С1А1. Состояние после эндоскопической коррекции (12.02.2018).
- Хронический гломерулонефрит (морфологически: фокально-сегментарный гломерулосклероз), нефротический синдром. ХБП С3аА3.

Таблица 9 | Table 9

Соответствие стадий ХБП кодировке МКБ-10
Concordance of CKD stages with ICD-10 coding

Стадия ХБП	Код МКБ-10	Описание МКБ-10
С1	N18.1	ХБП 1-й стадии, повреждение почек с нормальной или повышенной СКФ (≥ 90 мл/мин/1,73 м ²)
С2	N18.2	ХБП 2-й стадии, повреждение почек с незначительно сниженной СКФ (60-89 мл/мин/1,73 м ²)
С3	N18.3	ХБП 3-й стадии, повреждение почек с умеренно сниженной СКФ (30-59 мл/мин/1,73 м ²)
С4	N18.4	ХБП 4-й стадии, повреждение почек с выраженным снижением СКФ (15-29 мл/мин/1,73 м ²)
С5	N18.5	ХБП 5-й стадии, терминальная почечная недостаточность (включая случаи ЗПТ (диализ и трансплантацию), СКФ <15 мл/мин/1,73 м ²)

- Хронический гломерулонефрит (морфологически: IgA-нефропатия), рецидивирующая синфрингеальная гематурия. ХБП С1А1.
- ВАМП: гипопластическая дисплазия обеих почек. ХБП С5Д (программный гемодиализ с 14.02.2010).
- Хронический гломерулонефрит (морфологически: фокально-сегментарный гломерулосклероз). ХБП С5. Аллотрансплантация почки от родственного донора от 15.06.2011. ХБП С3аА3Г.
- СТЕС-ГУС, тяжелой степени В (2012 г.). ХБП С3бА2. Вторичная артериальная гипертензия, 2 ст.

Следует также отметить, что в октябре 2007 года были внесены изменения в МКБ-10, в которой термин «хроническая почечная недостаточность» был заменен на термин «хроническая болезнь почек» (код N18). Коды N18.1-18.5 следует использовать для обозначения стадий ХБП (табл. 9) [19]. Кодом N18.9 обозначается ХБП, при которой невозможно установить этиологическую причину ее развития (неуточненная).

Оценка скорости клубочковой фильтрации у детей

Определение СКФ является лучшим клиническим тестом для оценки количества функционирующих почечных клубочков. Исходя из значений СКФ, врач адекватно может рассчитать дозы электролитов и лекарственных средств, оценить скорость прогрессирования ХБП. Кроме того, важна точность установления стадии ХБП, которая определяет частоту клинических осмотров ребенка, объем диагностических и лечебных мероприятий. Во многих публикациях, включая недавние [15, 20], по-прежнему предлагаются «старые» формулы расчета СКФ, которые на сегодня должны быть исключены из клинической практики. Именно по этой причине на этом разделе будет сконцентрировано особое внимание.

Идеальный маркер для определения клубочковой фильтрации должен отвечать следующим требованиям: свободно и полностью фильтроваться в почечном клубочке, не секретироваться и не реабсорбироваться в канальцах, не связываться с белками плазмы, не метаболизироваться в почках и других органах, быть инертным и не токсичным, выделяться из организма исключительно почками, легко измеряться как в плазме, так и моче, быть недорогим и доступным на фармацевтическом рынке [21]. К *экзогенным* маркерам СКФ относят инулин, радиоизотопные вещества: диэтилентриаминпентауксусную кислоту, меченную технецием-99 (^{99m}Tc -ДТПА), этилендиаминтетрауксусную кислоту, меченную хромом-51 (^{51}Cr -EDTA), йоталамат с меткой йодом-125 (^{125}I -йоталамат), рентгеноконтрастные средства: йогексол и йоталамат, а к *эндогенным*: креатинин и цистатин С (табл. 10). Для исследования СКФ ис-

пользуются клиренсовые методики (*клиренс — это объем плазмы крови, очищающийся от данного вещества за единицу времени*) по моче, когда вещество определяется и в плазме и моче (креатинин, инулин, йоталамат) и по плазме, когда концентрация вещества измеряется только в плазме по причине его выведения почками (йогексол) или его метаболизма в почечных канальцах (цистатин С), а также методики сцинтиграфии радиоактивной активности веществ, экскретируемых почками (^{99m}Tc -ДТПА, ^{51}Cr -EDTA, ^{125}I -йоталамат) (табл. 10). Почечные клиренсы инулина и йоталамата являются наиболее точными в измерении СКФ, почечный и плазменный клиренс ^{51}Cr -EDTA, плазменный клиренс йогексола несколько уступают им [21, 22].

Учитывая ряд факторов, таких как дороговизна (инулин, йоталамат), отсутствие стандартизации метода (инулин, ^{99m}Tc -ДТПА), токсичность (йогексол), необходимость наличия радиоизотопной лаборатории (^{99m}Tc -ДТПА, ^{51}Cr -EDTA, ^{125}I -йоталамат), данные методы не нашли широкого распространения в рутинной клинической практике, а некоторые из них имеют применение только в научных исследованиях (инулин).

В рекомендациях KDIGO (2012) предлагается измерять СКФ с помощью экзогенных маркеров фильтрации в ситуациях, когда более точная оценка СКФ будет влиять на выбор терапии (например, при донорстве органов или дозировании токсических препаратов) [6, 7]. Высокоспециализированные нефрологические центры должны располагать возможностями определения СКФ с помощью экзогенных маркеров.

Наиболее хорошо изученным эндогенным маркером СКФ является сывороточный креатинин, который образуется в мышечной ткани из креатина / креатинфосфата. В связи с этим клиницистам хорошо известно, что уровень креатинина крови зависит не только от СКФ, но и от мышечной массы, которая тесно связана с возрастом и полом ребенка.

Имеется ряд физиологических и патологических состояний, которые влияют на уровень креатинина крови и, естественно, затем на измерение или расчет СКФ. Во-первых, чрезмерная мышечная масса (атлеты) или размеры тела (ожирение) будут ассоциированы с более высокими цифрами креатинина, а выраженное истощение (белково-энергетическая недостаточность, нервная анорексия) или нейромышечные заболевания, протекающие с потерей мышечной массы (миодистрофия, паралич и др.), будут сопровождаться противоположным эффектом [6, 7, 23-26]. Во-вторых, креатинин не только свободно фильтруется в клубочках, но часть его секретруется в почечных канальцах, что приводит к завышению истинной СКФ, и эта переоценка при низких значениях СКФ может быть непредсказуемой и варьировать у одного и того же человека. Канальцевую секрецию креатинина снижают такие

Таблица 10 | Table 10

Преимущества и ограничения методов измерения и маркеров СКФ [6-8, 21]
Advantages and limitations of GFR measurement methods and markers [6-8, 21]

Методы и маркеры	Преимущества	Ограничения
Методы		
Клиренс с мочой		
Катетеризация мочевого пузыря и непрерывная инфузия маркера	• «Золотой стандарт» (инулин)	• Инвазивный
Спонтанное опорожнение мочевого пузыря	• Удобен для пациента; • Менее инвазивный (инулин)	• Возможно неполное опорожнение мочевого пузыря; • Низкая скорость мочеотделения при сниженной СКФ.
Болюсное введение маркера	• Более короткое исследование (йоталамат)	• Быстрое снижение уровня в крови при высокой СКФ; • Более длительный период достижения равновесия при увеличении объема внеклеточной жидкости.
Сбор суточной мочи	(креатинин)	• Может быть неудобен; • Возможны ошибки.
Клиренс плазмы		
	• Не требует сбора мочи; • Возможно увеличение токсичности (йогексол)	• Завышение СКФ при увеличении объема внеклеточной жидкости; • Неточности при оценке только одной пробы, особенно при низкой СКФ; • Необходимость забора проб крови в течение более длительного периода времени при низкой СКФ.
Радионуклидная визуализация		
	• Не требует сбора мочи и повторных заборов проб крови; • Относительно короткая продолжительность исследования (99mTc-DTPA, ⁵¹ Cr-EDTA, ¹²⁵ I-йоталамат)	• Менее токсичен.
Маркеры		
Инулин ММ*: 5200 Да, ПП*: 70 мин, % СБ***: 0, ПР****: экстрацеллюлярная вода.	• «Золотой стандарт»; • Нет побочных эффектов.	• Дорогой, ограничено присутствие на ряде рынков; • Сложно разводить и поддерживать в жидком состоянии; • Нет стандартизированного метода измерения инулина в плазме и моче.
Креатинин ММ: 113 Да, ПП: 200 мин, % СБ: 0, ПР: экстра- и интрацеллюлярная вода.	• Эндогенный маркер; • Определение доступно во всех клинических лабораториях.	• Существует меж- и интраиндивидуальная вариация секреции.
Йоталамат ММ: 636 Да, ПП: 120 мин, % СБ: <5, ПР: экстрацеллюлярная вода.	• Недорогой; • Длительный период полужизни.	• Возможна канальцевая секреция; • Необходимо соблюдение требований по хранению, назначению и утилизации радиоактивных веществ при использовании в качестве радиоактивной метки ¹²⁵ I; • Использование нерадиоактивного йоталамата требует существенных затрат на исследование; • Нельзя применять у больных с непереносимостью йода.
Йогексол ММ: 821 Да, ПП: 90 мин, % СБ: <2, ПР: экстрацеллюлярная вода.	• Не радиоактивен; • Недорогой; • Чувствительный анализ позволяет использовать низкие дозы; • Стандартизован.	• Возможна канальцевая реабсорбция и связывание с белками; • Использование низких доз требует существенных затрат на исследование; • Нельзя применять при непереносимости йода; • При использовании высоких доз возможно нефротоксическое действие и риск аллергических реакций.
⁵¹ Cr-EDTA ММ: 292 Да, ПП: 120 мин, % СБ: 0, ПР: экстрацеллюлярная вода.	• Недорогой; • Высокая точность измерения; • Доступен в Европе; • Длительный период полужизни / низкие дозы.	• Возможна канальцевая реабсорбция; • Необходимо соблюдение требований по хранению, назначению и утилизации радиоактивных веществ; • Измерение в отделении радиоизотопной медицины; • Не одобрен FDA (не доступен в США).
^{99m} Tc-DTPA ММ: 393 Да, ПП: 110 мин, % СБ: 5, ПР: экстрацеллюлярная вода.	• Широко применяется в США; • Высокая точность измерения; • Простой и недорогой; • Низкие дозы радиации.	• Необходимо соблюдение требований по хранению, назначению и утилизации радиоактивных веществ; • Измерение в отделении радиоизотопной медицины; • Не стандартизован; • Распадается и связывается с белками.

Примечание: * ММ – молекулярная масса, ** ПП – период полужизни, *** СБ – связывание с белками плазмы, **** ПР – пространство распределения.

препараты, как триметоприм, циметидин, фенофибрат, приводя к его ложному повышению в крови при неизменной СКФ [6, 7, 23-26]. В-третьих, на уровень сывороточного креатинина может влиять употребление в пищу термически обработанного мяса и рыбы, лекарственных средств (дексаметазона, азасетрона и др.), которые в качестве одного из компонентов буфера содержат креатинин [6, 7, 24, 26]. В-четвертых, у пациентов на преддиализных стадиях ХБП кишечная креатининаза способствует внепочечной экскреции креатинина [27], ингибирование которой на фоне лечения антибиотиками может приводить к повышению креатинина крови [6, 7, 25, 28]. В-пятых, поскольку креатин (предшественник креатинина) синтезируется в печени и почках, то заболевания печени, сепсис и др. могут оказывать влияние на его образование [24, 25, 29, 30].

Основная проблема оценки функции почек в период новорожденности обусловлена тем, что вследствие небольшой молекулярной массы (113 Да) креатинин легко проникает через плацентарный барьер, что подтверждается сильной корреляционной связью между его сывороточными уровнями у матери и ребенка при рождении, отражая в большей мере функцию почек матери [23, 25, 31, 32]. По этой причине креатинин считается ненадежным маркером в диагностике острого почечного повреждения при перинатальной асфиксии новорожденных [33]. Концентрация креатинина в крови нарастает в первые дни жизни, достигая пика на 5-7 сутки с последующим постепенным снижением [23, 31, 34]. Более высокие его концентрации в крови и более длительный период времени снижения до нормальных значений отмечается у недоношенных детей, что обусловлено повышенной реабсорбцией креатинина в незрелых почечных канальцах [23, 31, 35, 36]. Вышеуказанные особенности циркуляции креатинина в сыворотке крови затрудняют измерение СКФ по креатинину у детей младше одного месяца жизни [23, 31].

Тема методик измерения креатинина редко поднимается в клинической практике, но она требует постоянного контроля, поскольку с усовершенствованием этих методик уходят в историю ряд известных формул расчета СКФ (формула Шварца, 1976 и Кунахана-Баррата, 1976), а часть из них модифицируется.

Креатинин сыворотки может быть измерен с использованием реакции Яффе или ферментативного (энзиматического) метода [24, 37, 38]. Оба колориметрические методы. Химическая реакция Яффе основана на взаимодействии пикриновой кислоты в щелочной среде с креатинином с образованием оранжево-красной окраски, которую измеряют фотометрически при длине волны 500-560 нм. Однако это не полностью специфичная реакция для креатинина, поскольку пикрат может взаимодействовать с другими веществами (кетоны, кетокислоты, мочева кислота, билирубин, некоторые лекарственные

средства и др.), образуя так называемые псевдохромогены, которые по своей светооптической плотности попадают в спектр креатинина, приводя к завышению или занижению его истинных значений. Вклад этих псевдохромогенов в ряде случаев может достигать 15-25% [24, 39-41]. С течением времени этот метод претерпел много модернизаций (кинетический метод с и без депротенинизации, компенсаторный метод Яффе и др.), но, несмотря на это, так и не удалось полностью исключить влияние псевдохромогенов на результаты измерения креатинина.

Ферментативные методы основаны на различных и последовательных реакциях разрушения креатинина до креатина или более мелких субстанций. Эти методики также не лишены влияния других веществ (аскорбиновой кислоты, билирубина, гемоглобина, креатина и др.) на результаты измерения креатинина [41-43]. Аналитическая чувствительность и специфичность выше у ферментативных методов в сравнении с реакцией Яффе. Аналитическая точность также несколько выше у энзиматических методов [24, 38].

Дети первой недели жизни имеют физиологически высокие уровни билирубина в сыворотке крови вследствие гемолиза эритроцитов, недостаточной конъюгирующей способности печени и увеличенной энтерогепатической циркуляции [44]. В щелочной среде реакции Яффе билирубин окисляется до биливердина, который приводит к повышению поглощения света с длиной волны 520 нм, используемой для измерения креатинина, что в итоге приводит к занижению и недооценке уровней последнего при высоких концентрациях билирубина [24, 45]. Ошибка измерения низких концентраций креатинина, что характерно для детей младшего возраста, особенно недоношенных и маловесных, меньше при энзиматических методах исследования [24, 25, 46, 47].

До стандартизации методов измерения креатинина использовались различные калибраторы в зависимости от метода измерения и производителя, и, как следствие, отмечалось несовпадение значений креатинина одного образца крови в различных лабораториях. Это затрудняло проведение эпидемиологических исследований ХБП, поскольку основным компонентом расчетных формул СКФ является креатинин.

В 2006 г. лабораторная рабочая группа Национальной образовательной программы по болезням почек (National Kidney Disease Education Program, NKDEP, США) разработала план всемирной стандартизации и повышения точности определения концентрации креатинина. Основная идея заключалась в том, что все лаборатории используют калибратор с точно установленной концентрацией креатинина, определенной методом тандемной масс-спектрометрии в сочетании с жидкостной или газовой хроматографией. После калибровки био-

химического анализатора аппарат выстраивает калибровочную кривую, вводя поправочные коэффициенты, что предполагает получение одинаковых значений креатинина вне зависимости от метода измерения (энзиматического или Яффе) и фирмы производителя аппарата. Таким образом, для всех производителей анализаторов рекомендовано использовать стандартизацию измерения креатинина к эталонному методу его определения – тандемной масс-спектрометрии с изотопным разбавлением (isotope dilution mass spectrometry, IDMS), а калибраторы с контрольными пробами, содержащими стандартный эталонный материал (SRM) креатинина со значениями 66,5 мкмоль/л и 346,2 мкмоль/л, должны иметь соответствующий присвоенный сертификационный код NIST (для креатинина NIST SRM 967) [23, 24]. Для исключения неточностей при оценке СКФ, согласно рекомендациям KDIGO (2012), креатинин крови и мочи должен измеряться с использованием методов в обязательном порядке стандартизированных по IDMS [6, 7].

С целью уменьшения аналитического компонента вариации креатинина рекомендуется использовать ферментный метод анализа (для уменьшения случайной ошибки) и стандартизацию по IDMS (для уменьшения системной ошибки). Несмотря на высокую точность измерения креатинина энзиматическими методами, стандартизованными по IDMS, более широкое распространение в клинической практике получили методы на основе реакции Яффе (также со стандартизацией по IDMS) из-за дешевизны исследования [23, 24, 48, 49].

Необходимо отметить, что измерение концентрации креатинина в липемической или гемолизированной сыворотке сопряжено с высокой частой ошибок, как при ферментативном анализе, так и реакции Яффе. По этой причине эти методики в данных случаях не рекомендуется применять, а необходимо использовать методы жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией [43].

Другим перспективным маркером почечной фильтрации является цистатин С. Преимущества этого белка перед креатинином состоят в том, что его плазменная концентрация не зависит от мышечной массы, пола, веса и возраста пациента [8, 21, 25, 50, 51].

Цистатин С представляет собой низкомолекулярный белок с массой 13 400 Да, который во внеклеточной жидкости прочно и обратимо связывается с цистеиновыми протеазами, тем самым нейтрализуя их протеолитическую активность [25]. Вырабатывается почти всеми ядродержащими клетками с постоянной скоростью и обнаруживается во всех жидкостях организма [52]. Из-за его небольшого размера и положительного заряда, отсутствия связывания с белками плазмы он легко проникает через клубочковую мембрану с коэффициентом просеивания 0,84 [25]. О. Tenstad с соавт. установили, что скорость почеч-

ной экскреции радиоактивно меченного цистатина С у крыс составила 94% от ^{51}Cr -EDTA [53]. После фильтрации в почечных клубочках цистатин С почти полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах с последующим катаболизмом в клетках эпителия [25, 53], поэтому концентрация его в моче у здоровых людей очень низкая, а почечные клиренсы измерения СКФ неинформативны [54].

В отличие от других членов семейства цистатинов, цистатин С не определяется внутриклеточно, поэтому его объем распределения ограничен только внеклеточным пространством. По этой причине отмечается более высокая чувствительность к изменениям СКФ в сравнении с креатинином, который распределяется как внутри-, так и внеклеточно [55].

Межиндивидуальные вариации уровня цистатина С значительно меньше (25%), чем креатинина (93%). Верхний предел концентрации цистатина С в популяции редко составляет более 3-4 SD от среднего значения здорового человека (по сравнению с 13 SD для креатинина). Эти результаты показывают, что цистатин С потенциально лучше в качестве маркера СКФ, чем креатинин [8, 56].

Ряд лекарственных средств и состояний оказывают влияние на концентрацию цистатина С в крови. Глюкокортикоиды дозозависимо увеличивают его плазменный уровень путем индукции промотора гена цистатина С [57], а гипотиреоз обуславливает обратный эффект [58]. Эпидемиологические исследования выявили взаимосвязи уровней цистатина С с ожирением и курением у взрослых [59]. Также обнаружены положительные корреляционные связи концентрации цистатина С с уровнем С-реактивного белка у пациентов после хирургических вмешательств [60] и на фоне лихорадочных состояний [25, 61].

К основным методам измерения концентрации цистатина С в сыворотке крови относят турбидиметрию (ТАМ), нефелометрию (НФМ) и иммунофлюоресцентный анализ (ИФЛА) [25]. В ряде исследований продемонстрировано, что более точными методами являются НФМ и ИФЛА [62-64]. До 2010 года отсутствовала стандартизация методов измерения цистатина С. Эта проблема была решена с появлением IFCC (International Federation of Clinic Chemistry)-стандартизированного калибратора ERMDA471, который используется для всех производителей реагентов цистатина С [65]. На результат измерения цистатина С крови не влияют концентрации билирубина, липидов и гемоглобина [66]. KDIGO (2012) рекомендует использовать стандартизированные методы измерения цистатина С для расчета СКФ [6, 7].

Несмотря на то, что цистатин С не проникает через плацентарный барьер [67], наибольшие его сывороточные концентрации выявляются в период новорожденности, которые затем постепенно снижаются в течение первого года жизни, отражая дина-

мику изменения СКФ. После 1 года жизни уровень цистатина С стабилизируется и не отличается от такового у взрослых [25, 68].

На сегодня наиболее распространенными методами определения СКФ являются измерение клиренса по эндогенному креатинину (иСКФ) и расчет СКФ (рСКФ) с использованием различных формул на основе креатинина, цистатина С и антропометрических данных.

При измерении 24-часового клиренса по эндогенному креатинину: ребенок в 7.00 утра опорожняет мочевой пузырь в унитаз и с этого периода времени начинается сбор мочи в один контейнер на протяжении суток, в 7.00 следующего дня опорожняется мочевой пузырь последний раз в контейнер. Производится измерение объема мочи за сутки и берется ее проба для определения креатинина. Забор крови для измерения концентрации креатинина может проводиться в течение периода сбора мочи (чаще в день окончания сбора). Расчет клиренса по эндогенному креатинину производится на основании формулы 1. Поскольку большинство лабораторий постсоветского пространства предпочитает измерение креатинина в мкмоль/л, а не в мг/дл, то все последующие формулы (если возможно) будут адаптированы к данной единице измерения.

$$\text{иСКФ} = \frac{V}{1440} \times \frac{Cr_u}{Cr_p} \times \frac{1,73}{S} \quad (1)$$

где, иСКФ – клиренс по эндогенному креатинину, мл/мин/1,73 м², Cr_u – концентрация креатинина в моче, мкмоль/л, Cr_p – концентрация креатинина в сыворотке крови, мкмоль/л, V – объем мочи за сутки, мл, S – площадь поверхности тела, м², 1440 – количество минут в сутках, 1,73 – стандартная поверхность тела взрослого человека, м².

Во всех случаях иСКФ должна быть соотнесена к площади поверхности тела ребенка (ППТ). Наиболее широко используемой формулой для расчета ППТ является формула Дюбуа (Du Bois, формула 2), предложенная еще в 1916 году [21, 69].

$$\text{ППТ} = 0,007184 \times Wt^{0,425} \times Ht^{0,725} \quad (2)$$

где, ППТ – площадь поверхности тела, м², Wt – масса тела, кг, Ht – рост, см.

Определения ППТ с использованием формулы Дюбуа дает ряд погрешностей у детей с массой тела <10 кг [70], поэтому в этих случаях рекомендуется пользоваться формулами Мостеллера (Mosteller, формула 3) [71] или Хэйкока (Haycock, формула 4) [72]

$$\text{ППТ} = (Wt^{0,5} \times Ht^{0,5}) / 60 = \sqrt{Wt \times Ht / 3600} \quad (3)$$

$$\text{ППТ} = 0,02465 \times Wt^{0,5378} \times Ht^{0,3964} \quad (4)$$

где, ППТ – площадь поверхности тела, м², Wt – масса тела, кг, Ht – рост, см.

На сегодня существует множество онлайн интернет-калькуляторов, которые позволяют очень быстро

рассчитать ППТ у детей по представленным выше формулам [73, 74].

24-часовая экскреция креатинина с мочой составляет около 20 мг (176,8 мкмоль) на килограмм массы тела у детей старше 3 лет (несколько выше у мальчиков пубертатного возраста) и значительно меньше при неполном сборе суточной мочи [8]. Суточные вариации экскреции креатинина с мочой составляют 10-15% [8, 75].

Во многом из-за неточности и аккуратности в сборе суточной мочи, секретиции части креатинина плазмы помимо фильтрации (особенно на преддиализных стадиях ХБП) и зависимости его уровней в крови от многих внешних и внутренних факторов привели к снижению приоритетности измерения клиренса по эндогенному креатинину в оценке СКФ.

KDOQI (2012) рекомендует для первичной оценки почечной функции использовать показатели креатинина в сыворотке крови и расчетную СКФ и предлагает включать дополнительные исследования (например, определение цистатина С или измерение клиренса) в качестве подтверждающих тестов при определенных обстоятельствах, когда расчет СКФ по уровню креатинина в сыворотке крови дает менее точный результат [6, 7].

Одним из первых, кто предложил расчетную формулу СКФ для детей, был Г. Шварц (G. Schwartz) в 1976 году (формула 5) [76], чуть позже в этом же году Р. Кунахан (R. Counahan) и Т. Баррат (T. Barratt) представили свой вариант формулы (формула 6) [77]:

$$\text{рСКФ} = k \times Ht \times 88,4 / Cr_p \quad (5)$$

где, k – возрастной коэффициент пересчета (для доношенных новорожденных – 0,45, для недоношенных – 0,35, для детей в возрасте 2-12 лет и девочек старше 12 лет – 0,55, для мальчиков старше 12 лет – 0,7), Ht – рост, см, Cr_p – концентрация креатинина сыворотки крови, мкмоль/л, 88,4 – коэффициент пересчета креатинина с мг/дл в мкмоль/л.

$$\text{рСКФ} = 38 \times Ht / Cr_p \quad (6)$$

где, Ht – рост, см, Cr_p – концентрация креатинина сыворотки крови, мкмоль/л.

Формула Шварца (1976) и Кунахана-Баррата (1976) рассчитывались на основе креатинина, измеренного нестандартизированным методом Яффе, что приводило к завышению значений рСКФ по сравнению с СКФ, измеренной с использованием йогексола [78]. Использование в оригинальной формуле Шварца (1976) креатинина, измеренного с помощью методик, стандартизированных по IDMS, приводит к завышению истинной СКФ на 20-40% [79]. На сегодня эти формулы должны быть исключены из клинической практики.

Широкое внедрение в лабораторной диагностике стандартизированных методов определения креатинина крови послужило толчком к модернизации уже имевшихся формул и появлению новых урав-

нений. В 2009 году G. Schwartz и др. [10, 80] на основании результатов, полученных в исследовании CKiD (Chronic Kidney Disease in Children – Хроническая болезнь почек у детей), включавших измерение СКФ с помощью йогексола у 349 пациентов в возрасте 1-17 лет с ХБП (нСКФ 41,3 (32,0; 51,7) мл/мин/1,73 м²), предложили «прикроватную» («bedside») формулу Шварца (2009) на основании значений креатинина крови, измеренных энзиматическим методом и стандартизированным по IDMS (формула 7) и CKiD формулу, включающую также значения цистатина С (измеренного с помощью турбидиметрического метода) и азота мочевины (формула 8).

$$\text{pСКФ} = 36,5 \times \text{Ht} / \text{Cr}_p \quad (7)$$

где, Ht – рост, см, Cr_p – концентрация креатинина сыворотки крови, мкмоль/л.

$$\text{pСКФ} = 39,1 \times [\text{Ht}/\text{Cr}_p]^{0,516} \times [1,8/\text{Cys C}]^{0,294} \times [30/\text{BUN}]^{0,169} \times [1,099]^* \times [\text{Ht}/1,4]^{0,188} \quad (8)$$

где, Ht – рост, м, Cr_p – концентрация креатинина сыворотки крови, мг/дл, Cys C – цистатин С, мг/л, BUN – азот мочевины, мг/дл, * – используется только для мальчиков.

В последующем CKiD формула была модернизирована с учетом того, что использовался более чувствительный нефелометрический метод измерения цистатина С (формула 9), хотя при этом методика не была стандартизирована по IFCC [64, 65]. Обе CKiD формулы валидированы только для измерения pСКФ в диапазоне 15-75 мл/мин/1,73 м².

$$\text{pСКФ} = 39,8 \times [\text{Ht}/\text{Cr}_p]^{0,456} \times [1,8/\text{Cys C}]^{0,418} \times [30/\text{BUN}]^{0,079} \times [1,076]^* \times [\text{Ht}/1,4]^{0,179} \quad (9)$$

где, Ht – рост, м, Cr_p – концентрация креатинина сыворотки крови, мг/дл, Cys C – цистатин С, мг/л, BUN – азот мочевины, мг/дл, * – используется только для мальчиков

В 2012 г. «прикроватная» формула Шварца была дополнительно модифицирована. V. De Souza и соавт. подвергли сомнению возможность наличия унифицированного коэффициента (0,413 для креатинина в мг/дл и 36,5 для мкмоль/л). В ходе проведенного исследования, включавшего 360 пациентов в возрасте от 1 до 18 лет, была выделена группа (девочки всех возрастов и мальчики <13 лет), у которых значения СКФ рассчитывались более точно при использовании коэффициента 0,368 (32,5 для мкмоль/л), тогда как коэффициент 0,413 был сохранен для мальчиков ≥13 лет. Формула Шварца (2009) в модификации V. De Souza и соавт. (2012) получила название Шварца-Лиона (Schwartz–Lyon, формула 10) [23, 81, 82].

$$\text{pСКФ} = k \times \text{Ht} / \text{Cr}_p \quad (10)$$

где, k – возрастной коэффициент пересчета (для девочек всех возрастов и мальчиков <13 лет – 32,5; для

мальчиков ≥13 лет – 36,5), Ht – рост, см, Cr_p – концентрация креатинина сыворотки крови, мкмоль/л.

Принимая во внимание наличие ошибок при расчете СКФ, согласно рекомендациям KDOQI (2002) предполагается, что для использования в клинической практике достаточно, чтобы pСКФ находилось в пределах 30% от нСКФ. Уравнение расчета СКФ считается точным, если у 90% людей в проверочной популяции pСКФ находится в пределах 30% измеренной СКФ (P₃₀>90%) [3]. Уравнения для оценки СКФ имеют меньшую погрешность при высокой СКФ и большую в популяциях пациентов с ХБП [83].

Учитывая ограничения, связанные с креатинином, также были разработаны уравнения для оценки СКФ на основе цистатина С [64]. В группах высокого риска с уменьшенной мышечной массой, таких как пациенты с онкологическими заболеваниями, реципиенты гемопоэтических стволовых клеток, дети с повреждением спинного мозга, *spina bifida* и мышечной дистрофией формулы на основе цистатина С более точно оценивают измеренную СКФ, чем уравнения на основе креатинина [84-89].

Для облегчения оценки pСКФ в клинических условиях на одном из этапов CKiD исследования G. Schwartz и соавт. разработали однофакторное уравнение расчета СКФ на основе цистатина С (формула 11). Эта формула имеет высокую точность и обеспечивает P₃₀=82,6% и P₁₀=37,6% истинной СКФ, измеренной по йогексолу [64]. Более высокая точность только у многофакторного уравнения (формула 9), также включающего цистатин С, где у 91% и 45% пациентов pСКФ находится в пределах 30% и 10% измеренной СКФ с помощью йогексола [64].

$$\text{pСКФ} = 70,69 \times \text{Cys C}^{-0,931} \quad (11)$$

где, Cys C – цистатин С, мг/л.

В большинстве национальных руководств рекомендуется оценивать pСКФ с помощью «прикроватной» формулы Шварца (формула 7), но с учетом имеющихся обновлений предпочтительна формула Шварца-Лиона (формула 10). Эти уравнения могут использоваться только при измерении креатинина крови стандартизованными методами по IDMS. Для тех, кому требуется более точная оценка СКФ или у которых использование уравнений на основе креатинина может быть неточным, необходимо подтверждение pСКФ с использованием однофакторной формулы на основе цистатина С (формула 11). Если полученные значения pСКФ по двум формулам не различаются более чем на 10-15%, то использование многофакторной CKiD формулы (формулы 8 и 9) дает расчетную СКФ, которая приближается к измеренной. Если значения pСКФ, полученные при использовании однофакторных формул на основе креатинина и цистатина С, существенно различаются, то необходимо прибегнуть к измерению

СКФ с помощью эндогенных или экзогенных маркеров фильтрации [84, 90].

«Прикроватная» формула Шварца и формула Шварца-Лиона валидированы в педиатрической популяции с ХБП С2-4, а эффективность этих уравнений у здоровых детей неизвестна. В 2012 г. бельгийский ученый Н. Pottel предложил свой вариант формулы расчета СКФ. Основная идея заключалась в том, что вычисленное средне-популяционное значение СКФ для здоровых детей старше 2 лет – 107,3 мл/мин/1,73 м² не зависело от возраста и соответствовало среднему значению креатинина крови, а поскольку уровень последнего зависит от возраста, то предложено было нормализовать его значение. С этой целью концентрация креатинина каждого исследуемого была нормализована к медиане креатинина соответствующего возраста. Предполагая обратную связь между СКФ и нормализованным креатинином, было разработано «простое» Q уравнение (формула 12) [21, 23, 91].

$$pСКФ = 107,3 / (Cr_p / 88,4 \times Q) \quad (12)$$

где, Cr_p – концентрация креатинина сыворотки крови, мкмоль/л, Q = 0,0270 × возраст (лет) + 0,2329, Q = 0,0035 × Ht (для детей 2,5-13 лет), Ht – рост, см, 88,4 – коэффициент пересчета креатинина с мг/дл в мкмоль/л.

Л. Hoste с соавт. распространили использование «простого» Q уравнения Pottel на подростков

(15-18 лет) и молодых взрослых (19-25 лет), где Q могла быть как возраст-зависимой (Q_{возраст}), так и рост-зависимой (Q_{рост}) константой (формула 13) [92]. У детей в возрасте до 14 лет обе формулы дают схожие результаты pСКФ, а в более старшем возрасте выявлено преимущество рост-зависимого уравнения в расчете СКФ для всех возрастов и уровней почечной фильтрации, кроме того это уравнение лучше работало в группах пациентов с недостаточной и лишней массой тела [84, 92].

$$pСКФ = 107,3 / (Cr_p / 88,4 \times Q) \quad (13)$$

где, Cr_p – концентрация креатинина сыворотки крови, мкмоль/л, 88,4 – коэффициент пересчета креатинина с мг/дл в мкмоль/л,

$$Q_{\text{возраст}} = 0,21 + 0,057 \times Age - 0,0075 \times Age^2 - 0,00064 \times Age^3 - 0,000016 \times Age^4 \text{ (мальчики)},$$

$$Q_{\text{возраст}} = 0,23 + 0,034 \times Age - 0,0018 \times Age^2 - 0,00017 \times Age^3 - 0,0000051 \times Age^4 \text{ (девочки)},$$

$$Q_{\text{рост}} = 3,94 - 13,4 \times Ht + 17,6 \times Ht^2 - 9,84 \times Ht^3 + 2,04 \times Ht^4, \text{ Age – возраст, лет, Ht – рост, м.}$$

Необходимо отметить, что в исследовании, на основании результатов которых были предложены приведенные выше формулы расчета СКФ, не включали детей в возрасте от 1 мес до 2 лет. В данной возрастной группе возможно использование формулы Flanders Metadata (формула 14) и «простой» Q формулы Pottel (формула 15) [81, 91, 93]. Эти формулы разработаны, но не валидированы для этой воз-

Таблица 11 | Table 11

Формулы расчета СКФ (мл/мин/1,73 м²) у детей
Equations for calculating GFR (ml/min/1,73 m²) in children

№ формулы	Название формулы	Уравнение	Единицы измерения
для пациентов с ХБП			
7	«прикроватная» формула Шварца (2009)	pСКФ = 36,5 × Ht / Cr _p	Ht – рост, см; Cr _p – концентрация креатинина сыворотки крови, мкмоль/л
10	Формула Шварца-Лиона (2012)	pСКФ = k × Ht / Cr _p k = 32,5, для девочек всех возрастов и мальчиков <13 лет; k = 36,5, для мальчиков ≥13 лет	
11	CKiD простая формула	pСКФ = 70,69 × Cys C ^{-0,931}	Cys C – цистатин С, мг/л, Ht – рост, м,
8	CKiD формула (1)*	pСКФ = 39,1 × [Ht / Cr _p] ^{0,516} × [1,8 / Cys C] ^{0,294} × [30 / BUN] ^{0,169} × [1,099] ^{**} × [Ht / 1,4] ^{0,188}	Cr _p – концентрация креатинина сыворотки крови, мг/дл, BUN – азот мочевины, мг/дл
9	CKiD формула (2)***	pСКФ = 39,8 × [Ht / Cr _p] ^{0,456} × [1,8 / Cys C] ^{0,418} × [30 / BUN] ^{0,079} × [1,076] ^{**} × [Ht / 1,4] ^{0,179}	
для популяции здоровых детей			
12	Q _{простая} формула (рост-независимая)	pСКФ = 107,3 / (Cr _p / 88,4 × Q), Q = 0,0270 × возраст (лет) + 0,2329	Cr _p – концентрация креатинина сыворотки крови, мкмоль/л, Age – возраст, лет,
13	Q _{возраст} формула (возраст-зависимая)	pСКФ = 107,3 / (Cr _p / 88,4 × Q), Q = 0,21 + 0,057 × Age – 0,0075 × Age ² – 0,00064 × Age ³ – 0,000016 × Age ⁴ (мальчики), Q = 0,23 + 0,034 × Age – 0,0018 × Age ² – 0,00017 × Age ³ – 0,0000051 × Age ⁴ (девочки)	Ht – рост, см (в Q _{рост} формуле, м), 88,4 – коэффициент пересчета креатинина с мг/дл в мкмоль/л
	Q _{рост} формула (рост-зависимая)	Q = 3,94 – 13,4 × Ht + 17,6 × Ht ² – 9,84 × Ht ³ + 2,04 × Ht ⁴	
14	FM формула (Flanders Metadata)	pСКФ = k × Ht × 88,4 / Cr _p k = 0,0414 × ln Age + 0,3018	

Примечание: * – если цистатин С измеряется методом турбидиметрии, ** – используется только у мальчиков, *** – если цистатин С измеряется методом нефелометрии.

растной группы, поэтому следует с осторожностью относиться к их применению [94].

$$pCKF = k \times Ht \times 88,4 / Cr_p \quad (14)$$

где, $k = 0,0414 \times \ln(\text{возраст, лет}) + 0,3018$, Ht – рост, см, Cr_p – концентрация креатинина сыворотки крови, мкмоль/л, 88,4 – коэффициент пересчета креатинина с мг/дл в мкмоль/л.

$$pCKF = 107,3 / (Cr_p / 88,4 \times Q) \quad (15)$$

где, Cr_p – концентрация креатинина сыворотки крови, мкмоль/л, $Q = 0,0270 \times \text{возраст (лет)} + 0,2329$, Ht – рост, см, 88,4 – коэффициент пересчета креатинина с мг/дл в мкмоль/л.

Для удобства использования все вышепредставленные формулы сведены в единую таблицу 11.

Формулы расчета СКФ, полученные на популяции здоровых детей, не валидированы у пациентов с ХБП, поэтому могут рассматриваться только для скрининга СКФ.

Заключение

Хроническая болезнь почек занимает особое место среди хронических неинфекционных болезней в связи со значительным ухудшением качества жизни пациентов, высокой смертностью, а в терминальной стадии – с необходимостью применения дорогостоящих методов заместительной терапии – диализа и трансплантации почки. Основной задачей педиатров-нефрологов является своевременная диагностика ХБП, установление стадии патологического процесса, определение факторов развития и прогрессирования. На начальном этапе необходимо оценить наличие маркеров почечного повреждения, а в дальнейшем определить стадию ХБП по СКФ и степень альбуминурии/протеинурии.

Лабораторное измерение концентрации основных эндогенных маркеров СКФ должно быть стандартизировано: для креатинина по IDMS, для цистатина С по IFCC. Если определение креатинина крови осуществляется стандартизированным методом Яффе, необходимо помнить о псевдохромогенах (глюкозе, билирубине, ряде цефалоспоринов и др. веществах), которые могут искажать его истинные значения. Существенные ошибки в измерении креатинина могут быть в липемической и гемолизированной сыворотке, поэтому ни энзиматический метод, ни реакция Яффе не должны использоваться в данной ситуации. В неонатальном периоде предпочтение следует отдавать ферментативным методам определения креатинина. С учетом физиологии динамики изменения уровней креатинина и цистатина С крови в неонатальном периоде, не рекомендовано измерение СКФ в возрасте до 1 месяца жизни. Для оценки СКФ следует использовать расчетные формулы на основе креатинина («прикроватная» формула Шварца, 2009 и формула Шварца-Лиона,

2012), цистатина С (СКiD_{простая} формула) и креатинина-цистатина С (СКiD формула). Для скрининга и оценки динамики СКФ могут использоваться формулы, рассчитанные на популяции здоровых детей: $Q_{\text{возраст}}$ и $Q_{\text{рост}}$ формулы, а для возрастной группы 1 месяц – 2 года: $Q_{\text{простая}}$ и FM формулы. Ранее использовавшиеся уравнения Шварца (1976) и Кунахана-Баррата (1976) должны быть исключены из клинической практики. В случае возникновения сомнения в точности расчета СКФ, а также в некоторых других ситуациях (органоное донорство, введение токсических веществ и др.) необходимо прибегнуть к измерению СКФ с помощью эндогенных (клиренс по креатинину) или экзогенных маркеров (йогексол, $^{99m}\text{Tc-DTPA}$, $^{51}\text{Cr-EDTA}$, $^{125}\text{I-йоталамат}$). Оценка альбуминурии/протеинурии вносит свой вклад в прогнозирование прогрессирования и исхода ХБП, служит ориентиром в адекватности проводимой ренопротективной терапии.

Автор не имеет конфликта интересов

The author declares no conflict of interest

Список литературы

1. USRDS 2000 – 2000 Annual Data Report [Электронный ресурс]. URL: https://www.usrds.org/2000/2kpdf/01_incid_&_prev.pdf (дата обращения: 27.05.2019).
2. Trivedi H.S., Pang M.M., Campbell A. et al. Slowing the progression of chronic renal failure: economic benefits and patients' perspectives. Am. J. Kidney Dis. 2002. 39(4): 721-729.
3. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am. J. of Kidney Dis. 2002. 39(2, suppl. 1): 1-266.
4. USRDS 2012 – 2012 Annual Data Report [Электронный ресурс]. URL: https://www.usrds.org/2012/view/v2_01.aspx (дата обращения: 27.05.2019).
5. Hogg R.J., Furth S., Lemley K.V. et al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease in Children and Adolescents: Evaluation, Classification, and Stratification. Pediatrics. 2003. 111(6): 1416-1421.
6. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int. Suppl. 2013. 3(1): S 1-150.
7. Клинические практические рекомендации KDIGO 2012 по диагностике и лечению хронической болезни почек: пер. с англ. Е.В. Захаровой. Нефрология и диализ. 2017. 19(1): 22-206.
Klinicheskie prakticheskie rekomendacii KDIGO 2012 po diagnostike i lecheniyu hronicheskoy bolezni pochek: per. s angl. E. V. Zaharovoj. Nefrologiya i dializ. 2017. 19(1): 22-206.
8. Schwartz G.J., Furth S.L. Glomerular filtration rate measurement and estimation in chronic kidney disease. Pediatr Nephrol. 2007. 22(11): 1839-1848.
9. Piepsz A., Tondeur M., Ham H. Revisiting normal ^{51}Cr -ethylenediaminetetraacetic acid clearance values in children. Eur.

J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2006. 33(12): 1477-1482.

10. Schwartz G.J., Work D.F. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. Clin. J. of the Am. Soc. of Nephrol. 2009. 4(11): 1832-1843.

11. Lebrnbecher T., Greissinger S., Navid F. et al. Albumin, IgG, retinol-binding protein, and alpha1-microglobulin excretion in childhood. Pediatr. Nephrol. 1998. 12(4): 290-292.

12. Brandt J.R., Jacobs A., Raissy H.H. et al. Orthostatic proteinuria and the spectrum of di-urnal variability of urinary protein excretion in healthy children. Pediatr. Nephrol. 2010. 25(6): 1131-1137.

13. Levey A.S., de Jong P.E., 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.

14. van der Velde M., Matsushita K., Coresh J. et al. Lower Estimated Glomerular Filtration Rate and Higher Albuminuria are Associated with All-cause and Cardiovascular Mortality. Kidney Int. 2011; 79 (12): 1341-1352.

15. Даминова М.А. Хроническая болезнь почек у детей: этиология, классификация и факторы прогрессирования. Вестник современной клинической медицины. 2016. 9(2): 36-41.

Daminova M.A. Chronic kidney disease in children: etiology, classification and factors progression. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2016; 9(2): 36-41.

16. Gracchi V., van den Belt S.M., Kijpers L.K. et al. Prevalence and distribution of (micro)albuminuria in toddlers. Nephrol. Dial. Transplant. 2016. 31(10): 1686-1692.

17. Brandt J.R., Wong C.S., Jacobs A. et al. Urine albumin excretion: Characterization of normal variability in healthy children. Open Journal of Pediatrics. 2013. 3: 58-64.

18. Cowell C.T., Rogers S., Silink M. First morning urinary albumin concentration is a good predictor of 24-hour urinary albumin excretion in children with type 1 (insulin-dependent) diabetes. Diabetologia. 1986. 29(2): 97-99.

19. Report of the annual WHO-FIC meeting 2007 [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/classifications/icd/ICD-10%20Updates%202007.pdf> (дата обращения: 19.06.2019).

20. Каримджанов И.А., Ибраилова Н.А. Хроническая болезнь почек у детей (обзор литературы). Здоровье ребенка. 2017. 12(7): 832-840.

Karimdzhanov I.A., Israilova N.A. Hronicheskaya bolezni' pochek u detej (obzor literatury). Zdorov'ye Rebenka. 2017. 12(7): 832-840.

21. Pottel H. Measuring and estimating glomerular filtration rate in children. Pediatr Nephrol. 2017. 32(2): 249-263.

22. Soveri I., Berg U.B., Björk J. et al. Measuring GFR: a systematic review. Am. J. Kidney Dis. 2014. 64(3): 411-424.

23. Аверьянов С.Н., Амчеславский В.Г., Багаев В.Г. и др. Определение скорости клубочковой фильтрации у детей: история и современные подходы. Педиатрическая фармакология. 2018. 15(3): 218-223.

Averyanov S.N., Amcheslavskiy V.G., Bagaev V.G. et al. The Choosing of the Optimal Method for Measuring Glomerular Filtration Rate in Pediatric Intensive Unit. Peditricheskaya farmakologiya – Pediatric pharmacology. 2018; 15(3): 218-223.

24. Delanaye P., Cavalier E., Pottel H. Serum Creatinine: Not

So Simple! Nephron. 2017. 136(4): 302-308.

25. den Bakker E., Gemke R.J.B.J., Bökenkamp A. Endogenous markers for kidney function in children: a review. Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. 2018. 55(3): 163-183.

26. Ostermann M., Joannidis M. Acute kidney injury 2016: diagnosis and diagnostic workup. Crit. Care. 2016. 20(1): 299.

27. Lempert K.D. Probiotics and CKD Progression: Are Creatinine-Based Estimates of GFR Applicable? AJKD. 2019. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.02.003. [Epub ahead of print].

28. Dunn S.R., Gabuzda G.M., Superdock K.R. et al. Induction of creatininase activity in chronic renal failure: timing of creatinine degradation and effect of antibiotics. Am. J. Kidney Dis. 1997. 29(1): 72-77.

29. Papadakis M.A., Arieff A.I. Unpredictability of clinical evaluation of renal function in cirrhosis. Prospective study. Am. J. Med. 1987. 82(5): 945-952.

30. Doi K., Yuen P.S., Eisner C. et al. Reduced production of creatinine limits its use as marker of kidney injury in sepsis. J. Am. Soc. Nephrol. 2009. 20(6): 1217-1221.

31. Rodieux F., Wilbaux M., van den Anker J.N. et al. Effect of Kidney Function on Drug Kinetics and Dosing in Neonates, Infants, and Children. Clin. Pharmacokinet. 2015. 54(12): 1183-204.

32. Hodari A.A., Mariona F.G., Honliban R.T. et al. Creatinine transport in the maternal-fetal complex. Obstet. Gynecol. 1973. 41(1):47-55.

33. Treiber M., Gorenjak M., Pecornik Balon B. Serum cystatin C as a marker of acute kidney injury in the newborn after perinatal hypoxia/asphyxia. Ther. Apher. Dial. 2014. 18(1): 57-67.

34. Feldman H., Guignard J.P. Plasma creatinine in the first month of life. Arch. Dis. Child. 1982. 57(2): 123-126.

35. Guignard J.P., Drukker A. Why do newborn infants have a high plasma creatinine? Pediatrics. 1999.103(4): e49.

36. Matos P., Duarte-Silva M., Drukker A. et al. Creatinine reabsorption by the newborn rabbit kidney. Pediatr Res. 1998. 44(5): 639-641.

37. Delanghe J.R., Speeckaert M.M. Creatinine determination according to Jaffe-what does it stand for? NDT Plus. 2011. 4(2): 83-86.

38. Cobbaert C.M., Baadenhuijsen H., Weykamp C.W. Prime time for enzymatic creatinine methods in pediatrics. Clin. Chem. 2009. 55 (3): 549-558.

39. Каюков И.Г. Почему скорость клубочковой фильтрации, а не концентрация креатинина в сыворотке крови? Нефрология. 2004. 8(4): 99-102.

Kayukov I.G. Why glomerular filtration rate rather than creatinine concentration in blood serum? Nefrologiya. 2004. 8(4): 99-102.

40. Myers G.L., Miller W.G., Coresh J. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. Clin. Chem. 2006. 52(1): 5-18.

41. Weber J.A., van Zanten A.P. Interferences in current methods for measurements of creatinine. Clinical chemistry. 1991. 37(5): 695-700.

42. Greenberg N., Roberts W.L., Bachmann L.M. et al. Specificity characteristics of 7 commercial creatinine measurement procedures by enzymatic and Jaffe method principles. Clinical

chemistry. 2012. 58(2): 391-401.

43. *Ou M., Song Y., Li S. et al.* LC-MS/MS Method for Serum Creatinine: Comparison with Enzymatic Method and Jaffe Method. PLoS One. 2015. 10(7): e0133912.

44. *Неонатология: учебник. Под ред. А. К. Ткаченко, А. А. Устинович.* Минск: Высшая школа, 2017. 608 с.

Neonatologiya: uchebnik. Pod red. A. K. Tkachenko, A. A. Ustinovich. Minsk: Vyshejschaya shkola, 2017. 608 s.

45. *Knapp M.L., Hadid O.* Investigations into negative interference by jaundiced plasma in kinetic Jaffe methods for plasma creatinine determination. Ann. Clin. Biochem. 1987. 24(Pt. 1): 85-97.

46. *Nab H., Lee S.G., Lee K.S. et al.* Evaluation of bilirubin interference and accuracy of six creatinine assays compared with isotope dilution-liquid chromatography mass spectrometry. Clin. Biochem. 2016. 49(3): 274-281.

47. *Delanghe J.R.* How to estimate GFR in children. Nephrol. Dial. Transplant. 2009. 24(3): 714-716.

48. *Panteghini M.* Enzymatic assays for creatinine: time for action. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 2008. 46(4): 567-572.

49. *Pièroni L., Delanaye P., Boutten A. et al.* A multicentric evaluation of IDMS-traceable creatinine enzymatic assays. Clin. Chim. Acta 2011; 412(23-24): 2070-2075.

50. *Filler G., Bökenkamp A., Hofmann W. et al.* Cystatin C as a marker of GFR - history, indications, and future research. Clin. Biochem. 2005. 38(1): 1-8.

51. *Andersen T.B., Eskild-Jensen A., Frøkiaer J. et al.* Measuring glomerular filtration rate in children; can cystatin C replace established methods? A review. Pediatr. Nephrol. 2009. 24(5): 929-941.

52. *Newman D.J.* Cystatin C. Ann. Clin. Biochem. 2002; 39 (Pt. 2): 89-104.

53. *Tenstad O., Roald A.B., Grubb A. et al.* Renal handling of radiolabelled human cystatin C in the rat. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1996. 56(5):409-414.

54. *Uchida K., Gotob A.* Measurement of cystatin-C and creatinine in urine. Clin. Chim. Acta. 2002. 323(1-2): 121-128.

55. *Slort P.R., Özden N., Pape L. et al.* Comparing cystatin C and creatinine in the diagnosis of pediatric acute renal allograft dysfunction. Pediatr. Nephrol. 2012. 27(5): 843-849.

56. *Keovil B.G., Kilpatrick E.S., Nichols S.P. et al.* Biological variation of cystatin C: implications for the assessment of glomerular filtration rate. Clin. Chem. 1998. 44(7): 1535-1539.

57. *Bökenkamp A., Laarman C.A., Braam K.I. et al.* Effect of corticosteroid therapy on low-molecular weight protein markers of kidney function. Clin. Chem. 2007. 53(12): 2219-2221.

58. *Fricker M., Wiesli P., Brändle M. et al.* Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. Kidney Int. 2003. 63(5): 1944-1947.

59. *Knight E.L., Verhave J.C., Spiegelman D. et al.* Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. Kidney Int. 2004. 65(4): 1416-1421.

60. *Grubb A., Björk J., Nyman U. et al.* Cystatin C, a marker for successful aging and glomerular filtration rate, is not influenced by inflammation. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 2011. 71(2): 145-149.

61. *Randers E., Kristensen J.H., Erlandsen E.J. et al.* Serum

cystatin C as a marker of the renal function. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1998. 58(7): 585-592.

62. *Ristiniemi N., Savage C., Bruun L. et al.* Evaluation of a new immunoassay for cystatin C, based on a double monoclonal principle, in men with normal and impaired renal function. Nephrol. Dial. Transplant. 2012. 27(2): 682-687.

63. *Yang S.K., Liu J., Zhang X.M. et al.* Diagnostic accuracy of serum cystatin C for the evaluation of renal dysfunction in diabetic patients: a meta-analysis. Ther. Apher. Dial. 2016. 20(6): 579-587.

64. *Schwartz G.J., Schneider M.F., Maier P.S. et al.* Improved equations estimating GFR in children with chronic kidney disease using an immunonephelometric determination of cystatin C. Kidney Int. 2012. 82(4): 445-453.

65. *Grubb A., Blirup-Jensen S., Lindström V. et al.* First certified reference material for cystatin C in human serum ERM-DA471/IFCC. Clin. Chem. Lab. Med. 2010. 48(11): 1619-1621.

66. *Delanaye P., Pieroni L., Abshoff C. et al.* Analytical study of three cystatin C assays and their impact on cystatin C-based GFR-prediction equations. Clin. Chim. Acta. 2008. 398(1-2): 118-124.

67. *Bökenkamp A., Dieterich C., Dressler F. et al.* Fetal serum concentrations of cystatin C and beta2-microglobulin as predictors of postnatal kidney function. Am. J. Obstet. Gynecol. 2001. 185(2): 468-475.

68. *Bökenkamp A., Domanetzkij M., Zinck R. et al.* Reference values for cystatin C serum concentrations in children. Pediatr. Nephrol. 1998. 12(2): 125-129.

69. *Du Bois D., Du Bois E.F.* Clinical calorimetry: tenth paper a formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Arch. Intern. Med. 1916. 17: 863-871.

70. *van der Sijts H., Guchelaar H.J.* Formulas for calculating body surface area. Ann. Pharmacother. 2002. 36(2): 345-346.

71. *Mosteller R.* Simplified calculation of body surface area. New Engl. J. Med. 1987. 317(17): 1098.

72. *Haycock G.B., Schwartz G.J., Wisotsky D.H.* Geometric method for measuring body surface area: a height-weight formula validated in infants, children, and adults. J. Pediatr. 1978. 93(1): 62-66.

73. Интернет-калькулятор площади поверхности тела у детей по формуле Дюбуа [Электронный ресурс]. URL: <https://www.merckmanuals.com/medical-calculators/BodySurfaceArea-ru.htm> (дата обращения: 04.07.2019).

74. Интернет-калькулятор площади поверхности тела у детей по формуле Мостеллера [Электронный ресурс]. URL: <http://allcalc.ru/node/257> (дата обращения: 04.07.2019).

75. *Hellerstein S., Berenbom M., Erwin P. et al.* Timed-urine collections for renal clearance studies. Pediatr. Nephrol. 2006. 21(1): 96-101.

76. *Schwartz G.J., Brion L.P., Spitzer A.* The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. Pediatr. Clin. North. Am. 1987. 34(3): 571-590.

77. *Counahan R., Ghazali S., Kirkwood B. et al.* Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children. Arch. Dis. Child. 1976. 51(11): 875-878.

78. *Schwartz G.J., Furth S., Cole S.R. et al.* Glomerular filtration rate via plasma iothexol disappearance: pilot study for chronic

- kidney disease in children. *Kidney Int.* 2006. 69(11): 2070-2077.
79. Интернет-калькулятор «bedside» формулы Шварца (2009) [Электронный ресурс]. URL: <https://www.kidney.org/content/creatinine-based-“bedside-schwartz”-equation-2009> (дата обращения: 13.07.2019).
80. *Schwartz G.J., Muñoz A., Schneider M.F. et al.* New Equations to Estimate GFR in Children with CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. 20(3): 629-637.
81. *De Souza V.C., Rabilloud M., Cochat P. et al.* Schwartz formula: is one k-coefficient adequate for all children? *PLoS One.* 2012. 7(12): e53439.
82. *Selistre L., De Souza V., Cochat P. et al.* GFR estimation in adolescents and young adults. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012. 23(6): 989-996.
83. *Levey A.S., Inker L.A., Coresh J.* GFR estimation: from physiology to public health. *Am. J. Kidney Dis.* 2014. 63(5): 820-834.
84. *Mian A.N., Schwartz G.J.* Measurement and Estimation of Glomerular Filtration Rate in Children. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2017. 24(6): 348-356.
85. *Morgan C., Senthilvelan A., Bamforth F. et al.* Correlation between cystatin C- and renal scan-determined glomerular filtration rate in children with spina bifida. *Pediatr. Nephrol.* 2008. 23(2): 329-332.
86. *Nebus E.J., Laskin B.L., Kathman T.I. et al.* Performance of cystatin C-based equations in a pediatric cohort at high risk of kidney injury. *Pediatr. Nephrol.* 2013; 28(3): 453-461.
87. *Erlandsen E.J., Hansen R.M., Randers E. et al.* Estimating the glomerular filtration rate using serum cystatin C levels in patients with spinal cord injuries. *Spinal Cord.* 2012. 50(10): 778-783.
88. *Laskin B.L., Nebus E., Goebel J. et al.* Estimated versus measured glomerular filtration rate in children before hematopoietic cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2014. 20(12): 2056-2061.
89. *Braat E., Hoste L., De Waele L. et al.* Renal function in children and adolescents with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 2015. 25(5): 381-387.
90. *Schwartz G.J.* Height: the missing link in estimating glomerular filtration rate in children and adolescents. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014. 29(5): 944-947.
91. *Pottel H., Martens F.* A simple height-independent equation for estimating glomerular filtration rate in children. *Pediatr. Nephrol.* 2012. 27(6): 973-979.
92. *Hoste L., Dubourg L., Selistre L. et al.* A new equation to estimate the glomerular filtration rate in children, adolescents and young adults. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014. 29(5): 1082-1091.
93. *Pottel H., Mottaghy F.M., Zaman Z. et al.* On the relationship between glomerular filtration rate and serum creatinine in children. *Pediatr. Nephrol.* 2010. 25(5): 927-934.
94. *Abitbol C.L., Seeberunvong W., Galarza M.G. et al.* Neonatal kidney size and function in preterm infants: what is a true estimate of glomerular filtration rate? *J. Pediatr.* 2014. 164(5): 1026-1031.

Дата получения статьи: 17.07.2019

Дата принятия к печати: 08.12.2019

Submitted: 17.07.2019

Accepted: 08.12.2019

DOI:

Определение и критерии острой болезни почек: систематическое обзорное исследование литературы

Е.Н. Кулакова, Т.Л. Настаушева, И.В. Кондратьева

Кафедра госпитальной и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

Definition and criteria of acute kidney disease: scoping review

E.N. Kulakova, T.L. Nastausheva, I.V. Kondratjeva

Department of Hospital and Polyclinic Pediatrics, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, 10 Studencheskaya str., Voronezh, 394036, Russian Federation

Ключевые слова: острая болезнь почек, острое повреждение почек, хроническая болезнь почек, обзорное исследование литературы

Резюме

Введение: концепция хронической болезни почек (ХБП) широко используется в научных исследованиях и клинической практике, имеет общепринятое определение и классификацию. Острое повреждение почек (ОПП) изучается на протяжении 15 лет, его критерии неоднократно модифицировались и последним вариантом, одобренным большинством нефрологических сообществ, являются рекомендации KDIGO. В 2012 году рабочая группа KDIGO также предложила термин «острая болезнь почек» (ОБП), определив это состояние как нарушение структуры или функции почек продолжительностью менее 3 месяцев, включающее хотя бы один из следующих критериев: ОПП, снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до уровня ниже 60 мл/мин/1,73 м², снижение расчетной СКФ на 35% и более, повышение сывороточного креатинина более чем на 50%, наличие признаков повреждения почек. В последующем предлагались изменения концептуальной модели ОБП. До настоящего времени термин ОБП остается относительно новым не только для клиницистов, но и для исследователей. С целью изучения формирования концепции ОБП нами выполнено систематическое обзорное исследование литературы (*scoping review*). Был сформулирован следующий исследовательский вопрос: какие определения и/или критерии ОБП представлены в опубликованной литературе?

Методы: систематическое обзорное исследование литературы проведено в соответствии с рекомендациями The Joanna Briggs Institute (2015) и международным стандартом надлежащей публикационной практики PRISMA-ScR. Поиск англоязычных публикаций осуществлялся с использованием поисковой системы PubMed, русскоязычных – в научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU. Для выявления дополнительных публикаций выполнен ручной поиск. Сформулированы следующие поисковые запросы: “acute kidney diseases*” и «острая болезнь почек». Скрининг названий публикаций и их резюме осуществлялся в программе EPPI-Reviewer 4.

Результаты: из 443 первоначально идентифицированных публикаций 45 статей включены в данное обзорное исследование. Почти в половине литературных источников использовалось определение и критерии ОБП, разработанные впервые KDIGO. В 14 статьях авторы указали определение, рекомендованное рабочей группой ADQI в 2016 году. В 11 публикациях использованы авторские определения и критерии ОБП, которые в различной степени отличались от предложенных KDIGO и ADQI.

Адрес для переписки: Елена Николаевна Кулакова
e-mail: elena.n.kulakova@mail.ru

Corresponding author: Elena Kulakova
e-mail: elena.n.kulakova@mail.ru

Заключение: обзорное исследование демонстрирует отсутствие единой концептуальной модели и общепринятого определения ОБП. Результаты обзора могут быть использованы для повышения осведомленности и продолжения дискуссии по данной теме с целью достижения консенсуса.

Abstract

Introduction: the term chronic kidney disease (CKD) is widely used in scientific studies and clinical practice and has generally accepted definition and classification. Acute kidney injury (AKI) has been studied for long time, its criteria have been modified several times. The last KDIGO recommendation was approved by a majority of the international nephrological societies. In 2012, the KDIGO Work Group also proposed the term acute kidney disease and disorders (AKD), defining this condition as a structural damage or damage of kidneys function lasting less than 3 months, including at least one of the following criteria: AKI, a glomerular filtration rate (GFR) <60 ml/min/1.73 m², a decrease in GFR by $\geq 35\%$, an increase in serum creatinine by $>50\%$, or any kidney damage lasting less than 3 months. Subsequently, changes to the conceptual AKD model were proposed. Up to now, the AKD term has remained relatively new not only to clinicians, but also to researchers. In order to study the formation of AKD concept, we performed a scoping review. The following research question was formulated: what definitions and/or criteria of AKD are presented in the published literature?

Methods: the scoping review was performed in accordance with the recommendations of the Joanna Briggs Institute (2015) and Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR). The search of English-language publications was made by using the PubMed search engine, Russian-language publications were found in the scientific electronic library eLIBRARY.RU. Manual search was performed to find additional publications. The following search queries were formulated: “acute kidney diseases*” (with an asterisk (*) at the end of the string) and “острая болезнь почек”. Screening of publication titles and their summaries was performed in the EPPI-Reviewer 4 Software.

Results: 45 articles were included in this scoping review from 443 previously identified publications. The definition and criteria of AKD, first developed by KDIGO, were used in almost half of the literary sources. Authors indicated the definition recommended by the ADQI working group in 2016 in 14 articles. There were used authors' definitions and criteria of AKD in 11 publications, which in varying degrees differed from the proposed by KDIGO and ADQI.

Conclusion: the scoping review demonstrates the lack of a unified conceptual model and a generally accepted definition of AKD. The Review results can be used to raise awareness and continue discussions on this topic in order to obtain consensus.

Key words: acute kidney disease, acute kidney injury, chronic kidney disease, scoping review

Введение

В XXI веке произошли значительные изменения терминологии и классификации болезней почек, а именно предложены три системообразующих термина: хроническая болезнь почек (ХБП), острое повреждение почек (ОПП) и острая болезнь почек (ОБП).

В 2002 году Национальный почечный фонд (National Kidney Foundation; NKF) опубликовал клиническое практическое руководство по оценке, классификации и стратификации ХБП [1]. Документ подготовлен мультидисциплинарной командой экспертов в составе «Инициативы по улучшению качества исходов заболеваний почек» (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative; K/DOQI) [2]. В нем впервые было предложено рабочее определение ХБП и система ее стадирования. Документ стал основой и стимулом для дальнейшего развития концепции ХБП. В последующем были проведены многочисленные научные исследования, активные дискуссии, организованы международные проблемные конфе-

ренции [3]. Лидером этого движения стала международная независимая (с 2012 года) организация, именуемая «Болезни почек: улучшение глобальных исходов» (Kidney Disease: Improving Global Outcomes; KDIGO) [4]. Итогом многолетней деятельности организации стала публикация в 2012 году «Клинических практических рекомендаций KDIGO по диагностике и лечению хронической болезни почек» [5], в которых уточнено определение и детализированы стадии ХБП. Именно это определение в настоящее время широко используется не только в научных исследованиях, но и в клинической практике и образовательной деятельности. В соответствии с рекомендациями KDIGO ХБП определяется нарушениями структуры или функции почек, которые существуют более 3 месяцев и оказывают влияние на состояние здоровья [5].

Траектория формирования концепции ОПП также не была линейной [6, 7]. Ее основой стала классификация RIFLE острой почечной недостаточности, разработанная экспертами международной некоммерческой организации «Инициатива по улуч-

шению качества острого диализа» (Acute Dialysis Quality Initiative; ADQI) в 2004 году [8]. Однако считается, что сам термин в современном его понимании был предложен на встрече представителей ADQI, NKF, Американского нефрологического общества (American Society of Nephrology), Международного нефрологического общества (International Society of Nephrology) и Европейского общества интенсивной терапии (European Society of Intensive Care) в 2004 году в Венеции [9]. На том же мероприятии было принято решение о создании международного сотрудничества по изучению ОПП (Acute Kidney Injury Network; AKIN). Итоговый отчет о работе сотрудничества AKIN опубликован в 2007 году [10]. В нем представлены определение и классификация ОПП. В том же году были опубликованы модифицированные pRIFLE-критерии для диагностики и классифицирования ОПП у пациентов детского возраста [11]. Дальнейшее развитие концепции ОПП осуществлялось KDIGO. Итогом деятельности явились клинические практические рекомендации, которые включали обновленные определения, критерии и классификацию ОПП [9]. В соответствии с рекомендациями KDIGO ОПП было определено как наличие одного из следующих критериев: повышение сывороточного креатинина на 0,3 мг/% (26,5 мкмоль/л) и более в течение 48 часов; повышение сывороточного креатинина в 1,5 раза и более по сравнению с исходным уровнем (если это известно или предполагается, что это произошло в течение предшествующих 7 дней); объем мочи менее 0,5 мл/кг/час за 6 часов [9].

В том же документе эксперты KDIGO впервые предложили рабочее определение термина «острая болезнь почек» (ОБП) (acute kidney diseases and disorders; дословный русский перевод – острые болезни и поражения почек) [9]. Целесообразность включения данного понятия была обусловлена наличием острых и подострых заболеваний почек, при которых отсутствуют критерии ОПП и ХБП.

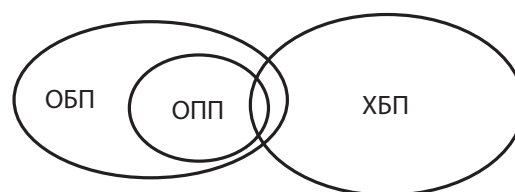


Рис. 1. Схема взаимосвязи ОПП, ОБП и ХБП в соответствии с рекомендациями KDIGO, 2012 [9]

ОБП – острая болезнь почек, ОПП – острое повреждение почек, ХБП – хроническая болезнь почек.

Fig. 1. Framework of relationship between AKI, AKD and CKD in accordance with the KDIGO 2012 recommendations

AKD – acute kidney disease, AKI – acute kidney injury, CKD – chronic kidney disease, KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes.

Концепция ОБП должна была обеспечить целостность и систематизацию терминологии болезней почек. Эксперты KDIGO предложили определять ОБП как нарушение структуры или функции почек продолжительностью менее 3 месяцев, включающее хотя бы один из следующих критериев: ОПП, снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до уровня ниже 60 мл/мин/1,73 м², снижение расчетной СКФ на 35% и более, повышение сывороточного креатинина более чем на 50%, наличие признаков повреждения почек [9]. Сравнительная характеристика ОПП, ХБП и ОБП представлена в таблице 1.

Взаимосвязь между ХБП, ОПП и ОБП представлена на рисунке 1. ОПП и ОБП могут развиваться на фоне ХБП [9].

Таким образом, концепция ХБП широко используется в научных исследованиях и внедрена в клиническую практику, имеет общепринятое определение и классификацию. Понятие ОПП имеет 15-летний период изучения, его критерии неоднократно модифицировались, и последним вариантом, одобренным большинством нефрологических сообществ, являются критерии KDIGO. Диагностика ОПП по-

Таблица 1| Table 1

Критерии, характеризующие ОПП, ОБП и ХБП в соответствии с рекомендациями KDIGO [9]

Criteria for AKI, AKD and CKD in accordance with the KDIGO recommendations [9]

	Функциональные критерии				Структурные нарушения / повреждения почек
	Абсолютное значение СКФ	Изменение СКФ в динамике	Изменение сывороточного креатинина в динамике	Диурез	
ОПП	–	–	Повышение креатинина $\geq 0,3$ мг/% (26,5 мкмоль/л) в течение 48 часов; повышение креатинина $\geq 50\%$ в течение 7 дней	Олигурия, т. е. объем мочи $< 0,5$ мл/кг/час за 6 часов	–
ОБП*	СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ² менее 3 месяцев	Снижение СКФ $\geq 35\%$ менее 3 месяцев	Повышение креатинина $> 50\%$ менее 3 месяцев	–	Менее 3 месяцев (вне зависимости от уровня СКФ)
ХБП	СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ² более 3 месяцев	–	–	–	Более 3 месяцев (вне зависимости от уровня СКФ)

* В соответствии с рекомендациями KDIGO ОБП включает также ОПП.

ОБП – острая болезнь почек, ОПП – острое повреждение почек, ХБП – хроническая болезнь почек, AKD – acute kidney disease, AKI – acute kidney injury, CKD – chronic kidney disease, KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes.

степенно становится элементом рутинной клинической практики во многих странах мира. Однако концепция ОБП все еще находится на этапе развития и является новой не только для клиницистов, но и для исследователей.

С целью изучения формирования концепции ОБП, предложенной KDIGO в 2012 году, нами выполнено систематическое обзорное исследование литературы (*scoping review*). Был сформулирован следующий исследовательский вопрос: какие определения и/или критерии ОБП представлены в опубликованной литературе?

Материалы и методы

Систематическое обзорное исследование определений и критериев ОБП проведено на основании рекомендаций, разработанных The Joanna Briggs Institute в 2015 году [12]. Оформление публикации осуществлялось в соответствии с международным стандартом надлежащей публикационной практики PRISMA-ScR (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews) [13].

Систематическое обзорное исследование литературы – одна из разновидностей синтеза имеющихся научных знаний, основанная на систематическом поиске и анализе всех литературных источников, соответствующих критериям включения. Обзорное исследование литературы используется преимущественно для целей «разведывания», для уточнения определений и описания основной структуры и концептуальных границ выбранной темы [13]. Основными задачами, которые могут быть решены с использованием обзорного исследования литературы, являются следующие:

- изучение объема, разнообразия и характеристик публикаций по определенной теме;
- определение ценности и необходимости осуществления систематического обзора в исследуемой области;
- синтез научных знаний в определенной области, если они гетерогенны и не могут быть суммированы с использованием количественных методов классического систематического обзора;
- выявление пробелов в научных знаниях для последующего планирования научных исследований.

Протокол данного обзорного исследования разрабатывался итеративно, опубликован не был и может быть предоставлен по запросу.

Отбор публикаций осуществлялся на основании следующих критериев включения: русский или английский язык, дата публикации – 2012 год и позже, формулировка определения или описание критериев ОБП в тексте публикации или ссылка на используемый источник определения. Включались статьи, содержащие результаты оригинальных первичных исследований, как качественных, так

и количественных, а также обзоры всех типов, редакционные статьи, мнения экспертов, консенсусные документы и рекомендации различных медицинских организаций. Исключались тезисы докладов конференций, неопубликованные работы, а также письма к редакторам по поводу статей, которые уже включены в обзорное исследование.

Поиск англоязычных публикаций осуществлялся с использованием поисковой системы PubMed, русскоязычных – в научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU (<https://elibrary.ru>). Для выявления дополнительных публикаций выполнен ручной поиск в системе Google Scholar (<https://scholar.google.com>), а также в списках литературы отобранных статей.

Сформулированы следующие поисковые запросы: “acute kidney diseases*” в PubMed и «острая болезнь почек» в eLIBRARY.RU. В соответствии с правилами работы в системе PubMed использование знака (*) обеспечивало возможность включения в поисковый запрос как “disease”, так и “diseases”, что было необходимо в связи с наличием английских терминов “acute kidney diseases and disorders” и “acute kidney disease”. Первый поисковый запрос выполнен в феврале 2018 года, его предварительные результаты представлены на 51-м ежегодном научном собрании Европейского общества детских нефрологов в октябре 2018 года. Последнее обновление поискового запроса и отобранных источников для данного обзорного исследования выполнено в июне 2019 года.

Скрининг названий публикаций и их резюме осуществлялся одним исследователем в программе EPPI-Reviewer 4 (EPPI-Centre at the Social Science Research Unit of the UCL Institute of Education, University of London, версия 4.7.0.0, 2017). Управление отобранными источниками литературы осуществлялось в программе Mendeley Desktop (Elsevier, версия 1.19.4, 2019).

Структурированная форма для извлечения данных из отобранных статей была предварительно разработана и итеративно адаптирована под текущие потребности проводимого обзорного исследования. Извлечение данных осуществлялось первым автором публикации.

Извлечены и проанализированы следующие данные из отобранных источников: год публикации, страна, язык, тип публикации, формулировка определения и/или критерии ОБП.

Критическая оценка качества отобранных исследований и публикаций не проводилась, так как не является обязательным требованием стандарта надлежащей публикационной практики [13].

Синтез извлеченной информации осуществлялся путем формирования групп, дифференцированных на основании использованного определения ОБП, с последующим обобщением характеристик публикаций в каждой группе. Итоговые результаты представлены в виде таблиц, графиков и текста.

Результаты

Из 443 публикаций, первоначально идентифицированных путем автоматизированного и ручного поиска, 45 статей включены в данное обзорное исследование литературы. Количественные результаты поиска, скрининга и отбора источников литературы представлены на рисунке 2 в виде блок-схемы.

Обобщенная характеристика отобранных литературных источников представлена в таблице 2. Извлеченные данные по каждой публикации расположены в приложении 1.

Наибольшее количество литературных источников опубликовано в 2018 году, что свидетельствует о повышении интереса к данной теме. Четверть публикаций являлась результатом сотрудничества авторов из различных стран. Статьи авторов из США составили пятую часть от всех отобранных источников. Половина статей содержала результаты клинических исследований, включающих экспериментальные и наблюдательные, а также описания клинических случаев. Остальные – обзоры, консенсусные документы, рекомендации, редакционные статьи, мнения

экспертов и комментарии. Значительно преобладали работы на английском языке.

Наиболее значимой публикацией из отобранных источников являлся консенсусный документ рабочей группы ADQI «Острая болезнь почек и восстановительный период после острого повреждения почек» [26]. Документ разработан мультидисциплинарной командой экспертов из различных стран мира. По мнению ADQI, ОПП и ХБП тесно связаны и в некоторых случаях составляют единый патологический процесс. В контексте рекомендаций ADQI ОБП рассматривается как окно возможностей после перенесенного ОПП, в течение которого могут быть инициированы определенные вмешательства, способные предотвратить развитие необратимых изменений с формированием или прогрессированием ХБП. Следовательно, эксперты ADQI определяют ОБП как пост-ОПП-состояние, а не как пре-ХБП. В связи с этим эксперты предложили обновленное определение ОБП: острое или подострое повреждение и/или потеря функции почек, характеризующиеся признаками ОПП 1-й стадии или выше (согласно критериям KDIGO), продолжительностью

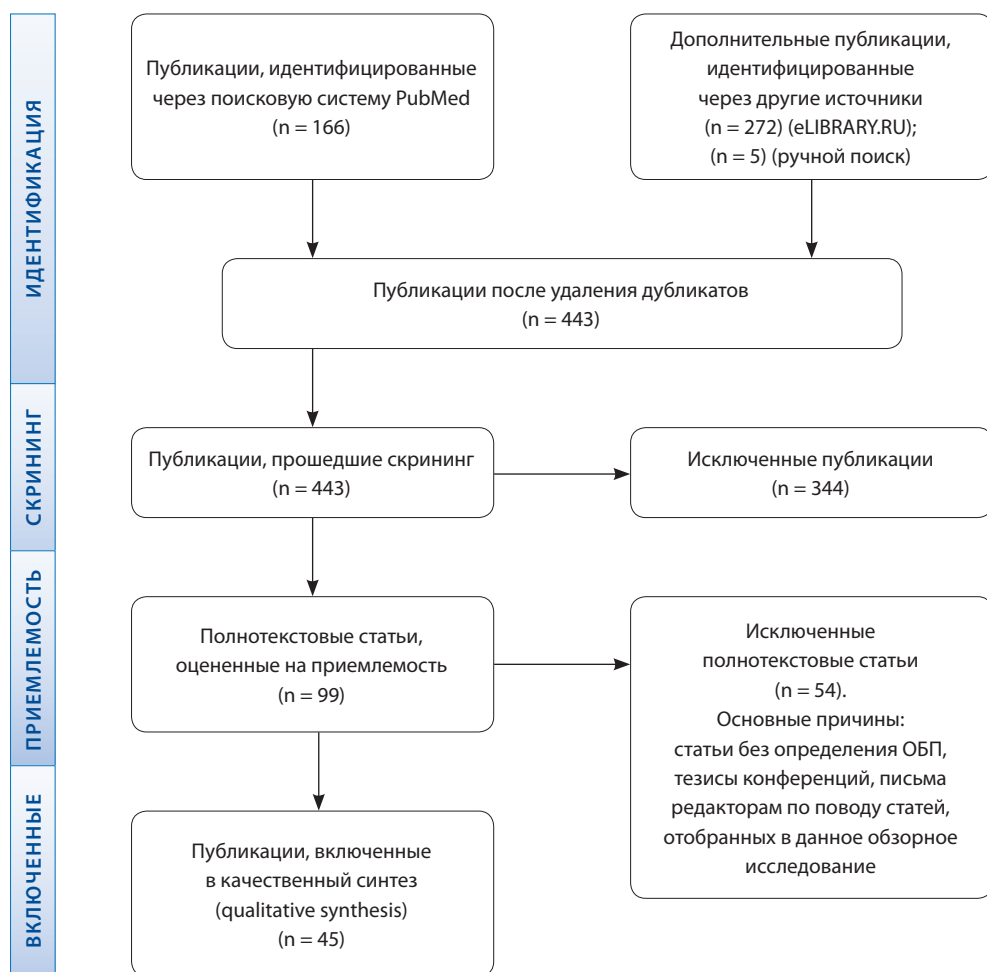


Рис. 2. Блок-схема идентификации и отбора литературных источников в систематическое обзорное исследование

Fig. 2. Flow chart of identification and selection of literature sources into the scoping review

Таблица 2 | Table 2

Обобщенная характеристика отобранных публикаций
Summary of the selected publications

Характеристика	Категория	Количество, n (%)	Ссылки
Год	2013	3 (7%)	[14-16]
	2014	2 (4%)	[17, 18]
	2015	3 (7%)	[19-21]
	2016	4 (9%)	[22-25]
	2017	7 (15,5%)	[26-32]
	2018	19 (42%)	[33-51]
	2019 (январь – июнь)	7 (15,5%)	[52-58]
Страна	Международное сотрудничество	11 (25%)	[15, 20, 24, 26, 27, 33, 34, 35, 40, 43, 45]
	США	9 (20%)	[16, 19, 31, 32, 41, 42, 44, 56, 58]
	Россия	5 (11%)	[18, 21, 25, 49, 51]
	Тайвань	4 (9%)	[39, 47, 48, 55]
	Канада	3 (7%)	[14, 22, 52]
	Япония	2 (5%)	[38, 57]
	Китай	2 (5%)	[17, 23]
	Бельгия	1 (2%)	[30]
	Германия	1 (2%)	[28]
	Великобритания	1 (2%)	[29]
	Малайзия	1 (2%)	[54]
	Швеция	1 (2%)	[46]
	Иран	1 (2%)	[37]
	Испания	1 (2%)	[36]
	Израиль	1 (2%)	[53]
	Украина	1 (2%)	[50]
Вид публикации	Международный консенсусный документ	4 (9%)	[20, 26, 40, 43]
	Национальные рекомендации	1 (2%)	[25]
	Систематический обзор литературы	1 (2%)	[19]
	Описательный обзор литературы	10 (22%)	[18, 21, 22, 27, 28, 29, 30, 44, 45, 49]
	Клинические исследования различного дизайна, описания клинических случаев	22 (49%)	[17, 23, 31, 33-39, 41, 42, 46-48, 51-55, 57, 58]
	Комментарии, мнения экспертов, редакционные статьи	7 (16%)	[14-16, 24, 32, 50, 56]
Язык	Английский	39 (87%)	[14-17, 19, 20, 22-24, 26-48, 52-58]
	Русский	6 (13%)	[18, 21, 25, 49, 50, 51]

от 7 до 90 дней после события, приведшего к развитию ОПП [26].

Предложенная рабочей группой ADQI графическая модель, объединяющая ОПП, ОБП и ХБП, представлена на рисунке 3.

Помимо обновленного определения эксперты ADQI предложили первую классификацию ОБП (таблица 3).

Несмотря на то, что консенсусный документ ADQI имел целью обновление и совершенствование концепции ОБП, его положения были приняты не всеми исследователями и часть авторов публикаций продолжала использовать определение и критерии ОБП, предложенные KDIGO.

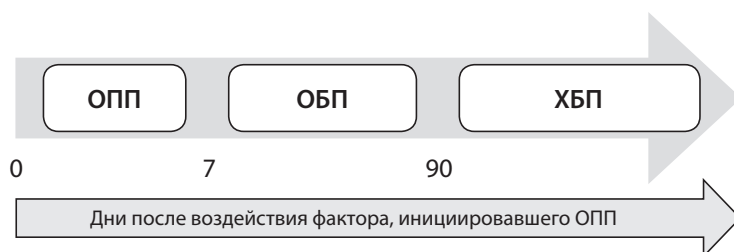


Рис. 3. Континуум ОПП, ОБП и ХБП [26]

ОБП – острая болезнь почек, ОПП – острое повреждение почек, ХБП – хроническая болезнь почек.

Fig. 3. The continuum of AKI, AKD and CKD

AKD – acute kidney disease, AKI – acute kidney injury, CKD – chronic kidney disease.

Таблица 3 | Table 3

Классификация ОБП (ADQI, 2016) [26]
AKD classification (ADQI, 2016) [26]

Стадия ОБП	Подтип	Критерии (7-90 дней после события, приведшего к развитию ОПП)
0 (субклиническая ОБП; частичное восстановление после ОПП)	A	Нет признаков/маркеров продолжающегося повреждения или структурных изменений, но есть риск отсроченных неблагоприятных последствий
	B	Восстановление креатинина крови до исходного уровня, предшествовавшего ОПП, при наличии маркеров продолжающегося повреждения, нарушения почечных функций или потери функционального почечного резерва
	C	Сохраняется повышение креатинина крови выше исходного уровня, но не более чем в 1,5 раза
1		Уровень креатинина крови в 1,5-1,9 раза выше исходного
2		Уровень креатинина крови в 2,0-2,9 раза выше исходного
3		Уровень креатинина крови в 3,0 раза выше исходного, или повышение креатинина в сыворотке крови $\geq 353,6$ мкмоль/л (≥ 4 мг/%) или продолжающаяся потребность в заместительной почечной терапии

ОБП – острая болезнь почек, AKD – acute kidney disease, ADQI – Acute Dialysis Quality Initiative.

Таблица 4 | Table 4

Определения и критерии ОБП
Definitions and criteria of AKD

Источник определения	Определение/критерии ОБП	Количество публикаций, n (%)	Ссылки
KDIGO (2012)	Нарушения структуры или функции почек продолжительностью менее 3 месяцев, включающие хотя бы один из следующих критериев: ОПП, снижение расчетной СКФ до уровня ниже 60 мл/мин/1,73 м ² , снижение расчетной СКФ на 35% и более, повышение креатинина крови более чем на 50%, наличие признаков повреждения почек.*	20 (45%)	[14-25, 29, 36, 38, 42, 51, 52, 57, 58]
ADQI (2016)	Острое или подострое повреждение и/или потеря функции почек, характеризующиеся признаками ОПП 1-й стадии или выше (согласно критериям KDIGO, 2012), продолжительностью от 7 до 90 дней после события, приведшего к развитию ОПП.*	14 (32%)	[26-28, 30, 32, 37, 43-46, 49, 53, 54, 56]
Авторские определения	Состояние, характеризующееся повышением уровня креатинина крови в 2 и более раз или снижением расчетной СКФ на 35% и более со второй по четвертую неделю послеоперационного периода при сравнении с предоперационным уровнем.*	1 (2%)	[41]
	Понятие, включающее три составляющих: риск ОПП (повышение уровня креатинина крови в 1,5 раза), ОПП (повышение уровня креатинина крови в 2 раза) и острая почечная недостаточность (повышение уровня креатинина крови в 3 раза). Наиболее высокий уровень креатинина крови в послеоперационном периоде сравнивался с последним исследованием перед оперативным вмешательством.*	1 (2%)	[31]
	Состояние, характеризующееся повышением уровня креатинина крови выше 82 мкмоль/л при отсутствии критериев ОПП или ХБП.*	1 (2%)	[34]
	Состояние, характеризующееся повышением уровня креатинина крови при отсутствии критериев ОПП (согласно рекомендациям KDIGO, 2012), если известно или предполагается, что данное состояние имеет продолжительность менее 3 месяцев.*	1 (2%)	[33]
	Состояние, характеризующееся повышением уровня креатинина крови в 1,5 раза и более в послеоперационном периоде по сравнению с предоперационным уровнем.*	1 (2%)	[48]
	Заболевание почек, характеризующееся повышением уровня креатинина крови выше верхней границы возрастной нормы или снижением расчетной СКФ менее 100 мл/мин/1,73 м ² , если известно или предполагается, что данное состояние имеет продолжительность менее 3 месяцев, и отсутствуют критерии ОПП.*	1 (2%)	[35]
	Состояние после ОПП, потребовавшего острого диализа, с последующим восстановлением функции почек и отменой диализной терапии при отсутствии критериев ХБП.*	3 (7%)	[39, 47, 55]
	Состояние, характеризующееся снижением расчетной СКФ на 30% и более по сравнению с базовым уровнем к 30-му дню после операции при наличии критериев ОПП (согласно рекомендациям KDIGO (2012)) в течение первых 7 дней послеоперационного периода.*	1 (2%)	[40]
	«Наличие одного или нескольких маркеров патологических изменений мочевой системы продолжительностью менее 12 недель, с разным уровнем СКФ».	1 (2%)	[50]

* Перевод определений адаптирован с учетом требований русского языка.

ОБП – острая болезнь почек, AKD – acute kidney disease.

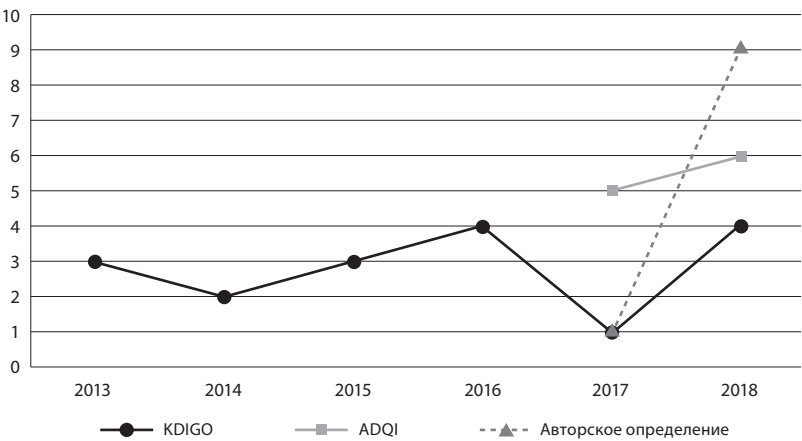


Рис. 4. Публикационная активность (публикаций/год) в зависимости от использованного определения и критериев ОБП
ОБП – острая болезнь почек, ADQI – Acute Dialysis Quality Initiative, KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes.

Fig. 4. Publication activity (publications/year) depending on AKD definition and criteria used
AKD – acute kidney disease, ADQI – Acute Dialysis Quality Initiative, KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes.

Для синтеза результатов проведенного обзорного исследования литературы отобранные публикации были распределены на основании определений ОБП на три группы: KDIGO (2012), ADQI (2016) или оригинальное определение, разработанное авторами публикаций. Формулировки определений ОБП и ссылки на соответствующие им статьи представлены в таблице 4.

Почти в половине публикаций использовалось определение ОБП, сформулированное KDIGO (2012), из них только 9 представляли результаты клинических исследований. Основной целью использования концепции ОБП в остальных статьях явилось обсуждение предложенных KDIGO рекомендаций (2012 г.). В 14 литературных источниках авторы указали определение ADQI, из них только 4 были посвящены описанию клинических исследований. В 11 публикациях использованы авторские опреде-

ления и/или критерии ОБП, которые в различной степени отличались от рекомендованных KDIGO и ADQI. Эти определения преимущественно были представлены в статьях, содержащих результаты первичных клинических исследований, и в большинстве случаев отражали адаптацию концепции ОБП к реальным локальным условиям и дизайну исследования. Кроме того, оригинальные определения опубликованы в комментариях к национальным рекомендациям [50] и в консенсусном документе [40]. Ежегодное количество статей с 2013 по 2018 год представлено на рисунке 4.

Сопоставление формулировок определений трех групп позволило установить ряд принципиальных различий. Например, только определение KDIGO (2012) включало ОПП в структуру ОБП. Определение ADQI (2016) и большинство авторских определений характеризовали ОБП как нарушение

Таблица 5| Table 5

Сравнительная характеристика определений и критериев ОБП			
Comparative characteristics of AKD definitions and criteria			
Параметр	KDIGO [9]	ADQI [26]	Авторские определения
Оригинальное английское название	acute kidney diseases and disorders	acute kidney disease	acute kidney disease [31, 33, 34, 35, 39, 40, 41, 47, 48, 55]
ОБП включает ОПП	Да	Нет	Нет
Структурные изменения (без функциональных нарушений) продолжительностью менее 3 месяцев являются критерием ОБП	Да	Нет. Но есть субклиническая ОБП 0-й стадии	Нет [31, 33, 34, 35, 39, 40, 41, 47, 48, 55]. Да [50]
Основная цель внедрения ОБП в нефрологическую терминологию	Систематизация классификации заболеваний почек	Отражение динамики функционального состояния почек после перенесенного ОПП	Описание нарушений функции почек, которые не соответствуют критериям ОПП и ХБП; и другие
Предшествующее ОПП является обязательным критерием для диагностики ОБП	Нет	Да	Нет [31, 33, 34, 35, 41, 48, 50]. Да [39, 40, 47, 55]
Наличие сопровождающей классификации и/или стадирования	Нет	Да	Нет [31, 33, 34, 35, 39, 40, 41, 47, 48, 55]. Да [50]

ОБП – острая болезнь почек, AKD – acute kidney disease, ADQI – Acute Dialysis Quality Initiative, KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes.

функции почек, которое не соответствует критериям ОПП и ХБП, как состояние после перенесенного ОПП. Другие различия подходов к определению ОБП систематизированы в таблице 5.

В течение пяти лет после издания рекомендаций KDIGO (2012) проведено 2 клинических исследования с целью сопоставления морфологических изменений в почечной ткани с критериями ОБП [17, 23]. Все остальные первичные исследования (20) датированы 2017 годом и позже, т. е. после публикации консенсусного документа ADQI. При этом 7 из них ориентировались на рекомендации KDIGO (2012) и только 4 использовали терминологию ADQI (2016 г.), остальные 9 – оригинальные авторские определения (приложение 1). В первичных исследованиях изучались различные аспекты ОБП не только у пациентов с первичной нефрологической патологией, но и после хирургических вмешательств [31, 41, 48], а также в акушерстве [34], педиатрии [35], эндокринологии [39], гематологии [57], кардиологии [51, 53] и при инфекционных заболеваниях [33, 37].

Обсуждение

Используя методологию систематического обзорного исследования литературы, мы провели изучение эволюции современной концепции ОБП. Проведенный поиск в русскоязычной и англоязычной базах за период с 2012 по июнь 2019 года позволил отобрать 45 статей в контексте изучаемой темы. Анализ критериев, представленных в литературе, выявил отсутствие единого подхода к определению ОБП. Большинство публикаций было ориентировано на рекомендации KDIGO (2012). В 14 литературных источниках авторы указали определение и критерии ОБП, предложенные ADQI (2016). В 11 публикациях использованы оригинальные авторские определения. Выявленная вариабельность критериев ОБП может значительно затруднить сравнение и обобщение результатов проводимых клинических исследований, а также является препятствием для дальнейшего формирования концепции ОБП.

Проведенное обзорное исследование не имело целью установить, какой вариант определения и критериев ОБП является предпочтительным. Однако необходимо отметить, что у обоих конкурирующих определений, KDIGO (2012) и ADQI (2016), есть преимущества и недостатки, требующие изучения и валидации в клинических исследованиях. С одной стороны, необходима целостная систематизация заболеваний почек и формирование связующего понятия между ОПП и ХБП, что соответствует рекомендациям KDIGO (2012). С другой стороны, изучение восстановительного периода после ОПП является приоритетным направлением для поиска путей предотвращения формирования и/или прогрессирования ХБП, на что ориентированы рекомендации ADQI (2016).

Повышение осведомленности и поддержание дискуссии о концепции ОБП может стать дополнительным стимулом для продолжения научных исследований в этой области. Нами запланировано изучение различных критериев ОБП на базе нефрологического отделения областного стационара. Однако без единого общепринятого определения невозможен полноценный синтез научного знания для завершения формирования концепции ОБП. Следовательно, до согласования единого определения рекомендуется детализировать критерии ОБП, принятые в каждой проводимой работе, и, если используется авторская модификация, указывать ее целесообразность и как это может повлиять на интерпретацию полученных результатов.

Ограничениями данного обзорного исследования, которые могли повлиять на его результаты, были следующие: скрининг названий и резюме публикаций осуществлялся одним исследователем, не было публикации и регистрации протокола, поиск осуществлялся только в двух базах данных, не осуществлялась критическая оценка качества включенных исследований. Кроме того, не были включены неопубликованные работы и тезисы конференций. В связи с этим не учтена диссертационная работа, выполненная Писарюк А.С. «Спектр нефропатий, ассоциированных с инфекционным эндокардитом: распространенность, предикторы, прогностические значения, калькулятор риска» [59]. В данном исследовании диагностика ОБП осуществлялась в соответствии с рекомендациями KDIGO (2012) и использовалась классификация ADQI (2016). По результатам работы отмечено, что ОБП развивается у 64% пациентов с инфекционным эндокардитом и сопровождается повышением уровня биомаркеров почечного повреждения в крови и моче. Все перечисленные ограничения проведенного обзорного исследования являются допустимыми в соответствии с международным стандартом надлежащей публикационной практики [13].

Заключение

Результаты обзорного исследования литературы демонстрируют отсутствие единой концептуальной модели ОБП. Выявленная несогласованность определений и критериев ОБП делает применение данной концепции в научных исследованиях затруднительным. Результаты обзора могут быть использованы для повышения осведомленности и продолжения дискуссии по данной теме с целью достижения консенсуса и согласования единого определения и критериев ОБП.

Авторы не имеют конфликта интересов

The authors declare no conflict of interests

Данные всех включенных публикаций в обзорное исследование литературы

Data for all included publications in the scoping review

Год	Страна	Тип публикации	Определение/критерии	Ссылка
2013	Канада	Комментарии	KDIGO	[14]
2013	США, Канада	Редакционная статья	KDIGO	[15]
2013	США	Комментарии	KDIGO	[16]
2014	Китай	Результаты клинического исследования	KDIGO	[17]
2014	Россия	Описательный обзор литературы	KDIGO	[18]
2015	США	Систематический обзор литературы	KDIGO	[19]
2015	США, Великобритания, Ирландия, Бразилия	Международный консенсусный документ	KDIGO	[20]
2015	Россия	Описательный обзор литературы	KDIGO	[21]
2016	Канада	Описательный обзор литературы	KDIGO	[22]
2016	Китай	Описание серии клинических случаев	KDIGO	[23]
2016	США, Италия, Австралия	Комментарии	KDIGO	[24]
2016	Россия	Национальные рекомендации	KDIGO	[25]
2017	США, Канада, Австралия, Великобритания, Бельгия, Ирландия, Германия, Италия	Международный консенсусный документ	ADQI	[26]
2017	Австрия, Великобритания, Франция, Нидерланды, Финляндия, Бельгия, Австрия	Описательный обзор литературы	ADQI	[27]
2017	Германия	Описательный обзор литературы	ADQI	[28]
2017	Великобритания	Описательный обзор литературы	KDIGO	[29]
2017	Бельгия	Описательный обзор литературы	ADQI	[30]
2017	США	Результаты клинического исследования	Авторское определение	[31]
2017	США	Редакционная статья	ADQI	[32]
2018	Бразилия, Ангола, США, Великобритания, Малави,	Результаты клинического исследования	Авторское определение	[33]
2018	Малави, Великобритания, США, Бразилия	Результаты клинического исследования	Авторское определение	[34]
2018	Малави, Великобритания	Результаты клинического исследования	Авторское определение	[35]
2018	Испания	Описание серии клинических случаев	KDIGO	[36]
2018	Иран	Письмо редактору о результатах клинического исследования	ADQI	[37]
2018	Япония	Результаты клинического исследования	KDIGO	[38]
2018	Тайвань	Результаты клинического исследования	Авторское определение	[39]
2018	Австралия, Новая Зеландия, США, Канада, Великобритания	Систематический обзор и консенсусный документ	Авторское определение	[40]
2018	США	Результаты клинического исследования	Авторское определение	[41]
2018	США	Результаты клинического исследования	KDIGO	[42]
2018	США, Великобритания Италия	Международный консенсусный документ	ADQI	[43]
2018	США	Описательный обзор литературы	ADQI	[44]
2018	Индия, Австралия	Описательный обзор литературы	ADQI	[45]
2018	Швеция	Результаты клинического исследования	ADQI	[46]
2018	Тайвань	Результаты клинического исследования	Авторское определение	[47]
2018	Тайвань	Результаты клинического исследования	Авторское определение	[48]
2018	Россия	Описательный обзор литературы	ADQI	[49]
2018	Украина	Комментарии эксперта	Авторское определение	[50]
2018	Россия	Результаты клинического исследования	KDIGO	[51]
2019	Канада	Результаты клинического исследования	KDIGO	[52]
2019	Израиль	Результаты клинического исследования	ADQI	[53]
2019	Малайзия	Описание клинических случаев	ADQI	[54]
2019	Тайвань	Результаты клинического исследования	Авторское определение	[55]
2019	США	Редакционная статья	ADQI	[56]
2019	Япония	Результаты клинического исследования	KDIGO	[57]
2019	США	Результаты клинического исследования	KDIGO	[58]

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(suppl 1):S1-S266.
2. Ekenoyan G. A decade after the KDOQI CKD guidelines: a historical perspective. Am J Kidney Dis. 2012;60(5):686-688. DOI:10.1053/j.ajkd.2012.08.022
3. Ekenoyan G. Chronic kidney disease definition and classification: the quest for refinements. Kidney Int. 2007;72(10):1183-1185. doi:10.1038/sj.ki.5002576
4. Kasiske B.L., Wheeler D.C. Kidney Disease: Improving Global Outcomes – An update. Nephrol Dial Transplant. 2014;29(4):763-769. doi:10.1093/ndt/gft441
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney inter., Suppl. 2013;3(1):1-150. doi:10.1038/kisup.2012.76
6. Thomas M.E., Blaine C., Davenport A., et al. The definition of acute kidney injury and its use in practice. Kidney Int. 2015;87(1):62-73. doi:10.1038/ki.2014.328
7. Makris K., Spanou L. Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. Clin Biochem Rev. 2016;37(2):85-98. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28303073>. Accessed August 10, 2019.
8. Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A., Mehta R.L., Palversky P., Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care. 2004;8(4):R204-12. doi:10.1186/cc2872
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Inter., Suppl. 2012; 2: 1-138. doi:10.1038/kisup.2012.1
10. Mehta R.L., Kellum J.A., Shah S.V., et al. Acute kidney injury network: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Crit Care. 2007;11(2):R31. doi:10.1186/cc5713
11. Akcan-Arikan A., Zappitelli M., Loftis L.L., Washburn K.K., Jefferson L.S., Goldstein S.L. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. Kidney Int. 2007;71(10):1028-1035. doi:10.1038/sj.ki.5002231
12. Peters M.D.J., Godfrey C.M., Khalil H., McInerney P., Parker D., Soares C.B. Guidance for conducting systematic scoping reviews. Int J Evid Based Healthc. 2015;13(3):141-146. doi:10.1097/XEB.0000000000000050
13. Tricco A.C., Lillie E., Zarin W., et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation. Ann Intern Med. 2018;169(7):467-473. doi:10.7326/M18-0850
14. James M., Bouchard J., Ho J., et al. Canadian society of nephrology commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. Am J Kidney Dis. 2013;61(5):673-685. doi:10.1053/j.ajkd.2013.02.350
15. Levey A.S., Levin A., Kellum J.A. Definition and classification of kidney diseases. Am J Kidney Dis. 2013;61(5):686-688. doi:10.1053/j.ajkd.2013.03.003
16. Palversky P.M., Liu K.D., Brophy P.D., et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. Am J Kidney Dis. 2013;61(5):649-672. doi:10.1053/j.ajkd.2013.02.349
17. Chu R., Li C., Wang S., Zou W., Liu G., Yang L. Assessment of KDIGO definitions in patients with histopathologic evidence of acute renal disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2014;9(7):1175-1182. doi:10.2215/CJN.06150613
18. Смирнов А.В., Каюков И.Г., Доброзраов В.А. и соавт. Острое повреждение почек: концептуальные проблемы. Нефрология. 2014; 18(2): 8-24.
19. Smirnov A.V., Kayukov I.G., Dobronravov V.A. et al. Acute kidney injury: conceptual problems. Nephrology. 2014; 18(2): 8-24.
20. Levey A.S., Becker C., Inker L.A. Glomerular filtration rate and albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults: A systematic review. JAMA – J Am Med Assoc. 2015;313(8):837-846. doi:10.1001/jama.2015.0602
21. Mehta R.L., Amdishu L., Davenport A., et al. Phenotype standardization for drug-induced kidney disease. Kidney Int. 2015;88(2):226-234. doi:10.1038/ki.2015.115
22. Смирнов А.В., Румянцев А.Ш., Доброзраов В.А. и соавт. XXI век – время интегративной нефрологии. Нефрология. 2015; 19(2): 22-26.
23. Smirnov A.V., Rumyantsev A.Sh., Dobronravov V.A. XXI century – the time of integrative nephrology. Nephrology. 2015; 19(2): 22-26.
24. Barry R., James M.T. Guidelines for classification of acute kidney diseases and disorders. Nephron. 2016;131(4):221-226. doi:10.1159/000441425
25. Chen S., Tang Z., Xiang H., et al. Etiology and outcome of crescentic glomerulonephritis from a single center in China: A 10-year review. Am J Kidney Dis. 2016;67(3):376-383. doi:10.1053/j.ajkd.2015.07.034
26. Kellum J.A., Ronco C., Bellomo R. Acute kidney disease and the community. Lancet. 2016;387(10032):1974-1976. doi:10.1016/S0140-6736(16)30239-2
27. Смирнов А.В., Доброзраов В.А., Румянцев А.Ш., и соавт. (Рабочая группа членов Ассоциации нефрологов России) Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: Основные принципы диагностики, профилактики и терапии. Часть 1. Нефрология. 2016; 20(1): 79-104.
28. Smirnov A.V., Dobronravov V.A. Rumyantsev A.Sh. et al. National guidelines. Acute kidney injury: basic principles of diagnosis, prevention and therapy. Part I. Nephrology. 2016; 20(1): 79-104.
29. Chawla L.S., Bellomo R., Biborac A., et al. Acute kidney disease and renal recovery: Consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. Nat Rev Nephrol. 2017;13(4):241-257. doi:10.1038/nrneph.2017.2
30. Forni L.G., Darmon M., Ostermann M., et al. Renal recovery after acute kidney injury. Intensive Care Med. 2017;43(6):855-866. doi:10.1007/s00134-017-4809-x
31. Göcçe I., Wiesner C., Schlitt H.J., Bergler T. Renal recovery. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2017;31(3):403-414. doi:10.1016/j.bpa.2017.08.006
32. Hayes W. Stop adding insult to injury—identifying and managing risk factors for the progression of acute kidney injury in children. Pediatr Nephrol. 2017;32(12):2235-2243. doi:10.1007/s00467-017-3598-3

30. Hoste E.A.J., Vandenberghe W. Epidemiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017;31(3):299-303. doi:10.1016/j.bpa.2017.11.001
31. Jiang E.X., Gogineni H.C., Mayerson J.L., Glassman A.H., Magnussen R.A., Scharschmidt T.J. Acute Kidney Disease After Total Hip and Knee Arthroplasty: Incidence and Associated Factors. *J Arthroplasty.* 2017;32(8):2381-2385. doi:10.1016/j.arth.2017.03.009
32. Kane-Gill S.L., Bauer S.R. AKD—the time between AKI and CKD: What is the role of the pharmacist? *Hosp Pharm.* 2017;52(10):663-665. doi:10.1177/0018578717733561
33. Calice-Silva V., Sacombo E., Raimann J.G., et al. Diagnostic performance of salivary urea nitrogen dipstick to detect and monitor acute kidney disease in patients with malaria. *Malar J.* 2018;17(1):477. doi:10.1186/s12936-018-2627-4
34. Evans R.D.R., Cooke W., Hemmila U., et al. A Salivary Urea Nitrogen Dipstick to Detect Obstetric-Related Acute Kidney Disease in Malawi. *Kidney Int Reports.* 2018;3(1):178-184. doi:10.1016/j.ekir.2017.10.002
35. Evans R.D.R., Docherty M., Seeley A., et al. Incidence, etiology, and outcomes of community-acquired acute kidney injury in pediatric admissions in Malawi. *Perit Dial Int.* 2018;38(6):405-412. doi:10.3747/pdi.2017.00253
36. Fernandez-Juarez G., Perez J.V., Caravaca-Fontán F., et al. Duration of Treatment with Corticosteroids and Recovery of Kidney Function in Acute Interstitial Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(12):1851-1858. doi:10.2215/cjn.01390118
37. Ghasemi F., Salehi M., Khoshnam Rad N., Khalili H. Tenofovir-Associated Acute Kidney Disease. *Am J Ther.* September 2018;1. doi:10.1097/mjt.0000000000000847
38. Ito J., Kita H., Fujisawa T. Significance of early detection of acute kidney function worsening among outpatients having CKD using automatic calculation system for the rate of eGFR decline. *Clin Exp Nephrol.* 2018;22(4):898-905. doi:10.1007/s10157-018-1541-y
39. Lin Y.F., Lin S.L., Huang T.M., et al. New-onset diabetes after acute kidney injury requiring dialysis. *Diabetes Care.* 2018;41(10):2105-2110. doi:10.2337/dc17-2409
40. McLroy D.R., Bellomo R., Billings F.T., et al. Systematic review and consensus definitions for the Standardised Endpoints in Perioperative Medicine (StEP) initiative: renal endpoints. *Br J Anaesth.* 2018;121(5):1013-1024. doi:10.1016/j.bja.2018.08.010
41. Mizuguchi K.A., Huang C.C., Shempp I., Wang J., Shekar P., Frendl G. Predicting kidney disease progression in patients with acute kidney injury after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;155(6):2455-2463.e5. doi:10.1016/j.jtcvs.2018.01.093
42. Moledina D.G., Luciano R.L., Kukova L., et al. Kidney biopsy-related complications in hospitalized patients with acute kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(11):1633-1640. doi:10.2215/CJN.04910418
43. Ostermann M., Chawla L.S., Forni L.G., et al. Drug management in acute kidney disease – Report of the Acute Disease Quality Initiative XVI meeting. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(2):396-403. doi:10.1111/bcp.13449
44. Palant C.E., Patel S.S., Chawla L.S. Acute Kidney Injury Recovery. *Contrib Nephrol.* 2018;193:35-44. doi:10.1159/000484961
45. Rangaswamy D., Sud K. Acute kidney injury and disease: Long-term consequences and management. *Nephrology.* 2018;23(11):969-980. doi:10.1111/nep.13408
46. Rimes-Stigare C., Ravn B., Awad A., et al. Creatinine- and Cystatin C-Based Incidence of Chronic Kidney Disease and Acute Kidney Disease in AKI Survivors. *Crit Care Res Pract.* 2018;2018:7698090. doi:10.1155/2018/7698090
47. Wu C.H., Chang H.M., Wang C.Y., et al. Long-Term Outcomes in Patients with Incident Chronic Obstructive Pulmonary Disease after Acute Kidney Injury: A Competing-Risk Analysis of a Nationwide Cohort. *J Clin Med.* 2018;7(9):237. doi:10.3390/jcm7090237
48. Wu K.T., Chen C.Y., Chen B., Wang J.W., Lin P.C., Yen S.H. The incidence and risk factors of acute kidney disease after total knee arthroplasty with early postoperative volume supplement. *Biomed Res Int.* 2018;2018:8718545. doi:10.1155/2018/8718545
49. Полушин Ю.С., Соколов А.В. Нарушение почечной функции у пациентов в критическом состоянии. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2018; 15 (5): 54-64. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-5-54-64
- Polushin Yu.S., Sokolov D.V. Kidney dysfunction in critically ill patients. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation.* 2018; 15 (5): 54-64. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-5-54-64
50. Семидоцкая Ж.А., Чернякова И.А., Авдеева Е.В. Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. 2018; 1: 72-77. doi:10.15407/internalmed2018.01.072
- Semydovska Z.D., Chernaykova I.A., Avdeyeva O.V. To the question about a new classification of the urinary system diseases. *Skhidnoevropeiskii zhurnal vnutrishn'oi ta simeinoi meditsini.* 2018; 1: 72-77. doi:10.15407/internalmed2018.01.072
51. Шаленкова М.А., Михайлова З.А., Клишкин П.Ф. NGAL – маркер субклинического острого повреждения почек у больных острым коронарным синдромом. *Нефрология.* 2018; 2: 43-49. doi:10.18565/nephrology.2018.2.43-49
- Shalenkova M.A., Mikhailova Z.D., Klimkin P.F. NGAL – marker of subclinical acute kidney injury in patients with acute coronary syndrome. *Nephrology.* 2018; 2: 43-49. doi:10.18565/nephrology.2018.2.43-49
52. James M.T., Levey A.S., Tonelli M., et al. Incidence and Prognosis of Acute Kidney Diseases and Disorders Using an Integrated Approach to Laboratory Measurements in a Universal Health Care System. *JAMA Netw open.* 2019;2(4):e191795. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.1795
53. Kofman N., Margolis G., Gal-Oz A., et al. Long-term renal outcomes and mortality following renal injury among myocardial infarction patients treated by primary percutaneous intervention. *Coron Artery Dis.* 2019;30(2):87-92. doi:10.1097/MCA.0000000000000678
54. Lim C.T.S., Nordin N.Z., Fadhlina N.Z., et al. Rapid decline of renal function in patients with type 2 diabetes with heavy proteinuria: A report of three cases. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):22. doi:10.1186/s12882-019-1203-7
55. Lin Y.F., Chen L., Lin S.L., et al. Potential target-organ protection of mineralocorticoid receptor antagonist in acute kidney disease. *J Hypertens.* 2019;37(1):125-134. doi:10.1097/HJH.0000000000001876
56. Macedo E., Mehta R.L. Does acute kidney disease follow-

ing primary percutaneous coronary intervention lead to chronic kidney disease development and progression? Coron Artery Dis. 2019;30(2):93-94. doi:10.1097/MCA.0000000000000713

57. *Mima A., Tansho K., Nagahara D., Tsubaki K.* Incidence of acute kidney disease after receiving hematopoietic stem cell transplantation: a single-center retrospective study. PeerJ. 2019;7:e6467. doi:10.7717/peerj.6467

58. *Moledina D.G., Wilson F.P., Pober J.S., et al.* Urine TNF- α and IL-9 for clinical diagnosis of acute interstitial nephritis. JCI Insight. 2019;4(10):e127456. doi:10.1172/jci.insight.127456

59. *Писарчук А.С.* Спектр нефропатий, ассоциированных с инфекционным эндокардитом: распространенность, предикторы, прогностическое значение, калькулятор риска. Дисс. на соискание уч. степени канд. мед. наук. 2018. М. 124 с.

Pisaryuk A.S. Spektr nefropatij, assotsirovannykh s infektsionnym endokarditom: rasprostranennost', prediktory, prognosticheskoe znachenie, kal'kulyator riska. Diss. na soiskanie uch. stepeni kand. med. nauk. 2018. M. 124 s.

Дата получения статьи: 15.10.2019

Дата принятия к печати: 30.01.2020

Submitted: 15.10.2019

Accepted: 30.01.2020

Маркеры системного воспаления как предикторы тяжести типичного гемолитико-уремического синдрома у детей

Т.Е. Панкратенко^{1,2}, О.В. Москалец³

¹ Центр гравитационной хирургии крови и гемодиализа

ГБУЗ «Детская городская клиническая больница Св. Владимира ДЗМ»,
107014, Российская Федерация, Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3

² Кафедра трансплантологии, нефрологии и искусственных органов ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»,
129110, Российская Федерация, Москва, ул. Щепкина, 61/2

³ Научно-исследовательская лаборатория ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»,
129110, Российская Федерация, Москва, ул. Щепкина, 61/2

Markers of systemic inflammation as predictors of the severity of typical hemolytic uremic syndrome in children

T.E. Pankratenko^{1,2}, O.V. Moskalets³

¹ Center of gravitational blood surgery and hemodialysis, St. Vladimir's Children's City Clinical Hospital,
1/3 Rubtsovsko-Dvortsovaya str., Moscow, 107014, Russian Federation

² Department of Transplantology, Nephrology and Artificial Organs, Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), 61/2 Shchepkina str., Moscow, 129110, Russian Federation

³ Research laboratory, Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI),
61/2 Shchepkina str., Moscow, 129110, Russian Federation

Ключевые слова: гемолитико-уремический синдром, дети, интерлейкин-6, интерлейкин-10, фактор некроза опухоли альфа

Резюме

Типичный гемолитико-уремический синдром (тГУС) – тяжелое заболевание из группы тромботических микроангиопатий, патогенез которого связан с повреждением эндотелия, обусловленным действием шига-токсина (Stx) и выбросом провоспалительных и просклеротических цитокинов активированными лейкоцитами и макрофагами. Маркеры системного воспаления, в частности, провоспалительные цитокины и их растворимые рецепторы, могут обладать прогностической ценностью при тГУС как предикторы тяжести заболевания.

Цель исследования: определение сывороточных концентраций ФНО α и рФНО α , ИЛ-6 и рИЛ-6, ИЛ-10 у детей в острой фазе тГУС, а также оценка их информативности как маркеров тяжести и длительности заболевания.

Материалы и методы: сывороточная концентрация вышеуказанных цитокинов и их рецепторов была исследована методом твердофазного иммуноферментного анализа у 30 пациентов в острой фазе тГУС на 2–4 сутки заболевания. Группу сравнения составил 21 ребенок в катамнезе тГУС.

Результаты: сывороточная концентрация ФНО α и рФНО α , ИЛ-6 и рИЛ-6, ИЛ-10 у детей в острой фазе тГУС была достоверно выше, чем в группе катамнеза. В подгруппе больных с тяжелым течением

Адрес для переписки: Панкратенко Татьяна Евгеньевна

e-mail: t.pankratenko@inbox.ru

Corresponding author: Tatiana Pankratenko

e-mail: t.pankratenko@inbox.ru

тГУС была достоверно выше сывороточная концентрация ИЛ-6, а также лейкоцитоз, сывороточная концентрация СРБ и ЛДГ, ниже уровень компонента комплемента С3. Выявлена статистически значимая связь с неблагоприятным течением тГУС лейкоцитоза более $13,5 \times 10^9/\text{л}$ (ОШ 13,75, 95% ДИ 1,45-130,25), уровня СРБ $>9 \text{ мг/л}$ (ОШ 7,80, 95% ДИ 1,48-41,22), снижения С3 $<90 \text{ мг/л}$ (ОШ 28,60, 95% ДИ 2,89-283,07), а также повышения уровня какого-либо из цитокинов ИЛ-6, ИЛ-10, рФНО (ОШ 7,86, 95% ДИ 1,41-47,04).

Заключение: выраженный лейкоцитоз и повышенный уровень СРБ, низкий уровень С3, а также повышение уровня ИЛ-6 и/или ИЛ-10 и/или рФНО α у пациентов с тГУС было статистически значимо связано с тяжелым течением заболевания, что позволяет рассматривать эти факторы в качестве предикторов тяжести тГУС.

Abstract

Typical hemolytic-uremic syndrome is a severe disease of thrombotic microangiopathies. Its pathogenesis is associated with Stx-induced damage to the endothelium and the release of pro-inflammatory and pro-sclerotic cytokines by activated leukocytes and macrophages. Markers of systemic inflammation, in particular, proinflammatory cytokines and their soluble receptors, may have prognostic value for tHUS as predictors of disease severity.

Objective: to determine serum concentrations of TNF α and rTN, IL-6 and rIL-6, IL-10 in children with the acute phase of tHUS and to evaluate their informativeness as predictors of the disease's severity and duration.

Materials and methods: The serum concentration of the above cytokines and their receptors was measured by ELISA in 30 patients in the acute phase of tHUS. The comparison group consisted of 21 children in the follow-up period of tHUS.

Results: serum concentration of TNF α and rTNF, IL-6 and rIL-6, IL-10 was significantly higher in children with acute-phase tHUS than in the follow-up group. In the subgroup of patients with severe tHUS, the serum concentration of IL-6 was significantly higher, as well as leukocytosis, the serum concentration of CRP and LDH, and the level of complement component C3 was lower. A statistically significant relationship with tHUS course was found for leukocytosis more than $13.5 \times 10^9/\text{L}$ (OR 13.75, 95% CI 1.45-130.25), CRP level $>9 \text{ mg/L}$ (OR 7.80, 95% CI 1.48-41.22), a decrease in C3 $<90 \text{ mg/L}$ (OR 28.60, 95% CI 2.89-283.07), as well as increase in the level of any of the cytokines IL-6, IL-10, rTNF (OR 7.86, 95% CI 1.41-47.04).

Conclusion: prominent leukocytosis and increased CRP level, low C3 level, as well as increased levels of IL-6 and/or IL-10 and / or rTNF in patients with tHUS were statistically significantly associated with the severe course of the disease, which allows us to consider these factors as predictors of the severity of tHUS.

Key words: hemolytic-uremic syndrome, children, interleukin-6, interleukin-10, tumor necrosis factor α

Введение

Типичный (диарея-ассоциированный) гемолитико-уремический синдром (тГУС) – заболевание из группы тромботических микроангиопатий (ТМА), причиной которого является инфекция, вызванная шига-токсин-продуцирующими микроорганизмами (Stx): энтерогеморрагической кишечной палочкой (enterohemorrhagic *Escherichia coli* – ЕНЕС), шигеллой Флекснера, реже – энтероагрегативной кишечной палочкой, кампилобактером. Заболевание поражает чаще всего детей от 6 мес до 5 лет, хотя возможно в любом возрасте. Оно проявляется развитием триады симптомов, а именно гемолитической анемии, тромбоцитопении и острого почечного повреждения после продромального периода острой кишечной инфекции, часто гемоколита. [1, 2]

ТГУС – тяжелое заболевание, протекающее с потребностью в заместительной почечной терапии (ЗПТ) более чем у 60% пациентов, с поражением ЦНС в 20-40% случаев. У ряда больных развивается тяжелая полиорганная недостаточность. Леталь-

ность при тГУС составляет 2,9-5%. [2, 3]. Остается серьезным долгосрочный прогноз: у 1% пациентов происходит необратимая потеря функции почек, у 25-30% через несколько месяцев или лет после перенесенного тГУС развивается протенинурия, артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек. Вероятность неблагоприятных последствий тГУС тем выше, чем дольше сохраняется анурия и потребность в диализе. До настоящего времени актуальна проблема прогнозирования течения тГУС и предотвращения осложнений и неблагоприятных исходов. [1, 2]

Патогенез тГУС связан с вызванным Stx повреждением эндотелия капилляров, прежде всего почечных. Проникая в клетку, Stx угнетает синтез белка на рибосомах, вызывая так называемый риботоксический стресс, а при массивном воздействии – гибель клетки. При этом эндотелий утрачивает антитромботический фенотип. Поврежденные эндотелиальные клетки активно экспрессируют протромботические и провоспалительные факторы, в частности, фактор Виллебранда (ФВ), провоцируют агрегацию тром-

боцитов. Образование микротромбов в капиллярах различных органов приводит к их ишемическому повреждению, прежде всего, к развитию острого почечного повреждения (ОПП), а также к потреблению тромбоцитов и неиммунному гемолизу, т.е. формируется «триада» ГУС. Повреждение эндотелия усугубляется активацией комплемента и выбросом провоспалительных и просклеротических цитокинов активированными лейкоцитами и макрофагами. [1, 2].

Ранее было показано, что высокий лейкоцитоз в дебюте тГУС является предиктором тяжести течения заболевания [3, 4], тогда как молекулы межклеточной адгезии, которые являются биомаркерами эндотелиальной дисфункции, в этом плане малоинформативны [5]. Можно предположить, что и другие маркеры системного воспаления, такие как фактор некроза опухоли-альфа (ФНО α), растворимый рецептор к ФНО α (рФНО α), интрелейкин-6 (ИЛ-6) и растворимый рецептор к ИЛ-6 (рИЛ-6), а также противовоспалительный цитокин интерлейкин-10 (ИЛ-10) могут обладать прогностической ценностью при тГУС в плане риска кортикального некроза, неврологического поражения, полиорганной недостаточности.

Целью данной работы было исследование сывороточных концентраций ФНО α и рФНО α , ИЛ-6 и рИЛ-6, ИЛ-10 у детей в острой фазе тГУС, а также оценка их информативности как маркеров тяжести заболевания.

Материалы и методы

В 2018 г. нами было обследовано 30 пациентов (17 мальчиков, 13 девочек) в острой фазе тГУС и 21 ребенок (12 мальчиков, 9 девочек) в катамнезе, находившиеся на лечении и наблюдавшиеся в Центре гравитационной хирургии крови и гемодиализа ГБУЗ ДГКБ св. Владимира ДЗМ в 2017-2018 гг.

Критериями включения детей основной группы были:

- наличие триады ГУС: 1) анемия <100 г/л при отрицательных антиэритроцитарных аутоантителах; 2) повышение сывороточного уровня ЛДГ выше двух норм; 3) тромбоцитопения $<150 \times 10^9$ /л;
- острое почечное повреждение (ОПП) – уровень креатинина выше нормы для данного возраста);
- продромальный период острой кишечной инфекции с гемоколитом и/или выделение из стула энтерогеморрагической *E.coli*.

В исследование не включались дети с другими причинами ОПП, такими, как гломерулярные заболевания почек, тубуло-интерстициальный нефрит, инфекции, осложненные тяжелой системной воспалительной реакцией и синдромом полиорганной недостаточности, а также дети, у которых был установлен диагноз атипичного ГУС.

В группу сравнения вошли дети, перенесшие тГУС, диагностированный на основании вышеуказанных симптомов, в сроки от 6 месяцев до 5 лет до настоящего обследования, не имевшие на момент обследования признаков интеркуррентной инфекции или какого-либо другого хронического заболевания. Дети из группы сравнения были достоверно старше: возраст пациентов в основной группе составил 37 ± 25 месяцев (медиана 28 мес), в группе сравнения – 63 ± 47 месяцев (медиана 44 мес), $p=0,02$.

Клинико-лабораторное обследование детей основной группы и группы сравнения включало физикальный осмотр, определение уровня артериального давления, ультразвуковое исследование почек с доплерографией, исследование лабораторных показателей, характеризующих активность ТМА и гемолиза (гемоглобин, тромбоциты, ЛДГ), выраженность воспаления (лейкоциты, С-реактивный белок, С3 компонент комплемента), состояние системы коагуляции (РФМК, Д-димер), степень почечного повреждения (мочевина, креатинин). За референсные значения показателей были приняты нормы лаборатории ДГКБ св. Владимира. Пробы сыворотки для исследования содержания ФНО α и рФНО α (60 кДа), ИЛ-6 и рИЛ-6, ИЛ-10 детям в острой фазе тГУС брали в первые сутки от поступления в отделение (на 2-4 сутки от появления симптомов тГУС), до трансфузии препаратов крови и проведения процедур заместительной почечной терапии, детям группы сравнения – при плановом катamnестическом обследовании. Пробы крови центрифугировали через 30 мин после забора, до проведения анализа сыворотку хранили в морозильнике при -28°C . Определение вышеуказанных цитокинов и их растворимых рецепторов проводили в научно-исследовательской лаборатории ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем фирмы eBioscience (Австрия). Учет результатов проводили на микропланшетном фотометре StatFax 2100 (Awareness Technology, США). Референсные значения содержания цитокинов в сыворотке крови указаны в соответствии с описаниями к тест-системам.

Критериями тяжелого течения тГУС в острой фазе были анурия длительностью 8 и более суток, тяжелое поражение ЦНС (генерализованные судороги, кома) с потребностью в ИВЛ, летальный исход. Течение заболевания с олигурией или с анурией до 7 суток без симптомов поражения ЦНС рассматривалось как умеренно тяжелое.

Продромальная диарея длительностью 2-6 дней присутствовала у всех пациентов основной группы. У 19 (63%) пациентов продромальная диарея имела характер гемоколита (стул небольшими порциями со слизью и примесью крови, до 12-15 раз в сутки), у 11 (37%) диарея протекала в виде энтероколита (разжиженный стул со слизью, до 8-10 раз в сутки).

Лихорадка выше $38,5^{\circ}\text{C}$ на высоте кишечного синдрома отмечалась у 9 (30%) детей, у остальных температура тела была субфебрильной. Этиология кишечной инфекции была установлена у 14 (47%) пациентов: у двоих – посевом из стула ЕНЕС (до поступления в отделение), у 12 – обнаружением в стуле ДНК ЕНЕС методом ПЦР.

ТГУС проявлялся ухудшением общего самочувствия, нарастающей вялостью, бледностью, пастозностью подкожной клетчатки или отеками, олигоанурией. Судороги оказались первым симптомом тГУС у двоих (7%) детей.

На момент обследования у 23 (76,7%) пациентов сохранялись проявления энтероколита и гемоколита в виде разжиженного стула со слизью и примесью крови 2-7 раз в сутки, 7 (23,3%) детей лихорадили выше $38,5^{\circ}\text{C}$ у 10 (33,3%) пациентов отмечался субфебрилитет, у остальных 13 (43,3%) температура была нормальной. Анурия развилась у 20 (66,7%) детей, олигурия – у 10 (33,3%). Неврологическая симптоматика отмечалась у 10 (33,3%) детей: у двоих – судорожный синдром, у остальных судороги сочетались с нарушением сознания различной выраженности (от сопора до глубокой комы).

По данным УЗИ, у всех пациентов в остром периоде тГУС выявлены изменения паренхимы почек и кровотока: повышение эхогенности коркового слоя почек при нормальной или пониженной эхогенности пирамидок, обеднение сосудистого рисунка, снижение скорости кровотока на магистральных сосудах почек, повышение индексов резистентности.

В заместительной почечной терапии (ЗПТ) нуждались 24 (80,0%) пациента. Показаниями к ЗПТ у 20 пациентов явилась анурия более суток, у 4 – олигурия в сочетании с отеками, приростом концентрации креатинина более 120 мкмоль/л в сутки. Стартовым методом ЗПТ у 7 детей явился перитонеальный диализ, у 17 – продленная вено-венозная гемодиализация. 5 детей с анурией более 7 суток были в дальнейшем переведены на перитонеальный диализ.

Все дети с тГУС в остром периоде получали антибактериальную терапию внутривенно антибиотиками группы цефалоспоринов III и IV поколения. По показаниям назначалась антигипертензивная терапия нифедипином (15 пациентов), противосудорожная терапия конвулексом (8 пациентов). Инфузии плазмы в дозе $15\text{--}20\text{ мл/кг}$ № 1-5 (медиана 2) проведены 15 (50%) пациентов. Стероидная, иная противовоспалительная или иммуносупрессивная терапия не проводилась.

Дети контрольной группы (катамнез тГУС) при физикальном осмотре были клинически здоровы, не получали медикаментозной терапии, не имели симптомов текущей интеркуррентной инфекции и ТМА. Следовая протеинурия (менее $0,1\text{ г/л}$ в общем анализе мочи) обнаружена у троих, протеинурия $0,3\text{ г/л}$ – у одного, у остальных белок в моче

не определялся. Показатели азотовыделительной функции почек у всех пациентов были в пределах нормы. Ультразвуковая картина почек соответствовала норме у 15 пациентов, минимальные изменения (незначительное повышение эхогенности паренхимы, обеднение кортикального кровотока) выявлены у 5, признаки нефросклероза (уменьшение размеров почек, гиперэхогенность паренхимы, обеднение и снижение скоростей кровотока на внутрипочечных артериях) – у двоих.

Статистический анализ данных проводили с помощью программы STATISTIKA 12,0 (Statsoft, США), а также с использованием статистических калькуляторов на сайте medstatistic.ru (<https://medstatistic.ru/index.php>) Поскольку распределение количественных данных для ряда показателей отличалось от нормального, в группах рассчитывалась медиана (М), нижний и верхний квартили (Q1 и Q3). Различия между группами оценивались по критерию Манна-Уитни для независимых переменных. Для выявления корреляции между показателями использовался коэффициент корреляции Спирмана (непараметрический). Связь исхода с факторами риска оценивали, рассчитывая отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ), а также по анализу таблиц сопряженности с определением точного критерия Фишера (с учетом малого числа наблюдений).

Различия между группами и коэффициенты корреляции считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

В таблице 1 представлены лабораторные данные пациентов основной и контрольной групп.

Уровни гемоглобина и тромбоцитов были ниже нормы, а уровень АДГ, креатинина, РФМК и Д-димера резко повышен у 100% детей в остром периоде тГУС. В контрольной группе эти показатели были незначительно повышены лишь в 20% случаев.

У 19 (63,3%) детей отмечался лейкоцитоз более $13,5 \times 10^9/\text{мкл}$, у 15 (50%) – повышение уровня СРБ выше 9 мг/л . У 16 (53,3%) больных основной группы уровень С3 компонента комплемента был ниже нормы, тогда как у всех детей контрольной группы он был в пределах референсных значений ($90\text{--}140\text{ мг/л}$).

Содержание цитокинов и их растворимых рецепторов у детей основной и контрольной групп представлены в таблице 2.

У детей группы сравнения уровень исследованных цитокинов не выходил за пределы референсных показателей, а рФНО α не определялся (0 пг/мл) у 47,6% детей контрольной группы. В острой фазе тГУС у детей отмечались как нормальные, так и повышенные значения. Уровень ФНО α и рецептора к ИЛ-6 был в пределах нормы (хотя и выше, чем у здоровых) у всех обследованных больных. Повы-

Таблица 1 | Table 1

Лабораторные показатели детей в острой фазе и в катамнезе тГУС, медиана (Q1-Q3)
Laboratory data in the acute phase and follow-up in children with tHUS, median (Q1-Q3)

	Острая фаза тГУС*, n=30	Катамнез тГУС, n=21
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	408,5 (209,0-577,0)	46,5 (37,7-56,5)
Гемоглобин, г/л	74,1 (66,0-82,0)	124 (116-132)
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	71,5 (54-92)	298 (266-3290)
Лактатдегидрогеназа, % от верхней границы нормы	1033 (842-1463)	104 (84,5-122)
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	14,7 (10,1-17,6)	6,0 (5,4-8,3)
С3 компонент комплемента, мг/л	87 (76-98)	116 (104-129)
С-реактивный белок, мг/л	9,4 (0,0-28,0)	0,0 (0,0-2,5)
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, мг%	7,5 (6,0-11,0)	4,0 (0,0-5,0)
Д-димер, нг/дл	2864 (1478-6150)	169 (151-216)

* различия по всем показателям достоверны, $p < 0,0001$. тГУС – типичный гемолитико-уремический синдром

Таблица 2 | Table 2

Сывороточная концентрация цитокинов и их растворимых рецепторов у детей в острой фазе и в катамнезе тГУС, медиана (Q1-Q3)
Serum concentration of cytokines and their soluble receptors in the acute phase and follow up in children with tHUS, median (Q1-Q3)

Показатель (нормальные значения)	Острая фаза тГУС, n=30	Ремиссия ГУС, n=21	p (критерий Манн-Уитни)
ФНО α , нг/мл (0-6)	3,4 (2,2-4,6)	1,9 (1,8-2,2)	0,003
рФНО (60 кД), нг/мл (1,47-4,16)	3,2 (1,4-4,2)	0,1 (0,0-0,4)	0,001
ИЛ-6, пг/мл (0-12,7)	17,1 (13,2-67,9)	2,8 (2,6-3,0)	0,000
рИЛ-6, пг/мл (65,9-202,7)	187,5 (150-225)	125 (100-150)	0,019
ИЛ-10, пг/мл (7,9-12,9)	8,7 (6,8-79,4)	6,1 (5,2-9,1)	0,018

тГУС – типичный гемолитико-уремический синдром, ФНО α – фактор некроза опухоли альфа, рФНО – рецептор фактора некроза опухоли, ИЛ-6 – интерлейкин 6, рИЛ-6 – рецептор интерлейкина 6, ИЛ-10 – интерлейкин 10

Таблица 3 | Table 3

Лабораторные показатели детей с умеренно тяжелым и тяжелым течением тГУС, медиана (Q1-Q3)
Laboratory data in children with moderately severe and severe course of tHUS, median (Q1-Q3)

Показатели	Умеренно тяжелое течение тГУС, n=18	Тяжелое течение тГУС, n=12	p (критерий Манн-Уитни)
Возраст, мес	28,5 (20-60)	27 (22-48)	0,882
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	358 (195-493)	413 (352-627)	0,325
Гемоглобин, г/л	69,7 (61,0-80,0)	78,0 (70,5-90,5)	0,097
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	76,5 (54,0-100,0)	70,5 (51,5-86,0)	0,320
Лактатдегидрогеназа, % от верхней границы нормы	941 (734-1245)	1241 (1028-1620)	0,030
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	11,4 (9,8-15,8)	18,3 (14,8-21,6)	0,008
С-реактивный белок, мг/л	5,1 (0,0-14,3)	30,3 (7,25-120,4)	0,017
С3 компонент комплемента	93,5 (88,0-102,0)	81,0 (72,0-85,0)	0,003
Растворимые фибрин-мономерные комплексы	8,0 (6,5-11,0)	7,0 (4,5-12,0)	0,451
Д-димер	2186 (965-5043)	4656 (1478-7660)	0,194

шение ИЛ-6 у 11 (36,7%), ИЛ-10 у 4 (13,3% детей), рФНО α выявлено у 4 (13,3%) пациентов. В целом, повышение хотя бы одного из исследованных показателей отмечалось у 17 (56,7%) пациентов.

В группе сравнения уровень исследованных цитокинов не выходил за пределы референсных значений, а рФНО α не определялся (0 пг/мл) у 47,6% детей контрольной группы.

У 12 (40%) детей в острой фазе тГУС заболевание имело тяжелое течение: у 9 отмечались неврологические симптомы (генерализованные судороги, нарушение сознания), трое детей с тяжелым поражением

ЦНС погибли на 3-5 сутки от дебюта; у всех выживших детей этой группы длительность анурии составила более 7 суток (от 8 до 21 суток, медиана 12), что сопряжено с высоким риском развития ХБП в исходе тГУС.

При сравнении исходных показателей детей с тяжелым и умеренно тяжелым течением тГУС оказалось, что у детей с тяжелым течением тГУС были выше показатели активности воспаления (лейкоцитоз и СРБ), уровень ЛДГ, ниже уровень компонента комплемента С3. Показатели активации коагуляции (РФМК, Д-димер) не различались в двух группах (табл. 3).

Таблица 4 | Table 4

Сывороточная концентрация цитокинов и их растворимых рецепторов у детей с умеренно тяжелым и тяжелым тГУС, медиана, (Q1-Q3)
Serum concentration of cytokines and their soluble receptors in children with severe and moderately severe tHUS, median (Q1-Q3)

Показатель (нормальные значения)	Умеренно тяжелое течение тГУС, n=18	Тяжелое течение тГУС, n=12	p (критерий Манн-Уитни)
ФНО α , нг/мл (0-6)	3,8 (3,4-4,6)	2,8 (2,0-4,5)	0,423
рФНО α , (60 кД) нг/мл (1,5-4,2)	3,2 (1,4-3,8)	3,4 (1,6-6,1)	0,481
ИЛ-6, пг/мл (0-12,7)	14,3 (3,2-25,5)	102,3 (18,2-185,0)	0,042
рИЛ-6, пг/мл (65,9-202,7)	187,5 (162,5-262,5)	187,5 (125,0-225,0)	0,754
ИЛ-10, пг/мл (7,9-12,9)	8,65 (6,8-25,1)	7,4 (6,8-121,8)	0,193

тГУС – типичный гемолитико-уремический синдром, ФНО α – фактор некроза опухоли альфа, рФНО – рецептор фактора некроза опухоли, ИЛ-6 – интерлейкин 6, рИЛ-6 – рецептор интерлейкина 6, ИЛ-10 – интерлейкин 10

Таблица 5 | Table 5

Факторы риска тяжелого течения тГУС у детей
Prevalence of risk factors in children with moderately severe and severe course of tHUS

	Умеренно тяжелое течение тГУС, n=18	Тяжелое течением тГУС, n=12	ОШ (95% ДИ)	Точный критерий Фишера	p
Лейкоцитоз >13,5*10 ⁹ /мкл	8	11	13,75 (1,45-130,25)	0,018	<0,05
С-реактивный белок >9 мг/л	5	9	7,80 (1,48-41,22)	0,024	<0,05
С3 компонент комплемента <90 мг/л	5	11	28,60 (2,89-283,07)	0,001	<0,05
Повышение уровня ИЛ-6 и/или ИЛ-10 и/или рФНО α	7	10	7,86 (1,41-47,04)	0,026	<0,05

тГУС – типичный гемолитико-уремический синдром, рФНО – рецептор фактора некроза опухоли, ИЛ-6 – интерлейкин 6, ИЛ-10 – интерлейкин 10

Содержание цитокинов в сыворотке крови у детей с тяжелым и умеренно тяжелым течением тГУС достоверно не различалось, кроме ИЛ-6, значимо повышенного в группе детей с тяжелым течением тГУС (табл. 4).

При расчете отношения шансов выявлена статистически значимая связь исхода (тяжелого течения тГУС) с такими факторами риска, как лейкоцитоз, повышенный сывороточный уровень СРБ, сниженный уровень С3, а также повышенное содержание какого-либо из цитокинов ИЛ-6, ИЛ-10, рФНО (табл. 5).

Выявлены достоверные ($p < 0,05$) положительные корреляции уровня ИЛ-6 и СРБ ($r = 0,76$), отрицательная корреляция ИЛ-6 и уровня С3 ($r = -0,68$). Уровень ИЛ-10 достоверно ($p < 0,05$) коррелировал с количеством лейкоцитов при поступлении ($r = 0,44$).

Длительность анурии положительно коррелировала с количеством лейкоцитов при поступлении ($r = 0,64$, $p < 0,05$), уровнем СРБ при поступлении ($r = 0,46$, $p < 0,05$), а также с уровнем ИЛ-10 ($r = 0,77$, $p < 0,05$).

Следует отметить, что максимальные уровни СРБ отмечены у трех умерших больных. У одного из умерших отмечен крайне высокий уровень ИЛ-6 (200 пг/мл).

Мы не выявили корреляций между уровнем ФНО α и рФНО, ИЛ-6 и рИЛ-6. Не выявлено также корреляций между ФНО α /рФНО, ИЛ-6/рИЛ-6 и количеством лейкоцитов, уровнем СРБ, длительностью анурии.

Таким образом, у детей в острой фазе тГУС в сравнении с группой катамнеза выявлен более вы-

сокий уровень ряда провоспалительных цитокинов и повышение уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-10. Длительность анурии коррелировала с лейкоцитозом, уровнем СРБ, а также с уровнем ИЛ-10. В подгруппе детей с тяжелым течением тГУС были достоверно выше лейкоцитоз, уровень СРБ, АДГ и ниже уровень С3. При расчете ОШ лейкоцитоз, повышение СРБ и снижение С3, наряду с повышением уровня цитокинов, оказались статистически значимо связанными с тяжелым течением тГУС.

Обсуждение

Мы выявили повышение содержания ряда цитокинов и их рецепторов в сыворотке крови детей в остром периоде тГУС, а также их связь, наряду с другими маркерами воспаления, с тяжестью течения заболевания. Необходимо отметить, что наше исследование имеет ряд ограничений. Число наблюдений было небольшим вследствие редкости заболевания. Дети поступали на 2-4-ые сутки от появления симптомов тГУС, следовательно, пробы крови набраны в разные сроки от начала заболевания, что, учитывая быструю динамику выработки и потребления цитокинов при острых состояниях, могло повлиять на содержание их в сыворотке крови. Исследование явилось одномоментным, т.е. мы не оценивали динамику уровня цитокинов у пациентов с тГУС в течение острого периода.

Тем не менее, в целом наши результаты подтверждают неблагоприятное влияние выраженного системного воспаления на течение тГУС. Цитокины, являющиеся медиаторами воспалительного ответа,

активно задействованы в патогенезе многих заболеваний [6, 7] и, вероятно, играют роль в патогенезе тГУС. Действительно, показано, что ФНО α и ИЛ-6 провоцируют выделение клетками эндотелия мультимеров фактора Виллебранда (ФВ), участвующих в агрегации тромбоцитов и в образовании капиллярных микротромбов. Кроме того, ИЛ-6 взаимодействует с мультимерами ФВ, снижая скорость их расщепления металлопротеазой ADAMTS 13 [8]. Известно также, что ФНО α способствует усилению экспрессии рецептора Stx – глоботриацерамида на клетках эндотелия капилляров почек и тубулярного эпителия, сердца, головного мозга, повышая их восприимчивость к Stx [8].

Продукция цитокинов запускается пига-токсином и другими факторами вирулентности ЕНЕС еще в продромальной фазе тГУС. В эксперименте *in vitro* Brandelli et al на линии макрофаго-подобных клеток ТНР-1 показали, что обработка их Stx1 и Stx2 приводила к усилению секреции ИЛ-1 β , ИЛ-8, ФНО α , а также некоторых хемокинов [9]. В аналогичном эксперименте моноциты здоровых доноров, инкубированные с Stx 1, выделяли ряд провоспалительных цитокинов и хемокинов, в том числе ФНО α и ИЛ-6 [10]. Ledesma et al показали, что воздействие флагеллина – белка адгезивных микроворсинок ЕНЕС – в культуре поляризованных клеток кишечника (Т84 и НТ-29) и некишечных эпителиальных клеток HeLa приводит к усилению ими синтеза ИЛ-8 и ФНО α (но не ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10) [11].

В нашем исследовании уровни цитокинов выше референсных были обнаружены не у всех пациентов с тГУС, что совпадает с результатами ранее проведенных исследований. Так, van der Kar N et al выявили выраженное повышение сывороточного уровня ИЛ-6 у 4-х из 13 пациентов с тГУС, причем у всех четырех течение заболевания было более тяжелым, с экстраренальными (неврологическими) проявлениями, тогда как уровень ФНО α не отличался от такового у здорового контроля, уровень рФНО α был умеренно повышен, но не отличался от такового у детей с тХПН [12]. Inward et al обнаружили повышенный уровень ФНО α , ИЛ-6, а также ИЛ-1 β и ИЛ-8 лишь у небольшой части детей с тГУС (а также у некоторых детей контрольной группы) [13]. Вероятно, это связано с ранним усилением секреции ФНО α после воздействия инфекционного агента, в то время как симптоматика тГУС развивается через несколько суток от начала ЕНЕС-инфекции, часто на фоне стихания или разрешения кишечного синдрома. Пик продукции ИЛ-6 на фоне инфекции достигается после пика ФНО α , чем можно объяснить более частое и выраженное повышение уровня ИЛ-6 в группе пациентов в острой фазе тГУС. Вероятно, у наших пациентов уровень ФНО α к моменту обследования уже снизился, а ИЛ-6, который начинает продуцироваться в более поздние сроки, в части случаев был повышен. В исследовании Shimizu M. et al со-

общается, что уровни ФНО α , рФНО α I и II типа, ИЛ-6 и ИЛ-8 в сыровотке крови больных ЕНЕС-индуцированным геморрагическим колитом быстро нарастают, а максимальные концентрации отмечаются за 1 день до постановки диагноза тГУС. [14]. Но в более поздней работе этой группы исследователей показано, что основными сывороточными биомаркерами развития тГУС являются нарастание концентраций рИЛ-6 и рФНО α II [15].

Известно, что определение содержания провоспалительных цитокинов, их растворимых рецепторов и их соотношения имеет прогностическое значение при ряде тяжелых заболеваний, в частности, при сепсисе [16]. В вышеупомянутых работах группы Shimizu M. et al. показано, что у больных с тяжелым течением тГУС содержание всех цитокинов (кроме ФНО α) и их растворимых рецепторов было достоверно выше, чем при более легком варианте. В то же время, у пациентов с острой энцефалопатией концентрация ФНО α была существенно выше [14, 15]. В нашем исследовании в подгруппе детей с тяжелым течением тГУС был достоверно повышен провоспалительный цитокин ИЛ-6, наряду с такими показателями активности воспаления, как лейкоцитоз и СРБ. ФНО α , рФНО α I, рИЛ-6, а также соотношения ФНО α /рФНО α и ИЛ-6/рИЛ-6 не явились значимыми предикторами тяжести течения тГУС.

В нашем исследовании повышение уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-10 оказалось неблагоприятным фактором: сывороточная концентрация ИЛ-10 прямо коррелировала с длительностью анурии у выживших больных. Ассоциация высокого уровня ИЛ-10 с тяжестью заболевания и неблагоприятными исходами показана при сепсисе и других заболеваниях с системным воспалительным ответом. В частности, в обзоре Chaundry et al приведены данные, что гиперпродукция, особенно персистирующая, ИЛ-10 при сепсисе является предиктором тяжелого течения и фатального исхода [17]. Неблагоприятное влияние высоких уровней ИЛ-10 на течение сепсиса может быть связано с его иммуносупрессивным действием: подавлением синтеза провоспалительных цитокинов и интерферона γ , необходимых для реализации противомикробного ответа. [18, 19]. Возможно также, что более высокий уровень ИЛ-10 соответствует более выраженному системному воспалению в продромальном периоде тГУС.

В работе Ng P C et al выявлено одновременное повышение про- и противовоспалительных цитокинов у недоношенных новорожденных с системной инфекцией, причем у погибших детей было значимо выше и нарастало в динамике соотношение ИЛ6/ИЛ10 [20]. Аналогичные данные получены Matsumoto et al, изучавших цитокиновый профиль у септических больных пожилого возраста. Наиболее выраженное повышение по сравнению с контролем отмечено для ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, MCP-1

и ИЛ-10, в то время как средний уровень ФНО α на протяжении заболевания практически не отличался от контрольной группы. При этом у пациентов в критическом состоянии уровни этих цитокинов были значимо выше, чем у больных с менее тяжелым течением заболевания. Таким образом, «цитокиновая сеть» в острой фазе сепсиса была сформирована одновременно про- и противовоспалительными цитокинами. [21]

Повышение значимое ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 (но не ФНО α) выявлено также у недоношенных новорожденных с некротизирующим энтероколитом [22].

Можно предположить, что при тГУС максимально активная секреция цитокинов происходит на высоте инфекционного процесса с поражением кишечника, в момент продромальной Stx-емии, т.е. в продромальном периоде тГУС. В последующем, при уже развившейся симптоматике ГУС (как у наших пациентов) токсинемия снижается, секреция цитокинов идет на спад и, поскольку время полужизни цитокинов *in vivo* короткое, уровень их в плазме крови снижается. ИЛ-10 может являться как маркером выраженного системного воспаления (поскольку секреция его запускается провоспалительными цитокинами), так и оказывать собственное неблагоприятное воздействие на патологический процесс при тГУС путем избыточной иммуносупрессии.

Повышенный уровень ИЛ-6, ИЛ-10, рФНО чаще встречался в подгруппе детей с тяжелым течением тГУС (ОШ 7,86, 95% ДИ 1,41-47,04), что совпало с большей распространенностью в этой группе лейкоцитоза, повышенного уровня СРБ и сниженного уровня СЗ (табл. 5). Можно сделать вывод, что повышение уровня ИЛ-6 и ИЛ-10 у детей с тГУС обладает прогностической ценностью наряду с другими вышеуказанными маркерами воспаления. Определение ФНО α и рФНО α у пациентов с уже возникшим тГУС вряд ли целесообразно.

Заключение

В сыворотке крови детей в острой фазе тГУС по сравнению с контрольной группой выявлено повышение уровня ряда цитокинов и их рецепторных антагонистов: ФНО α , рФНО α , ИЛ-6, рИЛ-6, ИЛ-10. Наибольшие различия отмечены в содержании ИЛ-6. Уровень ФНО α при наличии статистически достоверных различий не превышал нормальных значений. При сравнении больных с тяжелым и умеренно тяжелым течением заболевания наиболее значимые различия получены по уровню ИЛ-6. Уровень ИЛ-10 коррелировал с длительностью анурии. Повышенный лейкоцитоз, уровень СРБ, низкий уровень СЗ, а также повышение уровня ИЛ-6 и/или ИЛ-10 и/или рФНО α у пациентов с тГУС было статистически значимо связано с тяжелым те-

чением заболевания, что позволяет рассматривать эти факторы в качестве предикторов тяжести тГУС.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Authors declare no conflict of interest

Список литературы

1. Эмирова Х.М., Толстова Е.М., Каган М.Ю. и др. Гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с шига-токсин продуцирующей *Escherichia coli*. Нефрология; 2016; 20(2):18-32.
2. Emirova KhM, Tolstova YEM, Kagan MYU, i dr. Gemolitiko-uremicheskiy sindrom, assotsirovanny s shiga-toksin produtsiruyushchey *Escherichia coli*. Nephrologiya; 2016; 20(2):18-32.
3. Bnyand M, Mariani-Kurkjian P, Gouali M et al. Hemolytic uremic syndrome due to Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection. Médecine et maladies infectieuses. 2018; 48: 167-174
4. Ardissino G, Dacco V, Testa S et al. Hemoconcentration: a major risk factor for neurological involvement in hemolytic uremic syndrome. Pediatr Nephrol. 2015; 30(2): 345-52.
5. Ardissino G, Tel F, Possenti I, Testa S et al. Early volume expansion and outcomes of hemolytic uremic syndrome. Pediatrics. 2016; 137(1): e20152153
6. Панкратенко Т.Е., Москалец О.В., Абасеева Т.Ю. Клинико-диагностическое значение определения растворимых молекул адгезии sICAM и sVCAM у детей с типичным гемолитико-уремическим синдромом. Вопросы практической педиатрии; 2017; 12(4): 7-14.
7. Pankratenko T.Ye., Moskalets O.V., Abaseyeva T.YU. Kliniko-diagnosticheskoye znachenie opredeleniya rastvorimyykh molekul adgezii sICAM i sVCAM u detey s tipichnym gemolitiko-uremicheskim sindromom. Voprosy prakticheskoy pediatrii; 2017; 12(4): 7-14.
8. Палеев Ф.Н., Белокопытова И.С., Минченко Б.И., Москалец О.В. Роль цитокинов в патогенезе ишемической болезни сердца. Креативная кардиология. 2011; 1: 75-80.
9. Paleyev F.N., Belokopytova I.S., Minchenko B.I., Moskalets O.V. Rol' tsitokinov v patogeneze ishemicheskoy bolezni serdtsa / Kreativnaya kardiologiya. 2011; 1: 75-80.
10. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. – Монография. СПб.: Фолиант. 2018. 512 с.
11. Cimbirtsev A.S. Tsitokiny v patogeneze i lechenii zabol-evaniy cheloveka. – Monografiya– SPb: Foliant. 2018. 512 s
12. Moake J. Thrombotic Microangiopathies: Multimers, Metalloprotease, and Beyond. Clin Transl Sci. 2009 Oct; 2(5): 366-373.
13. Brandelli JR, Griener TP, Laing A et al. The effects of Shiga toxin 1, 2 and their subunits on cytokine and chemokine expression by human macrophage-like THP-1 cells toxins (Basel). 2015; 7(10): 4054-4066.
14. Brigotti M, Carnicelli D, Arfilli V et al. Human monocytes stimulated by Shiga toxin 1a via globotriaosylceramide release proinflammatory molecules associated with hemolytic uremic

syndrome. *Int J Med Microbiol.* 2018; 308(7):940-946.

11. *Ledesma MA, Ochoa SA, Cruz A et al.* The Hemorrhagic Coli Pilus (HCP) of *Escherichia coli* O157:H7 Is an Inducer of Proinflammatory Cytokine Secretion in Intestinal Epithelial Cells. 2010; *PLoS ONE*, DOI: 10.1371/journal.pone.0012127

12. *Van der Kar N, Sauerwein R, Demacker P et al.* Plasma cytokine levels in hemolytic uremic syndrome. *Nephron* 1995; 71: 309-313

13. *Inward C, Varagunam M, Adu D et al.* Cytokines in haemolytic uraemic syndrome associated with verocytotoxin-producing *Escherichia coli* infection. *Archives of Disease in Childhood* 1997; 77(2): 145-147

14. *Shimizu M, Kuroda M, Sakashita N et al.* Cytokine profiles of patients with enterohemorrhagic *Escherichia coli* O111-induced hemolytic-uremic syndrome. *Cytokine.* 2012; 60(3): 694-700.

15. *Shimizu M, Kuroda M, Inoue N et al.* Extensive serum biomarker analysis in patients with enterohemorrhagic *Escherichia coli* O111-induced hemolytic-uremic syndrome. *Cytokine.* 2014; 66(1): 1-6.

16. *Cavaillon JM, Adib-Conquy M, Fitting C et al.* Cytokine cascade in sepsis. *Scand J Infect Dis.* 2003; 35(9): 535-544. DOI: 10.1080/00365540310015935.

17. *Chaundry H, Zhou J, Zhong J et al.* Role of Cytokines as a Double-edged Sword in Sepsis. *In Vivo.* 2013; 27(6): 669-684

18. *Schulte W, Bernhagen J, Bucala R.* Cytokines in Sepsis: Potent Immunoregulators and Potential Therapeutic Targets—An Updated View. *Mediators of Inflammation* 2013; <http://dx.doi.org/10.1155/2013/165974>

19. *Castillo P, Kolls J K.* IL-10: A Paradigm for Counterregulatory Cytokines. *J Immunol* 2016; 197:1529-1530

20. *Ng PC, Li K, Wong RP et al.* Proinflammatory and anti-inflammatory cytokine responses in preterm infants with systemic infections. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003; 88(3): F209-13

21. *Matsumoto H, Ogura H, Shimizu K et al.* The clinical importance of a cytokine network in the acute phase of sepsis. *Scientific Reports* 2018; 8:13995 DOI:10.1038/s41598-018-32275-8 1

22. *Benkoe T, Baumann S, Weninger M et al.* Comprehensive evaluation of 11 cytokines in premature infants with surgical necrotizing enterocolitis. *PLoS One.* 2013; 8(3): e58720.

Дата получения статьи: 20.09.2019

Дата принятия к печати: 19.12.2019

Submitted: 20.09.2019

Accepted: 19.12.2019

DOI:

Сравнительная оценка эффективности микофенолата мофетила и циклоспорина А в качестве иммуносупрессивной терапии первой линии у детей со стероид-зависимым нефротическим синдромом

А.Г. Агаронян, Т.В. Вашурина, О.В. Комарова, Т.С. Вознесенская, О.А. Зробок, С.В. Дмитриенко, А.Б. Ряпосова, П.В. Ананьин, А.Н. Цыгин, А.П. Фисенко
ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (Москва, Российская Федерация)

Comparative assessment of the efficacy and safety of mycophenolate mofetil versus cyclosporine A in children with steroid dependent nephrotic syndrome

A.G. Agaronyan, T.V. Vashurina, O.V. Komarova, T.S. Voznesenskaya, O.A. Zrobok, S.V. Dmitrienko, A.B. Ryaposova, P.V. Ananin, A.N. Tsygin, A.P. Fisenko
National Medical Research Center of Children's health (Moscow, Russian Federation)

Ключевые слова: дети, стероид-зависимый нефротический синдром, циклоспорин А, микофенолата мофетил, преднизолон

Резюме

Обоснование: длительное применение глюкокортикостероидов при стероид-зависимом нефротическом синдроме (СЗНС) приводит к развитию серьезных побочных эффектов, в связи с чем пациентам с признаками стероидной токсичности должны быть назначены альтернативные препараты. Вместе с тем, в настоящее время отсутствует единый консенсус по выбору оптимальной терапии первой линии.

Цель исследования: провести сравнительную оценку эффективности и безопасности микофенолата мофетила (ММФ) и циклоспорина А (ЦсА) в качестве терапии первой линии у детей со СЗНС.

Методы: выполнен ретроспективный анализ результатов терапии пациентов циклоспорином А ($n=50$) и микофенолата мофетилем ($n=18$) пациентов с диагнозом СЗНС, наблюдавшихся в нефрологическом отделении за период с 2003 по 2018 гг. Проведена сравнительная оценка эффективности препаратов в отношении снижения кумулятивной стероидной нагрузки, поддержания максимальной длительности ремиссии, а также безопасности по наличию или отсутствию побочных явлений.

Результаты: на фоне терапии ЦсА максимальная длительность ремиссии вне стероидов составила 14 [6; 24] месяцев, стероидная нагрузка была снижена с 183,4 [122,9; 216,2] до 63,6 [35,5; 85] мг/кг/год, стойкая ремиссия в течение года наблюдалась у 60% детей, частота рецидивов/год была снижена с 2,2 [1,3; 3,6] до 0,7 [0,4; 1,6]. На фоне приема ММФ у 88,8% детей за весь период наблюдения отсутствовали рецидивы, максимальная длительность ремиссии вне стероидов составила $19,69 \pm 10$ месяцев, стероидная нагрузка снизилась со 191,3 [122,4; 241,5] до 46,7 [25,8; 63,6] мг/кг/год.

ММФ продемонстрировал схожую эффективность, при этом нежелательных явлений зафиксировано не было, в то время как у 12% детей на фоне приема ЦсА были выявлены тубуло-интерстициальные изменения на повторной нефробиопсии, еще у 12% терапия была прекращена вследствие гиперазотемии.

Адрес для переписки: Агаронян Асмик Гамлетовна
e-mail: hagaronyan@gmail.com

Corresponding author: Asmik G. Agaronyan
e-mail: hagaronyan@gmail.com

Заключение: эффективность ММФ в качестве стероид-сберегающего агента сопоставима с ЦсА, однако потенциальная нефротоксичность последнего позволяет рекомендовать ММФ в качестве альтернативы ЦсА в терапии первой линии у больных со стероид-зависимым нефротическим синдромом.

Abstract

Long-term therapy with corticosteroids of patients with steroid-dependent nephrotic syndrome (SDNS) causes significant side effects. For this reason, patients with signs of steroid toxicity need to alternative immunosuppressive therapy. Currently, there is no consensus about the most appropriate first-line steroid-sparing agent in children with steroid-dependent nephrotic syndrome.

This study aimed to investigate the efficacy and safety of mycophenolate mofetil (MMF) compared with cyclosporine A (CsA) in children with SDNS.

Methods. We conducted a retrospective analysis of treatment outcomes of patients with steroid-dependent nephrotic syndrome who were treated with CsA and MMF at the nephrology department between 2003 and 2018. The efficacy of reducing the cumulative steroid dosages and time without steroids have been accessed.

Results. During the CsA therapy, the maximal duration of remission without steroids was 14 [6; 24] months, the cumulative steroid dosage was reduced from 183.4 [122.9; 216.2] to 63.6 [35.5; 85] mg/kg/year, persistent remission during the year was in 60% of children, mean relapse rates decreased from 2.2 [1.3; 3.6] to 0.7 [0.4; 1.6]. 88.8% of children treated with MMF had no relapses during the time of observation, the maximal duration of remission after corticosteroids withdrawal was 19.69 ± 10 month, steroid dosage decreased from 191.3 [122.4; 241.5] to 46.7 [25.8; 63.6] mg/kg/year.

MMF demonstrated similar efficacy, with no adverse effects, while 12% of children receiving CSA were revealed tubulointerstitial changes on repeated nephrobiopsy, in another 12% therapy was discontinued due to hyperazotemia.

Conclusion. The effectiveness of MMF as a steroid-sparing agent is comparable to CSA, but a potential nephrotoxicity of CsA allows to recommend mycophenolate mofetil as an alternative to cyclosporine A for the first-line therapy of patients with steroid-dependent nephrotic syndrome.

Key words: children, steroid-dependent nephrotic syndrome, cyclosporin A, mycophenolate mofetil, prednisone

Введение

Идиопатический нефротический синдром (ИНС) является одной из наиболее распространенных гломерулопатий у детей, при этом чаще всего морфологические изменения соответствуют болезни минимальных изменений (БМИ) [1, 2]. По данным эпидемиологических исследований, ежегодная заболеваемость ИНС в детской популяции в мире составляет 4,7 (1,15-16,9) на 100 000 детского населения [3]. Более 90% детей с БМИ чувствительны к начальной стероидной терапии [4]. Однако 80% имеют в последующем рецидивы. При этом в 50% случаев нефротический синдром приобретает часторецидивирующий характер, а в 30% случаев развивается стероидная зависимость [4]. Длительный прием глюкокортикостероидов (ГКС) сопряжен с риском развития серьезных побочных эффектов, таких как задержка роста, артериальная гипертензия, эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, катаракта, инфекционные осложнения и т.д. [5, 6]. Это в свою очередь является основанием для назначения альтернативной стероид-сберегающей иммуносупрессивной терапии [7].

В настоящее время отсутствует единый консенсус по выбору оптимальной терапии первой линии у детей со СЗНС. Алкилирующие агенты обладают

цитотоксическим действием на гемопоэз. Их иммуносупрессивное действие проявляется в подавлении пролиферации преимущественно В-лимфоцитов, что нередко приводит к тяжелым бактериальным инфекциям [8]. Долгие годы ЦсА является препаратом выбора в лечении стероид-зависимого нефротического синдрома у детей, однако потенциальная нефротоксичность, риск развития тубулоинтерстициального фиброза, гиалиноза артериол, косметические побочные эффекты ограничивают продолжительность его применение на период более 2 лет [9]. В случае необходимости пролонгации терапии, требуется проведение повторной нефробиопсии [10].

Актуальным остается поиск иных иммуносупрессивных агентов для длительной безопасной терапии детей со стероид-зависимым нефротическим синдромом. С 2000 г. проводятся исследования, направленные на оценку эффективности и безопасности ММФ в качестве терапии первой линии.

Материалы и методы

Ретроспективно проанализированы истории болезни 115 пациентов с диагнозом идиопатического стероид-зависимого нефротического синдрома в возрасте от 1 г до 17 лет 11 месяцев, наблюдав-

Таблица 1 | Table 1

Клиническая характеристика пациентов в обеих группах до начала терапии 1 линии
Patient characteristics at the beginning of first-line therapy

Параметры	ЦсА (N=50)	ММФ (N=18)
Мальчики	40	12
Девочки	10	6
Возраст дебюта ИНС	2,59 [1,9; 4,4] г	3,37 [2,5; 4,3] г
АГ в дебюте (N)	4	0
Гематурия в дебюте (N)	3	0
Поддерживающая ремиссию доза ГКС	0,2 [0,07; 0,6] мг/кг/сут	0,3 [0,09; 0,5] мг/кг/сут
Кумулятивная стероидная нагрузка за 1 год до начала терапии 1 линии (мг/год)	3487,5 [2759,3; 4388,7]	4432,5 [3225; 6697,5]
Кумулятивная стероидная нагрузка за 1 год до начала терапии 1 линии (мг/кг/год)	183,4 [122,9; 216,2]	191,3 [122,4; 241,5]
Частота рецидивов/год до терапии 1 линии	2,1 [1,28; 3,7]	1,9 [1,4; 2,5]

пшихся в нефрологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с 2003-2018 гг.

В исследование были включены пациенты, получавшие ЦсА в дозе 2,3-4,5 мг/кг/сут и ММФ в дозе 980-1250 мг/м²/сут в качестве альтернативной терапии первой линии. Показанием к назначению ЦсА или ММФ у детей со стероид-зависимым течением ИНС являлось наличие признаков стероидной токсичности.

Пациенты с предшествующей иммуносупрессивной терапией (циклофосфамид, хлорамбуцил) за один год до назначения ЦсА и ММФ были исключены из исследования ($n=47$). Таким образом, из 115 пациентов лишь 68 соответствовали всем критериям включения. Основную группу составили 50 пациентов, получавшие ЦсА, группу сравнения – 18 больных, принимавшие ММФ. Длительность терапии ЦсА составила 3 [2; 3,8] года, ММФ – 1,95 [1; 2,5] года. Диагностическая нефробиопсия была проведена 48 пациентам в основной группе, 17 – в группе сравнения. Морфологическое исследование почечной ткани выполнялось на базе городской клинической больницы № 52 (д.м.н. Столяревич Е.С.).

Длительность наблюдения в условиях приема ЦсА составила 3,2 [2,4; 4,5] года, ММФ – 1,95 [1; 2,5] года.

Подробная клиническая характеристика пациентов до начала альтернативной терапии 1 линии представлена в таблице 1.

Данные были обработаны при помощи статистической программы SPSS 22. При статистической обработке переменные, имеющие нормальное распределение по Колмогорову-Смирнову, описывались как среднее $\pm$ среднее квадратичное отклонение. Для переменных с распределением, отличным от нормального, вычислялись медиана и интерквартильный размах (25 и 75 перцентили), результаты считались статистически достоверными при $p < 0,05$. При оценке различий средних для признаков, распределение которых отличалось от нормальных, использовались непараметрические критерии Уилкоксона.

Результаты

Медиана возраста дебюта нефротического синдрома у пациентов в основной группе составила 2,59 [1,9; 4,4] года, в контрольной группе 3,37 [2,5; 4,3] года; продолжительность приема ГКС до начала альтернативной терапии первой линии в основной группе – 1,59 [0,9; 2,8] лет и 2,1 [1; 3,7] в группе сравнения.

Альтернативная терапия была начата после установления морфологической основы болезни. В первой группе ($n=50$) у 43 пациентов (86%) морфологический диагноз соответствовал болезни минимальных изменений (БМИ), у 3 (6%) – фокально сегментарному гломерулосклерозу (ФСГС), у 2 (4%) – мезангиопролиферативному гломерулонефриту (МЗПГН), 2 пациентам биопсия (4%) не проводилась по техническим причинам. В группе сравнения ($n=18$) у 14 детей (78%) определялась БМИ, у 2 (11%) – ФСГС, у 1 (5,5%) – МЗПГН, у одного ребенка биоптат оказался неинформативен.

У 4 детей ($n=68$; 5,9%) в дебюте нефротического синдрома была отмечена артериальная гипертензия, еще у 3 (4,4%) – микрогематурия. До начала альтернативной иммуносупрессивной терапии рецидивы нефротического синдрома в основной группе, получавшей ЦсА, развивались в условиях приема ГКС 5 [2,37; 10] мг/сут или 0,2 [0,07; 0,6] мг/кг/сут при частоте рецидивов – 2,1 [1,28; 3,7] эпизода/год. В группе ММФ рецидивы возникали на фоне приема 6 [2; 10,6] мг/сут преднизолона или 0,3 [0,09; 0,5] мг/кг/сут при частоте рецидивов – 1,9 [1,4; 2,5] эпизода/год. Терапия ЦсА проводилась в дозе 2,3-4,5 мг/кг/сут под контролем концентрации сывороточного креатинина и концентрации препарата в крови, ММФ – 980-1250 мг/м²/сут – показателей гемограммы.

Терапия ЦсА у 2 детей через 3 и 4 месяца от начала была прекращена ввиду стойкой гиперазотемии. Среди остальных 48 детей ГКС были отменены у 40 пациентов, 8 продолжили прием гормонов. При этом у 3 стероидную нагрузку удалось снизить в 2 раза и более (с 5460 мг/год, 175,3 мг/кг/год

Таблица 2 | Table 2

Глюкокортикостероидная нагрузка до начала и на фоне приема ЦсА и ММФ
 Cumulative dose of steroids before and after initiation of cyclosporine and mycophenolate mofetil therapy

Параметры	До начала терапии ЦсА	В течение приема первого года ЦсА	<i>p</i>	До начала терапии ММФ	В течение приема первого года ММФ	<i>p</i>
Глюкокортикостероидная нагрузка (мг/год)	3487,5 [2759,3;4388,7]	1190 [843,7;2313,7]	0,001	4432,5 [3225; 6697,5]	1105,5 [346,3; 1416,2]	0,001
Глюкокортикостероидная нагрузка (мг/кг/год)	183,4 [122,9; 216,2]	63,6 [35,5; 85]	0,001	191,3 [122,4; 241,5]	46,7 [25,8; 63,6]	0,001

до 2720 мг/год, 89,6 мг/кг/год; с 2850 мг/год, 178 мг/кг/год до 900 мг/год, 60 мг/кг/год; с 5760 мг/год, 289 мг/кг/год до 822 мг/год, 41,5 мг/кг/год), у 5 значимого эффекта достигнуто не было (у 3 детей значимого снижения стероидной нагрузки не наблюдалось, у 2 потребность в приеме преднизолона возросла).

На фоне приема ММФ отменить преднизолон удалось 16 пациентам (88,8%) в среднем через $3,75 \pm 1,6$ месяцев от начала терапии. У 1 отмечался положительный эффект в виде снижения стероидной зависимости с 0,4 до 0,2 мг/кг/сутки и частоты рецидивов/год с 4,4 до 2 эпизодов в год, еще у 1 наблюдалась неэффективность терапии в виде повышения потребности в преднизолоне с 0,1 до 0,6 мг/кг/сутки и возрастании частоты рецидивов в год с 1,6 до 2,9 эпизодов в год.

Среди пациентов в основной группе, преодолевших стероидную зависимость, у 3 первый рецидив возник через 2, 7 и 9 месяцев от начала терапии ЦсА и продолжающегося приема преднизолона в низкой дозе. У остальных 37 пациентов преднизолон был отменен в среднем от 3 до 6,5 месяцев с медианой 4 месяца, при этом максимальная длительность ремиссии до первого рецидива составила 19 [11; 27,5] месяцев, вне ГКС – 14 [6; 24] месяцев.

Суммарную частоту рецидивов у пациентов, отменивших ГКС ($n=40$), удалось снизить с 2,2 [1,3; 3,6] до 0,7 [0,4; 1,6] эпизода в год ($p<0,001$) при длительности терапии 3 [2; 3,8] года. К первому году показатель снизился до 0 [0; 1], с постепенным нарастанием ко второму году до 0,5 [0; 1] и к третьему до 0,8 [0,3; 1] эпизода в год. В условиях приема ММФ суммарная частота рецидивов снизилась с $1,9 \pm 1$ до 0 при длительности терапии $1,9 \pm 0,86$ лет.

Максимальная длительность ремиссии в условиях альтернативной терапии ЦсА составила в среднем $24,5 \pm 13,6$ месяцев, ММФ – $23,75 \pm 10,3$ месяцев; вне глюкокортикостероидной терапии – $19,68 \pm 13,5$ месяцев в группе ЦсА и $19,69 \pm 10$ месяцев в группе ММФ.

В течение первого года терапии ЦсА у детей, отменивших преднизолон ($n=40$), суммарную кумулятивную нагрузку удалось снизить с 3487,5 [2759,3;4388,7] мг/год, 183,4 [122,9; 216,2] мг/кг/год до 1190 [843,7; 2313,7] мг/год, 63,6 [35,5; 85] мг/кг/год, а у пациентов, принимавших ММФ – с 4432,5 [3225; 6697,5] мг/год, 191,3 [122,4; 241,5] мг/кг/год до 1105,5 [346,3; 1416,2] мг/год, 46,7 [25,8; 69] мг/кг/год (таблица 2).

В основной группе у 15 пациентов с наиболее полными клиническими данными, проводилась оценка возможных причин развития рецидивов нефротического синдрома. Анализ данных показал, что у 8 пациентов рецидивы отмечались при снижении дозы ЦсА до субтерапевтической через 2,9-4,5 лет от начала приема препарата, у 6 – на фоне приема терапевтической дозы ЦсА, но низких концентраций препарата в крови. У одного ребенка рецидивы не были ассоциированы ни с низкой концентрацией препарата в крови, ни со снижением дозы.

На фоне приема ЦсА транзиторная гиперазотемия была зафиксирована у 11 детей из 50 (22%), вместе с тем у 5 (10%) отмечалась нормализация концентрации креатинина после снижения дозы ЦсА, у 6 терапия (12%) была прекращена. При этом у 2 пациентов развилось острое почечное повреждение (у 1 через 4 месяца от начала терапии, у 2 – через 3 месяца), потребовавшее прекращения приема ингибиторов кальцинейрина. У 4 пациентов стойкая гиперазотемия была зафиксирована в среднем к третьему году терапии, что привело к отмене ЦсА. Отмечено было 4 новых случая развития артериальной гипертензии. Для исключения нефротоксичности повторная нефробиопсия была проведена 7 детям, при этом у 6 определялись тубуло-интерстициальные изменения.

В условиях приема ММФ за период наблюдения нежелательных явлений не зафиксировано.

Обсуждение

В нашем исследовании ММФ как препарат первой линии в лечении детей со СЗНС продемонстрировал схожую с ЦсА эффективность. В условиях приема ЦсА, ГКС были отменены у 40 пациентов, у 3 отмечалось снижение стероидной нагрузки и лишь у 5 значимого эффекта достигнуто не было. В то же время, среди 18 пациентов, принимавших ММФ, ГКС были отменены у 16. Результаты согласуются с опубликованными ранее данными. Так, в работе Banerjee и соавт. показано, что в течение первого года терапии ММФ стероиды были отменены у 20 пациентов (43,5%), у 12 (26%) – более чем в три раза была уменьшена стероидная нагрузка. Вместе с тем, у 14 (30,4%) поддерживающая ремиссию доза преднизолона не изменилась [11].

Нами установлено значимое снижение частоты рецидивов/год в обеих группах пациентов. Аналогичные данные были продемонстрированы зарубежными авторами. Индийскими коллегами было показано снижение частоты рецидивов в условиях терапии ММФ более чем в 2 раза (с $3,43 \pm 1,26$ до $1,62 \pm 1,14$ эпизодов в год) [12]. А согласно данным, опубликованным в 2015 г коллективом корейских ученых во главе с Taek Jin Lim, количество рецидивов/год на фоне терапии ЦсА удалось уменьшить с 2,8 до 0,5, а ММФ – с 3 до 0,24 эпизода. А наблюдение в течение года выявило отсутствие рецидивов у 63,6% пациентов, принимающих ММФ и у 58,3% детей на терапии ЦсА [13]. В другом исследовании, проведенном Hettiarachchi и соавт., установлено снижение частоты рецидивов/год с 3,54 до 1,8 через 12 месяцев после начала терапии ММФ [14].

Наши данные об изменении кумулятивной стероидной нагрузки сопоставимы с результатами проанализированных зарубежных работ. Так, кумулятивная стероидная нагрузка у пациентов в условиях приема ЦсА в течение первого года терапии были снижена в 3 раза, ММФ – в 4 раза. Французские коллеги установили снижение стероидной нагрузки в условиях приема ММФ у 60% пациентов практически в два раза ($521 \text{ мг/м}^2/\text{месяц}$ до терапии ММФ, $313 \text{ мг/м}^2/\text{месяц}$) [15]. Схожие результаты получены нефрологами под руководством Кароор, показавших уменьшение стероидной нагрузки вдвое, с 100,4 (49,7) до 54,2 (25,28) мг/мг/6 месяцев [16].

Нежелательных явлений за весь период наблюдения за нашими пациентами, принимавшими ММФ, зарегистрировано не было. Согласно данным литературы, осложнения на фоне приема ММФ развиваются редко, описаны желудочно-кишечные расстройства, респираторные вирусные инфекции и инфекции, вызванные *varicella zoster*, *herpes simplex*, гематологические изменения (анемия, лейкопения), кожные проявления в виде экземы [14, 17].

Анализ побочных эффектов в группе пациентов, принимавших ЦсА, выявил развитие стойкой гиперазотемии у 12% пациентов, что потребовало отмены терапии. У 6 детей определялись признаки нефротоксичности при повторной нефробиопсии. Отмечено было 4 новых случая развития артериальной гипертензии. Одновременно с началом использования ЦсА еще в 1984 году были опубликованы данные о необратимом повреждении почек на фоне терапии, впоследствии названное «Хронической ЦсА-нефротоксичностью» [19]. Впоследствии было проведено ряд исследований, подчеркивающих высокий риск реализации нефротоксического действия препарата [9, 20].

У 8 пациентов, получавших ЦсА, нам удалось проследить связь между возобновлением рецидивов нефротического синдрома и снижением дозы ЦсА. При этом рецидивирование болезни прекращалось после повышения дозы ЦсА до терапевтической,

что можно трактовать как циклоспориновую зависимость. Высокий процент развития ЦсА-зависимости указан в работе Iyengar и соавторов, у 22 пациентов (73,3%) отмечались рецидивы при попытке снижения дозы ЦсА [21].

Заключение

Таким образом, эффективность ММФ в качестве альтернативной иммуносупрессии в лечении СЗНС сопоставима с ЦсА. Однако потенциальная нефротоксичность последнего и развитие циклоспориновой зависимости ограничивают его применение продолжительностью более 2-3 лет и позволяют рекомендовать ММФ в качестве альтернативы ЦсА для успешного лечения детей со СЗНС.

Авторы не имеют конфликта интересов

The authors declare no conflict of interest

ORCID

А.Г. Агаронян <https://orcid.org/0000-0002-6548-5737>
А.Н. Цыгин <https://orcid.org/0000-0001-6301-9313>
Т.В. Вапурина <https://orcid.org/0000-0002-3308-3039>
О.А. Зробок <https://orcid.org/0000-0001-5-1-0956>
П.В. Ананьин <https://orcid.org/0000-0003-3131-331X>
О.В. Комарова <https://orcid.org/0000-0001-7609-0936>
С.В. Дмитриенко <https://orcid.org/0000-0001-6298-4752>
А.Б. Ряпосова <https://orcid.org/0000-0002-8849-5022>

Список литературы

1. International Study of Kidney Disease in Children. Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children, Kidney Int, 1978, vol. 13 (p. 159-165)
2. McGrogan A., Franssen C., Vries C. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. Nephrol Dial Transplant. 2011 Feb;26(2):414-30. doi: 10.1093/ndt/gfq665.
3. Chanchlani R., Parekh R. Ethnic Differences in Childhood Nephrotic Syndrome. Front Pediatr. 2016. DOI: 10.3389/fped.2016.00039
4. Pravitsitthikul N., Willis N., Hodson E. et al. Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Oct 29;(10):CD002290. DOI: 10.1002/14651858.CD002290.pub4.
5. Vijay A., Kusum D., Laxmikant M. et al. Study on Steroid Induced Ocular Findings in Children with Nephrotic Syndrome. J Clin Diagn Res. 2017 Mar; 11(3): SC05–SC06. Published online 2017 Mar 1. doi: 10.7860/JCDR/2017/24694.9334
6. Park S., Shin J. Complications of nephrotic syndrome. Korean J Pediatr. 2011 Aug; 54(8): 322-328. doi: 10.3345/kjp.2011.54.8.322

7. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis, 2012
8. Latta K, von Schnakenburg C, Ehrlich J. A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* (2001) 16: 271. doi.org/10.1007/s004670000523
9. Iijima K, Hamahira K, Tanaka R *et al.* Risk factors for cyclosporine-induced tubulointerstitial lesions in children with minimal change nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2002 May; 61(5):1801-5. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2002.00303.x
10. Yoshiyuki K, Yoshimitsu G, Katsuaki K *et al.* Effectiveness and nephrotoxicity of a 2-year medium dose of cyclosporine in pediatric patients with steroid-dependent nephrotic syndrome: determination of the need for follow-up kidney biopsy. *Clinical and Experimental Nephrology*. April 2018, Volume 22, Issue 2, pp 413-419. DOI: 10.1007/s10157-017-1444-3
11. Banerjee S., Pahari A., Sengupta J., Patnaik S. Outcome of severe steroid-dependent nephrotic syndrome treated with mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol* 2013;28:93-7. DOI: 10.1007/s00467-012-2278-6.
12. Nandi M., Mandal S., Samanta M., Majhi A. *et al.* Efficacy of Mycophenolate Mofetil as a Remission Maintaining Agent in Idiopathic Childhood Nephrotic Syndrome. *Indian J Nephrol.* 2019 Jan-Feb;29(1):34-41. doi:10.4103/ijn.IJN_330_17.
13. Lim T., Kim S.H, Kim S.Y. Efficacy and Safety of Mycophenolate Mofetil in Children with Steroid Dependent Nephrotic Syndrome. *M.D.* 2015 DOI: DOI: 10.3339/chikd.2015.19.2.105
14. Hettiarachchi, Raja M., Karunadasa U. *et al.* Efficacy and side effects of mycophenolate mofetil therapy in children with steroid dependent nephrotic syndrome in a tertiary paediatric nephrology centre in Sri Lanka. *Sri Lanka Journal of Child Health*, 2018; 48(1): 53-58. DOI:10.4038/slch.v48i1.8652
15. Dehoux L, Hogan J, Dossier C *et al.* Mycophenolate mofetil in steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2016 Nov;31(11):2095-101. DOI: 10.1007/s00467-016-3400-y.
16. Kapoor, K., Saba, A., Kaur, M., Dubey, N. K., & Upadhyay, A. D. (2017). Mycophenolate sodium for children with frequently relapsing or steroid dependent nephrotic syndrome. *Indian Pediatrics*, 54(10), 885-886. doi:10.1007/s13312-017-1156-5
17. Ronald J., Fitzgibbons L., Bruick J. *Et al.* Mycophenolate Mofetil in Children with Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome: A Report from the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *CJASN* November 2006, 1 (6) 1173-1178; DOI:https://doi.org/10.2215/CJN.00550206
18. Sinha, A., Puraswani, M., Kalainani, M *et al.* Efficacy and safety of mycophenolate mofetil versus levamisole in frequently relapsing nephrotic syndrome: an open-label randomized controlled trial. *Kidney International.* doi:10.1016/j.kint.2018.08.039
19. Myers B, Ross J, Newton L *et al.* Cyclosporine-associated chronic nephropathy. *N Engl J Med* 311:699-705, 1984
20. Fujinaga S., Kaneko K., Muto T. *et al.* Independent risk factors for chronic cyclosporine-induced nephropathy in children with nephrotic syndrome. *Arch Dis Child.* 2006 Aug;91(8):666-70. Epub 2006 May 2. DOI: 10.1136/adc.2005.080960
21. Iyengar A, Karthik S, Kumar A *et al.* Cyclosporine in steroid dependent and resistant childhood nephrotic syndrome. *Indian Pediatr.* 2006 Jan;43(1):14-9. PMID:16465001

Дата получения статьи: 05.11.2019

Дата принятия к печати: 20.01.2020

Submitted: 05.11.2019

Accepted: 20.01.2020

DOI:

Предикторы результатов эндоваскулярной коррекции стеноза почечной артерии

Д.Ю. Попов¹, И.Ф. Юманова², А.Г. Столяр³

¹ Кафедра высшего сестринского образования и социальной работы
ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
620028, Россия, Екатеринбург, Репина ул., д. 3

² Кафедра вычислительной математики и компьютерных наук
ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»,
620002, Россия, Екатеринбург, Мира ул., д. 19

³ Нефрологическое отделение ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1»,
620102, Россия Екатеринбург, Волгоградская ул., д. 185

Predictors of results of endovascular correction of renal artery stenosis

D.Y. Popov¹, I.F. Yumanova², A.G. Stolyar³

¹ Department of Nursing Management, Ural State Medical University,
3 Repina str., Ekaterinburg, 620028, Russian Federation

² Department of Computational Mathematics and Computer Science, B.N. Yeltsin Ural Federal University,
19 Mira str., Ekaterinburg, 620002, Russian Federation

³ Department of Nephrology, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No 1,
185 Volgogradskaya str., Ekaterinburg, 620102, Russian Federation

Ключевые слова: предиктор, прогнозирование, скорость клубочковой фильтрации, хроническая болезнь почек, атеросклероз, стеноз почечной артерии, стентирование, артериальная гипертензия

Резюме

Актуальность: эндоваскулярная коррекция стеноза почечной артерии (ЭКСПА) в настоящее время недостаточно внедрена в клиническую практику из-за отсутствия единых показаний и противопоказаний к вмешательству и протоколов ведения пациентов. На сегодня также недостаточно изучены вопросы прогнозирования результатов ЭКСПА.

Цель работы: выявить значимые предикторы исходов эндоваскулярной коррекции гемодинамически значимого стеноза почечной артерии с использованием методов однофакторного и многофакторного анализа.

Материалы и методы: результаты ЭКСПА проанализированы у 167 пациентов ($62,93 \pm 0,69$ лет, от 25 до 82 лет, мужчин 44,9%), которым было выполнено 205 вмешательств. Время наблюдения $29,15 \pm 1,62$ мес. Методами однофакторного (Каплан-Мейер) и многофакторного анализа (Кокс-регрессия) изучено влияние различных прогностических факторов на выживаемость почечной артерии (ПА). Под выживаемостью ПА понимали сохранение её проходимости. Прекращение проходимости ПА констатировали при возникновении гемодинамически значимого рестеноза или окклюзии ПА.

Результаты и выводы: выживаемость пациентов после ЭКСПА составила: 1-летняя – 99%, 3- и 5-летняя – 93%, а выживаемость ПА: 92%, 90% и 79% соответственно. По данным однофакторного анализа значимыми ($p < 0,05$) предикторами результатов ЭКСПА до вмешательства явились возраст более 70 лет, мультифокальный атеросклероз, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и стадия хронической болезни почек (ХБП), единственная функционирующая почка; на третий день после вмешательства – группа контроля АД; через 1 месяц – СКФ; через 12 месяцев – СКФ, стадия ХБП,

Адрес для переписки: Алексей Геннадьевич Столяр
e-mail: ambr375@mail.ru

Corresponding author: Dr. Alexey Stolyar
e-mail: ambr375@mail.ru

группа контроля и среднее АД, количество антигипертензивных препаратов (ААП). По данным многофакторного анализа значимыми независимыми предикторами результатов ЭКСПА до вмешательства были стадия ХБП и единственная функционирующая почка, а через 12 месяцев – единственная функционирующая почка и количество ААП.

Abstract

Relevance: endovascular correction of renal artery stenosis (ECRAS) is currently insufficiently implemented in clinical practice due to the lack of uniform indications and contraindications for intervention and patient management protocols. Today, prediction of the results of ECRAS are also not well understood.

Objective: to identify significant predictors of outcomes of endovascular correction of hemodynamically significant renal artery stenosis using methods of univariate and multivariate analysis.

Materials and methods: ECRAS results were analyzed in 167 patients (62.93 ± 0.69 years old, from 25 to 82 years old, 44.9% men) who underwent 205 interventions. The observation time was 29.15 ± 1.62 months. Using the methods of univariate (Kaplan-Meier) and multivariate analysis (Cox-regression), the effect of various prognostic factors on the survival of the renal artery (RA) was studied. RA survival was understood as maintaining its patency. The cessation of patency of the RA was observed in the event of hemodynamically significant restenosis or occlusion of the RA.

Results and conclusions: patient survival rate after ECRAS was: 1-year-old – 99%, 3- and 5-year-old – 93%, and RA survival: 92%, 90%, and 79%, respectively. According to univariate analysis, significant ($p < 0.05$) predictors of ECRAS results before the intervention were age (over 70 years), multifocal atherosclerosis, glomerular filtration rate (GFR) and stage of chronic kidney disease (CKD), a single functioning kidney; on the third day after the intervention – blood pressure (BP) control group; after 1 month – GFR; after 12 months – GFR, stage of CKD, control group and average blood pressure, number of antihypertensive drugs (AHD). According to multivariate analysis, the significant independent predictors of ECRAS results before the intervention were: the CKD stage and a single functioning kidney, and after 12 months – a single functioning kidney and the number of AHD.

Key words: predictor, forecasting, glomerular filtration rate, chronic kidney disease, atherosclerosis, renal artery stenosis, stenting, hypertension

Введение

Стеноз почечной артерии (СПА), вызываемый различными причинами, является серьезной патологией, которая приводит к таким осложнениям как: ишемическая нефропатия, хроническая почечная и сердечная недостаточность, реноваскулярная гипертензия [1-3].

СПА встречается у 24% пациентов с хронической почечной недостаточностью и является причиной терминальной почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии, у 10-15% таких пациентов [4, 5].

Эндоваскулярная коррекция стеноза почечной артерии (ЭКСПА), подразумевающая стентирование и/или ангиопластику, на сегодня является методом выбора при гемодинамически значимом СПА, но по-прежнему недостаточно внедрена в широкую клиническую практику из-за отсутствия унифицированных показаний и противопоказаний к вмешательству и единых протоколов ведения пациентов [3, 6-8].

Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) ASTRAL, CORAL и др. не продемонстрировали достоверного различия в результатах ЭКСПА в сравнении с медикаментозной терапией в отношении сохранения функции почек и коррекции артериальной гипертензии (АГ) [9-11]. В противовес

РКИ некоторые когортные исследования выявили благоприятное влияние ЭКСПА на функцию почек и АГ, но неоднозначным образом [12, 13]. На сегодняшний день вопросу прогнозирования результатов ЭКСПА уделено недостаточное внимание исследователей.

Цель работы: выявить значимые предикторы исходов эндоваскулярной коррекции гемодинамически значимого стеноза почечной артерии с использованием методов однофакторного и многофакторного анализа.

Материалы и методы

В исследование было включено 167 пациентов с гемодинамически значимым СПА, которым было выполнено 205 процедур ЭКСПА (в среднем 1,23 вмешательства на 1 пациента). Средний срок наблюдения после реваскуляризации почки составил $29,15 \pm 1,62$ мес (от 1 до 91 мес, медиана – 26 мес). В исследуемой группе было 113 женщин (55,1%) и 92 мужчины (44,9%) возрастом от 25 до 82 лет (средний возраст $62,93 \pm 0,69$ лет). В исследование не включались пациенты младше 18 лет и пациенты с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) < 15 мл/мин, что соответствует 5 стадии хронической болезни почек (ХБП) по KDIGO [14].

СПА диагностировался с помощью ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) с последующим проведением КТ-ангиографии и/или брюшной аортографии. Показанием к ЭКСПА являлся гемодинамически значимый СПА ($\geq 70\%$ просвета) [15].

ЭКСПА подразделялась на стентирование (190 вмешательств, 92,7%) и изолированную ангиопластику (15 вмешательств, 7,3%) почечной артерии (ПА). В группе было 23 пациента (13,78% пациентов) с билатеральным стенозом ПА, которым реваскуляризация проводилась последовательно для каждой артерии. Выявление гемодинамически значимого рестеноза ПА после ЭКСПА диагностировалось также методами УЗДГ и КТ-ангиографии.

Функциональное состояние почек оценивалось по таким показателям, как уровень креатинина сыворотки (Кр), СКФ и стадия ХБП до и в разные сроки (1 мес, 1 и 3 года) после ЭКСПА. Стадия ХБП определялась по СКФ, рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ [16]. По стадиям ХБП пациенты распределились следующим образом: стадия 1 – 12 пациентов (5,9%); стадия 2 – 63 (30,7%); стадия 3А – 53 (25,9%); стадия 3Б – 63 (30,7%); стадия 4 – 14 (6,8%).

Все пациенты до ЭКСПА имели АГ и были разделены по степени контроля артериального давления (АД) в соответствии с рекомендациями ВОЗ [17] на 3 группы:

1 группа – АГ контролируется на уровне АД $\leq 140/90$ мм рт.ст. – в 21 случае (10,2%);

2 группа – АГ контролируется на уровне АД $\leq 160/100$ – в 93 случаях (45,4%);

3 группа – АД остаётся на уровне $>160/100$, несмотря на антигипертензивную терапию – в 91 случае (44,4%).

Изучено влияние различных прогностических факторов на выживаемость ПА. Под выживаемостью ПА понимали сохранение её проходимости. Прекращение проходимости ПА констатировали при возникновении гемодинамически значимого рестеноза или окклюзии ПА.

Среди изученных факторов прогноза были следующие: мультифокальный атеросклероз (МФАС), количество сосудистых бассейнов, поражённых атеросклерозом, Кр, СКФ, стадия ХБП, протеинурия, контраст-индуцированная нефропатия (КИН)*, единственная функционирующая почка (ЕФП), группа контроля АД, среднее АД**, пол, возраст, уровни холестерина, гемоглобина, мочевой кислоты, глюкозы крови, сахарный диабет, курение, число антигипертензивных лекарственных препаратов (АЛП), объём контрастного вещества, потребовавшегося во время ЭКСПА.

* повышение Кр на третий день после вмешательства более чем на 26,5 мкмоль/л или в 1,5 раза от исходного уровня [18].

** АД = 1/3 систолическое АД + 2/3 диастолическое АД.

Статистический анализ

На первом этапе статистической обработки данных проводился однофакторный анализ с целью выявления всех возможных (из числа изучавшихся) предикторов, которые могли ассоциироваться с результатами ЭКСПА. При этом использовались такие методы, как Каплан-Мейер (критерии Log Rank – Mantel-Cox, Breslow – Generalized Wilcoxon, Tarone-Ware) и Кокс-регрессия. Коэффициент $\exp(B)$ в Кокс-регрессии показывает, во сколько раз увеличивается относительный риск терминального события при увеличении изучаемого фактора на единицу.

Среди изученных факторов прогноза встречались бинарные факторы (например, мультифокальный атеросклероз выявлен – не выявлен). Сравнение функций выживания в двух группах, образованных по уровням бинарного фактора, оценивались по методу Каплана-Мейера. Риск наступления терминального события и оценки влияния независимых предикторов на этот риск оценивались методом регрессии Кокса.

На следующем этапе проводился многофакторный анализ (Кокс-регрессия) с целью выделения значимых независимых предикторов результатов ЭКСПА и создания моделей прогноза исхода вмешательства. Исследовались время и риск наступления терминального события – прекращение проходимости ПА. Датой начала наблюдения являлась дата ЭКСПА. Уровень значимости был принят за $p < 0,05$, доверительный интервал 95%. Статистический анализ проводился с использованием программного пакета SPSS версии 21.

Результаты

Общие результаты ЭКСПА

За время наблюдения умерло 7 человек (4,2%). Причинами смерти были: сердечно-сосудистая патология – 4 (57,1%): инфаркт миокарда – 2; острая сердечная недостаточность – 1; острое нарушение мозгового кровообращения – 1; онкологическая патология – 2 (28,6%): миеломная болезнь – 1; рак неустановленной локализации 4 стадии – 1; смерть по неизвестным причинам – 1 (14,7%).

За время наблюдения перестало функционировать 18 стентов (8,8%). Причинами потери стентов были: окклюзия – 1 (0,5%), рестеноз – 17 (8,3%).

Выживаемость пациентов после ЭКСПА составила: 1-летняя – 99%, 3- и 5-летняя – 93%. При этом срединное время выживаемости (СВВ) пациентов составило более 90 мес. Выживаемость ПА после ЭКСПА составила: 1-летняя – 92%, 3-летняя – 90%, 5-летняя – 79% при СВВ также более 90 мес.

Таблица 1 | Table 1

Значимые* предикторы результатов ЭКСПА (выживаемость ПА) по данным однофакторного анализа

Significant* predictors of the results of endovascular correction of renal artery stenosis (renal artery survival); univariate analysis data

Предиктор	метод
Мультифокальный атеросклероз	Каплан-Мейер
Стадия хронической болезни почки до ЭКСПА	Кокс, Каплан-Мейер
Скорость клубочковой фильтрации до ЭКСПА	Кокс, Каплан-Мейер
Единственная функционирующая почка	Каплан-Мейер
Возраст >70 лет	Каплан-Мейер
Группа контроля АД на третий день после ЭКСПА	Каплан-Мейер
Скорость клубочковой фильтрации через 1 мес после ЭКСПА	Кокс, Каплан-Мейер
Скорость клубочковой фильтрации через 1 год после ЭКСПА	Кокс, Каплан-Мейер
Стадия хронической болезни почки через 1 год после ЭКСПА	Кокс, Каплан-Мейер
Группа контроля АД через 1 год после ЭКСПА	Каплан-Мейер
Среднее АД через 1 год после ЭКСПА	Кокс, Каплан-Мейер
Количество антигипертензивных лекарственных препаратов через 1 год после ЭКСПА	Кокс, Каплан-Мейер

* p -value <0.05

Однофакторный анализ прогнозирования результатов ЭКСПА.

1. Пол, курение, группа контроля АД до ЭКСПА, сахарный диабет, уровни глюкозы, гемоглобина, холестерина крови, протеинурия до ЭКСПА, КИН, объём контрастного вещества, количество АЛП – не выступили в роли значимых предикторов ЭКСПА ($p > 0,05$, Каплан-Мейер, Кокс-регрессия).
2. Выявлены следующие значимые предикторы результатов ЭКСПА (Таблица 1).

2.1. Предикторы, влияющие на выживаемость ПА до ЭКСПА

Мультифокальный атеросклероз

Выявлена достоверно более высокая выживаемость ПА у пациентов без МФАС по сравнению с пациентами с МФАС ($p = 0,02$; Каплан-Мейер). Среднее время выживаемости ПА у пациентов с МФАС составило $63,22 \pm 3,44$ мес [95% ДИ; 56,47-69,97], без МФАС $84,19 \pm 3,07$ мес [95% ДИ; 78,16-90,21]. Кривые выживаемости ПА пациентов с МФАС и без МФАС представлены на Рисунке 1.

Стадия хронической болезни почки до ЭКСПА

По стадиям ХБП пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа – ХБП 1, 2 и 3А стадии, 2 группа – ХБП 3Б и 4 стадии. Методом Кокс-регрессии показана общая закономерность: чем выше стадия ХБП до ЭКСПА, тем выше риск потери ПА: $\exp(B) = 5,466$ [95% ДИ; 2,005-14,897], $p = 0,001$. Выживаемость ПА пациентов 2 группы оказалась значимо ниже, чем ПА пациентов 1 группы ($p = 0,001$; Каплан-Мейер).

Скорость клубочковой фильтрации до ЭКСПА

Было обнаружено, что чем выше значение СКФ до ЭКСПА, тем ниже риск потери ПА: $\exp(B) = 0,936$ [95% ДИ; 0,901-0,973], $p = 0,001$; Кокс-регрессия. При снижении СКФ на 1 мл/мин риск потери ПА увеличивается в 1,068 раз. При снижении СКФ на n мл/мин риск потери ПА увеличивается в $1,068^n$ раз.

По СКФ пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа – СКФ ≥ 45 мл/мин, 2 группа – СКФ < 45 мл/мин. Выживаемость ПА пациентов 1 группы

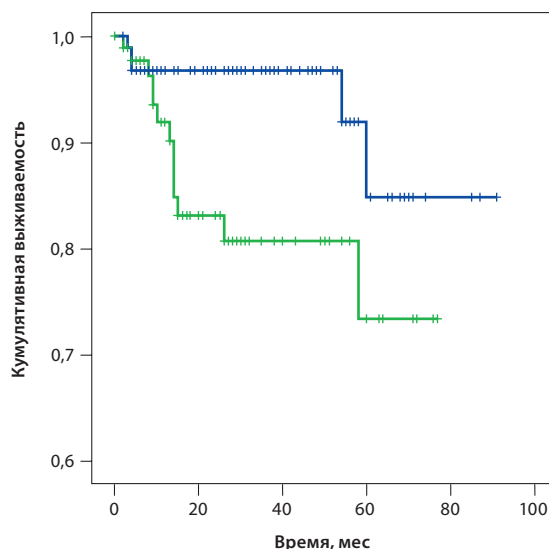


Рис. 1. Выживаемость почечных артерий пациентов с МФАС и без МФАС

Синий цвет – кривая выживаемости ПА пациентов без МФАС; зелёный цвет – кривая выживаемости ПА пациентов с МФАС

Fig. 1. Survival of the renal arteries in patients with and without MFAS

Blue: the RA survival curve in patients without MFAS; green: the RA survival curve for patients with MFAS

оказалась значимо выше, чем выживаемость ПА пациентов 2 группы ($p=0,001$; Каплан-Мейер); Рисунок 2.

Единственная функционирующая почка

Выявлена достоверно более высокая выживаемость ПА у пациентов с обеими функционирующими почками по сравнению с пациентами с ЕФП ($p<0,001$; Каплан-Мейер). Среднее время выживаемости ПА пациентов с ЕФП составило $43,50 \pm 4,31$ мес [95% ДИ; 35,05-51,96], без ЕФП $85,71 \pm 2,16$ мес [95% ДИ; 81,48-89,93]. Кривые выживаемости ПА пациентов с ЕФП и с обеими функционирующими почками представлены на Рисунке 3.

Возраст более 70 лет

Выживаемость ПА пациентов моложе 70 лет была значимо выше, чем выживаемость ПА пациентов старше 70 лет ($p=0,004$, Каплан-Мейер).

2.2. Предикторы, влияющие на выживаемость ПА после ЭКСПА

Группа контроля АД на третий день после ЭКСПА

Поскольку в 3 группе контроля АД было всего 2 пациента, их исключили из анализа, сравнивали

пациентов 1 и 2 группы контроля АД. Выживаемость ПА пациентов 2 группы контроля АД оказалась значимо ниже, чем ПА пациентов 1 группы контроля АД ($p=0,036$; Каплан-Мейер).

Скорость клубочковой фильтрации через 1 мес после ЭКСПА

Было обнаружено, что чем выше значение СКФ через 1 мес после ЭКСПА, тем ниже риск потери ПА: $\exp(B) = 0,945$ [95% ДИ; 0,913-0,977], $p=0,001$; Кокс-регрессия. При снижении СКФ на 1 мл/мин риск потери ПА увеличивается в 1,058 раз. При снижении СКФ на n мл/мин риск потери ПА увеличивается в $1,058^n$ раз.

По СКФ пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа – СКФ ≥ 45 мл/мин, 2 группа – СКФ < 45 мл/мин. Выживаемость ПА пациентов 1 группы оказалась значимо выше, чем выживаемость ПА пациентов 2 группы ($p=0,042$; Каплан-Мейер); Рисунок 4.

Скорость клубочковой фильтрации через 1 год после ЭКСПА

По СКФ пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа – СКФ ≥ 45 мл/мин, 2 группа – СКФ < 45 мл/мин. Было обнаружено, что чем выше значение СКФ до ЭКСПА, тем ниже риск потери ПА: $\exp(B) = 0,952$ [95% ДИ; 0,914-0,991], $p=0,017$; Кокс-

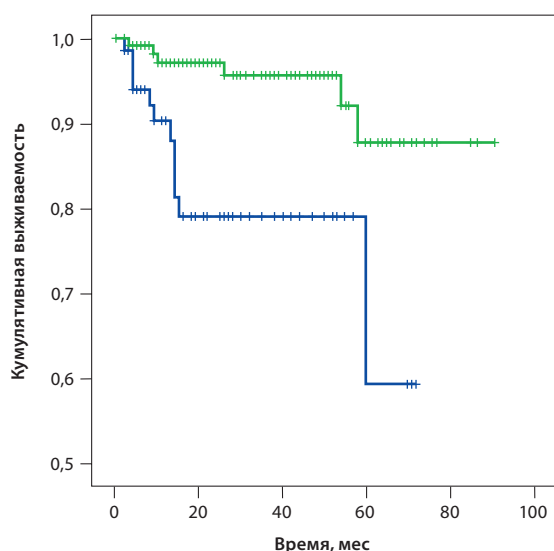


Рис. 2. Выживаемость почечных артерий пациентов в зависимости от СКФ до ЭКСПА

Синий цвет – кривая выживаемости ПА пациентов с СКФ < 45 мл/мин; зелёный цвет – кривая выживаемости ПА пациентов с СКФ ≥ 45 мл/мин

Fig. 2. Survival of the renal arteries in patients according to GFR before ECRAS

Blue: the RA survival curve in patients with GFR < 45 ml/min; green: the RA survival curve in patients with GFR ≥ 45 ml/min

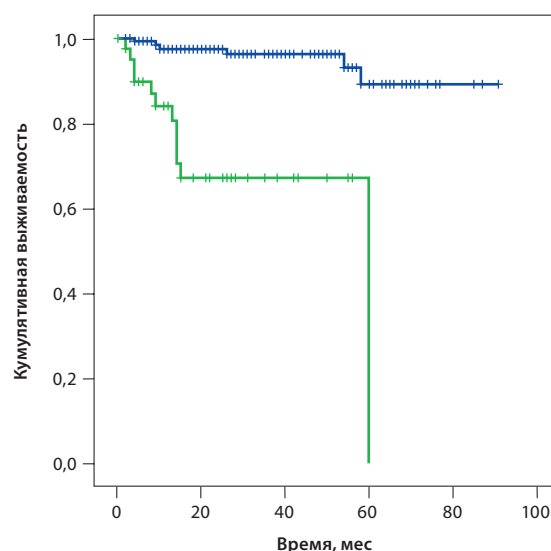


Рис. 3. Выживаемость почечных артерий пациентов с ЕФП и с обеими функционирующими почками

Синий цвет – кривая выживаемости ПА пациентов с обеими функционирующими почками; зелёный цвет – кривая выживаемости ПА пациентов с ЕФП

Fig. 3. Survival of the renal arteries in patients with a single functioning kidney and with both functioning kidneys

Blue: the RA survival curve in patients with both functioning kidneys; green: the RA survival curve in patients with a single functioning kidney

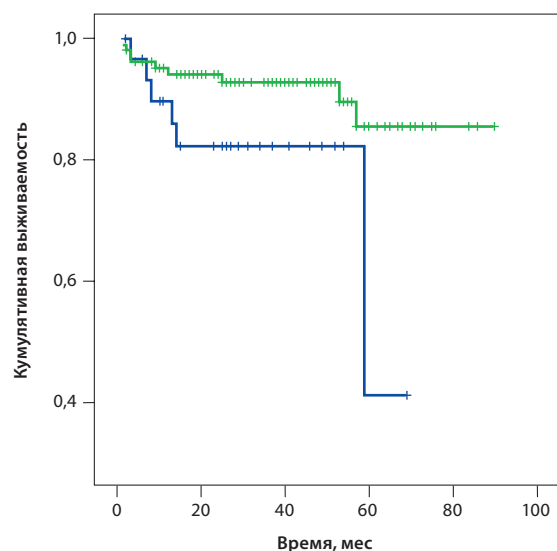


Рис. 4. Выживаемость почечных артерий пациентов в зависимости от СКФ через 1 мес после ЭКСПА

Синий цвет – кривая выживаемости ПА пациентов с СКФ <45 мл/мин; зелёный цвет – кривая выживаемости ПА пациентов с СКФ ≥45 мл/мин

Fig. 4. Survival of the renal arteries in patients according to GFR after 1 month after ECRAS

Blue: the RA survival curve for patients with GFR <45 ml/min; green: the RA survival curve for patients with GFR ≥45 ml/min

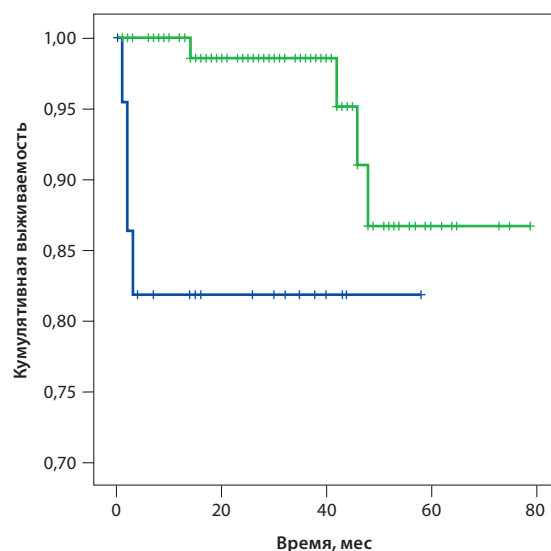


Рис. 5. Выживаемость почечных артерий пациентов в зависимости от СКФ через 1 год после ЭКСПА

Синий цвет – кривая выживаемости ПА пациентов с СКФ <45 мл/мин; зелёный цвет – кривая выживаемости ПА пациентов с СКФ ≥45 мл/мин

Fig. 5. Survival of the renal arteries in patients according to GFR 1 year after ECRAS

Blue: the RA survival curve for patients with GFR <45 ml/min; green: the RA survival curve for patients with GFR ≥45 ml/min

регрессия. При снижении СКФ на 1 мл/мин риск потери ПА увеличивается в 1,050 раз. При снижении СКФ на n мл/мин риск потери ПА увеличивается в $1,050^n$ раз.

Выживаемость ПА пациентов 1 группы оказалась значимо выше, чем выживаемость ПА пациентов 2 группы ($p=0,001$; Каплан-Майер); Рисунок 5.

Стадия хронической болезни почки через 1 год после ЭКСПА

По стадиям ХБП пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа – ХБП 1, 2 и 3А стадии, 2 группа – ХБП 3Б и 4 стадии. Методом Кокс-регрессии показана общая закономерность: чем выше стадия ХБП до ЭКСПА, тем выше риск потери ПА: $\exp(B) = 2,607$ [95% ДИ; 1,090-6,232], $p=0,031$. Выживаемость ПА пациентов 2 группы оказалась значимо ниже, чем ПА пациентов 1 группы ($p=0,001$; Каплан-Мейер).

Группа контроля АД через 1 год после ЭКСПА

Выживаемость ПА пациентов 3 группы контроля АД оказалась значимо ниже, чем ПА пациентов 1 и 2 групп контроля АД ($p<0,05$; Каплан-Мейер). Кривые выживаемости ПА пациентов 1 и 2 групп контроля АД представлены на Рисунке 6.

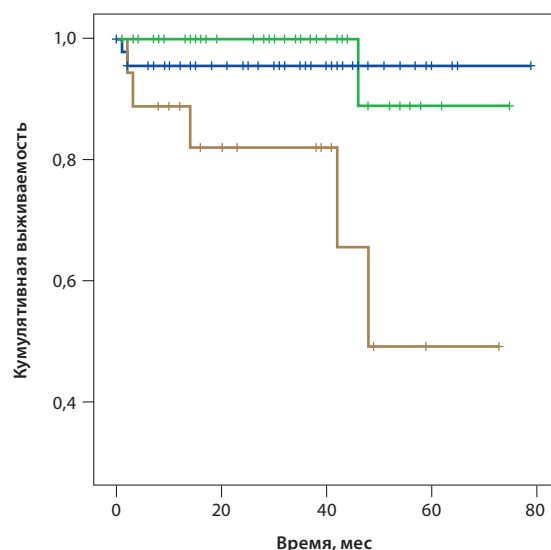


Рис. 6. Выживаемость почечных артерий пациентов в зависимости от группы контроля АД на третий день после ЭКСПА

Синий цвет – кривая выживаемости ПА пациентов 1 группы контроля АД; зелёный цвет – кривая выживаемости ПА пациентов 2 группы контроля АД; коричневый цвет – кривая выживаемости ПА пациентов 3 группы контроля АД

Fig. 6. Survival of the renal arteries in patients according to the blood pressure control group on the third day after ECRAS

Blue: the RA survival curve for patients of the 1st group of BP control; green: the RA survival curve for patients of the 2nd group of BP control; brown: the RA survival curve for patients of the 3rd group of BP control

Среднее АД через 1 год после ЭКСПА

Методом Кокс-регрессии было показано, что чем выше среднее АД через 1 год после ЭКСПА, тем выше риск потери ПА: $\text{exp}(B) = 1,063$ [95%ДИ; 1,017-1,011], $p=0,007$. При увеличении среднего АД на 1 мм рт.ст. риск потери ПА увеличивается в 1,063 раз. При увеличении среднего АД на n мм рт.ст. риск потери ПА увеличивается в $1,063^n$ раз.

Выживаемость ПА пациентов со средним АД через 1 год после ЭКСПА >120 мм рт.ст. оказалась значимо ниже, чем у пациентов со средним АД <120 мм рт.ст. ($p=0,001$; Каплан-Майер); Рисунок 7.

Количество антигипертензивных лекарственных препаратов (АЛП) через 1 год после ЭКСПА

Методом Кокс-регрессии было показано, что чем больше количество АЛП через 1 год после ЭКСПА, тем выше риск потери ПА: $\text{exp}(B) = 2,265$ [95%ДИ; 1,105-4,640], $p=0,025$. При увеличении количества АЛП на 1 риск потери ПА увеличивается в 2,265 раз. При увеличении количества АЛП на n риск потери ПА увеличивается в $2,265^n$ раз.

Выживаемость ПА пациентов, принимающих >2 АЛП, оказалась значимо ниже, чем у пациентов, принимающих ≤ 2 АЛП ($p=0,004$; Каплан-Майер); Рисунок 8.

Многофакторный анализ прогнозирования результатов ЭКСПА

В регрессионной модели Кокса, включившей различные факторы до ЭКСПА, были выявлены следующие значимые независимые предикторы выживаемости ПА: стадия ХБП ($\text{Exp}(B) = 3,168$, $p=0,026$) и единственная функционирующая почка ($\text{Exp}(B) = 0,166$, $p=0,001$).

Значимыми независимыми предикторами выживаемости ПА через 1 год после ЭКСПА выступили: единственная функционирующая почка ($\text{Exp}(B) = 11,354$, $p=0,002$) и количество АЛП ($\text{Exp}(B) = 2,367$, $p=0,042$; Кокс-регрессия).

Обсуждение

Прежде всего, следует вновь подчеркнуть, что число исследований, посвященных прогнозированию результатов ЭКСПА, на сегодняшний день незначительно.

Yoshihara F. *et al.* в группе из 92 пациентов методом логистической регрессии выявили, что сахарный диабет являлся независимым фактором ухудшения функции почек в ближайшем периоде наблюдения после ЭКСПА (OR 31,0, 95% CI, 2,44-1024,62, $p=0,0055$) [19].

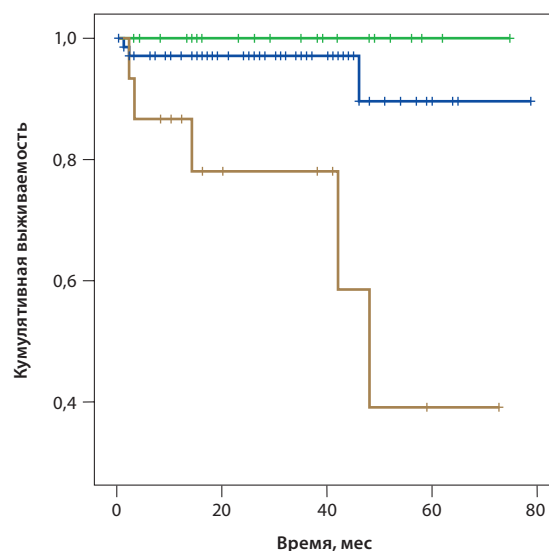


Рис. 7. Выживаемость почечных артерий пациентов в зависимости от среднего АД через 1 год после ЭКСПА

Синий цвет – кривая выживаемости ПА пациентов со средним АД <110 мм рт.ст.; зелёный цвет – кривая выживаемости ПА пациентов со средним АД 110-120 мм рт.ст.; коричневый цвет – кривая выживаемости ПА пациентов со средним АД >120 мм рт.ст.

Fig. 7. Survival of the renal arteries in patients according to the average blood pressure 1 year after ECRAS
Blue: the RA survival curve for patients with an average BP <110 mm Hg; green: the RA survival curve for patients with an average BP 110-120 mm Hg; brown: the RA survival curve for patients with average BP >120 mm Hg

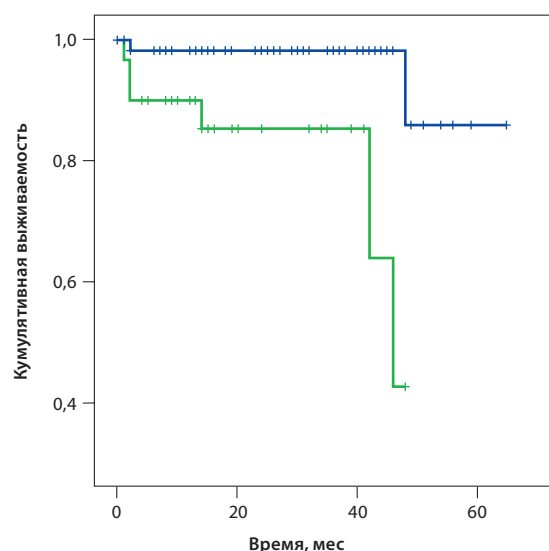


Рис. 8. Выживаемость почечных артерий пациентов в зависимости от количества АЛП через 1 год после ЭКСПА

Синий цвет – кривая выживаемости ПА пациентов, принимающих ≤ 2 АЛП; зелёный цвет – кривая выживаемости ПА пациентов, принимающих >2 АЛП

Fig. 8. Survival of the renal arteries in patients according to the number of AHD 1 year after ECRAS
Blue: the RA survival curve for patients taking ≤ 2 AHD; green: the RA survival curve for patients taking >2 AHD

Simone T. *et al.*, сравнивая результаты ЭКСПА в группе из 180 пациентов, которым было выполнено 216 первичных вмешательств по сравнению с группой из 57 пациентов, которым было выполнено 65 повторных вмешательств, установили, что в течение периода наблюдения 28 мес (от 1 до 128 мес) приём статинов ассоциирован с улучшением функции почек (OR, 2,0; 95% CI, 1,3-3,2; $P<0,05$) и артериального давления (OR, 2,0; 95% CI, 1,3-3,2; $P<0,05$) после повторного вмешательства по поводу рестеноза ПА. Курение, билатеральный СПА и локализация СПА явились значимыми предикторами развития рестеноза ПА и необходимости повторной ЭКСПА ($p<0,05$) [20].

Zeller T. *et al.* показали, что в группе из 215 пациентов с гемодинамически значимым СПА независимыми предикторами улучшения функции почек после ЭКСПА являлись исходный уровень Кр (OR [95% CI], 2,58 [1,35-4,94], $P=0,004$) и фракция выброса левого желудочка (OR 1,51 [1,04-2,21], $P=0,032$). Женский пол, высокий уровень среднего АД и нормальная толщина почечной паренхимы были независимыми предикторами снижения среднего АД после ЭКСПА ($p<0,05$) [21].

Modrall J. *et al.* методом логистической регрессии установили, что в группе из 61 пациента, перенесшим ЭКСПА, СКФ до стентирования ПА была единственным независимым предиктором улучшения функции почек после вмешательства (OR, 3,4; 95% CI, 1,6-7,5; $P=0,0019$) [22].

В проведенном исследовании нам удалось выявить как значимые предикторы результатов ЭКСПА до вмешательства: возраст более 70 лет, мультифокальный атеросклероз, функция почек (единственная функционирующая почка, СКФ и стадия ХБП), артериальная гипертензия (группа контроля АД на третий день после вмешательства), так и после вмешательства: функция почек (СКФ через 1 месяц, СКФ, стадия ХБП через 12 мес после ЭКСПА), артериальная гипертензия (группа контроля и среднее АД, количество антигипертензивных препаратов через 12 месяцев).

Вывод

Значимыми независимыми предикторами результатов ЭКСПА для выживаемости почечной артерии по данным многофакторного анализа явились: до вмешательства – стадия ХБП и единственная функционирующая почка; через 12 месяцев после ЭКСПА на дальнейших сроках наблюдения – единственная функционирующая почка и количество антигипертензивных лекарственных препаратов.

Финансирование:

Работа Юмановой И.Ф. поддержана программой 02.А03.21.0006 от 27.08.2013 г.

Благодарности:

благодарим коллектив отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ СО «СОКБ №1» (заведующий отделением А.В. Кардапольцев, врачи: Киселёв Н.С., Чернышев С.Д., Кашистанов М.Г., Мавлютова К.А., Фоминых А.Н., Шерстобитов В.Е., Ветров К.П., Антошкина А.О., Расковалов Д.А.).

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов

Authors declare no conflict of interest

Список литературы

1. Шилов Е.М., Смирнов А.В., Козловская Н.А. Нефрология. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
Shilov Ye.M., Smirnov A.V., Kozlovskaya N.L. Nefrologiya. Klinicheskiye rekomendatsii. M.: GEOTAR-Media; 2016.
2. Weber B., Dieter R. Renal artery stenosis: epidemiology and treatment. Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis. 2014; 7: 169-181. DOI: 10.2147/IJNRD.S40175
3. Hirsch A.T., Haskal Z.J., Hertzner N.R. *et al.* ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): executive summary a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease). J. Am. Coll. Cardiol. 2006; 47(6): 1239-1312. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.10.009
4. Henry M., Henry I., Klonaris C. *et al.* Renal angioplasty and stenting under protection: the way for the future? Catheter. Cardiovasc. Interv. 2003; 60(3): 299-312. DOI: 10.1002/ccd.10669
5. Harding M., Smith L., Himmelstein S. *et al.* Renal artery stenosis: prevalence and associated risk factors in patients undergoing routine cardiac catheterization. J. Am. Soc. Nephrol. 1992; 2(11): 1608-1616.
6. Клинические рекомендации по диагностике и лечению реноваскулярной гипертензии и ишемической болезни почек. Научное общество нефрологов России, 2015.
Klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu renovaskulyarnoy gipertenzii i ishemicheskoy bolezni pochek. Nauchnoye obshchestvo nefrologov Rossii, 2015.
7. Aboyans V., Ricco J.B., Bartelink M.E.L. *et al.* 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO), The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for

Vascular Surgery (ESVS). Eur. Heart J. 2018; 39(9): 763-816. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx095

8. Шапугеев А.З., Халирабманов А.Ф., Харисова Э.Х. Сложности принятия решения о реваскуляризации почечных артерий. Практическая медицина. 2016;4(96):187-190.

Sharafeyev A.Z., Khalirakhmanov A.F., Kharisova E.KH. Slozhnosti prinyatiya resheniya o revaskulyarizatsii pochechnykh arteriy. Prakticheskaya meditsina. 2016; 4(96): 187-190.

9. Wheatley K., Ives N., Gray R. et al. Revascularization versus Medical Therapy for Renal-Artery Stenosis. The ASTRAL Investigators. N. Engl. J. Med. 2009; 361: 1953-1962. DOI: 10.1056/NEJMoa0905368

10. Cooper C.J., Murphy T.P., Cutlip D.E. et al. Stenting and Medical Therapy for Atherosclerotic Renal-Artery Stenosis. CORAL Investigators. N. Engl. J. Med. 2014; 370: 13-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1310753

11. Jenks S., Yeob S.E., Conway B.R. Balloon angioplasty, with and without stenting, versus medical therapy for hypertensive patients with renal artery stenosis. Cochrane Database Syst. Rev. 2014; (12):CD002944. DOI: 10.1002/14651858.CD002944.pub2

12. Henry M., Benjelloun A., Henry I. et al. Renal angioplasty and stenting: is it still indicated after ASTRAL and STAR studies? J. Cardiovasc. Surg. (Torino). 2010; 51(5): 701-20.

13. Siqueira D., Guillaumon A. Long term outcome of renal artery angioplasty with stenting for atherosclerotic stenosis: a systematic review. J. vasc. bras. 2017; 16(2): 150-161. DOI: 10.1590/1677-5449.010816

14. KGIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int. Suppl. (2011). 2012; 2(5): 339. DOI: 10.1038/kisup.2012.48

15. Parikh S.A., Shishebbor M.H., Gray B.H. et al. SCAI expert consensus statement for renal artery stenting appropriate

use. Catheter. Cardiovasc. Interv. 2014; 84(7): 1163-1171. DOI: 10.1002/ccd.25559

16. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann. Intern. Med. 2009; 150(9): 604-612. DOI: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006

17. Chalmers J. 1999 WHO-ISH guidelines for the management of hypertension. Med. J. Aust. 1999; 171(9): 458-9.

18. Клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению контраст-индуцированной нефропатии. Научное общество нефрологов России, 2015.

Klinicheskiye rekomendatsii po profilaktike, diagnostike i lecheniyu kontrast-indutsirovannoy nefropatii. Nauchnoye obshchestvo nefrologov Rossii, 2015.

19. Yoshihara F., Fukuda T., Inashima Y. Related factors for worsening renal function following percutaneous transluminal renal angioplasty (PTRA) in patients with atherosclerotic renal artery stenosis. Clin. Exp. Hypertens., 2015; 37(7): 526-530. DOI: 10.3109/10641963.2015.1013125

20. Simone T., Brooke B., Goodney P. et al. Clinical effectiveness of secondary interventions for restenosis after renal artery stenting. J. Vasc Surg. 2013; 58(3): 687-694. DOI: 10.1016/j.jvs.2013.03.009

21. Zeller T., Frank U., Muller C. Et al. Predictors of improved renal function after percutaneous stent-supported angioplasty of severe atherosclerotic ostial renal artery stenosis. Circulation. 2003;108:2244-2249. DOI: 10.1161/01.CIR.0000095786.44712.2A

22. Modrall J.G., Timaran C.H., Rosero E.B. et al. Predictors of outcome for renal artery stenting performed for salvage of renal function. J. Vasc Surg. 2011;54(5):1414-1421.e1; discussion 1420-1. DOI: 10.1016/j.jvs.2011.04.042

Дата получения статьи: 30.12.2019

Дата принятия к печати: 06.02.2020

Submitted: 30.12.2019

Accepted: 06.02.2020

Трудности диагностики системных васкулитов с вовлечением средних и крупных сосудов и поражением почек: обзор литературы и описание трех случаев

Е.В. Захарова^{1,2,3}, Т.А. Макарова¹, Е.С. Леонова¹, Е.С. Столяревич³, О.А. Воробьева⁴

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» ДЗ г. Москвы, 125284, Российская Федерация, Москва, 2-й Боткинский пр., д. 5

² ГБОУ ВПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

³ ГБОУ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, 127473, Российская Федерация, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

⁴ Национальный Центр Клинической Морфологической Диагностики, 192283, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Олеко Дундича, д. 8, корпус 2

Diagnostics of kidney damage in the medium and large vessels vasculitis – review and presentation of three cases

E.V. Zakharova^{1,2,3}, T.A. Makarova¹, E.S. Leonova¹, E.S. Stolyarevich³, O.A. Vorobyova⁴

¹ S.P. Botkin City Hospital, 5 2nd Botkinsky dr., Moscow, 125284, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Postgraduate Education, 2/1 Barrikadnaya str., bild. 1, Moscow, 125993, Russian Federation

³ A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, 20 Delegatskaya str., p. 1, Moscow, 127473, Russian Federation

⁴ National Centre for Clinical Morphological Diagnostics, 8 Oleko Dundich str., korp. 2, Saint-Petersburg, 192283, Russian Federation

Ключевые слова: узелковый полиартериит, артериит Такаясу, артериальная гипертензия, функция почек, аневризма почечной артерии, инфаркт почки, псевдотумор, гранулема, фокальный сегментарный гломерулосклероз, иммуносупрессивная терапия

Резюме

Согласительная конференция по пересмотру номенклатуры васкулитов 2012 относит к группе васкулитов с вовлечением сосудов среднего калибра узелковый полиартериит и болезнь Кавасаки, а к группе васкулитов с вовлечением сосудов крупного калибра – артериит Такаясу и гигантоклеточный артериит.

Узелковый полиартериит представляет собой некротизирующий васкулит с поражением артерий мелкого и среднего калибра. Вовлечение почек при узелковом полиартериите отмечается в 50-60% случаев, характеризуется развитием множественных инфарктов почек и формированием аневризм внутрипочечных артерий, что ведет к ишемии коры почек и клинически проявляется преимущественно развитием артериальной гипертензии и нарушением почечной функции при относительно

Адрес для переписки: Елена Викторовна Захарова
e-mail: helena.zakharova@gmail.com

Corresponding author: Elena V Zakharova
e-mail: helena.zakharova@gmail.com

скудном мочевом синдроме. Внепочечная симптоматика узелкового полиартериита многообразна и включает поражения различные варианты кожи, мышц, суставов, нервной системы, желудочно-кишечного тракта и сердца.

Артериит Такаёсу представляет собой васкулит, часто гранулематозный, поражающий артерии крупного калибра – преимущественно аорту и ее крупные ветви. Более чем в половине случаев у пациентов с артериитом Такаёсу в результате сужения одной или обеих почечных артерий и/или аорты развивается артериальная гипертензия, в ряде случаев тяжелая. Помимо гипертензии, при артериите Такаёсу наблюдается также поражение мышц, суставов, кожи, сердца, желудочно-кишечного тракта, дыхательной и нервной системы, обусловленное ишемией.

Мы представляем обзор литературы по диагностике и лечению узелкового полиартериита и артериита Такаёсу, иллюстрированный описанием двух случаев узелкового полиартериита и одного случая артериита Такаёсу с необычными вариантами поражения почек – аневризма магистральной почечной артерии и псевдотуморы почек при узелковом полиартериите, и вторичный фокальный сегментарный гломерулосклероз при артериите Такаёсу, которые демонстрируют трудности диагностики и эффективность иммуносупрессивной терапии при этих редких заболеваниях. Во всех трех случаях наблюдалась артериальная гипертензия, умеренное обратимое нарушение функции почек и множественные системные проявления, которые мы подробно обсуждаем в комментариях.

Abstract

2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides defines polyarteritis nodosa as a medium vessels vasculitis – a necrotizing arteritis of medium or small arteries, and Takayasu arteritis as large vessel vasculitis, often granulomatous, affecting aorta and its primary branches. Polyarteritis nodosa typically affects skin, joints, peripheral nervous system, digestive tract and kidneys. Kidney involvement, observed in up to 60% of cases, includes multiple infarctions, aneurisms formation and glomerular ischemia, clinically presenting mostly with arterial hypertension and decline of kidney function; proteinuria usually absent or mild, but if present – is a hallmark of worse outcome. Takayasu arteritis in more than 50% of cases presents with arterial hypertension due to the narrowing or occlusion of renal arteries and/or aorta, accompanied by the clinical features of skin, joints, muscles, heart, digestive tract and nervous system ischemic damage.

Here we present a literature review, including diagnostic criteria and other common features, differential diagnostics, and treatment of polyarteritis nodosa and Takayasu arteritis. We illustrate the review with three cases, two of polyarteritis nodosa and one of Takayasu arteritis with unusual and severe kidney damage – main renal artery aneurism and kidney pseudotumors in polyarteritis nodosa, and secondary focal segmental glomerulosclerosis in Takayasu arteritis, demonstrating diagnostic difficulties and efficacy of immunosuppressive treatment in these rare conditions. All three patients presented with arterial hypertension, reversible decline of kidney function, and multiple systemic signs and symptoms, which we discuss in details in our comments. We also discuss pathology findings; kidney histology study performed after nephrectomy in both cases of polyarteritis nodosa, in the case of Takayasu arteritis kidney biopsy was available.

Key words: *polyarteritis nodosa, Takayasu arteritis, arterial hypertension, kidney function, renal artery aneurism, kidney infarction, pseudotumor, granuloma, focal segmental glomerulosclerosis, immunosuppression*

Список сокращений

АГ	Артериальная гипертензия
АК	Аортальный клапан
АКТГ	Адренокортикотропный гормон
АР	Аортальная регургитация
АТ	Артериит Такаёсу
АФП	Альфафетопротеин
АЦЦП	Антитела к циклическому цитруллиновому пептиду
БЦА	Брахиоцефальные артерии
ВСА	Внутренняя сонная артерия
ВТК	Ветвь тупого края
ВЭБ	Вирус Эпштейна-Барр

ГЛЖ	Гипертрофия левого желудочка
ДВИ	Диффузно-взвешенное исследование
ЗСЛЖ	Задняя стенка левого желудочка
ИКД	Измеряемый коэффициент диффузии
ИР	Индекс резистентности
КА	Коронарные артерии
КАГ	Коронароангиография
КИН	Контраст-индуцированная нефропатия
ЛГ	Лютеинизирующий гормон
ЛК	Клапан легочной артерии
ЛКА	Левая коронарная артерия

ЛП	Левая почка
ЛСК	Линейная скорость кровотока
МЖП	Межжелудочковая перегородка
МК	Митральный клапан
МР	Митральная регургитация
ОА	Огибающая артерия
ОБА	Общая бедренная артерия
ОБП	Органы брюшной полости
ОГК	Органы грудной клетки
ОСА	Общая сонная артерия
ПА	Почечная артерия
ПБА	Поверхностная бедренная артерия
ПВТ	Противовирусная терапия
ПКА	Правая коронарная артерия
ПКЛА	Подключичная артерия
ПМЖВ	Передняя межжелудочковая ветвь
ПП	Правая почка
СДЛА	Систолическое давление в легочной артерии
ТК	Трикуспидальный клапан
ТП	Толщина паренхимы почек
УП	Узелковый полиартериит

ФВ	Фракция выброса
ФК	Функциональный класс
ФСГ	Фолликулостимулирующий гормон
ХГЧ	Хорионический гонадотропин
ХМ-ЭКГ	Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру
ХС	Холестерин
ХСН	Хроническая сердечная недостаточность
ЭС	Экстрасистолия
ACR	Американская коллегия ревматологов
C1q	C1q компонент комплемента
C3	C3 компонент комплемента
C4	C4 компонент комплемента
CHCC	Согласительная конференция Чэпел-Хилл
FFS	Шкала пяти факторов
FITS	Флюоресцеинизотиоцианат
KDIGO	Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек
PAS	Реактив Шиффа
T1	Время, за которое спины 63% протонов возвращаются к равновесному состоянию
T2	Время, за которое спины 63% протонов сдвигаются по фазе под действием соседних протонов

Введение

Согласительная конференция (Chapel Hill Consensus Conference – CHCC) по пересмотру номенклатуры васкулитов 2012 года относит к группе васкулитов с вовлечением сосудов среднего калибра узелковый полиартериит (УП) и болезнь Кавасаки, а к группе васкулитов с вовлечением сосудов крупного калибра – артериит Такаясу (АТ) и гигантоклеточный артериит [1].

УП представляет собой некротизирующий артериит с поражением мелких и средних сосудов без признаков гломерулонефрита и васкулита артериол, капилляров и венул и не ассоциированный с наличием АНЦА [1]. Вовлечение почек при УП наблюдается в 50–60% случаев, характеризуется ишемией клубочков вследствие сужения внутрипочечных артерий, развитием множественных инфарктов почек и формированием аневризм внутрипочечных артерий и клинически проявляется преимущественно развитием артериальной гипертензии (АГ) и нарушением почечной функции при относительно скудном мочевом синдроме. Внепочечная симптоматика УП многообразна и включает поражения кожи, мышц, суставов, нервной системы, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердца [2–6].

Диагностические критерии УП, разработанные Американской коллегией ревматологов (American College of Rheumatology – ACR) в 1990 году, включают 10 признаков:

1. Потеря веса ≥ 4 кг
2. Сетчатое ливедо
3. Болезненность/уплотнение яичек

4. Миалгии/слабость в ногах
5. Моно- или полиневропатия
6. Повышение диастолического АД выше 90 мм рт.ст.
7. Повышение уровня мочевины или креатинина крови, не обусловленное гипогидратацией или обструкцией мочевых путей
8. Наличие HBsAg или анти-HBV антител в сыворотке крови
9. Наличие аневризм или окклюзий висцеральных артерий при ангиографии
10. Наличие полиморфноядерных нейтрофилов в артериях среднего или мелкого калибра по данным гистологического исследования

Диагноз УП устанавливается при наличии как минимум трех критериев, при этом чувствительность составляет 82%, а специфичность – 87% [7].

По данным крупного ретроспективного исследования [6], в котором при включении пациентов использовались как критерии ACR, так и клинические признаки, изложенные в отчете CHCC 1994 года [8], у пациентов с УП наблюдалось более 25 симптомов, которые можно объединить в 12 групп:

1. Системные проявления
 - Лихорадка, общее недомогание, потеря веса
2. Невропатия
 - Множественные мононевриты, полиневропатия
3. Артралгии и/или миалгии крупных мышц
 - Боли в суставах и/или диффузные боли в конечностях
4. Кожные проявления
 - Сетчатое ливедо, пурпура, язвы кожи
5. Поражение почек
 - Повышение креатинина, гематурия, протеинурия

6. Артериальная гипертензия
 - Впервые возникшая АГ
7. Поражение ЖКТ
 - Боли в животе, кишечные кровотечения
8. Орхит
 - Боли в яичках, отек мошонки
9. Поражение центральной нервной системы
 - Инсульты, заторможенность
10. Поражение периферических сосудов
 - Перемежающаяся хромота, ишемия, некрозы
11. Поражение сердца
 - Кардиомиопатия, перикардит
12. Поражение органов дыхания
 - Инфильтраты, узелки, полости в легких

Специфичных для УП лабораторных признаков нет, обычно выявляются ускорение СОЭ и повышение уровня С-реактивного белка (СРБ), а также изменения, характеризующие органное поражение [2-6, 8].

Согласно прогностической шкале пяти факторов (Five Factor Score – FFS) для УП выделены наиболее значимые негативные факторы, причем поражение почек и ЖКТ являются самыми неблагоприятными, а наличие двух и более факторов ассоциировано с 46%-ной смертностью в течение 5 лет [9]:

1. Повышение креатинина крови $>139,7$ мкмоль/л
2. Протеинурия
3. Кардиомиопатия
4. Поражение ЖКТ
5. Поражение центральной нервной системы

Заболеваемость УП колеблется в широких пределах: от 1,6-4,6 до 30-45 случаев на 1 млн населения в год, а распространенность – от 2 до 33 случаев на 1 млн населения [10, 11]. Соотношение мужчин и женщин оценивается как 1,6:1-2:1, возраст дебюта, как правило, 45-65 лет, хотя заболевание может поражать и пациентов других возрастных групп, в том числе подростков и детей [12, 13].

АТ представляет собой артериит, часто гранулематозный, поражающий преимущественно аорту и/или ее крупные ветви [1]. При этом поражение аорты, как правило, носит неравномерный характер, однако возможно тотальное повреждение с развитием панаортита. Более чем в половине случаев у пациентов с АТ в результате сужения одной или обеих почечных артерий и/или аорты развивается АГ. Кроме того, наблюдаются разнообразные симптомы, характеризующие вовлечение кожи, мышц, суставов, сердца, ЖКТ, дыхательной и нервной системы [14-18].

Диагностические критерии АТ, разработанные ACR в 1990 году, включают 6 признаков:

1. Возраст дебюта до 40 лет
2. Слабость в конечностях
3. Снижение пульсации на лучевых артериях
4. Разница систолического АД между правой и левой рукой >10 мм рт.ст.
5. Шум над подключичными артериями или над аортой

6. Признаки сужения или окклюзии аорты, ее легочных ветвей, крупных проксимальных артерий верхних или нижних конечностей при артериографии, не обусловленные атеросклерозом или фибромускулярной дисплазией

Диагноз АТ устанавливается при наличии как минимум трех критериев, при этом чувствительность составляет 90,5%, а специфичность – 97,8% [19].

Клинические проявления АТ, по данным наиболее крупных исследований [14-18], включают более 30 симптомов, которые можно объединить в 12 групп:

1. Системные проявления
 - Слабость, потеря веса, субфебрилитет
2. Артралгии
 - Артралгии или миалгии
3. Отсутствие или ослабление пульса на периферических артериях
 - Асимметричное ослабление пульса, преимущественно на лучевых артериях, ишемические язвы кожи конечностей, в редких случаях гангрена
4. Слабость в конечностях
 - Подключичный синдром обкрадывания (steal-syndrome – стил-синдром), в том числе с синкопальными эпизодами, слабость и боли в верхних и нижних конечностях
5. Шум над артериями
 - Шум над подключичными, лучевыми, сонными и абдоминальными артериями, шум над аортой
6. Различия показателей АД между правой и левой рукой
 - Различия показателей АД между правой и левой рукой >10 мм рт.ст., снижение АД на обеих руках при повышенном АД на нижних конечностях
7. Артериальная гипертензия
 - Впервые возникшая АГ
8. Стенокардия
 - Стенокардия, инфаркты миокарда
9. Поражение ЖКТ
 - Боли в животе, диарея, желудочно-кишечные кровотечения
10. Поражение кожи
 - Узловатая эритема, язвенная пиодермия
11. Поражение органов дыхания
 - Боли в грудной клетке, одышка, кровохарканье, легочная гипертензия
12. Поражение нервной системы
 - Головокружения, обмороки, головные боли, ортостатизм, судороги, инсульты, нарушения зрения

Лабораторные признаки АТ неспецифичны и включают ускорение СОЭ, повышение уровня СРБ, анемию, лейкоцитоз и тромбоцитоз [14, 18].

Заболеваемость АТ колеблется в пределах 0,4 до 2,6 случаев на 1 млн населения в год, а распространенность – от 4 до 33 случаев на 1 млн населения и зависит от региона, наибольшая распространенность отмечается в Азиатских странах [20-23]. Жен-

пицны составляют 80-90% пациентов с АТ, возраст дебюта колеблется от 10 до 40 лет [19, 24].

Мы приводим ниже три клинических наблюдения, иллюстрирующие трудности диагностики и особенности поражения почек при этих редких заболеваниях.

Случай 1. Больной А., 1988 года рождения

История настоящего заболевания: в апреле 2016 г. появились болезненные узелки на коже конечностей и боли в левом яичке (здесь и далее основные клинические симптомы и лабораторные данные представлены в Таблице 1).

Спустя 5 месяцев присоединились боли в мышцах и суставах, высокий субфебрилитет, принимал НПВС с кратковременным эффектом.

Еще через 2 месяца выявлено повышение АД и ускорение СОЭ; при УЗИ почек патологии не найдено. Диагностирована узловая эритема, продолжал прием НПВС без эффекта.

Спустя еще 2 месяца выявлены протеинурия, микрогематурия, тромбоцитоз, повышение уровня СРБ и антитела класса IgG к вирусу Эпштейна-Барр (ВЭБ) и капсидному антигену ВЭБ при отсутствии репликации вируса; РФ, антитела к циклическому цитруллиновому пептиду (АЦЦП), антитела к ДНК, АНА, аФА и АНЦА – в норме, посевы крови стерильны. Диагностирована хроническая ВЭБ-инфекция, назначена противовирусная терапия (ПВТ) – без эффекта.

Через 4 месяца после начала ПВТ обнаружен лейкоцитоз, сохранялись тромбоцитоз и высокий уровень СРБ. При УЗИ и УЗДС выявлено уменьшение размеров левой

почки (АП) с обеднением внутривенного кровотока и изменения левого яичка. Заподозрено новообразование яичка, исследованы онкомаркеры и гормональный профиль: простат-специфический антиген, АГ, ФСТ, эстрадиол, прогестерон, пролактин, тестостерон, АКТГ, кортизол, альдостерон, АФП, и свободный бета-ХГЧ – в норме.

ПВТ прекращена, выполнены КТ органов брюшной полости (ОБП) и почек с контрастным усилением и КТ-ангиография, выявлены аневризма и проксимальная окклюзия левой почечной артерии (ПА), снижение экскреторной функции АП (Рис. 1). Отмечено повышение креатинина крови.

31 мая 2017 г. пациент был госпитализирован в отделение сосудистой хирургии ГKB им. С.П. Боткина.

Жалобы при поступлении на общую слабость, повышение температуры тела, боли в спине, боли в мышцах, потерю веса.

Состояние при поступлении средней тяжести. В ясном сознании, температура тела 37,8°C, ЧДД 19 в 1 мин, ЧСС 92 в 1 мин, АД 160/95 мм рт.ст. на правой и левой руке. Пониженного питания, кожа бледная, влажная, болезненные узелки на коже верхних конечностей. Отеков нет. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Суставы на вид не изменены, подвижность не ограничена. Дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Живот мягкий, чувствительный в левом верхнем квадранте, кишечные шумы выслушиваются, симптомов раздражения брюшины нет. Печень +2 см из-под реберной дуги, край закругленный, безболезненный, селезенка и почки не пальпируются. Мочеиспускание безболезненное, диурез 850 мл/сутки, моча обычного цвета. Стул в норме. Левое яичко уплотнено, болезненное при пальпации.

Таблица 1 | Table 1

Основные клинические и лабораторные данные пациента А.
Main clinical and laboratory data of patient A.

	Узелки на коже, боли в яичке	Т тела °C	Динамика веса кг	АД мм рт.ст.	СОЭ мм/час	Нв г/л	Тр х10 ⁹ /л	Л х10 ⁹ /л	СРБ мг/л	Креатинин мкмоль/л	ПУ г/л	Эр в п/зр.
04.16	+											
09.16	+	до 38		140/90								
11.16	+	до 38	- 2	180/100	44	137	388	8,9		125	0,1	4-7
01.17	+	до 38	- 3	170/100	32	136	448		77	96		
25.05.18												
27.05.17	+	до 38	- 4	160/100	33	147	433	10,4	98	163	0,6	6-7
01.06.17	+	37,8	- 5	160/95	52	71	612	14,5	165	150	1,0	4-5
14.06.17												
27.06.17	+	36,9	- 6	120/80	73	99	467	8,7	99	126	нет	1-2
28.06.17												
10.07.17	-	36,7	+ 2	120/80	35	122	395	11,3	0,9	125	нет	0-1
19.07.17	-	36,5	+ 3	120/80	27	137	315	10,5	1,0	109	нет	0-1
20.07.17												
12.04.18	-	36,6	+ 4	130/80	19	143	151	8,5	7,1	121	0,13	3-5
15.04.18												
13.09.18	-	36,7	+ 5	130/80	13	135	321	7,0	3,6	116	нет	10-15

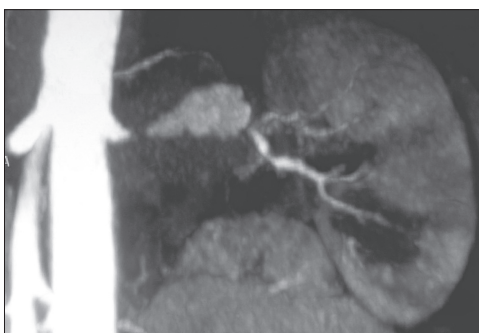


Рис. 1. Больной А. Компьютерная томография, КТ-ангиография. Аневризма левой почечной артерии с проксимальной окклюзией и обеднением внутрипочечного кровотока левой почки

Fig. 1. Case 1. CT scanning, CT-angiography. Left renal artery aneurysm with proximal occlusion and renal blood flow reduction

Данные обследования

Сохранялись лейкоцитоз, тромбоцитоз, ускорение СОЭ, повышение уровня креатинина и СРБ, протеинурия, микрогематурия; впервые выявлены анемия и лейкоцитурия до 40 в п/зр., мочевины 13,1 ммоль/л, сывороточное железо 10,7 мкмоль/л; холестерин (ХС), мочевая кислота, общий белок, альбумин, электролиты, глюкоза, билирубин, трансаминазы – в пределах нормы. Скрининг на сифилис, сывороточные гепатиты, ВИЧ, туберкулез – отрицательный.

ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки, Эхо-КТ – без патологии.

УЗИ органов брюшной полости и почек: незначительная гепатомегалия, поджелудочная железа и селезенка – без патологии; правая почка (ПП) 110×45 мм, паренхима ее не изменена, толщина паренхимы (ТП) 17 мм; ЛП 84×50 мм, паренхима гиперэхогенная, ТП до 14 мм; объемное образование в проекции основного ствола левой ПА – аневризма ПА с тромбозом полости аневризмы и паравазальной гематомой.

Оперативное лечение: 2 июня 2017 г. выполнена резекция аневризмы левой ПА с аллопротезированием. В послеоперационном периоде отмечена стойкая лихорадка, не уступавшая массивной антибактериальной терапии, нарастание лейкоцитоза, УЗДС выявило ухудшение внутрипочечного кровотока левой почки при сохранной проходимости протеза. На 11 сутки выполнена левосторонняя нефрэктомия. По данным гистологического исследования операционного материала диагностированы инфаркт почки и тромбоз почечной артерии.

Консультация нефролога в отделении сосудистой хирургии: наиболее вероятен диагноз узелкового полиартериита. Рекомендовано дополнительное гистологическое исследование операционного материала.

Гистологическое исследование операционного материала. Световая микроскопия выполнена на парафиновых срезах с использованием окрасок ге-



матоксилином-эозином, PAS-реакции и трихромом по Массону.

Почка (Рис. 2) с выраженным мультифокальным нарушением гистоархитектоники стенок артерий среднего калибра в виде отека, массивной трансмуральной и периваскулярной инфильтрации, представленной нейтрофильными лейкоцитами и гистиоцитами, грубоволокнистого

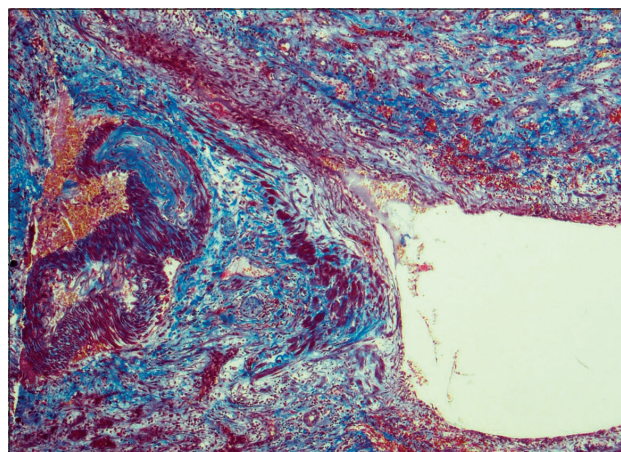


Рис. 2. Больной А. Операционный материал, почка. Артерия среднего калибра с резким утолщением стенки и нарушением гистоархитектоники слоев за счет отека, неравномерного грубоволокнистого фиброза и густой трансмуральной и периваскулярной инфильтрации, представленной нейтрофильными лейкоцитами и гистиоцитами; с формированием псевдоаневризматического расширения. Соседняя артерия среднего калибра с тотальной обтурацией просвета в результате очагового выраженного фиброза. Окраска трихромом по Массону; увеличение x40

Fig. 2. Case 1. Removed kidney. The wall of a middle size artery markedly thickened, forms pseudoaneurismal widening, and shows histological architecture disturbance due to the edema, dense transmural and perivascular infiltration by polymorphonuclear leukocytes and histiocytes, and irregular coarse fibrosis. Nearby medium size artery with severe irregular focal fibrosis of the wall and total occlusion of the lumen. Masson's trichrome; x40

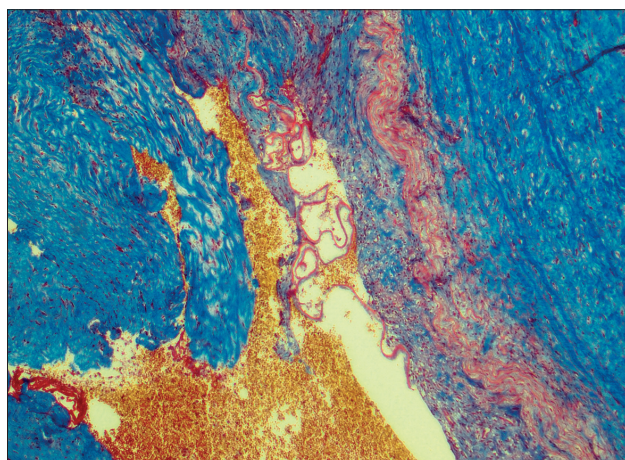


Рис. 3. Больной А. Операционный материал, почечная артерия. Стенка почечной артерии с сегментарно сохраненной внутренней эластической мембраной, выраженным субэндотелиальным фиброзом, неравномерным тяжелым склерозом и гиалинозом. Окраска трихромом по Массону; увеличение x40

Fig. 3. Case 1. Removed main renal artery. The renal artery wall with segmentally preserved internal elastic membrane, marked subendothelial fibrosis, and severe irregular sclerosis and hyalinosis. Masson's trichrome; x40

фиброза; с субтотальной обтурацией просветов сосудов; с многочисленными псевдоаневризмами в бифуркационных участках; с крупноочаговыми кортикальными ишемическими и геморрагическими некрозами и тотальным острым канальцевым некрозом; без патологических изменений со стороны клубочков, артериол и артерий малого калибра; без кортикального тубуло-интерстициального фиброза.

Почечная вена тотально обтурирована эритроцитарным тромбом.

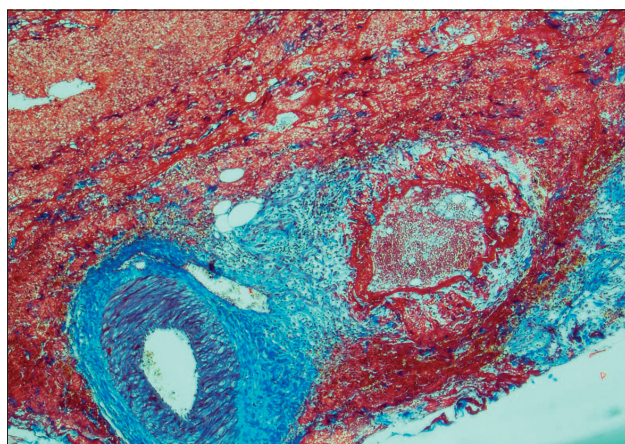


Рис. 4. Больной А. Операционный материал, мочеточник. Артерия среднего калибра с резким утолщением стенки за счет периваскулярного фиброза; псевдоаневризматическое расширение стенки с тяжелым отеком и циркулярным фибриноидным некрозом. Окраска трихромом по Массону; увеличение x40

Fig. 4. Case 1. Removed ureter. The wall of a medium size artery sharply thickened due to perivascular fibrosis, forms pseudoaneurysmal widening with severe edema and overt circular fibrinoid necrosis. Masson's trichrome; x40

Почечная артерия (Рис. 3) с резким утолщением стенки, нарушением ее целостности и гистоархитектоники слоев за счет склероза и гиалиноза; с сегментарно сохраненной внутренней эластической мембраной, тяжелым субэндотелиальным фиброзом, очаговой лимфо-гистиоцитарной инфильтрацией и скоплениями гемосидерофагов. В просвете сосуда тромботические массы различной степени давности: с клеточной реакцией, признаками организации и реканализации; свежие тромботические массы без клеточной реакции.

Мочеточник (Рис. 4-5) с эрозивно-язвенным поражением слизистой оболочки; с резким утолщением стенки за счет выраженного отека и массивной лейкоцитарной инфильтрации всех слоев; с множественными интрамуральными некрозами и выраженным кариорексисом нейтрофильных лейкоцитов. Стенки артерий малого и среднего калибров диффузно резко утолщены за счет нейтрофильной лейкоцитарной инфильтрации, с циркулярным трансмуральным фибриноидным некрозом, с формированием псевдоаневризм. Выраженный фибринозный перифуретерит с массивными наложениями фибрина, лейкоцитарной инфильтрацией и выраженным кариорексисом.

Гистологическое заключение: узелковый полиартериит — диффузный сегментарный трансмуральный некротизирующий и склерозирующий васкулит с поражением почечной артерии и артерий среднего калибра ткани почки и стенки мочеточника, с формированием псевдоаневризм и тромбозом, крупноочаговые ишемические и геморрагические кортикальные некрозы ткани почки, тромбоз почечной вены. Флегмонозно-язвенный уретерит, фибринозный перифуретерит.

На 12 сутки после нефрэктомии пациент был переведен в нефрологическое отделение ГКБ им. С.П. Боткина.

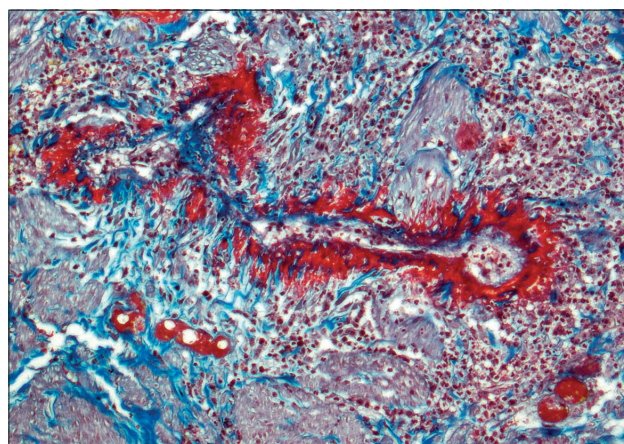


Рис. 5. Больной А. Операционный материал, мочеточник. Артерия малого калибра с циркулярным нарушением гистоархитектоники слоев за счет отека, плотной нейтрофильной лейкоцитарной инфильтрации и массивного фибриноидного некроза. Окраска трихромом по Массону; увеличение x100

Fig. 5. Case 1. Removed ureter. The wall of a small size artery with histological architecture disturbance due to the edema, dense polymorphonuclear leukocytes infiltration and massive fibrinoid necrosis. Masson's trichrome; x100

Установлен диагноз:

Основное заболевание: узелковый полиартериит с поражением кожи, мышц, суставов, органов мошонки, почек: аневризма левой почечной артерии, множественные инфаркты левой почки; внутрикожные узелки; артралгии; миалгии; левосторонний орхит

Осложнения: Артериальная гипертензия 2 степени. Тромбоз полости аневризмы и разрыв аневризмы с образованием паравазальной гематомы; тромбоз левой почечной вены; флегмонозно-язвенный левосторонний уретерит; фибринозный левосторонний периуретерит. Состояние после левосторонней нефрэктомии от 14.06.2017. Анемия тяжелой степени, вторичный тромбоцитоз.

Дальнейшее лечение и наблюдение:

Проведен «пульс» метилпреднизолона (МП) 500 мг, назначен МП внутрь в дозе 24 мг/сутки. Через 2 недели после начала терапии температура стойко нормальная, АД 120/80 мм рт.ст., кожные узелки и орхит разрешились, прибавил в весе, СРБ, креатинин, показатели клинического анализа крови и общего анализа мочи – в норме.

Еще через 2 недели, после предварительной криоконсервации спермы, начата «пульс»-терапия циклофосфамидом (ЦФ) в дозе 1000 мг 1 раз в месяц, с постепенным снижением дозы МП.

Через 8 месяцев от начала терапии ЦФ достигнута суммарная доза 8000 мг, доза МП снижена до 4 мг/сутки. Температура тела стойко нормальная, кожа чистая, АД, СРБ и показатели клинического и биохимического анализа крови и общего анализа мочи в норме. УЗИ и УЗДС ПП без патологии. Терапия ЦФ завершена, назначен азатиоприн (АЗА) в дозе 150 мг/сутки, доза МП оставлена прежней – 4 мг/сутки.

Еще через 5 месяцев – состояние удовлетворительное, жалоб нет, АД, СРБ и показатели клинического и биохимического анализов крови и в норме. Протеинурия

отсутствует, небольшая микрогематурия. УЗИ ПП – без патологии. Рекомендовано продолжить поддерживающую терапию в прежнем объеме.

Общая длительность наблюдения составила 16 месяцев.

Случай 2. Больная М., 1954 года рождения

Перенесенные заболевания: длительное время избыточный вес, варикозное расширение вен и эпизодические отеки нижних конечностей.

История настоящего заболевания: в 2010 г. при случайном обследовании выявлены повышение АД и железодефицитная анемия (ЖДА) легкой степени (здесь и далее основные клинические симптомы и лабораторные данные представлены в Таблице 2), нерегулярно принимала препараты железа и иАПФ.

Через 4 года выявлено ускорение СОЭ, повышение уровня СРБ.

Спустя еще год перенесла пневмонию (разрешившуюся на фоне антибактериальной терапии), выявлено усугубление ЖДА, тромбоцитоз; креатинин крови в норме. КТ органов грудной клетки (ОГК), ЭХО-КТ, колоноскопия – значимой патологии не найдено.

На следующий год – повторная пневмония (антибактериальная терапия с эффектом), но сохранялись ЖДА, тромбоцитоз и ускорение СОЭ; креатинин крови и общий анализ мочи в норме. КТ ОГК, УЗИ ОБП, почек и малого таза, ЭГДС – значимой патологии не выявлено. Принимала препараты железа внутрь.

Еще через год появились слабость, одышка, субфебрилитет, усугубилась тяжесть ЖДА, выявлены выраженный тромбоцитоз, следовая протеинурия; креатинин крови в норме. При ЭГДС признаков желудочного кровотечения не найдено. УЗИ ОБП и почек: диффузные изменения пе-

Таблица 2 | Table 2

Основные клинические и лабораторные данные пациентки М.**Main clinical and laboratory data of patient M.**

	Язвы кожи	Т тела °С	Динамика веса кг	АД мм рт.ст.	СОЭ мм/час	Нв г/л	Тр х10 ⁹ /л	Л х10 ⁹ /л	СРБ мг/л	Креатинин мкмоль/л	ПУ г/л	Эр в п/зр.
2010				150/90		99	309	8,6				
2015				150/90	Λ				Λ			
2016						71	526			61		
01.17		38,6		140/90	120	75	484			65	нет	0-1
02.17		37,0			45	82	536	10,7				
04.18					62	51	746			85	0,1	0-1
22.06.18				Левосторонняя нефрэктомия								
10.18	+	до 38										
20.12.18	+	37,6	- 5	180/100	120	104	402	10,6	91	120	0,18	10-11
29.12.18				Преднизолон								
02.01.19	+	36,8		140/90	67	117	451	12,6		108		
17.01.19	+	36,9	+ 2	160/100	101	117	275	18,2	37,8	92	0,17	1-2
05.03.19	+	36,7	+ 8	150/100	58	122	256	10,5		96	0,09	0-1
01.10.19	-	36,6	- 12	140/90	27	125	240	9,5	24	91	0,08	0-1
28.01.20	-	36,5	- 15	130/80	30	135	331	9,4	18	83	0	0

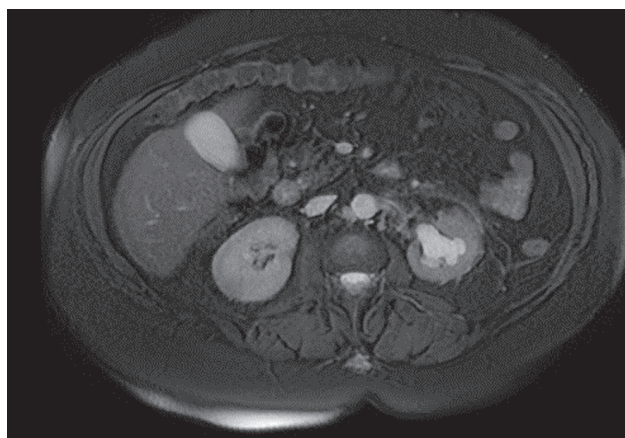


Рис. 6. Больная М. Магнитно-резонансная томография, объемное образование левой почки

Fig. 6. Case 2. MRI imaging. Left kidney mass

чени и поджелудочной железы, расширение чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) ЛП, объемное образование ЛП. Получала препараты железа внутривенно без эффекта.

Спустя месяц выполнена МРТ почек с контрастированием, выявлено объемное образование ЛП (заподозрена уротелиальная опухоль), уменьшение размеров ЛП (Рис. 6), объемное образование средней трети ПП малых размеров.

Оперативное лечение: еще через месяц пациентка была госпитализирована урологическое отделение по месту жительства, 22.06.2018 выполнена левосторонняя нефрэктомия, по данным гистологического исследования операционного материала диагностирован ксантогранулематозный пиелонефрит.

После операции состояние несколько улучшилось, однако через 4 месяца возобновился высокий субфебрилитет, наросла слабость, преимущественно в ногах, появились язвочки на коже конечностей, отметила потерю веса.

Консультация нефролога в ГКБ им. С.П. Боткина: диагноз ксантогранулематозного пиелонефрита вызывает сомнения, дифференциальный диагноз между полиангиитом с гранулематозом и саркоидозом. Рекомендовано дополнительное гистологическое исследование операционного материала.

Гистологическое исследование операционного материала. Пересмотр готовых стеклопрепаратов (окраски гематоксилин-эозином и по Циллю-Нильсену) и дополнительное светооптическое исследование, выполненное на парафиновых срезах с использованием окрасок гематоксилином-эозином, PAS-реакции, трихромом по Массону, импрегнации солями серебра по Джонсу и по Гомори-Грокоутт, по Циллю-Нильсену, орсеином.

Почка (Рис. 7-9): стенки артерий среднего калибра и отдельных артерий мелкого калибра с нарушением гистоархитектоники слоев, с тотальной и субтотальной обтурацией просветов за счет тяжелых изменений различной степени давности, а именно: деструкция медиального гладкомышечного слоя; нарушение целостности внутренней и наружной эластических пластинок; грубоволокнистый фиброз; трансмуральный фибриноидный

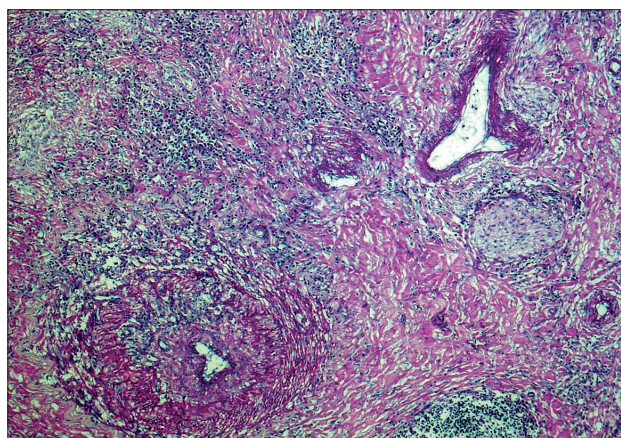


Рис. 7. Больная М. Операционный материал, почка. Артерия среднего калибра с нарушением гистоархитектоники слоев стенки за счет массивной трансмуральной и периваскулярной инфильтрации и грубоволокнистого фиброза; облитерирующий эндартериит с резкой обтурацией просвета сосуда.

Окраска PAS-реакция; увеличение x40

Fig. 7. Case 2. Removed kidney. Middle size artery with histological architecture disturbance due to the dense transmural and perivascular infiltration and coarse fibrosis; obliterating endarteritis with the lumen occlusion. PAS; x40

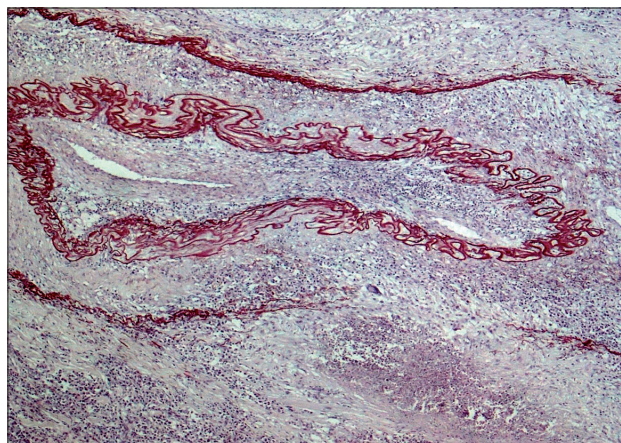


Рис. 8. Больная М. Операционный материал, почка.

Артерия среднего калибра: облитерирующий эндартериит; массивная трансмуральная и периваскулярная инфильтрация, представленная нейтрофильными лейкоцитами с выраженным кариорексисом, лимфоцитами, плазматическими клетками и гистиоцитами, с формированием единичных гигантских многоядерных клеток, с нарушением целостности наружной эластической пластинки и деструкцией медиального гладкомышечного слоя.

Окраска орсеином; увеличение x40

Fig. 8. Case 2. Removed kidney. Middle size artery: obliterating endarteritis; massive transmural and perivascular infiltration by polymorphonuclear leukocytes with marked karyorhexis, lymphocytes, plasma cells and histiocytes, with occasional giant multinucleate cells; disrupted external elastic membrane and destruction of smooth muscle media. Orsein; x40

некроз с массивной инфильтрацией, представленной нейтрофильными лейкоцитами с выраженным кариорексисом, лимфоцитами, плазматическими клетками и гистиоцитами, с формированием многоядерных гигантских клеток; облитерация просветов сосудов воспалительной

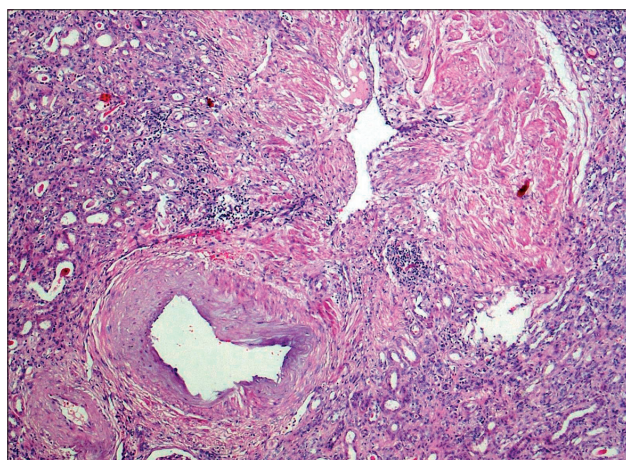


Рис. 9. Больная М. Операционный материал, почка. Артерия среднего калибра с нарушением целостности гладкомышечного слоя и сформировавшейся «псевдоаневризмой». Окраска гематоксилином-эозином; увеличение x40

Fig. 9. Case 2. Removed kidney. Middle size artery with destruction of smooth muscle layer and pseudoaneurysmal widening. H&E; x40

клеточной инфильтрацией; тромбоз просветов сосудов и реканализация тромбов; сливающиеся фибриноидные некрозы с формированием гранул; псевдоаневризмы артерий среднего калибра. Стенки артериол значительно утолщены за счет гипертрофии мышечного слоя. Вены и венулы без патологических изменений. Клубочки преимущественно сохранны; с микрогранулемой в зоне сосудистого полюса единственного клубочка; с полным и вторичным сегментарным гломерулосклерозом и мелкоsegmentарными фиброзными полулуниями в единичных клубочках (<1%). Диффузное тяжелое хроническое тубуло-интерстициальное воспаление с преимущественным поражением мозгового слоя и юкстамедуллярной зоны коркового слоя. Диффузный выраженный тубуло-интерстициальный фиброз (50-60%). Слизистая оболочка ЧАС без значимых диагностических особенностей. Признаков микобактериального и микотического поражений нет.

Гистологическое заключение: диффузный сегментарный, трансмуральный некротизирующий и склерозирующий артериит ткани почки с преимущественным поражением сосудов среднего калибра; с острым, подострым и хроническим облитерирующим эндартериитом, гранулематозным компонентом и формированием псевдоаневризм. Полный (<1%) и вторичный сегментарный (<1%) гломерулосклероз; сегментарные фиброзные полулуния (<1%). Выраженное вторичное, преимущественно юкстамедуллярно-медуллярное, тубуло-интерстициальное воспаление с диффузной фолликулоподобной инфильтрацией. Диффузный выраженный тубуло-интерстициальный фиброз (50-60%).

19 декабря 2018 г. пациентка была госпитализирована в нефрологическое отделение ГКБ им. С.П. Боткина

Жалобы: слабость, повышение температуры тела, болезненные язвочки на коже конечностей, потеря веса на 5 кг.

При поступлении: состояние средней тяжести. В ясном сознании, температура тела 37,6°C, ЧДД 20 в 1 мин, ЧСС 78 в 1 мин, АД 180/100 мм рт.ст. на правой и левой руке. Повышенного питания, кожа бледная, сухая. На коже плечевой области слева и на правой голени язвенные дефекты, покрытые геморрагической корочкой (Рис. 10). Умеренные отеки и трофические изменения кожи нижних конечностей. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Суставы на вид не изменены, подвижность не ограничена. Дыхание, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Язык влажный. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах, печень, селезенка и почки пальпации не доступны. Мочеиспускание безболезненное, диурез 1500 мл/сутки, моча обычного цвета. Стул в норме.

Данные обследования

Легкая анемия, умеренный лейкоцитоз и тромбоцитоз, значительное ускорение СОЭ и повышение уровня СРБ, незначительная протеинурия и микрогематурия, впервые выявлено повышение креатинина крови; мочевины 12,6 ммоль/л, сывороточное железо 6,8 мкмоль/л; ХС, мочевая кислота, общий белок, альбумин, электролиты, глюкоза, билирубин, трансаминазы, РФ, антитела к ДНК, С3, С4, АНЦА – в пределах нормы. Скрининг на сифилис, сывороточные гепатиты, ВИЧ, туберкулез – отрицательный. ЭКГ, рентгенография ОГК – без значимой патологии.

УЗИ и УЗДС ПП: размеры 130x52 мм, контуры ровные, нижняя половина почки представлена опухолевидным гетерогенным несколько гипозоногенным аваскулярным образованием 75x67x70 мм с нечеткими неровными контурами, огибаемым сосудами по периферии; оставшаяся паренхима нормальной эхогенности, однородная, до 20 мм; чашечно-лоханочная система не расширена; конкременты не выявлены; правая ПА имеет плавный S-образный изгиб, на всем протяжении линейная скорость кровотока (ЛСК) повышена до 180 сек, ЛСК по междольным, дуговым и сегментарным артериям также не



Рис. 10. Больная М. Язва кожи

Fig. 10. Case 2. Skin ulcer

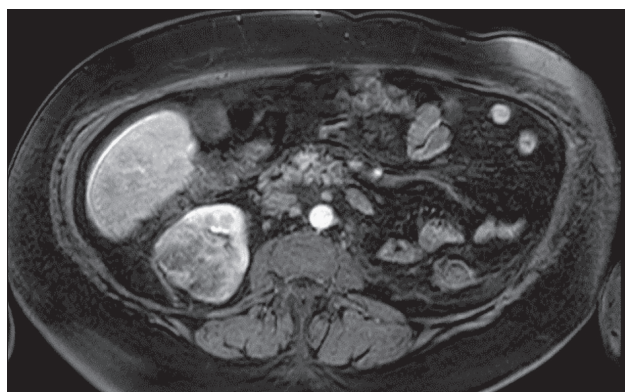


Рис. 11. Больная М. Магнитно-резонансная томография, объемное образование единственной правой почки

Fig. 11. Case 2. MRI imaging. Right kidney mass



Рис. 12. Больная М. УЗИ единственной правой почки, полный регресс опухолевидного объемного образования на фоне кортикостероидной терапии

Fig. 12. Case 2. Right kidney ultrasound, showing complete regress of the pseudotumor under the corticosteroid treatment

сколько повышены. Индекс резистентности (ИР) повышен на разных участках от 0,77- до 0,65.

МРТ ОБП и почек (Рис. 11): размеры ПП 115×70×82 мм; в нижнем полюсе определяется округлой формы солидное образование, деформирующее внешний контур почки, размерами 69×42×71 мм, (на МР-томограммах от 03.05.2018 размеры образования 15×15×15 мм), имеющее неоднородный гипоинтенсивный МР-сигнал при Т2-исследовании, ИКД, изоинтенсивный МР-сигнал при Т1-исследовании, неоднородно гиперинтенсивный МР-сигнал на ДВИ, коэффициент диффузии 0,75-1,76×10⁻¹³ мм²/с. После внутривенного введения 20 мл контрастного вещества определяется его неравномерное накопление вышеописанным образованием, максимально выраженное в артериальную и венозную фазу, ослабевающее в паренхиматозную фазу. Почечная вена не утолщена, увеличенных лимфатических узлов в области ворот почки и параортально не выявлено. В области ложа удаленной почки патологических образований, накапливающих контрастное вещество, не выявлено. Печень, поджелудочная, селезенка, надпочечники — без патологии.

Установлен диагноз

Основное заболевание: узелковый полиартериит с поражением почек и кожи: некротизирующий и склерозирующий

артериит почечных сосудов преимущественно среднего калибра с гранулематозным компонентом и образованием псевдоаневризм; состояние после левосторонней нефрэктомии от 22.06.2018; язвы кожи.

Осложнения: анемия легкой степени, железодефицитная, вторичный тромбоцитоз. Артериальная гипертензия 2 степени.

Сопутствующие заболевания: Экзогенно-конституциональное ожирение 2 степени. Варикозная болезнь нижних конечностей, хроническая венозная недостаточность 1 степени.

Лечение и дальнейшее наблюдение

Начата терапия МП — «пульсы» в суммарной дозе 1000 мг, затем МП внутрь в дозе 16 мг/сутки, температура тела быстро нормализовалась, самочувствие улучшилось. В связи с фоновой артериальной гипертензией получала также иАПФ и бета-блокаторы.

Через 3 недели после начала терапии температура тела стойко нормальная, слабость уменьшилась, тромбоцитоз ликвидировался, нормализовался креатинин крови; вместе с тем сохранялась легкая анемия, ускорение СОЭ и повышение СРБ. По данным УЗИ и УЗДС ПП — положительная динамика в виде уменьшения в размерах опухолевидного образования правой почки; АСК и ИР в сосудах ПП в пределах возрастной нормы. Терапия МП продолжена в дозе 16 мг/сутки.

Через 2 месяца после начала терапии — анемия легкой степени, умеренное ускорение СОЭ, в остальном лабораторные показатели в норме. По данным УЗИ и УЗДС ПП — дальнейшая положительная динамика в виде уменьшения в размерах опухолевидного образования правой почки. С учетом значительной прибавки в весе и неудовлетворительной коррекции АД начато постепенное снижение дозы МП.

Через 13 месяцев после начала терапии — состояние удовлетворительное, жалоб нет, температура нормальная, язвочки на коже эпителизировались. Доза МП снижена до 4 мг/сутки, АД контролируется удовлетворительно, вес снизился. Показатели клинического анализа крови, креатинин и общий анализ мочи — в норме, умеренное повышение уровня СРБ. По данным УЗИ опухолевидное образование ПП полностью подверглось обратному развитию (Рис. 12). Рекомендовано продолжить поддерживающую терапию МП в дозе 4 мг/сутки.

Общая длительность наблюдения составила 14 месяцев.

Случай 3. Больной Ш., 1987 года рождения

Семейный анамнез отягощен — отец пациента умер в возрасте 40 лет от острой сердечной недостаточности.

История настоящего заболевания: в 2012 г. появились головные боли, выявлено повышение АД, назначены иАПФ, препараты принимал нерегулярно (здесь и далее основные клинические симптомы и лабораторные данные представлены в Таблице 3).

Через 2 года усилились головные боли, выполнено УЗДС брахиоцефальных артерий (БЦА), выявлен сте-

Таблица 3 | Table 3

Основные клинические и лабораторные данные пациента Ш.
Main clinical and laboratory data of patient S.

	Сетчатое ливедо	Головные боли	Динамика веса кг	АД мм рт.ст.	СОЭ мм/час	Нв г/л	Тр х10 ⁹ /л	Л х10 ⁹ /л	СРБ мг/л	Креатинин мкмоль/л	ПУ г/л	Эр в п/зр.
2012		+		160/100								
2014		+										
10.17		+										
03.18		+		180/100						102	3,3	
10.18		+	- 8	200/100							4,3	
16.11.18	+	+	- 10	S 160/100 D 120/80	120	144	419	8,1	31	126	6,0	3-5
24.12.18				КТ-ангиография, коронароангиография								
21.12.18	+	+		150/100		146	265	6,7		167		
10.01.19	+	+		S 140/100 D 120/80	114	132	477	5,9	9,4	147	6,6	0-1
11.01.19				Преднизолон								
25.02.19	+	-	+ 2	S 120/100 D 120/90	47	97	657	8,2	131	119	1,7	0-1
07.05.19	-	-	+ 3	S 140/105 D 120/90	48	107	391	11,7	5,9	93	2,8	0-1
				Азатиоприн								
23.07.19	-	-		S 130/90 D 120/90	53	107	332	8,0	17,9	107	2,7	0-1

ноз правой подключичной артерии (ПКЛА) в 1 сегменте 80% с полным стил-синдромом и стенозы обеих общих сонных артерий (ОСА) 20-30% и обеих внутренних сонных артерий (ВСА) 25-30%. Принимал различные гипотензивные препараты без существенного эффекта.

Еще через 3 года после перенесенной пневмонии появились отеки нижних конечностей.

Спустя еще 5 месяцев появились перебои в работе сердца, на ЭКГ зарегистрирована желудочковая экстрасистолия (ЭС), выявлена протеинурия; общий белок крови 54 г/л, ХС в норме. УЗДС БЦА – полный стил-синдром справа. При Эхо-КТ выявлены сочетанный порок митрального клапана (МК) с преобладанием недостаточности, митральная регургитация (МР) 3 ст.; сочетанный порок аортального клапана (АК) с преобладанием недостаточности, аортальная регургитация (АР) 2 ст.; гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ); снижение фракции выброса (ФВ) до 44%; повышение систолического давления в легочной артерии (СЛА) до 30 мм рт.ст. УЗИ почек без патологии. Диагностирован артериит Такаясу, рекомендован прием амиодарона и блокаторов кальциевых каналов.

В течение последующих 7 месяцев ухудшилось зрение на правом глазу, отметил потерю веса, сохранялись отеки и повышение АД, выросла протеинурия. Выявлен положительный ВА – 58,1 сек (норма 30-38 сек) С3, С4, АНЦА и АНА в пределах нормы. Получал диуретики, отеки ликвидировались.

15 ноября 2018 г., пациент был госпитализирован в нефрологическое отделение ГКБ им. С.П. Боткина

Жалобы: слабость, головные боли, слабость в ногах.

При поступлении: состояние относительно удовлетворительное. В ясном сознании, температура тела 36,7°C, ЧДД 16 в 1 мин. Пульс 78 в 1 мин, асимметричный, D<S, АД 120/80 мм рт.ст. на правой руке, 160/100 мм рт.ст. на левой руке. Постоен, кожа умеренно бледная, пальмарная и плантарная эритема, сетчатое ливедо тыльных поверхностей кистей и стоп, формирующийся сухой некроз ногтевой фаланги указательного пальца правой руки (Рис. 13). Отеков нет. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Суставы на вид не изменены, подвижность их не ограничена. Дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца звучные, ритм правильный, выслушивается грубый систолический шум над всеми точками аускультации сердца, над сонными артериями и над правой подключичной артерией. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень у края реберной дуги, селезенка и почки не пальпируются. Мочевыделение безболезненное, диурез 1800 мл/сутки, моча обычного цвета. Стул в норме.

Данные обследования

Значительное ускорение СОЭ, умеренный тромбоцитоз, повышение уровня СРБ; анемии и лейкоцитоза нет, креатинин крови в норме, массивная протеинурия, незначительная микрогематурия; мочевиная кислота 654 мкмоль/л, ХС 10,7 ммоль/л, ЛПВП 1,44 ммоль/л, ЛПНП 5,76 ммоль/л, КА 5,24, ТГ 5,35 ммоль/л; мочевины, сывороточное железо, общий белок, альбумин, электролиты, глюкоза, билирубин, трансаминазы, АДГ, иммуноглобулины, С3, С4, РФ, АНЦА – в пределах нормы. Скрининг на сифилис, сывороточные гепатиты, ВПЧ – отрицательный.



Рис. 13. Больной Ш. Пальмарная и плантарная эритема, сетчатое ливедо, формирующийся некроз концевой фаланги указательного пальца правой руки

Fig. 13. Case 3. Palmar and plantar erythema, livedo reticularis, ischemic necrosis of the right forefinger phalangette.

Рентгенография ОГК без патологии. ЭГДС – аксиальная хиатальная грыжа 1-2 ст., эрозивный гастродуоденит.

ЭКГ – синусовая тахикардия, желудочковая ЭС, изменения миокарда с недостаточностью кровоснабжения нижнебоковой стенки левого желудочка. Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (ХМ-ЭКГ) – признаков достоверной депрессии сегмента ST не выявлено.

УЗДС БЦА, аорты, артерий нижних конечностей, ПА – утолщение стенок ОСА, стеноз 1 сегмента правой ПКЛА 80-90%, полный стил-синдром; утолщение абдоминальной аорты без признаков стенозирования; кальцификация медики общих бедренных артерий (ОБА) и поверхностных бедренных артерий (ПБА) со стенозированием просвета ОБА 25-30%, ПБА 55-60%; гемодинамически значимых стенозов ПА не выявлено.

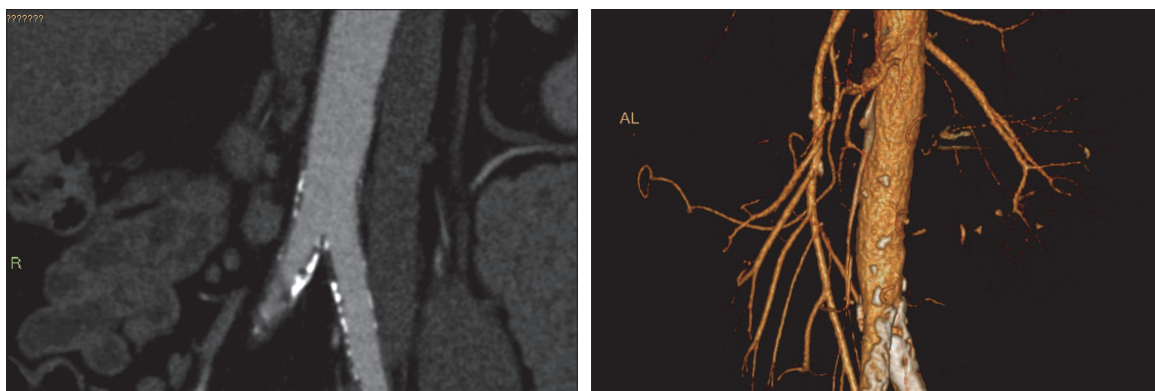


Рис. 14. Больной Ш. Компьютерная томография, КТ-ангиография. Стеноз левой наружной подвздошной артерии, признаки атеросклероза

Fig. 14. Case 3. CT scanning, CT-angiography. Left external iliac artery stenosis with the features of atherosclerosis

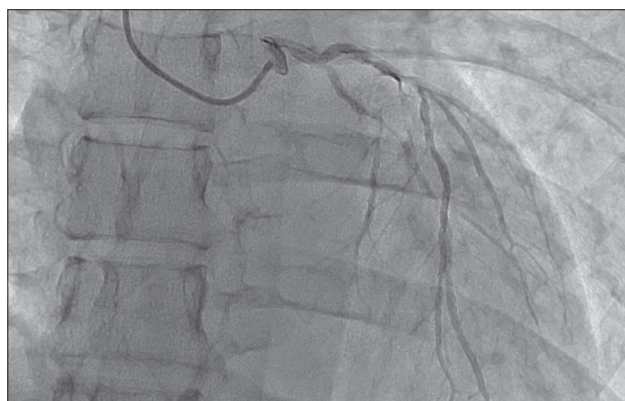


Рис. 15. Больной Ш. Коронароангиография.
Стеноз коронарных артерий

Fig. 15. Case 3. Coronarography. Coronary artery stenosis

Эхо-КТ: стенки аорты умеренно уплотнены, кальциноз створок АК с небольшим ограничением их открытия, незначительный аортальный стеноз, значительная хроническая компенсированная АР. Кальциноз створок МК с небольшим ограничением их открытия, незначительный митральный стеноз, значительная хроническая компенсированная МР. Умеренные изменения створок клапана легочной артерии (ЛК) и трикуспидального клапана (ТК). Концентрическая ГЛЖ – МЖП 16 мм, ЗСЛЖ 18 мм. Незначительная дилатация левого предсердия. ФВ 53%, зоны акинезии не выявлены. Жидкости в перикарде, в плевральных полостях, и застойных явлений в печени нет.

КТ органов брюшной полости и почек с контрастным усилением и КТ-ангиография: стеноз подвздошно-бедренных сегментов с обеих сторон (Рис. 14).

Коронароангиография (КАГ): ствол ЛКА без стенозирования. ПМЖВ диффузно изменена, контуры неровные, стеноз 70%. ОВ диффузно изменена, стеноз 70%. ВТК диффузно изменена стеноз 70%. ПКА диффузно изменена с неровностью контуров, стеноз 70% (Рис. 15).

Глазное дно – окклюзия верхне-височной ветви центральной вены сетчатки правого глаза.

Выполнена пункционная биопсия почки. Гистологическое исследование биопсийного материала.

Световая микроскопия выполнена на парафиновых срезах с использованием окрасок гематоксилин-эозином, PAS, трихром по Массону, Конго красным. В препарате 11 клубочков, 2 из которых полностью склерозированы. Оставшиеся клубочки немного увеличены в размерах, в 3 из них определяются крупные участки склероза капиллярных петель с образованием сращений с капсулой Боумена (Рис. 16-17). Пролiferативных изменений нет, стенки капиллярных петель не утолщены, одноконтурные.

Диффузно-очаговый склероз интерстиция и атрофия канальцев, занимающие около 30-40% площади паренхимы. Неспецифическая лимфоцитарная инфильтрация интерстиция в зонах склероза. Выраженная очаговая дистрофия канальцевого эпителия.

Артерии – выраженный артериосклероз. Гипертрофия мышечного слоя.

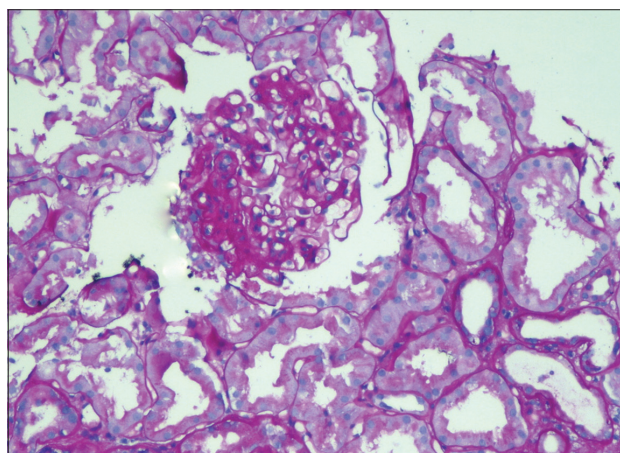


Рис. 16. Больной Ш. Биопсия почки. Клубочек без мезангиальной и эндокапиллярной гиперклеточности. Стенки капиллярных петель не утолщены, одноконтурные. Участок сегментарного склероза капиллярных петель с гипертрофией подоцитов в этой зоне и образованием синехии с капсулой Боумена.
Окраска PAS-реакция; увеличение x100

Fig. 16. Case 3. Kidney biopsy. Glomerulus without mesangial or endocapillary proliferation. Capillary walls thin, without double-contours. Segmental sclerosis of the capillary loops with hypertrophy of podocytes and adhesion to the Bowman's capsule.

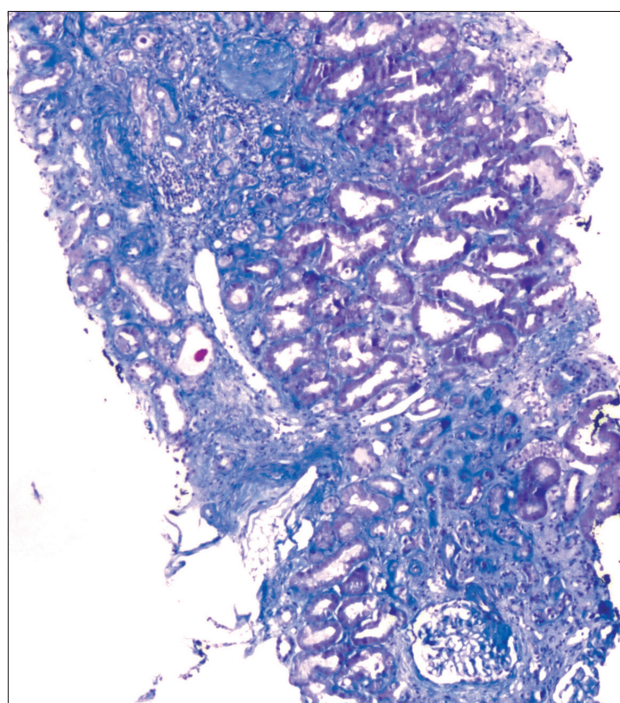


Рис. 17. Больной Ш. Биопсия почки. Два клубочка, один из них полностью склерозирован, в другом имеется участок сегментарного склероза капиллярных петель, расположенный в области сосудистого полюса. Диффузно-очаговый фиброз интерстиция и атрофия канальцев. Имеется одна артерия с выраженным артериосклерозом.
Окраска трихромом по Массону; увеличение x40

Fig. 17. Case 3. Kidney biopsy. Two glomeruli, one of them completely sclerotic, another with segmental sclerosis of the capillary loops nearby the vascular pole. Diffuse-focal interstitial fibrosis and tubular atrophy. One artery with the features of prominent arteriosclerosis.
Masson's trichrome; x40

Артериолы — имеются артериолы с выраженными инсудативными изменениями по типу субэндотелиального циркулярного артериологипертониза.

Окраска Конго красным — негативна.

Иммунофлюоресцентное исследование выполнено на замороженных срезах с использованием FITC-конъюгированных антител к человеческим IgA, IgG, IgM, C3, C1q, kappa, lambda, фибрину. Все окраски негативны за исключением депозитов IgM++ в участках склероза капиллярных петель.

Заключение: гипертонический нефроангиосклероз. Фокальный сегментарный гломерулосклероз.

Установлен диагноз:

Основное заболевание: артериит Такаясу с поражением аорты, правой подключичной артерии, брахиоцефальных артерий, артерий нижних конечностей, аортального и митрального клапанов и коронарных артерий.

Осложнения: артериальная гипертензия 3 ст. Гипертонический нефроангиосклероз, вторичный фокальный и сегментарный гломерулосклероз. Вторичная гиперурикемия. Ожлозия верхней височной ветви центральной вены сетчатки. Полный стил-синдром справа. Сочетанный комбинированный аортальный и митральный порок сердца с преобладанием аортальной и митральной недостаточности, ХСН 2А ст. Дислипидемия, распространенный атеросклероз

Сопутствующие заболевания: аксиальная хиатальная грыжа 1-2 степени. Эрозивный гастродуоденит.

Лечение и дальнейшее наблюдение

Через 2 недели после завершения обследования (и по достижении эпителизации эрозий желудка на фоне терапии ингибиторами протонной помпы) начата терапия МП в дозе 36 мг в сутки и аспирином в дозе 75 мг/сутки в сочетании со статинами. К этому времени креатинин крови, несколько повысившийся после выполнения КАГ и КТ-ангиографии, снизился, АД контролировалось применением блокаторов кальциевых каналов и препаратов центрального действия.

Через полтора месяца после начала терапии состояние улучшилось, прекратились головные боли, прибавил в весе, уменьшились явления сетчатого ливедо и эритемы ладоней и стоп, эпителизовался некроз в области ногтевой фаланги 2 пальца правой руки, нормализовались АД и уровень креатинина крови, снизилась протеинурия. Вместе с тем, отмечались повторные носовые кровотечения, выявлена ЖДА (при контрольной ЭГДС и колоноскопии источников кровотечения не обнаружено), усугубился тромбоцитоз, повысился уровень СРБ. Сохранялась гиперурикемия, диагностированы атрофический ринит и стероидный диабет. Назначен инсулин.

Через 4 месяца после начала терапии МП ухудшился контроль АД и уровня гликемии, периодически возникали боли за грудиной. Сохранялась легкая анемия, тромбоцитоз ликвидировался, уровень СРБ нормализовался, креатинин крови оставался нормальным, протеинурия — умеренной. ЭКГ — без динамики. При ХМ-ЭКГ зафиксирована постоянная косонисходящая депрессия сегмента ST, максимально до 2 мм. К терапии добавлены бета-

блокаторы, начато снижение дозы МП, назначен АЗА в дозе 100 мг/сутки

Через 3 месяца после начала цитостатической терапии доза МП снижена до 20 мг/сутки. АД контролировалось удовлетворительно, жалобы только на мышечную слабость в нижних конечностях, однако сохранялась легкая ЖДА при отсутствии тромбоцитоза, небольшое повышение уровня СРБ и ускорение СОЭ. ЭКГ — без динамики. Доза АЗА увеличена до 150 мг/сутки, рекомендовано продолжить снижение дозы МП.

Длительность наблюдения составила 8 месяцев.

Обсуждение

Одним из наиболее частых симптомов как УП, так и АТ, является артериальная гипертензия, причем для УП она входит в диагностические критерии, а при АТ наблюдается более чем в половине случаев. Основным фактором формирования АГ в контексте васкулитов с вовлечением сосудов среднего и крупного калибра служит ишемия почечной ткани, стимулирующая активность РААС. Поражение сосудов среднего калибра, свойственное УП, приводит к сужению внутрипочечных артерий, развитию множественных инфарктов почек и формированию аневризм внутрипочечных артерий, в результате чего возникает ишемия коры почек. Для АТ характерно сужение одной или обеих почечных артерий, что закономерно приводит к развитию ишемической нефропатии [2-7, 14-15]. У всех наших пациентов наблюдалась АГ разной степени тяжести (Таблицы 1-3), причем если в первом и третьем случаях это была впервые возникшая в молодом возрасте АГ, то во втором случае имело место значительное усугубление АГ у пациентки пожилого возраста. Следует отметить, что именно сочетание многообразных системных проявлений с АГ послужило отправной точкой для диагностического процесса.

Комментарии к случаю 1

У первого пациента отмечались потеря веса более 4 кг, болезненность яичка, боли в мышцах, повышение диастолического АД выше 90 мм рт.ст., повышение креатинина крови выше 139,7 мкмоль/л, ожлозия внутрипочечных артерий и гистологические признаки их поражения с нейтрофильной инфильтрацией. Таким образом, наличествовали 7 из 10 диагностических критериев АСР для УП [7], тогда как для установки диагноза достаточно всего 3 критериев.

Кроме того, длительный высокий субфебрилитет, поражение кожи, артралгии, ускорение СОЭ, тромбоцитоз, лейкоцитоз, повышение уровня СРБ, протеинурия и микрогематурия, не относящиеся к диагностическим критериями, но часто наблюдающиеся у пациентов с УП, а также принадлежность к мужскому полу, подкрепляли диагностическую

концепцию. Молодой возраст пациента не противоречил диагнозу, поскольку УП наблюдается не только у пациентов среднего и пожилого возраста, но и у подростков и детей [2-6, 12, 13]. Отсутствие гепатита В (входящего в диагностические критерии УП) также не исключало диагноз, так как гепатит В ассоциирован с УП в 30% случаев, а по некоторым данным лишь в 7-10% случаев [10, 25].

Следует отметить, что поражение кожи в данном случае проявлялось не в виде сетчатого ливедо, пурпуры или язв кожи, наиболее характерных для УП, а в виде болезненных узелков, которые хотя и гораздо реже, но все же наблюдаются при этой патологии [26]. Именно эти узелки в начале заболевания были ошибочно расценены как узловатая эритема. Также небезынтересно, что носительство антител к ВЭБ, расцененное как хроническая ВЭБ-инфекция и послужившее основанием проведения ПВТ, хотя и увело на начальных этапах от правильного диагноза, но, возможно, имеет некоторое значение в развитии заболевания у нашего пациента – нам удалось найти единичное описание случая ассоциации УП с острой ВЭБ-инфекцией [27].

При гистологическом исследовании почечной ткани был выявлен диффузный сегментарный трансмуральный некротизирующий васкулит с поражением артерий среднего калибра, с формированием псевдоаневризм и тромбозом без признаков гломерулонефрита. Эти гистологические находки согласуются с данными литературы – сегментарное трансмуральное воспаление артерий мышечного типа с фибриноидным некрозом и инфильтрацией полиморфоядерными лейкоцитами и мононуклеарами считается характерным признаком УП, причем разрывы внутреннего и внешнего эластических слоев могут вносить вклад в формирование микроаневризм [2, 28-30]. Отсутствие гломерулярного поражения, наряду с отрицательными результатами исследования крови на АНЦА, также соответствует международной дефиниции УП [1].

Вместе с тем, у нашего пациента сформировалась аневризма магистральной почечной артерии и произошел ее спонтанный разрыв с образованием паравазальной гематомы. Данные литературы свидетельствуют о том, что спонтанный разрыв аневризм почечных артерий с образованием подкапсульных или паранефральных гематом является одним из наиболее грозных осложнений УП и в ряде случаев требует выполнения нефрэктомии. Однако описанные в литературе случаи касаются аневризм внутрипочечных, преимущественно дуговых артерий [31-33]. Можно было бы прийти к выводу, что формирование аневризмы магистральной почечной артерии противоречит диагнозу УП, поскольку согласно номенклатуре СНСС, УП характеризуется поражением средних и мелких сосудов, но не крупных, тем более магистральных сосудов. Но данные гистологического исследования почечной артерии

удаленной почки свидетельствуют скорее в пользу ее вторичного поражения вследствие васкулита *vasa vasorum*, тем более что в литературе имеются единичные описания аневризматического расширения магистральных почечных артерий при УП [34].

Еще одной находкой был тромбоз почечной вены. Считается, что в отличие от других системных васкулитов, УП вены, тем более крупные, не поражает, однако в литературе имеются описания случаев УП с тромбозом почечных вен [35, 36]. Возможным объяснением служит опять-таки поражение средних и мелких артерий стенки почечной вены с ее последующим повреждением, послужившим причиной тромбоза.

И, наконец, у нашего пациента был выявлен некротизирующий васкулит сосудов мочеточника с эрозивно-язвенным поражением его слизистой оболочки и явлениями флегмонозно-гнойного уретерита и фибринозного периуретерита. Среди урологических осложнений УП стриктуры мочеточника неоднократно описаны наряду с орхитом, хотя встречаются значительно реже последнего [33, 37-45], так что обнаруженное при гистологическом исследовании поражение мочеточника является редким, но известным проявлением заболевания.

Комментарии к случаю 2

У второй пациентки отмечались потеря веса более 4 кг, слабость в ногах, повышение диастолического АД более 90 мм рт.ст. повышение креатинина крови и гистологические признаки поражения сосудов среднего калибра с нейтрофильной инфильтрацией. Таким образом, наличествовали 5 из 10 диагностических критериев ACR для УП [7], тогда как для установки диагноза достаточно всего 3 критериев.

Кроме того, повторные эпизоды длительного высокого субфебрилитета, поражение кожи, ускорение СОЭ, хроническая анемия, тромбоцитоз и повышение уровня СРБ, не относящиеся к диагностическим критериям, но часто наблюдающиеся у пациентов с УП [2-6], подкрепляли диагностическую концепцию. Возраст дебюта заболевания в этом случае вполне характерен для УП, а женский пол диагнозу не противоречил, поскольку женщины заболевают всего в 1,5-2 раза реже мужчин [12-13]. При этом поражение кожи носило язвенный характер, что достаточно типично для УП [14-18, 26]. Так же, как и в первом случае, отсутствие гепатита В не исключало диагноза УП [10, 25].

При гистологическом исследовании почечной ткани был выявлен диффузный сегментарный, трансмуральный некротизирующий и склерозирующий артериит ткани почки, с преимущественным поражением сосудов среднего калибра; с острым, подострым и хроническим облитерирующим эндартериитом, гранулематозным компонентом и фор-

мированием псевдоаневризм. Все эти находки, за исключением гранулематозного компонента, соответствовали диагнозу УП. Наличие гранулем в сочетании с повторными пневмониями не позволяло исключить перекрестный синдром: УП в сочетании с АНЦА-ассоциированным васкулитом, тем более что такие случаи описаны в литературе [46-48]. Однако, хотя образование гранулем и не характерно для УП, но единичные описания гранулематозного васкулита у пациентов с УП все же имеются [49, 50]. Кроме того, АНЦА у нашей пациентки обнаружены не были, два эпизода пневмонии по анамнезу уступали стандартной антибактериальной пневмонии, выполненная дважды КТ ОГК патологии не выявила, а все остальные клинико-лабораторные данные свидетельствовали в пользу УП, поэтому в конечном итоге диагнозы АНЦА-ассоциированного васкулита и перекрестного синдрома были отвергнуты. Наличие вторичного глобального и сегментарного гломерулосклероза в 1% клубочков и единичных (также в 1% клубочков) микрополулуний не является диагностически значимым.

Необходимо также отметить, что диагностированный при первоначальном гистологическом исследовании ксантогранулематозный пиелонефрит клинически был крайне сомнителен. По данным литературы для этой патологии характерно наличие хронической инфекции мочевых путей и увеличение размеров пораженной почки по данным КТ [51, 52]. У нашей пациентки анамнез инфекции мочевых путей отсутствовал, а размеры пораженной почки по данным УЗИ и МРТ были уменьшены, а не увеличены. Дополнительное гистологическое позволило полностью опровергнуть диагноз ксантогранулематозного пиелонефрита.

И, наконец, заслуживает обсуждения диагноз опухоли левой почки, установленный при первоначальном урологическом обследовании на основании данных МРТ. Следует подчеркнуть, что при дальнейшем обследовании по данным УЗИ также выявлялось опухолевидное образование правой почки. Поскольку при гистологическом исследовании образования левой почки данных за опухоль почки не получено, можно расценивать эти образования как псевдотуморы. Воспалительный псевдотумор почек – крайне редкое явление, генез их не ясен, описания очень немногочисленны [53-55]. Но кроме того, имеются описания псевдотуморов мочеточника, яичек, мочевого пузыря, поджелудочной железы и молочной железы у пациентов с УП [42, 56, 57]. Нам удалось также найти единственное описание объемного образования почки при УП, клинические проявлявшееся в виде почечной колики, макрогематурии и отсутствия функции почки при экскреторной урографии [58], так что псевдотуморозный характер поражения почек у нашей пациентки является очень редким, но не исключающим диагноз УП вариантом.

Комментарии к случаю 3

У третьего пациента заболевание дебютировало в возрасте 24 лет, имелись слабость в ногах, снижение пульсации на правой лучевой артерии, разница систолического АД на правой и левой руке 40 мм рт. ст., шум над правой подключичной артерией и множественные стенозы крупных артерий по данным ангиографии. Таким образом, наличествовали 6 из 6 диагностических критериев АСР для АТ [19], тогда как для установки диагноза достаточно всего 3 критериев.

Кроме того, отмечались тяжелая АГ, головные боли, нарушения зрения, потеря веса, признаки ишемии конечностей с некрозом кожи ногтевой фаланги 2 пальца правой руки, тромбоцитоз, ускорение СОЭ и повышение СРБ, хотя и не относящиеся к диагностическим критериями, но часто наблюдающиеся у пациентов с АТ [14-18], что в совокупности с критерияльными признаками не оставляло сомнений в диагнозе. Мужской пол и принадлежность к европеоидной расе, не характерные для АТ, диагноз не исключали, т.к. не менее 10% пациентов с АТ – мужчины, а распространенность АТ, несомненно более высокая среди населения стран Азии, этим регионом не ограничивается [19, 20, 23, 24].

Поражение коронарных артерий (КА), наряду с ПА, типично для АТ [59]. Вместе с тем, поражение не только КА, но и клапанного аппарата сердца в сочетании с выраженной дислипидемией и отягощенным по сердечно-сосудистой патологии семейным анамнезом, требовали исключения раннего наследственного атеросклероза, тем более, что это оговорено в диагностических критериях АТ [19]. Сочетание АТ и атеросклероза неоднократно описано в литературе и объясняется, в частности, за счет длительного хронического воспаления, вызывающего акселерацию атеросклероза [60-62]. У нашего пациента в течение первых 5 лет болезни холестерин повышен не был и лишь на 6-7 году выявлена выраженная дислипидемия, что опровергает первичный атеросклеротический характер поражения сосудов и подтверждает широко обсуждаемую в литературе концепцию роли хронического воспаления в развитии и прогрессировании атеросклероза при АТ.

Поражение клапанов сердца при АТ также достаточно известно, чаще всего описывают повреждение АК и ЛК, существенно реже – МК и ТК. Причиной развития клапанной недостаточности считают АГ и аутоиммунное воспаление с вторичным фиброзом [59, 63-65]. По данным наиболее крупного ретроспективного исследования у 38,8% из 1069 пациентов выявлено тяжелое поражение АК, у 23,3% – вовлечение восходящего отдела аорты, у 39,1% – легкое поражение МК, у 34,6% – ТК, и у 11,8% – ЛК. При этом в подавляющем большинстве случаев выявлялась недостаточность клапанов, развитие стенозов было крайне редким [66]. У нашего пациента на 6-м году

заболевания выявлено поражение АК и МК с преобладанием недостаточности, однако в этот период дислипидемия отсутствовала, поэтому мы рассматривали вовлечение клапанов сердца в рамках АТ, тем более что это согласуется с данными литературы [63-67].

Несмотря на то, что диагноз АТ сомнений не вызывал, наличие массивной протеинурии, не характерной для этой патологии, требовало дальнейшего уточнения. Обсуждался диагноз АА амилоидоза, осложнившего длительный хронический воспалительный процесс в рамках АТ – единичные подобные случаи описаны в литературе [68, 69]. Но рассматривались и другие причины протеинурии, поскольку в одной из публикаций признаки гломерулопатии выявлялись у 6 из 160 пациентов с АТ, а по данным биопсии почки были обнаружены следующие варианты: IgA-нефропатия, минимальные изменения, мембранопротеративный и фибриллярный гломерулонефрит [70]. Еще в одной недавней публикации у пациента с АТ, тяжелой АГ и протеинурией нефротического уровня при биопсии почки выявлен фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) [71]. Кроме того, признаки гломерулярного поражения в сочетании с сетчатым ливедо, некрозом кожи, окклюзией центральной вены сетчатки и положительным ВА не позволяли исключить вторичный антифосфолипидный синдром (АФС). Ассоциация АТ и АФС также описана в литературе, хотя причинно-следственная связь остается не ясной [72-74].

По данным биопсии почки у нашего пациента признаков амилоидоза и АФС-ассоциированной нефропатии не найдено, выявлен гипертонический нефроангиосклероз (ГНАС) и ФСГС (с учетом отсутствия нефротического синдрома по всей видимости вторичный по отношению к ГНАС), что не противоречит клиническому течению, не исключает диагноз АТ и согласуется с единичным описанным в литературе аналогичным наблюдением [71]. Тем не менее, вопрос о возможной ассоциации АТ и АФС у нашего пациента до конца не разрешен, поскольку повторное исследование маркеров АФС, к сожалению, осуществить не удалось. Нельзя полностью исключить вероятный АФС, «ответственный» за окклюзию центральной вены сетчатки, сетчатое ливедо, некроз кожи концевой фаланги II, возможно, вторичный ФСГС и ранний атеросклероз.

*Общие комментарии,
касающиеся длительности течения
и оценки почечной функции*

Длительность течения заболевания к моменту установки диагноза составила в первом случае 13 месяцев, во втором случае – 8 лет, и в третьем случае – 6 лет после появления первых симптомов. На момент установки диагноза у первого и второго пациентов уже была выполнена нефрэктомия

(в обоих случаях левосторонняя), и креатинин крови был в обоих случаях умеренно повышен. С учетом длительности течения можно было полагать, особенно во втором случае, что повышение креатинина отражает необратимое нарушение функции единственной почки и диагностировать хроническую болезнь почек (ХБП) 3а стадии. Однако на момент установки диагноза от стадирования ХБП мы воздержались, отложив это до момента оценки результатов иммуносупрессивной терапии.

У первого пациента креатинин крови, повышенный до 163-150 мкмоль/л (верхняя граница нормы для мужчин 127 мкмоль/л), нормализовался после выполнения нефрэктомии и оставался нормальным в течение последующего года. Очевидно, что левая почка к моменту оперативного вмешательства не функционировала, а кратковременное нарушение функции единственной правой почки следует расценивать как проявление контраст-индуцированной нефропатии (КИН) с эпизодом острого почечного повреждения (ОПП) на фоне ХБП 2 стадии, поскольку исследование с применением йод-содержащего контрастного вещества выполнялось непосредственно перед впервые выявленным повышением креатинина.

Во втором случае креатинин крови повысился до 120 мкмоль/л (верхняя граница нормы для женщин 97 мкмоль/л) после нефрэктомии на фоне быстрого роста образования единственной правой почки и быстро нормализовался по мере уменьшения размеров образования под влиянием кортикостероидной терапии, что отражает, по-видимому, эпизод ОПП на фоне ХБП 2 стадии.

Особенностью обоих представленных случаев с длительными течением УП является преимущественное поражение поначалу одной почки, что дало возможность уже после выполнения нефрэктомии и ретроспективной установки диагноза провести адекватную иммуносупрессивную терапию с хорошим эффектом и сохранить функцию единственной оставшейся почки.

Что касается третьего пациента, то, несмотря на большую длительность заболевания, протекавшего с тяжелой АГ, и морфологические признаки гипертонического нефроангиосклероза и ФСГС, креатинин крови на момент установки диагноза был нормальным и кратковременно повышался лишь после выполнения двух исследований с применением йод-содержащего контрастного вещества. Соответственно, и в этом случае нарушение функции почек рассматривалось как проявление КИН с эпизодом ОПП на фоне ХБП 2 стадии.

Во всех трех случаях, оценивая динамику функции почек мы пользовались рекомендациями KDIGO 2012 по ОПП, но избегали применения понятия острой болезни почек, поскольку дефиниция этого состояния пока остается недостаточно разработанной [75].

Комментарии к лечению

Оптимальное лечение УП не разработано, в ряде исследований у пациентов с легкими формами УП показана эффективность КС, а у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением (с наличием ≥ 1 неблагоприятного фактора по FFS) – комбинации КС с ЦФ. При резистентности к КС у пациентов с легкими формами УП возможно применение АЗА, метотрексата и микофенолатов – эти же препараты используются для поддержания ремиссии после завершения курса ЦФ. При более тяжелых формах в случаях резистентности к КС в отдельных случаях применялся ритуксимаб и другие биологические препараты. К сожалению, большинство из этих исследований были наблюдательными и включали не только пациентов с УП, но и с другими васкулитами [76-87]. В Европейских рекомендациях по ведению первичных васкулитов с поражением сосудов мелкого и среднего калибра от 2009 года УП рассматривается совместно с АНЦА-ассоциированными васкулитами, и рекомендации ограничиваются применением кортикостероидов и циклофосфамида [88].

У обоих наших пациентов с УП имелось поражение почек, что является неблагоприятным прогностическим фактором. При этом у первого пациента течение заболевания было расценено как тяжелое, на момент установки диагноза и начала терапии имелось 2 балла по шкале FFS (протеинурия и повышение креатинина $>139,7$ мкмоль/л), в связи с чем проводилась терапия КС и ЦФ, а после завершения курса ЦФ – поддерживающая терапия малыми дозами КС в сочетании с АЗА. У второй пациентки по шкале FFS имелся 1 балл (протеинурия, уровень креатинина повышен, но $<139,7$ мкмоль), течение заболевания было расценено как среднетяжелое, проводилась терапия КС, вопрос о присоединении цитостатиков обсуждался, однако в связи с быстрым положительным ответом на КС лечение было продолжено в виде монотерапии МП в редуцированных в связи с побочными эффектами дозировках.

В основе лечения АТ лежит КС-терапия, в связи с необходимостью длительного лечения с учетом склонности заболевания к рецидивам, в качестве стероид-сберегающих препаратов используются АЗА и метотрексат, а также микофенолаты и лефлуномид. ЦФ, как правило, назначается в наиболее тяжелых случаях; имеются единичные работы, касающиеся применения ритуксимаба и других биологических препаратов; в качестве дезагрегантной терапии эмпирически назначают аспирин в небольших дозах [69, 89-98]. У нашего пациента с АТ длительное применение КС лимитировалось побочными эффектами, с учетом удовлетворительного ответа на применение ПЗ, в качестве стероид-сберегающего препарата был назначен АЗА, аспирин был присоединен в связи с появлением ангинозных приступов, обусловленных поражением коронарных артерий.

Заключение

Узелковый полиартериит и артериит Такаясу являются редкими заболеваниями, распространенность их составляет от 2-4 до 33 случаев на 1 млн. населения. Как УП, так и АТ характеризуются множественными системными проявлениями с различными вариантами поражения кожи, мышц, суставов, нервной системы, ЖКТ, сердца и легких и конституциональными симптомами. Поражение почек с развитием артериальной гипертензии наблюдается более чем у половины пациентов. Для УП свойственно вовлечение внутрипочечных сосудов с формированием микроаневризм и инфарктов почек, тогда как АТ характеризуется развитием стенозов магистральных почечных артерий. Диагноз базируется преимущественно на клинических критериях, дополняемых характерными морфологическими признаками для УП и ангиографическими – для АТ (критерии ACR 1990), лабораторные данные отражают хронический воспалительный процесс и неспецифичны. Поздняя диагностика обусловлена редкостью данной патологии и недостаточным знакомством практикующих врачей различных специальностей с диагностическими критериями, что, как в представленных нами случаях, ведет к тяжелому повреждению почек. Особенностью представленных случаев УП является преимущественное вовлечение одной почки с редкими вариантами поражения – аневризмой магистральной почечной артерии, тромбозом почечной вены и флегмонозно-язвенным уретеритом в одном случае и псевдотумором – в другом, а особенностью случая АТ – развитие массивной протеинурии вследствие вторичного фокального сегментарного гломерулосклероза. Несмотря на большую длительность течения заболевания и тяжесть поражения почек, адекватная иммуносупрессивная терапия позволила во всех трех случаях добиться ремиссии системных проявлений и сохранить почечную функцию.

Благодарности

Авторы благодарят А.А. Шубина, И.В. Лукьянова, Н.А. Иванову, Т.А. Шевякову, Н.А. Зорину, Ан.В. Араблинского, Ал.В. Араблинского и А.В. Шпектора за помощь в обследовании пациентов

Авторы не имеют конфликта интересов

The authors declare no conflict of interest

ORCID

Е.В. Захарова <https://orcid.org/0000-0003-0178-7549>

Список литературы

1. Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A. Basu N., Cid M.C., Ferrario F., Flores-Suarez L.F., Gross W.L., Guillevin L., Hagen

E.C., Hoffman G.S., Jayne D.R., Kallenberg C.G., Lamprecht P., Langford C.A., Lugmani R.A., Mahr A.D., Matteson E.L., Merkel P.A., Ozen S., Pusey C.D., Rasmussen N., Rees A.J., Scott D.G., Specks U., Stone J.H., Takahashi K., Watts R.A. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013; 65 (1): 1-11. DOI: 10.1002/art.37715

2. Sato O., Cohn D.L. Polyarteritis and microscopic polyangiitis. In: *Rheumatology*, Klippel J.H., Dieppe P.A. (Eds), Mosby, St Louis 2003.

3. Stockigt J.R., Topliss D.J., Hewett M.J. High-renin hypertension in necrotizing vasculitis. *N Engl J Med.* 1979; 300: 1218.

4. Stone J.H. Polyarteritis nodosa. *JAMA.* 2002; 288(13): 1632-1639. DOI: 10.1001/jama.288.13.1632

5. Forbess L., Bannyskh S. Polyarteritis nodosa. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015; 41 (1): 33-46. DOI: 10.1016/j.rdc.2014.09.005

6. Pagnoux C., Seror R., Henegar C., Mahr A., Cohen P., Le Guern V., Bienvenu B., Mouthon L., Guillevin L. for the French Vasculitis Study Group. Clinical features and outcomes in 348 patients with polyarteritis nodosa. A Systematic Retrospective Study of Patients Diagnosed Between 1963 and 2005 and Entered Into the French Vasculitis Study Group Database *Arthritis Rheum.* 2010; 62(2): 616-626. DOI: 10.1002/art.27240

7. Lightfoot R.W. Jr, Michel B.A., Bloch D.A., Hunder G.G., Zvaifler N.J., McShane D.J., Arend W.P., Calabrese L.H., Leavitt R.Y., Lie J.T. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum.* 1990; 33(8): 1088-1093. DOI: 10.1002/art.1780330805

8. Jennette J.C., Falk R.J., Andrassy K., Bacon P.A., Churg J., Gross W.L., Hagen E.C., Hoffman G.S., Hunder G.G., Kallenberg C.G.M., McCluskey R.T., Sinico R.A., Rees A.J., Van Es L.A., Waldherr R., Wüke A. Nomenclature of systemic vasculitides: proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum.* 1994; 37 (2): 187-192.

9. Guillevin L., Lhote F., Gayraud M., Cohen P., Jarrousse B., Lortholary O., Thibault N., Casassus P. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore).* 1996; 75(1): 17-28. DOI: 10.1097/00005792-199601000-00003

10. Mahr A., Guillevin L., Poissonnet M., Aymé S. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. *Arthritis Rheum.* 2004; 51(1): 92-99. DOI: 10.1002/art.20077

11. Selga D., Mohammad A., Sturfelt G., Segelmark M. Polyarteritis nodosa when applying the Chapel Hill nomenclature – a descriptive study on ten patients. *Rheumatology (Oxford).* 2006; 45(10): 1276-1281. DOI: 10.1093/rheumatology/kei091

12. Colmegna I., Maldonado-Cocco J.A. Polyarteritis nodosa revisited. *Curr Rheumatol Rep.* 2005; 7(4): 288-296. DOI: 10.1007/s11926-005-0039-2

13. Eleftheriou D., Dillon M.J., Tullus F., Marks S.D., Pilkington C.A., Roebuck D.J., Klein N.J., Brogan P.A. Systemic Polyarteritis Nodosa in the Young. A Single-Center Experience Over Thirty-Two Years. *Arthritis Rheum.* 2013; 65 (9): 2476-2485. DOI: 10.1002/art.38024

14. Mason J.C. Takayasu arteritis--advances in diagnosis and

management. *Nat Rev Rheumatol.* 2010; 6(7): 406-415. DOI: 10.1038/nrrheum.2010.82.

15. Serra R., Butrico L., Fugetto F., Chibireva M.D., Mahla A., De Caridi G., Massara M., Barbetta A., Cannistrà M., de Francis S. Updates in Pathophysiology, Diagnosis and Management of Takayasu Arteritis. *Ann Vasc Surg.* 2016; 35:210-215. DOI: 10.1016/j.avsg.2016.02.011

16. Rodríguez-Pla A., de Miguel G., López-Contreras J., de Llobet J.M., Llauger J., Díaz C. Bilateral blindness in Takayasu's disease. *Scand J Rheumatol.* 1996; 25(6): 394-395. DOI: 10.3109/03009749609065653

17. Nakabayashi K., Kurata N., Nangi N., Miyake H., Nagasawa T. Pulmonary artery involvement as first manifestation in three cases of Takayasu arteritis. *Int J Cardiol.* 1996; 54 (Suppl 2): 177-183. DOI: 10.1016/S0167-5273(96)88787-0

18. Kerr G.S., Hallaban C.W., Giordano J., Leavitt R.Y., Fauci A.S., Rottem M., Hoffman G.S. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med.* 1994; 120(11): 919-929. DOI: 10.7326/0003-4819-120-11-199406010-00004

19. Arend W.P., Michel B.A., Bloch D.A., Hunder G.G., Calabrese L.H., Edworthy S.M., Fauci A.S., Leavitt R.Y., Lie J.T., Lightfoot R.W. Jr, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum.* 1990; 33(8): 1129-1134. DOI: 10.1002/art.1780330811

20. Dabague J., Reyes P.A. Takayasu arteritis in Mexico: a 38-year clinical perspective through literature review. *Int J Cardiol.* 1996; 54 (Suppl): 103-109. DOI: 10.1016/s0167-5273(96)88779-1

21. Hall S., Barr W., Lie J.T., Stanson A.W., Kazmier F.J., Hunder G.G. Takayasu arteritis. A study of 32 North American patients. *Medicine (Baltimore)* 1985; 64(2): 89-99.

22. Ishikawa K. Natural history and classification of occlusive thromboaropathy (Takayasu's disease). *Circulation.* 1978; 57(1): 27-35. DOI: 10.1161/01.cir.57.1.27

23. Koide K. Takayasu arteritis in Japan. *Heart Vessels Suppl.* 1992; 7: 48-54. DOI: 10.1007/bf01744544

24. Lupi-Herrera E., Sánchez-Torres G., Marcushamer J., Mispireta J., Horwitz S., Vela J.E. Takayasu's arteritis. Clinical study of 107 cases. *Am Heart J.* 1977; 93(1): 94-103. DOI: 10.1016/s0002-8703(77)80178-6

25. Guillevin L., Lhote F., Cohen P., Sauvaet F., Jarrousse B., Lortholary O., Noël L.H., Trépo C. Polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus a prospective study with long-term observation of 41 patients. *Medicine.* 1995; 74(5): 238-253. DOI: 10.1097/00005792-199509000-00002

26. Stone J.H. Polyarteritis nodosa. *JAMA* 2002; 288(13): 1632-1639. DOI: 10.1001/jama.288.13.1632

27. Caldeira T., Meireles C., Cunha F., Valbuena C., Aparício J., Ribeiro A. Systemic polyarteritis nodosa associated with acute Epstein-Barr virus infection. *Clin Rheumatol.* 2007; 26: 1733-1735. DOI 10.1007/s10067-006-0486-9

28. Albert D.A., Rimon D., Silverstein M.D. The diagnosis of polyarteritis nodosa. A literature-based decision analysis approach. *Arthritis Rheum.* 1988; 31(9): 1117-1127. DOI: 10.1002/art.1780310906

29. Gheita T.A., Khairy N.A., Nasrallah M.M., Hussein H. Subclinical renal involvement in essential cryoglobulinemic vasculitis and classic polyarteritis nodosa. *Joint Bone Spine* 2012; 79(3): 274-280. DOI: 10.1016/j.jbspin.2011.06.009

30. *Azevedo L.M.O., Hernández S.B., Alcobendas J.V.* Acute kidney failure due to polyarteritis nodosa. *Medicina Clínica* 2017; 148(2): 97-99. DOI: 10.1016/j.medcli.2016.10.010
31. *Agarwal A., Bansal M., Pandey R., Swaminathan S.* Bilateral subcapsular and perinephric hemorrhage as the initial presentation of polyarteritis nodosa. *Intern Med.* 2012; 51(9): 1073-1076. DOI: 10.2169/internalmedicine.51.7037
32. *Zhang J.Q., Fielding J.R., Zou K.H.* Etiology of spontaneous perirenal hemorrhage: a meta-analysis. *J Urol.* 2002; 167: 1593-1596. DOI: 10.1097/00005392-200204000-00006
33. *Peracha J., Morgan M.D.* Urological manifestations and treatment of the primary systemic vasculitides. *World J Clin Urol.* 2015; 4(1): 5-20. DOI: 10.5410/wjcu.v4.i1.5
34. *Stanson A.W., Friese J.L., Johnson C.M., McKusick M.A., Breen J.F., Sabater E.A., Andrews J.C.* Polyarteritis Nodosa: Spectrum of Angiographic Findings. *Radio Graphics.* 2001; 21: 151-159. DOI: 10.1148/radiographics.21.1.g01ja16151
35. *Beard M.E.J., Taylor D.J.E.* Renal vein thrombosis in cases of polyarteritis nodosa and of the Henoch-Schoenlein syndrome. *J Clin Path.* 1969; 22:395-400. DOI: 10.1136/jcp.22.4.396
36. *Laville M., Aguilera D., Maillet P.J. et al* The Prognosis of Renal Vein Thrombosis: A Re-evaluation of 27 Cases. *Nephrol Dial Transplant.* 1988; 3(3): 247-256.
37. *Samellas W., Bellonias E., Papacharalampous N.* Polyarteritis nodosa: ureteral involvement. *J Urol.* 1971; 105: 186-187.
38. *Ekeland A., Sander S.* Stenosis of the ureter caused by periarteritis. *J Oslo City Hosp.* 1974; 24: 78-82.
39. *Glanz I., Grünebaum M.* Ureteral changes in polyarteritis nodosa as seen during excretory urography. *J Urol.* 1976; 116: 731-733. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)58988-0
40. *Abós Fanlo P., Vilardell Tarrés M., Pastor Mouron J., Solé-Balcels F., Tornos Solano J.* Secondary hydronephrosis to polyarteritis nodosa. *Eur Urol.* 1979; 5: 211-213. DOI: 10.1159/000473109
41. *Melin J.P., Lemaire P., Birembaut P., Cohen J., Lardinois B., Chanard J.* Polyarteritis nodosa with bilateral ureteric involvement. *Nephron* 1982; 32(1): 87-89. DOI: 10.1159/000182812
42. *Duclos J.M., Bensadoun H., Herremán G., Baviera E.* Pseudotumor of the ureter manifesting periarteritis nodosa. *Ann Urol. (Paris)* 1984; 18(6): 418-419.
43. *Hefty T.R., Bonafede P., Stenzel P.* Bilateral ureteral stricture from polyarteritis nodosa. *J Urol.* 1989; 141(3): 600-601. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)40907-4
44. *Kaskarelis I.S., Zarifi M., Dantis P., Vrachliotis G.* Bilateral ureteral involvement in polyarteritis nodosa. *Scand J Urol Nephrol.* 1995; 29: 323-326. DOI: 10.3109/00365599509180583
45. *Bulbuloglu E., Kantarceken B., Yuksel M., Ciralik H., Sahinkanat T., Kale I.T.* An unusual presentation of polyarteritis nodosa: A case report. *West Indian Med J.* 2006; 55(1): 56-59.
46. *Guillemin L., Visser H., Noel L.H., Pourrat J., Vernier I., Gayraud M., Oksman F., Lesavre P.* Antineutrophil cytoplasm antibodies in systemic polyarteritis nodosa with and without hepatitis B virus infection and Churg–Strauss syndrome – 62 patients. *J Rheumatol.* 1993; 20(8): 1345-1349.
47. *Sano K., Sakaguchi N., Ito M., Koyama M., Kobayashi M., Hotchi M.* Histological diversity of vasculitic lesions in MPO ANCA-positive autopsy cases. *Pathol Int.* 2001; 51:460-466. DOI: 10.1046/j.1440-1827.2001.01225.x
48. *Sugimoto T., Kanasaki K., Koyama T., Yokomaku Y., Yasuda H., Kashiwagi A., Koya D.* A case of myeloperoxidase–antineutrophil cytoplasmic antibody positive-polyarteritis nodosa complicated by interstitial pneumonia and rapidly progressive renal failure. *Clin Rheumatol.* 2007; 26: 429-432. DOI: 10.1007/s10067-005-0142-9
49. *Turki S., Guillemin L., Dallet A., Jarrousse B., Vernier I., Laroche L., Pourrat J., Amouroux J.* Nodular and granulomatous form of periarteritis nodosa caused by the hepatitis B virus. *Ann Dermatol Venerol.* 1994; 121(4): 325-327.
50. *Pagnoux C., Bienvenue B., Guillemin L.* The spectrum of granulomatous vasculitides. *Future Rheumatol.* 2006; 1(6): 729-750. DOI: 10.2217/17460816.1.6.729
51. *Chuang C.K., Lai M.K., Chang P.L., Huang M.H., Chu S.H., Wu C.J., Wu H.R.* Xanthogranulomatous pyelonephritis: experience in 36 cases. *J Urol.* 1992; 147(2): 333-336. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)37229-4
52. *Wu S.T.* Bear paw sign: classic presentation of xanthogranulomatous pyelonephritis. *QJM* 2019; 112(6): 461. DOI: 10.1093/qjmed/hcy300
53. *Patnana M., Sevruckov A.B., Elsayes K.M., Viswanathan C., Lubner M., Menias C.O.* Inflammatory pseudotumor: The great mimicker. *AJR Am J Roent.* 2012; 198(3), 12-15. DOI: 10.2214/AJR.11.7288
54. *Park S.B., Cho K.S., Kim J.K., Lee J.H., Jeong A.K., Kwon W.J., Kim H.H.* Inflammatory pseudotumor (myoblastic tumor) of the genitourinary tract. *AJR* 2008; 191(4): 1255-1262. DOI: 10.2214/AJR.07.3663
55. *Tarhan F., Gul A.E., Karadayi N., Kuyumcuoglu U.* Inflammatory pseudotumor of the kidney: a case report. *Int Urol Nephrol.* 2004; 36:137-140
56. *Yokoi Y., Nakamura I., Kaneko T., Sawayanagi T., Watabiki Y., Kuroda M.* Pancreatic mass as an initial manifestation of polyarteritis nodosa: A case report and review of the literature. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(3): 1014-1019. DOI: 10.3748/wjg.v21.i3.1014
57. *Kariv R., Sidi Y., Gur H.* Systemic vasculitis presenting as a tumorlike lesion. Four case reports and an analysis of 79 reported cases. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79(6): 349-359. DOI: 10.1097/00005792-200011000-00001
58. *Menzies D.G., Fidas A., Campbell I.W., Macfarlane J.R.* Polyarteritis nodosa presenting as a ruptured renal mass. *Br J Urol.* 1988; 62(3): 276-277. DOI: 10.1111/j.1464-410x.1988.tb04339.x
59. *Rangel-Abundis A., Fraga A., Badui E., Guijosa N., Navarro J.* Takayasu arteritis associated with heart valve diseases (pulmonary and aortic) and arteritis (coronary and renal). *Arch Inst Cardiol Mex.* 1992; 62(1): 33-43.
60. *Okada H., Suzuki H., Murakami M., Ogata Y., Takenaka T., Sakaguchi H., Hosoda Y., Saruta T.* Takayasu's arteritis with heart failure due to atherosclerosis. *Jpn J Med.* 1990; 29(3): 309-312. DOI: 10.2169/internalmedicine1962.29.309
61. *Seyahi E., Ugurlu S., Cumali R., Balci H., Seyahi N., Yurdakul S., Yazici H.* Atherosclerosis in Takayasu arteritis. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65: 1202-1207. DOI: 10.1136/ard.2005.047498
62. *Umekita K., Hashiba Y., Kariya-Kaneko Y., Matsuda M., Okayama A.* Arteriosclerosis of Whole Aorta in Takayasu Arteritis. *J Rheumatol.* 2012; 39(6): 1291. DOI: 10.3899/jrheum.120183
63. *Lee G.Y., Jang S.Y., Ko S.M., Kim E.K., Lee S.H., Han*

H., Choi S.H., Kim Y-W., Choe Y.H., Kim D-K. Cardiovascular manifestations of Takayasu arteritis and their relationship to the disease activity: Analysis of 204 Korean patients at a single center. *International Journal of Cardiology*. 2012; 159 (1): 14-20. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.01.094

64. de Silva N.L., Withana M., Weeratunga P., Priyadharshana P., Atukorala I. Evolution into Takayasu arteritis in a patient presenting with acute pulmonary oedema due to severe aortic regurgitation; a case report. *BMC Rheumatol*. 2018; 2: 20-26. DOI: doi:10.1186/s41927-018-0028-5

65. Davarparand T., Hosseinsabet A., Anvary M.S. Mitral-Aortic Intervallular Fibrosa Involvement by Takayasu' Arteritis. *Int Cardiovasc Res J*. 2014; 8(4):181-183.

66. Datta G., Majumder B., Mukherjee D. Takayasu's Arteritis and Mitral Stenosis. *Eur J Gen Med*. 2013; 10 (Suppl 1): 44-46.

67. Ying Zhang Y., Yang K., Meng X., Tian T., Fan P., Zhang H., Ma W., Song L., Wu H., Cai J., Luo F., Zhou X., Zheng D., Liu L. Cardiac Valve Involvement in Takayasu Arteritis Is Common: A Retrospective Study of 1,069 Patients Over 25 Years. *AJMS* 2018; 356(4): 357-364. DOI: 10.1016/j.amjms.2018.06.021

68. Sousa A.E., Lucas M., Tavora I., Victorino R.M. Takayasu's disease presenting as a nephrotic syndrome due to amyloidosis. *Postgrad Med J*. 1993; 69(812): 488-489. DOI: 10.1136/pgmj.69.812.488

69. Nakamura S., Morishita M., Yang CL., et al. An elderly female who survived more than 30 years following a diagnosis of Takayasu's arteritis, complicated by fatal intestinal amyloidosis. *Clin Rheumatol*. 2006; 25:907.

70. Li X-M., Ye W-L., Wen Y-B., Li H., Chen L-M., Liu D-Y., Zeng X-J., Li X-W. Glomerular Disease Associated with Takayasu Arteritis: 6 Cases Analysis and Review of the Literature. *Chinese Med Sci J*. 2009; 24(2): 69-75. DOI: 10.1016/S1001-9294(09)60063-8

71. Tsubida T., Yano H., Raita Y., Kinjo M. Nephrotic range proteinuria and metabolic alkalosis in Takayasu arteritis. *BMJ Case Reports* 2019; 12(4). DOI: 10.1136/bcr-2018-228637.

72. Santiago M.B., Paz O. Rare association of antiphospholipid syndrome and Takayasu arteritis. *Clin Rheumatol*. 2007; 26(5): 821-822. DOI: 10.1007/s10067-006-0277-3

73. Lee H-J., Hwang J.P., Kim H.S. Takayasu arteritis and antiphospholipid antibody syndrome in an elderly woman. *Korean J Intern Med*. 2015; 30(6): 934-937. DOI: 10.3904/kjim.2015.30.6.934

74. Fukui S., Hirota S., Iwamoto N., Karata H., MD, Kawakami A. Takayasu Arteritis With Antiphosphatidylserine/Prothrombin Antibody-Positive Antiphospholipid Syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(51): 2345-2350.

75. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int*. 2012; 2: 1-138.

76. Frohnert P.P., Sheps S.G. Long-term follow-up study of periarteritis nodosa. *Am J Med* 1967; 43(1): 8-14. DOI: 10.1016/0002-9343(67)90144-1

77. Leib E.S., Restivo C., Paulus H.E. Immunosuppressive and corticosteroid therapy of polyarteritis nodosa. *Am J Med* 1979; 67(6): 941-947. DOI: 10.1016/0002-9343(79)90634-X

78. Fauci A.S., Katz P., Haynes B.F., Wolff S.M. Cyclophosphamide therapy of severe systemic necrotizing

vasculitis. *N Engl J Med* 1979; 301(5): 235-238. DOI: 10.1056/NEJM197908023010503

79. Balow J.E. Renal vasculitis. *Kidney Int*. 1985; 27(6): 954-964. DOI: 10.1038/ki.1985.104

80. Gayraud M., Guillevin L., le Toumelin P., Cohen P., Lhote F., Casassus P., Jarrousse B.; French Vasculitis Study Group. Long-term followup of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: analysis of four prospective trials including 278 patients. *Arthritis Rheum* 2001; 44(3): 666-675. DOI: 10.1002/1529-0131(200103)44:3<666::AID-ANR116>3.0.CO;2-A

81. Guillevin L., Cohen P., Mahr A., Arène J.P., Mouthon L., Puéchal X., Pertuiset E., Gilson B., Hamidou M., Lanoux P., Bruet A., Rivard M., Vanhille P., Cordier J.F. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis with poor prognosis factors: a prospective trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in sixty-five patients. *Arthritis Rheum*. 2003; 49(1): 93-100. DOI: 10.1002/art.10922

82. Bourgarit A., Le Toumelin P., Pagnoux C., Cohen P., Mahr A., Le Guern V., Mouthon L., Guillevin L.; French Vasculitis Study Group. Deaths occurring during the first year after treatment onset for polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: a retrospective analysis of causes and factors predictive of mortality based on 595 patients. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84(5): 323-330. DOI: 10.1097/01.md.0000180793.80212.17

83. Ribi C., Cohen P., Pagnoux C., Mahr A., Arène J.P., Puéchal X., Carli P., Kyndt X., Le Hello C., Letellier P., Cordier J.F., Guillevin L.; French Vasculitis Study Group. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis without poor-prognosis factors: A prospective randomized study of one hundred twenty-four patients. *Arthritis Rheum*. 2010; 62(4): 1186-1197. DOI: 10.1002/art.27340

84. Pagnoux C., Seror R., Henegar C., Mahr A., Cohen P., Le Guern V., Bienvenu B., Mouthon L., Guillevin L.; French Vasculitis Study Group. Clinical features and outcomes in 348 patients with polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study of patients diagnosed between 1963 and 2005 and entered into the French Vasculitis Study Group Database. *Arthritis Rheum*. 2010; 62(2): 616-626. DOI: 10.1002/art.27240

85. Guillevin L., Pagnoux C., Seror R., Mahr A., Mouthon L., Le Toumelin P.; French Vasculitis Study Group (FVSG). The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore)* 2011; 90(1): 19-27. DOI: 10.1097/MD.0b013e318205a4c6.

86. Seri Y., Shoda H., Hanata N., Nagafuchi Y., Sumitomo S., Fujio K., Yamamoto K. A case of refractory polyarteritis nodosa successfully treated with rituximab. *Mod Rheumatol*. 2017; 27(4): 696-698. DOI: 10.3109/14397595.2015.1014153

87. Stratta P., Marcuccio C., Campo A., Sandri L., Messerotti A., Colla L., Rosso S., Mazzucco G., Mariani L., Ciccone G. Improvement in Relative Survival of Patients with Vasculitis: Study of 101 Cases Compared to the General Population. *Int J of Immunopathology and Pharmacology* 2008; 21(3): 631-642. DOI: 10.1177/039463200802100317

88. Mukhtyar C., Guillevin L., Cid M.C., Dasgupta B., de Groot K., Gross W., Hauser T., Hellmich B., Jayne D., Kallenberg

C.G.M., Merkel P.A., Raspe H., Sahvarani C., Scott D.J.I., Stegeman C., Watts R., Westman K., Witter J., Yazici H., Luqmani R. for the European Vasculitis Study Group. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 310-317. doi:10.1136/ard.2008.088096

89. Shelhamer J.H., Volkman D.J., Parrillo J.E., Lawley T.J., Johnston M.R., Fauci A.S. Takayasu's arteritis and its therapy. *Ann Intern Med*. 1985; 103(1): 121-126. DOI: 10.7326/0003-4819-103-1-121

90. Edwards K.K., Lindsley H.B., Lai C.W., Van Veldhuizen P.J. Takayasu arteritis presenting as retinal and vertebrobasilar ischemia. *J Rheumatol*. 1989; 16(7): 1000-1002.

91. Mevorach D., Leibovitz G., Brezis M., Raz E. Induction of remission in a patient with Takayasu's arteritis by low dose pulses of methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 1992; 51(7): 904-905. DOI: 10.1136/ard.51.7.904

92. Kerr G.S., Hallahan C.W., Giordano J., Leavitt R.Y., Fauci A.S., Rottem M., Hoffman G.S. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med*. 1994; 120(11): 919-929. DOI: 10.7326/0003-4819-120-11-199406010-00004

93. Hoffman G.S., Leavitt R.Y., Kerr G.S., Rottem M., Sneller M.C., Fauci A.S. Treatment of glucocorticoid-resistant or relapsing Takayasu arteritis with methotrexate. *Arthritis Rheum*. 1994; 37(4): 578-582. DOI: 10.1002/art.1780370420

94. Kerr G.S. Takayasu's arteritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 1995; 21(4): 1041-1058.

95. Shetty A.K., Stopa A.R., Gedalia A. Low-dose methotrexate as a steroid-sparing agent in a child with Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol*. 1998; 16: 335-336.

96. Valsakumar A.K., Valappil U.C., Jorapur V., Garg N., Nityanand S., Sinha N. Role of immunosuppressive therapy on clinical, immunological, and angiographic outcome in active Takayasu's arteritis. *J Rheumatol*. 2003; 30(8): 1793-1798.

97. Rodríguez-Hurtado F.J., Sabio J.M., Lucena J., Jiménez-Alonso J. Ocular involvement in Takayasu's arteritis: response to cyclophosphamide therapy. *Eur J Med Res*. 2002; 28(7): 128-130.

98. Pazgola G., Muratore F., Pipitone N., Crescentini F., Cacoub P., Boiardi L., Spaggiari L., Comarmond C., Croci S., Saadoun D., Sahvarani C. Rituximab therapy for Takayasu arteritis: a seven patient experience and a review of the literature. *Rheumatology (Oxford)* 2017; 57(7): 1151-1155. DOI: 10.1093/rheumatology/kex249

Дата получения статьи: 10.01.2020

Дата принятия к печати: 08.02.2020

Submitted: 10.01.2020

Accepted: 08.02.2020



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

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

Учебно-производственный план кафедры нефрологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова на 2020 год

№ п/п	Наименование цикла	Контингент слушателей	Дата проведения	Продолжительность обучения
1	Нефрология (профессиональная переподготовка)	анестезиологи-реаниматологи, терапевты, педиатры, урологи, хирурги	с 17.02.2020 по 30.05.2020	3,5 мес.
2	Болезни почек, почечная недостаточность и заместительная почечная терапия (повышение квалификации со сдачей сертификационного экзамена)	нефрологи	с 25.02.2020 по 07.04.2020	1,5 мес.
3	Ключевые вопросы диагностики и лечения болезней почек (повышение квалификации)	анестезиологи-реаниматологи, терапевты, педиатры, урологи, хирурги	с 23.03.2020 по 04.04.2020	0,5 мес.
4	Актуальные вопросы нефрологии и диализа (повышение квалификации со сдачей сертификационного экзамена)	нефрологи	с 27.04.2020 по 28.05.2020	1 мес.
5	Клиническая морфология болезней почек (повышение квалификации)	нефрологи, терапевты, врачи лечебного профиля ЛПУ, педиатры, врачи специальности «патологическая анатомия»	с 23.03.2020 по 23.10.2020 (два занятия в месяц, даты будут определены позже)	72 часа
6	Гломерулонефриты: актуальные вопросы диагностики и лечения (повышение квалификации в рамках НМО)	нефрологи, терапевты, педиатры, урологи, врачи лечебного профиля ЛПУ	с 10.02.2020 по 15.02.2020	0,25 мес.
7	Нефрология (профессиональная переподготовка)	анестезиологи-реаниматологи, терапевты, педиатры, урологи, хирурги	с 14.09.2020 по 19.12.2020	3,5 мес.
8	Болезни почек, почечная недостаточность и заместительная почечная терапия (повышение квалификации со сдачей сертификационного экзамена)	нефрологи	с 21.09.2020 по 31.10.2020	1,5 мес.
9	Ключевые вопросы диагностики и лечения болезней почек (повышение квалификации)	анестезиологи-реаниматологи, терапевты, педиатры, урологи, хирурги	с 16.11.2020 по 28.11.2020	0,5 мес.
10	Костно-минеральные нарушения при хронической болезни почек (повышение квалификации в рамках НМО)	нефрологи, терапевты, педиатры, урологи, врачи лечебного профиля ЛПУ, эндокринологи	с 19.10.2020 по 24.10.2020	0,25 мес.

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

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

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

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

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

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

Кафедра нефрологии ФПДО МГМСУ

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

Информация для авторов

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

Редакция оставляет за собой право редактирования рукописей.

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

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

Пример оформления первой страницы рукописи

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

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

Б.Т. Бикбов^{1,2,3}, Н.А. Томилина^{1,2,3}

¹ Отделение нефрологических проблем трансплантации почки ФБГУ "ФНЦ Трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 123182 Москва, Шукшинская ул., д. 1, Москва, Россия

² Кафедра нефрологии ФПДО ФГБУ ФГОУ "Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова", 127473 Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1, Москва, Россия

³ ГБУЗ "ТКБ № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы", Московский городской нефрологический центр, 123182 Москва, ул. Пехотная, д. 3/2, Москва, Россия

Адрес для переписки: Борис Тахирович Бикбов, e-mail: boris.bikbov@gmail.com

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

Report of Russian RRT Registry. Part 2

B.T. Bikbov^{1,2,3}, N.A. Tomilina^{1,2,3}

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

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

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

Corresponding author: Dr. Boris Bikbov, e-mail: boris.bikbov@gmail.com

3. Виды публикаций:

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

4. Рукопись должна содержать:

- краткий реферат (на русском и английском языках) объемом от 250 до 350 слов, разделенный на рубрики. Для оригинальных работ: цели работы, методы, результаты и основные выводы; рубрикация обзоров и случаев из практики – на усмотрение авторов;
- список ключевых слов (на русском и английском языках);
- введение, отражающее состояние вопроса и задачи исследования;
- материалы и методы, результаты и их обсуждение;
- выводы или заключение;
- список литературы с полным названием цитируемых работ;
- таблицы;
- подписи под рисунками.

5. Иллюстративный материал:

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

6. Библиографические ссылки в тексте статьи обозначаются номерами в квадратных скобках в соответствии с порядком их появления в тексте статьи, таблицах или рисунках. **Список цитируемых источников составляется в порядке их упоминания** в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5-2008 "Библиографическая ссылка". Для работ, переведенных с русского на английский или с английского на русский, следует указать выходные данные и оригинала, и перевода на обоих языках (см. пример 1). Ссылки на интернет ресурсы даются в виде постраничных сносок и не включаются в список литературы.

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

В списке литературы следует указать:

- для книг – фамилию и инициалы автора (авторов), полное название работы, место и год издания, издательство, номера первой и последней страниц раздела либо (при цитировании монографии в целом) общее количество страниц;
- для журнальных статей (включая электронные) – фамилия и инициалы не более чем трех первых авторов с последующей пометкой et al., полное название статьи, название журнала, год издания, том, номер, номера первой и последней страниц, DOI (если имеется);
- для диссертаций и авторефератов – фамилия и инициалы автора, докторская или кандидатская, полное название работы, год и место издания.
- для русскоязычных изданий ссылки необходимо продублировать в латинской транслитерации, для чего рекомендуется воспользоваться бесплатным он-лайн сервисом в интернете <http://translit.ru>, выбрав при этом опцию BSI (British). В случае, если российское издание переводится на английский язык или публикует краткие названия и рефераты статей на английском языке, следует продублировать русскоязычную ссылку ссылкой на английский перевод (см. ниже пункт 3).

Примеры оформления списка литературы

1. *Захарова Е.В.* Прогнозирование исходов системной красной волчанки и системных васкулитов с экстраренальными и почечными проявлениями. Дисс. на соискание уч. степени. канд. мед. наук. 2005. М. 165 с.
Zakharova E.V. Prognozirovanie iskhodov sistemnoi krasnoi volchanki i sistemnykh vaskulitov s ekstrakrenal'nymi i pochechnymi proyavleniyami. Diss. na soiskanie uch. stepeni. kand. med. nauk. 2005. M. 165 s.
2. Нефрология: Учебное пособие для послевузовского образования. Под ред. Е.М. Шиловой. М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2007. 683 с.
Nefrologiya: Uchebnoe posobie dlya poslevuzovskogo obrazovaniya. Pod red. E.M. Shilova. M.: GEOTARMEDIA, 2007. 683 s.
3. *Томилина Н.А., Бирюкова Л.С., Фролова Н.Ф. и соавт.* Клинико-морфологическая характеристика и прогноз разных гистоморфологических вариантов быстро прогрессирующего гломерулонефрита, ассоциированного с АНЦА-васкулитом. Нефрология и диализ. 2017; 19(4): 438-448. DOI: 10.28996/1680-4422-2017-4-466-477
Tomilina N.A., Biryukova L.S., Frolova N.D. et al. Clinical and morphological characteristics and forecast for different histomorphological variant of rapidly progressive glomerulonephritis (ANCA-associated vasculitis). 2017; 19(4): 438-448. DOI: 10.28996/1680-4422-2017-4-466-477
4. *Alsaad K.O., Herzenberg A.M.* Distinguishing diabetic nephropathy from other causes of glomerulosclerosis: an update. J. Clin. Pathol. 2007; 60(1): 18–26. DOI: 10.1136/jcp.2005.035592
5. *Novick A.C.* Alternative bypass techniques in renal revascularization. In: Renal Vascular Disease. Novick A.C., Scobille J., Hamilton G. eds. W.B. Sanders. London. 1995. P. 497–509.
6. *Wagner M., Ashby D.R., Kurtz C. et al.* Hepcidin-25 in diabetic chronic kidney disease is predictive for mortality and progression to end stage renal disease. PLoS One. 2015. 10(4): e0123072. DOI: 10.1371/journal.pone.0123072
7. Статья представляется в редакцию по электронной почте nephro-dial@yandex.ru в виде файла формата *.doc, *.docx или *.rtf (через полтора интервала пририфтом 12-го кегля Times New Roman). Рисунки представляются в виде отдельных файлов в формате *.tif или *.jpg с разрешением 600 dpi. Каждая таблица и рисунок должны находиться в отдельном файле; номера рисунков и таблиц должны присутствовать в названии файла.

Подробная информация для авторов размещена на сайте журнала:
<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/contentView&id=11>.

For authors

MANUSCRIPT PREPARATION

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

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

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

Б.Т. Бикбов^{1,2,3}, Н.А. Томилина^{1,2,3}

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

² Кафедра нефрологии ФПДО ФБГУ ФГОУ "Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова", 127473 Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, Россия

³ ГБУЗ "ТКБ № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы", Московский городской нефрологический центр, 123182 Москва, ул. Пехотная, д. 3/2, Москва, Россия

Адрес для переписки: Борис Тахирович Бикбов, e-mail: boris.bikebov@gmail.com

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

Report of Russian RRT Registry. Part 2

B.T. Bikebov^{1,2,3}, N.A. Tomilina^{1,2,3}

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

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

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

Corresponding author: Dr. Boris Bikebov, e-mail: boris.bikebov@gmail.com

TYPES OF PUBLICATIONS

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

Original articles of up to 25 pages;

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

Case reports of up to 10 pages.

MANUSCRIPT SHOULD CONTAIN

ABSTRACT (in Russian and in English) of 250-350 words with separated paragraphs: 'Background', 'Methods', 'Results', 'Discussion', and 'Conclusions'.

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

FIGURES

Figures should be numbered as they appear in the text.

Color figures could be accepted only upon approval by the Editorial office and if the data could not be presented in black and white or in gray scale without loss of data presentation quality.

Photographs should be contrast; plots and graphs should be clear and sharp.

Pathology pictures should be supplied with descriptions of morphological elements; the method of staining and magnification should be specified.

Detailed legends for all figures should be provided in Russian and English as a separate file(es); each Figure should have a heading, abbreviations should be expanded and all necessary comments should be provided.

TABLES

Tables should be numbered as they appear in the text.

Each Table should have a heading in Russian and English describing its contents; lines and columns should be clearly explained and easy readable; footnotes to tables should be indicated by superscript characters.

Preferable placements for each Figure and Table should be indicated in the text or in the left margin of the manuscript.

REFERENCES

References should be numbered (in square brackets) according to their appearance in the manuscript including Figures and Tables (Vancouver style).

The list of References in order as the References appear in the text. The authors are responsible for correctness of references. The authors are advised to check the references with PubMed and the Russian index of scientific citation. For articles originally published in Russian and then translated into English, information of publications and the translation should be provided. The correct spelling of English titles of the Russian journals should be checked with the publisher's Web sites. The information is given in the following order.

Books: family name and initials of all authors (or the first three authors followed by et al.), title of the paper, publishing house and city, total number of pages.

Journal articles: family name and initials of first three authors. Do not list more than 3 authors per reference. Should there be 4 or more, please include only the first 3 followed by "et al.", title of the paper, title of the journal, year, volume, issue, first and last pages, DOI, if available.

Theses, dissertations, or thesis synopses: family name and initials of the author, type of the thesis, title, year and city.

Russian-language titles need to be accompanied by a Romanized (transliterated) title. For the purposes of transliteration the free on-line services <http://translit.ru> with the option BSI ("British Standard Institution") is recommended. If an English translation of a Russian publication is available, or if a Russian-language article has an English title and abstract, it is sufficient to provide only the English title in the references without a transliterated Russian-language title (see example 3 below).

Examples:

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

Zakharova E.V. Prognozirovanie iskhodov sistemnoi krasnoi volchanki i sistemnykh vaskulitov s ekstrakrenal'nymi i pochechnymi proyavleniyami. Diss. na soiskanie uch. stepeni. kand. med. nauk. 2005. M. 165 s.

2. Нефрология: Учебное пособие для послевузовского образования. Под ред. Е.М. Шиловой. М.: ГЭО-ТАР-МЕДИА, 2007. 683 с.

Nefrologiya: Uchebnoe posobie dlya poslevuzovskogo obrazovaniya. Pod red. E.M. Shilova. M.: GEO-TARMEDIA, 2007. 683 s.

3. *Томилина Н.А., Бирюкова А.С., Фролова Н.Ф. и соавт.* Клинико-морфологическая характеристика и прогноз разных гистоморфологических вариантов быстро прогрессирующего гломерулонефрита, ассоциированного с АНЦА-васкулитом. Нефрология и диализ. 2017; 19(4): 438-448. DOI: 10.28996/1680-4422-2017-4-466-477

Tomilina N.A., Biryukova L.S., Frolova N.D. et al. Clinical and morphological characteristics and forecast for different histomorphological variant of rapidly progressive glomerulonephritis (ANCA-associated vasculitis). 2017; 19(4): 438-448. DOI: 10.28996/1680-4422-2017-4-466-477

4. *Alsaad K.O., Herzenberg A.M.* Distinguishing diabetic nephropathy from other causes of glomerulosclerosis: an update. J. Clin. Pathol. 2007; 60(1): 18–26. DOI: 10.1136/jcp.2005.035592

5. *Novick A.C.* Alternative bypass techniques in renal revascularization. In: Renal Vascular Disease. Novick A.C., Scobille J., Hamilton G. eds. W.B. Sanders. London. 1995. P. 497–509.

6. *Wagner M., Ashby D.R., Kurtz C. et al.* Hepcidin-25 in diabetic chronic kidney disease is predictive for mortality and progression to end stage renal disease. PLoS One. 2015. 10(4): e0123072. DOI: 10.1371/journal.pone.0123072

The manuscript should be sent via e-mail: nephro-dial@yandex.ru as a single file in the format *.doc, *.docx or *.rtf (spacing of one and a half lines, font Times New Roman, 12 points). Tables should be included to main text of the manuscript on separate pages after the main text and the Reference list or sent as separate files for each table. Figures should be sent as separate files in the format *.tif or *.jpg with 600 dpi resolution. Name of the first author and the numbers of the Figure or table should present in the file name.

Detailed information for authors can be found on the Journal Web page:
<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/contentView&id=11>.



International Society of Nephrology
Advancing kidney health worldwide. Together.

В 2020 году ISN исполняется 60 лет.

Российское Диализное Общество
аффилировано к ISN более 10 лет.

Члены РДО входят в региональную команду (RB ISN) по регионам "Новые Независимые Государства и Россия". В работе ISN участвуют представители Армении, Азербайджана, Беларуси, Грузии, Казахстана, Киргизии, России, Таджикистана, Туркмении, Украины и Узбекистана.

Состав региональной команды по СНГ&России:

Со-председатели

Абдузаппар Гаипов (Казахстан)

Елена Захарова (Россия)

Члены команды

Элгун Хазиев (Азербайджан)

Барат Юсубов (Азербайджан)

Ашот Саркисян (Армения)

Алех Калачик (Беларусь)

Кирилл Комиссаров (Беларусь)

Стефан Клаус (Бельгия)

Фергюс Каски (Великобритания)

Тинатин Давитава (Грузия)

Нора Сарипшвили (Грузия)

Ирма Чохонелидзе (Грузия)

Кайрат Кабулбаев (Казахстан)

Динара Аипова (Киргизстан)

Айпери Асанбек-кызы (Киргизстан)

Антон Андрусов (Россия)

Ольга Воробьева (Россия)

Лариса Приходина (Россия)

Ахтамхон Содиков (Таджикистан)

Захиджон Маткаримов (Узбекистан)

Олена Карпенко (Украина)

Елена Лобода (Украина)

Советник

Норбер Лемер (Бельгия)

РДО организует работу ключевых программ ISN на территории Российской Федерации, наиболее эффективно работают программы CME (программа постоянного медицинского образования), EAP (программа нефрологических посольств) и SRC (программа центров-побратимов).

Даты подачи заявок в ISN на программы SRC, Fellowship и Clinical Research – с 1 января по 1 мая и с 1 мая по 1 октября каждого текущего года.

Даты подачи заявок на CME и EAP – в течение всего года, но не позже чем за 3 месяца до предстоящего мероприятия.

Подать заявки можно на сайте ISN по ссылке <http://www.theisn.org>.

Всемирный Конгресс Нефрологов, проводимый ISN теперь ежегодно, состоится 26-30 марта 2020 года в Абу Даби.

Российское Диализное Общество приглашает всех членов РДО активно участвовать в программах ISN. Если вам нужна помощь по вопросам оформления заявок на участие в программах ISN, обращайтесь по адресу rosdialysis@mail.ru к координатору программ CME и EAP Захаровой Е.В.

Программы ISN:

- CME
- EAP
- SRC
- Fellowship
- Clinical Research

Председатель РДО
Е.В. Захарова



Российское Диализное Общество аффилировано к ERA-EDTA более 10 лет, и к ЕКНА (European Kidney health Alliance) в течение последних 3 лет.

Множество конференций РДО проходили при поддержке и под эгидой ERA-EDTA, а в марте 2018 года силами Регистра ERA-EDTA при участии РДО был проведен курс СМЕ по Эпидемиологии (Introductory Course on Epidemiology).

Представители РДО неоднократно принимали участие в форумах ЕКНА <http://web.era-edta.org/ekha>.

Данные Общероссийского регистра заместительной почечной терапии РДО подаются в Регистр ERA-EDTA с 2016 года:

<https://era-edta-reg.org/files/annualreports/pdf/AnnRep2016.pdf>

и публикуются в отчете Регистра ERA EDTA:

<https://era-edta-reg.org/files/annualreports/pdf/AR2016%20Summary%20paper.pdf>

По инициативе и силами РДО были переведены на русский язык и опубликованы в журнале Нефрология и Диализ рекомендации ERBP (European Renal Best Practice) по ведению гипонатриемии, синдрома длительного сдавления, и ведению пожилых пациентов с ХБП:

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=1987>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/issueView&journalId=72>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/issueView&journalId=74>

**В данном номере журнала Нефрология и Диализ за 2020 год опубликован перевод
Рекомендаций ERBP по сосудистому доступу.**

Члены РДО принимают участие в работе ERA-EDTA с молодыми нефрологами (YNP и YNP Advisory Program):

<http://web.era-edta.org/ynp-national-representatives>

<http://web.era-edta.org/era-edta-ynp-advisory-program>

Узнать все новости ERA-EDTA, стать членом ERA-EDTA и принять участие в работе программ и конгрессов можно по ссылке: <http://web.era-edta.org/>.

57 конгресс ERA-EDTA пройдет 6-9 июня 2020 года в Милане. Более подробную информацию можно получить на сайте ERA-EDTA.



KDIGO – Международная независимая организация, занимающаяся разработкой и внедрением основанных на доказательствах рекомендаций по наиболее актуальным вопросам диагностики и лечения заболеваний почек.

Для выполнения этой задачи KDIGO проводит конференции по противоречиям, комплектует доказательную базу, и создает и публикует рекомендации, разрабатываемые рабочими группами, в которые входят ведущие специалисты в той или иной области.

Российское Диализное общество активно сотрудничает с KDIGO (Kidney Disease | Improving Global Outcomes) с 2010 года.

За это время по инициативе и силами РДО были переведены на русский язык и опубликованы в журнале Нефрология и Диализ многие рекомендации KDIGO.

<http://www.nephro.ru/index.php?r=site/contentView&id=7>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=1986>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=112>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=62>

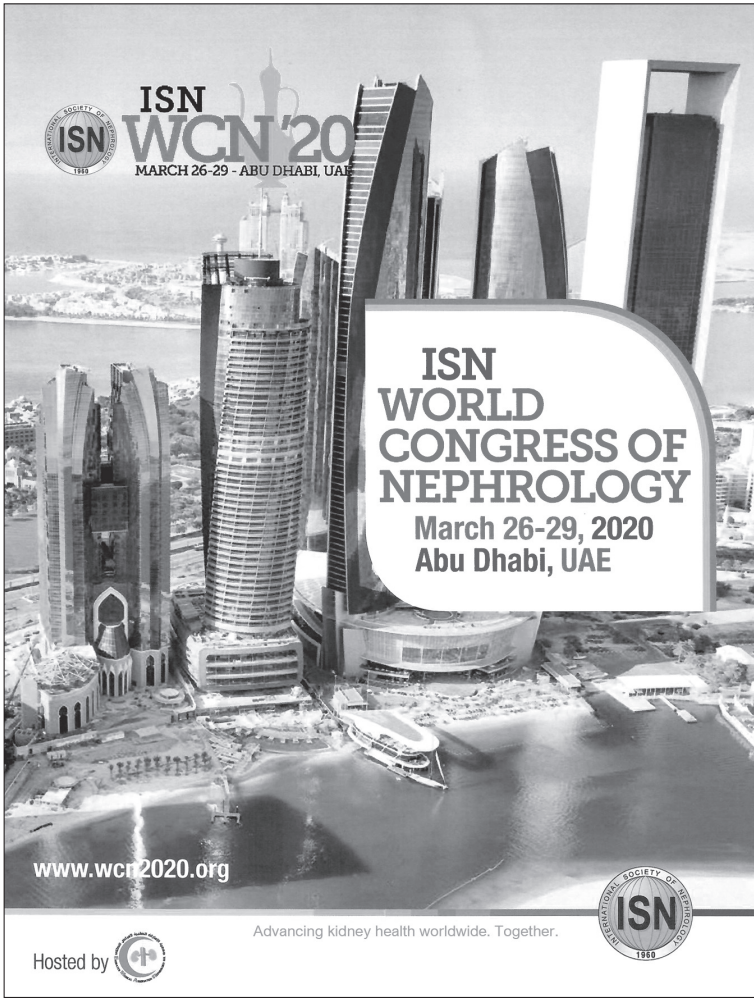
<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=30>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=1936>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=2143>

Полный список и тексты Рекомендаций KDIGO можно найти по ссылке <https://kdigo.org/guidelines/>, там же можно ознакомиться с имеющимися переводами Рекомендаций на русский язык.

С новостями KDIGO можно ознакомиться по ссылке <https://kdigo.org/category/news/>, на этой странице можно подписаться на рассылку Новостей KDIGO.



ISN WCN '20
MARCH 26-29 - ABU DHABI, UAE

ISN WORLD CONGRESS OF NEPHROLOGY
March 26-29, 2020
Abu Dhabi, UAE

www.wcn2020.org

Hosted by  Advancing kidney health worldwide. Together.





57TH ERA-EDTA CONGRESS
MILAN, ITALY
JUNE 6-9, 2020

Cera edta
LEADING EUROPEAN NEPHROLOGY

Important timelines - ABSTRACTS -

November 4, 2019	Abstract submission website open
January 17, 2020	Abstract submission deadline
January 17, 2020	Travel grant application deadline
March 25, 2020	Notification of abstract acceptance/rejection
March 25, 2020	Notification of travel grant acceptance/rejection
March 2-27, 2020	LBCT abstract submission

Important deadlines - REGISTRATIONS -

March 19, 2020	Payment date for Blank list group registrations
March 19, 2020	Early registrations (individual and group)
May 14, 2020	Regular registrations (individual and group)
May 21, 2020	Submission of names for Blank list groups
June 4, 2020	Late registrations
From June 5 to June 9, 2020	Onsite registrations