

Российское диализное общество
Творческое объединение детских нефрологов

Нефрология и диализ

Т. 22 № 2 • 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. Зелтын-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".

144 Страница РДО

151 Обеспечение оптимальной медицинской помощи людям
с заболеваниями почек во время пандемии COVID-19
Анупам Агравал, Кармин Зоккали, Вивекананд Джа

152 Начало диализа, выбор метода, доступ и программы
лечения: итоги конференции KDIGO (Инициатива
по улучшению глобальных исходов заболеваний почек)
по спорным вопросам
Кристофер Т. Чан, Петер Дж. Бланкестин,
Лаура М. Дембер, Маурицио Галлиени, Дэвид Ч.Х. Харрис,
Шармэн Э. Лок, Ражниш Меторта, Пауль Э. Стивенс,
Анжела Й-М. Ванг, Майкл Чонг, Дэвид К. Велер,
Вольфганг К. Винкельмаейр и Кэррол А. Поллок;
от лица участников конференции
Перевод А.Ю. Денисова под редакцией Е.В. Захаровой

168 Комментарий к публикации перевода на русский
язык статьи «Начало диализа, выбор метода, доступ
и программы лечения: итоги конференции KDIGO
(Инициатива по улучшению глобальных исходов
заболеваний почек) по спорным вопросам»
Алексей Денисов

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ
170 Тубулярный транспорт кальция в почках, физиология
и клиническое значение: terra «cognita»
Е.В. Паршина

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
181 Биомаркеры миокардиальной и почечной дисфункции
при хронической сердечной недостаточности
Е.В. Ефремова, А.М. Шутов, А.С. Подусов, М.П. Маркевич

189 Особенности нутриционного статуса у пациентов
с сахарным диабетом 2 типа, находящихся
на программном гемодиализе
Н.А. Михайлова, С.В. Тишкина, В.М. Ермоленко,
А.М. Керцев, А.В. Пушкина, А.В. Тишкина

- 198 «Поздние» осложнения беременности
как триггеры акушерского атипичного
гемолитико-уремического синдрома
Ю.В. Коротчаева, Н.Л. Козловская,
Е.М. Шифман, К.А. Демьянова
- 210 Региональные особенности хронической болезни
почек в Республике Коми по данным регистра
республиканской больницы
О.Н. Курочкина
- ШКОЛА НЕФРОЛОГА
- 221 Артериальная гипертензия при ХБП:
от начальных до продвинутых стадий.
Диагностические и терапевтические стратегии
Часть 1. Артериальная гипертензия
у пациентов с ХБП 1-4 стадий
Е.М. Зелтынь-Абрамов, Н.Ф. Фролова
- 237 Артериальная гипертензия при ХБП:
от начальных до продвинутых стадий.
Диагностические и терапевтические стратегии
Часть 2. Заместительная почечная терапия
(программный гемодиализ)
Е.М. Зелтынь-Абрамов, А.Ю. Земченков
- 252 ИНФОРМАЦИЯ
- 253 Информация для авторов
- 259 Страница ISN
- 260 Страница ERA-EDTA
- 261 Страница KDIGO

ISSN 1680-4422 (бумажная версия)

Рецензируемый научный журнал;
включен в перечень ВАК для научных
изданий РФ, в которых должны быть
опубликованы результаты диссер-
тационных исследований с 2015 г.,
в список журналов Russian Science
Citation Index (RSCI) на базе Web of
Science (с 2016 г.) и в международ-
ную базу Scopus (с 2018 г.). С №4
2017 года каждая статья индекси-
руется 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 05.06.20

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.L. 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".

144 Russian Dialysis Society page

151 Ensuring optimal care for people with kidney disease during the COVID-19 pandemic
Anupam Agarwal, Carmine Zoccali, Vivekanand Jha

152 Dialysis initiation, modality choice, access, and prescription: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference
Christopher T. Chan, Peter J. Blankestijn, Laura M. Dember, Maurizio Gallieni, David C.H. Harris, Charmaine E. Lok, Rajnish Mehrotra, Paul E. Stevens, Angela Yee-Moon Wang, Michael Cheung, David C. Wheeler, Wolfgang C. Winkelmayer and Carol A. Pollock; for Conference Participants
Translated by Alexey Denisov, ed. by Elena Zakharova

168 Commentary on the publication of a translation into Russian of the article "Dialysis initiation, modality choice, access, and prescription: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference
Alexey Denisov

REVIEWS AND LECTURES

170 Renal tubular calcium transport, physiology and clinical significance: terra «cognita»
E.V. Parshina

ORIGINAL ARTICLES

181 Biomarkers of myocardial and renal dysfunction in chronic heart failure
E.V. Efremova, A.M. Shutov, A.S. Podusov, M.P. Markevich

189 Particularities of nutritional status in patients with diabetes mellitus on maintenance hemodialysis
N.A. Mikhaylova, S.V. Tishkina, V.M. Ermolenko, A.M. Kertsev, A.V. Pushkina, A.V. Tishkina

- 198 Late pregnancy complications as a triggers of
obstetric atypical hemolytic uremic syndrome
Y.V. Korotchaeva, N.L. Kozlovskaya,
E.M. Shifman, K.A. Demyanova
- 210 Regional features of chronic kidney disease in the Komi
Republic according to the register of the republican hospital
O.N. Kurochkina
- EDUCATIONAL MATERIALS
- 221 Hypertension and chronic kidney disease: from initial to
advanced stages. Diagnostic and therapeutic strategies
Part 1. Hypertension in chronic kidney disease 1-4 stages
E.M. Zeltyn-Abramov, N.F. Frolova
- 237 Hypertension and chronic kidney disease: from initial to
advanced stages. Diagnostic and therapeutic strategies
Part 2. Renal replacement therapy
(maintenance hemodialysis)
E.M. Zeltyn-Abramov, A.Yu. Zemchenkov
- 252 ANNOUNCEMENTS
- 253 FOR AUTHORS
- 259 ISN page
- 260 ERA-EDTA page
- 261 KDIGO page

ISSN 1680-4422

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, Partiny 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



**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 получить:

☐ 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. **XI научно-практическая конференция РДО в Приволжском Федеральном Округе
«Актуальные вопросы нефрологии и заместительной почечной терапии»**
Даты проведения: 2-3 октября 2020 г.
Место проведения: Россия, г. Саратов
2. **XIV Общероссийская научно-практическая конференция РДО
и XIX Северо-Западная нефрологическая школа**
Даты проведения: 5-6 ноября 2020 г.
Место проведения: Россия, г. Санкт-Петербург
3. **XIX Международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ)**
Дата проведения: 7 ноября 2020 г.
Место проведения: Россия, г. Санкт-Петербург
4. **II Региональная научно-практическая конференция РДО в Уральском Федеральном Округе**
Даты проведения: 4-5 декабря 2020 г.
Место проведения: Россия, г. Екатеринбург
5. **XII нефрологический семинар РДО «Декабрьские встречи»**
Планируемые даты проведения: 5-6 декабря 2020 г.
Место проведения: Россия, г. Санкт-Петербург, Сестрорецк
6. **Семинар в рамках программы образовательных посольств Международного общества нефрологов (EAP ISN)**
Ориентировочные даты проведения: декабрь 2020 г. – февраль 2021 г.
Место проведения: Россия, г. Москва, ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина, 2-й Боткинский проезд, дом 5

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/>

Обеспечение оптимальной медицинской помощи людям с заболеваниями почек во время пандемии COVID-19

Ensuring optimal care for people with kidney disease during the COVID-19 pandemic

Пандемия COVID-19 создает серьезные проблемы для систем здравоохранения во всем мире. Различные меры, направленные на предотвращение распространения вируса, могут повлиять на оказание медицинской помощи пациентам с различными хроническими заболеваниями, особенно в странах с ограниченными ресурсами.

Большинство пациентов с почечной недостаточностью нуждаются в лечении в центрах диализа каждые 2-3 дня, и лишь немногие получают диализ на дому. Жесткие карантинные меры затрудняют работу общественного транспорта и ограничивают возможности индивидуального транспорта, которым пользуются многие пациенты, проживающие на значительном удалении от центров, где проводится лечение.

Кроме того, перебои в поставках и в то же время повышение потребности, ведет к дефициту средств индивидуальной защиты для персонала диализных центров, что создает повышенный риск для здоровья этой категории работников здравоохранения. Недостаток лекарств и расходных материалов для диализа также создает препятствия для оказания медицинской помощи пациентам с почечной недостаточностью.

Карантинизация персонала в случае контакта с инфицированными пациентами или другими сотрудниками может привести к ограничению возможности проведения диализа в центрах. Многие диализные отделения прилагают усилия к тому, чтобы обеспечить достаточное количество рабочей силы, однако это не всегда успешно, и поиск альтернативного диализного центра нередко оказывается неразрешимой задачей для пациентов.

Предварительные данные показывают, что у 20-30% пациентов, госпитализированных с COVID-19, развивается почечная недостаточность, что ведет к повышению потребности в диализе. Обеспечение программным диализом в ряде случаев уже оказалось нарушенным из-за необходимости перепрофилирования больниц под оказание помощи пациентам с COVID-19 patients.

"Больницы должны быть подготовлены к наращиванию мощности диализной службы чтобы обеспечить эффективную помощь пациентам с COVID-

19, и необходимо принять решительные меры дабы защитить диализную популяцию от инфицирования COVID-19," – сказал профессор Кармин Зоккали, президент Европейской почечной ассоциации.

"Перерыв в жизнеобеспечивающем лечении буквально является смертным приговором для пациентов на поддерживающем диализе. Это будет настоящей трагедией, если такие больные станут косвенными жертвами пандемии" – отметил профессор Анупам Агравал, президент Американского общества нефрологов.

"Пандемия COVID-19 создает дефицит медицинской помощи, особенно в странах с плохо развитой системой здравоохранения. Работники и организаторы здравоохранения всего мира должны работать на опережение и откликаться на особые потребности различных групп пациентов – таких как больные с почечной недостаточностью" – сказал профессор Вивекананд Джа, президент Международного общества нефрологов.

От имени трех наших обществ мы обращаемся к правительственным структурам, осуществляющим контроль над диализными центрами в развивающихся странах, обеспечить максимальную поддержку персоналу, нефрологам и другим работникам здравоохранения, предоставляющим жизнеобеспечивающие методы лечения этим в высшей степени уязвимым пациентам. В то же время, несомненным приоритетом для правительственных структур должно быть осуществление ускоренного тестирования и обеспечение персонала индивидуальными средствами защиты.

Подписи:

*профессор Анупам Агравал,
президент Американского общества нефрологов*

*профессор Кармин Зоккали,
президент Европейской почечной ассоциации*

*профессор Вивекананд Джа,
президент Международного общества нефрологов*

Перевод на русский язык Е.В. Захаровой

DOI:

Начало диализа, выбор метода, доступ и программы лечения: итоги конференции KDIGO (Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек) по спорным вопросам

Кристофер Т. Чан¹, Петер Дж. Бланкестин², Лаура М. Дембер³, Маурицио Галлиени⁴, Дэвид Ч.Х. Харрис⁵, Шармэн Э. Лок¹, Ражниш Меторта⁶, Пауль Э. Стивенс⁷, Анжела Й-М. Ванг⁸, Майкл Чонг⁹, Дэвид К. Велер¹⁰, Вольфганг К. Винкельмаейр¹¹ и Кэрол А. Поллок⁵; от лица участников конференции¹²

¹ Университетская сеть здравоохранения, Университет Торонто, штат Онтарио, Канада; ² Отделение нефрологии и гипертензии, Университетский медицинский центр Утрехта, Утрехт, Нидерланды; ³ Отдел почечных и электролитных нарушений и гипертензии, Медицинская школа Перельмана, Университет Пенсильвании, Филадельфия, штат Пенсильвания, США; ⁴ Отделение клинических и биомедицинских наук «Луиджи Сакко», Университет Милана, Милан, Италия; ⁵ Университет Сиднея, Сидней, штат Новый Южный Уэльс, Австралия; ⁶ Отдел нефрологии, Институт клинических исследований и Медицинский центр Харборвью, Университет Вашингтона, Сиэтл, штат Вашингтон, США; ⁷ Центр почечной помощи Кента, Госпиталь Восточного Кента, Университет фонда Национальной службы здравоохранения, Кентерберри, Кент, Великобритания; ⁸ Медицинский отдел, Госпиталь королевы Марии, Университет Гонконга, Гонконг, Китай; ⁹ KDIGO, Брюссель, Бельгия; ¹⁰ Лондонский университетский колледж, Лондон, Великобритания; ¹¹ Институт почечного здоровья Зельцмана, секция нефрологии, медицинский отдел, Медицинский колледж Бэйлора, Хьюстон, штат Техас, США

¹² Список остальных участников конференции см. Приложение.

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 KDIGO

Резюме

Во всем мире растет число пациентов, получающих постоянное поддерживающее лечение диализом, однако существует значительная вариабельность в практических подходах к его началу. Такие факторы, как доступность ресурсов, причины начала диализа, время его начала, обучение и подготовка пациентов, метод диализа и диализный доступ, а также варьирующие в зависимости от страны специфические факторы значительно влияют на восприятие пациентов и на результаты лечения. По всему миру возросло число пациентов с терминальной стадией болезни почек (ТСБП), в связи с этим все более широко признается важность участия пациента в определении целей медицинской помощи и в принятии решений в отношении лечения. В январе 2018 года была созвана конференция KDIGO (Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек), посвященная спорным вопросам, касающимся начала диализа, в том числе выбору метода лечения,

Адрес для переписки:

Christopher T. Chan, Division of Nephrology, University Health Network,
200 Elizabeth Street, 8N room 846, Toronto, ON M5G 2C4, Canada
e-mail: christopher.chan@uhn.ca;

или

Carol A. Pollock, The University of Sydney School of Medicine, Kolling Institute of Medical Research,
Royal North Shore Hospital, Pacific Hwy, St. Leonards NSW 2065, Australia
e-mail: carol.pollock@sydney.edu.au

доступу и программам лечения. Здесь представлено краткое содержание дискуссий на конференции, в том числе относительно выявленных пробелов в знаниях, спорных вопросов и приоритетов дальнейших исследований. Одной из новейших главных тем, представленных на конференции, стала необходимость отказаться от унифицированного подхода к диализу в пользу более индивидуального подхода, который включает в себя цели и предпочтения пациента, учитывая при этом наилучшую медицинскую практику, ориентированную на качество лечения и безопасность пациента. Определение и включение ориентированных на пациентов целей, которые могут быть приняты как показатели качества в контексте различных систем здравоохранения для достижения относительного равновесия результатов, потребует согласованности целей и побуждений при взаимодействии между пациентами, поставщиками услуг, регуляторными органами и плательщиками. Степень такой согласованности будет варьировать в зависимости от системы здравоохранения конкретной страны.

Ключевые слова: целенаправленный диализ; гемодиализ; домашний диализ; начало; метод; перитонеальный диализ; программа лечения; контроль симптомов; сосудистый и перитонеальный диализный доступ

Оригинальная публикация: *Kidney International* (2019) **96**, 37–47; <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.01.017>

Копирайт © 2019 The Authors. Published by Elsevier Inc., on behalf of the International Society of Nephrology. Эта статья находится в свободном доступе по лицензии CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Dialysis initiation, modality choice, access, and prescription: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference

Christopher T. Chan¹, Peter J. Blankestijn², Laura M. Dember³, Maurizio Gallieni⁴, David C.H. Harris⁵, Charmaine E. Lok¹, Rajnish Mehrotra⁶, Paul E. Stevens⁷, Angela Yee-Moon Wang⁸, Michael Cheung⁹, David C. Wheeler¹⁰, Wolfgang C. Winkelmayer¹¹ and Carol A. Pollock⁵; for Conference Participants¹²

¹University Health Network, University of Toronto, Ontario, Canada; ²Department of Nephrology and Hypertension, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands; ³Renal-Electrolyte and Hypertension Division, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, USA; ⁴Department of Clinical and Biomedical Sciences “Luigi Sacco”, University of Milan, Milan, Italy; ⁵University of Sydney, Sydney, NSW, Australia; ⁶Division of Nephrology, Kidney Research Institute and Harborview Medical Center, University of Washington, Seattle, Washington, USA; ⁷Kent Kidney Care Centre, East Kent Hospitals, University NHS Foundation Trust, Canterbury, Kent, UK; ⁸Department of Medicine, Queen Mary Hospital, University of Hong Kong, Hong Kong, China; ⁹KDIGO, Brussels, Belgium; ¹⁰University College London, London, UK; and ¹¹Selzman Institute for Kidney Health, Section of Nephrology, Department of Medicine, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA.

¹² See Appendix for list of other conference participants.

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 KDIGO

Abstract

Globally, the number of patients undergoing maintenance dialysis is increasing, yet throughout the world there is significant variability in the practice of initiating dialysis. Factors such as availability of resources, reasons for starting dialysis, timing of dialysis initiation, patient education and preparedness, dialysis modality and access, as well as varied “country-specific” factors significantly affect patient experiences

Correspondence:

Christopher T. Chan, Division of Nephrology, University Health Network,
200 Elizabeth Street, 8N room 846, Toronto, ON M5G 2C4, Canada
e-mail: christopher.chan@uhn.ca;

or

Carol A. Pollock, The University of Sydney School of Medicine, Kolling Institute of Medical Research,
Royal North Shore Hospital, Pacific Hwy, St. Leonards NSW 2065, Australia
e-mail: carol.pollock@sydney.edu.au

and outcomes. As the burden of end-stage kidney disease (ESKD) has increased globally, there has also been a growing recognition of the importance of patient involvement in determining the goals of care and decisions regarding treatment. In January 2018, KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) convened a Controversies Conference focused on dialysis initiation, including modality choice, access, and prescription. Here we present a summary of the conference discussions, including identified knowledge gaps, areas of controversy, and priorities for research. A major novel theme represented during the conference was the need to move away from a “one-size-fits-all” approach to dialysis and provide more individualized care that incorporates patient goals and preferences while still maintaining best practices for quality and safety. Identifying and including patient-centered goals that can be validated as quality indicators in the context of diverse health care systems to achieve equity of outcomes will require alignment of goals and incentives between patients, providers, regulators, and payers that will vary across health care jurisdictions.

Key words: *goal-directed dialysis; hemodialysis; home dialysis; initiation; modality; peritoneal dialysis; prescription; symptom control; vascular and peritoneal dialysis access*

Kidney International (2019) **96**, 37–47; <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.01.017>

Copyright © 2019 The Authors. Published by Elsevier Inc., on behalf of the International Society of Nephrology. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

За последние три десятилетия в мире резко возросло число пациентов, получающих постоянное поддерживающее лечение диализом [1]. По оценкам, сделанным в 2010 году, число пациентов, находящихся на диализе, превысило 2 миллиона человек по всему миру, а данные моделирования свидетельствуют о том, что к 2030 году число таких пациентов увеличится более чем в два раза [2]. Такой рост обусловлен влиянием нескольких факторов: улучшением выживаемости населения в целом, снижением смертности пациентов на диализе, увеличением заболеваемости хронической болезнью почек (ХБП), расширением критериев применения заместительной почечной терапии, и повышением доступности хронического диализа в странах с низким и средним доходом [1, 3–5].

Обстоятельства начала диализа, а также выбор первоначального метода и доступа могут значительно повлиять на восприятие пациентов и на результаты лечения. Более низкая выживаемость и высокая частота осложнений ассоциированы с неподготовленностью пациентов и срочностью начала процедур диализа [6, 7]. Методы лечения, применяемые на дому, такие как домашний гемодиализ и перитонеальный диализ, могут повысить у пациентов ощущение автономности [8]. По сравнению с артериовенозным протезом (АВП) и центральным венозным катетером (ЦВК) сосудистый доступ через артериовенозную фистулу (АВФ) связан с меньшей смертностью, более низкой вероятностью осложнений и меньшей стоимостью лечения [4]. Тем не менее, в некоторых случаях (например, у пожилых пациентов или пациентов с неэффективным артериовенозным доступом) использование АВП или ЦВК может оказаться предпочтительным.

Традиционно оценка адекватности диализа основывалась на клиренсе низкомолекулярных растворенных веществ. Такой узкий подход исключает комплексные параметры, связанные с достижением

благоприятных результатов диализа, и игнорирует необходимые средства оценки, отражающие коморбидные состояния у диализных пациентов и удовлетворенность пациентов лечением. Пациенты и врачи могут иметь различные, а иногда и вовсе противоположные цели лечения гемодиализом, и если врачи сосредоточены на таких показателях, как смертность и биохимические маркеры, то пациенты отдают предпочтение собственному комфорту и привычному образу жизни [9]. Так, например, некоторые пациенты на домашнем гемодиализе говорят о том, что готовы обменять месяцы своей жизни на возможность путешествовать [10]. С осознанием важности предпочтений и удовлетворенности пациентов в контексте совместного принятия решений и оценки результатов [8, 9, 11–17] становится очевидно, что для оценки диализа как метода лечения необходим более многосторонний подход [18].

В январе 2018 года была созвана конференция KDIGO (Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек), посвященная спорным вопросам, под названием «Начало диализа, выбор метода, доступ и программы лечения». Здесь представлено краткое описание дискуссии, в том числе относительно пробелов в знаниях, спорных областей и приоритетов дальнейших исследований. С повесткой дня конференции, вопросами для обсуждения и выступлениями в рамках пленарных заседаний можно ознакомиться на веб-сайте KDIGO: <http://kdigo.org/conferences/controversies-conference-on-dialysis-initiation/>. Следует отметить, что дискуссии не касались пациентов, которым предстоит трансплантация или плановая трансплантация почек.

Виды и доступность диализа

Выделяют несколько видов диализа: диализ на базе центра, в филиале или в отделении само-

помощи, где возможно участие персонала в проведении процедуры диализа; домашний гемодиализ; а также непрерывный амбулаторный и автоматизированный перитонеальный диализ. Программы лечения можно классифицировать как традиционные, постепенные, интенсивные (короткие ежедневные или еженочные), экспериментальные и паллиативные. Доступность методов и программ лечения обычно в большей степени зависит от местных ресурсов, политики в области компенсационных выплат и инфраструктуры, нежели является осознанным выбором пациента. В некоторых странах мира основным методом является гемодиализ на базе диализных центров, однако в ряде государств подход «сначала перитонеальный диализ» применяется с отличными результатами. В промышленно развитых странах перитонеальный диализ зачастую более эффективен с точки зрения затрат, нежели гемодиализ; однако в странах, где не осуществляется местное производство перитонеальных диализных растворов или где импортируемые расходные материалы для перитонеального диализа облагаются пошлинами складывается прямо противоположная ситуация [19-21]. Факторы, которые независимо ассоциированы с меньшей вероятностью использования перитонеального диализа, включают: диабет как причину терминальной стадии болезни почек (ТСБП), высокую долю расходов на медицинское обслуживание в структуре ВВП, большое количество платных частных гемодиализных центров, и высокую стоимость расходных материалов для перитонеального диализа относительно стоимости оплаты труда персонала [20].

Ранняя смертность (смерть в течение 90 дней после начала диализа) непропорционально высока среди пациентов, получающих гемодиализ в диализных центрах. Вероятно, это объясняется, по крайней мере частично, особенностями выборки, поскольку пациенты с острым почечным повреждением, осложняющим течение хронической почечной недостаточности, или ослабленные пациенты, скорее всего, будут получать гемодиализ на базе центра, а не перитонеальный диализ [22]. Стратегии снижения ранней смертности ещё не изучены должным образом.

Единственным абсолютным противопоказанием к хроническому гемодиализу является отсутствие возможности формирования сосудистого доступа или явная гемодинамическая нестабильность. Перитонеальный диализ противопоказан при облитерации брюшной полости, нарушении функции перитонеальной мембраны или при невозможности установки перитонеального катетера. Анурия не является противопоказанием для перитонеального диализа. Все прочие патологические состояния являются относительными противопоказаниями, поэтому выбор метода диализа должен отражать информированный выбор пациента с поддержкой принятия решений в соответствии с особенностями системы здравоохранения.

Пациенты и лица, осуществляющие уход, должны быть информированы о проблемах, стоимости, преимуществах и недостатках различных методов диализа, чтобы выбор метода лечения мог соответствовать их состоянию здоровья и социальным условиям.

В ряде стран статистика показывает, что мужчины чаще получают лечение диализом, чем женщины [2, 23, 24]. Для подтверждения этого необходимо провести дополнительные исследования, чтобы выяснить, где наблюдается такая диспропорция и является ли она биологически обусловленной или происходит из социокультурных предубеждений.

Стоит отметить, что участники конференции признали важность сохранения остаточной функции почек как цели для всех врачей и пациентов, получающих диализ. Однако остаточная функция почек не должна являться единственным фактором при выборе первичного метода диализа, качество доказательств при сравнении снижения остаточной функции почек между различными методами, основано на небольших, в основном одноцентровых наблюдательных исследованиях, проведенных более двух десятилетий назад [25]. Имеющиеся данные недостаточно надежны, чтобы предположить, что один метод лечения предпочтительнее другого.

Аналогичным образом, хотя имеются данные, подтверждающие что некоторые пациенты будут дольше сохранять остаточную функцию почек при использовании инкрементного (постепенного) диализа вместо гемодиализа три раза в неделю [26], в настоящее время нет достаточных доказательств для широкого применения инкрементного диализа в качестве основного способа сохранения остаточной функции почек.

Экстренное и отложенное, плановое и внеплановое начало диализа

Экстренное начало диализа определяется как немедленное или не позже, чем через 48 часов с момента проявления симптомов, проведение диализа с целью коррекции нарушений, представляющих угрозу для жизни. Отложенное начало означает возможность проведения диализа более чем через 48 часов после проявления симптомов заболевания. Плановый подход подразумевает, что выбор метода лечения осуществляется до наступления необходимости диализа, и уже сформирован и готов к использованию соответствующий диализный доступ. Внеплановое начало диализа осуществляется при недостаточно готовом к использованию диализном доступе, а также при необходимости госпитализации или при начале диализа с использованием метода, который не является предпочтительным для пациента. И гемодиализ, и перитонеальный диализ могут осуществляться как в плановом порядке, так и внепланово, как экстренно, так и отложено. Однако

для пациентов, нуждающихся в экстренном диализе в связи с гиперкалиемией, перегрузкой объемом или выраженной уремией, экстренный перитонеальный диализ не является удачным выбором. Ниже приведены 5 ключевых факторов успешного начала экстренного лечения у пациентов, для которых перитонеальный диализ рассматривается врачом и самим пациентом как оптимальный вид терапии [27]:

- (1) Возможность установки перитонеального катетера в течение 48 часов;
- (2) Наличие персонала, обученного использовать катетер сразу после его установки;
- (3) Административная поддержка как в условиях стационара, так и в амбулаторных условиях;
- (4) Выбор подходящих кандидатов для срочного перитонеального диализа;
- (5) Использование протоколов на каждом этапе экстренного диализа (от выбора пациента для перитонеального диализа до медицинского наблюдения после выписки).

Основными препятствиями для реализации программ экстренной инициации перитонеального диализа является: отсутствие специалистов, способных установить катетер для перитонеального диализа за короткий промежуток времени (т.е. 48 часов), а также ограниченные возможности медицинского учреждения в обеспечении экстренной инициации перитонеального диализа и незамедлительной подготовки пациентов. Отсутствие практического опыта в установке катетеров для ПД может быть преодолено при расширении доступа к профессиональной подготовке в области интервенционной нефрологии для нефрологов и/или радиологов. Когда тяжесть состояния, лимит времени или недостаток возможностей ограничивают первоначальный выбор между гемодиализом и перитонеальным диализом, пациенты должны быть обеспечены всей необходимой поддержкой чтобы впоследствии перейти к наиболее предпочтительным методам лечения, если это возможно.

Обучение и поддержка пациентов

Подготовка к диализу

Обучение пациентов и помощь в принятии решений необходимы для того, чтобы помочь им лучше понять, что такое почечная недостаточность, оценить преимущества и недостатки доступных методов лечения, сохранить чувство контроля над ситуацией и иметь возможность обмениваться информацией с членами семьи и/или лицами, осуществляющими уход [14]. Кроме того, своевременное обучение сопряжено с более низкой смертностью после начала диализа [15].

Эффективное обучение обычно предлагается пациентам, приближающимся к стадии ХБП С4 [28]. Образовательные материалы могут включать

в себя ознакомительные экскурсии или видео-интервью с пациентами, использующими различные методы диализа. При отсутствии индивидуальных или системно-обусловленных противопоказаний к конкретным методам диализа, информация о всех методах должна быть в равной степени донесена до пациента. Обстоятельное обучение может проводиться в условиях стационара, а также у тех пациентов, которые регулярно не наблюдались у нефролога или не имели возможности пройти обучение до начала диализа.

Предпочтительно, чтобы метод лечения выбирался своевременно и решение принималось совместно — медицинским персоналом, пациентами и лицами, осуществляющими уход. В обсуждение возможных вариантов и осложнений различных методов диализа должны вовлекаться и пациенты, которые начинают диализ внепланово. Подход к выбору метода лечения в идеале должен быть индивидуальным, пациенто-ориентированным, с привлечением пациента к выбору метода диализа в контексте целей ухода, местных ресурсов, фактических расходов самого пациента, востребованности региональных медицинских учреждений и медицинской осуществимости.

Пациенты действительно считают, что домашний диализ (перитонеальный диализ или гемодиализ) дает возможность жить в относительном комфорте, обеспечивает большую свободу, гибкость и удобство, укрепляет отношения [8, 13]. По существующим оценкам, до 50% пациентов с ТСБП смогут проводить диализ самостоятельно при надлежащей предварительной подготовке к диализу и поддержке [29]. Тем не менее, некоторые выражают обеспокоенность и настороженность выполнением процедур диализа дома, так как не уверены в своей способности освоить некоторые технические аспекты, включая самостоятельную канюляцию при домашнем гемодиализе, а также ввиду изолированности от медицинской и социальной поддержки [8, 13]. Поскольку гораздо большее, чем это есть сейчас, число пациентов по всему миру может осуществлять диализ на дому или в центрах самопомощи, участники конференции считают важной задачей поощрять и поддерживать выбор пациентами домашней терапии (перитонеального диализа или домашнего гемодиализа) или самостоятельного диализа, а также определить способы преодоления барьеров на пути к достижению этой цели (Таблица 1). В то же время было отмечено, что для многих пациентов из разных стран мира потребуются или будет предпочтительным проведение гемодиализа в диализном центре, и что доступность различных методов диализа в некоторых странах может зависеть от местных условий.

Помощь пациентам во время диализа

После начала диализа медицинский персонал должен обеспечить пациенту постоянную поддержку

Таблица 1 | Table 1

Барьеры перехода на домашний и самостоятельный диализ и пути их устранения
Patient and health care system barriers to home-based or self-care dialysis and potential solutions

Барьеры	Возможные решения
<i>Связанные с пациентом или опекуном</i>	<i>Помощь пациентам и опекунам</i>
Недостаточная осведомленность	Образование и профессиональная подготовка: гибкие групповые и индивидуальные программы обучения
Физические и когнитивные барьеры	Программы для лиц, обеспечивающих уход: активная поддержка и взаимное обучение Вызов врача на дом, помощь в диализе на дому, дистанционное наблюдение Обеспечение диализа в центрах сестринского ухода
Социальные факторы	Политика правительства и программы стимулирования
Бремя опекунства	Прозрачность информации относительно процедур диализа Кратковременное замещение опекуна в уходе за больным
Расходы из собственных средств	Политика правительства по сокращению или минимизации расходов из собственных средств Возмещение расходов из собственных средств
Ограниченная жилплощадь	Независимые общинные помещения Развитие технологий
Стереотипы и страхи, связанные с диализом на дому (например, боязнь уколов, восприятие своего тела)	Обучение и консультации Психосоциальная терапия
<i>Связанные с системой здравоохранения</i>	<i>Общественная пропаганда</i>
Доступность	
Местоположение пациента	Независимые общинные помещения
Расстояние от дома пациента до учебного центра	Программы обучения на дому
Лечебные учреждения расширенной помощи	Гибкие и индивидуальные программы
Отсутствие инфраструктуры	
Модели оказания услуг	Инновации: разветвленные системы поддержки, центры передового опыта
Экономические	Стимулирующие выплаты
Неустойчивость системы здравоохранения	
Необъективность медицинского персонала	Обучение медицинского персонала

с тем, чтобы оптимизировать преимущества выбранного метода диализа. Необходимость в поддержке, как правило, возникает наиболее остро сразу после начала диализа и уменьшается со временем. Ранний отказ пациентов от перитонеального диализа или домашнего гемодиализа может быть вызван техническими сложностями, связанными с катетером или иными, например, инфекцией, прохождением лечения на базе небольшого центра или запоздалым обращением к нефрологам за помощью для лечения ХБП [30]. Важную роль играет прогнозирование и предупреждение таких модифицируемых факторов, а также оперативное решение возникших проблем. До начала диализа и после его начала

необходимо оценить готовность пациента проводить процедуру диализа на дому.

Общая ослабленность пациента может усугубить осложнения диализа, негативно повлиять как на его восприятие лечения в целом, так и на прогноз дальнейшего течения болезни. Поскольку ослабленность (хрупкость) может проявиться в любом возрасте, лучше всего оценивать общее состояние пациентов регулярно, чтобы выявить любые обратимые изменения и руководствоваться этими сведениями при информировании пациентов с целью дальнейшего принятия решений.

Время и подготовка к началу диализа

Конкретное значение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) для начала диализа при отсутствии симптомов почечной недостаточности еще не установлено. Действительно, исследование «Раннее и позднее начало диализа» (IDEAL) не выявило никаких клинических преимуществ от начала диализа при более высокой рСКФ, а разброс результатов определения рСКФ при ХБП С5 стадии говорит о том, что данный показатель не может считаться достоверно отражающим состояние функции почек [31]. Данные Регистров показывают, что средний преддиализный показатель рСКФ варьирует в разных странах (приблизительно 5 мл/мин на 1,73 м² на Тайване; в среднем 8,5 в Великобритании, 7,3 в Австралии, 6,4 в Новой Зеландии, 9-10 в Канаде и Франции, 11 в США) [32-35]. В целом действующие рекомендации не поддерживают превентивное начало диализа [36-38], исключением является лишь Европейские рекомендации 2011 года [39]. Так как оптимальные сроки начала диализа точно неизвестны, а показания к началу диализа в клинической практике разнообразны [40], оценка рисков может оказаться полезной в определении сроков, когда необходимо начало заместительной почечной терапии (Таблица 2).

Начало диализа обычно рекомендуется при наличии одного или нескольких из следующих условий: симптомы или признаки, сопутствующие почечной недостаточности (например, неврологические сим-

Таблица 2 | Table 2

Оценка риска при определении сроков начала заместительной почечной терапии
 Risk equations for predicting time frame to needing kidney replacement therapy

Группа пациентов	Прогнозирование риска	Источник
ХБП С3 или С4 стадии	5-летняя продолжительность заместительной почечной терапии, спрогнозированная по возрасту, полу, рСКФ, уровню гемоглобина, протеинурии/альбуминурии, систолическому АД, приёму антигипертензивных препаратов, наличию диабета и его осложнений	Schroeder et al. [77]
ХБП у пожилых людей	Смертность в течение 5 лет, спрогнозированная по возрасту, полу, расе, рСКФ, альбумин-креатининовому отношению в моче, курению, наличию сахарного диабета, сердечной недостаточности и инфаркта в анамнезе	Bansal et al. [44]
>75 лет, в течение 3 месяцев на диализе	Смертность, спрогнозированная по возрасту, полу, наличию сопутствующих заболеваний, уровню альбумина и мобильности	Couchoud et al. [43]
>15 лет, начинающие диализ	Смертность в течение 6 месяцев, спрогнозированная по возрасту, дефициту веса, наличию хронических заболеваний легких, ишемической болезни сердца, цереброваскулярных расстройств (особенно для пациентов <60 лет), запоздалого обращения к нефрологу, скрытых причин заболевания почек	Ivory et al. [45]

АД – артериальное давление, ХБП – хроническая болезнь почек, СКФ – скорость клубочковой фильтрации

птомы, характерные для уремии, перикардит, анорексия, не поддающиеся лечению нарушения кислотно-щелочного и электролитного обмена, повышенная утомляемость, потеря веса без каких-либо на то причин, не поддающийся лечению зуд или кровоточивость); невозможность контролировать водный баланс или артериальное давление; прогрессирующее ухудшение нутриционного статуса, рефрактерное к клиническим вмешательствам [36]. В зависимости от предпочтений и возможностей пациента, некая попытка интенсивного лечения выраженных симптомов далеко зашедшей ХБП без применения диализа может быть вполне оправданной до начала поддерживающего диализа.

У людей старше 60 лет при отсутствии острого почечного повреждения и при небольшой альбуминурии, снижение рСКФ может быть относительно медленным [34], и, следовательно, риск летального исхода до появления необходимости в диализе выше, чем в других возрастных группах. Действительно, до начала диализа в год погибает от 20% до 35% пациентов старшего возраста с ХБП С4-С5 стадии [41].

Кроме того, вероятность выживания в течение 90 дней после начала диализа у более старших пациентов значительно ниже [42]. Если пациенты из старшей возрастной группы не имеют других показаний к диализу, может быть принято решение отложить его начало до тех пор, пока рСКФ не упадет до 6 мл/мин на 1,73 м². Пациентам на поздних стадиях ХБП важно предлагать варианты как медикаментозного лечения, так и лечения диализом в случае развития острого почечного повреждения или тяжелого сопутствующего заболевания. В принятии решений, в т.ч. планировании профессионального ухода, могут помочь прогностические модели, разработанные Couchoud et al. [43], Bansal et al. [44] и Ivory et al. [45]. Такое планирование обычно включает индивидуальные обсуждения течения болезни, целей терапии и предпочтений пациентов.

Пациенты должны быть осведомлены о вариантах медицинской помощи без диализа, таких как поддерживающая терапия и/или паллиативное лечение и хоспис, если это необходимо [46-48].

Преддиализная оценка

Если говорить об оценке исходов, сообщаемых пациентами, то они будут главным образом базироваться на симптомах, объективной оценке питания, способности к деятельности и маркерах почечной функции. Доступные клинические показатели при оценке исходов будут включать мышечную силу, скорость ходьбы, индекс массы тела и биомаркеры, в т.ч. рСКФ, сывороточный альбумин и др. Серьезные расхождения наблюдаются в том, насколько врачи полагаются на биохимические и гематологические показатели, такие как рСКФ, уровень креатинина, мочевины, бикарбоната, калия и фосфора, а также уровень гемоглобина у пациентов на момент начала диализа [40]. Показатели оценки ослабленности (хрупкости) при ХБП могут быть использованы для информирования пациентов при принятии решений [49], тем не менее необходимо дальнейшее исследование эффективности этого подхода (Таблица 3).

График проведения предварительных обследований зависит от абсолютного уровня и скорости снижения функции почек, выраженности симптомов, а также сопутствующих метаболических, гематологических и клинических показателей, но обычно интервал между обследованиями составляет от месяца до трёх. Участники пришли к общему мнению, что облегчение или устранение таких симптомов, как анорексия, тошнота и слабость, должно достигаться в течение 3 месяцев с начала диализной терапии, хотя и признали, что данных для интерпретации изменений симптомов после начала заместительной почечной терапии недостаточно.

Таблица 3 | Table 3

Виды диализа и сроки начала: области для изучения и предложения Dialysis modality and initiation timing: research needs and proposals	
Ключевые вопросы и подходы для исследований	
Начало диализа	
Стоит ли начинать?	- Можно ли использовать индекс ослабленности при ХБП для информирования пациента при принятии решений? Что будет входить в индекс? – может ли он основываться на данных опросника для оценки результатов интегрированной паллиативной помощи пациентам с заболеваниями почек (IPOS-Renal)? - Можно ли при начале диализа руководствоваться индексом ослабленности при ХБП в сочетании с традиционными и новыми биомаркерами и клиническими системами оценки (последовательной оценкой водного баланса, питания и/или состава тканей организма)? - До какой степени изменяются симптомы уремии после начала диализа? - Можно ли использовать индекс ослабленности при ХБП для выявления динамики клинически важных изменений у пациентов до и после начала диализа? Как отличается динамика при ГД и ПД? - Возможно ли прогнозировать улучшение или ухудшение состояния пациентов?
Когда начинать?	- Можно ли безопасно отсрочить начало диализа при интенсивной терапии? - Может ли модель комплексного ухода повысить качество лечения и уменьшить затраты пациентов с заболеваниями почек при переходе болезни из стадии ХБП C5 в стадию C5D? (https://innovation.cms.gov/initiatives/comprehensive-esrd-care/)?
Сроки обращения и внеплановая инициация диализа	- Как сократить количество случаев внепланового начала диализа? - Как ускорить обращение пациентов с прогрессирующей ХБП к специалистам и оптимизировать лечение? - Как определить, какие пациенты с ХБП в большей степени подвержены риску острого почечного повреждения или усугубления сердечной недостаточности? - Можно ли с помощью перерыва в приёме таких лекарств, как мочегонные препараты, ингибиторы АПФ, метформин и НПВС предотвратить ухудшение? - Как можно улучшить результативность лечения пациентов после острого почечного повреждения? - Какие меры могут способствовать восстановлению функции почек у пациентов с острым почечным повреждением (в стационарных и амбулаторных условиях)? - Будут ли отличия в диализе у пациентов с ХБП C5-C5D стадии и у пациентов с ХБП с наложением острого почечного повреждения? - Какова реальная и экономическая эффективность всеобщего скрининга ХБП в группах повышенного риска? - Насколько эффективны государственные системы мониторинга здоровья населения (лаборатории системы общественного здравоохранения и поставщики медицинских услуг) при скрининге ХБП и прогнозировании рисков? - Может ли многопрофильный подход к медицинской помощи в переходный период улучшить результативность лечения, в том числе процент обращений в стационар, показатели выживаемости, экономической эффективности и качества жизни? - При выборе ПД пациентом с запоздалым обращением, как соотносятся результаты пациентов, сразу начавших ПД с результатами тех, кто начал с короткого периода ГД? - Согласно крупномасштабным исследованиям, каковы результаты экстренного начала ПД по сравнению с краткосрочным и долгосрочным использованием ГД?
Выбор метода лечения	
	- Какие сроки начала обучения пациентов относительно различных методов диализа предпочтительны? Изменяется ли оптимальное время ознакомления с методами диализа с учётом характеристик пациента? - Каково оптимальное содержание обучения и каков его формат в отношении информирования пациентов о преимуществах и недостатках каждого метода лечения? Как проверить степень усвоения информации? - Каковы результаты различных методов диализа у подгрупп пациентов (например, детей, беременных женщин)? - В чем заключаются общие и отличительные черты «внезапных» смертей в течение первых 90 дней после начала диализа, в частности, у тех, кто не имеет серьёзных сопутствующих заболеваний? - Какие существуют препятствия для равного доступа представителей обоих полов к терапии? Как они варьируют в зависимости от страны? - Эффективно ли кратковременное замещение опекуна в уходе за больным при диализе на дому? - Какова эффективность телемедицины и/или дистанционного мониторинга по сравнению с традиционными видами помощи у пациентов, проходящих домашний диализ, с точки зрения увеличения продолжительности терапии и уменьшения риска осложнений?
Программа диализа	
	- При каких показателях функции почек или степени тяжести сопутствующих симптомов следует проводить инкрементный (постепенный) диализ? - Согласно РКИ, каким образом варьируют результаты, в том числе остаточная функция почек и показатели исходов, сообщаемых пациентом, при инкрементном диализе и традиционном диализе с полной дозой (ГД или ПД)?
Мониторинг	
	Как телемедицина и/или дистанционный мониторинг соотносятся с традиционными видами помощи у пациентов, получающих домашний диализ?

АПФ – ангиотензин-превращающий фермент; ХБП – хроническая болезнь почек; ГД – гемодиализ; НПВС – нестероидные противовоспалительные средства; ПД – перитонеальный диализ; РКИ – рандомизированное контролируемое исследование.

Преддиализная помощь и направление на диализ

Была установлена связь между своевременно начатой преддиализной помощью и улучшением доступных оценке исходов, таких как отсрочка начала диализа, сердечно-сосудистые осложнения и смертность [50]. Оптимальный мультидисциплинарный подход к преддиализной помощи включает в себя не только своевременное направление к специалистам, но и регулярные визиты, в ходе которых пациенты могут получить консультации у различных членов мультидисциплинарной команды [51]. Данные Регистров свидетельствуют о значительных различиях в продолжительности переходного периода от ХБП С5 стадии к ХБП С5Д стадии. Минимальный 90-дневный переходный период соотносится с восстановлением после перенесенного острого почечного повреждения, внесением в реестр и ранней смертностью пациентов на диализе; однако для того, чтобы коррективировка образа жизни и управление факторами риска дали желаемый результат, могут потребоваться годы. Преддиализная помощь при ХБП в идеале должна быть достаточно продолжительной, чтобы включать 90-дневный переходный период.

Рекомендации по своевременному обращению к нефрологу, особенно для обеспечения доступа, главным образом основываются на времени до начала диализа – например, за 6 месяцев до необходимости инициации диализа. Хотя время начала диализа сложно определить с точностью, однако базирующаяся на фактических данных оценка рисков развития почечной недостаточности может быть использована для разработки более стандартизированного подхода [52]. Тем не менее, все это должно дополнять клиническую экспертизу, а не заменять ее. Стратегии, направленные на предотвращение запоздалого обращения к специалисту, перечислены в Таблице 4.

Адаптация сроков и мер поддержки для определенных подгрупп пациентов**Начало диализа в случае утраты функции трансплантата или при смене метода диализа**

Пациенты, у которых неуклонно ухудшается функция трансплантированной почки, могут быть недостаточно подготовлены к приближению ТСБП, поскольку основной целью лечения зачастую считается сохранение функции трансплантата, а не подготовка к диализу. ЦВК используются почти у двух третей пациентов с утраченной функцией почечного трансплантата [53], а относительно низкая распространенность АВФ или АВП при начале диализа в этой группе пациентов требует более тщательного изучения [53]. Взаимодействие с программами по ХБП может оказаться полезным, особенно если рСКФ снижается до 20-30 мл/мин на 1,73 м². Обуче-

Таблица 4 | Table 4

Стратегии, направленные на предотвращение запоздалого обращения к нефрологу**Strategies to avoid late referral for specialized nephrology care**

Провайдер	Стратегия
Первичная медико-санитарная помощь	- Образование - Определение групп риска - Скрининг (рСКФ, АКС, прогнозирование рисков) - Профилактическое лечение - Своевременное обращение к врачу
Лаборатории	- Расширение доступа к данным рСКФ и АКС - Информация о результатах автоматизированного расчета рисков и подсказки о направлении к специалистам - Поддержка принятия решений, встроенная в ЭМК - Заранее разработанный многокомпонентный скрининговый тест на ХБП
Общественное здоровье	- Региональная отчетность по географическим и демографическим тенденциям в скрининге и диагностике ХБП - Обозначение ХБП как подлежащего учёту заболевания при достижении порога риска - Системы раннего оповещения для пациентов и лиц, оказывающих первичную помощь - Система уведомления о необходимости скрининга, встроенная в ЭМК - Оценка экономической целесообразности массового скрининга - Кампания по повышению информированности населения

ХБП – хроническая болезнь почек; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; ЭМК – электронная медицинская карта; АКС – альбумин-креатининовое соотношение

ние пациента и анализ его предпочтений и жизненных целей также важны, как подготовка к следующим этапам лечения, включая гемодиализ, перитонеальный диализ, повторную трансплантацию почки или паллиативную терапию в рамках программы лечения пациентов с ТСБП на протяжении всей жизни [54]. Исследования, основанные на международных трансплантационных Регистрах, необходимы для отслеживания конкретных проблем при лечении пациентов с утратой функции почечного трансплантата.

Статистика США показывает, что пациенты, получающие лечение перитонеальным диализом и находящиеся под наблюдением нефролога, очень редко имеют сформированный артериовенозный доступ при переходе к гемодиализу [55]. Следовательно, для пациентов на ПД необходимо периодическое наблюдение за эффективностью клиренса и объемами ультрафильтрации. Для выявления пациентов, которым требуется подготовка к переходу от ПД к другому методу диализа, включающая обучение и создание сосудистого доступа, необходимы прогностические модели [56, 57], особенно это касается обеспечения гемодиализа на дому, если это возможно.

Педиатрические аспекты начала диализа

Педиатрические модели лечения не являлись предметом обсуждения на данной конференции. У детей специфические аспекты роста, питания, когнитивного и эмоционального развития усложняют диагностику, лечение и принятие решений, поэтому для решения этих проблем важно иметь мультидисциплинарную команду врачей. Потребности детей будут меняться по мере взросления. Так, важно понимать, что в подростковом периоде и при переходе к самостоятельной жизни пациентам может потребоваться значительная поддержка. В педиатрической популяции ХБП с большей вероятностью приводит к ТСБП, а не к смерти, поэтому особенно важными представляются проверенные модели прогнозирования с целью дальнейшего направления на преэмптивную трансплантацию или диализ. В ретроспективном когортном исследовании группы из 603 детей с рСКФ <60 мл/мин на 1,73 м², оценка рисков почечной недостаточности с точностью выявила риски развития ТСБП в течение 1-2 лет у пациентов с показателем риска почечной недостаточности (ПРПН) не менее 13,2% по сравнению с теми, чьи показатели были меньше [58]. Международная педиатрическая инициатива, направленная на определение влияния раннего или позднего начала диализа или проведения преэмптивной трансплантации, может быть реализована как практическое рандомизированное контролируемое исследование с таким же подходом, как исследование взрослых пациентов IDEAL [59], но с исходами, сосредоточенными на росте, когнитивном развитии и питании.

Беременность и начало диализа

Главным методом диагностики беременности при почечной недостаточности является ультразвуковое исследование, поскольку уровни б-ХГЧ при почечной недостаточности могут быть повышены, что приведет к ложноположительным результатам теста на беременность [60]. Зачатие до начала терапии диализом ассоциировано с лучшей выживаемостью плода и более низкой вероятностью недоношенности, по сравнению с зачатием после начала диализа [61]. Данные когортного исследования показали, что интенсивность диализа влияет на исходы беременности, причем большая продолжительность диализа дает более высокий коэффициенту рождения живых детей, увеличению гестационного возраста новорожденных и большему весу при рождении [62]. Беременным женщинам, получающим диализ, должна быть предписана интенсивная программа процедур. Во время беременности у женщин, находящихся на диализе, важно мониторировать гипокальциемию и снижение содержания фосфатов и фолатов, а также гипергликемию, особенно у пациенток, получающих приливной перитонеальный диализ. Также важно оценивать выраженность анемии, нутриционный статус и уровень магния. Ранее

сроки начала диализа у беременных были основаны на высоких уровнях мочевины (азот мочевины крови [АМК] >36 ммоль/л, целевой уровень <18 ммоль/л). В настоящее время цель состоит в том, чтобы начать диализ при АМК <18 ммоль/л [63], при этом в отдельных сообщениях указывалось на важность диагностики нарушений водного, электролитного и кислотно-щелочного баланса. Возможной стратегией дальнейших исследований является оценка данных регистров для определения влияния раннего и позднего начала диализа у беременных, по примеру исследования IDEAL у взрослых [59], но с результатами, сфокусированными на коэффициенте рождения живых детей, сохранении беременности, гестационном возрасте новорожденных и их весе при рождении.

Диализный доступ и подготовка к диализу

Общепризнанно, что предварительное обеспечение диализного доступа приводит к улучшению исходов лечения; тем не менее, существуют серьезные проблемы и вызовы внутри систем здравоохранения, среди плательщиков и пациентов, касающиеся создания зрелого и функционального доступа для начала диализа (Дополнительная таблица S1) [64-70]. В соответствии с большей частью рекомендаций, доступ для перитонеального диализа должен быть подготовлен, если это возможно, по крайней мере за 2 недели до начала заместительной почечной терапии [71, 72]. Для пациентов, обратившихся за помощью с опозданием, данная рекомендация может определить временный или окончательный перевод на гемодиализ. Тем не менее, последние данные показали, что экстренное начало перитонеального диализа возможно и безопасно при правильном его проведении [73]. Несмотря на то, что участники конференции признали преимущества фистулы [74], было также отмечено, что подход «сначала фистула» является целесообразным далеко не для всех пациентов. Необходимо пересмотреть существующие парадигмы диализного доступа в рамках плана лечения пациентов с ТСБП на протяжении всей жизни [54], принимая во внимание индивидуальные особенности состояния пациента и его сосудов, а также его жизненные цели и предпочтения. Возраст, сопутствующие заболевания, вероятность длительной выживаемости, цели лечения и сроки начала диализа – это факторы, которые могут повлиять на выбор доступа и требуют индивидуального подхода к каждому пациенту [54, 75]. Также важно иметь в виду методы дальнейшего лечения и доступа для каждого пациента (Таблица 5). Многие пациенты могут проходить ГД дома с перманентным катетером для диализа, а отсутствие сосудистого доступа, созданного хирургическим путем, не является абсолютным противопоказанием для самостоятельного проведения домашнего ГД.

Таблица 5 | Table 5

Интегрированный подход к обеспечению диализного доступа в соответствии с планом лечения у пациентов с ТСБП^aThe integrated ESKD life plan approach for dialysis access implementation^a

Варианты диализного доступа в соответствии с планом лечения пациента с ТСБП на протяжении всей жизни

- Консервативное лечение (без диализа, без доступа)
- Преземптивная трансплантация (без диализного доступа; при необходимости в дальнейшем может быть создан)
- Перитонеальный диализ (ПД катетер, без АВ доступа; при необходимости в дальнейшем может быть создан)
- Гемодиализ (АВФ, АВП, ЦВК: планирование доступа)

Планирование доступа для гемодиализа

- Оцените вероятность длительной выживаемости (более 1 года)
 - **Маленькая:** Обеспечение консервативного лечения и периодическая повторная оценка возможных изменений. Таким пациентам больше подходят АВП или ЦВК
 - **Большая:** Оценка состояния сосудов для АВ доступа
 - АВ доступ невозможен → ЦВК
 - АВ доступ возможен → оцените вероятность успеха при использовании АВФ; решение о предпочтительном доступе основывается на обеспечении доступа без осложнений и сохранении сосудов для дальнейшего доступа в соответствии с индивидуальным планом лечения пациента с ТСБП на протяжении всей жизни: например, благоприятный сценарий заключается в доступности всех сосудов: АВФ на предплечье, АВФ на плече, АВП
 - Когда ГД доступ обеспечен, оцените возможности оптимизации лечения
 - Своевременный переход к трансплантации почки или ПД, если это возможно и актуально
 - Переход от ЦВК к АВФ или АВП в короткие сроки, если возможно и актуально
 - Вторичный переход от АВП к АВФ, если АВП не выполняет свою функцию; если это возможно и актуально
 - При планировании процедуры обеспечения диализного доступа всегда учитывайте возможности для следующего доступа(ов) у конкретного пациента с целью предоставления длительного и наиболее осуществимого индивидуального плана доступа, соответствующего плану лечения пациента с терминальной ХБП и желаемым результатом помощи.

АВ – артериовенозный; АВФ – артериовенозная фистула; АВП – артериовенозный протез; ЦВК – центральный венозный катетер; ТСБП – терминальная стадия болезни почек; ПД – перитонеальный диализ.

^a Приведено в соответствие с Практическими рекомендациями KDOQI (Инициатива по улучшению качества исходов заболеваний почек) по сосудистому доступу 2018, представленными на Весенних клинических встречах Национального почечного фонда 2018, Остин, Техас (Апрель 2018).

Выбор доступа и организация его создания в связи с политикой финансирования

Выбор доступа и организация его создания тесно связаны с политикой финансирования и оказывают существенное воздействие на здоровье пациентов. В условиях ограниченных ресурсов, если выполнение хирургических операций дешевле, чем эндоваскулярные процедуры, это может подвергнуть пациентов риску раннего истощения мест формирования сосудистого доступа. Экономические ограничения, ведущие к длительному использованию временных ЦВК, могут увеличить риск инфекции у пациентов. И наоборот, при избытке ресурсов, хорошо оплачиваемые эндоваскулярные процедуры могут привести к чрезмерной частоте применения таких вмешательств, повреждению сосудов и преждевременной утрате сосудистого доступа. В идеале финансовым стимулам должны соответствовать передовые методы помощи. К сожалению, не существует единства мнений, доказательной базы и метода оценки результатов использования наилучшей практики для отдельных пациентов, которые могли бы быть измерены на популяционном уровне. К тому же, конкретные исходы, используемые в качестве критерия оценки наилучшей практики на уровне всего населения, не всегда применимы на уровне отдельных пациентов. Для обеспечения индивидуальной помощи пациентам потребуется принять концепцию оценки «процесса» вместо оценки исходов

использования наилучшей практики, включая такой показатель, как процент пациентов, обратившихся за помощью и получивших направление на формирование сосудистого доступа до начала диализа. Наилучшая практика с акцентом на процессе (например, направление для создания сосудистого доступа) может привести и к лучшим результатам (например, более функциональному АВ-доступу). Приоритеты для дальнейших исследований и образования описаны в Дополнительной таблице S2.

Доступ, «план Б»

В процессе принятия решения о выборе первичного доступа для диализа важно учитывать, какие варианты возможны в случае неудачи. В настоящее время нет опубликованных доказательств относительно «планов Б», поэтому необходимы исследования для оценки оптимального порядка приведения в действие «плана Б» по доступу для гемодиализа. Учитывая различные методы и потребности доступа каждого пациента, планы действий на случай непредвиденных обстоятельств и в отношении преемственности доступа должны быть индивидуализированными. Последствия отсутствия планирования – как обсуждалось выше в контексте утраты функции трансплантата и пациентов на ПД – обуславливают необходимость учитывать возможные чрезвычайные обстоятельства и последовательность планирования доступа.

Обеспечение адекватного диализа и купирование симптомов

В течение десятилетий адекватность диализа определялась клиренсом низкомолекулярных растворенных веществ (Kt/V и коэффициент снижения мочевины при гемодиализе; Kt/V и клиренс креатинина при перитонеальном диализе). В рекомендациях для клинической практики измерение клиренса низкомолекулярных растворенных веществ служит основой для оценки эффективности лечения и/или расчета его стоимости, а также рассматривается многими практикующими врачами как догма. Однако доказательства взаимосвязи между клиренсом низкомолекулярных растворенных, их концентрацией в плазме и результатами лечения и/или симптоматикой неубедительны. Все чаще признается тот факт, что клиренс «малых молекул» отражает только один из целого ряда аспектов диализной помощи, способных повлиять на исход лечения [16, 18, 76]. Таким образом, целевые показатели кинетики растворенных веществ должны интерпретироваться и реализовываться в контексте совокупных целей пациента и его клинического состояния.

Участники конференции поддержали комплексный подход к лечению ТСБП, при этом вместо так называемой «адекватности диализа» предлагается более многоплановая парадигма. При оценке адекватности диализа следует учитывать ряд показателей и целей, включая клиренс низкомолекулярных растворенных веществ, остаточную функцию почек, волемический статус, биохимические показатели, нутриционный статус, функцию сердечно-сосудистой системы, клиническую симптоматику, а также цели пациента и степень его удовлетворенности лечением. Несмотря на то, что многие участники конференции полагали, что акцентирование внимания на клиренсе растворенных веществ не отвечает интересам всех пациентов, все же было достигнуто единство мнений в отношении того, что практикующие врачи должны признавать общие минимальные стандарты удаления растворенных веществ во время диализа. Кроме того, была признана необходимость проведения исследований для изучения удаления растворенных веществ средней и высокой молекулярной массы, веществ, связанных с белками, карбамиллированных молекул и продуктов обмена кишечной флоры и рассмотрения их как потенциальных факторов, способствующих ухудшению функционального статуса, появлению клинических симптомов, сопутствующих заболеваний и увеличения смертности среди пациентов, получающих лечение хроническим диализом.

Стоит отметить, что пациенты могут интерпретировать «адекватность» иначе, чем практикующие врачи. Именно поэтому цели лечения должны быть индивидуализированы и время от времени подвергаться пересмотру. В этой связи многие, но не все,

участники конференции предложили заменить термин «адекватный диализ» на «целенаправленный диализ», что, в частности, относится к совместному принятию решений пациентом и медицинским персоналом с целью установления реальных целей помощи. Это, с одной стороны, позволит пациенту достигнуть собственных жизненных целей, а с другой стороны позволит врачу обеспечить индивидуализированную, высокоэффективную диализную помощь.

Элементы целенаправленного диализа — это те показатели, которые непосредственно зависят от процедур диализа, в том числе клиренс низкомолекулярных растворенных веществ, волемический статус и сопутствующие диализу симптомы, а также аспекты, лишь косвенно затрагиваемые процедурой диализа, включая общее бремя симптомов, нутриционный статус, уровень активности, работоспособность и степень социализации (Рисунок 1). Приоритеты должны быть индивидуализированными и соответствовать достижимым целям конкретного пациента. Приоритеты пациента с большой долей вероятности будут изменяться в течение первых месяцев диализа и далее; следовательно, определение приоритетов требует постоянного контакта между пациентами и врачами с обсуждением реальных прогнозов и ожиданий. При проведении бесед с пациентами необходимо учитывать их когнитивную функцию, медицинскую грамотность, навыки счета, социально-экономический статус и первичный опыт диализа.

Внедрение целенаправленного диализа

Внедрение целенаправленной помощи потребует осуществления значительных перемен в текущей международной практике, а также вовлеченности всех заинтересованных сторон, включая пациентов, поставщиков услуг, регуляторных органов и плательщиков, которые могут иметь совершенно противоположные ожидания и мотивации (Таблица 6). Требуются инструменты для улучшения взаимодействия между пациентами и врачами, так как они могут

Таблица 6 | Table 6

Потребности, связанные с внедрением целенаправленного диализа Implementation needs for goal-directed dialysis
• Обучение персонала, обеспечивающего уход • Инструменты для выяснения и документирования целей пациента • Интеграция оценки симптоматики и других пациент-ориентированных исходов в повседневную клиническую практику • Более гибкие графики диализа • Определение критериев успеха • Подходы к оценке качества с учетом индивидуальных целей • Вовлеченность всех заинтересованных сторон • Согласованность мотивов заинтересованных сторон

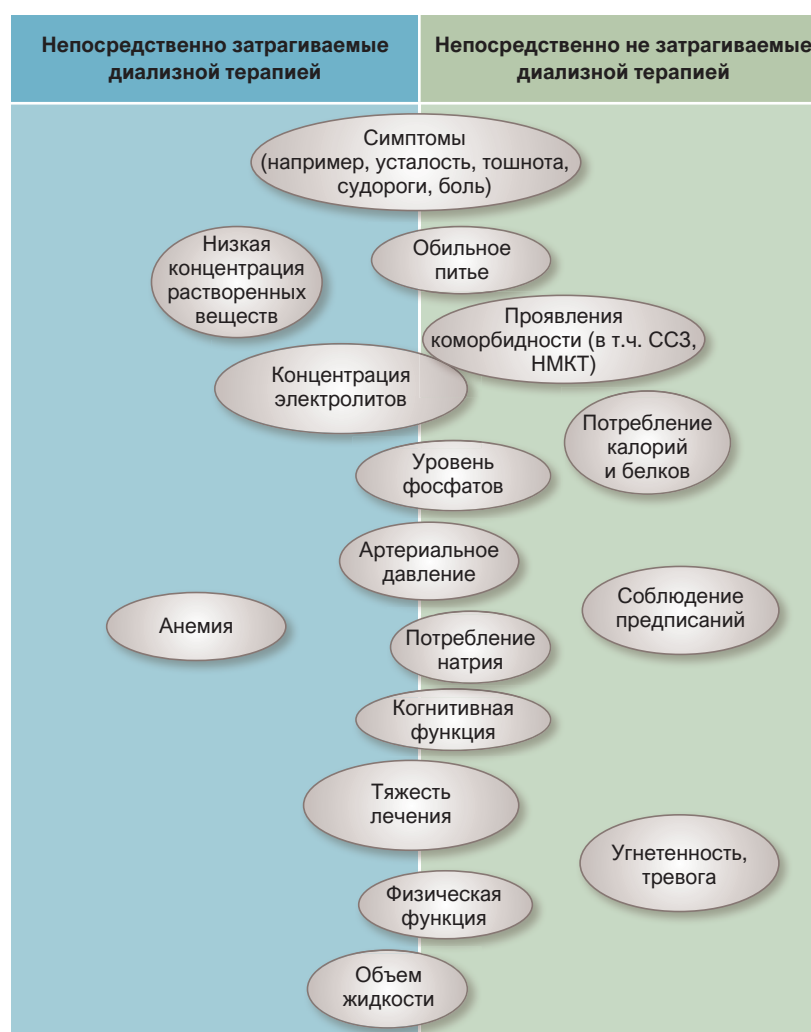


Рис. 1. Потенциальные мишени целенаправленной диализной помощи. На данной схеме представлены мишени или исходы, которые могут быть приняты во внимание при разработке программ целенаправленной диализной помощи. На некоторые мишени или исходы, в том числе на анемию, поставщики диализных услуг могут воздействовать непосредственно, с помощью дозирования эритропоэз-стимулирующих агентов и препаратов железа; другие же, такие как потребление калорий и белка, в меньшей степени поддаются прямому воздействию. Многие мишени и исходы подвержены влиянию не только диализной терапии, но и факторов, не связанных с диализом.

ССЗ, сердечно-сосудистые заболевания; НМКТ, нарушение метаболизма костной ткани

Fig. 1. Potential targets for goal-directed dialysis care. This schematic illustration serves to identify targets or outcomes that might be considered in developing goal-directed dialysis care. Some targets or outcomes, such as anemia, are principally affected by dialysis care providers through an erythropoiesis-stimulating agent and iron dosing, while others, such as protein and calorie intake, are less directly affected. Many targets or outcomes are affected by both dialysis treatment or care and by nondialysis factors.

CVD, cardiovascular disease; MBD, mineral and bone disease

иметь ограниченный опыт в области определения и формулировки целей и приоритетов лечения, соответственно. В системах здравоохранения мотивация поставщиков услуг и плательщиков должна быть согласованной, а методы оценки пациент-ориентированных исходов, таких как клинические симптомы, должны быть верифицированы и в дальнейшем интегрированы в повседневную практику оказания помощи, возможно, с помощью специальных технологий. Как уже упоминалось выше, в контексте сосудистого доступа, оценка качества высокоиндивидуализированной помощи, вероятно, потребует разработки критериев эффективности.

Вывод

Главной темой, представленной на конференции, стала необходимость отказаться от универсального подхода к диализу в пользу более индивидуальной и персонифицированной помощи. Определение и достижение пациент-ориентированных целей в настоящее время рассматривается как важный компонент диализной помощи. Это потребует вовлеченности поставщиков услуг и пациентов, а также согласованности целей и мотиваций пациентов, опекунов, поставщиков медицинских услуг, регуляторных органов и плательщиков. Участники конфе-

ренции отмечают, что любое предложение перейти к пациент-ориентированному целенаправленному диализу предполагает, что какая бы ни была система для обеспечения диализа, ее можно модифицировать. Следует признать, что в некоторых странах мира возможность изменения существующих структур может быть ограничена. Так, описанные здесь подходы – это стратегии, которые могут быть внедрены различными способами в зависимости от локальных условий.

Данная конференция стала первой в череде встреч, посвященных спорным вопросам диализа, целью которых является составление предварительного плана обеспечения современной и эффективной заместительной почечной терапии. Дальнейшие темы данной серии конференций коснутся коррекции осложнений диализа, инноваций в области заместительной почечной терапии, а также мониторинга и контроля артериального давления и волеического статуса у пациентов с ТСБП.

Приложение

Другие участники конференции

Али Абу-Альфа, Ливан; Джоанн М. Баргман, Канада; Энтони Дж. Блейер, США; Эдвин А. Браун, Великобритания; Эндрю Девенпорт, Великобритания; Симон Дж. Дэвис, Великобритания; Фредерик О. Финкельштейн, США; Дженифер Э. Флит, США; Эрик Гоффин, Бельгия; Томас А. Гольпер, США; Рафаэль Гомес, Колумбия; Такаюки Хамано, Япония; Манфред Хекинг, Австрия; Олаф Хеймбургер, Швеция; Барнеби Хоул, Великобритания; Далджит Хоти, Великобритания; Т. Альф Икизлер, США; Йошитака Изака, Япония; Кунитоши Изеки, Япония; Вивекананд Джа, Индия; Хидеки Каваниши, Япония; Питер Дж. Керр, Австралия; Пауль Коменда, Канада; Кшаба П. Ковесди, США; Эд Лаксон мл., США; Морис Лавиль, Франция; Джунг Пио Ли, Корея; Эдгар В. Лерма, США; Натан В. Левин, США; Моника Лиходзиевска-Нимирко, Польша; Эдриан Лю, Сингапур; Элизабет Линдли, Великобритания; Роберт С. Локридж, США; Магдалена Мадеро, Мексика; Зиад А. Масси, Франция; Линда Маккан, США; Клеменс Б. Мейер, США; Рашель Л. Мортон, Австралия; Анни-Клер Надо-Фредетт, Канада; Хирокаши Окада, Япония; Хозе Л. Перес, США; Джефф Перл, Канада; Кеван Р. Полкингхорн, Австралия; Мигуэль Ч. Риелла, Бразилия; Брюс М. Робинсон, США; Майкл В. Рокко, США; Стивен Дж. Розански, США; Юрис И. Ротманс, Нидерланды; Мария Фернанда Слон Роблеро, Испания; Навдин Тангри, Канада; Марчелло Тонелли, Канада; Элисон Тонг, Австралия; Юцукэ Цукамото, Япония; Крианг Тунгсанга, Таиланд; Тушар Вашараджани, США, USA; Исмей Р. Ван Лун, Нидерланды; Сюзанн Ватник, США; Дэниел Э. Вейнер, США; Мартин Уилки, Великобритания; Елена Захарова, Россия

Раскрытие информации

С раскрытием информации авторов статьи можно ознакомиться в оригинальной англоязычной версии

Благодарность

Конференция спонсирована KDIGO и частично поддержана образовательными грантами компаний Akebia Therapeutics, Amgen, AstraZeneca, Baxter, Boehringer Ingelheim, Fresenius Medical Care, Kaneka, NxStage, Relypsa, Roche, Rockwell Medical, and Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma. Авторы благодарят Дженифер Кинг за помощь в подготовке статьи.

Дополнительные материалы

Таблица S1. Барьеры при выборе диализного доступа.

Таблица S2. Вопросы научного исследования и приоритеты образования в области диализного доступа. С дополнительными материалами можно ознакомиться в онлайн-версии статьи по ссылке www.kidney-international.org.

Список литературы

1. Thomas B, Wulf S, Bikbov B, et al. Maintenance dialysis throughout the world in years 1990 and 2010. *J Am Soc Nephrol*. 2015; 26: 2621-2633.
2. Ljyanage T, Ninomiya T, Jha V, et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet*. 2015; 385:1975–1982.
3. Locatelli F, Del Vecchio L, Pozzoni P, et al. Nephrology: main advances in the last 40 years. *J Nephrol*. 2006; 19:6-11.
4. Robinson BM, Akizawa T, Jager KJ, et al. Factors affecting outcomes in patients reaching end-stage kidney disease worldwide: differences in access to renal replacement therapy, modality use, and haemodialysis practices. *Lancet*. 2016; 388:294-306.
5. Foster BJ, Mitsnefes MM, Dabbou M, et al. Changes in excess mortality from end stage renal disease in the United States from 1995 to 2013. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13:91-99.
6. Hasegawa T, Bragg-Gresham JL, Yamazaki S, et al. Greater first-year survival on hemodialysis in facilities in which patients are provided earlier and more frequent pre-nephrology visits. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:595-602.
7. Tennankore KK, Soroka SD, Kiberd BA. The impact of an "acute dialysis start" on the mortality attributed to the use of central venous catheters: a retrospective cohort study. *BMC Nephrol*. 2012;13:72.
8. Walker RC, Hanson CS, Palmer SC, et al. Patient and caregiver perspectives on home hemodialysis: a systematic review. *Am J Kidney Dis*. 2015;65:451-463.
9. Evangelidis N, Tong A, Manns B, et al. Developing a set of core outcomes for trials in hemodialysis: An international Delphi survey. *Am J Kidney Dis*. 2017;70:464-475.
10. Morton RL, Snelling P, Webster AC, et al. Dialysis modality preference of patients with CKD and family caregivers: a

discrete-choice study. *Am J Kidney Dis.* 2012;60:102-111.

11. Ronco C, Mason G, Nayak Karopadi A, et al. Healthcare systems and chronic kidney disease: putting the patient in control. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29:958-963.

12. Dabnerus C, Quinn M, Messersmith E, et al. Patient perspectives on the choice of dialysis modality: results from the Empowering Patients on Choices for Renal Replacement Therapy (EPOCH-RRT) study. *Am J Kidney Dis.* 2016;68:901-910.

13. Morton RL, Tong A, Howard K, et al. The views of patients and carers in treatment decision making for chronic kidney disease: systematic review and thematic synthesis of qualitative studies. *BMJ.* 2010;340:c112.

14. Winterbottom AE, Gavarruzzi T, Mooney A, et al. Patient acceptability of the Yorkshire Dialysis Decision Aid (YoDDA) booklet: a prospective non-randomized comparison study across 6 predialysis services. *Perit Dial Int.* 2016;36:374-381.

15. Lacson E Jr, Wang W, DeVries C, et al. Effects of a nationwide predialysis educational program on modality choice, vascular access, and patient outcomes. *Am J Kidney Dis.* 2011;58:235-242.

16. Manera KE, Tong A, Craig JC, et al. Standardized Outcomes in Nephrology-Peritoneal Dialysis (SONG-PD): study protocol for establishing a core outcome set in PD. *Perit Dial Int.* 2017;37:639-647.

17. Finkelstein FO, Finkelstein SH. Time to rethink our approach to patient-reported outcome measures for ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12: 1885-1888.

18. Perl J, Dember LM, Bargman JM, et al. The use of a multidimensional measure of dialysis adequacy-Moving beyond small solute kinetics. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12:839-847.

19. Pike E, Hamidi V, Ringerike T, et al. More use of peritoneal dialysis gives significant savings: A systematic review and health economic decision model. *J Clin Med Res.* 2017;9:104-116.

20. van de Luijngaarden MW, Jager KJ, Stel VS, et al. Global differences in dialysis modality mix: the role of patient characteristics, macroeconomics and renal service indicators. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:1264-1275.

21. Karopadi AN, Mason G, Rettore E, et al. Cost of peritoneal dialysis and haemodialysis across the world. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:2553-2569.

22. Jaar BG. The Achilles heel of mortality risk by dialysis modality is selection bias. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:1398-1400.

23. Piccoli GB, Alrukhaimi M, Liu ZH, et al. Women and kidney disease: reflections on World Kidney Day 2018: kidney health and women's health: a case for optimizing outcomes for present and future generations. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33:189-193.

24. United States Renal Data System. Annual Data Report 2017: End-stage Renal Disease in the United States: Chapter 1: Incidence, Prevalence, Patient Characteristics, and Treatment Modality. Available at: https://www.usrds.org/2017/download/v2_c01_IncPrev_17.pdf. Accessed February 13, 2018.

25. Kjaergaard KD, Jensen JD, Peters CD, et al. Preserving residual renal function in dialysis patients: an update on evidence to assist clinical decision making. *NDT Plus.* 2011;4:225-230.

26. Mathew AT, Obi Y, Rhee CM, et al. Incremental dialysis for preserving residual kidney function-Does one size fit all when initiating dialysis? *Semin Dial.* 2018;31:343-352.

27. Ghaffari A. Urgent-start peritoneal dialysis: a quality improvement report. *Am J Kidney Dis.* 2012;59:400-408.

28. Levin A, Stevens PA, Bilous RW, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guidelines for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1-150.

29. Goovaerts T, Jadoul M, Goffin E. Influence of a predialysis education programme (PDEP) on the mode of renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:1842-1847.

30. See EJ, Johnson DW, Hawley CM, et al. Risk predictors and causes of technique failure within the first year of peritoneal dialysis: an Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry (ANZDATA) study. *Am J Kidney Dis.* 2018;72:188-197.

31. Wong MG, Pollock CA, Cooper BA, et al. Association between GFR estimated by multiple methods at dialysis commencement and patient survival. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9:135-142.

32. Sood MM, Manns B, Dart A, et al. Variation in the level of eGFR at dialysis initiation across dialysis facilities and geographic regions. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9:1747-1756.

33. Gilg J, Pruthi R, Fogarty D. UK Renal Registry 17th Annual Report: Chapter 1 UK Renal Replacement Therapy Incidence in 2013: National and Centre-specific Analyses. *Nephron.* 2015;129(Suppl 1):1-29.

34. United States Renal Data System. Annual Data Report 2017: Chronic Kidney Disease (CKD) in the United States: Chapter 8: Transition of Care in Chronic Kidney Disease. Available at: https://www.usrds.org/2017/view/v1_08.aspx. Accessed February 8, 2018.

35. ANZDATA Registry. 39th Report, Chapter 1: Incidence of End Stage Kidney Disease. Adelaide, Australia: Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry; 2017. <http://www.anzdata.org.au>.

36. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis.* 2015;66:884-930.

37. Nesrallah GE, Mustafa RA, Clark WF, et al. Canadian Society of Nephrology 2014 clinical practice guideline for timing the initiation of chronic dialysis. *CMAJ.* 2014;186:112-117.

38. Watanabe Y, Yamagata K, Nishi S, et al. Japanese society for dialysis therapy clinical guideline for "hemodialysis initiation for maintenance hemodialysis. *Ther Apher Dial.* 2015;19(Suppl 1):93-107.

39. Tattersall J, Dekker F, Heimbürger O, et al. When to start dialysis: updated guidance following publication of the Initiating Dialysis Early and Late (IDEAL) study. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:2082-2086.

40. Heaf J, Petersons A, Vernere B, et al. Why do physicians prescribe dialysis? A prospective questionnaire study. *PLoS One.* 2017;12:e0188309.

41. United States Renal Data System. Annual Data Report 2017: End-stage

Renal Disease in the United States: Chapter 5: Mortality. Available at: https://www.usrds.org/2017/view/v2_05.aspx. Accessed February 8, 2018.

42. Chan KE, Maddux FW, Tolkooff-Rubin N, et al. Early outcomes among those initiating chronic dialysis in the United

States. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6:2642-2649.

43. Couchoud CG, Beuscart JB, Aldigier JC, et al. Development of a risk stratification algorithm to improve patient-centered care and decision making for incident elderly patients with end-stage renal disease. Kidney Int. 2015;88:1178-1186.

44. Bansal N, Katz R, De Boer IH, et al. Development and validation of a model to predict 5-year risk of death without ESRD among older adults with CKD. Clin J Am Soc Nephrol. 2015;10:363-371.

45. Ivory SE, Polkinghorne KR, Khandakar Y, et al. Predicting 6-month mortality risk of patients commencing dialysis treatment for end-stage kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2017;32:1558-1565.

46. Davis JL, Davison SN. Hard choices, better outcomes: a review of shared decision-making and patient decision aids around dialysis initiation and conservative kidney management. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2017;26: 205-213.

47. Sellars M, Clayton JM, Morton RL, et al. An interview study of patient and caregiver perspectives on advance care planning in ESRD. Am J Kidney Dis. 2018;71:216-224.

48. Ladin K, Pandya R, Kannam A, et al. Discussing conservative management with older patients with CKD: An interview study of nephrologists. Am J Kidney Dis. 2018;71:627-635.

49. van Loon IN, Goto NA, Boereboom FTJ, et al. Frailty screening tools for elderly patients incident to dialysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12:1480-1488.

50. Silver SA, Bell CM, Chertow GM, et al. Effectiveness of quality improvement strategies for the management of CKD: a meta-analysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12:1601-1614.

51. Ruggenti P, Perticucci E, Cravedi P, et al. Role of remission clinics in the longitudinal treatment of CKD. J Am Soc Nephrol. 2008;19:1213-1224.

52. Tangri N, Grams ME, Levey AS, et al. Multinational assessment of accuracy of equations for predicting risk of kidney failure: A meta-analysis. JAMA. 2016;315:164-174.

53. Chan MR, Oza-Gajera B, Chapla K, et al. Initial vascular access type in patients with a failed renal transplant. Clin J Am Soc Nephrol. 2014;9: 1225-1231.

54. Woo K, Lok CE. New insights into dialysis vascular access: What is the optimal vascular access type and timing of access creation in CKD and dialysis patients? Clin J Am Soc Nephrol. 2016;11:1487-1494.

55. Pulliam J, Li NC, Maddux F, et al. First-year outcomes of incident peritoneal dialysis patients in the United States. Am J Kidney Dis. 2014;64:761-769.

56. Chiarelli G, Beaulieu M, Cozzolino M, et al. Vascular access planning in peritoneal dialysis patients. Perit Dial Int. 2008;28:585-590.

57. Gallieni M, Giordano A, Ricchiuto A, et al. Dialysis access: issues related to conversion from peritoneal dialysis to hemodialysis and vice versa. J Vasc Access. 2017;18(Suppl 1):41-46.

58. Winnicki E, McCulloch CE, Mitsnefes MM, et al. Use of the Kidney Failure Risk Equation to determine the risk of progression to end-stage renal disease in children with chronic kidney disease. JAMA Pediatr. 2018;172:174-180.

59. Cooper BA, Branley P, Bulfone L, et al. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. N Engl J Med. 2010;363:609-619.

60. Hou S. Pregnancy in chronic renal insufficiency and end-stage renal disease. Am J Kidney Dis. 1999;33:235-252.

61. Okundaye I, Abrinko P, Hou S. Registry of pregnancy in dialysis patients. Am J Kidney Dis. 1998;31:766-773.

62. Hladunewich MA, Hou S, Odutayo A, et al. Intensive hemodialysis associates with improved pregnancy outcomes: a Canadian and United States cohort comparison. J Am Soc Nephrol. 2014;25:1103-1109.

63. Asamiya Y, Otsubo S, Matsuda Y, et al. The importance of low blood urea nitrogen levels in pregnant patients undergoing hemodialysis to optimize birth weight and gestational age. Kidney Int. 2009;75:1217-1222.

64. Lopez-Vargas PA, Craig JC, Gallagher MP, et al. Barriers to timely arteriovenous fistula creation: a study of providers and patients. Am J Kidney Dis. 2011;57:873-882.

65. Donca IZ, Wish JB. Systemic barriers to optimal hemodialysis access. Semin Nephrol. 2012;32:519-529.

66. Lok CE, Oliver MJ, Su J, et al. Arteriovenous fistula outcomes in the era of the elderly dialysis population. Kidney Int. 2005;67:2462-2469.

67. Xi W, MacNab J, Lok CE, et al. Who should be referred for a fistula? A survey of nephrologists. Nephrol Dial Transplant. 2010;25:2644-2651.

68. Xi W, Harwood L, Diamant MJ, et al. Patient attitudes towards the arteriovenous fistula: a qualitative study on vascular access decision making. Nephrol Dial Transplant. 2011;26:3302-3308.

69. Chaudhry M, Bhola C, Joarder M, et al. Seeing eye to eye: the key to reducing catheter use. J Vasc Access. 2011;12:120-126.

70. Pisoni RL, Zepel L, Port FK, et al. Trends in US vascular access use, patient preferences, and related practices: An update from the US DOPPS Practice Monitor with international comparisons. Am J Kidney Dis. 2015;65:905-915.

71. Figueiredo A, Gob BL, Jenkins S, et al. Clinical practice guidelines for peritoneal access. Perit Dial Int. 2010;30:424-429.

72. Woodrow G, Fan SL, Reid C, et al. Renal Association Clinical Practice Guideline on peritoneal dialysis in adults and children. BMC Nephrol. 2017;18:333.

73. See EJ, Cho Y, Hawley CM, et al. Early and late patient outcomes in urgent-start peritoneal dialysis. Perit Dial Int. 2017;37:414-419.

74. Lomonte C, Basile C. Preoperative assessment and planning of haemodialysis vascular access. Clin Kidney J. 2015;8:278-281.

75. Letachowicz K, Szyber P, Golebiewski T, et al. Vascular access should be tailored to the patient. Semin Vasc Surg. 2016;29:146-152.

76. Vanholder R, Glorieux G, Eloot S. Once upon a time in dialysis: the last days of Kt/V? Kidney Int. 2015;88:460-465.

77. Schroeder EB, Yang X, Thorp ML, et al. Predicting 5-year risk of RRT in stage 3 or 4 CKD: development and external validation. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12:87-94.

Дата получения статьи: 17.04.2020

Дата принятия к печати: 17.04.2020

Submitted: 17.04.2020

Accepted: 17.04.2020

Комментарий к публикации перевода на русский язык статьи «Начало диализа, выбор метода, доступ и программы лечения: итоги конференции KDIGO (Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек) по спорным вопросам»

Commentary on the publication of a translation into Russian of the article "Dialysis initiation, modality choice, access, and prescription: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference"

Перевод публикации по итогам конференции KDIGO по спорным вопросам **начала диализа, выбора метода, доступа и программы лечения** доставил мне много удовольствия и вызвал желание поделиться некоторыми попутно возникшими мыслями.

Вначале меня привлекла фраза *«Единственным абсолютным противопоказанием к хроническому гемодиализу является отсутствие возможности сосудистого доступа или гемодинамическая нестабильность»*. Я полагаю, что отсутствие доступа само по себе не может являться противопоказанием к проведению процедуры гемодиализа, оно создает **невозможность** проведения процедуры при наличии показаний к ней. Не думаю, что в условиях современной юридически-поддерживаемой ятрофобии эти терминологические тонкости вполне бесполезны, в ряде случаев они могут сыграть решающую роль в судебных решениях. Мне кажется, в следующей редакции национальных рекомендаций мы должны более четко обозначить такую разницу. Кстати, границы и условия гемодинамической нестабильности, составляющей противопоказания для проведения процедур гемодиализа, на мой взгляд, должны быть так же четко очерчены.

Далее мое внимание привлекла фраза об инкрементном (постепенном) диализе. Мой личный, более чем 40-летний опыт работы в отделении диализа, позволяет мне полагать, что идея редких процедур гемодиализа с гипотетической возможностью учащения их «когда-то потом» очень легко усваивается большинством пациентов, независимо от пола, возраста и уровня образования. К сожалению, только ограниченное число пациентов в России готовы без колебаний и внутреннего сопротивления перейти с двухразового диализа на трехразовый при снижении остаточной функции почек. И, кстати, и изме-

рение этой остаточной функции у пациента находящегося на гемодиализе — непростое дело: никакие формулы расчета СКФ в этот период неприменимы, а определение СКФ как среднего арифметического между клиренсом мочевины и клиренсом креатинина также затруднительно, так как для высокой точности этих измерений требуется, скорее всего, сбор и измерение всего количества мочи за междиализный интервал (и тут нужно принять во внимание и необходимость хранения собранной мочи в холодильнике). Поскольку при таком методе сбора мочи усредняются концентрации и мочевины и креатинина, то для точного вычисления их клиренсов следует дважды или трижды в течение междиализного периода брать пробу крови, чтобы иметь и усредненную концентрацию этих метаболитов в крови. Так как правила требуют при проведении инкрементного диализа определять остаточную функцию почек не реже 6 раз в год, задача становится очень нелегкой. Поэтому я предлагаю по достоинству оценить фразу авторов статьи *«...в настоящее время достаточные доказательства для широкого применения инкрементного диализа в качестве основного инструмента для сохранения остаточной функции почек отсутствуют»* и сделать соответствующие выводы. Начать инкрементный диализ легко, закончить его трудно.

Современная парадигма партнерства пациента и врача провозглашает, что *«Подход к выбору метода лечения в идеале должен быть индивидуальным, пациенто-ориентированным, с вовлечением пациента в выбор метода диализа в контексте целей ухода, местных ресурсов, фактических расходов самого пациента, вместимости региональных медицинских учреждений и медицинской осуществимости»*, но при этом попутно возникают вопросы относительно медицинской грамотности пациента и его компетентности при принятии решений.

До настоящего времени соответствующие тесты, измеряющие медицинскую грамотность пациента (и TOFHLA, и даже простой, но не очень точный REALM)^{1,2} и степень компетентности при принятии решений, связанных с состоянием здоровья³, в России не применяются, так как они не локализованы, не адаптированы к культурно-языковым условиям России, не ревалидированы, и условия для их применения на практике отсутствуют. Это касается и более современных инструментов, использующих технологии XXI века.⁴

Считаю целесообразной адаптацию уже известных инструментов оценки медицинской грамотности и компетентности пациента и разработку оригинальных российских тестов и их легализации в России. Существующая ситуация, когда способность пациента принимать решения оценивается только в двоичном исчислении (дееспособен/недееспособен) и определяется судом, является совершенно тушковой для развития истинно партнерских отношений с пациентом и для перспектив развития домашнего диализа в России. И если пациенты индустриально развитых стран «...действительно считают, что домашний диализ (перитонеальный диализ или гемодиализ) дает возможность жить в относительно комфорте, обеспечивает большую свободу, гибкость и удобство, укрепляет отношения», то российские пациенты в большинстве своем даже не осведомлены о таких возможностях.

И, наконец, о самом важном: о своевременности начала хронического диализа. Авторы справедливо отмечают, что «...оптимальные сроки начала диализа точно неизвестны, а показания к началу диализа в клинической практике разнообразны...». Но вполне логичное в системе партнерских взаимоотношений утверждение «Пациентам на последних стадиях ХБП важно предлагать варианты как консервативного лечения, так и лечения диализом в случае развития острого почечного повреждения или тяжелого сопутствующего заболевания», как мне кажется, в наших российских условиях чревато осложнениями. Наши пациенты

лишены такого наблюдения нефрологами, такой помощи социальных работников, такого содействия со стороны государственных программ диетической поддержки, которые кажутся естественными авторам текста. Почти половина наших пациентов попадает на диализ через отделение реанимации в крайне запущенном состоянии, и сегодняшней нашей целью в России является обеспечение разумно-раннего начала, а не предложение таким пациентам «консервативного лечения», что является в наших условиях эвфемизмом прекращения всякого лечения.

Мой опыт лечения диализом пациентов старше 80 лет и даже старше 90 лет подсказывает мне целесообразность именно диализной поддержки таких пациентов, хотя, безусловно, это только мнение, и мнение, основанное на чисто эмпирическом подходе. Безусловно, большие исследования исходов у пациентов пожилого, старческого возраста и долгожителей именно в российских условиях должны прояснить ситуацию, но где мы возьмем пациентов для включения в такие исследования, если широко будем рекомендовать им так называемое «консервативное» лечение и рекомендовать его без учета их медицинской грамотности и способности принимать решения?

Безусловно, «в принятии решений, в том числе планировании профессионального ухода, могут помочь прогностические модели, разработанные Couchoud et al, Bansal et al и Ivory et al». Однако упомянутые модели у нас пока не прижились, и я настоятельно советую коллегам наблюдая пациентов в 3-4 стадии ХБП хотя бы строить диаграммы снижения рСКФ, которые при регулярном и длительном наблюдении могут дать ценную информацию, и предсказать верное время для начала вакцинации против гепатита В, выбора модальности ЗПТ, создания диализного доступа, начала терапии диализом. В конце концов упомянутые модели основаны также на использовании предсказания скорости снижения рСКФ и рисков с ней связанных.

Еще раз благодарю редакцию за предоставленную возможность быть полезным коллегам.

Алексей Денисов

1 Levent Dumenci et al. Commun Methods Meas. 2013 Jun 18; 7(2): 134–143. On the Validity of the Rapid Estimate of Adult Literacy in Medicine (REALM) Scale as a Measure of Health Literacy

2 Parker RM et al. J Gen Intern Med. 1995 Oct;10(10):537-41. The test of functional health literacy in adults: a new instrument for measuring patients' literacy skills

3 Judith Neugroschl et al. The development and piloting of a capacity assessment tool. J Clin Ethics. 2001 Spring;12(1):17-23

4 Hahn EA et al. J Health Commun. 2011;16 Suppl 3:150-62. Health literacy assessment using talking touchscreen technology (Health LiTT): a new item response theory-based measure of health literacy

Тубулярный транспорт кальция в почках, физиология и клиническое значение: terra «cognita»

Е.В. Паршина

Отделение амбулаторного диализа, Санкт-Петербургский государственный университет, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, 198103, Россия, Санкт-Петербург, набережная реки Фонтанки, 154

Renal tubular calcium transport, physiology and clinical significance: terra «cognita»

E.V. Parshina

Department of dialysis outpatients, Saint Petersburg State University Hospital, 154 Fontanka emb., 198103, Saint-Petersburg, Russia

Ключевые слова: кальций, гиперкальциурия, нефролитиаз, паратиреоидный гормон, клаудины, селективные кальциевые TRPV5 каналы, кальций-чувствительные рецепторы

Резюме

Почки являются единственным органом, обеспечивающим элиминацию усвоенного кальция. В сутки около 10 г элементарного кальция проходит через гломерулярный фильтр, при этом суточная экскреция кальция с мочой составляет лишь 100-200 мг. 99% профильтрованного кальция подвергается реабсорбции в различных отделах нефрона. Нарушение процессов реабсорбции кальция приводит к таким неблагоприятным почечным проявлениям, как гиперкальциурия, нефролитиаз, нефрокальциноз, нарушение концентрационной функции почек, развитие хронической болезни почек. Патогенез гиперкальциурии связан с дисфункцией разнообразных молекулярных регуляторных механизмов, отвечающих за транспорт кальция в нефроне.

Параклеточный транспорт кальция в проксимальных канальцах и в дистальном прямом канальце (ДПК) петли Генле опосредован клаудинами – группой мембранных белков плотных контактов эпителиальных клеток. Клаудины формируют катионселективные каналы, проницаемые для ионов кальция. Мутации генов, кодирующих синтез клаудинов, лежат в основе генетических заболеваний, характеризующихся гиперкальциурией. Основным регулятором параклеточного транспорта кальция в ДПК являются кальций-чувствительные рецепторы (CaSR) базолатеральной мембраны эпителиальных клеток. Ряд мутаций и полиморфизмов гена CASR связан с развитием нефролитиаза и нефрокальциноза.

В дистальных отделах нефрона ключевая роль в реабсорбции кальция принадлежит специфическим селективным кальциевым TRPV5 (transient receptor potential channel, vanilloid subgroup) каналам, через которые осуществляется активный вход кальция в клетку. Основным гормоном, регулирующим количество и активность TRPV5 каналов на поверхности эпителиальных клеток дистальных канальцев, является паратиреоидный гормон (ПТГ). Кроме того, в регуляции реабсорбции кальция в этих отделах нефрона принимают участие белок α Клото и фактор роста фибробластов 23 (FGF23).

Несмотря на то, что в последние годы представления о физиологии тубулярного транспорта кальция и гормональной регуляции этого процесса существенно расширились и дополнились, тера-

*Адрес для переписки: Паршина Екатерина Викторовна
e-mail: pannn@yandex.ru*

*Corresponding author: Dr. Ekaterina V. Parshina
e-mail: pannn@yandex.ru*

пептические возможности влияния на механизмы развития кальциурии остаются ограниченными. Дальнейшие исследования необходимы для разработки таргетной терапии, основанной на патофизиологических механизмах развития нефролитиаза.

Abstract

The kidneys are the only place of the absorbed calcium elimination. About 10 g of elemental calcium passes through a glomerular filter per day, while the daily urinary calcium excretion is only 100-200 mg. 99% of the filtered calcium undergoes reabsorption in various parts of the nephron. Dysregulation of the renal calcium handling leads to adverse renal manifestations such as hypercalciuria, nephrolithiasis, nephrocalcinosis, kidney tubular injury, chronic kidney disease. Hypercalciuria is associated with the dysfunction of various molecular regulatory mechanisms responsible for calcium transport in the nephron.

The paracellular calcium transport in the proximal tubules and in the thick ascending limb (TAL) of the Henle's loop is mediated by claudins, a group of membrane proteins of epithelial cell tight junctions. Claudins form cation-selective channels with high permeability to calcium. Deletions of, or mutations in genes encoding renal claudins can cause genetic diseases characterized by hypercalciuria. The main regulator of the paracellular transport of calcium in the TAL is calcium-sensitive receptors (CaSR) of the basolateral membrane of epithelial cells. Various mutations and polymorphisms of CASR gene are associated with hypercalciuria, nephrolithiasis and nephrocalcinosis.

In the distal tubules luminal calcium transfer into the cell occurs via specific selective calcium TRPV5 (transient receptor potential channel, vanilloid subgroup) channels, which play a key role in calcium reabsorption. Parathyroid hormone (PTH) is the principle hormone that has been described to regulate the abundance and activity of TRPV5 channels of the distal tubules' epithelial cells. Moreover, α Kloto protein and fibroblast growth factor 23 (FGF23) are involved in the regulation of renal tubule calcium transport in this site of the nephron.

Although over the past years major advances have been made in the understanding of the renal calcium transport physiology and its hormonal regulation, at present therapeutic options aiming to reduce hypercalciuria remain restricted. Further effort is necessary for the development of targeted therapy based on the underlying pathophysiological mechanisms of nephrolithiasis.

Key words: calcium, hypercalciuria, nephrolithiasis, parathyroid hormone, claudins, transient receptor potential vanilloid 5 channels, calcium sensing receptors

Введение

Нефролитиаз является широко распространенным заболеванием, представляя собой важную медико-экономическую проблему. По данным анализа регистра NHANES 2007-2010 гг., нефролитиазом страдает 1 человек из 11, при этом частота встречаемости его на протяжении последних десятилетий неуклонно возрастает [1]. Ежегодные затраты на лечение нефролитиаза в США достигают 2,1 млрд долларов, а треть работающих пациентов с проявлениями заболевания временно утрачивает трудоспособность [2]. Кроме того, у пациентов с наличием почечных конкрементов чаще встречаются такие сопутствующие заболевания, как сахарный диабет, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, хроническая болезнь почек, в том числе и терминальной стадии [2, 3, 4, 5, 6], в связи с чем нефролитиаз рассматривается рядом авторов как системное заболевание [2, 7]. Основным промоутером кристаллизации мочи и одним из наиболее значимых факторов камнеобразования в почках является гиперкальциурия, определяемая как повышение суточной экскреции кальция >4 мг/кг веса для лиц обоего пола (или >250 мг/сут для женщин и >300 мг/сут для мужчин) или повы-

шение отношения кальций/креатинин в разовой порции мочи $>0,6$ ммоль/ммоль для взрослых [8, 9]. Почти в 95% случаях конкременты почек являются кальций-содержащими, а повышенная экскреция Ca^{2+} с мочой наблюдается у 30-60% пациентов с нефролитиазом [10].

Гомеостаз Ca^{2+} поддерживается взаимосвязанной системой гормональной регуляции, контролирующей его транспорт в кишечнике, костной ткани и почках. Основу этой регуляции составляют два гормона с их рецепторами – паратиреоидный гормон (ПТГ) и рецептор к ПТГ (PTHr1), 1,25(OH) $_2$ витамин D и рецептор витамина D (VDR), а также кальций-чувствительные рецепторы (CaSR), активируемые ионизированным кальцием. Важнейшая роль почек в поддержании баланса Ca^{2+} не вызывает сомнений: развитие хронической болезни почек (ХБП) сопровождается сложным и комплексным нарушением регуляции минерального обмена, известным как синдром минерально-костных нарушений при ХБП (МКН-ХБП).

В норме в организм взрослого человека поступает 800-1000 мг кальция, из которых около 400 мг абсорбируется в кишечнике, при этом потери с кишечной секрецией составляют около 200 мг/сут. Таким образом, всего ежесуточно усваивается около 200 мг

(20%) кальция. Почки являются единственным местом элиминации усвоенного Ca^{2+} . Почки взрослого человека ежедневно фильтруют около 180 литров плазмы, в которых содержится около 10 г элементарного кальция. При этом суточная экскреция кальция с мочой составляет лишь 100-200 мг/сут. Около 99% профильтровавшегося через гломерулярный фильтр кальция подвергается интенсивной реабсорбции в различных отделах нефрона – *рис. 1*. Механизма активной канальцевой секреции Ca^{2+} не существует, также как не существует и обратной утечки Ca^{2+} из интерстиция в просвет канальца. Таким образом, величина фракционной экскреции Ca^{2+} складывается исключительно из нагрузки профильтровавшимся в клубочках Ca^{2+} и его канальцевой реабсорбции. Нарушение какого-то из этих механизмов (или обоих одновременно) приводит к нарушению баланса Ca^{2+} . Повышенная фильтрация Ca^{2+} в клубочках имеет место при повышенном всасывании его из кишечника или ускоренной резорбции костей, при этом тубулярная реабсорбция Ca^{2+} компенсаторно снижается, приводя к гиперкальциурии. Нарушение регуляции ряда рецепторов и белков-переносчиков, принимающих участие в обратном всасывании Ca^{2+} , также ведет к развитию гиперкальциурии. Понимание того, как осуществляется в норме тубулярный транспорт Ca^{2+} и каковы ключевые моменты регуляции этого процесса, может дать потенциальную возможность контролировать кальциурию, снижая риск камнеобразования в почках.

В целом существует два пути реабсорбции Ca^{2+} в почках: трансцеллюлярный (трансэпителиальный) и параклеточный, т.е. между клетками эпителия канальцев. Трансклеточный путь транспорта является энергозависимым, опосредован мембранными белками-переносчиками и дает возможность переносить ионы против электрохимического градиента. Трансэпителиальный путь канальцевой реабсорбции кальция реализуется преимущественно в дистальном отделе нефрона, и с помощью него реабсорбируется 10-15% профильтровавшегося в почках кальция. В противоположность этому, парацеллюлярный путь реабсорбции представляет собой пассивный перенос ионов по электрохимическому градиенту через плотные контакты между эпителиальными клетками. Параклеточным путем реабсорбируется большая часть Ca^{2+} (до 80%), около 2/3 этого количества обратно всасывается в проксимальном извитом и проксимальном прямом канальцах, около 20% – в толстом восходящем отделе петли Генле. Парацеллюлярный путь транспорта осуществляется также по осмотическому градиенту: осмотическая разница между просветом канальца и интерстициальной жидкостью ведет к оттоку воды из просвета канальца, увлекая за собой растворенные в ней вещества [11]. Этот процесс получил название «solvent drag» или перенос вместе с растворителем.

Транспорт кальция в проксимальных канальцах

Проксимальные канальцы (ПК) – проксимальный извитой и проксимальный прямой – являются первым отделом нефрона, участвующим в транспорте электролитов – *рис. 1А*. В проксимальном прямом канальце в норме реабсорбируется до 70% профильтровавшегося Ca^{2+} . Имеются экспериментальные данные о том, что около 30% реабсорбции Ca^{2+} в ПК происходит активным трансклеточным путем [12]. Однако в основном реабсорбция Ca^{2+} в этом отделе нефрона осуществляется парацеллюлярно, пассивным путем, по концентрационному градиенту, параллельно с реабсорбцией натрия и воды. Эпителиальные клетки канальцев соединены в апикальной части плотными контактами – особыми межклеточными соединениями, которые выполняют функцию фильтра, регулируя транспорт ионов и других растворимых компонентов по межклеточному пространству. Проницаемость клеток почечного эпителия для Ca^{2+} опосредована группой мембранных белков плотных контактов – клаудинов. В проксимальных канальцах экспрессируются клаудины 2, 10a и 17 [13]. Клаудин-2 формирует катионселективные каналы, проницаемые для Ca^{2+} и Na^{+} и непроницаемые для макромолекул [14].

Зависимость транспорта Ca^{2+} от осмотического градиента может быть рассмотрена на примере болезни Дента 1 типа – редкой X-сцепленной рецессивной тубулопатии, проявляющейся у лиц мужского пола в виде сочетания низкомолекулярной протеинурии, гиперкальциурии и нефролитиаза/нефрокальциноза, и приводящей к терминальной стадии ХБП уже к 30-40 годам. Причиной развития болезни Дента 1 типа являются мутации в гене, кодирующем белок CIC-5 – $\text{Cl}^{-}/\text{H}^{+}$ обменник, располагающийся в эндосомах клеток проксимальных канальцев [15]. При этом нарушается эндоцитоз белков небольшой молекулярной массы, в том числе и ПТГ, вследствие чего его концентрация в просвете канальца повышается [16]. ПТГ не имеет прямого влияния на сопряженные процессы реабсорбции натрия, воды и Ca^{2+} . Однако натрийурез, развивающийся при повышении уровня ПТГ вследствие подавления экспрессии генов основных переносчиков Na^{+} ($\text{Na}^{+}/\text{H}^{+}$ обменник типа 3, $\text{Na}^{+}-\text{K}^{+}-2\text{Cl}^{-}$ котранспортер) в ПК и дистальном прямом канальце (ДПК) петли Генле, препятствует созданию осмотического градиента в этих отделах, являясь одним из механизмов развития кальциурии [17]. ПТГ связывается с рецепторами PTHR1, которые располагаются как на апикальной, так и на базолатеральной поверхностях клетки, активируя ферменты протеинкиназу A и C и подавляя активность натриевых обменников. Другие причины гиперкальциурии, связанные с генетическими дефектами на уровне ПК, представлены в таблице 1.

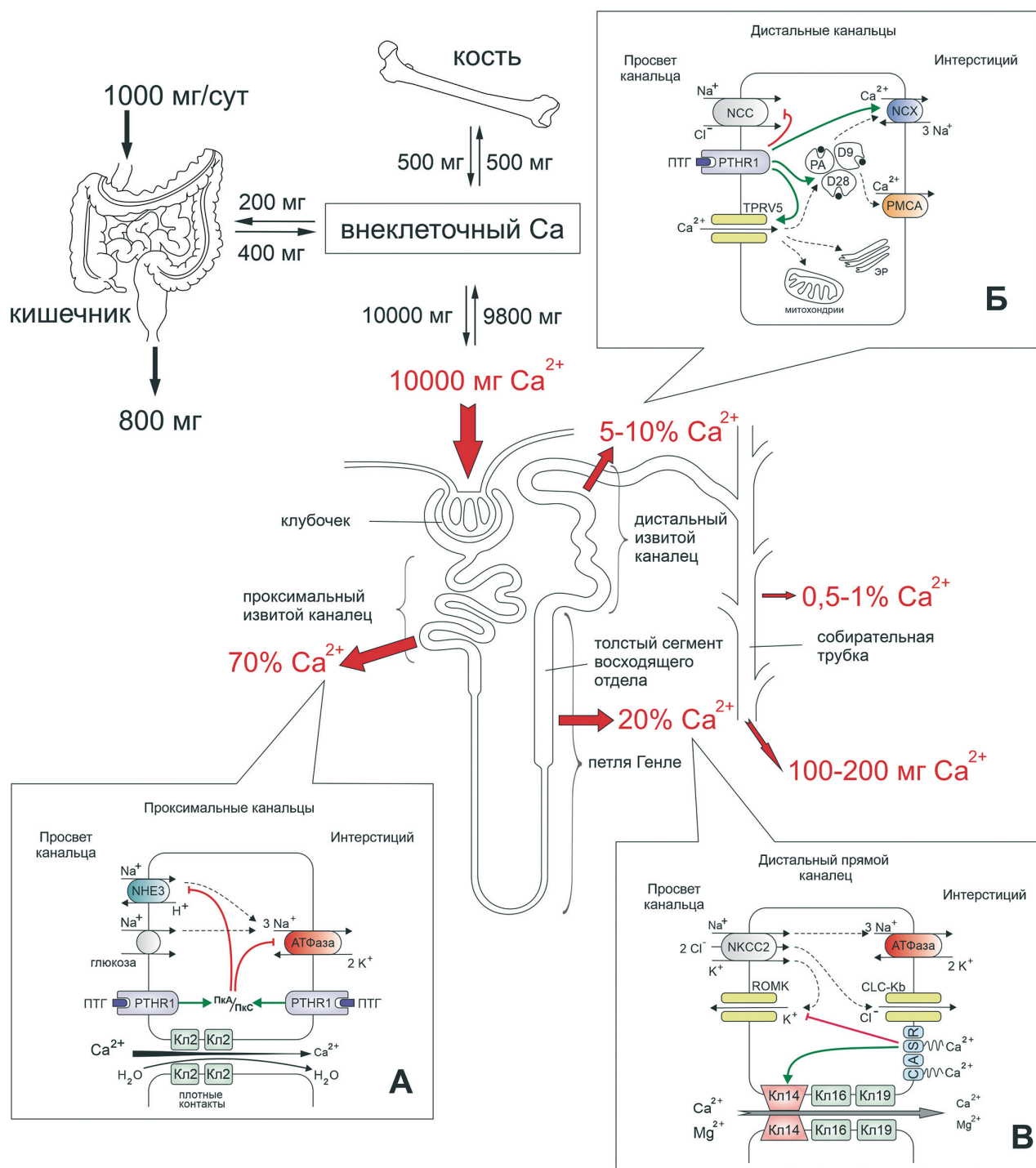


Рис. 1. Схема поступления, распределения Ca^{2+} и реабсорбции его в различных отделах нефрона
(по Alexander R. et al. [13], Lee J. et al. [18], с изменениями).

NHE3 – Na^+/H^+ обменник, PTHR1 – рецептор к ПТГ, Кл2 – клаудин-2, ПкА/ПкС – протеинкиназа А/С, NKCC2 – $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ котранспортер, ROMK – калиевый канал, CaSR – кальций-чувствительный рецептор, CLC-Kb – хлоридный канал Kb, Кл14 – клаудин-14, Кл16 – клаудин-16, Кл19 – клаудин-19, NCX – $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обменник, NCC – Na^+/Cl^- котранспортер, TRPV5 – ванилоидные каналы транзитного рецепторного потенциала-5, PMCA – кальциевая АТФаза, PA – парвальбумин, D28 – кальбиндин D28k, D9 – кальбиндин-9. Зеленые стрелками обозначено активирующее влияние, красными – ингибирующее.

Fig. 1. Ca^{2+} flux between body compartments and its reabsorption by different segments of the nephron
(by Alexander R. et al. [13], Lee J. et al. [16], changed).

NHE – Na^+/H^+ exchanger isoform 3, PTHR1 – parathyroid hormone receptor 1, Кл2 – claudin-2, ПкА/ПкС – protein kinase A/C, NKCC2 – $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ cotransporter, ROMK – renal outer medullary K^+ channel (potassium channel), CaSR – calcium-sensing receptor, CLC-Kb – Cl^- channel Kb, Кл14 – claudin-14, Кл16 – claudin-16, Кл19 – claudin-19, NCX – $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger, NCC – Na^+/Cl^- cotransporter, TRPV5 – transient receptor potential vanilloid 5 channel, PMCA – plasma membrane Ca^{2+} ATPase, PA – parvalbumin, D28 – calbindin D28k, D9 – calbindin D9. Green arrows show activating effect, red arrows show inhibitory effect.

Таблица 1 | Table 1

Основные генетические причины гиперкальциурии
Main monogenic causes of hypercalciuria

Отдел нефрона	Белок/транспортёр, кодирующий ген	OMIM	Фенотип	Возможности лечения
Проксимальный каналец	Натрий-водородный антипортёр CLC-5 (CLCN5)	300008	Болезнь Дента 1 типа	Тиазидные диуретики Диета с ограничением натрия Витамин D (с осторожностью, при поражениях костей)
	Натрий-фосфорный котранспортёр NaPi-2a (SLC34A1)	612286, 613388	Гипофосфатемический нефролитиаз/остеопороз-1	Диета с ограничением кальция Ингибиторы цитохрома P450 (кетоконазол, флуконазол)
	Натрий-фосфорный котранспортёр NaPi-2c (SLC34A3)	241530	Наследственный аутосомно-рецессивный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией	Заместительная терапия солями фосфора
Дистальный прямой каналец петли Генле	Клаудин 16 (CLDN16)	248250	Семейная гипомagneзиемия с гиперкальциурией и нефрокальцинозом	Тиазидные диуретики Заместительная терапия препаратами магния
	Клаудин 19 (CLDN19)	248190	Семейная гипомagneзиемия с гиперкальциурией, нефрокальцинозом и нарушениями зрения	
	Клаудин 14 (CLDN14)	614035	Нефролитиаз, снижение МПК, глухота (при нулевых мутациях)	Кальцийлитики (?) Препараты рекомбинантного ПТГ (?)
	Кальций-чувствительный рецептор CaSR (CASR)	601198	Аутосомно-доминантная гипокальциемия	
	Натрий-калий-хлоридный котранспортёр NKCC2 (SLC12A1)	601678	Синдром Барттера 1 типа	
	Калиевый канал ROMK (KCNJ1)	241200	Синдром Барттера 2 типа	

В клетках ПК происходит также процесс, не связанный напрямую с реабсорбцией Ca^{2+} , однако имеющий влияние на кальциевый гомеостаз в целом: в них экспрессируется фермент 1α -гидроксилаза, ответственная за гидроксилирование 25-ОН витамина D3. Активная форма витамина D повышает экспрессию белков, связанных с реабсорбцией кальция в дистальных отделах нефрона, но, по-видимому, никак не влияет на этот процесс в ПК [18].

Транспорт кальция в петле Генле

Тонкие нисходящий и восходящий сегменты петли Генле непроницаемы для Ca^{2+} и не принимают участия в его обмене. В **толстом восходящем отделе петли Генле** (дистальный прямой каналец, ДПК) реабсорбция подвергается около 20% профильтрованного Ca^{2+} . Транспорт Ca^{2+} здесь осуществляется также пассивным параклеточным путем под действием положительного электрохимического градиента, создаваемого совместным действием Na-K-2Cl котранспортёра и калиевых ROMK-каналов – *рис. 1Б*. Высокая зависимость обратного всасывания Ca^{2+} от реабсорбции натрия и калия может быть продемонстрирована на примере генетических заболеваний, связанных с мутациями генов, кодирующих Na-K-2Cl котранспортёр и ROMK – синдрома Барттера 1 и 2 типа, соответственно. Клинически эти патологии характеризуются развитием

сольтеряющего метаболического алкалоза и гиперкальциурии (табл. 1). Парацеллюлярный транспорт Ca^{2+} в ДПК опосредован клаудинами 14, 16 и 19 [19-21]. В условиях нормокальциемии клаудины 16 и 19 формируют катионселективные каналы, проницаемые для Ca^{2+} . Мутации генов, контролирующих синтез клаудинов 16 и 19, являются причиной редкого генетического заболевания: семейной гипомagneзиемии с развитием кальциурии и нефрокальциноза – табл. 1 [22-24]. Непрямое влияние повышенного уровня ПТГ на реабсорбцию Ca^{2+} через стимуляцию натрийуреза в ДПК аналогично таковому в проксимальных каналах и описано выше.

Основным регулятором параклеточного транспорта кальция в ДПК являются кальций-чувствительные рецепторы (CaSR) базолатеральной мембраны эпителиальных клеток. Активация CaSR при гиперкальциемии стимулирует экспрессию клаудина-14, который, взаимодействуя с клаудином-16, формирует поперек каналов неселективный катионный барьер, блокируя парацеллюлярную реабсорбцию Ca^{2+} и приводя к развитию кальциурии [25, 26]. В работе Dimke H. и соавт. было показано, что активация CaSR при помощи цинакальцета в 40 раз повышает экспрессию клаудина-14 [26]. До недавнего времени оставалось невыясненным, какую роль играет ПТГ в этом процессе: является ли эффект повышения экспрессии клаудина-14 результатом прямой активации CaSR или же результатом индуцированного каль-

цимиметиками снижения ПТГ сыворотки. Sato T. и соавт., изучая кальциевый гомеостаз у мышей с отсутствием PTHrP1, получили экспериментальные данные о прямом угнетающем влиянии ПТГ на экспрессию клаудина-14 в почках [27].

Повышенная экспрессия клаудина-14 может иметь место при некоторых его мутациях, вызывая развитие гиперкальциурии и нефролитиаза у детей и взрослых [23, 28].

Вторым механизмом влияния базолатеральных CaSR на обратное всасывание Ca^{2+} является их участие в регуляции активности транспортеров калия по механизму отрицательной обратной связи: взаимодействие CaSR с ионами Ca^{2+} угнетает деятельность $\text{Na}^+/\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ котранспортера и ROMK-каналов апикальной мембраны, вследствие чего рециркуляция K^+ снижается, уменьшая электрохимический градиент и снижая реабсорбцию Ca^{2+} [29].

Принципиальная роль CaSR в процессе реабсорбции Ca^{2+} подтверждается данными генетических исследований. Инактивирующие мутации гена CASR вызывают развитие семейной гипокальциурической гиперкальциемии 1 типа (ОММ 145980) и тяжелого первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) новорожденных (ОММ 239200). Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия протекает, как правило, бессимптомно, хотя у части больных могут наблюдаться симптомы гиперкальциемии, рецидивирующие панкреатиты (обусловленные наличием CaSR в поджелудочной железе), снижение минеральной плотности кости (МПК). ПГПТ новорожденных, напротив, сопровождается развитием жизнеугрожающей гиперкальциемии, гиперпаратиреоидной перестройкой костей скелета, нарушением экскурсии грудной клетки вследствие патологических переломов ребер.

Активирующие мутации CaSR, при которых рецептор активируется более низким уровнем Ca^{2+} , приводят к развитию зеркального клинического состояния – аутосомно-доминантной гипокальциемии. У таких пациентов симптомы гипокальциемии при нормальном или сниженном уровне ПТГ сочетаются с развитием нефрокальциноза вследствие длительной гиперкальциурии (табл. 1).

Ряд полиморфизмов гена CASR связан с повышенным риском формирования конкрементов у взрослых с первичным и вторичным гиперпаратиреозом [30, 31], а также идиопатическим рецидивирующим нефролитиазом [32].

С самого момента открытия в 1993 году CaSR привлекал внимание как потенциальная точка приложения лекарственных препаратов. Среди всего семейства трансмембранных рецепторов, сопряженных с G-белком, для CaSR в числе одного из первых был разработан аллостерический активатор (кальцимиметик) – цинакальцет, одобренный для применения при первичном и вторичном гиперпаратиреозе, а также при витамин D-резистентном рахите и X-сцепленной гипофосфатемии [33]. Ци-

накальцет эффективно снижает уровень кальция сыворотки и ПТГ, но при этом не оказывает положительного влияния либо увеличивает экскрецию кальция с мочой [34–36], а данные о влиянии его на риск развития нефролитиаза на текущий момент отсутствуют. Однако при заболеваниях, связанных с инактивирующими мутациями CaSR, цинакальцет является уникальной терапевтической опцией [33].

В отношении активирующих мутаций CaSR перспективным в плане лечения является класс аллостерических ингибиторов CaSR – кальцийлитиков. Эта группа препаратов включает производные аминспиртов (NPS 2143, ронакалерет, энкалерет) и хиназолинона (ATF936, AXT914), разная химическая структура препаратов определяет неодинаковую чувствительность к ним при различных мутациях CaSR. Будучи первоначально разработаны для лечения остеопороза, кальцийлитики не продемонстрировали ожидаемого увеличения МПК в исследованиях 1 и 2 фазы, однако наблюдаемые побочные эффекты в виде гиперкальциемии, повышения ПТГ и снижения экскреции кальция точно соответствовали желаемым для аутосомно-доминантной гипокальциемии, что и определило направление дальнейшего изучения их действия [37]. В исследовании Hannan F. кальцийлитики продемонстрировали повышение уровня ПТГ и кальция сыворотки, снижение кальциурии и обратное развитие нефрокальциноза у лабораторных животных [38]. В недавно опубликованной работе Roberts M. и соавт. похожие результаты были получены у пяти взрослых пациентов с аутосомно-доминантной гипокальциемией [39].

Еще одним перспективным вариантом лечения аутосомно-доминантной гипокальциемии является заместительная терапия препаратами рекомбинантного ПТГ: ПТГ¹⁻³⁴ (терипаратида) и ПТГ¹⁻⁸⁴. Интересно, что в немногочисленных опубликованных наблюдениях применение препаратов ПТГ уменьшало кальциурию или не влияло на неё [33].

Транспорт кальция в дистальных отделах нефрона

По мере прохождения фильтрата через различные структуры нефрона внутриканальцевая концентрация Ca^{2+} снижается, и механизмы параклеточного транспорта уступают место активному трансэпителиальному пути реабсорбции. Его механизм заключается во вхождении Ca^{2+} в клетку через апикальную мембрану посредством селективных ионных каналов, последующей внутриклеточной диффузии от апикальной части клетки к базолатеральной мембране с помощью кальций-связывающих белков и буферов (кальбиндин D28k, кальбиндин-9, парвальбумин) и, наконец, выходе через базолатеральную мембрану через кальциевую АТФ-азу или $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$

обменник — *рис. 1В*. Основными отделами, в которых происходит регулируемая реабсорбция Ca^{2+} , являются **дистальные отделы нефрона** (дистальный извитой каналец, связующий каналец). В течение длительного времени оставалось невыясненным, как именно осуществляется вход Ca^{2+} в клетки эпителия дистальных отделов нефрона. На сегодняшний день известно, что ключевая роль здесь принадлежит TRPV5 (transient receptor potential channel, vanilloid subgroup) — селективным эпителиальным каналам, имеющим высокую проницаемость для Ca^{2+} [40, 41]. Впервые они были клонированы в 1999 году Bindels и его группой из эпителиальных клеток почки кролика и названы эпителиальными кальциевыми каналами 1 типа (ECaC1) [42], несколько позднее они были идентифицированы в клетках человека и отнесены к ванилоидному подсемейству TRP — суперсемейства катионных каналов. Доминирующая роль TRPV5 каналов в активной реабсорбции кальция в почках была продемонстрирована той же группой ученых в 2003 году в экспериментах *in vivo*: у мышей, нокаутных по гену TRPV5, наблюдалась тяжелая гиперкальциурия, несмотря на повышенный уровень витамина D [43]. В исследовании группы тайваньских ученых наличие однонуклеотидного полиморфизма TRPV5 (rs4236480) повышало риск развития кальциевого нефролитиаза [44].

Основным гормоном, регулирующим количество и активность TRPV5 каналов на апикальной поверхности эпителиальных клеток дистальных канальцев, является ПТГ. Действие ПТГ реализуется с помощью нескольких механизмов:

1) прямое активирующее влияние на TRPV5 каналы.

Ca^{2+} , входя в клетку, активирует цитоплазматический белок кальмодулин. Кальмодулин, в свою очередь, связывается с С-концевым фрагментом TRPV5, что инактивирует канал, предотвращая бесконтрольное вхождение Ca^{2+} в клетку. ПТГ повышает активность протеинкиназы А, препятствуя связыванию кальмодулина с 696-729 концевыми участками TRPV5, нивелируя таким образом его ингибиторный эффект, повышая активность канала и увеличивая реабсорбцию Ca^{2+} [45, 46].

2) ПТГ увеличивает экспрессию и плотность TRPV5 каналов на поверхности клетки путем активации протеинкиназы С, угнетающей кавеолин 1-опосредованный эндоцитоз TRPV5. В работе Cha S. и соавт. это подтверждалось снижением плотности кальциевых каналов при введении ингибиторов протеинкиназы С, а также снижении экспрессии гена кавеолина-1 с помощью коротких интерферирующих РНК [47]. Схожий эффект был обнаружен для фермента WNK-4 (with-no-lysine kinase, киназа-без-лизина, тип 4) [48, 49].

3) ПТГ повышает экспрессию белков-переносчиков Ca^{2+} в клетках эпителия дистальных извитых канальцев.

Ca^{2+} является потенциально токсичным веществом для клетки и, входя в неё через селективные катионные каналы, связывается с кальбиндином D28k — белком-переносчиком, ответственным за транзит Ca^{2+} через клетку к базолатеральной мембране для последующего переноса через неё с помощью энергозависимых насосов (Ca^{2+} -АТФаза, $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ обменник) [50-53]. В эксперименте *in vivo* был показан эффект ПТГ-зависимой стимуляции реабсорбции кальция путем повышения экспрессии кальбиндина D28k (и ряда других белков-переносчиков Ca^{2+}), а также экспрессии трансмембранного белка $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ обменника [54].

4) Дистальные извитые канальцы принимают участие в реабсорбции не только Ca^{2+} — это также важный участок обратного всасывания Na^{+} , осуществляемого через $\text{Na}^{+}\text{-Cl}^{-}$ котранспортер апикальной мембраны эпителиальных клеток. ПТГ угнетает активность $\text{Na}^{+}\text{-Cl}^{-}$ котранспортера, что приводит к повышению реабсорбции Ca^{2+} как путем создания электрохимического градиента, так и путем опосредованной активации TRPV5, как это было продемонстрировано в недавней работе Hoover R. и соавт. [55].

Однако ПТГ является не единственным гормоном, регулирующим реабсорбцию Ca^{2+} в дистальных канальцах почек. Гормональная регуляция транспорта Ca^{2+} в этом отделе нефрона наиболее сложна.

1,25(ОН)₂ витамин D (кальцитриол), связываясь с собственным ядерным рецептором (VDR), активирует реабсорбцию Ca^{2+} путем повышения экспрессии всех белков, участвующих в его транспорте в дистальных отделах нефрона [12]. Процесс синтеза 1,25(ОН)₂D активируется ПТГ, кальцитонином и низким уровнем Ca^{2+} плазмы, а угнетается фактором роста фибробластов-23 (FGF-23), α Клото и повышенным уровнем Ca^{2+} . Ряд полиморфизмов гена VDR связан с повышенным риском развития нефролитиаза [56, 57].

Фактор роста фибробластов 23 (FGF-23) — относительно недавно открытый гормон, продуцируемый остеобластами/остеоцитами, основными функциями которого являются угнетение тубулярной реабсорбции фосфатов и снижение уровня циркулирующего 1,25-(ОН)₂ витамина D путем цитохром-опосредованного снижения его образования в почках и усиления его метаболизма [58]. В дистальных канальцах FGF-23 повышает реабсорбцию Ca^{2+} и Na^{+} , увеличивая экспрессию TRPV5 и $\text{Na}^{+}\text{-Cl}^{-}$ котранспортера на апикальной поверхности клеток через Клото-зависимую активацию WNK-4 и протеинкиназы А [59, 60]. Также FGF-23 прямо влияет на реабсорбцию Ca^{2+} , угнетая синтез и секрецию ПТГ окологитовидными железами [59].

α Клото, трансмембранный белок 1 типа с глюкозоназависимой активностью, был открыт в 1997 году как белок против старения: в эксперименте увеличение экспрессии α Клото увеличивало продолжительность

жизни подопытных животных, в то время как отсутствие данного белка у нокаутных мышей вызывало ускоренное их старение [61]. α Клото экспрессируется преимущественно в эпителиальных клетках дистальных извитых канальцев почек и существует в двух формах: мембранной и растворимой [62]. Растворимая форма α Клото стимулирует активность TRPV5 каналов, отщепляя концевые сиаловые кислоты гликозилирующего TRPV5 комплекса – N-гликана, предотвращая таким образом эндоцитоз TRPV5 [63]. Получены также экспериментальные данные об увеличении плотности TRPV5 каналов под воздействием мембранной формы α Клото [64].

Представляется сложным четко разграничить эффекты ПТГ, FGF-23 и α Клото на тубулярную реабсорбцию Сакогранспортер ввиду их тесного взаимного влияния. Ещё более картина усложняется при наличии хронической болезни почек, когда имеет место повышение уровня фосфатов, сниженный уровень 1,25(OH)₂ витамина D и снижение скорости клубочковой фильтрации.

Единственная известная на сегодняшний день группа препаратов, оказывающая влияние на кальциурцию на уровне дистальных отделов нефрона – тиазидные и тиазидоподобные диуретики. Их воздействие на реабсорбцию Сакогранспортер в дистальных извитых канальцах давно и хорошо изучено. Тиазиды блокируют Na⁺-Cl⁻ котранспортер апикальной мембраны, что повышает натрийурез и 1) создает дополнительный электрохимический градиент для входа Ca²⁺ в клетку; 2) снижает внутриклеточную концентрацию Na⁺ и непрямо влияет на Na⁺-Ca²⁺ обменник – для поддержания постоянной концентрации Na⁺ внутри клетки выведение Ca²⁺ через базолатеральную мембрану усиливается, таким образом создается концентрационный градиент для входа Ca²⁺ через TRPV5-каналы.

Эффективность тиазидных диуретиков в снижении кальциурии и риска рецидива нефролитиаза была доказана в многочисленных исследованиях, включая рандомизированные [10], при этом как низкие, так и высокие дозы тиазидов одинаково эффективны [65]. В рутинной практике тиазидные диуретики могут назначаться пациентам с нефролитиазом эмпирически [66], однако следует помнить о том, что побочный эффект в виде гиперкальциемии может маскировать ГПТТ как причину конкрементов почек [67].

Собирающие трубки практически непроницаемы для Ca²⁺, вследствие чего количественный вклад этого отдела нефрона в его реабсорбцию крайне мал, и составляет около 1%. В собирающих трубках благодаря согласованному действию вазопрессина и аквапоринов активно реабсорбируется вода, и внутриканальцевая концентрация Ca²⁺ здесь может возрасти в несколько раз, ввиду чего этот отдел нефрона особенно подвержен риску precipitation солей кальция и развития нефрокальциноза.

Нефрокальциноз – редкое осложнение, обусловленное длительным отложением солей кальция в мозговом слое и сосочках почек, клинически проявляющееся снижением концентрационной функции почек, развитием полиурии и полидипсии, протеинурии субнефротического уровня.

Адаптивная способность почек препятствовать чрезмерному повышению Ca²⁺ в моче реализуется с помощью ацидификации и разведения мочи, однако механизмы их у человека изучены недостаточно. Выдвигавшаяся ранее гипотеза участия CaSR в этих процессах не нашла подтверждения в ряде исследований, а сам факт наличия этих рецепторов в собирающих трубках остаётся предметом дискуссии [12]. Нарушения ацидификации мочи лежат в основе формирования нефрокальциноза при различных вариантах дистального тубулярного ацидоза [15], но детальное описание этой патологии выходит за рамки данной статьи, так как механизмы реабсорбции Ca²⁺ при этом не затрагиваются.

Заключение

Реабсорбция Ca²⁺ в почках представляет собой тонкий и сложно регулируемый процесс, нарушение которого приводит к развитию гиперкальциурии, нефролитиаза и нефрокальциноза. В механизм реабсорбции Ca²⁺ вовлечено большое количество молекул, мутации кодирующих их генов могут быть как распространенными, так и редкими, что обуславливает многообразие клинических проявлений. Углубленное биохимическое обследование, а в отдельных случаях и проведение генетического тестирования, может быть необходимо для постановки правильного диагноза в случаях рецидивирующего нефролитиаза у взрослых и первого эпизода у детей, имеющих отягощенный семейный анамнез в отношении конкрементов почек. Несмотря на значительный прогресс в понимании молекулярных механизмов, вовлеченных в реабсорбцию кальция на всех уровнях нефрона, терапевтические возможности влияния на этот процесс, которые могли бы снизить риск камнеобразования, на сегодняшний день остаются довольно ограниченными. Дальнейшие исследования должны быть направлены на разработку таргетной терапии, основанной на патофизиологических механизмах развития нефролитиаза.

Автор выражает благодарность образовательному проекту «Школа молодого учёного», организованному в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, за помощь в подготовке статьи.

Автор не имеет конфликта интересов.

The author declares no conflict of interest.

Список литературы

1. *Scales C., Smith A., Hanley J. et al.* Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol.* 2012;62(1):160-165. doi:10.1016/j.eururo.2012.03.052
2. *Ziemba J., Matlaga B.* Epidemiology and economics of nephrolithiasis. *Investig Clin Urol.* 2017;58(5):299. doi:10.4111/icu.2017.58.5.299
3. *Alexander R., Hemmelgarn B., Wiebe N. et al.* Kidney stones and kidney function loss: a cohort study. *BMJ.* 2012;345:e5287-e5287. doi:10.1136/bmj.e5287
4. *Rule A., Roger V., Melton L. et al.* Kidney stones associate with increased risk for myocardial infarction. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2010;21(10):1641-1644. doi:10.1681/asn.2010030253
5. *Alexander R., Hemmelgarn B., Wiebe N. et al.* Kidney stones and cardiovascular events: a cohort study. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2013;9(3):506-512. doi:10.2215/cjn.04960513
6. *Weinberg A., Patel C., Chertow G. et al.* Diabetic severity and risk of kidney stone disease. *Eur Urol.* 2014;65(1):242-247. doi:10.1016/j.eururo.2013.03.026
7. *Sakhaee K.* Nephrolithiasis as a systemic disorder. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2008;17(3):304-309. doi:10.1097/mnh.0b013e3282f8b34d
8. *Sorensen M., Dub Q., Grogan R. et al.* Urinary parameters as predictors of primary hyperparathyroidism in patients with nephrolithiasis. *Journal of Urology.* 2012;187(2):516-521. doi:10.1016/j.juro.2011.10.027
9. *Rejnmark L., Vestergaard P., Mosekilde L.* Nephrolithiasis and renal calcifications in primary hyperparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2011;96(8):2377-2385. doi:10.1210/jc.2011-0569
10. *Sakhaee K., Maalouf N., Sinnott B.* Kidney stones 2012: pathogenesis, diagnosis, and management. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2012;97(6):1847-1860. doi:10.1210/jc.2011-3492
11. *Edwards A., Bonny O.* A model of calcium transport and regulation in the proximal tubule. *American Journal of Physiology-Renal Physiology.* 2018;315(4): F942-F953. doi:10.1152/ajprenal.00129.2018
12. *Moor M., Bonny O.* Ways of calcium reabsorption in the kidney. *American Journal of Physiology-Renal Physiology.* 2016;310(11):F1337-F1350. doi:10.1152/ajprenal.00273.2015
13. *Alexander R., Rievaj J., Dimke H.* Paracellular calcium transport across renal and intestinal epithelia. *Biochemistry and Cell Biology.* 2014;92(6):467-480. doi:10.1139/bcb-2014-0061
14. *Amasheh S.* Claudin-2 expression induces cation-selective channels in tight junctions of epithelial cells. *J Cell Sci.* 2002;115(24):4969-4976. doi:10.1242/jcs.00165
15. *Lifton R., Somlo S., Giebisch G. et al.* Genetic diseases of the kidney. UK, USA: Elsevier; 2009: 213-226.
16. *Mount D., Pollak M.* Molecular and Genetic Basis of Renal Disease. UK, USA: Elsevier; 2008: 19
17. *Wang W., Li C., Kwon T et al.* Reduced expression of renal Na⁺ transporters in rats with PTH-induced hypercalcemia. *American Journal of Physiology-Renal Physiology.* 2004;286(3):F534-F545. doi:10.1152/ajprenal.00044.2003
18. *Lee J., Plain A., Beggs M. et al.* Effects of phospho- and calciotropic hormones on electrolyte transport in the proximal tubule. *F1000Res.* 2017;6:1797. doi:10.12688/f1000research.12097.1
19. *Hou J., Renigunta A., Konrad M. et al.* Claudin-16 and claudin-19 interact and form a cation-selective tight junction complex. *Journal of Clinical Investigation.* 2008; 118(2):619-28. doi:10.1172/jci33970
20. *Hou J.* The kidney tight junction (Review). *Int J Mol Med.* 2014;34(6):1451-1457. doi:10.3892/ijmm.2014.1955
21. *Yu A.* Claudins and the kidney. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2014;26(1):11-19. doi:10.1681/asn.2014030284
22. *Konrad M., Schaller A., Seelow D. et al.* Mutations in the tight-junction gene claudin 19 (CLDN19) are associated with renal magnesium wasting, renal failure, and severe ocular involvement. *The American Journal of Human Genetics.* 2006;79(5):949-957. doi:10.1086/508617
23. *Plain A., Alexander R.* Claudins and nephrolithiasis. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2018;27(4):268-276. doi:10.1097/mnh.0000000000000426
24. *Hou J.* Claudins and mineral metabolism. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2016;25(4):308-313. doi:10.1097/mnh.0000000000000239
25. *Gong Y., Renigunta V., Himmerkus N. et al.* Claudin-14 regulates renal Ca⁺⁺ transport in response to CaSR signalling via a novel microRNA pathway. *EMBO J.* 2012;31(8):1999-2012. doi:10.1038/emboj.2012.49
26. *Dimke H., Desai P., Borovac J. et al.* Activation of the Ca²⁺-sensing receptor increases renal claudin-14 expression and urinary Ca²⁺ excretion. *American Journal of Physiology-Renal Physiology.* 2013;304(6):F761-F769. doi:10.1152/ajprenal.00263.2012
27. *Sato T., Courbebaisse M., Ide N. et al.* Parathyroid hormone controls paracellular Ca²⁺ transport in the thick ascending limb by regulating the tight-junction protein Claudin14. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2017;114(16):E3344-E3353. doi:10.1073/pnas.1616733114
28. *Ure M., Heydari E., Pan W. et al.* A variant in a cis-regulatory element enhances claudin-14 expression and is associated with pediatric-onset hypercalciuria and kidney stones. *Hum Mutat.* 2017;38(6):649-657. doi:10.1002/humu.23202
29. *Motoyama H., Friedman P.* Calcium-sensing receptor regulation of PTH-dependent calcium absorption by mouse cortical ascending limbs. *American Journal of Physiology-Renal Physiology.* 2002;283(3):F399-F406. doi:10.1152/ajprenal.00346.2001
30. *Vezzoli G., Scillitani A., Corbetta S. et al.* Risk of nephrolithiasis in primary hyperparathyroidism is associated with two polymorphisms of the calcium-sensing receptor gene. *J Nephrol.* 2014;28(1):67-72. doi:10.1007/s40620-014-0106-8
31. *Rothe H., Shapiro W., Sun W. et al.* Calcium-sensing receptor gene polymorphism Arg990Gly and its possible effect on response to cinacalcet HCl. *Pharmacogenet Genomics.* 2005;15(1):29-34. doi:10.1097/01213011-200501000-00005
32. *Shakhssalim N., Kazemi B., Basiri A. et al.* Association between calcium-sensing receptor gene polymorphisms and recurrent calcium kidney stone disease: A comprehensive gene analysis. *Scand J Urol Nephrol.* 2010;44(6):406-412. doi:10.3109/00365599.2010.497770

33. Mayr B., Schnabel D., Dörr H. *et al.* GENETICS IN ENDOCRINOLOGY: Gain and loss of function mutations of the calcium-sensing receptor and associated proteins: current treatment concepts. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(5):R189-R208. doi:10.1530/eje-15-1028
34. Vitale C., Bermond F., Rodofili A. *et al.* The effects of Cinacalcet in renal stone formers with primary hyperparathyroidism. *G Ital Nefrol.* 2016; 33(4).
35. Festen-Spanjer B., Haring C., Koster J. *et al.* Correction of hypercalcaemia by cinacalcet in familial hypocalciuric hypercalcaemia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008; 68(2):324-5. doi:10.1111/j.1365-2265.2007.03027.x
36. Rasmussen A., Jørgensen N., Schwarz P. Clinical and biochemical outcomes of cinacalcet treatment of familial hypocalciuric hypercalcaemia: a case series. *J Med Case Rep.* 2011;5(1). doi:10.1186/1752-1947-5-564
37. Hannan F., Olesen M., Thakker R. Calcimimetic and calcilytic therapies for inherited disorders of the calcium-sensing receptor signalling pathway. *Br J Pharmacol.* 2017;175(21):4083-4094. doi:10.1111/bph.14086
38. Hannan F., Walls G., Babinsky V. *et al.* The calcilytic agent NPS 2143 rectifies hypocalcemia in a mouse model with an activating calcium-sensing receptor (CaSR) mutation: relevance to autosomal dominant hypocalcemia type 1 (ADH1). *Endocrinology.* 2015;156(9):3114-3121. doi:10.1210/en.2015-1269
39. Roberts M., Gafni R., Brillante B. *et al.* Treatment of autosomal dominant hypocalcemia type 1 with the calcilytic NPSP795 (SHP635). *Journal of Bone and Mineral Research.* 2019;34(9):1609-1618. doi:10.1002/jbmr.3747
40. Peng J., Suzuki Y., Gyimesi G. *et al.* TRPV5 and TRPV6 calcium-selective channels. In: Putney J., Kozak J. Calcium entry channels in non-excitable cells. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2018: 242-266.
41. Zhou Y., Greka A. Calcium-permeable ion channels in the kidney. *American Journal of Physiology-Renal Physiology.* 2016;310(11):F1157-F1167. doi:10.1152/ajprenal.00117.2016
42. Hoenderop J., van der Kemp A., Hartog A. *et al.* Molecular identification of the apical Ca²⁺ channel in 1,25-dihydroxyvitamin D₃-responsive epithelia. *Journal of Biological Chemistry.* 1999;274(13):8375-8378. doi:10.1074/jbc.274.13.8375
43. Hoenderop J., van Leenen J., van der Eerden B. *et al.* Renal Ca²⁺ wasting, hyperabsorption, and reduced bone thickness in mice lacking TRPV5. *Journal of Clinical Investigation.* 2003;112(12):1906-1914. doi:10.1172/jci200319826
44. Khaleel A., Wu M., Wong H. *et al.* A single nucleotide polymorphism (rs4236480) in TRPV5 calcium channel gene is associated with stone multiplicity in calcium nephrolithiasis patients. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:1-7. doi:10.1155/2015/375427
45. de Groot T., Kovalevskaya N., Verkaart S. *et al.* Molecular mechanisms of calmodulin action on TRPV5 and modulation by parathyroid hormone. *Mol Cell Biol.* 2011;31(14):2845-2853. doi:10.1128/mcb.01319-10
46. de Groot T., Lee K., Langeslag M. *et al.* Parathyroid hormone activates TRPV5 via PKA-dependent phosphorylation. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2009;20(8):1693-1704. doi:10.1681/asn.2008080873
47. Cha S., Wu T., Huang C. Protein kinase C inhibits caveolae-mediated endocytosis of TRPV5. *American Journal of Physiology-Renal Physiology.* 2008;294(5):F1212-F1221. doi:10.1152/ajprenal.00007.2008
48. Cha S., Huang C. WNK4 kinase stimulates caveolae-mediated endocytosis of TRPV5 amplifying the dynamic range of regulation of the channel by protein kinase C. *Journal of Biological Chemistry.* 2010;285(9):6604-6611. doi:10.1074/jbc.m109.056044
49. Jiang Y., Ferguson W., Peng J. WNK4 enhances TRPV5-mediated calcium transport: potential role in hypercalciuria of familial hyperkalemic hypertension caused by gene mutation of WNK4. *American Journal of Physiology-Renal Physiology.* 2007;292(2):F545-F554. doi:10.1152/ajprenal.00187.2006
50. Brini M., Carafoli E. The plasma membrane Ca²⁺ ATPase and the plasma membrane sodium calcium exchanger cooperate in the regulation of cell calcium. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2010;3(2):a004168-a004168. doi:10.1101/cshperspect.a004168
51. Cali T., Brini M., Carafoli E. Regulation of cell calcium and role of plasma membrane calcium ATPases. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2017;259-296. doi:10.1016/bs.ircmb.2017.01.002
52. Lambers T., Mahieu F., Oancea E. *et al.* Calbindin-D28K dynamically controls TRPV5-mediated Ca²⁺ transport. *EMBO J.* 2006;25(13):2978-2988. doi:10.1038/sj.emboj.7601186
53. Gkika D., Hsu Y., van der Kemp A. *et al.* Critical role of the epithelial Ca²⁺ channel TRPV5 in active Ca²⁺ reabsorption as revealed by TRPV5/calbindin-D28K knockout mice. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2006;17(11):3020-3027. doi:10.1681/asn.2006060676
54. van Abel M., Hoenderop J., van der Kemp A. *et al.* Coordinated control of renal Ca²⁺ transport proteins by parathyroid hormone. *Kidney Int.* 2005;68(4):1708-1721. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00587.x
55. Hoover R., Tomilin V., Hanson L. *et al.* PTH modulation of NCC activity regulates TRPV5 Ca²⁺ reabsorption. *American Journal of Physiology-Renal Physiology.* 2016;310(2):F144-F151. doi:10.1152/ajprenal.00323.2015
56. Liu W., Chen M., Li M. *et al.* Vitamin D receptor gene (VDR) polymorphisms and the urolithiasis risk: an updated meta-analysis based on 20 case-control studies. *Urolithiasis.* 2013;42(1):45-52. doi:10.1007/s00240-013-0619-y
57. Amar A., Afzal A., Hussain S. *et al.* Association of vitamin D receptor gene polymorphisms and risk of urolithiasis: results of a genetic epidemiology study and comprehensive meta-analysis. *Urolithiasis.* 2019. doi:10.1007/s00240-019-01157-7
58. Martin A., David V., Quarles L. Regulation and function of the FGF23/Klotho endocrine pathways. *Physiol Rev.* 2012;92(1):131-155. doi:10.1152/physrev.00002.2011
59. Erben R., Andrukhova O. FGF23-Klotho signaling axis in the kidney. *Bone.* 2017;100:62-68. doi:10.1016/j.bone.2016.09.010
60. Andrukhova O., Smorodchenko A., Egerbacher M. *et al.* FGF23 promotes renal calcium reabsorption through the TRPV5 channel. *EMBO J.* 2014;n/a-n/a. doi:10.1002/embj.201284188
61. Kuro-o M., Matsumura Y., Aizawa H. *et al.* Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature.* 1997;390(6655):45-51. doi:10.1038/36285
62. Matsumura Y., Aizawa H., Shiraki-Iida T. *et al.* Identification of the human klotho gene and its two transcripts encoding

membrane and secreted klotho protein. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;242(3):626-630. doi:10.1006/bbrc.1997.8019

63. *Leunissen E., Nair A., Büll C. et al.* The epithelial calcium channel TRPV5 is regulated differentially by klotho and sialidase. *Journal of Biological Chemistry.* 2013;288(41):29238-29246. doi:10.1074/jbc.m113.473520

64. *Wolf M., An S., Nie M. et al.* Klotho up-regulates renal calcium channel transient receptor potential vanilloid 5 (TRPV5) by intra- and extracellular N-glycosylation-dependent mechanisms. *Journal of Biological Chemistry.* 2014;289(52):35849-35857. doi:10.1074/jbc.m114.616649

65. *Alexander R., McArthur E., Jandoc R. et al.* Thiazide diuretic dose and risk of kidney stones in older adults: a retrospective cohort study. *Can J Kidney Health Dis.* 2018;5:205435811878748. doi:10.1177/2054358118787480

66. *Goldfarb D.* Empiric therapy for kidney stones. *Urolithiasis.* 2018;47(1):107-113. doi:10.1007/s00240-018-1090-6

67. *Griebeler M., Kearns A., Ryu E. et al.* Thiazide-associated hypercalcemia: incidence and association with primary hyperparathyroidism over two decades. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2016;101(3):1166-1173. doi:10.1210/jc.2015-3964

Дата получения статьи: 16.03.2020

Дата принятия к печати: 14.04.2020

Submitted: 16.03.2020

Accepted: 14.04.2020

Биомаркеры миокардиальной и почечной дисфункции при хронической сердечной недостаточности

Е.В. Ефремова, А.М. Шутов, А.С. Подусов, М.П. Маркевич

Медицинский факультет ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»,
432063, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, д. 42

Biomarkers of myocardial and renal dysfunction in chronic heart failure

E.V. Efremova, A.M. Shutov, A.S. Podusov, M.P. Markevich

Faculty of Medicine of Ulyanovsk State University, 42 L. Tolstoy Str., 432017, Ulyanovsk, Russian Federation

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, эритропоэтин, фактор, индуцируемый гипоксией-1, цистатин С

Резюме

В современных рекомендациях подробно рассматриваются аспекты лечения больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), однако аспекты использования биомаркеров в зависимости от наличия коморбидности, остаются недостаточно изученными.

Цель: изучение биомаркеров миокардиальной и почечной дисфункции, в том числе, фактора, индуцируемого гипоксией-1 (HIF-1), при ХСН в зависимости от наличия хронической болезни почек (ХБП).

Материалы и методы: обследовано 80 больных с ХСН (48 женщин, средний возраст $70,1 \pm 9,7$ лет). ХСН диагностировали в соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению ХСН ОССН, РКО (2016). ХБП диагностировали согласно критериям KDIGO (2012). Были оценены уровни HIF-1, N-концевого пропептида натрийуретического гормона В типа (NT-proBNP), эритропоэтина, цистатина С в сыворотке крови.

Результаты: ХБП диагностировано у 49 (61,3%) больных. Уровень HIF-1 составил 0,06 (ИКР 0,05; 0,08) нг/мл, NT-proBNP – 229,0 (ИКР 136,1; 1205,9) пг/мл, эритропоэтина – 6,93 (ИКР 2,02; 11,6) мМЕ/мл. Различий в значениях HIF-1 у больных с ХСН в зависимости от наличия ХБП выявлено не было. Однако в группе больных с ХСН и ХБП наблюдалось увеличение показателей NT-proBNP и эритропоэтина. Наблюдалась прямая связь между показателями HIF-1 и NT-proBNP ($r=0,25$, $p=0,024$).

Выводы: HIF-1 при ХСН не связан с функциональным состоянием почек. Больные с хроническим кардиоренальным синдромом имеют более высокие показатели эритропоэтина и NT-proBNP. Характер связи между эритропоэтином и HIF-1 при хроническом кардиоренальном синдроме требует дальнейшего изучения.

Abstract

Modern guidelines discuss in detail the treatment of patients with chronic heart failure (CHF). However, some aspects of biomarkers' use depending on comorbidity have not been sufficiently studied.

Адрес для переписки: Ефремова Елена Владимировна
e-mail: lena_1953@mail.ru

Corresponding author: Dr. Elena V. Efremova
e-mail: lena_1953@mail.ru

The aim of this study was to investigate biomarkers of myocardial and renal dysfunction, including hypoxia-1-induced factor (HIF-1), in chronic heart failure, depending on the presence of chronic kidney disease (CKD).

Materials and methods. The study included 80 patients with CHF (48 female, mean age 70.1 ± 9.7 years). CHF was diagnosed according to the recommendations for the diagnosis and treatment of CHF of the Russian Society of Heart Failure Specialists (OSSN) and the Russian Society of Cardiology (RKO) – Clinical Guidelines. Chronic heart failure (CHF), 2016. CKD was diagnosed and classified according to the KDIGO guidelines (2012). HIF-1, N-terminal propeptide of natriuretic hormone type B (NT-proBNP), erythropoietin, cystatin C were tested in blood.

Results. CKD was diagnosed in 49 (61.3%) patients. The level of HIF-1 was 0.06 (IQR 0.05; 0.08) ng/ml, NT-proBNP was 229.0 (IQR 136.1; 1205.9) pg/ml, erythropoietin was 6.93 (IQR 2.02; 11.6) mIU/ml. No difference was found in HIF-1 in CHF patients with and without CKD. However, in the group of patients with CHF and CKD, NT-proBNP and erythropoietin were an increased. A direct correlation was observed between the HIF-1 and NT-proBNP ($r=0.25$, $p=0.024$).

Conclusion. HIF-1 in CHF is not associated with kidney function. Patients with chronic cardiorenal syndrome have higher levels of erythropoietin and NT-proBNP. The nature of the relationship between erythropoietin and HIF-1 in chronic cardiorenal syndrome requires further study.

Key words: chronic heart failure, chronic kidney disease, erythropoietin, Hypoxia Inducible Factor-1 (HIF-1), cystatin C

Введение

Сердечно-сосудистая патология является основной причиной смертности в развитых странах мира. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) усугубляет прогноз больных с кардиальной патологией и приводит к значительным социально-экономическим потерям [1, 2]. По отечественным эпидемиологическим данным, распространенность ХСН составляет 7%, а для пациентов старшей возрастной группы может достигать 70% (в возрасте старше 90 лет) [3]. В современных рекомендациях подробно рассматриваются вопросы лечения больных с ХСН, однако аспекты использования биомаркеров в зависимости от наличия коморбидности, остаются недостаточно изученными. Динамика уровня натрийуретических гормонов ассоциируется с неблагоприятным прогнозом при сердечной недостаточности, однако, результаты исследований, посвященные этой проблеме, неоднозначны [4]. В последние годы активно исследуется биомаркер фактор, индуцируемый гипоксией-1 (HIF-1), в том числе при разработке таргетного лечения в онкологии [5]. Наши предыдущие исследования HIF-1 при острой декомпенсации сердечной недостаточности показали перспективность использования данного маркера при прогнозировании исходов больных с ХСН [6].

В предыдущих работах мы не обнаружили связи между HIF-1 и эритропоэтином (ЭПО) у больных с ХСН [6], однако следует учесть, что HIF-1 связан с гипоксией, вызванной различными причинами, при этом эритропоэтин в значительной степени связан с поражением почек [7]. У больных с ХБП почки не могут адекватно ответить на гипоксию увеличением продукции ЭПО в связи с наличием нефросклероза (хронической болезни почек) и снижением выработки ЭПО. Таким образом, можно предпо-

жить различную реакцию на гипоксию у больных с ХСН в зависимости от ХБП.

Цель данной работы – изучить биомаркеры миокардиальной и почечной дисфункции, в том числе, фактора, индуцируемого гипоксией-1 (HIF-1), при ХСН с ХБП и без ХБП.

Материалы и методы

Обследовано 80 больных (48 женщин и 32 мужчины, средний возраст 70.1 ± 9.7 лет), находящихся на лечении в ГУЗ «Ульяновский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи имени заслуженного врача России Е.М. Чучкалова». Критериями исключения из исследования являлись: декомпенсация сердечной недостаточности в течение 3-х месяцев до включения в исследование (под декомпенсацией расценивалось состояние, потребовавшее госпитализации вследствие нарастания одышки, отеков, артериальной гипотонии, тахикардии у больных с ранее диагностированной ХСН), острый инфаркт миокарда (ИМ), острое нарушение мозгового кровообращения в течение 6 месяцев до включения в исследование, миокардит, инфекционный эндокардит, онкологические заболевания, заместительная почечная терапия, беременность.

У всех больных было получено информированное согласие на проведение исследования. Протокол исследования был одобрен на заседании этического комитета Института медицины, экологии и физической культуры Ульяновского государственного университета.

Диагностика ХСН проводилась в соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению ХСН ОССН, РКО – Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), 2016 г., также учитывались рекомендации по диагностике и лечению острой и хронической сердечной

недостаточности Европейского Общества кардиологов (2016) [8]. Для оценки функционального статуса больных использовали тест с шестиминутной ходьбой. Для оценки выраженности клинических признаков ХСН использовалась Шкала Оценки Клинического Состояния больных (ШОКС) для больных с ХСН (модификация Мареева В.Ю., 2000). ХСН с сохраненной фракцией выброса (ФВ) (СНсФВ) диагностировали на основании наличия симптомов и признаков сердечной недостаточности, в сочетании с ФВ левого желудочка (ЛЖ) $\geq 50\%$ и повышении уровня NT-proBNP >125 пг/мл, и наличии одного из дополнительных критериев (гипертрофия ЛЖ и/или расширение левого предсердия (ЛП); диастолическая дисфункция) [8]. Все больные получали оптимальную медикаментозную терапию ХСН согласно рекомендациям с учетом особенностей, обусловленных коморбидной патологией.

Хроническую болезнь почек диагностировали и классифицировали согласно Рекомендациям KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, 2012) и Национальным рекомендациям (2014) [9]. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определяли по уравнению CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) (2011). Так как речь идет о кардиоренальном синдроме (КРС) второго типа в группу больных с КРС включали больных с ХБП, начиная с 3а стадии – СКФ <60 мл/мин/1,73 м² (недостаточность одного органа ведет к недостаточности другого).

Диагноз ишемической болезни сердца устанавливали на основании анамнеза, клинических данных, данных лабораторного и инструментального исследования (проведения электрокардиографических и эхокардиографических стресс-тестов с физической нагрузкой, при наличии показаний – коронароангиографии), основываясь на Рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению ишемической болезни сердца (2013), также учитывались Рекомендации Европейского Общества кардиологов по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома (2019).

Артериальную гипертензию диагностировали и оценивали согласно рекомендациям по лечению артериальной гипертензии Европейского общества кардиологов (2018).

Коморбидность больных оценивали с помощью модифицированного индекса коморбидности Чарлсона (Патент РФ RU 2706975) при расчете в параметр "умеренная, тяжелая болезнь почек" дополнительно включали хроническую болезнь почек, при этом количество баллов для параметра патологии почек не менялось [10].

Всем больным было проведено общеклиническое и лабораторное обследование, электрокардиография (ЭКГ) в 12 общепринятых отведениях, трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) в М- и В-режимах на ультразвуковом аппарате «Aloka SSD-5500» дат-

чиком, имеющим частоту 3,5 МГц, согласно Рекомендациям по количественной оценке структуры и функции камер сердца [11]. Гипертрофию левого желудочка (ЛЖ) диагностировали при индексе массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) ≥ 115 г/м² у мужчин и ≥ 95 г/м² у женщин. Диастолическая функция оценивалась согласно Рекомендациям по оценке диастолической функции левого желудочка [12]. Биохимический анализ сыворотки крови проводили на анализаторе «Olympus AU 480» (Германия). Методом иммуноферментного анализа (ИФА) в химико-аналитической лаборатории Ульяновского государственного университета в крови были исследованы HIF-1 («ELISA Kit for Hypoxia Inducible Factor 1 Alpha (HIF1a) (Human)», производитель «Cloud-Clone Corp.», каталожный номер SEA798Hu), N-концевой пропептид натрийуретического гормона В типа (NT-proBNP) («NTproBNP ИФА-БЕСТ», производитель «Вектор-Бест», каталожный номер А-9102), эритропоэтин (ЭПО) («Эритропоэтин-ИФА-БЕСТ», производитель «Вектор-Бест», каталожный номер А-8776), цистатин С («Цистатин С-ИФА-БЕСТ», производитель «Вектор-Бест», каталожный номер А-9130).

Социальный статус больных определяли путем анкетирования и интервьюирования. Качество жизни оценивали, используя «Европейский опросник оценки качества жизни» – European Quality of Life Questionnaire (EQ-5D) (Russian), 2009 EuroQol Group. Оценивали наличие синдрома старческой астении у пациентов, используя опросник «Возраст не помеха» [13]. Приверженность к лечению оценивали, используя опросник Мориски-Грина [14].

Статистический анализ данных выполнялся с использованием пакета программ «Statistica 8.0». Характер распределения данных вариационного ряда оценивали по критерию Шапиро-Уилка. Достоверность различий определяли при нормальном распределении параметров по t-критерию Стьюдента для связанных или несвязанных переменных. Если распределение отличалось от нормального, использовали U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения зависимых параметров при нормальном распределении использовали t-критерий Стьюдента, при отличии от нормального – критерий Вилкоксона. Проводился однофакторный корреляционный анализ (в зависимости от вида распределения – коэффициент корреляции Пирсона или Спирмена) и многофакторный регрессионный анализ, включая логистическую регрессию. Для сравнения качественных показателей использовали критерий χ^2 Пирсона. В случае приближенно нормального распределения данные представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение. В противном случае данные представлены в виде Me (ИКР), где Me – медиана, ИКР – интерквартильный размах: 25-й процентиль – 75-й процентиль. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

У всех обследованных больных с ХСН причиной ХСН явилось сочетание ИБС и АГ. У 49 (61,3%) пациентов диагностирована сохраненная фракция выброса, 22 (27,5%) – промежуточная, 9 (11,3%) – низкая фракция выброса. Медиана модифицированного индекса коморбидности Чарлсона с учетом возраста составила 5 (ИКР 4; 6) баллов. Клиническая характеристика обследованных больных с ХСН представлена в таблице 1.

Хроническая болезнь почек наблюдалась у 49 (61,3%) больных. За стадия наблюдалась у 36 (45%), 3б – у 10 (12,5%), 4 стадия – у 3 (3,8%) больных с ХСН. Средний уровень креатинина составил 129,6 (ИКР 113,1; 138,2) мкмоль/л. Средний уровень цистатина С составил 1,01 (0,79; 1,42).

Изучены биохимические маркеры, в том числе NfF-1 у больных с ХСН. Уровень NfF-1 составил 0,06 (ИКР 0,05; 0,08) нг/мл, NT-proBNP – 229,0 (ИКР 136,1; 1205,9) пг/мл, эритропоэтина – 6,93 (ИКР 2,02; 11,6) мМЕ/мл. Различий в значениях NfF-1 у больных с ХСН в зависимости от наличия ХБП выявлено не было. Однако в группе больных с хроническим кардиоренальным синдромом наблюдалось увеличение показателей NT-proBNP и эритропоэтина (рис. 1, 2).

Были изучены взаимосвязи между NfF-1, эритропоэтином, NT-proBNP (табл. 2).

Наблюдалась прямая связь между показателями NfF-1 и NT-proBNP ($r=0,25$, $p=0,024$). Не выявлено связи NfF-1 со СКФ, цистатином С и эритропоэтином. Однако наблюдалась прямая связь между показателями эритропоэтина и NT-proBNP ($r=0,36$, $p=0,001$), эритропоэтина и цистатина С ($r=0,71$, $p<0,001$). Обнаружена обратная связь между СКФ и уровнем NT-proBNP ($r=-0,38$, $p<0,001$).

Не выявлено связи NfF-1 с фракцией выброса левого желудочка. Наблюдались различия в значениях биомаркеров при СНпФВ и СНсФВ (таблица 3). Причем, значения NT-proBNP в группе больных СНсФВ с ХБП были выше, чем у больных СНсФВ без ХБП – 432,9 (ИКР 138,3; 959,9) и 140,1 (ИКР 134,0; 197,8), $p=0,009$.

У больных с высокой коморбидностью наблюдались более высокие показатели NT-proBNP и эритропоэтина ($r=0,57$, $p<0,001$ и $r=0,25$, $p=0,023$).

Длительность настоящей госпитализации была ассоциирована с более высоким уровнем NT-proBNP и эритропоэтина ($r=0,29$, $p=0,01$ и $r=0,27$, $p=0,017$). Следует отметить, что также наблюдалась прямая связь между уровнем эритропоэтина, NT-proBNP, цистатина С и выраженностью одышки ($r=0,31$, $p=0,007$; $r=0,55$, $p=0,001$; $r=0,25$, $p=0,029$).

У больных с хроническим кардиоренальным синдромом чаще наблюдалась анемия ($\chi^2=5,58$; $p=0,01$). Наблюдалась обратная корреляция между уровнем эритропоэтина и уровнем гемоглобина ($r=-0,54$,

Таблица 1 | Table 1

Клиническая характеристика больных с ХСН
Clinical characteristics of patients with chronic heart failure

Параметры	Больные с ХСН (n=80)
Женщины, n (%)	48 (60)
Мужчины, n (%)	32 (40)
Возраст, M±SD, лет	70,1±9,7
Причины ХСН, n (%)	
ИБС в сочетании с АГ	80 (100)
ФК ХСН, n (%)	
II	28 (35)
III	48 (60)
IV	4 (5)
По фракции выброса ЛЖ, n (%)	
ХСН с низкой ФВ (менее 40%) (СНнФВ)	9 (11,3)
ХСН с промежуточной ФВ (от 40% до 49%) (СНпФВ)	22 (27,5)
ХСН с сохраненной ФВ (50% и более) (СНсФВ)	49 (61,3)
Продолжительность ХСН, лет	6,3±2,9 (0,5–14,6)
Средний результат теста с 6-минутной ходьбой, м	281,3±55,2
ШОКС, баллы	6,5±2,3
Наличие АГ, n (%)	80 (100)
АГ 1-й степени	3 (3,8)
АГ 2-й степени	15 (18,8)
АГ 3-й степени	53 (66,4)
ИБС, n (%)	80 (100)
Инфаркт миокарда в анамнезе	20 (25)
Гемоглобин, г/л	133,8±23,6
Креатинин, мкмоль/л	129,6 (ИКР 113,1; 138,2)
СКФ, (мл/мин/1,73 м ²)	58,4 (ИКР 47,4; 64,5)
ИМТ, (кг/м ²)	34,3±13,9
Индекс коморбидности Чарлсона, (баллы)	2 (ИКР: 1 - 3)
Индекс коморбидности Чарлсона с учетом возраста, (баллы)	5 (ИКР: 4 - 6)
Фибрилляция предсердий (по анамнезу), (n, %)	41 (51,3)
постоянная форма, (n, %)	21 (26,3)
персистирующая форма, (n, %)	9 (11,3)
пароксизмальная форма, (n, %)	11 (13,8)
Хроническая болезнь почек, (n, %)	49 (61,3)
Ожирение, (n, %)	46 (57,5)
Сахарный диабет второго типа, (n, %)	29 (36,3)
Анемия, (n, %)	17 (21,3)
Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)	13 (16,3%)
ОНМК в анамнезе, (n, %)	11 (13,8)

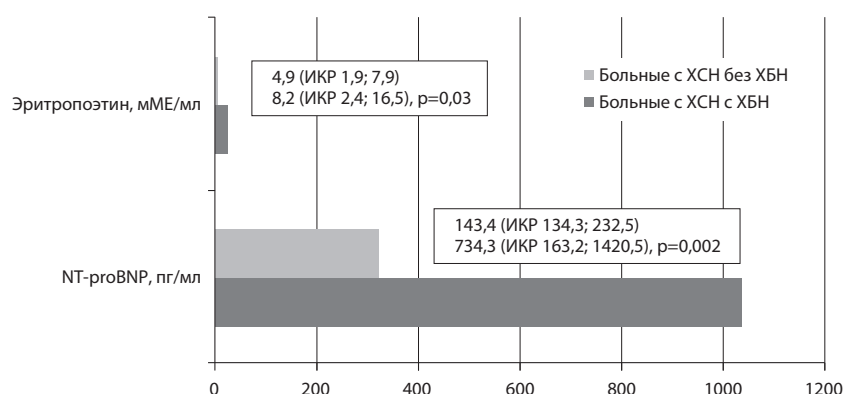


Рис. 1. Значения биохимических маркеров (NT-proBNP, эритропоэтин) у больных с ХСН в зависимости от наличия ХБП
NT-proBNP – N-концевой пропептид натрийуретического гормона В типа; ХСН – хроническая сердечная недостаточность;
ХБП – хроническая болезнь почек

Fig. 1. Values of biochemical markers (NT-proBNP, erythropoietin) in patients with chronic heart failure, depending on chronic kidney disease
NT-proBNP – N-terminal propeptide of natriuretic hormone type B; CHF – chronic heart failure; CKD – chronic kidney disease

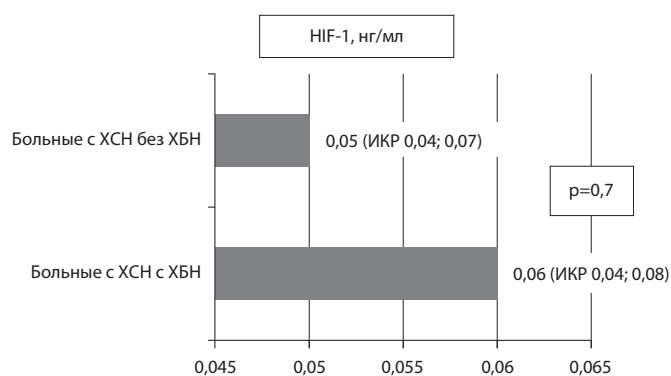


Рис. 2. Значения HIF-1 у больных с ХСН в зависимости от наличия ХБП

HIF-1 – фактор, индуцируемый гипоксией-1; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХБП – хроническая болезнь почек

Fig. 2. HIF-1 values in patients with CHF depending on CKD

HIF-1 – hypoxia-1-induced factor; CHF – chronic heart failure; CKD – chronic kidney disease

Таблица 2 | Table 2

Взаимосвязи биохимических маркеров у больных с ХСН (коэффициент корреляции Спирмена)

Interrelationships of biochemical markers in patients with chronic heart failure (Spearman correlation coefficient)

Параметр	r	p
HIF-1 / NT-proBNP	0,25	0,024
HIF-1 / Эритропоэтин	0,16	0,15
HIF-1 / СКФ	-0,05	0,64
NT-proBNP / Цистатин С	0,52	<0,001
NT-proBNP / Эритропоэтин	0,36	0,001
Эритропоэтин / Цистатин С	0,71	<0,001

Таблица 3 | Table 3

Значения биохимических маркеров у больных с СНпФВ и СНсФВ

The values of biochemical markers in patients with CHF with intermediate ejection fraction and preserved ejection fraction

Параметр	СНпФВ (n=22)	СНсФВ (n=49)	p
Эритропоэтин	8,4 (ИКР 3,1; 20,1)	6,4 (ИКР 1,7; 9,4)	0,027
NT-proBNP	685,3 (ИКР 144,3; 2516,7)	196,2 (ИКР 136,2; 959,9)	0,0001
HIF-1	0,07 (ИКР 0,05; 0,09)	0,05 (ИКР 0,04; 0,07)	0,05

$p=0,001$), однако между уровнем HIF-1 и уровнем гемоглобина взаимосвязи не выявлено ($r=0,26$, $p=0,14$).

При изучении качества жизни больных с ХСН отмечались более выраженные нарушения при уходе за собой и привычной деятельности при высоком уровне NT-proBNP ($r=0,38$, $p=0,009$), более высокие баллы по шкале старческой астении ($r=0,40$, $p=0,002$) также отмечалось повышение депрессии и снижение баллов по визуально-аналоговой шкале ($r=0,36$, $p=0,006$ и $r=-0,31$, $p=0,018$).

Обсуждение

Распространенность ХБП у больных с ХСН составляет от 18 до 36% [15] и увеличивается с возрастом [16]. В нашем исследовании ХБП наблюдалось у 61,3% больных с ХСН, что, вероятно, связано возрастом больных, включенных в исследование.

Однозначных клинических рекомендаций для практического применения биомаркеров почечного повреждения у больных с ХСН нет [17]. В данном исследовании изучались маркеры миокардиальной и почечной дисфункции, реагирующие на гипоксическую ишемию, которая наблюдается при сердечной недостаточности. Порочный круг при сердечной недостаточности, формирующийся непосредственно за счет повреждения миокарда и активации нейрогуморальных систем, приводит к системному поражению, в том числе, формированию кардиоренального синдрома [18, 19]. В ответ на гипоксию почек достаточно быстро повышается уровень эритропоэтина. Кроме того, концентрация эритропоэтина зависит от HIF-1 – ключевого регулятора транскрипции при гипоксическом повреждении и медиатора кислород-опосредованных репаративных реакций [20, 21]. NT-proBNP – маркер кардиальной и почечной дисфункции, концентрация которого зависит от многих факторов, в том числе и от гипоксии [22].

Наши предыдущие исследования были посвящены изучению миокардиальных и почечных биомаркеров у больных с острой декомпенсацией ХСН. В настоящее исследование вошли больные с отсутствием признаков декомпенсации СН в предыдущие 3 месяца.

Различий в значениях HIF-1 у больных с ХСН с и без ХБП выявлено не было. В единичных исследованиях показана прогностическая значимость HIF-1 у больных с ОДХСН [23]. Кроме того, продемонстрирована связь между уровнем HIF-1 и смертностью, количеством и длительностью госпитализаций больных с ОДХСН [6]. Требуется дальнейшее изучение прогностической возможности биомаркеров миокардиальной и почечной дисфункции при стабильной ХСН.

Наблюдалась корреляция между концентрациями HIF-1 и NT-proBNP. Полученная взаимосвязь сопоставима с результатами зарубежных исследователей и предыдущими результатами, полученными

у больных с ОДХСН у больных с ХСН в нашем исследовании [23, 6].

У больных с хроническим кардиоренальным синдромом наблюдалось увеличение показателей NT-proBNP и эритропоэтина. NT-proBNP повышается при хронической болезни почек, что объясняется как наличием миокардиального повреждения в рамках кардиоренального синдрома, так и метаболизмом пептида [24]. При ОДХСН и ХБП уровень NT-proBNP имеет определенное прогностическое значение [25], однако недостаточно ясны практические аспекты использования NT-proBNP при хроническом кардиоренальном синдроме второго типа, особенно у больных, получающих лечение гемодиализом [26]. Относительно невысокий уровень NT-proBNP у наших больных, вероятно, объясняется тем, что больные были обследованы на фоне лечения в стабильном состоянии.

Препараты эритропоэтина с целью коррекции анемии при хронической болезни почек широко используется. Кроме того, есть данные, говорящие об улучшении показателей качества жизни у больных с анемией при сердечной недостаточности при введении препаратов эритропоэтина [27]. В ряде исследований эритропоэтин рассматривается как маркер почечного повреждения при острой сердечной недостаточности, однако данных в настоящее время недостаточно [28]. При нормальной функции почек в ответ на гипоксию повышается уровень эритропоэтина, при этом, при развитии хронической болезни почек данный ответ может нарушаться в силу различных причин [29]. В группе пациентов с 4-5 стадиями хронической болезни почек и анемией изменяется характер связи между гемоглобином и эритропоэтином [30]. Полученные в нашем исследовании данные, свидетельствуют о сложном характере связи между развитием анемии, гипоксией и уровнями эритропоэтина и HIF-1 при хроническом кардиоренальном синдроме, что требует дальнейшего изучения.

Заключение

HIF-1 при ХСН не связан с функциональным состоянием почек. Больные с хроническим кардиоренальным синдромом имеют более высокие показатели эритропоэтина и NT-proBNP. Характер связи между эритропоэтином и HIF-1 при хроническом кардиоренальном синдроме требует дальнейшего изучения.

Конфликт интересов:

Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ (МК1812.2019.7) 2019 г.

Conflict of interests:

This work was supported by grant MK1812.2019.7, 2019 of the President of RF

Список литературы

1. Fomin I. V. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. Russian journal of cardiology. 2016; 8: 7-13.
[Russian: Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016; 8: 7-13.]. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
2. Chen J., Normand S.L., Wang Y. et al. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998-2008. JAMA. 2011; 306(15):1669-1678. ISSN 0098-7484.
3. Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu. et al. Rasprostranennost' khronicheskoy serdечноj nedostatochnosti v Evropejskoj chasti Rossijskoj Federacii – dannye E'POXA–XSN. Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost'. 2006; 7(3): 112-5. ISSN 1728-4651.
[Russian: Фомин И. В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА–ХСН. Журнал Сердечная Недостаточность. 2006; 7(3): 112-5. ISSN 1728-4651].
4. Porapakkeham P., Porapakkeham P., Zimmet H. et al. B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: A meta-analysis. Arch Intern Med. 2010; 170(6): 507-14. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.35.
5. Bao L., Chen Y., Lai H-T. et al. Methylation of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α by G9a/GLP inhibits HIF-1 transcriptional activity and cell migration. Nucleic Acids Research. 2018; 46(13): 6576-91. DOI: 10.1093/nar/gky449.
6. Efremova E.V., Shutov A.M., Makeeva E.R. et al. Hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) as a biomarker of acute kidney injury in patients with acute decompensation of chronic heart failure. Kardiologiya. 2019; 59(2S): 25-30. DOI: 10.18087/cardio.2533.
[Russian: Ефремова Е.В., Шутков А.М., Макеева Е.Р. и др. Фактор, индуцируемый гипоксией-1 (HIF-1), как биомаркер острого повреждения почек у больных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Кардиология. 2019; 59(2S): 25-30.]. DOI: 10.18087/cardio.2533.
7. Febr T., Ammann P., Garzoni D. et al. Interpretation of erythropoietin levels in patients with various degrees of renal insufficiency and anemia. Kidney Int. 2004; 66(3): 1206-11. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00880.x.
8. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Heart Journal. 2016; 37(27): 2129-200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
9. Smirnov A.V., Shilov E.M., Dobronravov V.A. et al. National recommendations. Chronic kidney disease: the basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. Klinicheskaya nefrologiya. 2012; 4: 4-26. ISSN 2414-9322
[Russian: Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А. и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Клиническая нефрология. 2012; 4: 4-26. ISSN 2414-9322].
10. Efremova E.V., Shutov A.M., Sakaeva E.R. Method for predicting the risk of death in patients with chronic heart failure. Patent for invention. RU 2706975
[Russian: Ефремова Е.В., Шутков А.М., Сакаева Э.Р. Способ прогнозирования риска смерти у больных с хронической сердечной недостаточностью. Патент на изобретение. RU 2706975].
11. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. et al. Recommendations for chamber quantification. Eur J Echocardiogr. 2006; 7(2): 79-108. DOI: 10.1016/j.euje.2005.12.014.
12. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2016; 29(4): 277-314. DOI:10.1016/j.echo.2016.01.011.
13. Tkacheva O.N., Runikhina N.K., Ostapenko V.S. et al. Validation of a questionnaire for screening senile asthenia syndrome in outpatient practice. Uspexi gerontologii. 2017; 30(2): 236-42. ISSN 1561-9125
[Russian: Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Остапенко В.С. и др. Валидация опросника для скрининга синдрома старческой астении в амбулаторной практике. Успехи геронтологии. 2017; 30(2): 236-42. ISSN 1561-9125].
14. Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. Med Care. 1986; 24(1): 67-74. ISSN 0025-7079.
15. Dimopoulos K., Diller G.P., Koltzida E. et al. Prevalence, predictors, and prognostic value of renal dysfunction in adults with congenital heart disease. Circulation 2008; 117 (18): 2320-8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.734921.
16. Tonelli M., Riella M. Chronic kidney disease and the aging population. Indian J Nephrol. 2014; 24(2): 71-74. DOI:10.4103/0971-4065.127881.
17. van Veldhuisen D.J., Rutloffe L.M., Maisel A.S. et al. Biomarkers of renal injury and function: diagnostic, prognostic and therapeutic implications in heart failure. European Heart Journal. 2016; 37(33): 2577-85. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv588.
18. Dunlay S.M., Redfield M.M., Weston S.A. et al. Hospitalizations after heart failure 2548 diagnosis a community perspective. J Am Coll Cardiol. 2009; 54 (18): 1695-702. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.08.019.
19. Ronco C., Haapio C., House A.A. et al. Cardiorenal syndrome. J Am Coll Cardiol 2008; 52(19): 1527-39. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.07.051.
20. Nangaku M., Rosenberger C., Heyman S.N. et al. Regulation of hypoxia-inducible factor in kidney disease. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. 2013; 40(2): 148-57. DOI: 10.1111/1440-1681.12005.
21. Gunaratnam L., Bonventre J.V. HIF in Kidney Disease and Development. Journal of the American Society of Nephrology. 2009; 20(9): 1877-87. DOI: 10.1681/ASN.2008070804.
22. Schaub J.A., Coca S.G., Moledina D.G. et al. Amino-terminal Pro-B-type natriuretic peptide for diagnosis and prog-

nosis in patients with renal dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *JACC Heart Fail.* 2015; 3: 977-89. DOI:10.1016/j.jchf.2015.07.014.

23. *Li G., Lu W., Wu X. et al.* Admission hypoxia-inducible factor 1 α levels and in-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure. *BMC Cardiovascular Disorders.* 2015; 15(1). DOI: 10.1186/s12872-015-0073-6.

24. *Hajjar V., Schreiber M.J.* Does measuring natriuretic peptides have a role in patients with chronic kidney disease? *Cleveland clinic journal of medicine.* 2009; 76(8): 476-8. DOI: 10.3949/ccjm.76a.08065.

25. *Park S., Cho G-Y., Kim S.G. et al.* Brain natriuretic peptide levels have diagnostic and prognostic capability for cardio-renal syndrome type 4 in intensive care unit patients. *Critical Care.* 2009; 13(3): R70 DOI: 10.1186/cc7878.

26. *Rudenko T.E., Kutyrina I.M., Vasilyeva M.P.* Natriuretic peptides: diagnostic and prognostic values in chronic kidney disease. *Klinicheskaya nefrologiya.* 2013;2:5-10. ISSN 2414-9322

[Russian: Руденко Т.Е., Кутырина И.М., Васильева М.П. Натрийуретические пептиды: диагностическое и прогностическое значения при хронической болезни почек. *Клиническая нефрология.* 2013; 2: 5-10. ISSN 2414-9322].

27. *Arvasoy M.O.* The non-haematopoietic biological effects of erythropoietin. *Br J Haematol.* 2008; 141(1): 14-31. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07014.x.

28. *Steg P.G., Dabbous O.H., Feldman L.J., et al.* Determinants and Prognostic Impact of Heart Failure Complicating Acute Coronary Syndromes: Observations From the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation.* 2004; 109(4): 494-9. DOI: 10.1161/01.CIR.0000109691.16944.DA.

29. *Cernaro V., Coppolino G., Visconti L. et al.* Erythropoiesis and chronic kidney disease-related anemia: From physiology to new therapeutic advancements. *Med Res Rev.* 2019; 39(2): 427-60. DOI: 10.1002/med.21527.

30. *Artunc F., Risler T.* Serum erythropoietin concentrations and responses to anaemia in patients with or without chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22(10): 2900-8. DOI: 10.1093/ndt/gfm316.

Дата получения статьи: 02.03.2020

Дата принятия к печати: 05.05.2020

Submitted: 02.03.2020

Accepted: 05.05.2020

DOI:

Особенности нутриционного статуса у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, находящихся на программном гемодиализе

Н.А. Михайлова¹, С.В. Тишкина², В.М. Ермоленко¹, А.М. Керцев²,
А.В. Пушкина³, А.В. Тишкина²

¹ ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,
125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² ГБУЗ «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения
г. Москвы», 117049, Россия, Москва, Ленинский просп., д. 8

³ ООО «Компания «Фесфарм», 121309, Россия, Москва, Физкультурный проезд, д. 6

Particularities of nutritional status in patients with diabetes mellitus on maintenance hemodialysis

N.A. Mikhaylova¹, S.V. Tishkina², V.M. Ermolenko¹, A.M. Kertsev², A.V. Pushkina³, A.V. Tishkina²

¹ Russian medical academy of continuous professional education,
2/1 Barrikadnaya st, build 1, 125993, Moscow, Russia

² N.I. Pirogov Moscow City Clinical Hospital №1, 8 Leninsky av., 117049, Moscow, Russia

³ ООО «Fespharm Company», 6 Fizkulturny proezd, 121309, Moscow, Russia

Ключевые слова: белково-энергетическая недостаточность, нутриционный статус, программный гемодиализ, сахарный диабет II типа

Резюме

Введение: неблагоприятные изменения нутриционного статуса и состава тканей тела широко распространены среди пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) на диализе. Сахарный диабет 2 типа (СД2) в сочетании с ХБП является дополнительным фактором нарушения питания вследствие большей активности воспаления и инсулинорезистентности. Количество исследовательских работ по оценке нутриционного статуса у диализных пациентов с СД2 и ХБП ограничено, несмотря на увеличивающееся количество таких пациентов в диализной популяции.

Цель исследования: сравнить нутриционный статус пациентов на гемодиализе с СД2 и без СД2 и выявить взаимосвязи между нутриционным статусом этих пациентов и параметрами воспаления.

Материал и методы: 79 пациентов (в возрасте от 50 до 70 лет) были разделены на 2 группы: 40 с СД2 и 39 без СД2. В исследование не включались пациенты с тяжелыми осложнениями СД2 или декомпенсацией. Обследование включало антропометрию, определение состава тканей тела методом биоимпеданса, биохимический анализ крови (включая основные параметры нутриционного статуса и воспаления). Все пациенты вели 3-х дневные пищевые дневники для оценки потребления нутриентов и калорий.

Результаты: группы не различались по возрасту, полу, коморбидности, продолжительности и адекватности гемодиализа. ИМТ и степень абдоминального ожирения были достоверно выше в группе СД2, но тощая масса (ТМ), сила кисти и скорость ходьбы – достоверно ниже. У пациентов с СД2 был достоверно ниже уровень транстиретина, который более точно отражает белково-энергетическую недостаточность, чем альбумин. Уровни КППГ и СРБ не различались между группами, но были в 2 раза выше нормы. Другие маркеры воспаления (ИЛ 1, ИЛ 6) были достоверно выше в группе с СД2. Потребление белка и калорий было ниже диетических рекомендаций для диализ-

Адрес для переписки: Наталья Алексеевна Михайлова
e-mail: natmikhailova@mail.ru

Corresponding author: Dr. Nataliia A. Mikhailova
e-mail: natmikhailova@mail.ru

ных пациентов в группе с СД2. Мы выявили позитивную корреляцию между потребляемым белком и уровнем альбумина и транстиретина в крови и отрицательную с уровнями ИЛ 1, И 6 и КРП в группе с СД2. У пациентов без СД2 выявлена негативная корреляция между ТМ и СРБ.

Заключение: степень персистирующего воспаления и саркопении более выражены у пациентов с СД2. Возможной причиной более низкого потребления белка и калорий у этих пациентов является отсутствие аппетита вследствие усиления хронического воспаления.

Abstract

Background: unfavorable changes in nutrition and body composition is highly prevalent in patients with chronic kidney disease (CKD) on hemodialysis. Diabetes mellitus type 2 (DM2) coupled with CKD should be considered as an additional factor for nutrition abnormalities in dialysis patients due to more a prominent inflammatory status and insulin resistance. Only limited number of investigations addressed the nutritional status of patients with combined CKD and DM2 pathology, in spite of increasing number of patients with diabetes in the dialysis population.

Objectives: the aims of our study were to compare the nutritional status in hemodialysis patients with and without DM2 and to evaluate relationship between nutritional status parameters and inflammatory markers.

Methods: 79 dialysis patients (50 to 70 years) were divided in two groups: 40 with DM2 and 39 without it. In the DM2 group. None of the patients had heavy diabetes complications or decompensation. The examination included anthropometry, measurement of body composition by bioimpedance analysis, biochemical assays (including the main parameters of nutritional status and inflammation). All patients kept a 3-days food diary for assessment of nutrient and energy intake.

Results: the groups did not differ by age, gender, comorbidity, dialysis duration and adequacy. BMI and degree of abdominal obesity were significantly higher in the DM2 group, but lean mass (LM), handgrip strength and gait velocity were significantly less. The transthyretin level, a more accurate characterizes of protein-energy waste than albumin was significantly decreased in the DM2 group. The levels of AGE and CRP did not differ between the groups, although were twice higher than normal values. Other inflammatory markers (IL1, IL6) were significantly higher in the DM2 group. Protein and energy intake were under dietary recommendations for patients in the DM2 group. A positive correlation between protein intake and levels of albumin and transthyretin and negative association with IL1, IL6 and AGE in patients with DM2 was identified. A negative correlation between LM and CRP was found in patients without DM2.

Conclusion: persistent inflammation and sarcopenia were more prominent in hemodialysis patients with DM2. An absence of appetite due to inflammation is a probable cause of low protein and energy intake in those patients.

Key words: protein-energy wasting, nutritional status, maintenance hemodialysis, diabetes mellitus type 2

Введение

Согласно определению ВОЗ, нутриционный статус — это комплекс клинических, антропометрических и лабораторных показателей, характеризующих количественное соотношение мышечной и жировой массы тела пациента. В 1961 г. Объединенным комитетом экспертов ФАО/ВОЗ (Продовольственная и сельскохозяйственная ассоциация/Всемирная организация здравоохранения — специализированные организации ООН) по вопросам питания был предложен термин «белково-энергетическая недостаточность» (БЭН): алиментарно-зависимое состояние, вызванное достаточным по длительности и/или интенсивности преимущественно белковыми и/или энергетическим голоданием, проявляющееся дефицитом массы тела и/или роста, комплексным нарушением гомеостаза организма в виде изменения основных метаболических процессов, водно-электролитного дисбаланса, изменения состава тела, нарушения нервной регуляции, эндокринного дисбаланса, угнетения иммунной системы, дисфункции

желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), других органов и систем. С 1999 г, когда в российское здравоохранение была внедрена Международная классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10, пересмотр ВОЗ от января 1993 г), такая терминология принята и в отечественной практике (коды по МКБ-10 E40-E46). При недостаточном потреблении или усиленном распаде белка и дефиците энергии уменьшается мышечная масса тела (что обозначается термином саркопения) и количество жировой ткани, причем один из этих процессов может быть более выраженным. Неблагоприятные изменения в питании и нутриционном статусе, широко распространенные среди пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), находящихся на гемодиализе (ГД), приводят к повышению заболеваемости и смертности, в том числе от сердечно-сосудистых причин [1, 2]. По современным представлениям, на нутриционный статус пациентов с ХБП влияет совокупность специфических для уремии изменений метаболизма, гормонального дисбаланса, состояния системного воспаления, а также снижение аппетита

и сама процедура гемодиализа. Основным изменением является прогрессирующая потеря мышечной массы (саркопения) и возрастание удельного веса жировой ткани, даже в тех случаях, когда индекс массы тела (ИМТ) остается в пределах нормы [3]. Саркопения диагностируется у половины диализных пациентов и является независимым фактором риска повышенной смертности от любых и сердечно-сосудистых причин [4]. Изменения лабораторных показателей, характерные для БЭН (снижение уровней альбумина, трансферина и абсолютного числа лимфоцитов) выявляются у 65-70% пациентов на ГД. Значительные изменения нутриционного статуса также присутствуют у лиц, страдающих сахарным диабетом 2 типа (СД2). Жировая ткань при абдоминальном ожирении, характерном для СД2, является источником усиленной секреции провоспалительных цитокинов – интерлейкина 6 (ИЛ 6) и фактора некроза опухоли α (ФНО α) [5], провоцирующих гиперкатаболизм и саркопению. Заметную роль в индукции хронического воспаления и оксидативного стресса у пациентов с СД2 отводят так же повышению уровня конечных продуктов гликозилирования (КПГ). Через активацию специфических КПГ- и Toll-подобных рецепторов, эти соединения способствуют выделению провоспалительных цитокинов моноцитами/макрофагами и усилению катаболических процессов в миоцитах [6, 7]. Диабетическая автономная нейропатия нарушает перистальтику ЖКТ, что неблагоприятно отражается на процессах пищеварения.

По данным Регистра Российского диализного общества за 2015 г. (данные по 2013 г. включительно) доля больных СД2 на программном ГД составляет около 20% и имеет тенденцию к увеличению, поскольку СД2, наряду с сосудистыми заболеваниями, является одной из ведущих причин терминальной ХБП в современном мире [8]. Сочетание ХБП и СД2 обладает взаимоотягощающим влиянием на нутриционный статус, что подтверждается результатами исследований. Наличие СД2 при ХБП является предиктором ускоренной потери тощей массы и повышенного катаболизма белка на фоне возросшей инсулинорезистентности [9]. У таких пациентов степень увеличения % жировой и уменьшения % мышечной массы более выражена, по сравнению с популяцией ХБП без СД2. Расход энергии в покое увеличивается на ГД с 12% у пациентов с ХБП до 20% при сочетании ХБП с СД2 [10], что также усиливает гиперкатаболизм. Около 30% пациентов с СД2, длительно находящихся на ГД, перестают нуждаться в инсулинотерапии вследствие сниженного всасывания глюкозы. Этот синдром «выгорания» СД2 на диализе не свидетельствует об улучшении компенсации диабета, но связан с БЭН и сопровождается повышенной общей и ССЗ смертностью [11].

Несмотря на то, что проблеме БЭН у пациентов на программном ГД и у страдающих СД2 с сохран-

ной функцией почек уделяется много внимания, мало работ посвящено оценке нутриционного статуса при сочетанной патологии терминальной ХБП и СД2.

Целью нашего исследования было проведение сравнительного анализа степени выраженности БЭН и хронического воспаления, а также оценка взаимосвязи маркеров хронического воспаления с клиническими и лабораторными показателями БЭН в группах пациентов с СД2 и без СД2, находящихся на программном гемодиализе.

Пациенты и методы

В исследование были включены 79 пациентов, получающих программный гемодиализ (ПГД) в отделении гемодиализа ГБУЗ ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова и в центре диализа ООО «Компания «Фесфарм» в 2015-2017 гг.: 39 – без СД2 и 40 – с СД2. Критериями включения были: подписанное информированное согласие на участие в исследовании, возраст от 50 до 70 лет, продолжительность пребывания на ПГД не менее 1 года, для пациентов с СД2 – уровень тощачковой глюкозы в пределах 10 ммоль/л. В исследование не включались пациенты с наличием тяжелых осложнений СД2 (трофические язвы, диабетическая стопа); тяжелым поражением печени (уровни АСТ, АЛТ, ГГТП более 3 норм); перенесшие ОИМ и ОНМК в течение последних 3 месяцев; имеющие онкологические заболевания. 23 пациента с СД получали в качестве сахароснижающей терапии инсулин, 8 – диабетон; оставшиеся 9 пациентов медикаментозную сахароснижающую терапию не получали.

Всем пациентам проводился бикарбонатный гемодиализ 3 раза в неделю длительностью 4 часа с использованием полисульфоновых капиллярных анализаторов с мембранами площадью 1,2-2 м².

Обследование пациентов включало:

- общую клиническую характеристику: возраст, длительность ХБП и пребывания на ПГД, индекс коморбидности Charlson, длительность СД;
- антропометрические данные: масса тела (МТ), рост, индекс массы тела (ИМТ), толщина кожных складок над трехглавой мышцей плеча, подлопаточной и выше пупартовой связки, окружность средней трети плеча, окружность талии;
- оценку степени саркопении по скорости ходьбы (10-метровый тест), мышечной силе кисти доминантной руки (динамометр), соотношению тощей и жировой массы тела (метод биоэлектрического импеданса);
- оценку качества жизни по результатам «опросника оценки качества жизни SF-36», используемого в международных клинических исследованиях по рекомендации американского (FDA) и европейского (EFSA/EMA) агентств по контролю за лекарственными и пищевыми продуктами;

- оценку пищевого рациона по 3-дневным пищевым дневникам;
- лабораторные исследования, позволяющие оценить факторы риска и степень развития БЭН, выраженность хронического воспаления у пациентов на гемодиализе: показатель адекватности гемодиализа КТ/V, общий анализ крови, биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, транстиретин, мочевины, креатинин), показатели хронического воспаления (СРБ, ферритин, интерлейкины 1 и 6), конечные продукты гликозилирования (КПГ). Наличие ацидоза до начала процедуры ГД определяли по уровню рН ($\leq 7,34$) или уровню стандартных бикарбонатов ($SB \leq 22$ ммоль/л). Уровень $SB > 22$ ммоль/л определен как «отсутствие ацидоза», хотя оптимальный интервал составляет 24–26 ммоль/л. Но для пациентов на диализе риск неблагоприятных исходов начинает возрастать только в случае преддиализного уровня SB ниже 22 ммоль/л, поэтому в большинстве исследований, проводимых в гемодиализной популяции, это значение принято считать границей между наличием и отсутствием ацидоза. Отсутствие ацидоза оценивалось в 0 баллов, наличие – в 1 балл;
- инструментальные исследования, позволяющие оценить коморбидность и тяжесть состояния больных: ЭКГ, Эхо-КГ, УЗИ органов брюшной полости. Выявленные изменения оценивались в баллах. Для ЭКГ – 0 баллов соответствовало отсутствию изменений; незначительные изменения (блокада правой ножки пучка Гиса, атриовентрикулярная блокада 1 степени, единичные экстрасистолы) – оценивались в 1 балл; наличие значительных изменений (признаки постинфарктного кардиосклероза, постоянная форма мерцания предсердий) – в 2 балла. С помощью Эхо-КГ определялась степень гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ), наличие кальцификации аорты и клапанов сердца, сократительная способность миокарда по % фракции выброса (ФВ). Отсутствие ГМЛЖ принималось за 0 баллов, увеличение толщины задней стенки левого желудочка в пределах 2 мм оценивалось в 1 балл, более 2 мм – в 2 балла. Отсутствие кальцификации аорты и клапанов соответствовало 0 баллов, признаки изолированной кальцификации аорты или клапанов – 1 баллу, наличие сочетанной кальцификации аорты и клапанов – 2 баллам. УЗИ органов брюшной полости позволяло выявить наличие неалкогольной жировой болезни печени (НЖБП), которое оценивалось 1 баллом, отсутствие признаков НЖБП – соответствовало 0 баллов.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием общепринятых методов параметрической и непараметрической статистики. Рассчитывали средние величины, стандартные средние ошибки, доверительный интервал, медиану, квартили и стандартное отклонение. Оценка межгрупповых различий проводилась с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни для

несопряженных совокупностей и критерия Вилкоксона для сопряженных совокупностей. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимался равным 0,05. Статистическая обработка данных выполнялась с использованием стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (Statistica 10).

Результаты исследования

Данные клинической характеристики и показателей нутриционного статуса пациентов представлены в таблице 1. Как видно из таблицы, сравниваемые группы не различались по возрасту, гендерному распределению, продолжительности ХБП и адекватности ГД.

В то же время, длительность пребывания на ПГД была в среднем почти вдвое короче у пациентов с СД, а индекс коморбидности (ИК) Charlson – предсказуемо достоверно выше. Но разница в ИК объясняется тем, что все пациенты в группе с СД2 получили дополнительные 2 балла за наличие СД с конечно-органными поражениями. Без дополнительных 2 баллов ИК в группах уравнивается. МТ была выше в группе с СД, и, хотя по этому показателю статистическая достоверность различия не была достигнута, но ИМТ был значимо выше у пациентов с СД (28,7 vs 26,0). Сравнительный анализ антропометрических показателей в группах позволяет выделить несколько существенных достоверных различий. В обеих группах пациенты имели абдоминальное ожирение, но выраженность его была больше у пациентов с СД как в целом по группам, так и по гендерным подгруппам (109,7 vs 100,8 см, 109,5 vs 105,1 у мужчин, 109,9 vs 93,7 у женщин). Это закономерно отразилось и на соотношении жировой и тощей массы: в группе с СД % ЖМ выше, а % ТМ ниже, чем в группе без СД. Поскольку ТМ прямо коррелирует с мышечной массой, её уменьшение у пациентов с СД отражается в снижении мышечной силы, определенной по динамометрии силы кисти (37,5 vs 54,1 кг у мужчин и 25,2 vs 35,8 кг у женщин). Хотя сила кисти в обеих группах выше границы, характерной для саркопении, однако скорость ходьбы в группе СД соответствует показателю саркопении (0,8 м/с). Общая сумма баллов и сумма баллов в разделе «жизнеспособность» опросника SF-36 не различалась у пациентов в обеих группах, но показательно, что свое физическое состояние пациенты с СД оценили ниже, чем пациенты без СД.

Данные лабораторного и инструментального обследования представлены в таблице 2.

Сопоставление лабораторных и инструментальных показателей между группами также выявило как достоверные различия, так и различия, не достигшие границы достоверности, но, возможно, отражающие тенденцию, которая реализовалась бы в достоверную разницу при большем числе наблюдений.

Таблица 1 | Table 1

Общая клиническая характеристика и данные антропометрии пациентов в группах ХБП без СД (СД-) и ХБП с СД (СД+)

General characterization and anthropometry of the CKD patients without and with DM2 (DM2- and DM2+)

Показатель	СД- (n=39)	СД+ (n=40)	p
Возраст	62,64±10,95	64,18±6,73	0,3
Соотношение мужчин и женщин (м/ж)	(24/15)	(21/19)	...
Длительность ХБП (лет)	10,08±5,43	10,8±4,68	0,46
Длительность ПГД (лет)	6,9±4,2	3,9±1,9	0,0001
Длительность СД (лет)	-	13,15±6,73	
ИК Charlson	5,3±1,6	7,5±1,7	<0,00001
ИК Charlson без учета баллов за наличие СД	5,3±1,6	6,5±1,8	0,02
Адекватность ГД КТ/V	1,30±0,15	1,32±0,15	0,542
МТ кг	79,93±17,51	84,81±14,63	0,093
ИМТ кг/м ² (N 18,5-24,99 согласно определению ВОЗ 1991)	26,02±3,48	28,71±4,50	0,002
Окружность плеча см (единой нормы не существует)			
В целом по группам	31,05±12,67	31,81±4,22	0,06
Мужчины	30,1±10,4	31,2±3,3	0,15
Женщины	27,9±5,1	32,5±5,1	0,003
Окружность талии см (N ≤80 для женщин, ≤94 для мужчин)			
В целом по группам	100,82±14,32	109,71±14,74	0,012
Мужчины	105,3±10,4	109,5±14,5	0,007
Женщины	93,7±17,0	109,9±15,5	0,005
Жировая масса % (N для лиц старше 50 лет ~20-30)	27,43±4,89	31,6±6,47	0,002
Тошная масса % (N для лиц старше 50 лет ~70-80)	72,58±4,87	68,4±6,47	0,002
Сила кисти кг (достоверное наличие саркопении для лиц старше 60 лет: женщины <20, мужчины <30)			
В целом по группам	54,26±9,42	48,6±8,96	0,006
Мужчины	54,1±8,3	37,5±7,2	0,002
Женщины	35,8±9,1	25,2±8,9	0,01
Скорость ходьбы м/сек (N>0,8)	0,93±0,19	0,8±0,18	0,054
SF-36 сум	70,95±15,93	70,15±17,01	0,662
SF-36 физ баллы	17±4,85	14,97±3,19	0,046
SF-36 жизнеспособность баллы	13,74±2,96	13,74±2,96	0,582

Таблица 2 | Table 2

Основные лабораторные показатели и данные инструментальных методов обследования пациентов в группах ХБП без и с СД (СД- и СД+)

The main laboratory parameters and data of instrumental methods of investigation in the CKD patient's groups without and with DM2 (DM- and DM+)

Показатели	СД- (n=39)	СД+ (n=40)	p
Гемоглобин г/л (N 120-160)	113,49±10,04	110,98±9,69	0,449
Лейкоциты тыс/мкл (N 4-9)	6,07±1,79	7,78±2,02	0,0002
Креатинин мкмоль/л (N 53-97)	787,03±197,73	666,9±214,60	0,023
Альбумин г/л (N 35-50)	39,64±3,66	37,82±5,11	0,172
Транстиретин мг/л (N 200-300)	186,13±65,61	170,85±72,43	0,42
Холестерин общий ммоль/л (N 4-7)	5,25±3,12	4,85±1,14	0,715
Глюкоза тощачовая ммоль/л (3,5-5,5)	4,7±0,5	9,0±1,9	0,0001
КПГ пг/мл (N<33)	71,22±18,05	64,85±19,3	0,19
Наличие ацидоза до ГД баллы	0,00	0,75±0,44	0,0002
ИЛ-1 пг/мл (N<5)	3,65±2,80	4,55±3,23	0,01
ИЛ-6 пг/мл (N<5,9)	3,50±2,03	5,73±1,70	0,0002
СРБ мг/л (N<5)	9,14±6,90	10,28±5,81	0,267
ЭКГ баллы	1,051±0,394	1,25±0,74	0,205
ГМЛЖ баллы	0,89±0,384	1,3±0,52	0,005
Кальциноз аорты и клапанов баллы	0,67±0,577	1,03±0,77	0,049
НЖБП баллы	0,308±0,468	3,18±15,87	0,004

Из показателей, характеризующих нутриционный статус, в группе с СД был достоверно ниже преддиализный уровень креатинина (666,9 vs 787,0 мкмоль/л), чаще фиксировался декомпенсированный ацидоз. Уровни альбумина и холестерина сыворотки в группе с СД имеют отчетливо более низкие значения, чем в группе без СД, хотя статистической достоверности в различии не достигнуто. Уровень транстиретина (преальбумина), который более точно отражает нутриционный статус при ХБП и не уступает альбумину в прогностической значимости, был снижен в обеих группах, но достоверно ниже у пациентов с СД (171 vs 186 мг/л). Уровни КПГ и СРБ не имели достоверных различий, но показательно, что в обеих группах они в 2 раза превысили верхнюю границу референтного интервала (рис. 1). Это свидетельствует о наличии хронического воспаления в обеих группах, но если учитывать дополнительно достоверно более высокие уровни ИЛ-1 (4,55 vs 3,65 пг/мл) и ИЛ-6 (5,73 vs 3,50 пг/мл) в группе пациентов с СД, то можно предположить, что степень хронического воспаления была у них выше. По данным инструментального обследования, зафиксированная степень изменений на ЭКГ не различалась в группах, но, в соответствии с параметрами ЭХО-КГ, пациенты с СД имели более выраженную ГМЛЖ и в полтора раза чаще демонстрировали кальциноз аорты и клапанов. Кроме того, в группе с СД в 3 раза чаще обнаруживались признаки НЖБП.

Изучение представленных пациентами трехдневных пищевых дневников позволило выявить заметные различия в рационе сравниваемых групп. Среднесуточное потребление основных нутриентов и калорий представлено в таблице 3.

Как видно из таблицы, рацион пациентов с СД достоверно значительно беднее как по калорийности, так и по потреблению отдельных нутриентов. Если

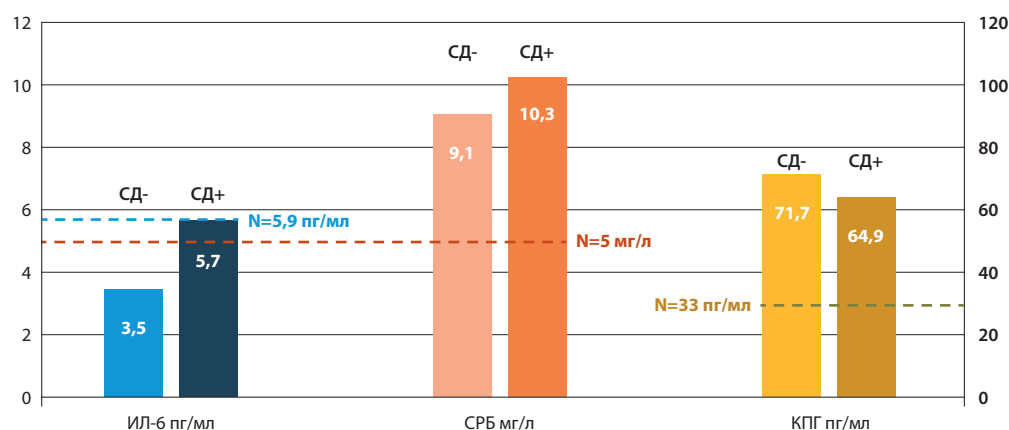


Рис. 1. Показатели хронического воспаления в сравниваемых группах

Fig. 1. Parameters of chronic inflammation in comparable groups

ИЛ-6 интерлейкин 6 (interleukin 6) – референтный уровень < 5,9 пг/мл;

СРБ – С-реактивный белок (CRP – C reactive protein) – референтный уровень < 5 мг/л;

КПГ – конечный продукты гликозилирования (AGE – Advanced glycation endproducts) референтный уровень < 33 пг/мл

пациенты без СД выдерживали рекомендуемые параметры калорийности (не менее 35 ккал/кг) и потребления белка (не менее 1,1-1,2 г/кг), то у пациентов с СД и энергетическая составляющая, и потребление белка не соответствовали рекомендациям. Также значительно ниже было потребление жиров и углеводов в группе с СД.

Между некоторыми параметрами нутриционного статуса, рациона пациентов и маркерами хронического воспаления были обнаружены слабые и умеренно выраженные коррелятивные связи (таблица 4).

Так, у пациентов с СД потребление белка и калорий имело слабую прямую корреляцию с уровнями альбумина, транстиретина и креатинина и умеренную обратную – с уровнями ИЛ-1, ИЛ-6 и КПГ. В этой группе индекс ТМ слабо прямо коррелировал с уровнями альбумина и креатинина и умеренно обратно – с ИЛ-6. Индекс ЖМ умеренно прямо коррелировал с уровнями креатинина и холестерина. В группе без СД индексы ТМ и ЖМ имели слабую обратную корреляцию с СРБ, а индекс ЖМ – слабую прямую с уровнем альбумина. Потребление белка и калорий прямо слабо коррелировало с уровнем альбумина и обратно – с уровнями ИЛ-1 и ИЛ-6. Других заметных корреляций между показателями выявлено не было.

Таблица 3 | Table 3

Состав рациона пациентов в группах ХБП без СД и с СД (СД- и СД+)
Dietary composition in the groups of CKD patients without and with DM2 (DM- and DM+)

Показатели	СД- (n=39)	СД+ (n=40)	p
Калорийность, ккал	3235,350±1930,046	2024,93±1098,20	0,005
Калорийность, ккал/кг (N 30-35)	41,57±25,44	23,64±12,99	0,001
Белки, г	155,217±100,296	91,39±50,56	0,003
Белки, г/кг (N 1,1-1,2)	1,95±1,42	1,08±0,66	0,005
Жиры, г	150,511±149,373	71,49±41,37	0,001
Углеводы, г	319,103±226,701	171,47±127,44	0,001

Таблица 4 | Table 4

Коэффициент корреляции Пирсона (r) между лабораторными показателями и параметрами нутриционного статуса и рациона пациентов в группах ХБП без и с СД (СД- и СД+)

Pearson correlation coefficient between laboratory parameters and parameters of nutritional status of CKD patients without and with DM2 (DM- and DM+)

	Показатели	ТМ кг/м ²	ЖМ кг/м ²	Ккал/кг	Белок г/кг
ХБП + СД (n=40)	альбумин	0,18	-	0,16	0,15
	транстиретин	-	-	0,13	0,17
	креатинин	0,15	0,23	-	0,16
	холестерин	-	0,22	-	-
	ИЛ-1	-	-	-	-0,26
	ИЛ-6	-0,25	-	-0,19	-
	КПГ	-	-	-	-0,29
ХБП – СД (n=39)	альбумин	-	0,15	0,17	0,15
	ИЛ-1	-	-	-0,16	-0,12
	ИЛ-6	-	-	-0,14	-0,11
	СРБ	-0,18	-0,19	-	-

Обсуждение

БЭН можно охарактеризовать как состояние сниженных резервов белка и энергетических запасов (в частности, жировой ткани) организма. Международное общество питания и метаболизма при ХБП (ISRNM) предложило диагностировать у пациента БЭН при наличии не менее 3 из следующих признаков:

1. сниженный уровень альбумина, транстиретина (преальбумина) или холестерина;
2. сниженная масса тела ($\text{ИМТ} < 19$ или непроизвольная потеря веса, или сниженная жировая масса);
3. сниженная мышечная масса (уменьшение окружности середины плеча, низкий уровень креатинина или анамнестические сведения о недавней потере мышечной массы);
4. непроизвольное низкое потребление белка и калорий [12].

Дополнительные симптомы, которые помогут установить диагноз БЭН, включают сниженную силу скелетной мускулатуры (например, сниженная сила кисти или скорость ходьбы) [13, 14]. Основываясь на этих диагностических критериях, БЭН выявляется у 6-30% пациентов на додиализном этапе (в зависимости от стадии ХБП) и у 40-75% пациентов на ПГД, по данным разных исследований [15, 16]. Следует отметить, что во всех публикациях указывается общая распространенность БЭН, без детализации по нозологическим формам ХБП. В нашем исследовании критериям БЭН по версии ISRNM удовлетворяли 37 (47%) из 79 пациентов, включенных в исследование, что соответствует литературным данным. В основном триада признаков БЭН формировалась из таких показателей, как низкий уровень альбумина (≤ 35 г/л), транстиретина (< 200 мг/л), холестерина (< 4 ммоль/л), мышечной массы (наличие признаков саркопении по скорости ходьбы и снижению % ТМ, которая четко коррелирует с мышечной), а также непроизвольного низкого потребления белка и калорий. ИМТ менее 19 встречался нечасто: у 1 пациента в группе без СД и у 2 в группе с СД. Это еще раз свидетельствует о том, что ИМТ не имеет существенного значения для оценки БЭН в диализной популяции. Частота БЭН в группе без СД составила 28% (11 пациентов), а в группе с СД 65% (26 пациентов), что в 2 с лишним раза больше. По сравнению с пациентами без СД у них чаще выявлялась сниженная ТМ, низкий уровень холестерина, неадекватное потребление белка и калорий. Более выраженная степень инсулинорезистентности пациентов с СД реализовалась в повышенную частоту выявления НЖБП. Состояние нутриционного статуса остальных пациентов также не идеально. Исследования показывают, что пациенты могут быть хорошо адаптированы к диализу и не высказывают каких-либо жалоб, но при этом имеют низкий уро-

вень альбумина, сниженный ИМТ или потерю веса, низкое потребление нутриентов, прежде всего калорий [1, 17]. В нашем исследовании у всех пациентов без диагноза БЭН в обеих группах имелись 1-2 признака снижения запасов энергии и белка, что можно расценить как фактор риска развития БЭН в неблагоприятных условиях (например, при возникновении инфекции, сердечно-сосудистых осложнений, снижении адекватности диализа и т.п.).

Согласно недавнему исследованию, сочетание центрального ожирения и саркопении, независимо от ИМТ, является широко распространенной особенностью нутриционного статуса при ХБП всех стадий [18], причем наличие СД повышает риск абдоминального ожирения. В то же время, наличие СД2 и связанных с ним инсулинорезистентности и повышения уровня КПП, является причиной утяжеления саркопении и динапении в общей популяции [19] и у пациентов на гемодиализе [9]. В нашем исследовании выявленные различия в составе тканей тела между исследуемыми группами также позволяют говорить о более частом развитии «саркопенического ожирения» у пациентов с СД. Отдельно от потери мышечной массы в группе СД нужно отметить снижение качества мышечной массы, а именно – потерю мышечной силы (динапению), которая, как показывают исследования, опережает потерю мышечной массы и в большей степени соответствует неблагоприятному прогнозу в отношении инвалидизации и смертности [20].

ХБП рассматривается как состояние хронического воспаления, повышенный уровень маркеров которого (ИЛ1, ИЛ6, СРБ, $\text{TNF-}\alpha$ и другие) определяется у 30-75% пациентов в зависимости от индивидуальных особенностей [21]. Существует также четкая прямая зависимость между уровнем маркеров воспаления и степенью саркопении [22]. В нашем исследовании значимо более высокая степень воспаления у пациентов с СД согласуется с худшими показателями нутриционного статуса. Более того, цитокины хронического воспаления воздействуют на специфические центры головного мозга, ответственные за регуляцию аппетита, и повышение их уровня является одной из причин анорексии при уремии [23]. Частично анорексию при уремии объясняют прогрессивным снижением обоняния по мере усугубления ХБП [24]. Среди причин снижения обоняния фигурирует автономная нейропатия. В нашем исследовании снижение потребления нутриентов, в частности белка, и энергии пациентами с СД2 возможно связано со снижением аппетита на фоне достоверно более выраженного воспаления, о чем свидетельствует обратная корреляционная связь между потреблением белка и уровнями ИЛ 1, ИЛ 6 и КПП в этой группе. Также закономерно предположить, что СД сопровождается ускоренно прогрессирующей автономной нейропатией по сравнению с ХБП без СД и, следовательно, более выраженным

ольфакторным дефицитом. Еще одним фактором, который привел к несбалансированному рациону пациентов с СД, могло быть их опасение спровоцировать гипергликемию и обусловленное этим опасением более жесткое ограничение потребления углеводов, являющихся основным источником энергии. Влияние воспаления на степень сохранности мышечной и жировой ткани отмечено и в группе без СД, где выявлена обратная корреляция между ТМ и ЖМ с одной стороны, и такими показателями воспаления как СРБ и уровни интерлейкинов, с другой стороны.

Отдельного внимания заслуживает тот факт, что худший нутриционный статус и более активное воспаление у пациентов с СД сочетались с неблагоприятными изменениями сердечно-сосудистой системы: повышенной частотой кальцификации аорты и клапанов и ГМЛЖ. Это наблюдение подтверждает выводы многочисленных работ, подчеркивающих взаимосвязь выраженности БЭН и риска неблагоприятных исходов у пациентов на ГД. Из наших данных следует, что у пациентов с СД2 на ГД эти риски более высоки.

Заключение

Проведенное нами исследование продемонстрировало существенные различия нутриционного статуса у диализных пациентов с СД2 по сравнению с пациентами без диабета. При сочетании СД2 и ХБП 5Д реализуется худший вариант БЭН: развитие саркопении и динапении в сочетании с центральным ожирением. Этому способствует более выраженная инсулинорезистентность, активное хроническое воспаление, автономная диабетическая нейропатия, неправильное понимание пациентами специфики диеты на программном ГД. В свою очередь, абдоминальное ожирение является источником провоспалительных цитокинов, что поддерживает активность воспаления и замыкает порочный круг усугубления БЭН. Скомпрометированный нутриционный статус ассоциируется у этих пациентов с худшим состоянием сердечно-сосудистой системы и повышенными рисками неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Очевидна необходимость коррекции диеты и специального диетического консультирования пациентов с СД2 на программном ГД.

Авторы не имеют конфликта интересов

The authors declare no conflict of interests

Список литературы

1. Pifer T.B., McCullough K.P., Port F.K., et al. Mortality risk in hemodialysis patients and changes in nutritional indicators: DOPPS. *Kidney Int* 2002; 62:2238-2245. DOI:10.1046/j.1523-1755.2002.00658.x

2. de Mulser R., Grootendorst D.C., Boeschoten E.W., et al. Subjective global assessment of nutritional status is strongly associated with mortality in chronic dialysis patients *Am J Clin Nutr* 2009; 89:789-793. DOI: 10.3945/ajcn.2008.26970

3. Cheema B., Abas H., Smith B. et al. Investigation of skeletal muscle quantity and quality in end-stage renal disease. *Nephrology* 2010; 15(4):454-463. DOI:10.1111/j.1440-1797.2009.01261.x

4. Stenvinkel P., Carrero J.J., von Walden F. et al. Muscle wasting in end-stage renal disease promulgates premature death: established, emerging and potential novel treatment strategies. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2016; 31(7):1070-1077. DOI: 10.1093/ndt/gfv122

5. Семенченко И.Ю., Шарафетдинов Х.Х., Плотникова О.А. и соавт. Маркеры иммунного воспаления у больных сахарным диабетом типа 2 с ожирением. *Вопросы питания*, 2013; 82(5):46-50

Semenchenko I.U., Sharafetdinov H.H., Plotnikova O.A. et al. Immune inflammatory markers in patients with diabetes mellitus type 2 and obesity. *Voprosy Pitania* 2013; 82(5):46-50

6. Chiu C.Y., Yang R.S., Sheu M.L. et al. Advanced glycation end-products induce skeletal muscle atrophy and dysfunction in diabetic mice via a RAGE-mediated, AMPK-down-regulated, Akt pathway. *J Pathol* 2016; 238: 470-482. DOI:10.1002/path.4674

7. Ramamurthy B., Hook P., Jones A.D. et al. Changes in myosin structure and function in response to glycation. *FASEB J* 2001; 15: 2415-2422. DOI: 10.1096/fj.01-0183com

8. Бикбов Б.Т., Томилиная Н.А. Состав больных и показатели качества лечения на заместительной терапии терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998-2013 гг. Отчет по данным регистра заместительной почечной терапии Российского Диализного Общества. Часть вторая. *Нефрология и диализ*, 2016; 18(2):98-164

Bikbov B.T., Tomilina N.A. The contingent and treatment quality indicators in patients on replacement therapy of end stage renal disease in the Russian Federation in 1998-2013 years Report of the Register of Renal Replacement Therapy of the Russian Dialysis Society Part II. *Nephrology and Dialysis* 2016; 18(2):98-164

9. Pupim L.B., Heimbürger O., Qureshi A.R. et al. Accelerated lean body mass loss in incident chronic dialysis patients with diabetes mellitus. *Kidney Int* 2005; 68:2368-2374. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00699.x

10. Neyra R., Chen K.Y., Sun M. et al. Increased resting energy expenditure in patients with end-stage renal disease. *JPEN* 2003; 27(1):36-42. DOI:10.1177/014860710302700136

11. Kalantar-Zadeh K., Derosé S.F., Nicholas S. et al. Burnt-out diabetes: impact of chronic kidney disease progression on the natural course of diabetes mellitus. *J Ren Nutr.* 2009;19:33-37. DOI: 10.1053/j.jrn.2008.11.012

12. Fouque D., Kalantar-Zadeh K., Kopple J. et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008; 73:391-398. DOI: 10.1038/sj.ki.5002585

13. Roshanravan B. Gait speed in patients with kidney failure treated with long-term dialysis. *Am J Kidney Dis* 2015; 66(2):190-192. DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.05.007

14. Chang Y-T., Wu H-L., Guo H-R. et al. Handgrip strength

is an independent predictor of renal outcomes in patients with chronic kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:3588-3595. DOI: 10.1093/ndt/gfr013

15. Яковенко А.А., Румянцев А.Ш. Распространенность белково-энергетической недостаточности у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом. *Нефрология и диализ*, 2019; 21(1): 66-71. DOI: 10.28996/2618-9801-2019-1-66-71

Jakovenko A.A., Rumyantsev A.Sh., The prevalence of protein-energy wasting in haemodialysis patients. *Nephrology and Dialysis* 2019; 21(1): 66-71. DOI: 10.28996/2618-9801-2019-1-66-71

16. Kalantar-Zadeh K., Ikizler T.A., Block G. et al. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:864-881. DOI: 10.1016/j.ajkd.2003.07.016

17. Tabibi H., As'habi A., Hesbmati B.N. et al. Prevalence of protein-energy wasting and its various types in Iranian hemodialysis patients: a new classification. *Ren Fail* 2012; 34(10):1200-1205. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2002.00658.x

18. Dierkes J., Dahl H., Lervaag Welland N. et al. High rates of central obesity and sarcopenia in CKD irrespective of renal replacement therapy – an observational cross-sectional study. *BMC Nephrology* 2018; 19:259. DOI: 10.1186/s12882-018-1055-6

19. Mori H., Kuroda A., Ishizu M. et al. Association of accumulated advanced glycation end-products with a high prevalence of sarcopenia and dynapenia in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig* 2019, 10(5):1332-1340. DOI: 10.1111/jdi.13014

20. Mitchell W.K., Williams J., Atherton P. et al. Sarcopenia, dynapenia, and the impact of advancing age on human skeletal muscle size and strength; a quantitative review. *Front. Physiol* 2012; V3, article 260. Doi: 10.3389/fphys.2012.00260

21. Stenvinkel P., Alvestrand A. Inflammation in end-stage renal disease: sources, consequences and therapy. *Semin Dial* 2002; 15:329-337. DOI: 10.1046/j.1525-139x.2002.00083.x

22. Kaizu Y., Ohkawa S., Odamaki M. et al. Association between inflammatory mediators and muscle mass in long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:295-302. DOI: 10.1016/s0272-6386(03)00654-1

23. Kalantar-Zadeh K., Block G., McAllister C.J. et al. Appetite and inflammation, nutrition, anemia and clinical outcome in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:299-307. DOI: 10.1093/ajcn/80.2.299

24. Nigvekar S.U., Weiser J.M., Kalim S. et al. Characterization and correction of olfactory deficits in kidney disease. *JASN* 2017; 28:3395-3403. DOI: 10.1681/ASN.2016121308

Дата получения статьи: 29.02.2020

Дата принятия к печати: 08.05.2020

Submitted: 29.02.2020

Accepted: 08.05.2020

DOI:

«Поздние» осложнения беременности как триггеры акушерского атипичного гемолитико-уремического синдрома

Ю.В. Коротчаева^{1,3}, Н.Л. Козловская^{2,3}, Е.М. Шифман⁴, К.А. Демьянова^{2,3}

¹ Кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Кафедра внутренних болезней с курсом функциональной диагностики и кардиологии им. В.С. Моисеева, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

³ Центр помощи беременным с патологией почек, ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ», 129327, Россия, Москва, ул. Ленская, д. 15

⁴ Кафедра анестезиологии и реаниматологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина 61/2, корп. 1

Late pregnancy complications as a triggers of obstetric atypical hemolytic uremic syndrome

Y.V. Korotchaeva^{1,3}, N.L. Kozlovskaya^{2,3}, E.M. Shifman⁴, K.A. Demyanova^{2,3}

¹ Department of internal, occupational diseases and rheumatology, Sechenov University, 8-2 Trubetskaya str., 119991, Moscow, Russia

² V.S.Moiseev Department of Internal Medicine with the course of functional diagnostics and cardiology, Peoples' Friendship University of Russia, 61 Miklukho-Maklay St., 117198, Moscow, Russia

³ A.K. Eramishancev City Clinical Hospital, nephrology center for pregnant women with kidney disease, 15 Lenskaya str., 129327, Moscow, Russia

⁴ Department of anesthesiology and intensive care, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, 61/2 Shchepkina str., bild. 1, 129110, Moscow, Russia

Ключевые слова: тромботическая микроангиопатия, беременность, акушерский атипичный гемолитико-уремический синдром, экулизумаб

Резюме

Введение: акушерский аГУС (АаГУС) рассматривается как классическая комплемент-опосредованная ТМА, триггером которой является беременность как таковая. Однако есть основания предполагать, что у женщин, не имеющих генетического дефекта в системе комплемента, для индукции острой ТМА необходимо наличие дополнительных комплемент-активирующих состояний (КАС), роль которых могут играть осложнения беременности.

Цели работы: оценить влияние осложнений беременности на развитие, течение и прогноз акушерского аГУС

Методы: с 2011 по 2019 гг. наблюдались 69 пациенток в возрасте от 16 до 44 лет, у которых аГУС развился во время беременности или непосредственно после родов.

Результаты и основные выводы: во всех случаях развитию аГУС предшествовали дополнительные КАС. Количество КАС достоверно не различалось между пациентками с патогенными мутациями генов комплемента и без них и не оказывало влияния на тяжесть течения аГУС. Наиболее распространенной комбинацией КАС были «преэклампсия – кесарево сечение – кровотечение».

Адрес для переписки: Коротчаева Юлия Вячеславовна

e-mail: lumis-j@bk.ru

Corresponding author: Dr. Yulya V.Korotchaeva

e-mail: lumis-j@bk.ru

40 из 69 пациенток (58%) была назначена комплемент-блокирующая терапия препаратом Экулизумаб, из которых почти половина (19 из 40, 47,5%) получили лишь индукционный курс. Из 40 пациенток, получавших Экулизумаб, полное восстановление функции почек наблюдалось у 26 (65%) женщин, у четырех (10%) сохраняются признаки ХБП 4-5 ст, пять (12,5%) остались диализ-зависимыми и 5 пациенток (12,5%) умерли. Среди женщин, получавших только плазмотерапию (29 пациенток), полное восстановление функции почек отмечено лишь у 10 (34,5%).

Анализ условий развития и особенностей течения АаГУС свидетельствует о неоднородности акушерского аГУС. Последний может развиваться как у генетически предрасположенных женщин, так и у пациенток без генетического дефекта системы комплемента. В последнем случае активность комплемента, по-видимому, возникает как результат взаимодействия нескольких КАС. Это объясняет эффективность краткосрочного курса Экулизумаба.

Abstract

Obstetric atypical hemolytic-uremic syndrome (aHUS) is considered as a classic complement-mediated TMA, the trigger of which is pregnancy itself. However, there is reason to believe that in women who do not have a genetic defect in the complement system, the induction of acute thrombotic microangiopathy (TMA) requires the presence of additional complement-activating states (CAS) that may complicate pregnancy.

The aim of our study was to assess the effect of pregnancy complications on the development, course, and prognosis of obstetric aHUS in a large group of patients

Methods: 69 patients aged 16 to 44 years with aHUS diagnosed were observed from 2011 to 2019, which developed during pregnancy or immediately after childbirth.

Results: in all cases, additional CAS preceded the development of aHUS. The amount of CAS did not significantly differ between patients with pathogenic mutations of complement genes and without them and did not affect the severity of the course of aHUS. The most common combination of CAS was preeclampsia – cesarean section – bleeding. 40 out of 69 patients (58%) received treatment with the complement-blocking drug Eculizumab. Almost a half of them (19 out of 40, 47.5%) received only 1 to 5 infusions. Among 40 patients treated with Eculizumab, complete recovery of renal function was observed in 26 (65%) women, four (10%) retained signs of CKD 4-5 stages, five (12.5%) reached terminal renal failure and 5 patients (12.5%) died. Among 29 women who received only plasma therapy, renal function restoration was noted only in 10 (34.5%).

An analysis of the development conditions and features of the aHUS course indicates a heterogeneity of the obstetric aHUS. The latter can develop both in genetically predisposed women and in patients without a genetic defect in the complement system. In the latter case, complement activity apparently arises as a result of the interaction of several CAS. This explains the effectiveness of the short-term course of Eculizumab.

Key words: *thrombotic microangiopathy, pregnancy, obstetric atypical hemolytic-uremic syndrome, eculizumab*

Введение

Атипичный гемолитический уремический синдром (аГУС) в акушерской практике представляет собой важную проблему, поскольку при естественном течении имеет крайне тяжелое (даже по сравнению с аГУС в целом), нередко фульминантное течение и неблагоприятный прогноз, отличаясь высокой летальностью. При этом в каждом конкретном случае постановка диагноза аГУС нередко вызывает затруднения, так как симптомокомплекс тромботической микроангиопатии (ТМА) характерен не только для аГУС, но и для классических акушерских осложнений – преэклампсии (ПЭ) и HELLP-синдрома, а также для тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП) и катастрофического антифосфолипидного синдрома (КАФС), которые также могут осложнить течение беременности.

Беременность является одной из наиболее частых причин аГУС, в спектре которых на ее долю приходится не менее 7% [1, 2]. Традиционно акушер-

ский аГУС (АаГУС), развивающийся либо в конце периода гестации, либо, чаще, в послеродовом периоде относили к вторичным ТМА, понимая под этим термином аГУС, которому предшествует воздействие какого-либо установленного триггера. В качестве последнего, наряду с беременностью, сегодня чаще всего упоминают инфекции, злокачественные новообразования, некоторые лекарства и т.п. Очевидную связь аГУС и беременности объясняют тем, что последняя сопровождается активацией комплемента, что может вызвать развитие острой комплемент-опосредованной ТМА у пациенток, имеющих генетический дефект в системе комплемента. Однако этот факт не всегда помогает ответить на вопрос о том, почему АаГУС чаще всего развивается именно после родов и протекает в этом случае особенно тяжело. Принимая во внимание накопленный к настоящему времени собственный опыт, свидетельствующий о том, что нередко острому эпизоду ТМА предшествуют различные осложнения беременности (преэклампсия, кровотечение, преждевременная от-

слойка нормально расположенной плаценты, антенатальная гибель плода), инфекции, оперативные вмешательства и др., мы предположили, что не сама по себе беременность, а ее осложнения приводят к развитию аГУС [3, 4]. Данное исследование предпринято для проверки этой гипотезы на самой большой на сегодняшний день (в том числе в сравнении с зарубежными исследованиями) группе пациентов.

Целью нашего исследования было оценить влияние осложнений беременности на развитие, течение и прогноз акушерского аГУС.

Пациенты и методы

В исследование были включены 69 пациенток с аГУС, развившимся во время беременности или в послеродовом периоде (в сроки от нескольких часов до 8 дней после родоразрешения). До настоящей беременности все пациентки были здоровыми, ни одна из них не имела эпизодов ТМА в анамнезе.

Все пациентки в период с 2011 по 2019 год получали лечение в перинатальных центрах Российской Федерации с последующим переводом в случае необходимости в клинику нефрологии, внутренних и профессиональных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Диагноз аГУС был установлен на основании сочетания микроангиопатической гемолитической анемии, тромбоцитопении и острого повреждения почек при исключении других форм ТМА, которые могут развиваться во время беременности и после родов: ПЭ, HELLP-синдрома, КАФС, системной красной волчанки (СКВ), тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП)

ПЭ и HELLP-синдром исключались при развитии острой ТМА спустя 48-72 часа после родов, в отсутствие положительной динамики или при наличии отрицательной динамики (в течение не менее 72 часов) после родоразрешения у пациенток с предполагаемым диагнозом ПЭ и/или HELLP-синдрома. Кроме того, отсутствие положительной динамики после прерывания беременности у пациенток с уже установленным диагнозом ПЭ или HELLP-синдрома давали основание трансформировать эти диагнозы в аГУС. КАФС и СКВ исключались на основании отсутствия всех типов антифосфолипидных антител (АФА), определяемых в реальной клинической практике (антитела к кардиолипину и бета2-гликопротеину1, волчаночный антикоагулянт), и иммунологических маркеров СКВ (антиядерный фактор, антитела к ДНК). Критерием исключения ТТП был уровень ADAMTS 13 $>10\%$

Помимо собственно беременности выделена группа дополнительных КАС, в качестве которых рассматривали следующие осложнения беременности, родов и раннего послеродового периода: ПЭ, кровотечение (в результате преждевременной отслойки плаценты, операции кесарева сечения), руч-

ное отделение плаценты, оперативные вмешательства (кесарево сечение, релапаротомия, ампутация матки), сепсис, пищевую токсикоинфекцию, диарею.

Шестнадцати пациенткам в разные сроки после постановки диагноза аГУС выполнено генетическое исследование. Генетический анализ проводился методами секвенирования следующего поколения с использованием наборов для обогащения экзона GenotekClinicalExome (IlluminaInc., США) и секвенирования ДНК производства Illumina (IlluminaInc., США). Биоинформатическая обработка данных произведена в соответствии с регуляциями ACMG (США). Референсная последовательность Humangenome 19 (hg19) build 37.

Статистический анализ включал методы описательной статистики: расчет относительных частот с 95% доверительным интервалом ($95\%ДИ$), средние значения, их ошибки и $95\%ДИ$, стандартные отклонения измеряемых показателей, а также медианы и квартили для показателей, выборочное распределение вероятности которых существенно отклонялось от нормального, либо указанные параметры были более информативными для характеристики исследуемых величин. Для проверки статистической значимости различия частоты между группами использовался критерий χ^2 . Уровень значимости при проверке гипотезы о равенстве частот или средних значений был принят равным $0,05$.

Результаты

Средний возраст пациенток на момент манифестации аГУС составил $29,4 \pm 6,5$ лет (от 16 до 44 лет). Только у трети пациенток (22 из 69, 32%) данная беременность была первая, $2/3$ женщин (47 из 69, 68%) были повторнородящими (причем все предыдущие беременности у них протекали без изменений и закончились самостоятельными срочными родами) (табл. 1).

У 7 из 69 пациенток (10%) аГУС манифестировал непосредственно во время беременности, во II или III триместрах (сроки гестации от 18 до 30 недель). У подавляющего большинства (62 из 69 пациенток, 90%) заболевание развилось в послеродовом периоде в сроки от нескольких часов до 8 суток после родоразрешения.

Во всех случаях развитию аГУС предшествовали дополнительные КАС: одно (только у 5 из 69 пациенток, 7%) или в различных комбинациях (рисунок 1).

Как правило, наблюдалось сочетание 3х и более КАС (у 51 из 67 пациенток, 74%), наиболее частой комбинацией были «преэклампсия – кесарево сечение – кровотечение». Среди 16 генетически обследованных женщин количество КАС достоверно не различалось между пациентками, имеющими патогенные мутации генов комплемента и мутации с неясным клиническим значением (табл. 1)

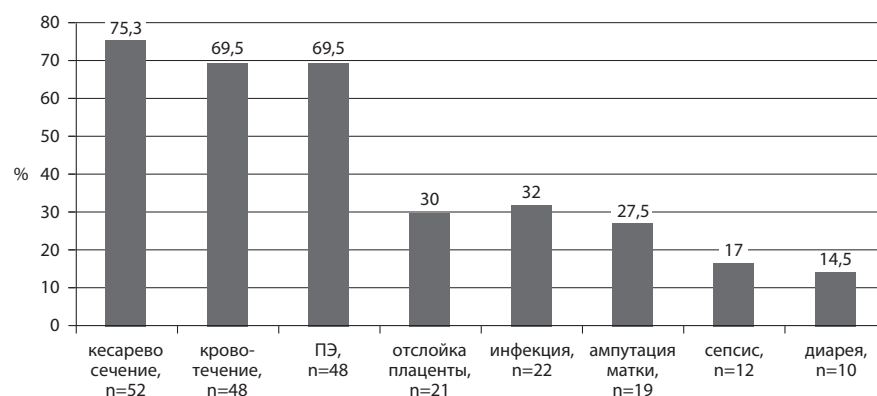


Рис. 1. Частота осложнений беременности у пациенток с акушерским аГУС

Fig. 1. The frequency of pregnancy complications in patients with obstetric aHUS

Таблица 1 | Table 1

Акушерская характеристика пациенток с аГУС в зависимости от наличия/отсутствия патогенных мутаций
Obstetric characteristics of patients with aHUS depending on the presence/absence of pathogenic mutations

	Все пациентки (n=69)	Пациентки с генетическим исследованием системы комплемента (n=16)		Без генетического исследования (n=53)
		Патогенные мутации (n=6)	Мутации с неясным клиническим значением и вероятно-патогенные мутации (n=10)	
ТМА в анамнезе	0	0	0	0
1-я беременность	22	2	2	18 (40)
Повторная беременность	47	4	8	35 (66)
1 роды в анамнезе		3	5	13 (24,5)
2 и > родов в анамнезе		1	3	22 (41,5)
Аборты		-	1	3
ПЭ		-	1	4
Дополнительные КАС				
1	5 (7)	1 (16,5)	2 (20)	2(3,8)
2	13 (19)	-	2 (20)	11 (20,7)
≥3	51 (74)	5 (83,5)	6 (60)	40 (75,5)

Таблица 2 | Table 2

Клинико-лабораторная характеристика пациенток с акушерским аГУС
Clinical and laboratory characteristics of patients with obstetric aHUS

Показатель	норма	M±m	Me (Q ₁ ; Q ₃)	Min	Max
Систолическое АД, мм рт.ст.	До 130	155,6±34,0	160 (145; 180)	80,0	230,0
Диастолическое АД, мм рт.ст.	До 80	93,7±18,8	100 (90; 100)	35,0	130,0
Гемоглобин, г/л	120-150	62,3±15,0	62,0 (54,0; 71,0)	32,0	122,0
Тромбоциты, тыс в мкл	150-350	50,0±32,8	45,0(22,0; 76,0)	5,0	140,0
Гаптоглобин, г/л (n=17)	0,59-2,37	0,25±0,2	0,13(0,1; 0,4)	0,06	1,0
Шизоциты (n=37)	<0,5	2,1±2	1,00 (1; 2,00)	0,100	11,0
Креатинин, мкмоль/л	53 -97	509,0±349,8	448,0 (311,0; 609,0)	124,0	2608,0
ЛДГ, ЕД/л	240-480	2683,7±2143,1	2038,0 (1201,5; 3325,0)	579	12484,0
АСТ, ЕД/л	0-40	481,5±843,2	190,0 (60,0; 384,0)	10,0	4595,0
АЛТ, ЕД/л	0-40	383,0±672,0	146,0 (48,0; 345,0)	7,0	4613,0
Билирубин, мкмоль/л	5,0-21,0	58,2±70,4	23,0 (14,0; 75,0)	3,0	347,0
Глюкоза, ммоль/л	3,9-5,9	6,9±2,4	6,1 (5,6; 8,0)	2,4	17,0
ADMTS 13, % (n=41)	80-120	60,0±24,0	54,0 (40,0; 75,0)	23,00	116,00

Таблица 3 | Table 3

Характеристика пациенток в зависимости от числа КАС
Patient characteristics depending on the number of CAC

Показатели	1		2		3 и более		p
	N	Me (Q ₁ ; Q ₃)	N	Me (Q ₁ ; Q ₃)	N	Me (Q ₁ ; Q ₃)	
Нв, г/л	4	63,5 (54,5; 74,5)	13	70,0 (65,0; 71,0)	52	59,5 (51,0; 69,0)	0,108
Тромбоциты, тыс в мкл	4	48,0 (24,5; 80,5)	13	57,0 (24,0; 99,0)	52	44,5 (22,0; 60,0)	0,515
Креатинин, мкмоль/л	4	278,5 (237,0; 668,5)	13	448,0 (242,0; 498,0)	52	450,0 (331,5; 626,0)	0,415
ЛДГ, ЕД/л	4	1690,0 (637,5; 4091,0)	13	1800,0 (1000,0; 2612,0)	52	2081,5 (1281,5; 3507,0)	0,654
АСТ, ЕД/л	4	286,5 (81,5; 1820,0)	13	94,0 (21,0; 219,0)	52	213,5 (68,5; 410,0)	0,133
АЛТ, ЕД/л	4	173,0 (134,5; 759,5)	13	114,0 (39,0; 168,0)	52	153,5 (47,5; 391,0)	0,292
Билирубин, ммоль/л	4	80,5 (19,5; 160,0)	13	22,0 (13,0; 51,0)	52	23,0 (14,0; 75,0)	0,528
Материнская смертность	1 из 4		5 из 13		10 из 52		0,381

Оперативное родоразрешение было выполнено 52 женщинам, причем только у 7 из них (13,5%) – в плановом порядке в связи с акушерскими показаниями (слабость родовых сил, тазовое предлежание плода, многоплодная беременность). У остальных 45 (86,5%) Кесарево сечение проводилось по экстренным показаниям (отслойка плаценты, антенатальная гибель плода, кровотечение).

Все пациентки имели полный симптомокомплекс ТМА: микроангиопатическая гемолитическая анемия (снижение уровня гемоглобина (62,3±15,0 г/л) в отсутствие признаков продолжающегося кровотечения, выраженное повышение уровня ЛДГ (2683,7±2143,1 ЕД/л), шизоцитоз в мазке периферической крови (у всех 37 пациенток, кому определяли данный показатель), снижение гаптоглобина (у 17 пациенток, у которых последний был исследован), тромбоцитопения (50,0±32,8 тыс. в мкл.), органное поражение.

Все женщины имели поражение почек, представленное ОПП: олигурией или анурией и быстро нарастающим повышением уровня креатинина сыворотки (СКр) (509,0±349,8 мкмоль/л), потребовавшим начала лечения диализом у 61 из 69 пациенток (88,4%) в сроки от 1 до 5 суток от дебюта болезни.

У 55 из 69 пациенток (79,7%) отмечалась артериальная гипертензия (АГ), в том числе у 89% пациенток (49 из 55) – тяжелая. Клинико-лабораторная характеристика пациенток с акушерским аГУС представлена в таблице 2.

У подавляющего большинства пациенток (91,3%, 63 из 69) ТМА носила системный характер с признаками поражения не только почек, но и печени, легких, сердца, ЦНС. При этом 43 из 69 пациенток (62,3%) имели признаки полиорганной недостаточности (ПОН) с поражением 3 и более органов и систем одновременно. Как правило, превалировало сочетание «почки – печень – легкие – ЦНС» (почти 70%). Среднее число пораженных органов составило 3,7.

Мы проанализировали тяжесть течения АаГУС (выраженность МАГА, тромбоцитопении, ОПП, цитолиза, количества пораженных жизненно важных органов) в зависимости от количества дополнительных триггеров аГУС и влияния наиболее часто выявляемых КАС (Кесарево сечение, ПЭ, кровотечение).

По результатам исследования не было выявлено достоверных различий в клинико-лабораторных проявлениях у пациенток с одним, двумя или несколькими (3 и более) КАС (табл. 3).

Не было получено значимых различий в течении и исходе аГУС у пациенток с предшествующими заболеваниями кесаревым сечением, кровотечением или ПЭ, по сравнению с пациентками, не имеющими данных осложнений (табл. 4, 5, 6). Однако у пациенток, перенесших кровотечение (объем которого составил в среднем 1,5 л), отмечался более низкий уровень Нв (табл. 5).

Таблица 4 | Table 4

Характеристика пациенток в зависимости от наличия/отсутствия КС
Patient characteristics depending on the presence/absence of CS

Показатели	Да		Нет		p
	N	Me (Q ₁ ; Q ₃)	N	Me (Q ₁ ; Q ₃)	
Нв, г/л	52	60,0 (52,5; 70,0)	17	69,0 (55,0; 71,0)	0,323
Тромбоциты, тыс в мкл	52	46,0 (23,5; 60,0)	17	41,0 (14,0; 89,0)	0,961
Креатинин, мкмоль/л	52	446,5,0 (321,0; 610,5)	17	448,0 (242,0; 572,0)	0,554
ЛДГ, ЕД/л	52	2487,5 (1303,0; 3912,0)	17	1682,0 (950,0; 2612,0)	0,065
АСТ, ЕД/л	52	187,5 (55,5; 363,0)	17	285,0 (66,0; 507,0)	0,347
АЛТ, ЕД/л	52	144,0 (43,5; 351,5)	17	147,0 (99,0; 217,0)	0,770
Билирубин, ммоль/л	51	23,0 (13,0; 69,0)	17	31,0 (19,0; 141,0)	0,240
Материнская смертность	10 из 52		6 из 17		0,294

Таблица 5 | Table 5

Характеристика пациенток в зависимости от наличия/отсутствия кровотечения

Patient characteristics depending on the presence/absence of bleeding

Показатели	Да		Нет		P
	N	Me (Q ₁ ; Q ₃)	N	Me (Q ₁ ; Q ₃)	
Нв, г/л	48	58,5 (49,5; 66,0)	21	71,0 (65,0; 78,0)	0,0005
Тромбоциты, тыс в мкл	48	46,0 (22,5; 70,5)	21	39,0 (22,0; 79,0)	0,969
Креатинин, мкмоль/л	48	435,5 (316,0; 611,5)	21	451,0 (279,0; 577,0)	0,653
ЛДГ, ЕД/л	48	2081,5 (1362,0; 3507,0)	21	1682,0 (950,0; 2612,0)	0,241
АСТ, ЕД/л	48	222,0 (83,5; 471,5)	21	94,0 (41,0; 277,0)	0,078
АЛТ, ЕД/л	48	153,0 (49,0; 391,0)	21	115,0 (39,0; 232,0)	0,389
Билирубин, ммоль/л	48	23,0 (15,0; 75,0)	21	31,0 (13,0; 75,0)	0,915
Материнская смертность	10 из 48		6 из 21		0,569

Таблица 6 | Table 6

Характеристика пациенток в зависимости от наличия/отсутствия ПЭ

Characteristics of patients depending on the presence/absence of PE

Показатели	Да		Нет		P
	N	Me (Q ₁ ; Q ₃)	N	Me (Q ₁ ; Q ₃)	
Нв, г/л	48	60,0 (50,0; 69,0)	21	67,0 (58,5; 72,5)	0,184
Тромбоциты, тыс в мкл	48	40,0 (22,0; 61,0)	21	49,5 (27,5; 80,0)	0,094
Креатинин, мкмоль/л	48	420,0 (301,0; 577,0)	21	547,0 (346,5; 776,5)	0,091
ЛДГ, ЕД/л	48	2500,0 (1312,0; 4299,0)	21	1573,0 (1092,0; 2250,0)	0,126
АСТ, ЕД/л	48	171,0 (66,0; 436,0)	21	220,0 (52,0; 317,5)	0,298
АЛТ, ЕД/л	48	146,0 (50,0; 424,0)	21	143,0 (36,5; 247,5)	0,943
Билирубин, ммоль/л	48	24,0 (14,5; 72,5)	21	22,0 (12,5; 108,0)	0,751
Материнская смертность	11 из 48 (22,9%)		5 из 21 (23,8%)		0,772

Генетический профиль пациенток с акушерским аГУС

Генетическое исследование генов системы комплемента и гена ADAMTS 13 было проведено 16 пациенткам (рисунок 2). Мутации, ассоциированные с развитием аГУС, были обнаружены у 6 из них. Еще у 5 пациенток были обнаружены мутации в гене C3, описанные в литературе как полиморфизмы высокого риска (C3 с.941C>T и/или C3 с.304C>G) или вероятно патогенные [5]. Абсолютно у всех генетически обследованных пациенток были идентифицированы мутации с неясным клиническим значением, при этом наблюдалось совпадение одних и тех же вариантов: мутаций генов фактора H (CFHс.2016A>G, CFH с.2808G>T; CFHс.1419G>A; CFHс.184 G>A; CFHс.1204 C>T); тромбомодулина THBD (с.1418C>T).

Кроме того, у 10 из 16 женщин были выявлены повторяющиеся мутации с неясным клиническим значением в гене ADAMTS 13 (с.1342C>G, с.2699C>T, с.1852C>G, с.19G>A).

Лечение

В дебюте заболевания практически всем пациенткам (68 из 69, 98,5%) проводилось лечение

свежезамороженной плазмой в режиме трансфузий (30 из 69 пациенток) и/или плазмообмена (38 из 69 пациенток).

После установления диагноза аГУС 40 из 69 пациенток (58%) получали лечение комплемент-блокирующим препаратом Экулизумаб различной продолжительности. Трем пациенткам препарат был введен лишь однократно, 15 пациенток получили только индукционный курс со средним количеством инфузий, равным 4. Длительное лечение Экулизумабом (в среднем 14,7±11,5 мес), проводилось 21 пациентке. Максимальный срок лечения к настоящему времени составил 4,5 года.

Исходы

Мы проанализировали общий и почечный исход в зависимости от проводимой терапии. Оказалось, что гематологические показатели нормализовались у всех выживших женщин независимо от метода лечения.

Среди женщин, получавших только плазмотерапию в разных объемах (29 пациенток), полное восстановление функции почек отмечено лишь у 10 (34,5%) из них, у 3 (10%) развилась ХБП 4-5 стадий, 5 пациенток (17,5%) остались диализ-зависимыми, умерло 11 (38%) пациенток.

	Мутации, нарушающие функцию (патогенные)	Варианты генов системы комплемента	
		Вероятно патогенные	С неясным клиническим значением
1	CFH c.1548T>A гет		CFH c.2016A>G гомо, CFH c.2808G>T гомо, THBD c.1418C>T гет, CFHR5 c.1067G>A гет
2			CFH c.2016A>G гомо, CFH c.2808G>T гомо, ADAMTS13 c.2699C>T гет
3		C3 c.941C>T гет, C3 c.304C>G гет	CFH c.1419G>A гет
4		C3 c.941C>T гет, C3 c.304C>G гет	CFH c.2016A>G гомо, ADAMTS13 c.1342C>G гет
5	CFI c.719C>G гет		CFH c.1419G>A гет, CFH c.2016A>G гомо, CFH c.2808G>T гомо, CFH c.184G>A гет, ADAMTS13 c.1342C>G гет, THBD c.1418C>T гет
6			ADAMTS13 c.19C>T гет, ADAMTS13 c.1342C>G гомо, ADAMTS13 c.1852C>G гет
7	THBD c.683C>T гет		CFH c.1419G>A гет, ADAMTS13 c.1342C>G гет
8		C3 c.941C>T гет, C3 c.304C>G гет	CFH c.1419G>A гет, CFH c.2016A>G гет, ADAMTS13 c.19C>T гет
9		C3 c.941C>T гет, C3 c.304C>G гет	CFH c.184G>A гет, CFH c.1419G>A гет, ADAMTS13 c.1342C>G гет, THBD c.1418C>T гет
10	CFH		CFH c.1204C>T, THBD c.1418C>T гет
11			CFH c.184G>A гет, CFH c.1204C>T, CFH c.1419G>A гет, CFHR5 c485_486dupAA
12	CFI c.1217G>A	C3 c.941C>T гет	ADAMTS13 c.2699C>T, ADAMTS13 c.1342C>G гет, ADAMTS13 c.19C>T гет, ADAMTS13 c.1852C>G гет
13	C3g6718128G>A		CFH c.1204C>T, CFH c.2808G>T гет, THBD c.1418C>T гет, ADAMTS13 c.2699C>T гет
14			CFH c.184G>A гет, CFH c.1419G>A гет, THBD c.1418C>T гет
15		C3 c.941C>T гет	CFH c.1419G>A гет
16			CFH c.184G>A гет, CFH c.1204C>T, ADAMTS13 c.1342C>G гет

Рис. 2. Генетический профиль пациенток с аГУС

Примечание: гет – гетерозиготные, гомо – гомозиготные замены генов

Fig. 2. Genetic profile of aHUS patients

Из 40 пациенток, получавших патогенетическую комплемент-блокирующую терапию Экулизумабом, полное восстановление функции почек наблюдалось у 26 (65%) женщин, у четырех (10%), несмотря на исчезновение потребности в диализе, сохраняются признаки ХБП 4-5 ст, пять пациенток (12,5%) остались диализ-зависимыми и 5 пациенток (12,5%) умерли. При этом чем раньше от манифестации заболевания назначался Экулизумаб, тем лучше был почечный исход и процент выживших женщин: так, при старте терапии в первую неделю заболевания функция почек восстановилась у 90,5% и 12,5% у пациенток с поздним началом терапии Экулизумабом (на 29-120 день от дебюта заболевания) (табл. 7).

Среди 40 пациенток, получавших терапию Экулизумабом, генетический профиль системы комплемента были исследован у 12 женщин. У двух

пациенток с выявленными патогенными мутациями в гене CFH терапия была продолжена. У 6 пациенток, имевших мутации с неясным клиническим значением, препарат был отменен. Экулизумаб был отменен также двум пациенткам с идентифицированными патогенными мутациями. У одной из них с мутацией в гене THBD c.683C>T гет. терапия была прекращена через 1,5 года стойкой ремиссии заболевания. Интересно, что второй женщине исследование было проведено уже после отмены Экулизумаба в связи с достигнутой ремиссией, причем в данном случае, в связи со стойкостью последней, несмотря на обнаружение патогенной мутации в гене CFI c.719C>G гет, было принято решение не возобновлять терапию.

В целом Экулизумаб был отменен у 22 из 40 пациенток (55%). Максимальный срок наблюдения

Таблица 7 | Table 7

Почечный исход и летальность в разные сроки от начала комплемент-блокирующей терапии и без нее
Renal outcomes and mortality in different periods from the beginning of complement-blocking therapy and without it

Экулизумаб	Всего (n=69)	Полное восстановление функции почек	ХБП 4-5 стадии	Программный ГД	Материнская смертность
<1 недели	21	19 (90,5)	0	0	2 (9,5)
1-2 неделя	11	7 (64)	1 (9)	2 (18)	1* (9)
>3 недель	8	1 (12,5)	2(25)	3(37,5)	2* (25)
Не назначался	29	10 (34,5)	3 (10)	5 (17,5)	11* (38)

* до момента смерти сохранялась потребность в проведении диализа

после прекращения комплемент-блокирующей терапии составил к настоящему времени 4,5 года. Отмена Экулизумаба не привела к рецидиву ТМА ни у одной пациентки.

Обсуждение

Целью нашего исследования стал анализ роли КАС в развитии АаГУС. Ранее их наличие практически не привлекало внимания, поскольку полагали, что беременности *per se* достаточно для развития аГУС у женщин с генетическим дефектом системы комплемента [7]. При этом без ответа оставался вопрос о том, почему АаГУС в большинстве случаев развивается при повторных беременностях [7-9], тогда как предыдущие беременности протекали без осложнений и завершались рождением здоровых детей. Сходные результаты получены и в нашем исследовании: 2/3 пациенток (68%) уже имели в анамнезе одну или даже несколько (максимально 4) неосложненных беременностей, завершившихся благополучно. Вторым моментом, обращавшим на себя внимание при АаГУС, была частота идентификации мутаций в генах комплемента, составлявшая не более 40%. Среди пациенток с послеродовым аГУС преобладали женщины, у которых генетический дефект отсутствовал, и число их приближалось к 60% [7, 10, 11]. Аналогичные результаты были получены в нашем исследовании. Несмотря на то, что генетический профиль системы комплемента был определен лишь у четверти пациенток (16 из 69), патогенные мутации, ассоциированные с развитием АаГУС, выявлены только у 6 (37,5%) женщин, еще у 4 (25%) обнаружены вероятно патогенные мутации. Следует отметить, что у всех 16 были найдены мутации с неясным клиническим значением, роль которых пока до конца не изучена. Тем не менее, высказываются предположения, что мутации с неясным клиническим значением (возможно, в определенных комбинациях) тоже способны оказывать синергичное активирующее влияние на систему комплемента [3, 5, 12], аналогично доказанному ранее сочетанному воздействию полиморфизмов генов гемостаза низкого тромбогенного риска на активацию свертывающей системы крови у пациентов с нефропатиями [13].

Принимая во внимание тот факт, что генетический дефект системы комплемента выявляется не более чем у половины пациенток с АаГУС, мы предположили, что эта форма акушерской ТМА у женщин без патогенных мутаций может развиваться при воздействии каких-то дополнительных, но не менее важных, факторов, к которым, по-видимому, могут быть отнесены поздние осложнения беременности, родов и послеродового периода, могущие представлять собой комплемент-активирующие состояния [3, 4, 15]. Сочетание этих дополнительных КАС с одним или особенно несколькими ва-

риантами генов с неясным клиническим значением, вероятно, может вызвать избыточную активацию комплемента, реализующуюся развитием АаГУС. С этим предположением согласуются результаты работы Huerta A. et al, в которой у 10 из 16 женщин с АаГУС развившимся после родов, не было обнаружено патогенных мутаций генов комплемента, причем у троих из них диагностирована преэклампсия, у двоих развилось кровотечение, семеро были родоразрешены оперативным путем [11]. Анализ нашей группы пациенток с АаГУС показал, что все они без исключения (независимо от наличия или отсутствия патогенных мутаций) имели дополнительные КАС – минимум одно, но в большинстве случаев (74%) более трех, а максимальное число КАС, наблюдаемое у 2 пациенток, равнялось восьми. Наиболее частыми КАС были кесарево сечение, кровотечение и ПЭ. Все КАС возникали, как правило, в короткий промежуток времени (не более 24-48 ч) непосредственно перед родами или как осложнение последних и послеродового периода, следуя практически одно за другим (как пример: ПЭ – отслойка плаценты – кровотечение – оперативное родоразрешение), по сути создавая суммационный эффект в отношении активации системы комплемента и вызывая «комплементарный шторм» – термин, предложенный нами ранее для обозначения внезапной резкой неконтролируемой активации комплемента даже у пациенток, не имеющих мутаций в генах системы комплемента [3,15]. Лишь у двух наших пациенток было идентифицировано по одному КАС – в одном случае диарея, в другом – ручное отделение плаценты. Таким образом, во всей когорте из 69 пациенток с АаГУС не было ни одной женщины, у которой беременность, роды и послеродовой период протекали бы без каких-либо осложнений, рассматриваемых как дополнительные триггеры аГУС. Представляется, что эти данные подтверждают высказанное нами по результатам исследования меньшей группы пациенток с АаГУС [4, 14, 15] предположение о решающем воздействии дополнительных КАС на развитие комплемент-опосредованной ТМА в акушерской практике.

Важную роль КАС в патогенезе акушерского аГУС подтверждают и европейские исследователи [8, 11]. Однако они рассматривают в качестве КАС только наиболее часто встречающиеся акушерские осложнения – оперативное родоразрешение и кровотечение. Примечательно, что роль ПЭ, также упоминаемой во многих работах как осложнение, предшествующее АаГУС, по-видимому, оказалась недооцененной. Между тем мы полагаем, что исключать ПЭ из списка КАС вряд ли оправдано, поскольку она представляет собой специфический акушерский вариант ТМА и, среди прочих особенностей, характеризуется активацией комплемента.

Мы решили более подробно проанализировать воздействие наиболее частых КАС – каждого кон-

кретно и их общего количества — не только на развитие заболевания, но и на характер его течения.

Лидирующее место среди КАС как в нашем, так и в зарубежных исследованиях, заняли оперативные роды. Так, в работе Huerta A. et al высокий процент кесарева сечения в подгруппе пациенток с после родовым АаГУС (81%) был расценен как важный фактор развития острой ТМА [11]. По мнению авторов, кесарево сечение по сравнению с вагинальными родами связано с более выраженным повреждением эндотелия, большей кровопотерей и повышенным риском инфекций. Интересно, что все повторно беременные пациентки этой группы, родоразрешенные оперативно, ранее рожали самостоятельно. Основываясь на этих сведениях, авторы предположили, что оперативные роды являются сильным триггером ТМА. Роль оперативных вмешательств в развитии аГУС подтверждается не только на акушерской когорте, но и у женщин после гинекологических операций. В частности, описано развитие аГУС после выскабливания полости матки по поводу дисфункциональных маточных кровотечений [16].

Наше исследование на группе пациенток, более чем в 3 раза превышающей по численности испанскую когорту (69 против 22 пациенток соответственно), выявившее наиболее высокую среди всех КАС и сопоставимую с работой Huerta A. et al частоту встречаемости именно кесарева сечения (75,3%) [11], подтверждает роль оперативных родов как триггера АаГУС и дает основание более взвешенно и осторожно формулировать показания к оперативному родоразрешению, особенно у пациенток, имеющих в анамнезе эпизоды акушерской ТМА.

Второе по частоте встречаемости место среди КАС у пациенток с АаГУС, по нашим данным, как и в исследовании Huerta A. et al, заняли кровотечения (69,5%) — либо вследствие отслойки нормально расположенной плаценты, либо, нередко, осложняющие оперативные роды и приводящие к острой гипоксии, способствующей мощной активации комплемента [11]. Нужно отметить, что определение генеза ОПП при массивной кровопотере, как правило, сопряжено с большими трудностями. Последняя часто осложняется развитием ДВС-синдрома с ишемическим повреждением почек в рамках острого канальцевого некроза (ОКН). Однако в случае микротромбообразования преимущественно в мелких сосудах интерстиция, приводящего к его ишемии, ОКН может развиваться и при аГУС. С нашей точки зрения, появление симптомокомплекса ТМА после акушерского кровотечения может быть следствием обоих синдромов. При этом следует помнить, что микроангиопатический гемолиз более характерен для аГУС, чем для ДВС, при котором он развивается примерно в 15% случаев.

Главной отличительной особенностью наших результатов по сравнению с результатами зарубеж-

ных исследований был крайне высокий процент ПЭ, сравнимой по частоте встречаемости с кровотечением (69,5%), тогда как ПЭ, как правило, упоминают лишь как одно из показаний к кесареву сечению. Имеются единичные описания аГУС, развившегося после перенесенной ПЭ [17], и лишь в одном исследовании сообщается о ПЭ, предшествовавшей аГУС, у 3 из 7 пациенток (43%) [8]. Оба микроангиопатических синдрома, как правило, у большинства пациенток манифестировали тяжелой артериальной гипертонией, нарастающей протеинурией, нередко с повышением креатинина сыворотки. В ряде случаев признаки МАГА, тромбоцитопения, небольшое повышение уровня трансаминаз отмечались не только при HELLP-синдроме, но и в дебюте ПЭ, хотя эти симптомы считаются не характерными для неё. Тем не менее, в наших предыдущих исследованиях у женщин с ранней ПЭ были продемонстрированы микроангиопатический гемолиз и тромбоцитопения [18, 19]. И хотя в подавляющем большинстве случаев первоначально не оставалось сомнений в правомерности диагноза ПЭ, неосложненной или осложненной HELLP-синдромом, все же сходство клинических проявлений с аГУС затрудняет их разграничение. На это обратили внимание и авторы уже упомянутой работы Huerta A. et al. Из 22 пациенток с аГУС, включенных в их исследование, у 17 (77,3%) симптомы заболевания в дебюте соответствовали критериями ПЭ, с равной частотой как у женщин с обнаруженным впоследствии генетическим дефектом комплемента, так и без него [11]. Именно поэтому, как мы полагаем, в некоторых случаях ПЭ, маскируя аГУС, становится в акушерской практике причиной его отсроченной диагностики. Однако отсутствие ожидаемой положительной динамики в течение 3х суток после родоразрешения и, напротив, прогрессирующее ухудшение состояния с формированием развернутой клинико-лабораторной картины ТМА с признаками полиорганной недостаточности дают основание обсуждать возможность трансформации преэклампсии и HELLP-синдрома в аГУС в результате избыточной активации комплемента у пациенток с генетически обусловленной дисрегуляцией альтернативного пути комплемента [4, 15, 20, 21].

Примечательно, что, серьезно влияя на развитие заболевания, ни одно из наиболее часто встречающихся в нашем исследовании КАС (оперативное родоразрешение, кровотечение и ПЭ), не оказало существенного влияния на течение самого АаГУС и его исход, подобно доказанному ранее отсутствию взаимосвязи между наличием патогенных мутаций в генах системы комплемента и тяжестью течения и исходом аГУС [11]. Нами также не было выявлено наличие зависимости между количеством КАС, предшествующих манифестации заболевания, и дальнейшим течением и исходом АаГУС (табл. 3).

Таким образом, неконтролируемая активация альтернативного пути комплемента, являющаяся ос-

новным патогенетическим механизмом повреждения эндотелия при аГУС, при беременности может быть вызвана содружественным воздействием самого процесса гестации и сочетания его различных осложнений, играющих роль КАС, независимо от наличия или отсутствия у женщины генетической предрасположенности. При этом заманчиво было бы предполагать, что для развития аГУС у женщин с патогенными мутациями требуется малое количество КАС, а в отсутствие генетического дефекта – либо много КАС, либо тяжелые КАС, вроде ПЭ и кесарева сечения, либо то и другое вместе. И хотя это предположение основано на имеющихся в литературе данных о том, что порог развития ТМА тем выше, чем слабее триггер и наоборот [22], оно, безусловно, нуждается в доказательствах, которые могут быть получены только в крупных многоцентровых исследованиях с обязательным использованием генетических методов.

Тем не менее, результаты нашей работы позволяют нам выдвинуть еще одно предположение – гипотезу о неоднородности акушерского аГУС. Мы полагаем, что в акушерской практике острую комплемент-опосредованную ТМА вследствие генетической предрасположенности, наличие которой определяется идентификацией патогенных вариантов генов системы комплемента, следует называть первичным (классическим) атипичным гемолитико-уремическим синдромом. В тех же случаях, когда патогенные или вероятно патогенные мутации в генах комплемента отсутствуют, а обнаружены лишь варианты генов с неясным клиническим значением (особенно несколько), их сочетание с множественными КАС, следующими друг за другом в коротком интервале времени, вызывая комплементарный шторм, дает основание характеризовать эту ситуацию как вторичный аГУС. Это предположение частично противоречит мнению, высказанному ранее группой исследователей под руководством F.Fakhouri, считающих АаГУС первичной формой ТМА с известным триггером – беременностью – на том основании, что частота выявления патогенных мутаций в системе комплемента в данном случае сопоставима с таковой в общей популяции больных аГУС и составляет 56% [6], тогда как при вторичном аГУС (к которому авторы исследований относят только аГУС при системных и инфекционных заболеваниях, злокачественных опухолях, гломерулопатиях, применении некоторых лекарственных средств и после трансплантации солидных органов) частота идентификации генетического дефекта не отличается от общепопуляционной (5% против 6 и 8% среди здоровых доноров Франции и Европы соответственно) [9, 23]. Поскольку в момент развития острой ситуации в акушерской практике разграничение первичного и вторичного аГУС практически невозможно, важно понимать, что независимо от наличия или отсутствия генетического дефекта

в обоих случаях будет иметь место гиперактивация комплемента. Только в первом случае к ней имеется наследственная предрасположенность, а во втором она возникает как результат взаимодействия множества КАС с мутациями неясного клинического значения, возможно, в обычных условиях и не способных активировать комплемент. Такая позиция логично объясняет развитие «классического» аГУС во время первой, неосложненной, беременности, достаточной для активации комплемента без дополнительного триггера, как установлено в исследованиях [9, 11], в то время как вторичный аГУС может развиваться во время каждой беременности, а триггером заболевания при этом будут именно дополнительные КАС – гестационные осложнения. Наша точка зрения совпадает с мнением Praga M. и de Cordoba SR, считающих, что отсутствие генетических аномалий не исключает участие комплемента в патогенезе вторичного аГУС [24], тем более, что сегодня уже не вызывает сомнений вклад активации альтернативного пути комплемента даже в развитие других первичных ТМА – STEC-ГУС и ТГП, при которых этот механизм способен усилить повреждение эндотелия, вызванное другими причинами [25]. Хотя доказательства активации комплемента при вторичном аГУС сегодня немногочисленны, некоторые исследователи полагают, что при ТМА изменение фенотипа эндотелиальных клеток на провоспалительный и прокоагулянтный с последующим тромбозом может индуцировать активацию комплемента, которая будет способствовать персистенции и усилению ТМА по механизму «второго удара» [24]. Представляется, что результаты нашего исследования согласуются с такой трактовкой роли комплемента применительно к акушерской ТМА.

При этом, как следует из результатов нашей работы, вызванная сочетанием нескольких КАС при АаГУС «вторичная» гиперактивация системы комплемента, запуская патологические механизмы, далее уже не оказывает влияние ни на тяжесть течения, ни на прогноз заболевания.

Концепция неоднородности АаГУС дает основания для эффективного использования комплемент-блокирующего препарата Экулизумаб, являющегося в настоящее время «золотым стандартом» терапии аГУС [26], для лечения не только генетически опосредованной ТМА, но и ТМА, обусловленной «вторичной» активацией комплемента. Мы полагаем, что в этом последнем случае применение Экулизумаба может быть более кратковременным, чем при традиционном первичном АаГУС. Очевидно, что действие дополнительных триггеров в акушерской практике, хотя и является достаточно мощным, чтобы вызвать неудержимую активацию АПК, но слишком кратким для её длительного поддержания даже у женщин с дефектом генов системы комплемента. В подобных случаях даже редуцированный до периода индукции курс лечения Экулизу-

мабом позволяет быстро и эффективно блокировать разрушительное действие комплемента. Это предположение подтверждают результаты нашего исследования – при раннем старте терапии (в течение первых 2 недель от дебюта заболевания) – эффект от терапии с быстрым купированием полиорганной недостаточности наблюдался уже после первой-второй инфузии препарата, а к концу индукционного курса, как правило, отмечалось полное восстановление функции почек. Принимая во внимание стоимость Экулизумаба, представляется, что продолжительность лечения препаратом имеет также важное экономическое значение. Правомочность использования комплемент-блокирующей терапии при вторичном аГУС подтверждают также другие авторы [24, 27].

Однозначные рекомендации по продолжительности лечения аГУС Экулизумабом в настоящее время отсутствуют, и решение об отмене препарата, как правило, принимается индивидуально. Однако обсуждается возможность прекращения приема Экулизумаба при тщательном мониторинге клинико-лабораторных показателей у отдельных пациенток с учетом их предпочтений, нормализации функции органов и факторов риска рецидива, включая генетический анализ, возраст и наличие/отсутствие эпизодов ТМА в анамнезе [28]. В нашем исследовании Экулизумаб был отменен у 22 пациенток из 40, получавших препарат (включая пациентку с патогенной мутацией фактора I). Ни у одной из них аГУС не рецидивировал после купирования острого эпизода ТМА в течение всего срока наблюдения (к настоящему времени он составляет максимально 4,5 года), функция почек и гематологические показатели остаются стабильно нормальными. Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о возможности и целесообразности отмены комплемент-блокирующей терапии аГУС в случае достижения устойчивой ремиссии при отсутствии известных генетических мутаций.

Заключение

АаГУС может развиваться не только у пациенток с генетической предрасположенностью к развитию заболевания, но и у женщин, не имеющих мутаций в генах системы комплемента. В последней ситуации ведущую роль в манифестации аГУС играют осложнения беременности и родов, представляющие собой дополнительные КАС, которые, независимо от их количества и сочетаний, не влияют на тяжесть и исход заболевания.

АаГУС представляет собой неоднородную группу, включающую как «классический» аГУС, так и «вторичный» аГУС, не связанный с конституциональной дисрегуляцией системы комплемента, но сопоставимый по тяжести и неблагоприятному прогнозу с классическим аГУС, в связи с чем в острый

период дифференцировать «классический» аГУС и вторичный аГУС в акушерской практике практически невозможно.

Своевременное начало терапии Экулизумабом (не позднее 15 дней от дебюта заболевания) позволяет не только спасти жизнь пациенткам с аГУС, но и полностью восстановить их здоровье. При этом в случае развития «вторичного» аГУС курс Экулизумаба может быть редуцирован иногда до 1-2 инфузий.

Авторы не имеют конфликта интересов

The authors declare no conflict of interests

Список литературы

1. Loirat C., Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. Orphanet. J. Rare Dis. 2011; Sep 8;6:60. doi: 10.1186/1750-1172-6-60.
2. Hossain MA, Cheema A, Kalathil S et al. Atypical hemolytic uremic syndrome: laboratory characteristics, complement-amplifying conditions, renal biopsy, and genetic mutations. Saudi J. Kidney Dis. Transpl. 2018 Mar-Apr; 29(2):276-283. doi: 10.4103/1319-2442.229287.
3. Коротчаева Ю.В., Козловская Н.Л., Демьянова К.А., и др. Генетические аспекты акушерского атипичного гемолитико-уремического синдрома. Клиническая нефрология. 2017; №1: 12-17
4. Y.V. Korotchaeva, N.L. Kozlovskaya, K.A. Demyanova, L.A. et al. Genetic aspects of obstetric atypical hemolytic uremic syndrome. Clinical Nephrology. 2017; №1: 12-17 (In Russ.)
5. Kozlovskaya N.L., Korotchaeva Y.V., Bobrova L.A. Adverse outcomes in obstetric-atypical haemolyticuraemic syndrome: a case series analysis. J. Matern. Fetal. Neonat. al Med. 2018; Apr 1:1-7. doi: 10.1080/14767058.2018.1450381
6. Zhang T., Lu J., Liang S., Chen D. et al. Comprehensive Analysis of Complement Genes in Patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. Am. J. Nephrol. 2016; 43(3):160-9. doi: 10.1159/000445127
7. Fakhouri F., Roumenina L., Provot F. et al. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. J. Am. Soc. Nephrol. 2010; 21:859-867.
8. Fakhouri F., Vervel C., Frémeaux-Bacchi V. Obstetric nephrology: AKI and thrombotic microangiopathies in pregnancy. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2012 Dec; 7(12):2100-6. doi: 10.2215/CJN.13121211.
9. Gagli M., Aigner C., Csuka D et al. Maternal and Fetal Outcomes of Pregnancies in Women with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. J. Am. Soc. Nephrol. 2018 Mar; 29(3):1020-1029. doi: 10.1681/ASN.2016090995
10. Bruel A., Kavanagh D., Noris M. et al. Hemolytic uremic syndrome in pregnancy and post-partum. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2017;12: doi:https://doi.org/10.2215/CJN.00280117
11. Fujisawa M., Kato H., Yoshida Y. et al. Correction to: Clinical characteristics and genetic backgrounds of Japanese patients with atypical hemolytic uremic syndrome. Clin. Exp. Nephrol. 2019 Jul;23(7):985. doi: 10.1007/s10157-019-01728-3.

11. Huerta A., Arjona E., Portoles J. et al. A retrospective study of pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int.* 2018 Feb;93(2):450-459. doi: 10.1016/j.kint.2017.06.022.
12. Fan X., Yoshida Y., Honda S. et al. Analysis of genetic and predisposing factors in Japanese patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Mol Immunol* 2013; 54: 238-246
13. Боброва Л.А., Козловская Н.Л., Шкарупо В.В. и соавт. Влияние генетической формы тромбофилии на клинико-морфологические проявления и характер течения хронического гломерулонефрита. *Нефрология и диализ.* 2010; Т. 12. № 1. С. 25-33.
- Bobrova L.A., Kozlovskaya N.L., Shkarupov V.V. et al. Influence of hereditary thrombophilia (HT) on clinical features and pathology finding in chronic glomerulonephritis (CGN) patients. *Nephrology and dialysis.* 2010; 12(1): 025-033 (In Russ.)
14. Козловская Н.Л., Коротчаева Ю.В., Шифман Е.М., Боброва Л.А. Атипичный гемолитико-уремический синдром как одна из причин острого повреждения почек у беременных. *Терапевтический архив.* 2018; Т. 90. № 6. С. 28-34.
- Kozlovskaya N.L., Korotchaeva Y.V., Shifman E.M., Bobrova L.A. Atypical hemolytic-uremic syndrome as one of the causes of acute kidney injury in pregnant women. *Ter. Arkh.* 2018; Jun 20;90(6):28-34. doi: 10.26442/terarkh201890628-34. (In Russ.)
15. Козловская Н.Л., Коротчаева Ю.В., Боброва Л.А., Шилов Е.М. Акушерский атипичный гемолитико-уремический синдром: первый российский опыт диагностики и лечения. *Нефрология.* 2016;20(2):68-80.
- Kozlovskaya N.L., Korotchaeva Y.V., Bobrova L.A., Shilov E.M. Obstetric atypical hemolytic uremic syndrome: the first russian experience of diagnosis and treatment. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2016;20(2):68-80. (In Russ.)
16. Кирсанова Т.В., Виноградова М.А., Шмаков Р.Г. Развитие атипичного гемоангио-уремического синдрома после гинекологической операции: особенности клинической картины, диагностики и лечения. *Акушерство и гинекология.* 2018; № 1. С. 154-160. DOI: 10.18565/aig.2018.1.154-160
- Kirsanova T.V., Vinogradova M.A., Shmakov R.G. Development of atypical hemolytic uremic syndrome after gynecologic surgery: clinical presentations, diagnosis, and treatment. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology.* 2018; (1): 154-60. (in Russ)
17. Tingi E., Sabir N., Verghese L. Postpartum atypical haemolyticuraemic syndrome in a pre-eclamptic patient. *Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol.* 2016;5(3):894-898 doi: 10.18203/2320-1770.ijrcog20160607
18. Козловская Н.Л., Меркушева А.И., Кирсанова Т.В. и соавт. Влияние дисбаланса плацентарных факторов ангиогенеза на клинические проявления "ранней" и "своевременной" преэклампсии. *Нефрология и диализ.* 2013; Т. 15. № 3. С. 206-215.
- Kozlovskaya N.L., Merkusheva A.I., Kirsanova T.V. et al. The influence of imbalance of placental angiogenesis factors on clinical manifestations of the «early» and «late» preeclampsia. *Nephrology and dialysis.* 2013; 15(3): 206-215 (In Russ.)
19. Меркушева А.И., Козловская Н.Л. Поражение почек при преэклампсии: взгляд нефролога (обзор литературы). *Нефрология.* 2018; 22(2):30-38. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-2-30-38>
- Merkusheva A.I., Kozlovskaya N.L. Renal injury in pre-eclampsia: the view of nephrologist (literature review). *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2018; 22(2):30-38. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-2-30-38>
20. Tsai H.M. A Mechanistic Approach to the Diagnosis and Management of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Transfus. Med. Rev.* 2014; Oct;28(4):187-197.
21. Т.В. Кирсанова, М.А. Виноградова, А.И. Колыванова. Обособленность Hellp-синдрома от преэклампсии: особенности поражения почек и других органов, Клиническая Нефрология. 2018, №4:66-73. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/Nephrology.2018.4.33-41>
- T.V. Kirsanova, M.A. Vinogradova, A.I. Kolyvanova. Microangiopathic antiphospholipid syndrome in obstetric practice – the risk of generalized thrombotic microangiopathy. *Clinical Nephrology.* №4:66-73. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/Nephrology.2018.4.33-41> (In Russ.)
22. Riedl M., Fakhouri F., Le Quintrec M. et al. Spectrum of complement-mediated thrombotic microangiopathies: Pathogenetic insights identifying novel treatment approaches. *Semin. Thromb. Hemost.* 2014;40:444-64. doi: 10.1055/s-0034-1376153.
23. Le Clech A., Simon-Tillaux N., Provôt F. et al. Atypical and secondary hemolytic uremic syndromes have a distinct presentation and no common genetic risk factors. *Kidney Int.* 2019 Jun; 95(6):1443-1452. doi: 10.1016/j.kint.2019.01.023.
24. Praga M., de Cordoba S.R. Secondary atypical hemolytic uremic syndromes in the era of complement blockade. *Kidney International* 2019;95:1298-1300 doi: 10.1016/j.kint.2019.01.043.
25. Noris M., Mescia F., Remuzzi G. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation. *Nat. Rev. Nephrol.* 2012 Nov; 8(11):622-33. doi: 10.1038/nrneph.2012.195.
26. Nürnberger J., Philipp T., Witzke O. Et al. Eculizumab for atypical hemolytic-uremic syndrome. *N.Engl.J. Med.* 2009; Jan 29;360(5):542-4. doi: 10.1056/NEJMc0808527
27. Cervero T., Rabasco C., López A. et al. Eculizumab in secondary atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2017 Mar 1; 32(3):466-474. doi: 10.1093/ndt/gfw453
28. Menne J., Delmas Y., Fakhouri F. et al. Outcomes in patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated with eculizumab in a long-term observational study. *BMC Nephrol.* 2019 Apr 10;20(1):125. doi: 10.1186/s12882-019-1314-1.

Дата получения статьи: 14.02.2020

Дата принятия к печати: 13.05.2020

Submitted: 14.02.2020

Accepted: 13.05.2020

DOI:

Региональные особенности хронической болезни почек в Республике Коми по данным регистра республиканской больницы

О.Н. Курочкина**ФГБОУ ВО «Сыктывкарский государственный университет имени Питирима Сорокина»,
167001, Республика Коми, г. Сыктывкар, Октябрьский пр., 55**

Regional features of chronic kidney disease in the Komi Republic according to the register of the republican hospital

O.N. Kurochkina**Pitirim Sorokin Syktyvkar State University, 55 Oktyabrsky Avenue, 557001, Syktyvkar, Komi Republic, Russia****Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, скорость клубочковой фильтрации, регистр ХБП

Резюме

Актуальность: хроническая болезнь почек (ХБП) является глобальной проблемой общественного здравоохранения во всем мире, ассоциируется с увеличением риска сердечно-сосудистой и общей смертности.

Цель: выявить региональные особенности причин и скорости прогрессирования ХБП в северной территории.

Методы: использованы данные регистра пациентов отделения нефрологии ГБУЗ РК «Коми республиканская клиническая больница» за 2015-2018 гг. – 484 пациента, из них 231 – мужчин (47,7%), 253 женщины (52,3%). Средний возраст – $58,8 \pm 15,8$ лет.

Результат: количество пациентов с 1 визитом – 314, 2 и более визитов – 170 пациентов. Средняя СКФ – $30,1 \pm 19,3$ мл/мин/1,73 м². Распределение по стадиям ХБП: первая стадия ХБП – 1,2%, ХБП вторая стадия – 5,6%, 3а стадия – 13,6%, 3б – 12,4%, четвертая стадия – 26,4%, 5 стадия ХБП – 26,6%. Основные причины ХБП: тубулоинтерстициальный нефрит (21,5%), диабетическая нефропатия (16,7%), хронический гломерулонефрит (15,7%), гипертоническая нефропатия (12,0%), диагноз не определен (12,8%). Среднее снижение СКФ – $3,99 \pm 2,7$ мл/мин/1,73 м² за год наблюдения. У пациентов с ХБП 2 стадии СКФ увеличилась на 8,4 мл/мин/1,73 м² в год, с ХБП 3 стадии – снижение на 0,13 мл/мин/1,73 м² в год, ХБП 4 стадии – снижение на 5,17, ХБП 5 стадия – снижение на 6,8 мл/мин/1,73 м² в год ($p=0,034$). Выявлена прямая ассоциация темпов снижения СКФ с уровнем фосфатов, мочевины, калия, протеинурии, СОЭ и обратная – с уровнем гемоглобина, СКФ. Наиболее часто назначаемые препараты для лечения пациентов: ингибиторы АПФ (32,4%), антагонисты кальция (47,5%), статины (36,4%), бета-блокаторы (35,1%), диуретики (24,6%), дезагреганты (39,9%).

Заключение: ведение регистра ХБП позволяет выявить региональные особенности ХБП и оценить скорость прогрессирования ХБП.

Abstract

Relevance. Chronic kidney disease (CKD) is a global public health problem worldwide associated with an increased risk of cardiovascular and overall mortality.

The goal: to identify regional characteristics of the causes and the rate of progression of CKD in a northern territory.

Адрес для переписки: Курочкина Ольга Николаевна

e-mail: olga_kgma@mail.ru

Corresponding author: Olga N. Kurochkina

e-mail: olga_kgma@mail.ru

The methods: analysis of the data from the patient register of the Department of Nephrology, Komi Republican Clinical Hospital for years 2015-2018, 484 patients 231 men (47.7%), 253 women (52.3%). The average age was 58.8 ± 15.8 years.

Result: the average GFR was 30.1 ± 19.3 ml/min/ 1.73 m². Distribution by stages of CKD: first stage of CKD – 1.2%, CKD second stage – 5.6%, 3a stage – 13.6%, 3b stage – 12.4%, 4th stage – 26.4%, 5th stage CKD – 26.6%. The main causes of CKD were: tubulointerstitial nephritis (21.5%), diabetic nephropathy (16.7%), chronic glomerulonephritis (15.7%), hypertensive nephropathy (12.0%), uncertain diagnosis (12.8%). The average decrease in GFR was 3.99 ± 2.7 ml/min/ 1.73 m² per year of observation. In patients with stage 2 CKD, GFR increased by 8.4 ml/min/ 1.73 m² per year, with stage 3 CKD – by 0.13 ml/min/ 1.73 m² per year, stage 4 CKD – by 5.17 , CKD stage 5 – by 6.8 ml/min/ 1.73 m² per year ($p=0.034$). A direct correlation was found between the rate of GFR declining and the level of phosphates, urea, potassium, proteinuria, erythrocytes sedimentation rate (ESR). An inverse relationship of the rate of GFR declining was found with the level of hemoglobin, GFR, age, and duration of patient's observation period.

The most commonly prescribed drugs for treating patients were ACE inhibitors (32.4%), calcium antagonists (47.5%), HMG-CoA reductase inhibitors (36.4%), beta-blockers (35.1%), diuretics (24.6%), NSAIDs (39.9%).

Conclusion: maintaining a regional CKD registry allows one to identify regional features of the structure of CKD causes, assessing the rate of CKD progression and progression factors.

Key words: chronic kidney disease, glomerular filtration rate, CKD register

Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП) является глобальной проблемой общественного здравоохранения, затрагивающей более 750 миллионов человек во всем мире [1]. Маркерами ХБП являются снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) 60 мл/мин/ 1.73 м² в течение 3 месяцев и более и/или наличие структурных или функциональных повреждений почек [2, 3, 4, 5].

Распространенность ХБП 1-5 стадий в мире составляет 13,4%, в том числе 3 стадии – 7,6% [6]; среди взрослого населения США распространенность ХБП – 14,8%, из них ХБП 3 стадии – 6,4% [1]. Заболеваемость ХБП существенно различается по всему миру [1]. Так, распространенность ХБП в Канаде составляет 71,9 на 1000 человек [7], а в странах Южной Азии от 10,6% до 23,3% [8]. Выявлены значительные различия в распространенности ХБП среди европейских исследуемых групп населения, которая варьировала от 3,31% в Норвегии до 17,3% в северо-восточной Германии [9].

Основными причинами нарушения функции почек в настоящее время являются не только первичные заболевания почек, но и артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД 2) [10, 14]. Среди населения увеличивается распространенность сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения, СД 2 [12], при этом за период 2013-2016 гг. частота регистрации новых случаев ХБП у больных СД 2 типа возросла в 3,7 раза ($190,4$ против $51,8/10000$ взрослых) [12]. ХБП и сердечно-сосудистые заболевания имеют сходные факторы риска [13]. По данным наблюдательных регистров, общая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний вдвое выше среди больных с ХБП по сравнению с таковыми без ХБП [6], при этом нарастание тяжести ХБП ассоциируется

с увеличением сердечно-сосудистых заболеваний [14]. Снижение СКФ и появление альбуминурии, независимо друг от друга и других факторов сердечно-сосудистого риска, ассоциируется с увеличением риска сердечно-сосудистой и общей смертности, ухудшением исходов инфаркта миокарда [15, 16, 17]. Следует подчеркнуть особую значимость негативного влияния на функцию почек факторов, связанных с образом жизни: курения [18], употребления алкоголя [19, 20, 21], наличия ожирения [22, 23], неправильного питания, избыточного употребления соли. Распространенность этих факторов риска в Республике Коми высокая. Так, по данным Роспотребнадзора, Республика Коми вошла в число лидеров по уровню потребления алкоголя в России: в 2016 году в Коми продажи алкоголя составили $117,86$ л/человека в год [24], показатель потребления алкоголя превысил 13 литров чистого спирта на душу населения, при среднем потреблении алкоголя в Российской Федерации по разным оценкам от 5,9 до 10 л на душу населения [25]. По данным Федеральной службы статистики, количество курящих в Коми составило 32,4%, в то время как в среднем по России это показатель составил 22,5% [26, 27]. По данным популяционного исследования ЭССЕ РФ, ожирением страдают 29,7% населения России [28], в том числе и в Республике Коми.

ХБП протекает бессимптомно до развития терминальной стадии, в связи с чем пациенты зачастую недостаточно осведомлены о наличии у них этого заболевания [29, 30], что приводит к поздней диагностике. В Российской Федерации и в мире растет обеспеченность заместительной почечной терапией пациентов терминальной ХБП. По данным Федерального регистра ХБП, в России обеспеченность диализом выросла с 2010 по 2019 год с 25000 до 54953 больных, в том числе в Северо-Западном

Федеральном округе этот показатель составляет 373,3 на 1 млн населения [31]. При этом диализ не может решить всех проблем пациентов с ХБП; смертность среди диализных больных выше, чем в общей популяции [32, 33]. Поэтому раннее выявление ХБП, своевременное назначение пациентам нефропротективной терапии и проведение профилактических мероприятий среди лиц, входящих в группу риска, приобретает особое значение [34, 35, 36].

Учитывая выраженные различия распространенности ХБП в разных странах и регионах, а также различные темпы ее прогрессирования у пациентов, актуально ведение региональных регистров ХБП, позволяющих выявить особенности течения ХБП в конкретном регионе. Во многих странах и регионах ведутся регистры ХБП [6, 37, 38]. В Республике Коми с 2015 года ведется регистр пациентов с ХБП, госпитализированных в нефрологическое отделение [39].

Цель – выявить региональные особенности хронической болезни почек в Республике Коми по данным регистра республиканской больницы

Методы

Использованы данные регистра пациентов отделения нефрологии ГБУЗ РК «Коми республиканская клиническая больница» за 2015-2018 гг. – 484 пациента, из них 231 – мужчин (47,7%), 253 женщины (52,3%). Средний возраст – $58,8 \pm 15,8$ лет.

Пациенты включались в регистр по мере их поступления в отделение на госпитализацию. В регистре фиксировались паспортные данные, диагноз, статус пациента, дата обследования, АД, лечение, а также вносились результаты клинических и биохимических анализов.

Статистический анализ

Создание и обработка базы данных проводились при помощи электронных таблиц *Microsoft Excel 2016*, статистический анализ проводился с использованием пакетов программ *Statistika* и *XLSTAT 2018*. Характер распределения данных оценивался с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Количественные значения исследуемых признаков, подчиняющиеся

закону нормального распределения, представлялись в виде $(M \pm \sigma)$, где M – среднее арифметическое значение, σ – стандартное отклонение, непараметрические значения представлялись в виде $X(a;b)$, где X – медиана, a и b – 25 и 75 процентиля. Оценка достоверности различий между парными независимыми выборками проводилась с использованием t -критерия Стьюдента. При характере распределения результатов, отличном от нормального, оценка отличий между группами проводилась с помощью методов непараметрической статистики с использованием критериев Манна-Уитни, и хи-квадрат. Для определения линейной зависимости между двумя величинами использовался коэффициент корреляции Спирмена. Вероятность «р» вычислялась из уравнения регрессии. Результаты сравнения рассматривали как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты

Количество пациентов, включенных в регистр за годы наблюдения, было следующим: 2015 год – 190 больных, 2016 год – 127 человек, 2017 год – 71 пациент, 2018 год – 97 больных. Наибольшее количество пациентов включено в регистр в 2015 году, так как это был год начала работы регистра, вследствие чего все пациенты были зарегистрированы как первичные. В последующие годы часть этих пациентов поступали в отделение повторно, поэтому количество первично зарегистрированных пациентов уменьшилось.

Количество пациентов с 1 визитом было 314 (64,9%). Всего за время наблюдения повторно было госпитализировано 170 пациентов, что составило 35,1%, из них – только 2 визита совершили 97 человек (18,6%), 3 визита 41 человек (8,5%), 4 – 3,9%, 5 – 1,7%.

Средний возраст пациентов составил $58,8 \pm 15,8$ лет. Наибольшая часть пациентов, включенных в регистр, находилась в возрастном диапазоне от 40-64 года – 232 чел. (47,9%), и 65 лет и старше (196 чел., 40,5%). Средняя СКФ у пациентов, включенных в регистр, составила $30,1 \pm 19,3$ мл/мин/1,73 м². Распределение пациентов по стадиям ХБП, полу и возрасту представлено в таблице 1.

Таблица 1 | Table 1

Распределение пациентов по стадиям ХБП, полу и возрасту
The distribution of patients according to the stages of CKD, gender and age

Стадия ХБП	Количество пациентов всего, в том числе	18-39 лет		40-64 года		65 лет и старше	
		м	ж	м	ж	м	ж
1	6	1	1	2	0	1	1
2	27	1	3	7	7	1	8
3а	66	1	2	15	19	13	16
3б	118	6	4	26	33	19	30
4	128	13	5	36	21	25	28
5	129	6	4	29	37	24	29

Таблица 2 | Table 2

Распределение пациентов по основным диагнозам
Distribution of patients by main diagnoses

Нозологическая единица	Количество	муж	жен
хронический гломерулонефрит	76	40	36
хронический пиелонефрит	42	13	29
поликистоз почек	31	10	21
амилоидоз почек	10	4	6
гипертоническая нефропатия	58	30	28
хронический тубуло-интерстициальный нефрит	104	46	58
диабетическая нефропатия	82	38	44
ишемическая болезнь почек	13	10	3
системные заболевания соединительной ткани	5	4	5
врожденная аномалия развития МВС	1	1	0
не определен	62	35	27

Таблица 3 | Table 3

Корреляция результатов лабораторных исследований с показателями скорости клубочковой фильтрации при включении в регистр

Correlation of laboratory test results with glomerular filtration rate indicators when included in the register

Показатель	Коэффициент регрессии	p-значение
Фосфаты	-18,1	<0,00001
Мочевая кислота	-28,0	0,005
Гемоглобин	0,4	<0,00001
СОЭ	-0,33	<0,00001
Протеинурия	-1,89	0,019
Суточная протеинурия	-1,78	<0,00001
Щелочная фосфатаза	-0,02	<0,00001
Калий	-8,47	<0,00001
Парат-гормон	-0,01	<0,00001

Распределение пациентов по стадиям ХБП было следующим: первая стадия ХБП – 1,2%, ХБП вторая стадия – 5,6%, 3а стадия – 13,6%, 3б – 24,4%, четвертая стадия – 26,4%, 5 стадия ХБП – 26,6% от количества пациентов в регистре. Чаще всего среди пациентов встречалась ХБП 3 стадии.

Распределение пациентов по нозологическим формам, явившимся причинами ХБП, представлено в таблице 2. Основными причинами ХБП были: тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН) – 21,5%, хро-

нический гломерулонефрит (ХГН) (20,8%), диабетическая нефропатия (ДН) – 16,9%, гипертоническая нефропатия – (12,0%), диагноз не определен – 12,8%. Наиболее частой причиной ХБП у женщин являлся ТИН, у мужчин – ХГН. У женщин чаще, чем у мужчин, встречались такие заболевания как хронический пиелонефрит, поликистоз почек, ДН, в то время как у мужчин чаще, чем у женщин, были ХГН, гипертоническая нефропатия, ишемическая болезнь почек.

Проанализирован ряд лабораторных данных, имевшихся на момент включения пациентов в регистр. Корреляция результатов лабораторных исследований, отражающих активность почечного заболевания (протеинурия), нарушения фосфорно-кальциевого обмена, тяжесть анемии, с показателями скорости клубочковой фильтрации представлены в таблице 3. Выявлена обратная корреляция значения СКФ с уровнем фосфатов, мочевой кислоты, СОЭ, протеинурии, щелочной фосфатазы, калия, парат-гормона; прямая корреляционная связь с уровнями гемоглобина.

На основании показателей СКФ, оцениваемых при каждом обращении пациентов, была рассчитана скорость изменения СКФ за год у каждого пациента, имевшего

2 и более визита. Проанализирована динамика показателей СКФ у 130 пациентов, отвечавших данным требованиям. Среднее снижение СКФ составило $3,99 \pm 2,7$ мл/мин/1,73 м² за год наблюдения, при этом у 29 пациентов СКФ увеличилась, у 101 пациента – снизилась.

Результаты сравнения основных лабораторных показателей у пациентов со сниженной и увеличенной в динамике СКФ представлены в таблице 4. Пациенты со снижающейся СКФ отличались от группы

Таблица 4 | Table 4

Сравнение лабораторных показателей у пациентов со снизившейся и увеличившейся СКФ за время наблюдения

Comparison of laboratory parameters in patients with decreased and increased GFR during observation

Параметр	Снижение СКФ	Увеличение СКФ	p
Начальная СКФ	19,7±12,6	39,4±20,5	<0,00001
Фосфаты	1,44±0,39	1,2±0,3	0,018
Мочевина	18,7±8,6	12,0±6,1	0,001
Гемоглобин	116,1±22,3	129,9±20,0	0,003
СОЭ	32,6±17,1	26,9±14,9	н/з
Щелочная фосфатаза	314,9±213,9	267,3±72,7	н/з
Калий	4,84±0,6	4,6±0,5	н/з
Парат-гормон	340,3±220,0	135,5±91,2	0,001

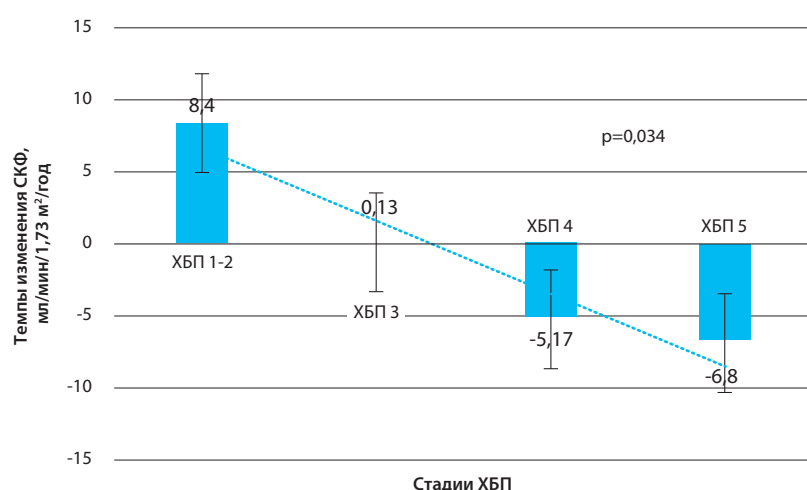


Рис. 1. Скорость изменения СКФ в год (мл/мин/1,73 м²/год) у пациентов с различными стадиями ХБП

Fig. 1. The rate of change of GFR per year (ml/min/1.73 m²/year) in patients with various stages of CKD

пациентов с увеличившейся или стабильной СКФ более низкими показателями изначальной СКФ ($19,8 \pm 12,6$ мл/мин/1,73 м²) гемоглобина и более высокими уровнями фосфатов ($p=0,018$), мочевины и паратиреоидного гормона.

Темпы изменения СКФ в год у пациентов с различными стадиями ХБП представлены на рисунке 1.

Темпы снижения СКФ значительно различались у пациентов в зависимости от стадии ХБП.

Так, у пациентов с ХБП 2 стадии средняя СКФ увеличилась на $8,4 \pm 3,6$ мл/мин/1,73 м² в год, в то время как у пациентов с 3 стадией ХБП средние показатели СКФ практически не изменились, а у пациентов с 4 и 5 стадиями ХБП темпы снижения СКФ составили $5,17 \pm 2,4$ и $6,8 \pm 2,6$ мл/мин/1,73 м² в год соответственно. Таким образом, чем ниже была у пациента СКФ при постановке на учет, тем быстрее она снижалась в дальнейшем ($p=0,034$). Установлена прямая корреляция темпов ухудшения функции почек с исходными уровнями фосфатов, мочевины, калия сыворотки, протеинурии, СОЭ, а также обратная корреляция с исходными

показателями гемоглобина и СКФ; прослеживалась тенденция связи ускорения темпов ухудшения функции почек с мужским полом, однако без статистической значимости этих взаимосвязей (таблица 5).

Все пациенты на момент исследования получали медикаментозную терапию. Группы лекарственных препаратов, назначенных пациентам, представлены в таблице 6.

Таблица 5 | Table 5

Корреляция скорости изменения СКФ за период наблюдения с различными факторами

The dependence of the rate of decline of GFR on various factors

Параметр	Коэффициент корреляции со скоростью изменения СКФ
Общий белок	0,07
Альбумин	-0,06
Фосфаты	-0,278*
Холестерин	0,04
Мочевая кислота	-0,01
Гемоглобин	0,312*
СОЭ	-0,205*
Протеинурия	-0,293*
Щелочная фосфатаза	-0,026
Калий сыворотки	-0,194*
Железо сыворотки	-0,031
Уровень мочевины	-0,324*
Глюкоза сыворотки	0,162
Паратиреоидный гормон	0,067
СКФ при включении в регистр	0,384*
Мужской пол	-0,099
Возраст	0,174
Срок наблюдения	0,187

* – $p < 0,05$

Таблица 6 | Table 6

Группы лекарственных препаратов, назначенных пациентам

Medicines prescribed to patients

Лечение	Количество пациентов	%
Патогенетическое	35	7,2
Ингибиторы АПФ	157	32,4
Антагонисты кальция	230	47,5
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	30	6,2
Статины	176	36,4
Эритропоэтины	53	11,0
Препараты железа	90	18,6
Коррекция БЭН	16	3,3
Диуретики	119	24,6
Бета адреноблокаторы	170	35,1
Антибиотики фторхинолоны	48	9,9
Антибиотики цефалоспорины	16	3,3
Антибиотики	4	0,8
Ингибиторы протонного насоса	120	24,8
Ацетилсалициловая кислота	193	39,9
Ангиопротекторы	158	32,6
Гемопозза стимулятор	24	5,0
Антикоагулянты	3	0,6
Альфа-2-адреномиметик	22	4,5

Пациенты получали адекватную нефропротективную терапию, в частности: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (32,4%), антагонисты кальция (47,5%), статины (36,4%). Диализ получали 8,8% пациентов в возрасте до 75 лет и 1,6% в возрасте старше 75 лет.

Обсуждение

В представленной работе сделана попытка проанализировать причины хронической болезни почек и, насколько это было возможно, оценить темпы прогрессирования ХБП у пациентов, проживающих в отдельном регионе на севере России. За основу анализа взят регистр госпитализированных пациентов с ХБП, ведущийся в отделении нефрологии с 2015 года. В исследуемый регистр были включены больные, госпитализированные в отделение нефрологии, то есть пациенты с более тяжелым течением ХБП, средняя СКФ которых составила $30,1 \pm 19,3$ мл/мин/1,73 м², в связи с чем состав стадий ХБП у данных пациентов не полностью отражает популяционные данные.

Количество пациентов с 1 визитом составило 314 человек, с 2 и более визитами – 170 больных. Средний возраст пациентов, включенных в регистр, составил $58,8 \pm 15,8$ лет.

Несмотря на то, что в регистр были включены пациенты с продвинутыми стадиями ХБП, в исследуемом регистре пациенты с ХБП моложе, чем в аналогичном Санкт-Петербургском городском регистре ХБП и в ряде других клинических исследований ХБП [38, 40], что может свидетельствовать о большей распространенности факторов риска или о более высоких темпах прогрессирования ХБП в северном регионе, также не исключается вероятность поздней диагностики ХБП у пациентов. В то же время, в литературе сообщается и о более молодом среднем возрасте пациентов с впервые выявленной ХБП, в частности, у пациентов из Камеруна [41] и у больных сахарным диабетом из Эфиопии [42].

В настоящем исследовании выявлены основные причины ХБП: тубулоинтерстициальный нефрит, ХГН, ДН, гипертоническая нефропатия. Полученные в настоящем исследовании результаты несколько отличаются от структуры ХБП в других регистрах. Так, по данным последнего отчета регистра ERA-EDTA за 2017 г. [43] в структуре причин ХБП лидирует сахарный диабет (23%), остальные нозологии распределяются следующим образом: ХГН (17%), гипертоническая болезнь (12%), неизвестные причины (20%). По данным регистра ХБП Санкт-Петербургского городского регистра ХБП основными причинами терминальной ХБП были: хронический пиелонефрит (26%), гипертоническая болезнь (22%), ХГН (20%), сахарный диабет (15%) [38]. Большую распространенность тубулоинтерстициального нефрита по данным исследуемого

регистра предположительно возможно объяснить распространенностью факторов риска повреждения почек и, в частности, тубулоинтерстициальной ткани. Так, согласно литературным данным, причинами ТИН могут быть не только лекарственные повреждения, инфекции или обструкция мочевых путей [44, 45], но и токсическое воздействие алкоголя [46, 47, 48], курения [49, 50, 51], избыточного потребления соли [53, 54], наличия ожирения [53, 56, 57], сахарного диабета [58, 59] и ряд других факторов. Так, курение вызывает эндотелиальную дисфункцию [49], повреждение почек и фиброз, что сопровождается прогрессированием альбуминурии и нарушением функции почек [50, 51]. Курение ухудшает прогноз со стороны почек при сопутствующей артериальной гипертензии [52], а также в 3,59 раза повышает риск повреждения почек и развития протеинурии у людей, не имеющих факторов риска [52]. Негативное влияние злоупотребления алкоголем на функцию почек нарушает метаболические и обменные процессы в почках, что связано с повышенным риском развития ХБП [46, 47]. Так, потребление более двух алкогольных напитков в день было связано с повышенным риском почечной недостаточности среди населения в целом; у пациентов в группе злоупотребляющих алкоголем было больше множественных сопутствующих заболеваний ($p < 0,001$), повышена заболеваемость ХБП изначально ($aHR = 1,62$) и более высокая частота новой заболеваемости ХБП в течение периода наблюдения ($aHR = 1,68$) [48]. Совместное воздействие курения и пьянства было связано почти с пятикратной вероятностью развития ХБП по сравнению с их отсутствием [20]. Наличие метаболического синдрома и ожирения также способствует повреждению почек и, в конечном счете, развитию и прогрессированию ХБП [56, 57]. Повышение ИМТ ≥ 25 способствует 3-х кратному избыточному риску развития ХБП для людей с избыточным весом с для ХБП по сравнению с лицами с ИМТ ≤ 25 , при этом риск терминальной ХПН составил 3,57 для людей с ожирением I степени, 6,12 для людей с ожирением II степени и 7,07 для лиц с сильным ожирением (ИМТ ≥ 40 кг/м²). [58]. Учитывая, что указанные неблагоприятные факторы вызывают в том числе повреждение тубулоинтерстициального аппарата почек, они могли быть в числе возможных причин ТИН в регионе. Как уже отмечалось, распространенность указанных вредных факторов среди населения Республики Коми очень высока.

В динамике за исследуемый период наблюдается увеличение количества включенных в регистр пациентов с диагнозами ТИН, ПН, ГН, а также существенно увеличилось количество пациентов со впервые выявленной ХБП без определенной видимой причины. Нельзя исключить, что одной из возможных причин ухудшения функции почек у пациентов с ХБП без определенной нозологиче-

ской формы могли послужить перечисленные выше вредные факторы.

При анализе лабораторных данных на момент включения пациентов в регистр выявлено, что снижение СКФ влечет за собой снижение уровня гемоглобина и повышение уровня фосфатов, мочевой кислоты, СОЭ, протеинурии, щелочной фосфатазы, калия, парат-гормона. Данная закономерность ожидаема, так как она отражает естественную динамику развития уремических осложнений ХБП при ее прогрессировании.

При оценке динамики изменения СКФ за период наблюдения у пациентов с 2 и более визитами установлено, что среднее снижение СКФ составило $3,99 \pm 2,7$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ за год наблюдения. Скорость прогрессирования ХБП, установленная по данным настоящего регистра, была более высокой по сравнению с данными Санкт-Петербургского городского регистра, где она составила $-3,71 \pm 0,20$ и $-2,89 \pm 0,24$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ за год у мужчин и женщин соответственно [38]. При этом следует учесть, что в Санкт-Петербургский городской регистр включены все пациенты города, имеющие ХБП, в то время как в анализируемом регистре представлены в основном пациенты с более продвинутыми стадиями ХБП, нуждающиеся в госпитализации, чем, возможно, и объясняются более ускоренные темпы прогрессирования ХБП у данных больных.

У 22% пациентов в динамике наблюдалось увеличение СКФ. Возможность улучшения показателя СКФ за время наблюдения у пациентов с ХБП выявлена также и в других наблюдательных регистрах [38, 60]. Пациенты с улучшением функции почек за время наблюдения отличались более высоким уровнем СКФ ($39,3 \pm 20,5$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$) и менее выраженными сдвигами в лабораторных показателях, характеризующих ХБП. Это свидетельствует о том, что пациенты с ХБП 1-3 стадии имеют потенциальную возможность улучшения функции почек, чего, к сожалению, не приходится ожидать у пациентов с 4 и 5 стадиями ХБП. Полученные результаты соответствуют литературным данным, согласно которым регрессия ХБП встречается примерно у четверти пациентов, госпитализированных в нефрологические отделения, и коррелирует с низкой протеинурией и АД; это состояние предвещает лучший прогноз, в основном на ранних стадиях ХБП, без избыточного риска смертности [60]. Наше исследование показывает, что чем ниже уровень СКФ и соответственно хуже показатели, характеризующие состояние уремической интоксикации (анемия, гиперфосфатемия, протеинурия, гиперкалиемия, азотемия), тем выше темпы прогрессирования ХБП. Темп снижения СКФ значительно ускоряется при увеличении стадии ХБП и составляет на 3 стадии $0,13$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ в год, а на 4 и 5 стадиях $5,2$ и $6,8$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ в год соответственно. По данным настоящего исследования, темпы про-

грессирования ХБП были выше, чем в аналогичных регистрах, где они составили $-3,35 \pm 4,45$ мл/мин/год у больных ХБП 4 и 5 стадий [61]. Ускорение темпов прогрессирования ХБП на 4 и 5 стадиях было продемонстрировано и другими авторами на большей когорте больных ($n=3682$), показано, что на стадиях 3а пациенты проводят в среднем 7,9 лет (от 2,3 до >12 лет), а на 5 стадии – до 0,8 года ($0,3-1,6$) [62]. Полученные нами данные совпадают с результатами других наблюдательных исследований [61, 63, 64]. Кроме того, в аналогичных исследованиях установлена связь темпов снижения СКФ с низким уровнем альбумина, дефицитом железа [38], полиморбидностью пациента [63], уровнем систолического артериального давления, применением двойной блокады ренин-ангиотензиновой системы, курением, наличием сердечной недостаточности [64, 66], диабета, с принадлежностью к мужскому полу [66, 67, 68]. По данным литературы, пожилой возраст был связан с более медленным прогрессированием ХБП на поздних стадиях [69]. В нашем исследовании эти факторы не учитывались или не показали значимых результатов.

Все пациенты получали адекватную нефропротективную медикаментозную терапию: ИАПФ, антагонисты кальциевых каналов, статины, бета-адреноблокаторы, дезагреганты. Полученные данные совпадают с результатами аналогичных исследований, указывающими на частое назначение ИАПФ, бета-блокаторов и АСК при лечении сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХБП. Сообщается, что нефропротективная терапия позволяет увеличить длительность додиализного периода на 1,5-2,0 года при условии снижения систолического артериального давления на 5 мм рт. ст. и протеинурии на $0,3$ г/сут. [69]. В то же время, исследования показывают, что только 61,3% больных с ХБП привержены режимам лечения; предикторы несоблюдения – ХБП 4 и 5 стадии, низкий доход, увеличенное количество прописанных лекарств [70]. В нашем исследовании эти вопросы не исследовались. Получали диализ 8,8% пациентов в возрасте до 75 лет, в то время как в группе больных старше 75 лет – только 1,6%, что может быть оправданным. Так, результаты отдельных клинических наблюдений позволяют предположить, что диализ не обеспечивает выживания для пожилых людей с низкой подвижностью и высоким уровнем сопутствующей патологии [71]. Консервативная помощь как вариант лечения для пациентов с ХБП стадии 5 в возрасте 75 лет и старше хорошо известна и реализуется во многих странах [72]. Система междисциплинарной помощи может снизить частоту сердечно-сосудистых исходов и терминальной ХБП у пациентов с ХБП на 64% [73].

Таким образом, по результатам анализа регистра больных ХБП в регионе с высоким уровнем распространения вредных факторов среди населения

выявлены некоторые особенности течения заболевания. Они включают в себя более молодой средний возраст пациентов, значительную долю тубулоинтерстициального нефрита в структуре причин ХБП, а также более ускоренное прогрессирование ХБП, особенно на продвинутых стадиях. Для более детальной интерпретации полученных данных требуются дальнейшие исследования.

Ограничения

Результаты анализа настоящего регистра имеют ограничения, связанные с тем, что в регистре представлены пациенты, госпитализированные в отделение нефрологии, имеющие ХБП 3-5 стадий, поэтому состав стадий ХБП может не отражать популяционные данные, т.к. в больницу попадают более тяжелые пациенты. По этой же причине в указанном регистре пациенты не имеют большого количества визитов. Относительно небольшое количество пациентов, прошедших повторное обследование, не позволило с точностью выявить факторы, способствующие прогрессированию или замедлению нарастания стадии ХБП.

Заключение

Полученные результаты позволили выявить региональные особенности течения ХБП в популяции пациентов отделения нефрологии в Республике Коми. Формирование регистра больных с ХБП является необходимым в настоящее время, поскольку позволяет знать реальное количество больных и причины развития ХБП, оценить темпы прогрессирования ХБП и выявить модифицируемые факторы прогрессирования в конкретном регионе. Для выяснения причин региональных особенностей течения ХБП требуются дальнейшие исследования.

Благодарность. Автор благодарит Т.А. Ягупову – главного внештатного нефролога Республики Коми, заведующую отделением нефрологии ГБУЗ РК «Коми республиканская клиническая больница» за предоставление материалов регистра.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов

The author declares no conflict of interests

Список литературы

1. Crews DC, Bello AK, Saadi G. 2019 World Kidney Day Editorial – burden, access, and disparities in kidney disease. J Bras Nefrol. 2019. Jan-Mar;41(1):1-9. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0224. Epub 2019 Feb 28. [Article in English, Portuguese]
2. National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification,

and stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39 (suppl 1): S1-266. DOI: CtiCa0405689692.

3. KDIGO 2012 Clinical Practice Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf. DOI: 10.1007/s11255-014-0761-7.

4. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А. и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Нефрология 2012; 16 (1): 89-115.

Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov VA, et al. National guidelines. Chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. Nephrology 2012; 16 (1): 89-115 (in Russ.)

5. Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В. и др. Национальные рекомендации: Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионепропротекции. Российский кардиологический журнал 2014; 8 (112): 7-37. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-8-7-37.

Moiseev VS, Mukhin NA, Smirnov AV, et al. Clinical guidelines. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardioprotection. Russian Journal of Cardiology. 2014; 8 (112): 7-37. (in Russ.)

6. United States Renal Data System. 2018 USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2018.

7. Bello AK, Ronksley PE, Tangri N, et al. Prevalence and Demographics of CKD in Canadian Primary Care Practices: A Cross-sectional Study. Kidney Int Rep. 2019 Jan 21;4(4):561-570. doi: 10.1016/j.ekir.2019.01.005. eCollection 2019 Apr.

8. Hasan M., Sutradhar L., Gupta RD., Sarker M. Prevalence of chronic kidney disease in South Asia: a systematic review. BMC Nephrol. 2018 Oct 23;19(1):291. doi: 10.1186/s12882-018-1072-5.

9. Brücke K., Stel V. S., Gambaro G., et al. European CKD Burden Consortium (2015). CKD Prevalence Varies across the European General Population. Journal of the American Society of Nephrology. 2016; 27(7):2135-47. DOI: 10.1681/ASN.2015050542.

10. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. (2016) Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS ONE. 2016; 11(7):e0158765. DOI: 10.1371/journal.pone.0158765.

11. Coresh J. Update on the Burden of CKD. J Am Soc Nephrol 2017; 28. DOI: 10.1681/ASN.2016121374

12. Шамхалова М.Ш., Видулова О.К., Железнякова А.В., и др. Эпидемиология хронической болезни почек в Российской Федерации по данным федерального регистра взрослых пациентов с сахарным диабетом (2013-2016 гг.). Сахарный диабет. 2018; 21(3):160-169 doi: 10.14341/DM9392

Shamkhalova MS, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA, Shestakova MV, Dedov II. Trends in the epidemiology of chronic kidney disease in Russian Federation according to the Federal Diabetes Register (2013-2016). Diabetes Mellitus. 2018;21(3):160-169. doi: 10.14341/DM9687

13. Lee C, Yun HR, Joo YS, et al. Framingham risk score and risk of incident chronic kidney disease: A community-based prospective cohort study. Kidney Res Clin Pract. 2019 Mar

31;38(1):49-59. doi: 10.23876/j.krcsp.18.0118.

14. Курочкина О.Н., В.П. Нужный. Сосудистый континуум у больных с терминальной почечной недостаточностью в условиях Севера. Известия Коми Научного Центра. – 2012; 4(12): 49-53.

Kurochkina O.N., Nuzhny V.P. Vascular continuum in patients with terminal renal failure in the north. Proceedings of the Komi Science Centre of the Ural Division of the Russian Academy of Sciences. 2012; 4(12): 49-53. (In Russ.).

15. Курочкина О.Н., Богомолов А.Н., Кузнецов А.В. Значение определения функции почек при построении прогностической модели неблагоприятных исходов у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST // Клиническая нефрология. – 2013. – №3. – С. 24 – 29.

Kurochkina O.N., Bogomolov A.N., Kuznetsov A.V. The value of determining renal function in constructing a prognostic model of adverse outcomes in patients with myocardial infarction with ST segment elevation // Clinical Nephrology. – 2013. – No. 3. – S. 24 – 29.

16. Курочкина О.Н., Хохлов А.А., Кузнецов А.В. Клиническое течение и исходы инфаркта миокарда у женщин. Кардиология. 2013;8: 54-59.

Kurochkina, O.N., Khokhlov, A.L., Kuznetsov, A.V. Clinical course and outcomes of myocardial infarction in women (Article). Kardiologiya. Volume 53, Issue 8, 2013, Pages 54-59 (In Russ.).

17. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. Lancet. 2010; 375 (9731): 2073-81. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60674-5.

18. Ejerblad, E C., Fored, M., Lindblad, P., et al. Association between smoking and chronic renal failure in a nationwide population-based case-control study. JASN: Aug 1 2004; 15 (8).

19. Schwarzer M, Thiebaut SP, Baillet S, Mallet V, Rehm J. Alcohol use disorders and associated chronic disease—a national retrospective cohort study from France. BMC public health. 2017;18(1):43. Epub 2017/07/25. PMID:28732487;

20. Shankar A, Klein R, Klein BE. The association among smoking, heavy drinking, and chronic kidney disease. American journal of epidemiology. 2006;164(3):263-71. Epub 2006/06/16. PMID:16775042.

21. Biesenbach G, Janko O, Zazgornik J. Similar rate of progression in the predialysis phase in type I and type II diabetes mellitus. Nephrol Dial Transplant 1994; 9: 1097

22. Ejerblad E, Fored MC, Lindblad P, et al. Obesity and the risk of chronic renal failure. J Am Soc Nephrol. 2006; 17: 1695-1702.

23. Yamakawa T, Tanaka S, Kamei J, et al. Phosphatidylinositol-3-kinase in angiotensin-II-induced hypertrophy of vascular smooth muscle cells. Eur J Pharmacol. 2003; 478: 39-46.

24. <https://ria.ru/20190911/1558534727.html> дата обращения 08.04.2020г.

25. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей

и благополучия человека, 2019.–254 с.

О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019.–254 с.

26. <https://www.bnkomi.ru/data/news/93018/> дата обращения 08.04.2020г.

27. <https://iz.ru/859881/2019-03-23/rosstat-izuchil-rossijskikh-kurilshchikov> дата обращения 08. 04.2020г.

28. Муromtseva Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4-11.

Muromtseva G.A., Kontseva A.V., Konstantinov V.V. et al. THE PREVALENCE OF NON-INFECTIOUS DISEASES RISK FACTORS IN RUSSIAN POPULATION IN 2012-2013 YEARS. THE RESULTS OF ECVD-RF. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(6):4-11. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-4-11>

29. Kumela G K, Desalegn W A, Kerga D F et al. Patient Awareness, Prevalence, and Risk Factors of Chronic Kidney Disease among Diabetes Mellitus and Hypertensive Patients at Jimma University Medical Center, Ethiopia. Biomed Res Int. 2019 May 12;2019:2383508. doi: 10.1155/2019/2383508. eCollection 2019.

30. Razavian M., Heeley E.L., Perkovic V. et al. Cardiovascular risk management in chronic kidney disease in general practice (the AusHEART study). Nephrol. Dial. Transplant. 2012. 27(4): 1396-1402.

31. Андрусов А.М., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б., Томили娜 Н.А. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации 2014-2018 гг. Краткий отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. // О. О. О. Н. «Российское Диализное Общество». 2019.

Andrusev A.M., Peregudova N.G., Shinkarev M.B., Tomilina N.A. Zamestitel'naja terapija terminal'noj hronicheskoy pochechnoj nedostatochnosti v Rossijskoj Federacii 2014-2018 gg. Kratkij otchet po dannym Obshherossijskogo Registra zamestitel'noj pochechnoj terapii Rossijskogo dializnogo obshhestva. // О. О. О. Н. «Rossijskoe Dializnoe Obshhestvo». 2019.

32. Robinson B.M, Zhang J., Morgenstern H. et al. Worldwide, mortality risk is high soon after initiation of hemodialysis. Kidney Int. 2014. 85(1): 158-165.

33. Foley R.N., Chen S-C., Solid C.A. et al. Early mortality in patients starting dialysis appears to go unregistered. Kidney Int. 2014. 86(2): 392-398.

34. Ишутов А.М. Хроническая болезнь почек – глобальная проблема XXI века. Клиническая медицина. 2014. 92(5): 5-10.

Shutov A.M. Chronic kidney disease is a global problem of the 21st century. Clinical medicine. 2014.92 (5): 5-10.

35. Курочкина О.Н., Е.В. Ерушева, Н.А. Курочкина, А.С. Вундервальд. Динамика функции почек и реальная клиническая практика лечения больных постинфарктным кардиосклерозом // Клиническая нефрология. – 2012. – № 5-6. – С. 38 – 40.

- Kurochkina O.N., E.V. Erusbeva, N.A. Kurochkina, D.S. Wundervald. Dynamics of renal function and the real clinical practice of treating patients with post-cardiac cardiosclerosis // *Clinical Nephrology*. – 2012. – No. 5-6. – S. 38 – 40.
36. Курочкина, О.Н. Оценка функции почек с использованием показателя скорости клубочковой фильтрации в амбулаторно-поликлинической практике // *Клиническая нефрология*. – 2012. – № 4. – С.35-38.
- Kurochkina, O.N. Assessment of renal function using an indicator of glomerular filtration rate in outpatient practice // *Clinical Nephrology*. – 2012. – No. 4. – S.35-38.
37. Томилиная Н.А., Андрусов А.М., Перегудова Н.Г. и др. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010-2015 гг. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. *Нефрология и диализ* • Приложение Т. 19, № 4 2017. DOI: 10.28996/1680-4422-2017-4Suppl-1-95.
- Tomilina N.A., Andrushev A.M., Peregudova N.G. et al. Substitution therapy for terminal chronic renal failure in the Russian Federation in 2010-2015. Report on the data of the All-Russian Register of renal replacement therapy of the Russian Dialysis Society. *Nephrology and Dialysis Appendix to T. 19, No. 4 2017*. DOI: 10.28996 / 1680-4422-2017-4Suppl-1-95
38. Земченков А.Ю., Конакова И.Н. Темпы прогрессирования хронической болезни почек по данным Санкт-Петербургского городского регистра ХБП. *Нефрология и диализ*. 2015. 17(1): 34-51.
- А.Ю. Zemchenkov, I.N. Konakova. The chronic kidney disease progression rates according to St-Petersburg CKD register. *Nephrology and dialysis*. 2015. 17(1): 34-51. (In Russ.)
39. Ягупова Т.А., Керимова С.Н., Исмаилов З.Б., Курочкина О.Н. Регистр хронической болезни почек в Республике Коми за 2015-2016 гг. *Здоровье человека на Севере*. – 2018. – №1. – С. 18-21.
- Yagupova T.A., Kerimova S.N., Ismailov Z.B., Kurochkina O.N. Register of chronic kidney disease in the Komi Republic for 2015-2016 Human health in the North. – 2018. – No. 1. – S. 18-21.
40. Aiumtrakul N., Euswas K., Phichedvanichskul K., et al. Cardiovascular and Renal Outcomes in an Excellent Chronic Kidney Disease Clinic Compared with an Outpatient Clinic in a Primary Care Setting: A Retrospective Cohort Study. *Kidney Dis (Basel)*. 2019 Jun;5(3):144-152. doi: 10.1159/000495464. Epub 2019 Jan 3.
41. Marie Patrice H., Joiven N., Hermine F., et al. Factors associated with late presentation of patients with chronic kidney disease in nephrology consultation in Cameroon-a descriptive cross-sectional study. *Ren Fail*. 2019 Nov;41(1):384-392. doi: 10.1080/0886022X.2019.1595644.
42. KumelaGoro K., DesalegnWolide A., KergaDibaba F., et al. Patient Awareness, Prevalence, and Risk Factors of Chronic Kidney Disease among Diabetes Mellitus and Hypertensive Patients at Jimma University Medical Center, Ethiopia. *Biomed Res Int*. 2019 May 12;2019:2383508. doi: 10.1155/2019/2383508. eCollection 2019.
43. ERA-EDTA Registry: ERA-EDTA Registry Annual Report 2017. <https://era-edta-reg.org/files/annualreports/pdf/An-nRep2017.pdf> (date of the application November 20, 2019)
44. Perazella M.A., Izzedine H. New drug toxicities in the *onco-nephrology world*. *Kidney Int*. 2015;87:909-917.
45. Goldstein S.L., Kirkendall E., Nguyen H. Electronic health record identification of nephrotoxin exposure and associated acute kidney injury. *Pediatrics*. 2013;132:e756–e767.
46. Harris PS, Roy SR, Coughlan C et al. Chronic ethanol consumption induces mitochondrial protein acetylation and oxidative stress in the kidney. *Redox Biol*. 2015 Dec;6:33-40. doi: 10.1016/j.redox.2015.06.021. Epub 2015 Jul 6.
47. Varga Z., Matyas C., Palocz J., Pachter P. Alcohol Misuse, and Kidney Injury: Epidemiological Evidence and Potential Mechanisms. *Alcohol Res. Curr. Rev*. 2017;38:283-288.
48. Pan CS, Ju TR, Lee CC, et al. Alcohol use disorder tied to development of chronic kidney disease: A nationwide database analysis. High connection between AUD и CKD. *PLoS One*. 2018 Sep 6;13(9):e0203410. doi: 10.1371/journal.pone.0203410. eCollection 2018
49. Orth SR. Effects of smoking on systemic and intrarenal hemodynamics: influence on renal function. *J Am SocNephrol*. 2004 Jan;15 Suppl1:S5863.
50. Pabón MA, Patino E, Bhatia D, Rojas-Quintero J et al. Beclin-1 regulates kidney damage caused by cigarette smoke in a mouse model of chronic obstructive pulmonary disease. *JCI Insight*. 2018 сентябрь 20; 3 (18). pii: 99592. doi: 10.1172 / jci.insight.99592.
51. Sandhu JS. Smoking – a renal risk factor. *J AssocPhysicians India*. 2003 Sep;51:9002. Review.
52. Briganti EM, Branley P, Chadban SJ, Shaw JE, McNeil JJ, Welborn TA, Atkins RC. Smoking is associated with renal impairment and proteinuria in the normal population: theAusDiab kidney study. *Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study*. *Am J Kidney Dis*. 2002 Oct; 40(4):70412.
53. Keyzer C.A., van Breda G.F., Vervloet M.G. Effects of vitamin D receptor activation and dietary sodium restriction on residual albuminuria in CKD: theViRTUE-CKD trial. *J Am SocNephrol*. 2017;28:1296-1305.
54. Соколова А.В., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П. и др. Влияние избыточного потребления соли на изменение тубуло-интерстициальной ткани почек пациентов с гипертонической болезнью. Морфологическое исследование. *Клиническая нефрология*. 2017. №4 с. 42-50.
- Sokolova A.V., Dragunov D.O., Arutyunov G.P. et al. Effect of excess salt intake on changes in tubulointerstitial tissue of the kidneys of hypertensive patients. Morphological study. *Clinical Nephrology* 2017. No4 p. 42-50.
55. Porter L.E., Hollenberg N.K. Obesity, salt intake and renal perfusion in healthy people. *Hypertension*. 1998; 32: 144-148.
56. Jindal A, Brietzke S, Sowers JR. Obesity and cardiorenal metabolic syndrome: treatment methods and their effectiveness in improving cardiovascular and renal risk factors. *Cardiorenal Honey*. 2012; 2: 314-317.
57. Susic D, Frohlich ED. Hyperuricemia: a biomarker of renal hemodynamics. *Cardiorenal Honey*. 2015; 5: 175-182.
58. Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C., et al. Body mass index and risk of end-stage renal failure. *Ann Intern Med*. 2006; 144: 21-28.
59. Brozins F.K., Trus R.J. Podocytes, signaling pathways, and

vascular factors in diabetic kidney disease. *Adv Chronic Renal Dis.* 2014; 21: 304-310.

60. *Borrelli S, Leonardis D, Minutolo R, et al.* Epidemiology of CKD Regression in Patients under Nephrology Care. *PLoS One.* 2015 Oct 13;10(10):e0140138. doi: 10.1371/journal.pone.0140138. eCollection 2015.

61. *Caravaca-Fontán F, Azevedo L, Luna E, Caravaca F.* Patterns of progression of chronic kidney disease at later stages. *Clin Kidney J.* 2018 Apr;11(2):246-253. doi: 10.1093/ckj/sfx083. Epub 2017 Jul 28.

62. *Ku E, Johansen KL, McCulloch CE.* Time-Centered Approach to Understanding Risk Factors for the Progression of CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018 May 7;13(5):693-701. doi: 10.2215/CJN.10360917. Epub 2018 Mar 30.

63. *Lee WC, Lee YT, Li LC, et al.* The Number of Comorbidities Predicts Renal Outcomes in Patients with Stage 3-5 Chronic Kidney Disease. *J Clin Med.* 2018 Nov 28;7(12): pii: E493. doi: 10.3390/jcm7120493.

64. *Chase HS, Hirsch JS, Mohan S, et al.* Presence of early CKD-related metabolic complications predict progression of stage 3 CKD: a case-controlled study. *BMC Nephrol.* 2014 Nov 27;15:187. doi: 10.1186/1471-2369-15-187.

65. *Tótolí C, Carvalho AB, Ammirati AL, et al.* Associated factors related to chronic kidney disease progression in elderly patients. *PLoS One.* 2019 Jul 23;14(7):e0219956. doi: 10.1371/journal.pone.0219956. eCollection 2019.

66. *Go AS, Yang J, Tan TC, et al.* Contemporary rates and predictors of fast progression of chronic kidney disease in adults with and without diabetes mellitus. Kaiser Permanente Northern California CKD Outcomes Study. *BMC Nephrol.* 2018 Jun 22;19(1):146. doi: 10.1186/s12882-018-0942-1.

67. *Tsai WC, Wu HY, Peng YS, et al.* Risk Factors for Development and Progression of Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Exploratory Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016 Mar;95(11):e3013. doi: 10.1097/MD.0000000000003013.

68. *Kumela Goro K, Desalegn Wolide A, Kerga Dibaba F, et al.* Patient Awareness, Prevalence, and Risk Factors of Chronic Kidney Disease among Diabetes Mellitus and Hypertensive Patients at Jimma University Medical Center, Ethiopia. *Biomed Res Int.* 2019 May 12;2019:2383508. doi: 10.1155/2019/2383508. eCollection 2019.

69. Земченков А. Ю., Румянцев А. III., Смирнов А. В. Оценка эффективности нефропротективной терапии (краткий обзор литературы и данные Санкт-Петербургского регистра). *Нефрология.* 2018. Том 22. № 1 С. 58-68. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-1-58-68>.

Zemchenkov A. Yu., Rumyantsev A. Sh., Smirnov A. V. Evaluation of the effectiveness of nephroprotective therapy (a brief review of the literature and data from the St. Petersburg Register). *Nephrology.* 2018. Vol. 22. No. 1 S. 58-68. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-1-58-68>.

70. *Kefale B, Tadesse Y, Alebachew M, Engidawork E.* Management Practice, and Adherence and Its Contributing Factors among Patients with Chronic Kidney Disease at TikurAnbessa Specialized Hospital: A Hospital Based Cross-Sectional Study. *Int J Nephrol.* 2018 Jul 29;2018:2903139. doi: 10.1155/2018/2903139. eCollection 2018.

71. *Rosansky SJ, Schell J, Shiga J, et al.* Treatment decisions for older adults with advanced chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2017 Jun 19;18(1):200. doi: 10.1186/s12882-017-0617-3.

72. *Susanto C, Kooman J, Courtens AM, Konings CJAM.* Conservative care as a treatment option for patients aged 75 years and older with CKD stage V: a National survey in the Netherlands. *Eur Geriatr Med.* 2018;9(2):235-242. doi: 10.1007/s41999-018-0031-9. Epub 2018 Feb 12.

73. *Aiumtrakul N, Euswas K, Phichedwanichskul K, et al.* Disease Clinic Compared with an Outpatient Clinic in a Primary Care Setting: A Retrospective Cohort Study. *Cardiovascular and Renal Outcomes in an Excellent Chronic Kidney.* *Kidney Dis (Basel).* 2019 Jun;5(3):144-152. doi: 10.1159/000495464. Epub 2019 Jan 3.

74. *De Nicola L, Provenzano M, Chiodini P, et al.* Independent Role of Underlying Kidney Disease on Renal Prognosis of Patients with Chronic Kidney Disease under Nephrology Care. *PLoS One.* 2015 May 20;10(5):e0127071. doi: 10.1371/journal.pone.0127071. eCollection 2015.

Дата получения статьи: 12.01.2020

Дата принятия к печати: 05.05.2020

Submitted: 12.01.2020

Accepted: 05.05.2020

Артериальная гипертензия при ХБП: от начальных до продвинутых стадий. Диагностические и терапевтические стратегии

Часть 1. Артериальная гипертензия у пациентов с ХБП 1-4 стадий

Е.М. Зелтынь-Абрамов^{1,3}, Н.Ф. Фролова²

¹ Кардионефрологическая Лаборатория ГБУЗ «ГКБ №52 Департамента здравоохранения г. Москвы», 123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, д. 3/2

² ГБУЗ «ГКБ №52 Департамента здравоохранения г. Москвы», 123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, д. 3/2

³ Кафедра общей терапии ФДПО ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

Hypertension and chronic kidney disease: from initial to advanced stages.

Diagnostic and therapeutic strategies

Part 1. Hypertension in chronic kidney disease 1-4 stages

E.M. Zeltyn-Abramov^{1,3}, N.F. Frolova²

¹ Laboratory of Cardioneurology Moscow City Hospital 52, 3/2 Pekhotnaya Str, 123182, Moscow, Russian Federation

² Moscow City Hospital 52, 3/2 Pekhotnaya Str, 123182, Moscow, Russian Federation

³ Chair of Therapy Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), 1 Ostrovitianov Str., 117997, Moscow, Russian Federation

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, артериальная гипертензия, кардиоваскулярные риски, гиперсимпатикотония, артериальная жесткость, хронотерапия, мониторинг артериального давления, диетические ограничения, нефропротекция, кардиопротекция

Резюме

Артериальная гипертензия (АГ) и хроническая болезнь почек (ХБП) широко распространены в мире. АГ встречается примерно у 30% взрослого населения, а ХБП – у 10-15%, однако в популяции пациентов с ХБП эта цифра достигает 80-90%. АГ и ХБП признаны независимыми факторами прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые являются основной причиной летальных исходов у пациентов с ХБП. Эффективный контроль артериального давления (АД) замедляет темпы развития почечного повреждения и снижает риск развития ССЗ. Достижение целевых показателей АД – основная лечебная стратегия, позволяющая обеспечить нефро- и кардиопротекцию.

В статье обсуждаются современные представления о механизмах формирования АГ при ХБП 1-4 стадий и терапевтические подходы к ее адекватному контролю. Среди основных звеньев патогенеза АГ выделяются гиперсимпатикотония, гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостеро-

Адрес для переписки: Зелтынь-Абрамов Евгений Мартынович
e-mail: ezeltn@mail.ru

Corresponding author: Prof Eugeny M. Zeltyn-Abramov
e-mail: ezeltn@mail.ru

новой системы, задержка натрия и жидкости, а также процессы, обусловленные формированием уремической среды (эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, хроническое воспаление, артериальная жесткость). Представлены современные методологические подходы к установлению клинического диагноза АГ, включающие в себя фенотипирование АД, хронобиологические особенности и выбор оптимального способа измерения АД. На основании действующих согласительных документов и рекомендаций изложены лечебные стратегии, направленные на эффективный контроль АД. Обсуждается широкий круг проблем, касающихся модификации образа жизни пациентов, диетических рекомендаций и применения гипотензивных препаратов с точки зрения оптимальной нефро- и кардиопротекции и минимизации кардиоваскулярных рисков. Представлены новые перспективные направления медикаментозного лечения АГ у пациентов с ХБП 1-4 стадий.

Abstract

Hypertension and chronic kidney disease (CKD) are highly prevalent conditions worldwide. Hypertension occurs in the adult population in approximately 30% and CKD – in 10-15%. Hypertension occurs in 80-90% of patients with CKD. The lack of effective control of blood pressure (BP) leads to further progression of CKD. Hypertension and CKD were shown to be independent factors of development and progression of cardiovascular disease (CVD). CVD is the main cause of lethal outcomes in patients suffering from CKD. Effective BP control slows down the rate of renal injury and reduces the risk of CVD development. The achievement of target BP values is the main therapeutic strategy for both reno- and cardioprotection.

Current understanding of mechanisms of Hypertension formation in CKD and therapeutic approaches to its adequate control are the points for further discussion. Sympathetic overactivity, hyperactivation of the renin-angiotensin-aldosterone system, salt and fluid retention and the influence of uremic milieu (endothelial dysfunction, oxidative stress, and arterial stiffness) are highlighted as main components of Hypertension pathogenesis. Methodological approaches to clinical diagnosis of Hypertension include BP phenotype, chronobiological patterns and the choice of optimal method of BP measurement. The treatment strategies for effective BP control are presented according to current recommendations and conciliation documents. A wide range of issues related to lifestyle modification, diet restrictions and antihypertensive therapy are discussed in terms of optimal reno- and cardioprotection and cardiovascular risks reduction. Novel forward-looking directions of pharmacotherapy of Hypertension are presented in conclusion.

Key words: *chronic kidney disease, hypertension, cardiovascular risk, sympathetic hyperactivity, arterial stiffness, chronotherapy, blood pressure monitoring, dietary sodium restriction, renoprotection, cardioprotection*

Вступление

Хроническая болезнь почек (ХБП) представляет собой персистирующие более трех месяцев нарушения структуры или функции почек. Диагностическими критериями ХБП являются маркеры почечного повреждения: альбуминурия, изменения осадка мочи, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м², инструментально подтвержденные гистологические и структурные изменения почек [1]. В настоящее время под данную дефиницию ХБП попадает от 10 до 15% населения Земли [2, 3]. Артериальная гипертензия (АГ), определяемая консенсусом ESC/ESH (European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension) как уровень артериального давления (АД) $\geq 140/80$ мм рт.ст., встречается примерно у 30% взрослого населения в мире, у пациентов с ХБП – в 80-90% случаев [4, 5].

АГ может быть как следствием, так и причиной страдания почки, но в любом случае отсутствие эффективного контроля АД приводит к дальнейшему прогрессированию ХБП вплоть до развития продвинутых стадий, требующих проведения заме-

стительной почечной терапии (ЗПТ) [4, 6]. Кроме того, АГ и ХБП признаны независимыми факторами развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а их сочетание существенно повышает риски заболеваемости и смертности вследствие инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, сердечной недостаточности (СН) и нарушений сердечного ритма в общей популяции [7, 8]. Важно отметить, что среди пациентов с ХБП 3-4 стадий количество умерших от ССЗ намного превышает количество больных, достигших ХБП 5 стадии [9]. С другой стороны, наличие ХБП определяет ухудшение кратко- и долгосрочного прогнозов у пациентов с ССЗ. Так, согласно данным USRDS (US Renal Data System), 2-х летний прогноз выживаемости пациентов, не страдающих ХБП и перенесших ИМ – 85%, пациентов, имеющих ХБП 1-2 ст – 75%, у пациентов же с ХБП 4-5 ст показатель 2-х летней выживаемости после перенесенного ИМ составляет всего 59% [10].

Эффективный контроль АД при ХБП замедляет темпы формирования почечного повреждения и снижает риски развития ССЗ [11, 12]. Исходя из этого, достижение целевых показателей АД представляется основной терапевтической стратегией, обеспечивающей нефро- и кардиопротекцию и пре-

дотвращающей дальнейшее прогрессирование ХБП и развитие ССЗ [13].

Особенности патогенеза АГ у пациентов с ХБП

Развитие АГ – закономерная реакция организма на формирование ХБП.

1. Гиперсимпатикотония (гиперактивность симпатической нервной системы, СНС)

Большинство экспертов полагает, что повышение активности СНС является ключевым механизмом формирования и поддержания АГ у пациентов с ХБП [14, 15]. Именно гиперсимпатикотония (а не активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, РААС) первой проявляется уже на ранних стадиях поражения почек любой этиологии [14, 16-19]. Понимание патофизиологического паттерна развития гиперсимпатикотонии необходимо для определения лечебно-диагностических подходов у пациентов с ХБП различных стадий.

Афферентные нервные волокна, анатомически сосредоточенные преимущественно по ходу почечных лоханок, выполняют сенсорную функцию, доставляя в соответствующие отделы центральной нервной системы (ЦНС) (сосудодвигательный центр, ствол, гипоталамус) информацию о необходимости эфферентного ответа. По принципу обратной связи формируется и поддерживается эфферентная симпатическая активность, определяющая секрецию ренина, реабсорбцию Na^+ и регуляцию почечного кровотока. Почки обильно иннервированы симпатическими эфферентными волокнами, что позволяет поддерживать необходимый сосудистый тонус приносящих и выносящих артериол, обеспечивает транспортную функцию нефронов и способствует высвобождению ренина юкстагломерулярным аппаратом. Также в почках находится большое количество механо- и хеморецепторов, информация с которых постоянно передается в ЦНС. Таким образом, в норме почки представляют собой обильно иннервированный сенсорный орган, который обеспечивает ауторегуляцию собственного функционирования посредством интерактивных связей с соответствующими структурами головного мозга [20, 21]. По мере формирования патологического процесса в почках развивается стойкая ответная активация СНС, определяемая уже на ранних стадиях ХБП. Инициальной причиной гиперсимпатикотонии является избыточная афферентация с механо- и хеморецепторов почек. Почечное повреждение активизирует импульсацию с механорецепторов; ишемия приводит к избыточному высвобождению аденозина и активации хеморецепторов. Так создаются предпосылки для перманентной афферентной стимуляции, которая, в свою очередь, формирует постоянный

эфферентный ответ [22]. В результате происходит резкая активация СНС с последующим развитием стойкой гиперсимпатикотонии. Фундаментальные исследования Converse R.L., Grassi G., Klein I.H., Hausberg M. позволили объективизировать гиперсимпатикотонию как на животных моделях ХБП, так и у пациентов, находящихся на разных стадиях заболевания почек [16-18, 23, 24]. Посредством микронейрографии перонеального (малоберцового) нерва у пациентов с ХБП была зарегистрирована постоянная избыточная мышечная симпатическая активность [16, 25]. Кроме того, уже на начальных стадиях ХБП в отсутствие значимого нарушения собственно почечной функции определялись повышенные плазменные концентрации норадреналина – первичного нейротрансмиттера, высвобождаемого в ответ на ирритацию симпатического нерва [19]. Результаты приведенных исследований позволили сформулировать два принципиально важных для понимания дальнейшего развития событий положения: 1) активность СНС существенно повышается на самых ранних стадиях ХБП; 2) гиперсимпатикотония прогрессирует по мере снижения функции почек. Разрушительными последствиями перманентной гиперсимпатикотонии становятся вазоконстрикция, повреждение подоцитов, гипертрофия и пролиферация гладкомышечных элементов сосудистого русла, эндотелиальная дисфункция (ЭА) и прогрессирование атеросклероза [24]. Однако самое яркое клиническое проявление гиперактивации СНС – повышение системного артериального давления.

Выбор терапевтической стратегии

- препараты центрального действия, снижающие симпатический тонус (агонисты имидазолиновых рецепторов, например, моксонидин);
- бета-блокаторы;
- прямые ингибиторы катехоламинов (например, реналаза)

2. Активация РААС

Гиперактивация РААС – хорошо известный феномен, сопровождающий течение и прогрессирование ХБП. В качестве пускового механизма гиперактивации РААС выступает избыточная секреция ренина поврежденными почками. Ренин конвертирует биологически неактивный ангиотензиноген в ангиотензин I (АI). Под действием ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) АI превращается в ангиотензин II (АII). АII обладает рядом периферических и центральных эффектов [26-28]. Стимулируя выработку альдостерона корой надпочечников, АII приводит к перманентной задержке Na^+ и жидкости, создавая предпосылки для формирования Na^+ -объем-зависимой АГ. Являясь мощным

вазоконстриктором, АП вызывает стойкий спазм как почечных артериол, так и крупных артериальных бассейнов организма. В результате растет системное сосудистое сопротивление (ССС) и создаются гемодинамические предпосылки для формирования и прогрессирования АГ. Высокая концентрация АП в плазме крови стимулирует высвобождение норадреналина из симпатических ганглиев, приводя тем самым к дополнительной гиперактивации СНС. Кроме того, само по себе снижение количества действующих нефронов дополнительно стимулирует РААС. Таким образом замыкается порочный круг формирования АГ у пациентов с ХБП.

Взаимосвязь гиперсимпатикотонии и гиперактивации РААС описана во многих экспериментальных работах на животных моделях. Так, было обнаружено, что введение АП непосредственно в ствол головного мозга вызывает выраженную активацию СНС (увеличение высвобождения норадреналина и рост мышечной симпатической активности по данным нейромيوграфии) [27-34]. Последующее введение в ту же область лозартана полностью купировало симпатическую активность и приводило к снижению АГ. На первый взгляд эти результаты – еще один весомый аргумент в пользу применения блокаторов ренин-ангиотензиновых рецепторов (БРА) и ингибиторов АПФ (и-АПФ). Однако, более поздние исследования, проведенные в группах пациентов с ХБП страдающих АГ, продемонстрировали, что назначение этих препаратов приводило не к нормализации активности СНС, а только к ее снижению [18, 35, 36]. Следовательно, в реальной практике сохраняются предпосылки для хронизации гиперактивации РААС вследствие неустранимой гиперсимпатикотонии.

Выбор терапевтической стратегии

- прямые блокаторы рецепторов к ангиотензину (сартаны);
- ингибиторы АПФ;
- прямые ингибиторы ренина (расилез)

3. Специфические факторы развития АГ (уремическая среда, хроническое воспаление и жесткость сосудов)

По мере прогрессирования поражения почек, долго до начала ЗПТ, в организме пациента образуется и накапливается большое количество биологически активных субстанций, формирующих так называемую уремическую среду («uræmic milieu») [37, 38]. В настоящее время идентифицировано порядка 130 уремических токсинов, ряд из них имеет подтвержденную или предполагаемую связь с риском развития ССЗ и, в частности, АГ [38]. Уремическая среда и ее роль в формировании мультисистемных осложнений прогрессирующей ХБП – предмет

интенсивного научного изучения. С точки зрения понимания механизмов поддержания АГ наибольший интерес представляют персистирующие под воздействием уремических токсинов ЭД и оксидативный стресс (ОС) [14, 37, 38].

Важным механизмом формирования ЭД в уремической среде является нарушение синтеза и биодоступности оксида азота (NO) под влиянием ряда уремических токсинов [14, 37, 38]. В норме NO представляет собой продукт окисления L-аргинина до L-цитрулина под воздействием фермента NO-синтазы (NO-с). NO диффундирует в клетки гладкой мускулатуры сосудов, обеспечивая вазодилатацию посредством стимуляции гуанилатциклазы. Будучи мощным вазодилататором, NO также играет большую роль в поддержании сосудистого гомеостаза, подавляя избыточную агрегацию тромбоцитов, атерогенез, пролиферацию клеток гладкой мускулатуры сосудов и адгезию лейкоцитов к эндотелию. Таким образом NO поддерживает в оптимальном состоянии сосудистый тонус организма в целом, блокирует вазоконстрикцию и регулирует уровень АД. Важная роль NO в регуляции АД была продемонстрирована в ряде исследований: у здоровых добровольцев отмечался быстрый и резкий подъем АД после системного введения ингибитора NO-с [39-42]. В более поздних исследованиях авторы отмечали тот же самый эффект и связывали его не только с эндотелий-опосредованной вазоконстрикцией, но и с прямым влиянием NO на уровень активности СНС [14, 43]. По мере формирования уремической среды создаются серьезные предпосылки для подавления синтеза и биодоступности NO. Здесь большую роль играет асимметричный диметиларгинин (АДМА) – уремический токсин – первичный эндогенный ингибитор NO-с [14, 44]. Плазменные концентрации АДМА значительно повышаются уже при ХБП 3 стадии и прогрессивно нарастают по мере снижения функции почек [14, 45]. По данным ряда исследований, высокие плазменные концентрации АДМА являются сильным независимым предиктором ССЗ в популяции пациентов с ХБП [46-51]. Интерес вызывает мнение Zocalli C. et al., что у пациентов с почечной недостаточностью АДМА – второй после возраста сильный предиктор как общей смертности, так и смертности от ССЗ [49]. Дисрегуляция в уремической среде процессов синтеза и биодоступности NO создает патофизиологические предпосылки для прогрессирования АГ в условиях перманентной вазоконстрикции, нарушения сосудистого гомеостаза и избыточной активации СНС.

В норме почки – один из наиболее важных источников антиоксидантных энзимов. По мере прогрессирования почечной недостаточности нарастает уровень прооксидантных субстанций, что приводит к стойкому преобладанию высоких плазменных концентраций реактивных форм кислорода – свободных радикалов [37, 52, 53]. Их избыток (соб-

ственно ОС) вносит весомый вклад в дальнейшее поражение почек, становясь причиной повреждения клубочков и ишемии почечной паренхимы [37, 53]. В условиях ОС подавляются процессы инактивации и элиминации АДМА, что замыкает порочный круг формирования перманентной ЭД и АГ [14, 51].

Выбор терапевтической стратегии

- лечение основного заболевания, борьба с уремией, коррекция метаболических нарушений;
- применение препаратов, корригирующих эндотелиальную дисфункцию (донаторов NO): ингибиторов фосфодиэстеразы (силденафил), антагонистов эндотелиновых рецепторов (бозентан), ингаляция NO;
- антиоксиданты (витамин E и др.)

Дальнейшее прогрессирование ХБП, выбор определенной модальности ЗПТ и наличие отягщенного коморбидного фона приводят к развитию ряда других патологических процессов, которые способствуют поддержанию высокого уровня АД. Среди них: выраженная внекостная кальцификация, поражающая сосудистое русло и клапанный аппарат сердца, ренальная анемия и побочные эффекты ее коррекции, хроническое воспаление, усугубляющее течение ЭД и ОС. Эти процессы требуют своевременного выявления и контроля уже на преддиализных стадиях ХБП, поскольку их прогрессирование создает высокие риски развития ССЗ и приближает начало ЗПТ [54-58]. Подробнее мы остановимся на этом при обсуждении особенностей патофизиологии АГ у диализных пациентов.

Основные патогенетические механизмы формирования АГ представлены на Рисунке 1.

Хронобиология АД. Методология измерения АД. Фенотипы АГ

Суточные колебания АД у здорового человека генетически детерминированы индивидуальным циркадным ритмом. К физиологическим и природным регуляторам циркадного ритма АД относят биологический пол, возраст, расовую принадлежность, соотношение светлого и темного времени суток (последнее зависит от географических условий проживания). К социально-экономическим регуляторам – профессиональную принадлежность (сменная работа, прежде всего – в ночное время, экстремальные условия труда), суточный ритм спортивных нагрузок (вечерние или утренние пробежки, фитнес-тренировки после работы), диетические предпочтения (суточный ритм потребления соли, например, привычка позднего «плотного» ужина). И, наконец, к патологическим регуляторам циркадного ритма можно отнести наличие синдрома обструктивного апноэ сна, бессонницу, сахарный диабет (СД) (автономная диабетическая нейропатия как фактор дисрегуляции циркадного функционирования СНС) и др. [59-63]. С практической точки зрения модификация некоторых регуляторов циркадного ритма АД должна стать составляющей немедикаментозного лечения АГ.

Конкретный фенотип АД объективизируется по результатам суточного мониторингирования (СМАД). Наиболее значимыми являются ночные показатели, они не зависят от дневных нагрузок и лежат в основе фенотипирования АД.

В норме происходит снижение ночного АД на 10-20% по сравнению с периодом физической



Рис. 1. Основные звенья патогенеза формирования артериальной гипертензии у пациентов с ХБП 1-4 ст.

Fig. 1. The main components of hypertension pathogenesis in predialysis stages of CKD

активности. Отклонения от этой закономерности позволяют классифицировать пациентов АГ в зависимости от колебаний АД именно в ночной период.

На основании данных СМАД выделяют несколько паттернов циркадных изменений АД:

- 1) *dipper* – снижение АД в ночное время на 10-20% по сравнению с периодом физической активности (норма);
- 2) *over dipper* – снижение АД в ночное время более 20%;
- 3) *non dipper* – снижение АД в ночное время менее 10%;
- 4) *night peaker (reverse dipper)* – ночное АД выше дневного.

Согласно действующим Рекомендациям по предотвращению, выявлению, оценке и лечению АГ (ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association), 2017 г.) ночной паттерн АД – независимый предиктор прогрессирования ССЗ и, следовательно, снижение ночного АД – главная цель гипотензивной терапии [64]. Оптимальным уровнем ночного АД считается $\text{АД} \leq 110/65$ мм рт.ст. [64]. Таким образом, СМАД необходимо в качестве диагностического инструмента не только для выявления АГ и контроля адекватности ее лечения, но и для четкой идентификации конкретного фенотипа АД. Подобная идентификация позволяет персонализировать подходы к лечению, опираясь на индивидуальные хронобиологические показатели.

Избыточная активация РААС, гиперсимпатикотония и задержка экскреции Na^+ и H_2O грубо вмешиваются в нормальную хронобиологию АД, приводя к отсутствию его снижения в ночное время (паттерн *non dipper*) или к повышению АД ночью (паттерн *night peaker*). Дисрегуляция физиологического циркадного ритма колебаний АД становится мощным фактором формирования и поддержания АГ, что не всегда учитывается в клинической практике [65-67].

Эффективное лечение АГ подразумевает точность и воспроизводимость измерений АД как на старте, так и в процессе лечения. В практической работе клиницисты чаще всего опираются на данные, полученные у постели больного или на амбулаторном приеме [66-69]. Такой подход может привести к ошибочным суждениям относительно наличия АГ как таковой и реальной эффективности гипотензивной терапии. Речь идет об отсутствии необходимого количества повторных измерений АД, недооценки его циркадных (суточных) колебаний и игнорировании ситуационной АГ «белого халата» [68, 69]. Однократно измеренное АД может совершенно не отражать истинное положение дел и приводить к серьезным диагностическим ошибкам. Широкое внедрение в рутинную клиническую практику СМАД позволило выделить 4 основных фенотипа АГ:

- 1) нормотензия – нормальные показатели АД у постели больного и по результатам СМАД;

- 2) гипертензия «белого халата» – высокие показатели АД у постели больного и нормальные по результатам СМАД;
- 3) постоянная (длительная) АГ – высокие показатели АД как у постели больного, так и по результатам СМАД;
- 4) скрытая (маскированная) АГ – нормальные показатели АД у постели больного и высокие по результатам СМАД; [64, 70, 71].

В качестве альтернативной стратегии эффективного контроля АД рассматриваются домашние измерения, производимые самим пациентом, его родственниками или патронажными службами. Необходимым условием является наличие валидизированного тонометра. Текущие Рекомендации по предотвращению, выявлению, оценке и лечению АГ предлагают сочетание домашнего измерения и СМАД в качестве оптимальной методологии контроля показателей АД [64].

Выбор терапевтической стратегии

- объективизация АГ и ее фенотипа (СМАД);
- определение индивидуального хронобиологического профиля колебаний АД (СМАД);
- сочетание «домашних» измерений АД и СМАД;
- изменение модифицируемых регуляторов циркадного ритма
- подбор гипотензивной терапии с учетом фенотипа АД;
- хронобиологическая персонализация гипотензивной терапии

Целевые показатели АД. Стратегия нефро-и кардиопroteкции

Современные Рекомендации по лечению различных заболеваний предлагают клиницистам быстрые алгоритмизированные решения, построенные на принципах доказательной медицины. Такой подход время от времени подвергается критике за отсутствие гибкости в решении комплексных междисциплинарных проблем, что особенно актуально у пациентов с ХБП [8]. Рекомендаций по лечению ХБП относительно немного, особенно по сравнению с другими распространенными нозологиями. Целевые показатели $\text{АД} < 130/80$ мм рт.ст. рекомендуются для всех пациентов с ХБП экспертами рабочей группы ACC/AHA [64]. Европейский консенсус специалистов (ESC/ESH – European society of cardiology/European society of hypertension) предлагает ориентироваться на показатели систолического $\text{АД} < 140$ мм рт.ст. [72]. Эксперты KDIGO и Почечной Ассоциации Великобритании определяют целевые показатели АД в зависимости от степени протеинурии в диапазоне от 140/90 до 130/80 мм рт.ст. [73, 74]. Подобный подход нашел свое отражение

и в национальных Рекомендациях [75]. Рекомендации охватывают весь диапазон ХБП – от начальных до продвинутых стадий, включая ТХПН, что приводит к неизбежному «усреднению» целевых показателей АД. Тем не менее, для пациентов с ХБП 3-4 стадии такой подход остается общепринятым.

Не менее важным, с точки зрения эффективности стратегии нефро- и кардиопротекции, является контроль протеинурии.

Протеинурия – ключевой маркер повреждения почек и независимый предиктор прогрессирования ХБП и развития ССЗ. Будучи важным диагностическим инструментом контроля эффективности лечебных мероприятий, она требует четкой лабораторной оценки [76]. Результаты анализа суточной мочи остаются золотым стандартом ее диагностики. Однако такой способ контроля не всегда удобен для пациента и может привести к ошибкам измерений [77, 78]. В качестве альтернативы широко используется соотношение протеин (альбумин)/креатинин в отдельной пробе мочи (ПКС или АКС). Метод удобен для пациента и обладает особой точностью в случаях минимальной протеинурии. Эксперты полагают, что значения ПКС (АКС) ≥ 3 мг/ммоль являются достаточным основанием для постановки диагноза ХБП независимо от показателей СКФ [77, 79]. Указанные методы контроля протеинурии не конкурируют между собой и в равной степени обладают высокой предсказательной ценностью в отношении прогрессирования ХБП [80, 81].

Исторически самым первым и масштабным по набору пациентов рандомизированным клиническим исследованием (РКИ), посвященным взаимосвязи уровня АД и нефропротекции, было MDRD [82]. Среди прочих проблем, изучалось влияние двух стратегий снижения АД на темпы прогрессирования ХБП. Предметом динамического наблюдения были показатели среднего АД ($АД_{ср} = (2АД_{сис} + АД_{диаст})/3$), уровень протеинурии и СКФ. Целевым уровнем стандартной гипотензивной терапии принято $АД_{ср} = 107$ мм рт.ст., интенсивная терапия подразумевала достижение $АД_{ср} = 92$ мм рт.ст. Применение интенсивной стратегии у пациентов с исходной суточной протеинурией более 1 г/л привело к замедлению темпов снижения СКФ по сравнению со стандартной. Но у пациентов с исходно небольшой протеинурией или без нее СКФ прогрессивно снижалась независимо от выбранной гипотензивной стратегии. Сходные данные были получены в более поздних РКИ [83-85]. В действующих Рекомендациях АСС/АНА, касающихся пациентов с АГ и ХБП, констатируется, что эффективный контроль АД приводит к снижению протеинурии [64]. Это замедляет темпы снижения СКФ, стабилизирует течение ХБП и потенциально снижает частоту развития ССЗ. В частности, снижение $АД_{сис}$ до уровня менее 120 мм рт.ст. обеспечивает эффективную нефропротекцию у пациентов с суточной протеинурией

более 1 г/л по сравнению с пациентами без таковой. Действующие Рекомендации, основанные на результатах состоявшихся РКИ, предлагают интенсивную гипотензивную стратегию только для пациентов с выраженной протеинурией, оставляя открытыми вопросы: какая стратегия оптимальна для пациентов без протеинурии? Существуют ли преимущества интенсивного снижения АД в отношении кардиопротекции как не менее важной составляющей стратегии контроля АД?

Выбор терапевтической стратегии

- использование препаратов, обладающих нефропротективным действием (БРА, иАПФ);
- использование препаратов, обладающих кардиопротективным действием (бета-блокаторы)

Подходы к терапии АГ

Немедикаментозное лечение АГ (модификация образа жизни)

Патогенетически обоснованное лечение АГ при ХБП невозможно без существенной модификации образа жизни пациентов. Одно из важнейших направлений – ограничение в рационе натрия, который содержится не только в поваренной соли, но и в целом ряде пищевых консервантов, в частности – в глутамате натрия, бензоате натрия, пищевой соде (гидрокарбонат натрия) и др. По данным Slagman M.C. et al. диета с малым содержанием натрия (менее 50 ммоль/л или приблизительно 3 г поваренной соли в сутки) приводит к дополнительному снижению $АД_{сис}$ на 10 мм рт.ст. [86]. При целевых показателях ограничения соли менее 100 ммоль/л (6 г соли в сутки) возможно снижение суточной протеинурии до 25% от исходной [87]. По мнению Vogt L. et al., малонатриевая диета обладает не только гипотензивным действием, но является составной частью нефропротекции в целом. Клиническая эффективность ограничения натрия возрастает по мере снижения СКФ, т. е. на продвинутых стадиях ХБП [88]. Тем не менее, в клинической практике целевые ограничения натрия часто оказываются недостижимыми. Так, результаты исследования Slagman M.C. et al. показали, что в группе пациентов с рекомендованным ограничением соли с пищей <50 ммоль/сутки, реальное потребление составило 106 ммоль/сутки, а в группе пациентов без диетических ограничений – 186 ммоль/сутки. Данные были объективизированы измерением концентрации натрия в моче и подтвердили низкую комплаентность даже хорошо информированных пациентов [86]. Для преодоления подобной ситуации предлагается установить более реалистичные целевые показатели потребления натрия – <100 ммоль/сутки под контролем специалистов по лечебному питанию [89].

Другой важной составляющей модификации образа жизни пациентов с АГ является контроль массы тела [90, 91]. Согласно Morales E. et al., у пациентов с ИМТ >27 кг/м² снижение веса приблизительно на 4% может приводить к уменьшению суточной протеинурии на 30% и стабилизации АД [91].

В случае налаженного оптимального взаимодействия пациента с разными специалистами (диетологами, психотерапевтами, специалистами по спортивным нагрузкам и т.д.) модификация образа жизни может внести позитивный вклад в лечение АГ у пациентов с ХБП 3-4 стадий [92, 93].

Медикаментозное лечение АГ у пациентов с ХБП 1-4 стадий

Несмотря на очевидные преимущества модификации образа жизни, большинство пациентов нуждается в проведении медикаментозной терапии. Помимо снижения собственно АД, ряд препаратов обладает дополнительными нефро- и кардиопротективными эффектами, не всегда напрямую связанными с их гипотензивным действием [94, 95].

1. Блокаторы РААС

и-АПФ и БРА обладают нефро- и кардиопротективными свойствами, что определяет их особую роль в лечении АГ у пациентов с ХБП [96]. Эффективная блокада гиперактивации РААС приводит к снижению АД_{сист} в среднем на 20% в додиализной популяции [97]. Важно отметить, что применение и-АПФ и БРА приводит к снижению уровня протеинурии независимо от их собственно гипотензивного эффекта. Поэтому данная группа препаратов рекомендуется в качестве терапии «первой линии» у пациентов с протеинурией [98-101]. В отсутствие протеинурии, ведущая роль блокады РААС не так очевидна. Существует мнение, что в этом случае нефропротективный эффект обусловлен только их гипотензивным действием и, следовательно, они могут быть заменены другими гипотензивными препаратами [102, 103]. Следует учитывать, что более чем в половине случаев длительного применения и-АПФ происходит реактивация АПГ, приводящая к «кусользанию» (нивелировке) гипотензивного эффекта данных препаратов. Гипотетически, добавление БРА к терапии и-АПФ могло бы улучшить прогноз пациентов с точки зрения нефро- и кардиопротекции. Однако комбинированная терапия не приводит к снижению летальности от ССЗ, ИМ, СН, инсульта и сопровождается значительным ростом побочных эффектов [104]. Таким образом, комбинированная терапия и-АПФ и БРА большинством экспертов не рекомендуется.

Блокада РААС, независимо от того, какими препаратами она достигается, связана с рисками развития гиперкалиемии и острого почечного повреждения (ОПП). После ее инициации часто наблюдается рост концентрации креатинина, обусловленный

снижением внутриклубочкового давления [105]. Однако подобный рост креатинина зачастую лишь объективизирует его истинное значение. Так, несмотря на то, что применение лозартана у пациентов с диабетической нефропатией демонстрировало снижение СКФ в течение первых трех месяцев лечения почти на 70% по сравнению с группой, получавшей плацебо, дальнейшее наблюдение этих пациентов, продолжавшееся в среднем около 3,5 лет, показало существенное замедление темпов снижения СКФ в группе, получающей лозартан, по сравнению с плацебо [106, 107]. Примечательно, что стабилизация СКФ не зависела от скорости исходного ее снижения. Большинство экспертов сходится во мнении, что рост концентрации креатинина в начале терапии блокаторами РААС, не превышающий 30% с последующей стабилизацией, является приемлемым с точки зрения продолжения лечения и долгосрочного нефропротективного действия [108].

Важной клинической проблемой остается безопасность применения блокаторов РААС (и-АПФ и БРА) у пациентов с продвинутыми, преддиализными, стадиями ХБП (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²). В частности, значимо повышается риск развития клинически значимой гиперкалиемии, требующей постоянной медикаментозной коррекции (например, кальцийсодержащими катионообменными смолами). Получены данные, свидетельствующие о существенном росте СКФ после отмены блокаторов РААС, что позволяет в ряде случаев надолго отсрочить начало ЗПГТ [109]. Чтобы определиться, можно ли продолжать терапию блокаторами РААС на продвинутых стадиях ХБП, в 2014 г. инициировано исследование STOR ACEi, окончание которого планируется в январе 2020 г. [110]. Результаты этого исследования помогут ответить на важный в клиническом плане вопрос: стоит ли начинать/продолжать терапию и-АПФ или БРА в преддиализной популяции пациентов.

2. Диуретики

Перегрузка объемом, часто протекающая без явных клинических проявлений, встречается примерно у половины пациентов с ХБП 3-4 стадий [111]. Применение диуретиков уменьшает задержку жидкости, препятствует прогрессированию гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и артериальной жесткости [112, 113]. Данная группа препаратов обладает гипотензивным и кардиопротективным эффектами и рекомендуется как составляющая комбинированного лечения или в виде монотерапии [112]. У пациентов без протеинурии лечение тиазидовыми или тиазидоподобными диуретиками может рассматриваться как терапия первого выбора [108]. Имеются данные, что назначение диуретиков положительно влияет на циркадный ритм АД, восстанавливая у пациентов с ХБП физиологический паттерн *dipper* [114]. Назначение петлевых диуретиков также эффективно. В практической работе важно учитывать необхо-

лимость наращивания дозировок по мере снижения СКФ, обеспечивая адекватный ответ действующих нефронов на петлевые диуретики. Комбинация тиазидовых и петлевых диуретиков может быть настолько результативной, что в ряде случаев заканчивается избыточной потерей жидкости и развитием гиповолемии. В целом, назначения диуретиков следует избегать у пациентов с поликистозной болезнью, поскольку они могут спровоцировать рост кист и снижение экскреторной функции почек [115].

Антагонисты альдостерона эффективно снижают АД у пациентов в начальных стадиях ХБП, но их применение сопряжено с высоким риском развития гиперкалиемии [116]. На ранних стадиях ХБП назначение верошпирона (спиронолактона) приводит к улучшению систолической и диастолической функций ЛЖ у пациентов с сопутствующей миокардиальной дисфункцией [117]. Пока не ясно, связан ли этот положительный эффект только с гипотензивным действием спиронолактона или препарат обладает дополнительными кардиопротективными эффектами у пациентов с ХБП [118]. Особенно эффективно применение спиронолактона у пациентов с истинным и псевдогиперальдостеронизмом [119].

3. Антагонисты кальция (аСа)

Дигидро- и недигидропиридиновые аСа широко используются в лечении АГ у пациентов с ХБП. Дигидропиридиновые аСа могут быть как препаратами первой линии, так и составляющими комбинированной терапии у пациентов без протеинурии. В случае присутствия последней, аСа уступают по эффективности блокаторам РААС [120]. При этом добавление дигидропиридинов к БРА приводит к улучшению контроля АД без усугубления протеинурии [121]. Комбинация и-АПФ и дигидропиридинового аСа (амлодипин) рекомендуется в качестве стартовой терапии АГ, сопровождающейся протеинурией [122]. У пациентов,отягощенных высоким риском развития ССЗ, добавление амлодипина к базовой терапии и-АПФ привело к существенному снижению частоты встречаемости кардиоваскулярных событий и смертности от них. В этой же когорте пациентов отмечались более низкие, по сравнению с контрольной группой, темпы прогрессирования ХБП, что позволяет судить о наличии у дигидропиридинов нефропротективных свойств [122]. Следует отметить, что в ряде случаев появление массивных периферических отеков ограничивает применение этой, в целом хорошо переносимой, группы препаратов [122]. Недигидропиридиновые аСа (верапамил) также продемонстрировали свою эффективность как в плане контроля АД, так и уменьшения степени протеинурии [123].

4. Бета-блокаторы (ББ)

ББ эффективно снижают АД у пациентов с ХБП благодаря своему влиянию на СНС [16]. Положительное кардиопротективное действие этой группы препаратов хорошо изучено, и поэтому они ши-

роко применяются, в том числе у пациентов с ХБП [124, 125]. На животных моделях ББ демонстрируют также нефропротективный эффект, препятствуя развитию интерстициального фиброза после индуцированного ОПП [126, 127]. Ряд проспективных и обсервационных исследований у пациентов с сопутствующими ССЗ показал лучшую выживаемость группы, принимающей ББ, по сравнению с контрольной, получавшей плацебо [128, 129]. Несмотря на данные о положительном влиянии ББ на течение АГ, эти препараты реже используются при ХБП, чем при ее отсутствии [130].

Осторожный подход к широкому назначению ББ обусловлен рядом известных ограничений. В частности, ББ могут дестабилизировать течение СД за счет повышения уровня гликемии. Снижая экскреторную функцию почек, многие препараты этого ряда имеют почечный клиренс, что совокупно создает опасность передозировки по мере прогрессирования ХБП. ББ усугубляют течение обструктивных поражений периферических артерий, которые являются частым коморбидным фоном продвинутых стадий ХБП. Таким образом, предпочтение следует отдавать препаратам, которые метаболизируются печенью и обладают дополнительным вазодилатирующим эффектом (карведилол, небиволол) [131]. Имеются данные, демонстрирующие преимущество «классического» ББ – метопролола перед амлодипином в плане снижения темпов прогрессирования ХБП и общей летальности [94]. В настоящее время ББ рассматриваются как эффективное дополнение к базовой терапии блокаторами РААС, особенно при сочетании ХБП и ССЗ.

5. Альфа-адреноблокаторы (ААБ)

Препараты с периферической вазодилаторной активностью (доксазозин) часто используются в качестве одной из составляющих комбинированной гипотензивной терапии у пациентов с ХБП [132, 133]. ААБ положительно влияют на гликемический профиль крови, а их фармакокинетика не зависит от СКФ [134]. Тем не менее, применение этой группы препаратов в качестве терапии первого выбора не рекомендуется, прежде всего, из-за их невысокой гипотензивной активности и отсутствия данных о кардиопротективных эффектах [135].

На сегодняшний день не существует окончательного консенсусного алгоритма старта и продолжения медикаментозной гипотензивной терапии. В реальной клинической практике назначение гипотензивных средств часто является результатом эмпирического выбора. На основании представленных литературных данных и собственного опыта предлагается примерный алгоритм медикаментозного лечения АГ у пациентов с ХБП 1-4 стадий (Рис. 2). Целесообразными представляются некоторые комментарии к данному алгоритму: 1) наличие исходной протеинурии подразумевает безальтернативное назначение блокаторов РААС в качестве стартовой

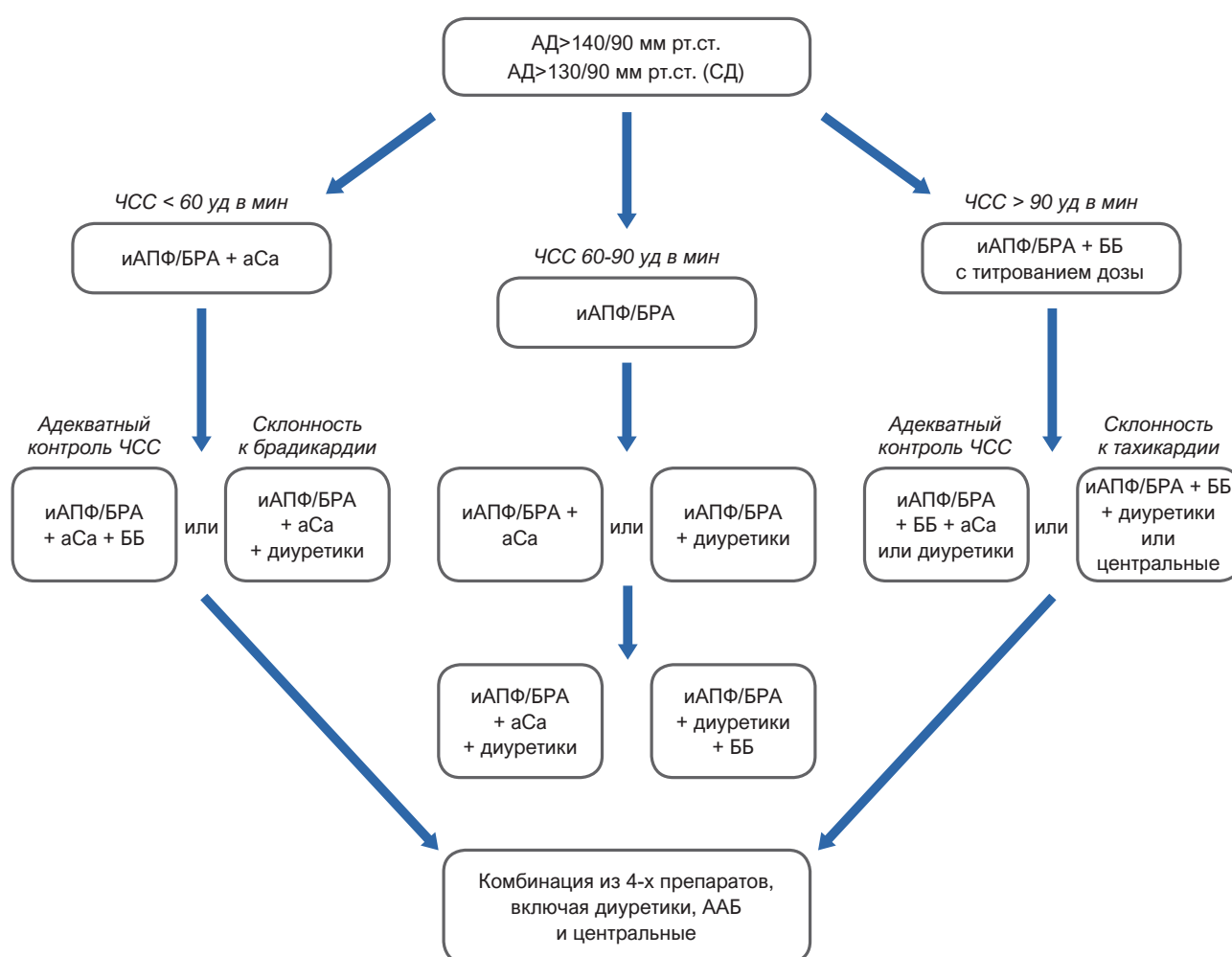


Рис. 2. Примерный алгоритм медикаментозного лечения АГ
Fig. 2. The approximate algorithm of treatment

терапии; 2) в отсутствие исходной протеинурии блокаторы РААС также могут рассматриваться как препараты «первой линии» благодаря их доказанному гипотензивному эффекту и нефрокардиопротективному действию; 3) контроль сердечного ритма является одним из ключевых гемодинамических параметров, позволяющих оптимизировать лечение АГ, поэтому выбор стартовой терапии, а также ее усиление должны определяться с учетом ЧСС; 4) при выборе диуретической терапии следует шире использовать антагонисты минералокортикоидов при лечении АГ у молодых пациентов, особенно склонных к гиперальдостеронизму; 5) препараты центрального механизма действия включаются в лечебную стратегию в случаях трудно корригируемой АГ, однако при сохранении тахикардии возможно их назначение на более ранних этапах терапии.

6. Хронотерапия

Нарушения физиологического циркадного ритма АД со стойким формированием паттернов *non-dipper* или *night peaker* хорошо изучены у пациентов с ХБП. Именно поэтому перенос гипотензивной те-

рапии на вечернее или ночное время может привести к восстановлению физиологического ночного паттерна *dipper* и стабилизации циркадного ритма АД в целом. Практический интерес имеют данные Hermida R.C. et al., посвященные сравнению эффективности двух стратегий гипотензивных препаратов – «утренней» и «ночной». В первом случае медикаменты назначались сразу после пробуждения, во втором – перед сном. Последующее, более чем 5-ти летнее, наблюдение продемонстрировало преимущество «ночной» стратегии. Среди пациентов данной группы показатели АД существенно лучше контролировались и, что особенно важно, отмечалось значительное снижение показателей смертности от ССЗ и частоты встречаемости от ИМ и церебрального инсульта [136].

7. Приверженность к терапии

Рост заболеваемости ХБП делает все более актуальной проблему приверженности пациентов к проводимой терапии. Одной из ключевых стратегий предотвращения прогрессирования заболевания является эффективный контроль АД.

Опубликованы данные, согласно которым приверженность пациентов с ХБП к гипотензивной терапии не лучше, чем у тех, которые не страдают этим заболеванием. При этом пациенты достаточно информированы о рисках прогрессирования поражения почек вплоть до перспективы начала ЗПГ [137]. Динамика изменений комплаентности пациентов к проводимой терапии весьма характерна: по мере прогрессирования ХБП она растет, но в случае перехода на ПГД резко снижается [138]. Среди возможных причин обсуждаются: психологический стресс, обусловленный разочарованием в проводимом ранее лечении и необходимостью кардинального изменения образа жизни, постоянный прием большого количества лекарств, их побочные эффекты и ряд других медико-социальных факторов.

8. Перспективы медикаментозного лечения

По мере старения населения растет глобальная заболеваемость ХБП. Результаты РКИ, посвященных эффективности гипотензивной терапии у пожилых пациентов без ХБП демонстрируют значительное снижение частоты встречаемости новых эпизодов СН, мозговых инсультов и общей смертности при надежном контроле АД. Но в случаях сочетания АГ и ХБП рекомендуемая гипотензивная терапия не приносит ожидаемых результатов [139, 140]. Дальнейшие исследования должны прояснить наше понимание целей гипотензивной терапии у пожилых прежде всего с позиций нефро- и кардиопротекции. В частности, ожидаемые результаты РКИ STOR ACEi помогут определить место блокаторов РААС в лечении АГ на продвинутых стадиях ХБП. В ряде небольших РКИ получены интересные результаты, обещающие в перспективе возможное расширение медикаментозного арсенала гипотензивных средств: активно изучается антагонист эндотелиновых рецепторов спарсентан [141, 142], прямой ингибитор ренина расилез [143]. Возобновился интерес к почечной денервации у пациентов ХБП с резистентной АГ – получены данные об эффективности этого вмешательства, но вопросы, связанные с надежностью полученных результатов и безопасностью самой процедуры, остаются открытыми [144]. В настоящее время действующие Рекомендации по лечению АГ не предлагают практическим врачам – нефрологам и кардиологам консенсуса в отношении целевых показателей АД и способов их достижения. Подходы к лечению должны быть максимально персонализированы с учетом современных представлений о механизмах формирования, поддержания и прогрессирования АГ у пациентов с ХБП [145].

Заключение

Глобальное распространение АГ и ХБП диктует необходимость создания оптимальных профилактических, лечебных и диагностических стратегий на основе компетенций нефрологов и кардиологов.

Сближение позиций этих специалистов в понимании кардиоренальных взаимодействий позволит выйти на новый качественный уровень оказания медицинской помощи широкому кругу пациентов. Четкое понимание механизмов формирования ХБП при АГ и развития АГ при ХБП в перспективе должно привести к выработке согласованных терапевтических решений, определению новых целей для РКИ на основе консенсуса специалистов. На момент публикации данной статьи представлен проект новых Рекомендаций KDIGO по лечению АГ у пациентов с ХБП (2020 г.). Поскольку этот документ не является окончательной версией, его цитирование невозможно по этическим соображениям. Тем не менее, проект Рекомендаций находится в открытом доступе и представляет несомненный интерес для широкой аудитории специалистов.

Авторы не имеют конфликта интересов

The authors declare no conflict of interests

Авторы выражают признательность Н.И. Белавиной за участие в техническом оформлении статьи.

Список литературы

1. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney International Supplements Volume 3 Issue 1 January 2013; doi:10.1038/kisup.2012.48.
2. Coresh J., Selvin E., Stevens L.A. et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. JAMA. 2007; 298: 2038-2047. doi: 10.1001/jama.298.17.2038.
3. Mills K.T., Xu Y., Zhang W. et al. A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. Kidney Int. 2015; 88: 950-957. doi: 10.1038/ki.2015.230.
4. Muntner P., Anderson A., Charleston J. et al. Hypertension awareness, treatment, and control in adults with CKD: results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. Am J Kidney Dis. 2010; 55: 441-451. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.09.014.
5. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K. et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. Lancet. 2005; 365: 217-223. doi: 10.1016/S0140-6736(05)70151-3.
6. Bidani A.K., Griffin K.A. Pathophysiology of hypertensive renal damage: implications for therapy. Hypertension. 2004; 44: 595-601. doi: 10.1161/01.HYP.0000145180.38707.84.
7. Gansevoort R.T., Correa-Rotter R., Hemmelgarn B.R. et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. Lancet. 2013; 382: 339-352. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60595-4.
8. Pugh D., Gallacher P.J., Dhaun N. Management of Hypertension in Chronic Kidney Disease Drugs. 2019; 79:365-379 doi: org/10.1007/s40265-019-1064-1.
9. Gargiulo R., Subail F., Lerma E. Cardiovascular disease and chronic kidney disease. Dis Mon 2015; 61(9): 403-413. doi:

10.1016/j.disamonth. 2015.07.005.

10. *Saran R., Robinson B., Abbott K. C., et al.* US Renal Data System 2018 Annual Data Report: epidemiology of kidney disease in the United States. *American Journal of Kidney Diseases*. 2019;73(3):A7–A8. doi:10.1053/j.ajkd.2019.01.001. Suppl 1, pp. Svii–Sxxii, S1–S772.

11. *Foley R.N., Murray A.M., Li S. et al.* Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16: 489–495. doi: 10.1681/ASN.2004030203.

12. *Keith D.S., Nichols G.A., Gullion C.M. et al.* Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 659–663. doi: 10.1001/archinte.164.6.659.

13. *Cheung A.K., Rahman M., Reboussin D.M. et al.* Effects of intensive BP control in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2017; 28: 2812–2823. doi: 10.1681/ASN.2017020148.

14. *Kaur J., Young B.E., Fadel P.J.* Sympathetic Overactivity in Chronic Kidney Disease: Consequences and Mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(8): 1682. Published 2017 Aug 2. doi:10.3390/ijms18081682.

15. *Becker B. K., Zhang D., Soliman R., Pollock D. M.* Autonomic nerves and circadian control of renal function. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*. 2019; 217: 58–65. doi: 10.1016/j.autneu.2019.01.00.

16. *Converse R.L., Jr., Jacobsen T.N., Toto R.D. et al.* Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N. Engl. J. Med*. 1992; 327: 1912–1918. doi: 10.1056/NEJM199212313272704.

17. *Grassi G., Quarti-Trevano F., Seravalle G. et al.* Early sympathetic activation in the initial clinical stages of chronic renal failure. *Hypertension*. 2011; 57: 846–851. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.164780.

18. *Klein I.H., Ligtenberg G., Neumann J. et al.* Sympathetic nerve activity is inappropriately increased in chronic renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2003; 14: 3239–3244. doi: 10.1097/01.ASN.0000098687.01005.A5.

19. *Klein I.H., Ligtenberg G., Oey P.L. et al.* Sympathetic activity is increased in polycystic kidney disease and is associated with hypertension. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2001; 12: 2427–2433.

20. *Johns E.J.* The neural regulation of the kidney in hypertension and renal failure. *Exp Physiol*. 2014; 99: 289–294. doi: 10.1113/expphysiol.2013.072686.

21. *Wehrwein E.A., Oer H.S., Barman S.M.,* Overview of the anatomy, physiology, and pharmacology of the autonomic nervous system. *Compr. Physiol*. 2016; 6: 1239–1278. doi: 10.1002/cphy.c150037.

22. *Grassi G., Mark A., Esler M.,* The sympathetic nervous system alterations in human hypertension. *Circ. Res*. 2015;116: 976–990. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303604.

23. *Grassi G., Seravalle G., Ghiadoni L. et al.* Sympathetic nerve traffic and asymmetric dimethylarginine in chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2011; 6: 2620–2627. doi: 10.2215/CJN.06970711.

24. *Hausberg M., Kosch M., Harmelink P. et al.* Sympathetic nerve activity in end-stage renal disease. *Circulation*. 2002; 106: 1974–1979. doi: 10.1161/01.CIR.0000034043.16664.96.

25. *Park J., Campese V.M., Nobakht N., Middlekauff H.R.*

Differential distribution of muscle and skin sympathetic nerve activity in patients with end-stage renal disease. *J. Appl. Physiol*. 2008; 105:1873–1876. doi: 10.1152/japplphysiol.90849.2008.

26. *Di Bona G.F.* Sympathetic nervous system and the kidney in hypertension. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens*. 2002; 11:197–200. doi: 10.1097/00041552-200203000-00011.

27. *Reid I.A.* Interactions between ANG II, sympathetic nervous system, and baroreceptor reflexes in regulation of blood pressure. *Am. J. Physiol*. 1992; 262: E763–E778.

28. *Siddiqi L., Joles J.A., Grassi G., Blankestijn P.J.* Is kidney ischemia the central mechanism in parallel activation of the renin and sympathetic system? *J. Hypertens*. 2009; 27: 1341–1349. doi: 10.1097/HJH.0b013e32832b521b.

29. *Hu L., Zhu D.N., Yu Z. et al.* Expression of angiotensin II type 1 (AT1) receptor in the rostral ventrolateral medulla in rats. *J. Appl. Physiol*. 2002; 92: 2153–2161. doi: 10.1152/japplphysiol.00261.2001.

30. *Muratani H., Averill D.B., Ferrario C.M.* Effect of angiotensin II in ventrolateral medulla of spontaneously hypertensive rats. *Am. J. Physiol*. 1991; 260: 977–984. doi: 10.1152/ajpregu.1991.260.5.R977.

31. *Hirooka Y., Potts P.D., Dampney R.A.* Role of angiotensin II receptor subtypes in mediating the sympathoexcitatory effects of exogenous and endogenous angiotensin peptides in the rostral ventrolateral medulla of the rabbit. *Brain Res*. 1997; 772: 107–114. doi: 10.1016/S0006-8993(97)00861-5.

32. *Allen A.M.* Blockade of angiotensin AT1-receptors in the rostral ventrolateral medulla of spontaneously hypertensive rats reduces blood pressure and sympathetic nerve discharge. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2001; 2: 120–124. doi: 10.1177/14703203010020012101.

33. *Allen A.M., Moeller I., Jenkins T.A. et al.* Angiotensin receptors in the nervous system. *Brain Res. Bull*. 1998; 47: 17–28. doi: 10.1016/S0361-9230(98)00039-2.

34. *Davissson R.L.* Physiological genomic analysis of the brain renin-angiotensin system. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. 2003; 285: 498–511. doi: 10.1152/ajpregu.00190.2003.

35. *Klein I.H., Ligtenberg G., Oey P.L. et al.* Enalapril and losartan reduce sympathetic hyperactivity in patients with chronic renal failure. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2003; 14: 425–430. doi: 10.1097/01.ASN.0000045049.72965.B7.

36. *Ligtenberg G., Blankestijn P.J., Oey P.L. et al.* Reduction of sympathetic hyperactivity by enalapril in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med*. 1999; 340: 1321–1328. doi: 10.1056/NEJM199904293401704.

37. *Cozzolino M., Mangano M., Stucchi A. et al.* Cardiovascular disease in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2018; 33(suppl_3):iii28–iii34. doi:10.1093/ndt/gfy174.

38. *Wolley M.J., Hutchison C.A.* Large uremic toxins: an unsolved problem in end-stage kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2018; 33(suppl 3):iii6–iii11. doi: 10.1093/ndt/gfy179.

39. *Sakuma I., Togashi H., Yoshioka M. et al.* NG-methyl-L-arginine, an inhibitor of L-arginine-derived nitric oxide synthesis, stimulates renal sympathetic nerve activity in vivo. A role for nitric oxide in the central regulation of sympathetic tone? *Circ. Res*. 1992; 70:607–611. doi: 10.1161/01.RES.70.3.607.

40. *Sander M., Hansen J., Victor R.G.* The sympathetic nervous system is involved in the maintenance but not initia-

tion of the hypertension induced by N(omega)-nitro-L-arginine methyl ester. *Hypertension*. 1997; 30: 64-70. doi: 10.1161/01.HYP.30.1.64.

41. Sander M., Chavoshan B., Victor R.G. A large blood pressure-raising effect of nitric oxide synthase inhibition in humans. *Hypertension*. 1999; 33:937-942. doi: 10.1161/01.HYP.33.4.937.

42. Hansen J., Jacobsen T.N., Victor R.G. Is nitric oxide involved in the tonic inhibition of central sympathetic outflow in humans? *Hypertension*. 1994; 24:439-444. doi: 10.1161/01.HYP.24.4.439.

43. Young C.N., Fisher J.P., Gallagher K.M. et al. Inhibition of nitric oxide synthase evokes central sympatho-excitation in healthy humans. *J. Physiol*. 2009; 587:4977-4986. doi: 10.1113/jphysiol.2009.177204.

44. Xiao S., Wagner L., Schmidt R.J. et al. Circulating endothelial nitric oxide synthase inhibitory factor in some patients with chronic renal disease. *Kidney Int*. 2001; 59:1466-1472. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.0590041466.x.

45. Kielstein J.T., Boger R.H., Bode-Boger S.M. et al. Marked increase of asymmetric dimethylarginine in patients with incipient primary chronic renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2002; 13:170-176.

46. Ravani P., Tripepi G., Malberti F. et al. Asymmetrical dimethylarginine predicts progression to dialysis and death in patients with chronic kidney disease: A competing risks modeling approach. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2005; 16:2449-2455. doi: 10.1681/ASN.2005010076.

47. Ueda S., Yamagishi S., Kaida Y. et al. Asymmetric dimethylarginine may be a missing link between cardiovascular disease and chronic kidney disease. *Nephrology*. 2007; 12:582-590. doi: 10.1111/j.1440-1797.2007.00840.x.

48. Zoccali C. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): A cardiovascular and renal risk factor on the move. *J. Hypertens*. 2006; 24: 611-619. doi: 10.1097/01.hjh.0000217839.26971.8d.

49. Zoccali C., Bode-Boger S., Mallamaci F. et al. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: A prospective study. *Lancet*. 2001; 358: 2113-2117. doi: 10.1016/S0140-6736(01)07217-8.

50. Fliser D., Kronenberg F., Kielstein J.T. et al. Asymmetric dimethylarginine and progression of chronic kidney disease: The mild to moderate kidney disease study. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2005; 16: 2456-2461. doi: 10.1681/ASN.2005020179.

51. Boger R.H., Bode-Boger S.M., Szuba A. et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): A novel risk factor for endothelial dysfunction: Its role in hypercholesterolemia. *Circulation*. 1998; 98: 1842-1847. doi: 10.1161/01.CIR.98.18.1842.

52. Nitta T. Uremic toxicity of indoxyl sulfate. *Nagoya J Med Sci* 2010; 72: 1-11.

53. Haugen E., Nath K.A. The involvement of oxidative stress in the progression of renal injury. *Blood Purif* 1999; 17: 58-65.

54. Ito A., Tsao P.S., Adimoolam S. et al. Novel mechanism for endothelial dysfunction: Dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation*. 1999; 99:3092-3095. doi: 10.1161/01.CIR.99.24.3092.

55. Vlachopoulos C., Aznaouridis K., Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 1318-1327. doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.061.

56. Shroff R., Long D.A., Shanahan C. Mechanistic insights into vascular calcification in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2013; 24: 179-89. doi: 10.1681/ASN.2011121191.

57. Zanolli L., Lentini P., Briet M. et al. Arterial Stiffness in the Heart Disease of CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2019 Jun; 30(6):918-928. doi: 10.1681/ASN.2019020117.

58. Safar M.E., Asmar R., Benetos A. et al. Interaction Between Hypertension and Arterial Stiffness. *Hypertension*. 2018 Oct; 72(4): 796-805. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11212.

59. Becker B.K., Zhang D.R. Soliman et al. Autonomic nerves and circadian control of renal function *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 217 (2019) 58-65.

60. Diedrich A., Jordan J., Tank J. et al. The sympathetic nervous system in hypertension: assessment by blood pressure variability and ganglionic blockade. *J. Hypertens*. 2003; 21: 1677-1686.

61. Grassi G., Bombelli M., Seravalle G. et al. Diurnal blood pressure variation and sympathetic activity. *Hypertens. Res*. 2010; 33: 381-385.

62. Gamble K.L., Berry R., Frank S.J. et al. Circadian clock control of endocrine factors. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2014; 10: 466-475.

63. Kalsbeek A., Perreau-Lenz S., Buijs R.M., A network of (autonomic) clock outputs. *Chronobiol. Int*. 2006; 23: 521-535.

64. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S. et al. 2017 ACC/AHA/ AAPA/ ABC/ ACPM/ AGS/ APhA/ ASH/ ASPC/ NMA/ PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:e127-e248. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.006.

65. Fabbian F., Smolensky M.H., Tiseo R. et al. Dipper and non-dipper blood pressure 24-hour patterns: circadian rhythm-dependent physiologic and pathophysiologic mechanisms. *Chronobiol Int*. 2013; 30:17-30. doi: 10.3109/07420528.2012.715872.

66. Mojon A., Ayala D.E., Pineiro L. et al. Comparison of ambulatory blood pressure parameters of hypertensive patients with and without chronic kidney disease. *Chronobiol Int*. 2013; 30:145-158. doi: 10.3109/07420528.2012.703083.

67. Agarwal R., Andersen M.J. Prognostic importance of ambulatory blood pressure recordings in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2006; 69: 1175-1180. doi: 10.1038/sj.ki.5000247.

68. Sebo P., Pechere-Bertschi A., Herrmann F.R. et al. Blood pressure measurements are unreliable to diagnose hypertension in primary care. *J Hypertens*. 2014; 32: 509-517. doi: 10.1097/HJH.000000000000058.

69. Davis T.K., Davis A.J. Ambulatory blood pressure monitoring should be used in the primary care setting to diagnose hypertension. *Am J Hypertens*. 2013; 26: 1057-1058. doi: 10.1093/ajh/hpt089.

70. Minutolo R., Gabbai F.B., Agarwal R. et al. Assessment of achieved clinic and ambulatory blood pressure recordings and outcomes during treatment in hypertensive patients with CKD: a multicenter prospective cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2014; 64: 744-752. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.06.014.

71. Cohen D.L., Huan Y., Townsend R.R. Home blood pressure monitoring in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2014; 63: 835-842.

doi: 10.1053/j.ajkd.2013.12.015.

72. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018; 36: 1953-2041. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940.

73. Taler S.J., Agarwal R., Bakris G.L. et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for management of blood pressure in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2013; 62: 201-213. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.03.018.

74. The UK Renal Association. Hypertension. 2018. <https://renal.org/information-resources/the-uk-eckd-guide/hypertension/>. Accessed 1 Nov 2018.

75. Кутырина И.М., Швецов М.Ю., Фомин В.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению почечной артериальной гипертензии. 2014. М. 50 с.

Kutyryna I.M., Shvecov M.YU., Fomin V.V. i dr. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu pochechnoj arterial'noj gipertenzii. 2014. M. 50 s.

76. Gansevoort R.T., Correa-Rotter R., Hemmelgarn B.R. et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet.* 2013; 382: 339-352. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60595-4.

77. Guy M., Borzomato J.K., Newall R.G. et al. Protein and albumin-to-creatinine ratios in random urines accurately predict 24 h protein and albumin loss in patients with kidney disease. *Ann Clin Biochem.* 2009; 46: 468-476. doi: 10.1258/acb.2009.009001.

78. Zhao Y.F., Zhu L., Liu L.J. et al. Measures of urinary protein and albumin in the prediction of progression of IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016; 11: 947-955. doi: 10.2215/CJN.10150915.

79. Levey A.S., Eckardt K.U., Tsukamoto Y. et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) *Kidney Int.* 2005; 67: 2089-2100. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00365.x.

80. Lambers Heerspink H.J., Gansevoort R.T., Brenner B.M. et al. Comparison of different measures of urinary protein excretion for prediction of renal events. *J Am Soc Nephrol.* 2010; 21: 1355-1360. doi: 10.1681/ASN.2010010063.

81. Methven S., MacGregor M.S., Traynor J.P. et al. Comparison of urinary albumin and urinary total protein as predictors of patient outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2011; 57: 21-28. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.08.009.

82. Klahr S., Levey A.S., Beck G.J. et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med.* 1994; 330:877-884. doi: 10.1056/NEJM199403313301301

83. Wright J.T., Bakris G., Greene T. et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA.* 2002; 288: 2421-2431. doi: 10.1001/jama.288.19.2421.

84. Ruggenenti P., Perna A., Loriga G. et al. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic

renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2005; 365: 939-946. doi: 10.1016/S0140-6736(05)71082-5.

85. Appel L.J., Wright J.T., Greene T. et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2010; 363: 918-929. doi: 10.1056/NEJMoa0910975.

86. Slagman M.C., Waanders F., Hemmelder M.H. et al. Moderate dietary sodium restriction added to angiotensin converting enzyme inhibition compared with dual blockade in lowering proteinuria and blood pressure: randomised controlled trial. *BMJ.* 2011; 343: d4366. doi: 10.1136/bmj.d4366.

87. Vogt L., Waanders F., Boomsma F. et al. Effects of dietary sodium and hydrochlorothiazide on the antiproteinuric efficacy of losartan. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19:999-1007. doi: 10.1681/ASN.2007060693.

88. Koomans H.A., Roos J.C., Boer P. et al. Salt sensitivity of blood pressure in chronic renal failure. Evidence for renal control of body fluid distribution in man. *Hypertension.* 1982; 4: 190-197. doi: 10.1161/01.HYP.4.2.190.

89. McMahon E.J., Campbell K.L., Mudge D.W., Bauer J.D. Achieving salt restriction in chronic kidney disease. *Int J Nephrol.* 2012; 2012: 720429. doi: 10.1155/2012/720429.

90. Navaneethan S.D., Yehnert H., Moustarah F. et al. Weight loss interventions in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4: 1565-1574. doi: 10.2215/CJN.02250409.

91. Morales E., Valero M.A., Leon M. et al. Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41: 319-327. doi: 10.1053/ajkd.2003.50039.

92. Santschi V., Chiolerio A., Burnand B. et al. Impact of pharmacist care in the management of cardiovascular disease risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med.* 2011; 171: 1441-1453. doi: 10.1001/archinternmed.2011.399.

93. Van Zuilen A.D., Wetzel J.F., Bots M.L. et al. MASTER-PLAN: study of the role of nurse practitioners in a multifactorial intervention to reduce cardiovascular risk in chronic kidney disease patients. *J Nephrol.* 2008; 21: 261-267.

94. Wright J.T., Bakris G., Greene T. et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA.* 2002; 288: 2421-2431. doi: 10.1001/jama.288.19.2421.

95. Peralta C.A., Hicks L.S., Chertow G.M., et al. Control of hypertension in adults with chronic kidney disease in the United States. *Hypertension.* 2005; 45: 1119-1124. doi: 10.1161/01.HYP.0000164577.81087.70.

96. Jafar T.H., Stark P.C., Schmid C.H. et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2003; 139: 244-252. doi: 10.7326/0003-4819-139-4-200308190-00006.

97. Pohl M.A., Blumenthal S., Cordonnier D.J. et al. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: clinical implications and limitations. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 3027-3037. doi: 10.1681/ASN.2004110919.

98. Banegas J.R., Ruilope L.M., de la Sierra A. et al. Relationship between clinic and ambulatory blood-pressure measure-

ments and mortality. *N Engl J Med.* 2018; 378: 1509-1520. doi: 10.1056/NEJMoa1712231.

99. *Sarafidis P.A., Khosla N., Bakris G.L.* Antihypertensive therapy in the presence of proteinuria. *Am J Kidney Dis.* 2007; 49: 12-26. doi: 10.1053/j.ajkd.2006.10.014.

100. *Lewis E.J., Hunsicker L.G., Bain R.P., Rohde R.D.* The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med.* 1993; 329: 1456-1462. doi: 10.1056/NEJM19931113292004.

101. *Maschio G., Alverti D., Locatelli F. et al.* Angiotensin-converting enzyme inhibitors and kidney protection: the AIPRI trial. The ACE Inhibition in Progressive Renal Insufficiency (AIPRI) Study Group. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1999; 33(Suppl 1): S16-S20. doi: 10.1097/00005344-199900001-00004.

102. *Williams B., Mancia G., Spiering W. et al.* 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018; 36: 1953-2041. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940.

103. *Casas J.P., Chua W., Loukogeorgakis S. et al.* Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2005; 366: 2026-2033. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67814-2.

104. *Fried L.F., Emanuele N., Zhang J.H. et al.* Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med.* 2013; 369: 1892-1903. doi: 10.1056/NEJMoa1303154.

105. *Lesogor A., Cohn J.N., Latini R. et al.* Interaction between baseline and early worsening of renal function and efficacy of renin-angiotensin-aldosterone system blockade in patients with heart failure: insights from the Val-HeFT study. *Eur J Heart Fail.* 2013; 15: 1236-1244. doi: 10.1093/eurjhf/hft089.

106. *Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D. et al.* Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001; 345: 861-869. doi: 10.1056/NEJMoa011161.

107. *Holtkamp F.A., de Zeeuw D., Thomas M.C. et al.* An acute fall in estimated glomerular filtration rate during treatment with losartan predicts a slower decrease in long-term renal function. *Kidney Int.* 2011; 80: 282-287. doi: 10.1038/ki.2011.79.

108. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic kidney disease in adults: assessment and management. London: NICE; 2014.

109. *Ahmed A.K., Kamath N.S., El Kossi M., ElNahas A.M.* The impact of stopping inhibitors of the renin-angiotensin system in patients with advanced chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25: 3977-3982. doi: 10.1093/ndt/gfp511.

110. *Bhandari S., Ives N., Brettell E.A. et al.* Multicentre randomized controlled trial of angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker withdrawal in advanced renal disease: the STOP-ACEi trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2016; 31: 255-261. doi: 10.1093/ndt/gfw166.13.

111. *Hung S.C., Kuo K.L., Peng C.H. et al.* Volume overload correlates with cardiovascular risk factors in patients with chronic

kidney disease. *Kidney Int.* 2014; 85: 703-709.

112. *Zamboli P., De Nicola L., Minutolo R. et al.* Effect of furosemide on left ventricular mass in non-dialysis chronic kidney disease patients: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26: 1575-1583.

113. *Edwards N.C., Steeds R.P., Stewart P.M. et al.* Effect of spironolactone on left ventricular mass and aortic stiffness in early-stage chronic kidney disease: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54: 505-512.

114. *Uzu T., Kimura G.* Diuretics shift circadian rhythm of blood pressure from nondipper to dipper in essential hypertension. *Circulation.* 1999; 100: 1635-1638.

115. *Ecder T., Edelstein C.L., Fick-Brosnaban G.M. et al.* Diuretics versus angiotensin-converting enzyme inhibitors in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2001; 21: 98-103.

116. *Currie G., Taylor A.H., Fujita T. et al.* Effect of mineralocorticoid receptor antagonists on proteinuria and progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2016; 17: 127.

117. *Edwards N.C., Ferro C.J., Kirkwood H. et al.* Effect of spironolactone on left ventricular systolic and diastolic function in patients with early stage chronic kidney disease. *Am J Cardiol.* 2010; 106: 1505-1511.

118. *Hayer M.K., Edwards N.C., Slinn G. et al.* A randomized, multicenter, open-label, blinded end point trial comparing the effects of spironolactone to chlorthalidone on left ventricular mass in patients with early-stage chronic kidney disease: Rationale and design of the SPIRO-CKD trial. *Am Heart J.* 2017; 191: 37-46.

119. *Schwenk M.H., Hirsch J.S., Bomback A.S.* Aldosterone blockade in CKD: emphasis on pharmacology. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2015 Mar; 22(2): 123-32. doi:10.1053/j.ackd.2014.08.003.

120. *Appel L.J., Wright J.T., Greene T. et al.* Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2010; 363: 918-929.

121. *Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D. et al.* Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001; 345: 861-869.

122. *Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. et al.* Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2008; 359:2417-2428.

123. *Bakris G.L., Weir M.R., Secic M. et al.* Differential effects of calcium antagonist subclasses on markers of nephropathy progression. *Kidney Int.* 2004; 65: 1991-2002.

124. *Gottlieb S.S., McCarter R.J., Vogel R.A.* Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998; 339: 489-497.

125. *Bangalore S., Messerli F.H., Kostis J.B., Pepine C.J.* Cardiovascular protection using beta-blockers: a critical review of the evidence. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50: 563-572.

126. *Jovanovic D., Jovanovic D., Mibailovic-Stanojevic N. et al.* Influence of carvedilol on chronic renal failure progression in spontaneously hypertensive rats with adriamycin nephropathy. *Clin Nephrol.* 2005; 63: 446-453.

127. *Salplachta J., Bartosikova L., Necas J.* Effects of carvedilol and BL-443 on kidney of rats with cyclosporine ne-

phropathy. *Gen Physiol Biophys*. 2002; 21: 189-195.

128. Cice G., Ferrara L., D'Andrea A. *et al.* Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 1438-1444.

129. Foley R.N., Herzog C.A., Collins A.J. Blood pressure and long-term mortality in United States hemodialysis patients: USRDS Waves 3 and 4 Study. *Kidney Int*. 2002; 62: 1784-1790.

130. Abbott K.C., Trespalacios F.C., Agodoa L.Y. *et al.* beta-Blocker use in long-term dialysis patients: association with hospitalized heart failure and mortality. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 2465-2471.

131. Bakris G.L., Hart P., Ritz E. Beta blockers in the management of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2006; 70: 1905-1913.

132. Mori Y., Matsubara H., Nose A. *et al.* Safety and availability of doxazosin in treating hypertensive patients with chronic renal failure. *Hypertens Res*. 2001; 24: 359-363.

133. Erley C.M., Haefele U., Heyne N. *et al.* Microalbuminuria in essential hypertension. Reduction by different antihypertensive drugs. *Hypertension*. 1993; 21: 810-815.

134. Yildiz A., Hursit M., Celik A.V. *et al.* Doxazosin, but not amlodipine decreases insulin resistance in patients with chronic renal failure: a prospective, randomized-controlled study. *Clin Nephrol*. 2002; 58: 405-410.

135. Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial Collaborative Research Group Diuretic versus alpha-blocker as first-step antihypertensive therapy: final results from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) Hypertension. 2003; 42: 239-246.

136. Hermida R.C., Ayala D.E., Mojon A., Fernandez J.R. Bedtime dosing of antihypertensive medications reduces cardiovascular risk in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2011; 22: 2313-2321.

137. Muntner P., Judd S.E., Krousel-Wood M. *et al.* Low medication adherence and hypertension control among adults with CKD: data from the REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) Study. *Am J Kidney Dis*. 2010; 56: 447-457.

138. Magacho E.J., Ribeiro L.C., Chaoubah A., Bastos M.G. Adherence to drug therapy in kidney disease. *Braz J Med Biol Res*. 2011; 44: 258-262.

139. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E. *et al.* Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008; 358: 1887-98.

140. Kitbas P.A., Supiano M.A. Hypertension and chronic kidney disease in the elderly. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2010; 17: 341-7.

141. Dhaun N., Macintyre I.M., Melville V. *et al.* Blood pressure-independent reduction in proteinuria and arterial stiffness after acute endothelin-a receptor antagonism in chronic kidney disease. *Hypertension*. 2009; 54: 113-9.

142. Komers R., Gipson D.S., Nelson P. *et al.* Efficacy and safety of sparsentan compared with irbesartan in patients with primary focal segmental glomerulosclerosis: randomized, controlled trial design (DUET). *Kidney Int Rep*. 2017; 2: 654-64.

143. Parving H.H., Persson F., Lewis J.B. *et al.* Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2433-46.

144. Townsend R.R., Mahfoud F., Kandzari D.E. *et al.* Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet*. 2017; 390: 2160-70.

145. Kramer H. J., Townsend R. R., Griffin K. *et al.* KDOQI US Commentary on the 2017 ACC/AHA Hypertension Guideline. *Am J Kidney Dis*. 2019 Apr; 73(4): 437-458. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.01.007

Дата получения статьи: 12.02.2020

Дата принятия к печати: 15.04.2020

Submitted: 12.02.2020

Accepted: 15.04.2020

DOI:

Артериальная гипертензия при ХБП: от начальных до продвинутых стадий. Диагностические и терапевтические стратегии

Часть 2. Заместительная почечная терапия
(программный гемодиализ)

Е.М. Зелтынь-Абрамов^{1,2}, А.Ю. Земченков^{3,4}

¹ Кардионефрологическая Лаборатория ГБУЗ «ГКБ №52 Департамента здравоохранения г. Москвы», 123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, д. 3/2

² ФДПО ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, кафедра терапии, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

³ ФГБОУ ВО "Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова" Минздрава России, кафедра внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии, 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

⁴ ФГБОУ ВО "Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова" Минздрава России, кафедра нефрологии и диализа, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

Hypertension and chronic kidney disease: from initial to advanced stages. Diagnostic and therapeutic strategies

Part 2. Renal replacement therapy
(maintenance hemodialysis)

E.M. Zeltyn-Abramov^{1,2}, A.Yu. Zemchenkov^{3,4}

¹ Laboratory of Cardioneurology Moscow City Hospital 52, 3/2 Pekhotnaya Str, 123182, Moscow, Russian Federation

² Chair of Therapy Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), 1 Ostrovitianov Str., 117997, Moscow, Russian Federation

³ Department of Internal Diseases, Clinical pharmacology and Nephrology, North-Western State medical university named after I.I. Mechnikov, 41 Kirochnaya str., 191015, St.-Petersburg, Russian Federation

⁴ Department of Nephrology and Dialysis, Pavlov First Saint Petersburg State medical university, 6/8 Lev Tolstoy str., 197022, St.-Petersburg, Russian Federation

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, гемодиализ, артериальная гипертензия, кардиоваскулярные риски, перегрузка объемом, задержка натрия, диализные стратегии, диетические ограничения, артериальная жесткость

Резюме

Статья посвящена актуальным вопросам диагностики и лечения артериальной гипертензии (АГ) у пациентов на программном гемодиализе (ПГД). Анализируются особенности патогенеза формирования и прогрессирования АГ, присущие диализной популяции: персистирующая перегрузка объемом, задержка натрия, колебания волемического статуса, прогрессирующая артериальная жесткость. Подчеркивается необходимость учета клинической значимости других причин АГ: перманентной гиперсимпатикотонии, сохраняющейся гиперактивности ренин-ан-

Адрес для переписки: Зелтынь-Абрамов Евгений Мартынович
e-mail: ezelty@mail.ru

Corresponding author: Prof Eugeny M. Zeltyn-Abramov
e-mail: ezelty@mail.ru

гиотензин-альдостероновой системы. Важно учитывать побочные эффекты эритропоэз-стимулирующих препаратов, наличие у пациентов синдрома обструктивного апноэ сна. На основании данных многочисленных рандомизированных клинических исследований (РКИ), ряда согласительных документов и рекомендаций, представлены современные подходы к лечению АГ. Нефармакологические методы базируются на совершенствовании диализных и диетических стратегий, направленных на контроль волемии, предотвращение задержки натрия, достижения и удержания оптимального сухого веса. Перспективным представляется изменение стандартной процедуры ПГД в виде увеличения кратности или пролонгации диализных сессий, коррекция содержания натрия в диализном растворе в зависимости от его концентрации в плазме пациента. С точки зрения повышения эффективности диетических стратегий внимание уделяется приверженности пациентов к модификации образа жизни с учетом их психологических и социально-экономических предпочтений.

Медикаментозное лечение АГ подразумевает использование современных классов гипотензивных препаратов с учетом влияния ПГД на их фармакокинетику. Обсуждаются необходимые для адекватного контроля АГ диагностические модальности – Эхо-КТ – мониторинг для реалистической оценки гипертрофии левого желудочка, биоимпедансные исследования для этапного контроля сухого веса и УЗИ легких для объективизации перегрузки объемом. Среди дальнейших направлений указывается необходимость продолжения проведения масштабных РКИ для определения целевых показателей АГ и объективизации эффективности существующих методов лечения. В качестве расширения терапевтических и хирургических возможностей предлагается уделить внимание гипотензивным препаратам центрального действия, денервации почек, эмболизации почечных артерий и билатеральной нефрэктомии.

Abstract

The article is devoted to actual problem in the diagnosis and treatment of arterial hypertension (AH) in patients on maintenance hemodialysis (MHD). The features of AH pathogenesis and progression inherent in the dialysis population: persistent volume overload, sodium retention, fluctuations in the volemic status, and progressive arterial stiffness were analyzed. One should take into account the clinical significance of other, often underestimated, causes of hypertension in patients on MHD. Among them, the obstructive sleep apnea syndrome, which should be considered as resulting from a volume overload rather than morbid obesity. Side effects of erythropoiesis-stimulating drugs, permanent sympathetic overactivity and persistent hyperactivity of the renin-angiotensin-aldosterone system are also of clinical importance. The contemporary approaches to the treatment of AH are based on results of numerous randomized clinical trials (RCTs) and a number of consensus documents and recommendations. Nonpharmacological methods are based on the improvement of dialysis and dietary strategies aimed on volemia control, preventing sodium retention, achieving and maintaining optimal dry weight. Change in the standard regimen of MHD increasing the number of dialysis sessions per week and its duration, and correction of the dialysate sodium depending on patient's plasma sodium seem also promising. Among dietary strategies, attention should be paid to patients' commitment to lifestyle modification, taking into account their psychological and socio-economic preferences.

The pharmacological treatment of hypertension involves the use of modern classes of antihypertensive drugs, considering their pharmacokinetics on MHD, specific side effects and the risk of adverse cardiovascular events. The diagnostic modalities necessary for adequate control of AH are discussed: echocardiography – monitoring for realistic assessment of left ventricular hypertrophy, bio-impedance techniques for stepwise monitoring of dry weight and ultrasound of the lungs to objectify volume overload. Among the promising areas, the large-scale RCTs to determine the target parameters of hypertension and to objectify the effectiveness of existing treatment methods are needed. As an extension of therapeutic and surgical possibilities, it is proposed to pay attention to antihypertensive drugs of central action, renal denervation, renal artery embolization and bilateral nephrectomy.

Key words: *chronic kidney disease, hemodialysis, hypertension, cardiovascular risks, volume overload, sodium retention, dialysis strategies, salt restriction, arterial stiffness*

Частота встречаемости артериальной гипертензии (АГ) среди пациентов, находящихся на программном гемодиализе (ПГД) составляет 78-96%, и только в 30-38% случаев АГ считается медикаментозно контролируемой [1, 2].

Особенности патогенеза АГ у пациентов, получающих лечение ПГД

По мере прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) некоторые механизмы формирования и поддержания АГ, прежде всего – гиперактивация

симпатической нервной системы (СНС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), остаются неизменными. На стадии диализ-потребной ХБП ведущую роль в патогенезе АГ начинают играть два перманентно присутствующих в жизни пациента процесса — задержка натрия и перегрузка объемом. Возрастает значение других звеньев патогенеза формирования АГ додиализного периода — повышенной артериальной жесткости, эндотелиальной дисфункции (ЭД), оксидативного стресса (ОС), хронического воспаления, синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС), а также побочных эффектов эритропоез-стимулирующих (ЭПО) препаратов [3]. Проявляются некоторые особенности центральной гемодинамики (ЦГД), связанные с функционирующей артериовенозной фистулой (АВФ) — повышение сердечного выброса (СВ) и разнонаправленные изменения системного сосудистого сопротивления (ССС). Усиливается влияние отягощенного коморбидного фона, особенно сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

1. Перегрузка объемом и натрием

В ряде исследований была продемонстрирована четкая взаимосвязь между перегрузкой объемом и неблагоприятными исходами. По данным самого крупного на настоящий момент рандомизированного клинического исследования (РКИ) установлено, что у пациентов с объемной перегрузкой, которую не удалось скорректировать в течение ближайших 3-х месяцев от начала ПГД, риск общей смертности на 26% превышает таковой у пациентов с компенсированным волемическим статусом [4].

По мере угасания функции почек и прекращения натриуреза основным патофизиологическим механизмом поддержания и прогрессирования АГ в диализной популяции является персистирующая задержка Na^+ и жидкости, на фоне которых происходит нарушение осмотического гомеостаза, экспансия и накопление жидкости в сосудистом русле и внеклеточном пространстве [2, 5]. Так формируются предпосылки к перманентной гиперволемии (перегрузке объемом). Для поддержания гемодинамического баланса включаются компенсаторные механизмы: увеличение венозного возврата, СВ и СССР, что приводит к повышению системного артериального давления (АД) [2, 5].

До недавнего времени описанная последовательность событий считалась общепринятой парадигмой, в которой инициальная задержка Na^+ и обусловленная ею гиперволемика представлялись универсальным механизмом стойкого повышения АД [5]. Однако существует и другой путь формирования натрий-опосредованной АГ. В недавних публикациях, методом МРТ с использованием стабильного изотопа натрия (^{23}Na) было объективизировано наличие большого количества резервуаров натрия в коже, мышцах (в т.ч. в миокарде) и соединительной ткани диализных пациентов. Объем депо-

нированного натрия колебался в зависимости от диализной сессии. Перед ее проведением отмечалась выраженная тканевая экспансия, после окончания — количество натрий-содержащих резервуаров существенно уменьшалось. Дальнейшее изучение этого феномена выявило высокую корреляцию количества тканевого натрия с АД. Однако, устранение избыточного объема жидкости из сосудистого русла (вплоть до нормализации волемического статуса) не приводило к полному удалению отложений натрия из тканей и, соответственно, к нормализации АД. Гипотетическим механизмом, объясняющим взаимосвязь тканевого накопления натрия и АГ, представляется реактивное воспаление, провоцирующее ОС и ЭД [6-9]. Следует подчеркнуть, что способность к экскреции Na^+ и жидкости резко нарушена у пациентов и с сохраненной остаточной функцией почек. В результате, задержка Na^+ и перегрузка объемом в той или иной степени присутствуют практически у всех пациентов, получающих лечение ПГД [10, 11]. Ответной реакцией организма является повышение секреции сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭВР, VEGF), способствующего секреции NO-синтазы (NO-с) и повышению клиренса натрия через лимфатические и кровеносные сосуды [12]. У диализных пациентов секреция СЭВР существенно снижена по сравнению со здоровыми людьми того же возраста, в результате даже осмотически нейтральное накопление Na^+ в тканях становится триггером для повышения АД [13]. Таким образом, наряду с классическими представлениями о формировании и поддержании АГ вследствие задержки Na^+ и жидкости в сосудистом кровеносном русле, необходимо учитывать активную роль резервуаров натрия в тканях, поддерживающих высокие показатели АД независимо от экстрацеллюлярного волемического статуса.

Возникает закономерный вопрос — достаточно ли учитываются колебания волемического статуса в определении степени гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), столь важного и широко используемого в исследованиях показателя? Общеизвестно, что ГЛЖ — независимый предиктор неблагоприятных исходов у пациентов с АГ, в том числе у пациентов с ХБП [14]. Выявление и определение выраженности ГЛЖ осуществляется методом эхокардиографии (Эхо-КГ) с учетом измерений толщины миокарда и размеров полости ЛЖ [15]. В период гиперволемии увеличиваются объемные характеристики полостей сердца (за счет избыточного объема жидкости в сосудистом русле) и толщина стенок ЛЖ (за счет депонирования натрия, «притягивающего» жидкость в миокард) — неизбежно, в консонансе с волатильностью волемического статуса, будет изменяться и расчетный показатель массы миокарда ЛЖ. Колебаниям подвержен также и индекс массы миокарда ЛЖ за счет изменений веса конкретного пациента.

2. Артериальная жесткость («преждевременное старение» сосудов)

По мере прогрессирования ХБП развиваются грубые нарушения кальций-фосфорного гомеостаза, которые приводят к кальцификации аорты и артерий эластического типа (легочная артерия, каротиды) [16, 17]. В условиях «уремической среды» активизируются ОС и ЭД, что, в сочетании с минеральными и костными нарушениями, заканчивается формированием артериосклероза. Введение пациента в диализную программу стимулирует иммунную систему опосредованно через рост концентрации провоспалительных цитокинов (ФНО, IL-6). В частности, состав диализата (короткие фрагменты бактериальной ДНК, эндотоксины и др.), проникая через мембраны, вызывает повышенную продукцию IL-6. Источниками хронического воспалительного ответа могут стать и полимерные материалы (центральные венозные катетеры, артериовенозные графты). Таким образом, под действием стойко повышенных уровней ФНО и IL-6 снижается активность NO-с, прогрессируют ЭД и ОС. Конечным результатом этих процессов становится ремоделирование артерий преимущественно эластического типа [18]. Артериальная жесткость, определяемая как повышение скорости распространения пульсовой волны в аорте (СРПВ), является важной детерминантой нестабильности междиализного АД [18-20]. В ряде исследований, посвященных изучению вклада артериальной жесткости в формирование и поддержание АГ, продемонстрировано:

- 1) $AD_{сист} - AD_{диаст}$ и $AD_{пульс}$ ($AD_{пульс} = AD_{сист} - AD_{диаст}$) увеличиваются прямо пропорционально росту СРПВ;
- 2) Эта закономерность наиболее ярко проявляется при изучении динамики $AD_{сист}$ и $AD_{пульс}$ в междиализном интервале;
- 3) Повышение СРПВ нивелирует циркадные колебания $AD_{сист}$ и $AD_{пульс}$, результатом чего является формирование паттерна non dipper;
- 4) Показатели артериальной жесткости прямо пропорциональны длительности междиализного интервала и ассоциированы с междиализной прибавкой в весе [18-22].

3. Гиперактивация СНС и РААС

Патогенетическая роль гиперактивации СНС в развитии и поддержании АГ сохраняется и после начала ПГД. Почки, утратив свои основные функции, долгое время остаются источником мощной симпатической афферентации, поддерживающей гиперсимпатикотонию и, как следствие, высокие показатели АД. Практический интерес представляют данные Hausberg M. et al. и Di Daniele N. et al., свидетельствующие, что билатеральная нефрэктомия или денервация почек приводят к «драматическому» снижению АД у пациентов на ПГД [23, 24]. Другим установленным фактором, который подтверждает важную роль СНС в формировании АГ, является де-

фицит реналазы – фермента, метаболизирующего катехоламины и синтезирующегося в почках [25, 26]. В работе Desir G.V. et al. было выявлено существенное снижение концентрации реналазы у диализных пациентов по сравнению с контрольной группой того же возраста и пола, но с нормальной функцией почек [27]. Дефицит реналазы у пациентов с продвинутыми стадиями ХБП отчасти может объяснить сохраняющуюся гиперсимпатикотонию и обосновать поиск нового селективного гипотензивного препарата, избирательно нормализующего уровень катехоламинов [25-28].

Гиперактивация РААС часто наблюдается у пациентов на заместительной почечной терапии (ЗПТ). Повышенная активность ренина плазмы, приводящая к повышению АД, может быть обусловлена колебаниями уровня натрия и калия [29, 30]. Результаты исследований демонстрируют значительное увеличение активности ренина и концентрации альдостерона плазмы в междиализных интервалах. Эта активность предположительно связана с остаточной функцией нефронов – их способностью реагировать на острые колебания Na-зависимого внутрисосудистого волемического статуса в ответ на ультрафильтрацию (УФ) [29, 30]. Тем не менее, вклад РААС в поддержание АГ на стадии ХБП 5Д не так значителен, как в додиализный период. Стабилизация волемического статуса, коррекция белково-энергетической недостаточности и системного воспалительного ответа более эффективны в плане нормализации активности ренина плазмы и концентрации альдостерона, чем назначение ингибиторов ангиотензин превращающего фермента (и-АПФ) или блокаторов ренин-ангиотензиновых рецепторов (БРА).

4. Синдром обструктивного апноэ сна

СОАС широко распространен среди диализных пациентов. В отличие от общей популяции основной причиной его развития является не морбидное ожирение, а суточные колебания волемического статуса в междиализном интервале. В положении лежа избыточный объем жидкости перемещается вверх до мягких тканей шеи, вызывая существенное увеличение сопротивления в верхних дыхательных путях [31, 32]. В результате развивается симптомная ночная гипоксемия, приводящая к ряду последствий: нарушается циркадный ритм АД с формированием паттернов non dipper или night peaker, прогрессирует развитие ГЛЖ, регистрируются потенциально жизнеопасные нарушения ритма и проводимости [31-33]. По сравнению с пациентами, находящимися на додиализных стадиях ХБП, риск развития трудно-контролируемой АГ при наличии сопутствующего СОАС увеличивается более, чем в 7 раз [34]. Снижение этого риска находится в прямой зависимости от эффективности контроля волемического статуса [32]. Таким образом, с практической точки зрения необходимо учитывать, что СОАС на ПГД – след-



Рис. 1. Основные звенья патогенеза формирования артериальной гипертензии у пациентов на ПГД

Fig. 1. The main components of hypertension pathogenesis in patients on maintenance hemodialysis

ствие перегрузки объемом, а не осложнение морбидного ожирения, и может встречаться у пациентов с нормальным индексом массы тела.

5. Эритропоэз-стимулирующие препараты

АГ является обычным, но часто недооцениваемым побочным эффектом применения ЭПО-стимулирующих препаратов [35]. Лечение рекомбинантным эритропоэтином сопровождается повышением уровня циркулирующего эндотелина-1, что приводит к усугублению ЭД. В результате нарушается баланс вазодилатация/вазоконстрикция в пользу последней, повышается чувствительность эндотелия к прессорным эффектам ангиотензина II и норадреналина [36-39]. Повышение дозировок ЭПО-стимулирующих препаратов и целевых уровней гемоглобина могут закончиться увеличением вязкости крови, также приводящим к прогрессированию ЭД и формированию предпосылок для тромботических осложнений [40, 41]. Основные патогенетические механизмы формирования АГ представлены на Рисунке 1.

Методология измерения АД.

Фенотипы АГ.

Целевые показатели АД

Методология измерения и фенотипирование АД, изложенные в части 1, в полной мере распространяются на диализную популяцию. Следует отметить, что ночные паттерны циркадного ритма (non dipper и night peaker) характерны для 82% пациентов на ПГД [1]. Кроме того, проведение самой процедуры ГД в ночное время суток может вызывать

клинически значимые нарушения нормальной хронобиологии АД.

В более широком плане, процедура диализа существенно влияет на интерпретацию показателей АД в целом. Так, у пациентов часто наблюдается высокий фоновый уровень тревожности перед началом диализа, обусловленный страхом перед пункцией АВФ, ожиданием боли, опасением, будет ли полноценно работать сосудистый доступ и т.д. Часто фиксируются значительные интрадиализные колебания АД, связанные с быстрым изменением параметров центральной гемодинамики (ЦГД) в результате изменений волемического статуса. АД непосредственно в диализном зале измеряется в достаточно напряженные периоды начала и окончания сессии без должного внимания к стандартизации измерений. Основной целью измерения АД является оценка гемодинамической стабильности пациента в ходе сеанса ГД, а не диагностика АГ как таковой. Поэтому измерения АД в диализном зале носят скорее ситуационный характер, их не следует использовать в качестве эпидемиологических данных [2]. Более информативными как с эпидемиологической, так и с прогностической точек зрения представляются результаты домашних измерений АД у пациентов диализных центров [42]. Необходимо подчеркнуть, что домашнему измерению АД отдается предпочтение в текущих международных рекомендациях и для общей популяции [43]. Применительно к диализным пациентам подобный подход имеет ряд дополнительных клинических и эпидемиологических преимуществ. По сравнению с перидиализными данными, домашние измерения АД позволяют точ-

Таблица 1 | Table 1

Пороговые показатели АД в зависимости от метода измерения
Thresholds and methods of BP measurements

Способ измерения АД	Пороговые показатели АД	Комментарии
Домашнее	135/85 ммHg	Период измерений – 6 междиализных дней, измерения проводятся утром и вечером, после 5-ти минутного отдыха, в положении сидя, рука и спина пациента должны быть расслаблены, проводится 2 последовательных измерения с интервалом в 1-2 минуты
СМАД	130/80 ммHg	СМАД проводится во 2-й междиализный день (24 ч) или включая следующий диализный день без анализа показателей АД во время процедуры ГД (44 ч)
Офисное	140/90 ммHg	Проводится как минимум – 3 измерения во 2-й междиализный день. Не учитываются данные измерений непосредственно до начала и после окончания диализной сессии

нее диагностировать междиализную АГ, особенно с использованием СМАД в качестве референтной методики. Показатели домашнего АД более стабильны, так как не зависят от перипроцедурных проблем. Данные ряда РКИ, обобщенные и проанализированные Agarwal R. et al., свидетельствуют о том, что динамика показателей домашнего АД, полученных с использованием СМАД, позволяет объективизировать реальную распространенность АГ и эффективность гипотензивной терапии в диализной популяции, в отличие от перидиализных измерений [44-46]. Следует отметить, что применение СМАД в качестве золотого стандарта диагностики имеет свои практические ограничения: 1) техническая невозможность применения этой методики у пациентов, перенесших многочисленные попытки создания и реконструкции АВФ и/или имплантации сосудистых протезов; 2) плохая субъективная переносимость СМАД, особенно в случаях исходных нарушений сна; 3) недоступность данной методики в ряде диализных центров из-за экономических и страховых ограничений [2].

Недооценка методологии измерения АД у диализных пациентов привела к неоднозначности интерпретации взаимосвязи показателей АД и кардиоваскулярных событий, включая смертность от ССЗ. Так, ряд исследователей полагал, что снижение перидиализного АД не всегда может приводить к улучшению выживаемости [47, 48], а по мере роста цифр АД_{сист} не наблюдается увеличение показателей смертности и кардиоваскулярных событий [49-52]. Модель U-образной (реверсивной) зависимости предполагала, что до определенного момента смертность снижается параллельно снижению показателей АД, дальнейшее же снижение АД приводит к росту смертности [48, 50, 52].

В настоящее время концепция реверсивной эпидемиологии подвергается аргументированной критике, прежде всего, на концептуальном уровне: перидиализные показатели АД отражают только процедурные риски и не могут быть экстраполированы на всю диализную популяцию. В этой логике большой практический интерес представляет анализ

двух диализных ветвей РКИ CRIC. В ветви, где было доступно только перидиализное АД, его связь с риском летальных исходов от ССЗ была U-образной. В ветви, где были доступны междиализные показатели, эта связь оказалась линейной, как и в общей популяции [53]. Аналогичные взаимосвязи были продемонстрированы и в более позднем анализе: U-образная для преддиализного АД и линейная (общепопуляционная) – для домашнего [54].

Также важными представляются результаты масштабных РКИ, включивших в себя суммарно более 55 тысяч диализных пациентов [55, 56]. В качестве анализируемого показателя, помимо АД_{сист}, изучалось АД_{пульс}. В результате оказалось, что АД_{пульс} сильно коррелирует с ростом смертности: с увеличением АД_{пульс} на каждые 10 мм рт.ст. смертность увеличивалась на 12%, при этом, показатели АД_{сист} демонстрировали обратную (реверсивную) связь со смертностью [55]. Важность включения в анализ показателя АД_{пульс} была подтверждена следующим образом: с неблагоприятными исходами коррелировали совокупные высокие показатели АД_{сист} и низкие показатели АД_{диаст} [56]. По данным Dekker M. et al., низкое преддиализное АД ассоциируется с повышенной летальностью только у пациентов, пребывающих в дефиците внеклеточной жидкости (по данным биоимпеданса <-1,1 л) и в гипергидратации (>+1,1 до +2,5 л), тогда как у нормоволемических пациентов низкое АД (<110 мм рт.ст.) ассоциируется с лучшей выживаемостью [57]. Таким образом, недооценка места и времени измерения АД (домашнее и междиализное), отсутствие анализа колебаний АД_{диаст} и АД_{пульс} может привести к ошибочной трактовке данных и формированию неверных подходов к назначению гипотензивной терапии.

В настоящее время целевые цифры АД для диализной популяции окончательно не определены. В качестве «рабочих» рекомендуются показатели, разработанные экспертами ERA-EDTA и Европейского консенсуса специалистов ESC/ESH – European society of cardiology/European society of hypertension [2, 43] (Табл. 1).

Особенности лечения АГ у диализных пациентов

Немедикаментозное лечение АГ

Основная цель немедикаментозного лечения АГ у пациентов, находящихся на ПГД, — устранение избытка натрия и перегрузки объемом. Данные факторы не только широко распространены, но и потенциально модифицируемы. Важность такого подхода подчеркивается тем, что более половины диализных пациентов находится в состоянии хронической перегрузки объемом, примерно у 35% отмечается междиализная прибавка веса (МПВ), превышающая 3,5% [4, 58].

Персонализация подходов к коррективке сухого веса и выработке оптимальных диетических и диализных стратегий является главным направлением нефармакологического лечения АГ у пациентов на ПГД [2, 5, 59, 60].

1. Корректировка сухого веса

Достижение целевого (оптимального) сухого веса остается сложной и, отчасти, нерешенной задачей [61]. В настоящее время отсутствует общепринятое, консенсусное, определение сухого веса. Agarwal R. et al. предлагают определять сухой вес как минимальный постдиализный вес, хорошо переносимый пациентом при полной стабилизации волемического статуса [61, 62]. Гиперволемия часто вызывает симптоматику, резко снижающую качество жизни пациентов: падение толерантности к физическим нагрузкам, одышку, повышенную утомляемость [63]. В типичных случаях специфические клинические признаки достижения пациентом «идеального» сухого веса отсутствуют. На практике корректировка сухого веса происходит в большей степени на основании субъективных жалоб пациента и противоречивой клинической картины, нежели с использованием объективирующих инструментальных методик. Широкое внедрение в повседневную работу диализных центров инструментальных методов контроля волемики: биоимпедансных методов, динамической ультразвуковой оценки легких (В-линии) и диаметра нижней полой вены, включая степень ее коллабирования, а также определение биомаркеров гиперволемии позволит более объективно оценить реальную задержку жидкости и установить целевой сухой вес конкретного пациента.

Достижение целевого сухого веса, минимизация МПВ приводят к стабилизации показателей АД и, как минимум, не увеличивают потребность пациентов в гипотензивных препаратах [64, 65]. В случае отсутствия эффективного контроля этих показателей, т.е. при сохранении перманентной перегрузки объемом, существенно возрастают риски осложнений ССЗ и смертности от них [4, 66].

2. Диализные стратегии

Достижение и удержание оптимального сухого веса невозможны без адекватного контроля волемического статуса пациента, находящегося на ПГД [2, 5]. Впервые вклад гиперволемии в формирование АГ у диализного пациента был продемонстрирован Scribner B.H. et al. в 1960 [67]. С этого времени коррекция волемического статуса находится в фокусе внимания специалистов, занимающихся ЗПГ, и по-прежнему остается одним из главных вызовов для врача и пациента [5].

В настоящее время в Европе общепринятой стратегией является проведение диализных сессий не реже 3-х раз в неделю и не короче 4-х часов [2, 68]. Эта модальность ПГД направлена прежде всего на стабилизацию волемического статуса. Отдельные группы пациентов получают ПГД с более длительным междиализным интервалом, что зависит от сохранности остаточной функции почек [68, 69]. Рекомендуемая продолжительность диализной сессии составляет в среднем 210-235 мин [70-72].

Пролонгация диализной сессии позволяет лучше контролировать АД у пациентов с трудно корригируемой АГ, увеличение же объема УФ без пролонгации диализа часто приводит к развитию интрадиализной нестабильности гемодинамики и создает дополнительные риски кардиоваскулярных событий [73]. Повышение кратности или продолжительности процедуры ГД приводит к оптимальному контролю волемического статуса и АД [73-77]. Существуют данные, согласно которым режимы ГД 3 раза в неделю по 8 часов или 6 раз в неделю по 4 часа позволяют эффективно контролировать волемический статус и АД, достигая оптимальный сухой вес и избегать интрадиализной нестабильности гемодинамики [73-75, 78]. В одном из исследований дополнительно было отмечено снижение общей смертности на 12% в группе пациентов, получавших ГД 6 раз в неделю в течение 1,5-2,75 ч по сравнению с группой пациентов, находящихся на стандартной программе [78]. Таким образом, наиболее перспективной стратегией представляется увеличение кратности диализных сессий (6 раз в неделю) или их пролонгация до 8 часов [73-76, 79]. Интересно, что совмещение этих подходов не привело к ожидаемому удвоению положительных результатов. Согласно данным исследования FHN Nocturnal Trial, летальность в группе пациентов с ГД 6 раз в неделю длительностью более 6 часов существенно превышала летальность в группе на стандартной программе [80].

Адекватность контроля волемического статуса и сухого веса напрямую зависит от УФ. Риск развития кардиоваскулярных событий и смертности от них повышается по мере увеличения УФ >13 мл/час/кг [81]. Избыточный объем УФ может спровоцировать интрадиализную гипотензию, влекущую за собой органную гипоперфузию и ише-

мию миокарда, головного мозга, кишечника [82-87]. Развитие интрадиализной гипотензии часто протекает с соответствующей симптоматикой и требует неотложной коррекции: прекращения УФ, введение солевых Na-содержащих растворов. Это может вернуть пациента в исходное состояние гиперволемии и/или вызвать рикошетный подъем АД в междиализный период. Примечательно, что снижения темпа УФ < 6 мл/час/кг при стандартной диализной программе не позволяет достичь целевого волемического статуса [88]. Ряд исследователей полагает, что оптимальная скорость УФ должна находиться в диапазоне 6-13 мл/час/кг. Такой подход позволяет эффективно контролировать волемический статус и минимизировать количество эпизодов нестабильной гемодинамики в ходе стандартной диализной сессии [82-88].

Эффективность контроля АД зависит не только от стабилизации волемического статуса. Не менее важным является достижение оптимального содержания Na^+ в диализирующем растворе [2]. Исторически высокая концентрация Na^+ в диализирующем растворе применялась для предотвращения гемодинамической нестабильности и ряда других побочных эффектов (дисэквилибриум, тошнота, рвота, судороги и др.) [89, 90]. Результаты последующих исследований показали, что высокая концентрация Na^+ в диализирующем растворе приводит к увеличению МПВ и постоянной жажде. Последний симптом снижает качество жизни пациентов и отрицательно сказывается на пищевом рационе, приводя, в конечном итоге, к хронической перегрузке объемом [91, 92].

В исследовании Munoz Mendoza J. et al. при средней концентрации Na^+ в диализирующем растворе 140 мэкв/л у 90% пациентов отмечался рост его содержания в сыворотке крови в ходе диализной сессии, а после нее отмечались выраженные МПВ и жажда. Увеличение МПВ требовало более агрессивного режима УФ в ходе следующего сеанса ГД, что, в свою очередь, приводило к развитию интрадиализной гипотензии, вынужденному повышению концентрации Na^+ в диализирующем растворе и, в конечном итоге, к повышению АД в междиализном интервале [93]. Для предотвращения подобной ситуации предлагается индивидуальный подбор концентрации Na^+ , исходя из его показателей в сыворотке крови перед началом очередной процедуры ГД [91, 93]. Этот подход оказался эффективным не только в плане снижения МПВ, купирования жажды, предотвращения интрадиализной гипотензии, но и в отношении снижения АД в междиализном интервале [85, 94]. В диализных центрах, использующих стандартную, одинаковую для всех концентрацию $\text{Na}^+ \geq 140$ мэкв/л, частота встречаемости АГ существенно выше, чем в центрах, применяющих индивидуализированный подбор [95]. Таким образом, не существует единой, подходящей всем пациентам концентрации Na^+ в диализиру-

ющем растворе. Ее снижение до уровня преддиализной сывороточной концентрации у пациентов с АГ приводит к уменьшению МПВ, купированию жажды и обеспечивает эффективный контроль АД, не увеличивая риски перипроцедурной нестабильности гемодинамики [2].

Подводя итоги, эффективность диализной стратегии определяется оптимальным расчетом и контролем сухого веса, выбором безопасного режима УФ и адекватным индивидуальным подбором концентрации Na^+ в диализирующем растворе [2, 91, 92, 95].

3. Диетические стратегии

Диетические стратегии, направленные на уменьшение потребления соли и жидкости, являются важной составляющей эффективного контроля сухого веса и волемического статуса [2, 96-98]. Ограничение содержания натрия в рационе входит во все действующие Рекомендации по лечению АГ как важный элемент модификации образа жизни пациентов. Целевое суточное потребление натрия не должно превышать 100 ммоль (2,4 г натрия, в пересчете на пищевую соль, NaCl – 6 г), независимо от этиопатогенетических причин развития АГ [43]. Принимая во внимание высокую чувствительность АД к концентрациям Na^+ в диализной популяции, рекомендуемое количество потребляемого натрия не должно превышать 65 ммоль (1,5 г Na или 4 г соли) [2, 99, 100]. Результаты ряда исследований убедительно демонстрируют, что жесткое и последовательное ограничение соли в пищевом рационе позволяет снизить МПВ, достичь оптимального сухого веса, существенно уменьшить жажду и эффективно контролировать АД [99-102]. К сожалению, приверженность пациентов к диетическим ограничениям крайне невысока в силу целого ряда психологических и социально-экономических факторов. Среди них выделяются: сформированные социокультурные особенности пищевого поведения, зачастую напрямую связанные с экономическим статусом пациента или страны его проживания (например, специфичность «национальных» кухонь, отсутствие привычки готовить из сырых, лишенных Na-содержащих консервантов продуктов, приверженность к ресторанному питанию или фаст-фуду), возраст, отношение к диализу как к панацее от последствий разрушительных пищевых привычек, низкая эффективность служб социальной и психологической поддержки [102-104].

Медикаментозное лечение АГ в диализной популяции

Большинство пациентов на ПГД нуждается в назначении гипотензивной терапии, независимо от применяемых диализных и диетических стратегий. Результаты ряда РКИ и последующие метаанализы подтвердили необходимость и обоснованность

применения гипотензивной терапии как с точки зрения надежности контроля АД, так и обеспечения кардиопротекции [105-114]. Основные классы гипотензивных препаратов могут быть использованы в диализной популяции с учетом особенностей их фармакокинетики в условиях ЗПТ [115, 116].

1. Применение диуретиков

Имеются определенные противоречия, касающиеся показаний к назначению диуретиков. Большинство европейских экспертов полагает, что они неэффективны у пациентов на ПГД [115-117] и могут ограниченно применяться в случаях сохранения остаточной функции почек [2, 118, 119]. Североамериканские эксперты полагают возможным в ряде случаев продолжить назначение петлевых диуретиков, несмотря на утрату остаточной функции почек, с целью контроля волемического статуса, МПВ и уровня калия крови [120-122]. Для окончательного суждения о месте диуретиков в комплексном лечении АГ у диализных пациентов необходимо проведение масштабных РКИ.

2. Бета-блокаторы (ББ)

Гиперактивация СНС является сильным предиктором внезапной сердечной смерти и других кардиоваскулярных событий в диализной популяции [117, 123]. В этой логике ББ показаны широкому кругу пациентов с учетом их гипотензивных и кардиопротективных свойств. Так, применение ББ (карведилол) ассоциируется со снижением риска внезапной смерти, улучшением систолической функции ЛЖ и снижением количества госпитализаций в диализной популяции [124, 125]. Применение ББ (атенолол) по сравнению с и-АПФ (лизиноприл) привело к снижению более, чем в 2 раза частоты встречаемости инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и обострений сердечной недостаточности (СН), требующих госпитализаций [105]. Кроме того, атенолол оказался более эффективным и с точки зрения контроля АД [105].

Практический интерес вызывают результаты пилотного исследования Intrig J.K. et al., в котором изучалось влияние карведилола на частоту встречаемости интрадиализной АГ. Применение этого препарата привело не только к существенному снижению эпизодов интрадиализной гипертензии, но и к снижению АД_{сис} в междиализном интервале в среднем на 7 мм рт.ст. [126].

Эффективность ББ существенно зависит от их клиренса в ходе диализной сессии. По мнению ряда экспертов, предпочтение следует отдавать недиализиремым препаратам, поскольку их протективный эффект сохраняется в ходе процедуры диализа [127, 128]. Поэтому наиболее изучаемым и рекомендуемым для диализной популяции ББ является карведилол – препарат, обладающий дополнительным вазодилаторным действием и не подвергающийся элиминации в ходе диализной сессии [2, 105, 126, 129].

3. Блокаторы РААС (и-АПФ, БРА)

Блокаторы РААС широко применяются в качестве препаратов первой линии для лечения АГ во всем мире [43, 130]. Однако их эффективность у диализных пациентов не так очевидна, как в общей популяции пациентов с АГ. Результаты крупного РКИ, посвященного применению и-АПФ (фозиноприл), не продемонстрировали преимуществ препарата в отношении предотвращения смертельных и не смертельных кардиоваскулярных событий, по сравнению с плацебо [106]. Три последовательно проведенных в Японии РКИ, изучавших гипотензивные и кардиопротективные эффекты БРА сравнительно с другими гипотензивными средствами, дали противоречивые результаты. Риски развития кардиоваскулярных событий оказались ниже в группе, получавшей БРА [107, 108]. Однако данные, полученные в ходе самого масштабного на сегодняшний день РКИ (469 пациентов, срок наблюдения – 3,5 года), эту закономерность не подтвердили. При одинаковой эффективности контроля АД частота встречаемости ИМ, инсульта, необходимости реваскуляризации миокарда и общей смертности были примерно одинаковы в леченной и контрольной группах [109]. Последующий метаанализ проведенных исследований позволил авторам сделать заключение, что эффективная кардиопротекция в диализной популяции определяется успешностью гипотензивной терапии как таковой, а не назначением БРА [131]. В практическом применении блокаторов РААС необходимо учитывать также возможность их элиминации в ходе ГД. С этой точки зрения применение БРА представляется более эффективным, т. к. большинство препаратов этой группы не диализируются [127, 132].

4. Антагонисты кальция (а-Са)

Дигидропиридиновые а-Са обладают мощным гипотензивным эффектом и широко применяются в диализной популяции, в том числе у пациентов, находящихся в состоянии перегрузки объемом [2, 133]. Тем не менее, к настоящему времени не проведены масштабные РКИ, посвященные изучению гипотензивных и кардиопротективных свойств а-Са на больших выборках диализных пациентов [2]. В ряде небольших исследований продемонстрировано их положительное влияние на частоту встречаемости инсультов, ИМ и коронарных реваскуляризаций по сравнению с плацебо [110]. Собственно гипотензивный эффект а-Са (амлодипин) как минимум не уступает таковому блокаторов РААС [134]. Применение недигидропиридиновых а-Са в диализной популяции не изучено, есть мнение экспертов, что показания к их назначению не отличаются от таковых для общей популяции пациентов с АГ [2]. Примечательно, что фармакокинетика а-Са не зависит от степени тяжести ХБП, препараты этой группы не элиминируются диализом и могут эффективно применяться в режиме 1 раз в сутки [127].

5. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР)

Положительные кардиопротективные эффекты АМР (спиронолактон) продемонстрированы в ряде исследований [111, 112, 135]. Особый интерес представляют данные, касающиеся выраженного протективного действия АМР в отношении внезапной сердечной смерти среди диализных пациентов [112]. Применение АМР сопряжено с высоким риском гиперкалиемии, что может нивелировать положительные эффекты данной группы препаратов. В частности, терапия эплереноном значительно повышает частоту встречаемости гиперкалиемии при сохранении положительных кардиопротективных свойств [136]. Окончательное суждение об эффективности и безопасности АМР и их месте в комплексной гипотензивной терапии, вероятно, будет возможно после публикации результатов масштабных РКИ ALCHEMIST и ASHIEVE [137, 138].

Заключение

АГ у диализных пациентов представляет собой сложную клиническую проблему, являющуюся предметом пристального изучения ряда специалистов (нефрологи, кардиологи, организаторы РКИ). В фокусе внимания находятся истинная распространенность и прогностическая значимость АГ, методология измерения АД и его целевые цифры, выбор оптимальной лечебной стратегии. Современные подходы к лечению АГ включают в себя нефармакологические вмешательства (оптимальный контроль волемии и баланса натрия) и собственно гипотензивную лекарственную терапию. Совершенствование обоих подходов требует проведения масштабных РКИ для определения целевых показателей АД, объективизации эффективности существующих методов лечения, определения места ряда диагностических модальностей в лечебных алгоритмах (динамический ЭхоКГ-мониторинг, биоимпедансные исследования, УЗ легких, маркеры волемии), расширения медикаментозного и хирургического арсенала (гипотензивные препараты центрального действия, денервация почек, эмболизация почечных артерий, билатеральная нефрэктомия).

Прямая экстраполяция действующих рекомендаций по лечению АГ не всегда применима к диализной популяции в силу целого ряда перманентно присутствующих обстоятельств. С одной стороны, жизнь пациента полностью подчиняется маятниково-образному ритму диализной программы, жестким пищевым и поведенческим ограничениям. Принятие такой парадигмы часто встречает серьезное психологическое сопротивление, вызванное протестом против навязанного некомфортного и «антифизиологического» образа жизни. В результате формируется низкая комплаентность пациента, обесценивающая

усилия врача. С другой стороны – сам врач может недооценивать тот факт, что один и тот же пациент в разные фазы диализной программы демонстрирует зачастую диаметрально противоположные гемодинамические и метаболические профили, во многом определяющие уровень АД. Выходом из данной ситуации представляется взвешенный персонализированный врачебный подход, основанный на понимании уникальности среды формирования АГ у пациентов на ПГД.

Авторы не имеют конфликта интересов

The authors declare no conflict of interests

Авторы выражают признательность Н.И. Белавиной за участие в техническом оформлении статьи.

Список литературы

1. Agarwal R., Nissen A.R., Battle D. et al. Prevalence, treatment, and control of hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States. *Am J Med.* 2003; 115(4): 291-97. doi: 10.1016/s0002-9343(03)00366-8.
2. Sarafidis P.A., Persu A., Agarwal R. et al. Hypertension in dialysis patients: A consensus document by the European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) working group of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) and the Hypertension and the Kidney Working Group of the European Society of Hypertension (ESH). *Nephrol Dial Transplant.* 2017; 32(4): 620-4. doi: 10.1093/ndt/gfw433.
3. Sarafidis P.A., Bakris G.L. Kidney disease and hypertension. In: G Lip, J Hall, eds. *Comprehensive Hypertension.* London: Mosby Elsevier, 2007, 607-619.
4. Zoccali C., Moissl U., Chazot C. et al. Chronic fluid overload and mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2017; 28: 2491-2497. doi: 10.1681/ASN.2016121341.
5. Flythe JE, Bansal N. The relationship of volume overload and its control to hypertension in hemodialysis patients. *Semin Dial.* 2019;32(6):500-506. doi:10.1111/sdi.12838.
6. Dahlmann A., Dörfelt K., Eicher F. et al. Magnetic resonance-determined sodium removal from tissue stores in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2015; 87: 434-441. doi: 10.1038/ki.2014.269.
7. Kopp C., Linz P., Maier C. et al. Elevated tissue sodium deposition in patients with type 2 diabetes on hemodialysis detected by (23)Na magnetic resonance imaging. *Kidney Int.* 2018; 93: 1191-1197. doi: 10.1016/j.kint.2017.11.021.
8. Kopp C., Linz P., Dahlmann A. et al. 23Na magnetic resonance imaging-determined tissue sodium in healthy subjects and hypertensive patients. *Hypertension.* 2013; 61: 635-640. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00566.
9. Oparil S., Zaman M.A., Calhoun D.A. Pathogenesis of hypertension. *Ann Intern Med.* 2003; 139: 761-776. doi: 10.7326/0003-4819-139-9-200311040-00011.
10. Hall J. E. The renin-angiotensin system: renal actions

and blood pressure regulation. *Compr Ther* 1991; 17: 8-17.

11. Ritz E., Fliser D. The kidney in congestive heart failure. *Eur Heart J* 1991; 12(SupplC): 14-20.

12. Wügg H., Schroder A., Neuhofer W. et al. Immune cells control skin lymphatic electrolyte homeostasis and blood pressure. *J Clin Invest* 2013; 123: 2803-2815. doi: 10.1172/JCI60113.

13. Dahlmann A., Dorfelt K., Eicher F. et al. Magnetic resonance-determined sodium removal from tissue stores in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2015; 87: 434-441.

14. McCullough P. A., Chan C. T., Weinhandl E. D. et al. Intensive Hemodialysis, Left Ventricular Hypertrophy, and Cardiovascular Disease. *American Journal of Kidney Diseases*. 201668 (5), S5-S14. doi:10.1053/j.ajkd.2016.05.025.

15. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016; 17(4): 412. doi:10.1093/ehjci/jew041.

16. Briet M., Boutouyrie P., Laurent S. et al. Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD. *Kidney Int* 2012; 82: 388-400.

17. London G.M. Arterial Stiffness in Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease. *Blood Purif*. 2018; 45(1-3):154-158. doi:10.1159/000485146.

18. Georgianos P.I., Sarafidis P.A., Lasaridis A.N. Arterial stiffness: a novel cardiovascular risk factor in kidney disease patients. *Curr Vasc Pharmacol* 2015; 13: 229-238.

19. Agarwal R., Light R.P. Arterial stiffness and interdialytic weight gain influence ambulatory blood pressure patterns in hemodialysis patients. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 294: F303-F308.

20. Georgianos P.I., Agarwal R. Aortic stiffness, ambulatory blood pressure, and predictors of response to antihypertensive therapy in hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2015; 66: 305-312.

21. Karpetas A., Sarafidis P.A., Georgianos P.I. et al. Ambulatory recording of wave reflections and arterial stiffness during intra- and interdialytic periods in patients treated with dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10: 630-638.

22. Koutroumbas G., Georgianos P.I., Sarafidis P.A. et al. Ambulatory aortic blood pressure, wave reflections and pulse wave velocity are elevated during the third in comparison to the second interdialytic day of the long interval in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: 2046-2053.

23. Hausberg M., Kosch M., Harmelink P. et al. Sympathetic nerve activity in endstage renal disease. *Circulation*, 2002; 106(15): 1974-79. doi: 10.1161/01.cir.0000034043.16664.96.

24. Di Daniele N., De Francesco M., Violo L. et al. Renal sympathetic nerve ablation for the treatment of difficult-to-control or refractory hypertension in a haemodialysis patient. *Nephrol Dial Transplant*, 2012; 27(4): 1689-90. doi: 10.1093/ndt/gfs044.

25. Xu J., Li G., Wang P. Et al. Renalase is a novel, soluble monoamine oxidase that regulates cardiac function and blood pressure. *J. Clin. Investig.* 2005; 115: 1275-1280. doi: 10.1172/JCI24066.

26. Li G., Xu J., Wang P. Et al. Catecholamines regulate the activity, secretion, and synthesis of renalase. *Circulation*. 2008; 117: 1277-1282. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.732032.

27. Desir G.V., Peixoto A.J. Renalase in hypertension and

kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2014;29:22-28. doi: 10.1093/ndt/gft083.

28. Desir G.V. Renalase deficiency in chronic kidney disease, and its contribution to hypertension and cardiovascular disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens*. 2008; 17:181-185. doi: 10.1097/MNH.0b013e3282f521ba.

29. Bazzato G., Coli U., Landini S. et al. Prevention of intra- and postdialytic hypertensive crises by captopril. *Contrib Nephrol* 1984; 41: 292-298. doi: 10.1159/000429299.

30. Henrich W.L., Katz F., Molinoff P.B. et al. Competitive effects of hypokalemia and volume depletion on plasma renin activity, aldosterone and catecholamine concentrations in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1977; 12: 279-284. doi: 10.1038/ki.1977.112.

31. Tada T., Kusano K.F., Ogawa A. et al. The predictors of central and obstructive sleep apnoea in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1190-1197. doi: 10.1093/ndt/gfl748.

32. Ogna A., Forni O.V., Mihalache A. et al. Obstructive sleep apnea severity and overnight body fluid shift before and after hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10:1002-1010. doi: 10.2215/CJN.08760914.

33. Zoccali C., Benedetto F.A., Tripepi G. et al. Nocturnal hypoxemia, night-day arterial pressure changes and left ventricular geometry in dialysis patients. *Kidney Int* 1998; 53:1078-1084. doi: 10.1111/j.1523-1755.1998.00853.x.

34. Abdel-Kader K., Dohar S., Shah N. et al. Resistant hypertension and obstructive sleep apnea in the setting of kidney disease. *J Hypertens* 2012; 30: 960-966. doi: 10.1097/HJH.0b013e328351d08a.

35. Boyle S.M., Berns J.S. Erythropoietin and resistant hypertension in CKD. *Semin Nephrol* 2014; 34: 540-549. doi: 10.1016/j.semnephrol.2014.08.008.

36. Carlini R.G., Dusso A.S., Obialo C.I. et al. Recombinant human erythropoietin (rHuEPO) increases endothelin-1 release by endothelial cells. *Kidney Int* 1993; 43: 1010-1014. doi: 10.1038/ki.1993.142.

37. Kang D.H., Yoon K.I., Han D.S. Acute effects of recombinant human erythropoietin on plasma levels of proendothelin-1 and endothelin-1 in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2877-2883. doi: 10.1093/ndt/13.11.2877.

38. Eggena P., Willsey P., Jamgotchian N. et al. Influence of recombinant human erythropoietin on blood pressure and tissue renin-angiotensin systems. *Am J Physiol* 1991; 261: E642-E646. doi: 10.1152/ajpendo.1991.261.5.E642.

39. Hand M.F., Haynes W.G., Johnstone H.A. et al. Erythropoietin enhances vascular responsiveness to norepinephrine in renal failure. *Kidney Int* 1995; 48:806-813. doi: 10.1038/ki.1995.354.

40. Koulouridis I., Alfayez M., Trikalinos T.A. et al. Dose of erythropoiesis stimulating agents and adverse outcomes in CKD: a metaregression analysis. *Am J Kidney Dis* 2013; 61:44-56. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.07.014.

41. Phrommintikul A., Haas S.J., Elsie M. et al. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 369:381-388. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60194-9.

42. Сабодаш А.Б., Салихова К.А., Земченков Г.А. и соавт. Динамика артериальной гипертензии и выживаемость

у пациентов на гемодиализе. Нефрология и диализ. 2016; 18(4):416-430.

Sabodash A.B., Salibova K.A., Zemchenkov G.A. i soavt. Dinamika arterial'noj gipertenzii i vyzhivaemost' u pacientov na gemodialize. Nefrologiya i dializ. 2016; 18(4):416-430.

43. Williams B., Mancia G., Spiering W., ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018; 39(33): 3021-104.

44. Parati G., Ochoa J.E., Bilo G. et al. Hypertension in Chronic Kidney Disease Part 1: Out-of-Office Blood Pressure Monitoring: Methods, Thresholds, and Patterns. Hypertension. 2016;67(6):1093-1101. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06895.

45. Georgianos P.I., Agarwal R. Blood Pressure and Mortality in Long-Term Hemodialysis-Time to Move Forward. Am J Hypertens 2017; 30(3):211-22. doi: 10.1093/ajh/hpw114.

46. Agarwal R. Blood pressure and mortality among hemodialysis patients. Hypertension 2010; 55:762-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.144899.

47. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet. 2002; 360: 1903-1913. doi: 10.1016/s0140-6736(02)11911-8.

48. Li Z., Lacson E. Jr, Lowrie E.G. et al. The epidemiology of systolic blood pressure and death risk in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis. 2006; 48: 606-615. doi: 10.1053/j.ajkd.2006.07.005.

49. Port F.K., Hulbert-Shearon T.E., Wolfe R.A. et al. Pre-dialysis blood pressure and mortality risk in a national sample of maintenance hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 1999; 33:507-517. doi: 10.1016/s0272-6386(99)70188-5.

50. Salem M.M. Hypertension in the haemodialysis population: any relationship to 2-years survival? Nephrol Dial Transplant 1999;14: 125-128. doi: 10.1093/ndt/14.1.125.

51. Zager P.G., Nikolic J., Brown R.H. et al. "U" curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. Medical Directors of Dialysis Clinic, Inc. Kidney Int 1998; 54: 561-569. doi: 10.1046/j.1523-1755.1998.00005.x.

52. Hannedouche T., Roth H., Krummel T. et al. Multiphasic effects of blood pressure on survival in hemodialysis patients. Kidney Int 2016; 90: 674-684. doi: 10.1016/j.kint.2016.05.025.

53. Bansal N, McCulloch CE, Rahman M, et al, CRIC Study Investigators. Blood pressure and risk of all-cause mortality in advanced chronic kidney disease and hemodialysis: the chronic renal insufficiency cohort study. Hypertension 2015; 65(1):93-100. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04334.

54. Bansal N, McCulloch CE, Lin F et al, CRIC Study Investigators. Blood Pressure and Risk of Cardiovascular Events in Patients on Chronic Hemodialysis: The CRIC Study (Chronic Renal Insufficiency Cohort). Hypertension. 2017;70(2):435-443. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09091.

55. Klassen P.S., Lowrie E.G., Reddan D.N. et al. Association between pulse pressure and mortality in patients undergoing maintenance hemodialysis. JAMA 2002; 287:1548-1555. doi: 10.1001/jama.287.12.1548.

56. Foley R.N., Herzog C.A., Collins A.J. Blood pressure and long-term mortality in United States hemodialysis patients:

USRDS Waves 3 and 4 Study. Kidney Int 2002; 62:1784-1790. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00636.x.

57. Dekker M., Konings C., Canaud B. et al. Pre-dialysis fluid status, pre-dialysis systolic blood pressure and outcome in prevalent haemodialysis patients: results of an international cohort study on behalf of the MONDO initiative. Nephrol Dial Transplant. 2018;33(11):2027-2034. doi: 10.1093/ndt/gfy095.

58. Cabrera C., Brunelli S.M., Rosenbaum D. et al. A retrospective, longitudinal study estimating the association between interdialytic weight gain and cardiovascular events and death in hemodialysis patients. BMC Nephrol. 2015; 16:11. doi: 10.1186/s12882-015-0110-9.

59. Wabel P., Moissl U., Chamney P. et al. Towards improved cardiovascular management: the necessity of combining blood pressure and fluid overload. Nephrol Dial Transplant. 2008; 23: 2965-2971. doi: 10.1093/ndt/gfn228.

60. McGee S., Abernethy W.B. 3rd, Simel D.L. The rational clinical examination. Is this patient hypovolemic? JAMA 1999; 281: 1022-1029. doi: 10.1001/jama.281.11.1022.

61. Agarwal R., Weir M.R. Dry-weight: a concept revisited in an effort to avoid medication-directed approaches for blood pressure control in hemodialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5:1255-1260. doi: 10.2215/CJN.01760210.

62. Sinha A.D., Agarwal R. Can chronic volume overload be recognized and prevented in hemodialysis patients? The pitfalls of the clinical examination in assessing volume status. Semin Dial 2009; 22: 480-482. doi: 10.1111/j.1525-139X.2009.00641.x.

63. Tangvoraphonkchai K., Davenport A. Extracellular water excess and increased self-reported fatigue in chronic hemodialysis patients. Ther Apher Dial. 2018; 22: 152-159. doi: 10.1111/1744-9987.12648.

64. Agarwal R., Alborzi P., Satyan S. et al. Dry-weight reduction in hypertensive hemodialysis patients (DRIP): a randomized, controlled trial. Hypertension 2009; 53: 500-507. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.125674.

65. Agarwal R., Bouldin J.M., Light R.P. et al. Probing dry-weight improves left ventricular mass index. Am J Nephrol 2011; 33: 373-380. doi: 10.1159/000326235.

66. Movilli E., Camerini C., Gaggia P. et al. Magnitude of end-dialysis overweight is associated with all-cause and cardiovascular mortality: a 3-year prospective study. Am J Nephrol. 2013; 37: 370-377. doi: 10.1159/000349931.

67. Scribner B.H., Buri R., Caner J.E. et al. The treatment of chronic uremia by means of intermittent hemodialysis: a preliminary report. Trans Am Soc Artif Intern Organs. 1960; 6: 114-122.

68. Tattersall J., Martin-Malo A., Pedrini L. et al. EBPG guideline on dialysis strategies. Nephrol Dial Transplant 2007; 22 (Suppl2):ii5-ii21. doi: 10.1093/ndt/gfm022.

69. Obi Y., Streja E., Rhee C.M. et al. Incremental hemodialysis, residual kidney function, and mortality risk in incident dialysis patients: A Cohort Study. Am J Kidney Dis 2016; 68: 256-265. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.01.008.

70. Ramirez S.P., Kapke A., Port F.K. et al. Dialysis dose scaled to body surface area and size-adjusted, sex-specific patient mortality. Clin J Am Soc Nephrol 2012; 7: 1977-1987. doi: 10.2215/CJN.00390112.

71. Rayner H.C., Zepel L., Fuller D.S. et al. Recovery time, quality of life, and mortality in hemodialysis patients: the Dialysis

Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2014; 64:86-94. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.01.014.

72. *Foley R.N., Gilbertson D.T., Murray T. et al.* Long interdialytic interval and mortality among patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1099-1107. doi: 10.1056/NEJMoa1103313.

73. *Georgianos P.I., Sarafidis P.A., Sinha A.D. et al.* Adverse effects of conventional thrice-weekly hemodialysis: is it time to avoid 3-day interdialytic intervals? *Am J Nephrol* 2015; 41: 400-408. doi: 10.1159/000435842.

74. *Chertow G.M., Levin N.W., Beck G.J. et al.* In-center hemodialysis six times per week versus three times per week. *N Engl J Med* 2010; 363: 2287-2300. doi: 10.1056/NEJMoa1001593.

75. *Ok E., Duman S., Asci G. et al.* Comparison of 4-and 8-h dialysis sessions in thrice-weekly in-centre haemodialysis: a prospective, case-controlled study. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1287-1296. doi: 10.1093/ndt/gfq724.

76. *Kotanko P., Garg A.X., Depner T. et al.* Effects of frequent hemodialysis on blood pressure: Results from the randomized frequent hemodialysis network trials. *Hemodial Int* 2015; 19: 386-401. doi: 10.1111/hdi.12255.

77. *Rocco M.V., Daugirdas J.T., Greene T. et al.* Long-term effects of frequent nocturnal hemodialysis on mortality: The Frequent Hemodialysis Network (FHN) Nocturnal Trial. *Am J Kidney Dis* 2015; 66: 459-468. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.02.331.

78. *Chertow G.M., Levin N.W., Beck G.J. et al.* Long-term effects of frequent in center hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 1830-1836. doi: 10.1681/ASN.2015040426.

79. *Kotanko P., Garg A.X., Depner T. et al.* Effects of frequent hemodialysis on blood pressure: results from the randomized frequent hemodialysis network trials. *Hemodial Int.* 2015; 19: 386-401. doi: 10.1111/hdi.12255.

80. *Daugirdas J.T., Greene T., Rocco M.V. et al.* Effect of frequent hemodialysis on residual kidney function. *Kidney Int* 2013; 83: 949-958. doi: 10.1038/ki.2012.457.

81. *Flythe J.E., Kimmel S.E., Brunelli S.M.* Rapid fluid removal during dialysis is associated with cardiovascular morbidity and mortality. *Kidney Int.* 2011; 79: 250-257. doi: 10.1038/ki.2010.383.

82. *Burton J.O., Jeffries H.J., Selby N.M., McIntyre C.W.* Hemodialysis-induced repetitive myocardial injury results in global and segmental reduction in systolic cardiac function. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4: 1925-1931. doi: 10.2215/CJN.04470709.

83. *Burton J.O., Jeffries H.J., Selby N.M., McIntyre C.W.* Hemodialysis-induced cardiac injury: determinants and associated outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4: 914-920. doi: 10.2215/CJN.03900808.

84. *McIntyre C.W., Burton J.O., Selby N.M. et al.* Hemodialysis-induced cardiac dysfunction is associated with an acute reduction in global and segmental myocardial blood flow. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3: 19-26. doi: 10.2215/CJN.03170707.

85. *MacEwen C., Sutherland S., Daly J. et al.* Relationship between hypotension and cerebral ischemia during hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2017; 28: 2511-2520. doi: 10.1681/ASN.2016060704.

86. *Assimon M.M., Flythe J.E.* Intradialytic blood pressure abnormalities: the highs, the lows and all that lies between. *Am J Nephrol.* 2015; 42: 337-350. doi: 10.1159/000441982.

87. *Seong E.Y., Zheng Y., Winkelmayer W.C. et al.* The rela-

tionship between intradialytic hypotension and hospitalized mesenteric ischemia: a case-control study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018; 13: 1517-1525. doi: 10.2215/CJN.13891217.

88. *Assimon M.M., Wenger J.B., Wang L., Flythe J.E.* Ultrafiltration rate and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2016; 68: 911-922.

89. *Cybulsky A.V., Matni A., Hollomby D.J.* Effects of high sodium dialysate during maintenance hemodialysis. *Nephron* 1985; 41: 57-61. doi: 10.1159/000183547.

90. *Ogden D.A.* A double blind crossover comparison of high and low sodium dialysis. *Proc Clin Dial Transplant Forum* 1978; 8: 157-165.

91. *Santos S.F., Peixoto A.J.* Revisiting the dialysate sodium prescription as a tool for better blood pressure and interdialytic weight gain management in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 522-530. doi: 10.2215/CJN.03360807.

92. *Weiner D.E., Brunelli S.M., Hunt A. et al.* Improving clinical outcomes among hemodialysis patients: a proposal for a "volume first" approach from the chief medical officers of US dialysis providers. *Am J Kidney Dis* 2014; 64: 685-695. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.07.003.

93. *Munoz-Mendoza J., Sun S., Chertow G.M. et al.* Dialysate sodium and sodium gradient in maintenance hemodialysis: a neglected sodium restriction approach? *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1281-1287. doi: 10.1093/ndt/gfq807.

94. *de Paula F.M., Peixoto A.J., Pinto L.V. et al.* Clinical consequences of an individualized dialysate sodium prescription in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2004; 66: 1232-1238. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00876.x.

95. *Hecking M., Karaboyas A., Rayner H. et al.* Dialysate sodium prescription and blood pressure in hemodialysis patients. *Am J Hypertens.* 2014; 27: 1160-1169. doi: 10.1093/ajh/hpu040.

96. *Kalantar-Zadeh K., Regidor D.L., Kovesdy C.P.* Fluid retention is associated with cardiovascular mortality in patients undergoing long-term hemodialysis. *Circulation.* 2009; 119: 671-679. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.807362.

97. *Flythe J.E., Curhan G.C., Brunelli S.M.* Disentangling the ultrafiltration rate-mortality association: the respective roles of session length and weight gain. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8: 1151-1161. doi: 10.2215/CJN.09460912.

98. *Colson A., Brinkley A., Braconnier P. et al.* Impact of salt reduction in meals consumed during hemodialysis sessions on interdialytic weight gain and hemodynamic stability. *Hemodial Int.* 2018; 22: 501-506. doi: 10.1111/hdi.12655.

99. *Kayikcioglu M., Tumuklu M., Ozkahya M. et al.* The benefit of salt restriction in the treatment of end-stage renal disease by haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:956-962. doi: 10.1093/ndt/gfn599.

100. *McCausland F.R., Waikar S.S., Brunelli S.M.* Increased dietary sodium is independently associated with greater mortality among prevalent hemodialysis patients. *Kidney Int* 2012; 82: 204-211. doi: 10.1038/ki.2012.42.

101. *Maduell F., Navarro V.* Dietary salt intake and blood pressure control in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 2063. doi: 10.1093/ndt/15.12.2063.

102. *Lambert K., Mullan J., Mansfield K.* An integrative review of the methodology and findings regarding dietary adherence in end stage kidney disease. *BMC Nephrol.* 2017; 18:318.

doi: 10.1186/s12882-017-0734-z.

103. *Sevick M.A., Piraino B.M., St-Jules D. et al.* No difference in average interdialytic weight gain observed in a randomized trial with a technology-supported behavioral intervention to reduce dietary sodium intake in adults undergoing maintenance hemodialysis in the united states: primary outcomes of the balancewise study. *J Ren Nutr.* 2016; 26: 149-158.

104. *Hu L., St-Jules D.E., Popp C.J., Sevick M.A.* Determinants and the role of self-efficacy in a sodium-reduction trial in hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2018; 29:328-332. doi: 10.1053/j.jrn.2018.10.006.

105. *Agarwal R., Sinha A.D., Pappas M.K. et al.* Hypertension in hemodialysis patients treated with atenolol or lisinopril: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 672-681. doi: 10.1093/ndt/gft515.

106. *Zannad F., Kessler M., Lebert P. et al.* Prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease: results of a randomized trial of foscinopril and implications for future studies. *Kidney Int* 2006; 70: 1318-1324. doi: 10.1038/sj.ki.5001657.

107. *Takahashi A., Takase H., Toriyama T. et al.* Candesartan, an angiotensin II type-1 receptor blocker, reduces cardiovascular events in patients on chronic haemodialysis—a randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2507-2512. doi: 10.1093/ndt/gfl293.

108. *Suzuki H., Kanno Y., Sugahara S. et al.* Effect of angiotensin receptor blockers on cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis: an open-label randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 501-506. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.04.031.

109. *Iseki K., Arima H., Kobayashi K. et al.* Effects of angiotensin receptor blockade (ARB) on mortality and cardiovascular outcomes in patients with long-term haemodialysis: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 1579-1589. doi: 10.1093/ndt/gfs590.

110. *Tepel M., Hopfenmueller W., Scholze A. et al.* Effect of amlodipine on cardiovascular events in hypertensive haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 3605-3612. doi: 10.1093/ndt/gfn304.

111. *Matsumoto Y., Mori Y., Kageyama S. et al.* Spironolactone reduces cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 528-536. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.056.

112. *Lin C., Zhang Q., Zhang H. et al.* Long-term effects of low-dose spironolactone on chronic dialysis patients: a randomized placebo-controlled study. *J Clin Hypertens* 2015; 18: 121-128. doi: 10.1111/jch.12628.

113. *Agarwal R., Sinha A.D.* Cardiovascular protection with antihypertensive drugs in dialysis patients: systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2009; 53: 860-866. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.128116.

114. *Heerspink H.J., Ninomiya T., Zoungas S. et al.* Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 373: 1009-1015. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60212-9.

115. *Denker M.G., Cohen D.L.* Antihypertensive medications in end-stage renal disease. *Semin Dial* 2015; 28: 330-336. doi: 10.1111/sdi.12369.

116. *Inrig J.K.* Antihypertensive agents in hemodialysis patients: a current perspective. *Semin Dial* 2010; 23: 290-297. doi: 10.1111/j.1525-139X.2009.00697.x.

117. *Agarwal R., Flynn J., Pogue V. et al.* Assessment and management of hypertension in patients on dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2014; 25: 1630-1646. doi: 10.1681/ASN.2013060601.

118. *Lemes H.P., Araujo S., Nascimento D. et al.* Use of small doses of furosemide in chronic kidney disease patients with residual renal function undergoing hemodialysis. *Clin Exp Nephrol* 2011; 15:554-559. doi: 10.1007/s10157-011-0427-z.

119. *van Olden R.W., van Meyel J.J., Gerlag P.G.* Sensitivity of residual nephrons to high dose furosemide described by diuretic efficiency. *Eur J Clin Pharmacol* 1995; 47: 483-488. doi: 10.1007/bf00193698

120. *Muntner P., Anderson A., Charleston J. et al.* Hypertension awareness, treatment, and control in adults with CKD: results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis* 2010; 55(3):441-451. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.09.014.

121. *Bragg-Gresham J.L., Fissell R.B., Mason N.A. et al.* Diuretic use, residual renal function, and mortality among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2007; 49: 426-431. doi: 10.1053/j.ajkd.2006.12.012.

122. *Sibbel S., Walker A.G., Colson C. et al.* Association of continuation of loop diuretics at hemodialysis initiation with clinical outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018; 14(1): 95-102. doi: 10.2215/CJN.05080418.

123. *Zoccali C., Mallamaci F., Parlongo S. et al.* Plasma nor-epinephrine predicts survival and incident cardiovascular events in patients with end-stage renal disease. *Circulation* 2002; 105: 1354-1359. doi: 10.1161/hc1102.105261.

124. *Jadoul M., Thumma J., Fuller D.S. et al.* Modifiable practices associated with sudden death among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 765-774. doi: 10.2215/CJN.08850811.

125. *Cice G., Ferrara L., D'Andrea A. et al.* Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, placebo controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1438-1444. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00241-9.

126. *Inrig J.K., Van B.P., Kim C. et al.* Probing the mechanisms of intradialytic hypertension: a pilot study targeting endothelial cell dysfunction. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 1300-1309. doi: 10.2215/CJN.10010911.

127. *Levin N.W., Kotanko P., Eckardt K.U. et al.* Blood pressure in chronic kidney disease stage 5D-report from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes controversies conference. *Kidney Int* 2010; 77:273-284. doi: 10.1038/ki.2009.469.

128. *Weir M.A., Dixon S.N., Fleet J.L. et al.* beta-Blocker dialyzability and mortality in older patients receiving hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 987-996. doi: 10.1681/ASN.2014040324.

129. *Roberts M.A., Pilmore H.L., Ierino F.L. et al.* The beta-Blocker to Lower Cardiovascular Dialysis Events (BLOCADE) Feasibility Study: A Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis* 2016; 67: 902-911. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.10.029.

130. *Kramer H.J., Townsend R.R., Griffin K. et al.* KDOQI US Commentary on the 2017 ACC/AHA Hypertension Guideline. *Am J Kidney Dis.* 2019;73(4):437-458. doi:10.1053/j.

ajkd.2019.01.007.

131. *Zoccali C., Mallamaci F.* Pleiotropic effects of angiotensin II blockers in hemodialysis patients: myth or reality? *Kidney Int* 2014; 86: 469-471. doi: 10.1038/ki.2014.155.

132. *Redon J., Martinez F., Cheung A.K.* Special considerations for antihypertensive agents in dialysis patients. *Blood Purif* 2010; 29: 93-98. doi: 10.1159/000245631.

133. *London G.M., Marchais S.J., Guerin A.P. et al.* Salt and water retention and calcium blockade in uremia. *Circulation* 1990; 82: 105-113. doi: 10.1161/01.cir.82.1.105.

134. *Aslam S., Santha T., Leone A. et al.* Effects of amlodipine and valsartan on oxidative stress and plasma methylarginines in end-stage renal disease patients on hemodialysis. *Kidney Int* 2006; 70: 2109-2115. doi: 10.1038/sj.ki.5001983.

135. *Pitt B., Rossignol P.* Mineralocorticoid receptor antagonists in patients with end-stage renal disease on chronic hemodialysis. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:537-538. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.057.

136. *Walsh M., Manns B., Garg A.X. et al.* The safety of eplerenone in hemodialysis patients: a noninferiority randomized controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:1602-1608. doi: 10.221.

137. *Charytan D. M., Himmelfarb J., Ikizler T. A. et al.* Safety and cardiovascular efficacy of spironolactone in dialysis-dependent ESRD (SPin-D): a randomized, placebo-controlled, multiple dosage trial. *Kidney Int.* 2019 Apr; 95(4):973-982. doi:10.1016/j.kint.2018.08.034.

138. *Rossignol P., Frimat L., Zannad, F.* The safety of mineralocorticoid antagonists in maintenance hemodialysis patients: two steps forward. *Kidney Int.* 2019; 95(4): 747-749. doi:10.1016/j.kint.2018.12.006.

Дата получения статьи: 04.05.2020

Дата принятия к печати: 07.05.2020

Submitted: 04.05.2020

Accepted: 07.05.2020



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	Гломерулонефриты: актуальные вопросы диагностики и лечения (повышение квалификации в рамках НМО, 36 баллов)	нефрологи, терапевты, педиатры, урологи, врачи лечебного профиля ЛПУ	с 14.09.2020 по 19.09.2020	0,25 мес.
2	Нефрология (профессиональная переподготовка)	анестезиологи-реаниматологи, терапевты, педиатры, урологи, хирурги	с 14.09.2020 по 19.12.2020	3,5 мес.
3	Болезни почек, почечная недостаточность и заместительная почечная терапия (повышение квалификации)	нефрологи, анестезиологи-реаниматологи, терапевты, педиатры, урологи, хирурги	с 21.09.2020 по 31.10.2020	1,5 мес.
4	Ключевые вопросы диагностики и лечения болезней почек (повышение квалификации)	анестезиологи-реаниматологи, терапевты, педиатры, урологи, хирурги	с 21.09.2020 по 03.10.2020	0,5 мес.
5	Костно-минеральные нарушения при хронической болезни почек (повышение квалификации в рамках НМО, 36 баллов)	нефрологи, терапевты, педиатры, урологи, врачи лечебного профиля ЛПУ, эндокринологи	с 19.10.2020 по 24.10.2020	0,25 мес.
6	Ключевые вопросы диагностики и лечения болезней почек (повышение квалификации)	нефрологи, анестезиологи-реаниматологи, терапевты, педиатры, урологи, хирурги	с 16.11.2020 по 28.11.2020	0,5 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 ЛПУ 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 телефон: +7 (985) 66-400-28 **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, сформулированным 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. Томилиная^{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, Шуйкина ул., д. 1, Москва, Россия

² Кафедра нефрологии ФПДО ФГБУ 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.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 подрисуночные 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 ekstra-re-nal'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 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.* Hcpidin-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 прифтом 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 ФГБУ 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.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

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 экстра-ренальными 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 ekstra-renal'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 регионы "Новые Независимые Государства и Россия". В работе ISN участвуют представители Армении, Азербайджана, Беларуси, Грузии, Казахстана, Киргизии, России, Таджикистана, Туркмении, Украины и Узбекистана.

Состав региональной команды по ННГ&России:

Со-председатели

Абдузаппар Ганпов (Казахстан)
Елена Захарова (Россия)

Члены команды

Элгун Хазиев (Азербайджан)	Кайрат Кабулбаев (Казахстан)
Барат Юсубов (Азербайджан)	Динара Аипова (Киргизстан)
Ашот Саркисян (Армения)	Айпери Асанбек-кызы (Киргизстан)
Алех Калачик (Беларусь)	Антон Андрусев (Россия)
Кирилл Комиссаров (Беларусь)	Ольга Воробьева (Россия)
Стефан Клаус (Бельгия)	Лариса Приходина (Россия)
Фергюс Каски (Великобритания)	Ахтамхон Содиков (Таджикистан)
Тинатин Давитава (Грузия)	Захиджон Маткаримов (Узбекистан)
Нора Саришвили (Грузия)	Олена Карпенко (Украина)
Ирма Чохонелдзе (Грузия)	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, запланированный на 26-30 марта 2020 года в Абу Даби был отменен в связи с пандемией COVID-19, принятые абстракты опубликованы в журнале Kidney International Reports Volume 5, Issue 3, Supplement. С постерами и некоторыми образовательными материалами можно ознакомиться на сайте ISN.

Также на сайте ISN на специальной вкладке можно ознакомиться с материалами, посвященными COVID-19 и заболеваниями почек, часть из них доступна на русском языке.

Всемирный Конгресс Нефрологов WCN 2021 состоится в Монреале 15-18 апреля 2021 года.

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.

Председатель РДО
Е.В. Захарова

Программы ISN:

- CME
- EAP
- SRC
- Fellowship
- Clinical Research



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, ведению пожилых пациентов с ХБП и сосудистому доступу:

<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>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=2177>

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 прошел 6-9 июня 2020 года полностью в виртуальном режиме. С материалами Конгресса можно ознакомиться 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.

В этом номере мы публикуем перевод на русский язык статьи "Начало диализа, выбор метода, доступ и программы лечения: итоги конференции KDIGO (Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек) по спорным вопросам", в следующем номере планируется публикация перевода на русский язык материалов согласительной конференции KDIGO по номенклатуре функции и болезней почек.

Вебинары, проводимые KDIGO совместно с ISN по различной тематике доступны:

на сайте KDIGO <https://kdigo.org/conferences/glomerular-diseases/>

на Youtube канале KDIGO https://www.youtube.com/channel/UCm7zHM_wBaPbQxRDJwyvqMg

С новостями KDIGO можно ознакомиться по ссылке <https://kdigo.org/category/news/>, на этой странице можно подписаться на рассылку Новостей KDIGO.

