Российское диализное общество
Творческое объединение детских нефрологов

Нефрология и диализ

Т. 21 № 1 • 2019

Russian Dialysis Society

Nephrology and Dialysis

Нефрология и диализ

Т. 21, № 1 · 2019

Содержание

Главный редактор
Н.А. Томилина

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

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

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

И.В. Островская – ответственный секретарь редколлегии

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

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

6 Страница РДО

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ – Всемирный День Почки 2019

9 Заболевания почек: бремя болезни и доступность медицинской помощи
Дейдра Крю, Амину Белло, Гамаль Саади

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

19 Роль артериовенозной фистулы в формировании легочной гипертензии у пациентов на заместительной почечной терапии
Обзор литературы
Р.Т. Исхаков, Е.М. Зелтынь-Абрамов, Н.Г. Потешкина, Н.И. Белавина

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

32 Результаты перевода пациентов на четырехразовый гемодиализ
А.Ю. Земченков, Р.П. Герасимчук

40 Мембранозный гломерулонефрит – половые различия течения болезни и оценка эффективности терапии
Невена Гергинова, Борис Богов, Милена Николова, Мила Любомирова, Тодор Кундуржиев

49 Смешанная криоглобулинемия у пациентов с ВИЧ или ВИЧ/ВГС и признаками хронической болезни почек
Н.В. Дунаева, М.А. Гезей, А.В. Мазинг, Е.А. Суркова, О.А. Воробьёва, С.В. Лапин, Д.А. Гусев

58 Частота острого почечного повреждения у новорожденных с пороками развития, находящихся на лечении в отделении хирургии новорожденных федерального перинатального центра
А.И. Макулова, Л.С. Золотарёва, А.А. Сафановская, Ю.Л. Подуровская, С.С. Паунова, А.А. Буров, Е.А. Кириллова, В.С. Павлован

66 Распространенность белково-энергетической недостаточности у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом
А.А. Яковенко, А.Ш. Румянцев

ШКОЛА НЕФРОЛОГА

72 Клинические проявления и исходы болезни Фабри у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности
Е.А. Каровайкина, С.В. Моисеев, Н.М. Буланов, А.С. Моисеев, А.М. Кучиева, В.В. Фомин

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

78 Клинический случай инвазивного аспергиллёза у ребенка после трансплантации почки
И.В. Шевчук, С.В. Байко, А.В. Сукало

84 Комментарий редакции к статье "Клинический случай инвазивного аспергиллёза у ребенка после трансплантации почки"
Авторы: И.В. Шевчук, С.В. Байко, А.В. Сукало

85 ИНФОРМАЦИЯ

87 Информация для авторов

93 Страница ISN

94 Страница ERA-EDTA

95 Страница KDIGO

ISSN 1680-4422 (бумажная версия)

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

Телефон редакции:
(499) 196-10-11
Почтовый адрес:
123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3, корпус 3, этаж 1,
редакция журнала
e-mail: nephro-dial@yandex.ru
Адрес в Интернете:
http://www.nephro.ru

Журнал зарегистрирован в Комитете РФ по печати
№ 015855 от 22.04.99 г.

Тираж 2000 экз.

Издательство АО "Видаль 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 30.03.19

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

Nephrology and Dialysis

Vol. 21, No. 1 · 2019

Content

Editor-in-chef
N.A. Tomilina

Deputy editors
E.V. Zakharova
E.I. Prokopenko

Editorial council
G.Ye. Gendlin
V.M. Ermolenko
D.V. Zverev
L.V. Kozlovskaya
T.V. Sergeeva
A.V. Smirnov
Fernando Carrera (Portugal)
Arthur Cohen (USA)
Norbert Lameire (Belgium)
Asghar Rastegar (USA)
Vladimir Tezar (Czech Republic)

Editorial board
A.M. Andrusev
I.N. Bobkova
E.M. Zeltyn-Abramov
A.Y. Zemchenkov
M.Y. Kagan
N.L. Kozlovskaya
L.S. Prikhodina
E.S. Stoliarevich
A.N. Tsygin
A.V. Sharshatkin
E.M. Shilov
A.M. Shutov

I.V. Ostrovskaya
(Executive Board Secretary)

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

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

6 Russian Dialysis Society page

EDITORIAL – World Kidney Day 2019
9 Burden, access, and disparities in kidney disease
Deidra C. Crews, Aminu K. Bello and Gamal Saadi

REVIEWS AND LECTURES
19 The role of arterio-venous fistula in formation of pulmonary hypertension in patients on renal replacement therapy
A Review
R.T. Ishakov, E.M. Zeltyn-Abramov, N.G. Potheshkina, N.I. Belavina

ORIGINAL ARTICLES
32 The results of transfer to four times a week hemodialysis mode
A.Yu. Zemchenkov, R.P. Gerasimchuk

40 Membranous glomerulonephritis – gender-related differences of disease course and evaluation of therapy efficiency
Nevena Guerguinova, Boris Bogov, Milena Nikolova, Mila Liubomirova, Todor Kundurzhiev

49 Mixed cryoglobulinemia in patients with HIV or HIV/HCV and chronic kidney disease
N.V. Dunaeva, M.A. Gezej, A.V. Mazing, E.A. Surkova, O.A. Vorobyeva, S.V. Lapin, D.A. Gusev

58 Acute renal injury in newborns with malformations treated in the department of neonatal surgery of the federal perinatal center
A.I. Makulova, L.S. Zolotareva, A.A. Safanovskaia, Yu.L. Podurovskaya, S.S. Paunova, A.A. Burov, E.A. Kirillova, V.S. Pavlova

Content
Vol. 21, No. 1 · 2019

Nephrology and Dialysis

66 The prevalence of protein-energy wasting in haemodialysis patients
A.A. Jakovenko, A.Sh. Rumyantsev

EDUCATIONAL MATERIALS
72 Clinical manifestations and outcomes in patients with Fabry disease and end-stage renal failure
E. Karovaikina, S. Moiseev, N. Bulanov, A. Moiseev, A. Kuchieva, V. Fomin

CASE REPORT
78 Clinical case of invasive aspergillosis in child after kidney transplantation
I.V. Sheuchuk, S.V. Baiko, A.V. Sukalo

84 Editorial comment

85 ANNOUNCEMENTS

87 FOR AUTHORS

93 ISN page

94 ERA-EDTA page

95 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, Partiyny 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: Андрусев Антон Михайлович

Заместители председателя: Захарова Е.В. и Земченков А.Ю.

Координационный совет:

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

Исполнительный комитет:

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

Секретариат РДО:

Водорезова А.В.
Алпацкая Т.Н.

123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3/2
Тел.: 8 (499) 196-31-22, 196-10-11 • секретари РДО: 8 (965) 137-03-52, 8 (903) 188-71-45
e-mail: rosdialysis@mail.ru • www.nephro.ru

РОССИЙСКОЕ ДИАЛИЗНОЕ ОБЩЕСТВО

УЧРЕЖДЕНО 23 апреля 1998 года

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

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

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

123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3/2
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. 3/2
Тел.: 8 (499) 196-31-22, 196-10-11
e-mail: rosdialysis@mail.ru

Заявление

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

1. Фамилия _____ Имя _____ Отчество _____
2. Почтовый адрес для рассылки журнала:
   - Почтовый индекс ☐
   - Республика(область,край)_____
   - Город _____
   - Улица_____
   - Дом _____
   - Телефон: код города (_____) тел. _____
3. Контактные данные:
   - Мобильный телефон: _____
   - E-mail: _____
4. Название учреждения _____

   _____

   отделение _____
5. Специальность:

☐ нефролог ☐ терапевт ☐ эндокринолог
☐ хирург ☐ кардиолог ☐ реаниматолог

прочее _____

5.1. Специализация:

☐ консервативная нефрология ☐ общая хирургия ☐ урология
☐ гемодиализ ☐ сосудистая хирургия ☐ анестезиология
☐ перитонеальный диализ ☐ хирургия диализного доступа ☐ эндокринология
☐ трансплантация

прочее _____

6. Должность:

☐ главный специалист по нефрологии ☐ зав. кафедрой
☐ доцент ☐ научный сотрудник ☐ зав. отделением
☐ врач ☐ ординатор ☐ аспирант

прочее _____

7. Ученое звание _____

8. Я желаю получать:

☐ бумажную и электронную версию журнала (проверьте, верно ли введен адрес для рассылки)
☐ только электронную версию журнала (проверьте, верно ли указан E-mail)

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

DOI:

Заболевания почек: бремя болезни и доступность медицинской помощи

Дейдра Крю[1,2,3], Амину Белло[4], Гамаль Саади[5]

*для Организационного комитета Всемирного дня почки**

1 ***Отдел нефрологии, медицинский факультет, Медицинская школа Университета Джона Хопкинса, Балтимор, Мэриленд, США***

2 ***Научно-исследовательский центр Уэлч по профилактике, эпидемиологии и клиническим исследованиям, Медицинский институт Университета Джона Хопкинса, Балтимор, Мэриленд, США***

3 ***Центр Джона Хопкинса по обеспечению равенства в вопросах здравоохранения, Медицинский институт Университета Джона Хопкинса, Балтимор, Мэриленд, США***

4 ***Отдел нефрологии и трансплантационной иммунологии, медицинский факультет, Альбертский университет, Эдмонтон, Канада***

5 ***Отделение нефрологии, Отдел внутренних болезней, медицинский факультет, Каирский университет, Гиза, Египет***

Данная статья опубликована в журнале "Kidney International" и одновременно перепечатана в нескольких журналах. Эти публикации включают идентичные понятия и формулировки, но немного различаются по стилю и орфографии, мелким подробностям и длине рукописи в зависимости от стиля каждого журнала. Любая из этих версий может быть использована при цитировании данной статьи.

Все авторы внесли равный вклад в концепцию, подготовку и редактирование рукописи.

** Список членов Организационного комитета Всемирного дня почки см. в Приложении.*

© Организационный комитет Всемирного дня почки 2019

Перевод с английского Е.С. Камышовой и И.Н. Бобковой под редакцией Е.В. Захаровой

Перевод осуществлен по инициативе Российского Диализного Общества, и одобрен Организационным Комитетом Всемирного Дня Почки

Corresponding author: *Deidra C. Crews, Johns Hopkins University School of Medicine, 301 Mason F. Lord Drive, Suite 2500, Baltimore, Maryland 21224, USA*
e-mail: *dcrews1@jhmi.edu*

EDITORIAL

World Kidney Day 2019

Burden, access, and disparities in kidney disease

***Deidra C. Crews*[1,2,3]*, Aminu K. Bello*[4] *and Gamal Saadi*[5]**

*for the World Kidney Day Steering Committee**

[1] ***Division of Nephrology, Department of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA***

[2] ***Welch Center for Prevention, Epidemiology and Clinical Research, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland, USA***

[3] ***Johns Hopkins Center for Health Equity, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland, USA***

[4] ***Division of Nephrology & Transplant Immunology, Department of Medicine, University of Alberta, Edmonton, Canada***

[5] ***Nephrology Unit, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Cairo University, Giza, Egypt***

This article is being published in Kidney International and reprinted concurrently in several journals. The articles cover identical concepts and wording, but vary in minor stylistic and spelling changes, detail, and length of manuscript in keeping with each journal's style. Any of these versions may be used in citing this article.

Note that all authors contributed equally to the conception, preparation, and editing of the manuscript.

** See Appendix for list of members of the World Kidney Day Steering Committee.*

© World Kidney Day 2019 Steering Committee

Ключевые слова: *острое повреждение почек; терминальная почечная недостаточность; охрана здоровья населения мира; социальные детерминанты здоровья*

Резюме

Заболевания почек – глобальная проблема общественного здравоохранения, затрагивающая более 750 млн. человек во всем мире [1]. Распространенность заболеваний почек, а также их диагностика и лечение в разных странах существенно отличаются. Значение и последствия заболеваний почек наиболее изучены в развитых странах, но в последнее время появляется все больше данных, свидетельствующих об аналогичной и даже более высокой распространенности заболеваний почек и в развивающихся странах [2].

Во многих ситуациях частота заболеваний почек и обеспечение медицинской помощью определяются социально-экономическими, культурными и политическими факторами, что даже в развитых странах приводит к существенным различиям наносимого болезнью ущерба [3]. Эти различия наблюдаются на разных этапах оказания помощи при заболеваниях почек: от профилактических мероприятий, направленных на предотвращение развития острого повреждения почек (ОПП) и хронической болезни почек (ХБП), до скрининга на наличие болезни почек у лиц с высоким риском заболевания и доступа к специализированной медицинской помощи и проведению заместительной почечной терапии (ЗПТ) для лечения почечной недостаточности. Всемирный день почки 2019 дает возможность повысить осведомленность о заболеваниях почек, а также осветить несоответствия между причиняемым ими ущербом и потенциальными возможностями их профилактики и лечения. В публикуемой передовой статье мы хотим заострить внимание на этих несоответствиях и подчеркиваем роль общественной политики и организационных структур в их устранении. Мы намечаем пути улучшения понимания этих различий, определяем основные подходы к достижению этого понимания, а также возможности оптимизации усилий для обеспечения равенства в вопросах поддержания здоровья почек во всем мире.

Abstract

Kidney disease is a global public health problem that affects more than 750 million persons worldwide [1]. The burden of kidney disease varies substantially across the world, as does its detection and treatment. Although the magnitude and impact of kidney disease is better defined in developed countries, emerging evidence suggests that developing countries have a similar or even greater kidney disease burden [2].

In many settings, rates of kidney disease and the provision of its care are defined by socioeconomic, cultural, and political factors, leading to significant disparities in disease burden, even in developed countries [3]. These disparities exist across the spectrum of kidney disease – from preventive efforts to curb development of acute kidney injury (AKI) or chronic kidney disease (CKD), to screening for kidney disease among persons at high risk, to access to subspecialty care and treatment of kidney failure with renal replacement therapy (RRT). World Kidney Day 2019 offers an opportunity to raise awareness of kidney disease and highlight disparities in its burden and current state of global capacity for prevention and management. In this editorial, we highlight these disparities and emphasize the role of public policies and organizational structures in addressing them. We outline opportunities to improve our understanding of disparities in kidney disease, the best ways for them to be addressed, and how to streamline efforts toward achieving kidney health equity across the globe.

Key words: *acute kidney injury; end stage renal disease; global health; health equity; social determinants of health*

Ущерб, причиняемый заболеваниями почек

Доступность данных, отражающих ущерб, причиняемый заболеваниями почек, существенно различается в связи с ограниченностью или несогласованностью подходов к сбору информации и различием методов эпидемиологического контроля во всем мире (Таблица 1) [4]. В ряде стран существуют национальные системы сбора данных, включающие преимущественно пациентов с терминальной почечной недостаточностью (тХПН), такие, например, как База данных по заболеванием почек в США, Латиноамериканский регистр диализных и трансплантированных больных и Регистр диализных и трансплантированных больных Австралии и Новой Зеландии, а вот данные о пациентах с додиализными стадиями ХБП ограничены, да и качество данных о пациентах с тХПН зачастую существенно различается. Особую озабоченность вызывает такое положение вещей в странах с низким доходом – результаты мета-анализа 90 исследований, проведенных в африканских странах и посвященных оценке бремени ХБП, показали, что доверие вызывают лишь 3% исследований [5]. Необходимо выделение адекватных ресурсов и рабочей силы для создания и поддержания систем эпидемиологического надзора (программ скрининга и регистров), а это требует значительных инвестиций [6]. Включение показателей контроля за состоянием почек в существующие программы по профилактике хронических заболеваний поможет оптимизировать общемировые усилия, направленные на получение надежных данных о частоте и распространенности заболеваний почек и их последствиях.

Помимо недостатка в эффективных системах контроля имеется еще одна важная проблема – глобальное значение заболеваний почек (в том числе, ОПП и ХБП) до сих пор не получило широкого признания, и они остаются вне списка актуальных вопросов общемировой экономической политики. Так, например, в Глобальном плане действий Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по профилактике и контролю неинфекционных заболеваний 2013 г. основное внимание сосредоточено на сердечно-сосудистых заболеваниях, злокачественных новообразованиях, хронических заболе-

Таблица 1| **Table 1**

Пробелы в отношении ХБП в зависимости от уровня дохода (группы стран по данным Всемирного банка)

World Bank country group chronic kidney disease gaps

Оказание медицинской помощи при ХБП	Страны с низким доходом (%)	Страны с доходом ниже среднего уровня (%)	Страны с доходом выше среднего уровня (%)	Страны с высоким доходом (%)
ХБП признана правительством в качестве приоритетного направления развития здравоохранения	59	50	17	29
Правительство финансирует все аспекты лечения ХБП	13	21	40	53
Доступны рекомендации по лечению и направлению к специалистам при ХБП (международные, национальные или региональные)	46	73	83	97
Существуют программы выявления ХБП	6	24	24	32
Доступны регистры диализных больных	24	48	72	89
Доступны научные центры для проведения клинических исследований в области заболеваний почек	12	34	62	63

ХБП – хроническая болезнь почек.
Приведено из: Bello *et al.* [4]

ваниях дыхательных путей и сахарном диабете и т. д, но только не на заболеваниях почек. И это несмотря на все пропагандистские усилия (в том числе проведение Всемирного дня почки) таких влиятельных организаций как "Международное общество нефрологов" и "Международная федерация почечных фондов". Это не может не внушать беспокойства, поскольку результаты исследования "Глобальное бремя болезней 2015" свидетельствуют, что около 1,2 млн. человек умерло от ХБП [7] и более 2 млн. человек умерло по причине отсутствия доступа к диализной терапии в 2010 г. По некоторым оценкам, еще около 1,7 млн. пациентов ежегодно умирают от ОПП [8, 9]. Таким образом, заболевания почек, по-видимому, могут стать причиной большего числа смертей, чем четыре основных неинфекционных заболевания, включенных в текущий План по профилактике и контролю неинфекционных заболеваний.

Факторы риска развития заболеваний почек

В последние десятилетия получены данные о связи многочисленных факторов внешней среды, а также генетических, социально-экономических и клинических факторов с риском развития заболевания почек. Показано, что в большинстве стран мира частота заболеваний почек в популяции коррелирует также с социально значимыми факторами. Этот феномен достаточно четко документирован в странах с высоким уровнем дохода, где среди представителей расовых/этнических меньшинств и у лиц с низким социально-экономическим статусом бремя болезни намного выше. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что у представителей расовых и этнических меньшинств (например, афроамериканцев в США, аборигенов в Канаде и Австралии, индо-азиатов в Великобритании и др.) наблюдается непропорционально более тяжелое и прогрессирующие течение заболеваний почек [10-12]. Хорошо описаны ассоциации между социально-экономическим статусом и риском прогрессирования ХБП и развитием, в конечном счете, почечной недостаточности, причем чем ниже социально-экономический статус, тем больше бремя болезни [13, 14].

В недавних исследованиях обнаружена ассоциация между вариантами гена аполипопротеина L1 [15, 16] и болезнью почек у лиц африканского происхождения. В Центральной Америке и Юго-Восточной Мексике мезоамериканская нефропатия (также известная как ХБП неизвестной этиологии) оказалась значимой причиной поражения почек. При изучении потенциальной роли многочисленных воздействий в развитии ХБП неясной этиологии оказалось, что наиболее частыми причинами являются повторные эпизоды дегидратации и тепловые удары [17]. Были идентифицированы и другие, теоретически легко модифицируемые факторы риска развития заболеваний почек и прогрессирования ХБП, оказывающие непропорционально большее влияние в социально неблагополучных группах – такие как недостаточно частый и неудовлетворительный контроль сахарного диабета и артериальной гипертензии и неправильный образ жизни.

Сахарный диабет представляет собой ведущую причину прогрессирующего поражения почек во всем мире [18]. В 2016 г. сахарным диабетом страдал 1 из 11 взрослых, причем более 80% из них проживали в странах с низким или средним уровнем дохода [19], в которых ресурсы для оказания помощи ограничены. Артериальной гипертензией, которая является второй ведущей причиной развития ХБП [18], страдает около 1 миллиарда человек во всем мире [20]. Контроль артериальной гипертензии имеет большое значение для замедления прогрессирования ХБП и снижения риска смерти как у лиц с ХБП, так и без нее. Артериальная гипертензия имеется более чем у 90% пациентов с далеко зашедшими стадиями ХБП [18]. Необходимо отметить, что среди больных с ХБП, проживающих в странах с высоким доходом, представители расовых/этнических меньшинств и малообеспеченные лица имеют худший контроль артериального давления, чем более благополучные в социальном отношении пациенты [21].

Социально-экономический статус значительно влияет на образ жизни и характер питания. В последние годы было показано, что здоровое питание ассоциировано с благоприятными исходами ХБП [22], однако лица с низким доходом часто не могут придерживаться здорового питания, что способствует увеличению риска развития заболеваний почек [23-25]. У лиц с низким социально-экономическим статусом часто имеется пищевое неблагополучие (т.е. ограниченный доступ к недорогим продуктам питания), что является фактором риска развития ХБП [26] и прогрессирования почечной недостаточности [27]. В странах с низким доходом пищевое неблагополучие может приводить *к недоеданию* и голоданию с неблагоприятными последствиями. В частности, у женщин детородного возраста это может привести к рождению детей с низким весом и в будущем – к развитию у них отдаленных осложнений, в том числе и ХБП [28]. В таких странах как Гаити, Намибия и Замбия недоедают 35% населения и более [29]. Однако в странах с высоким уровнем дохода пищевое неблагополучие связано уже *с перееданием*, и у лиц с пищевым неблагополучием повышен риск развития избыточной массы тела и ожирения [30, 31]. Более того, пищевое неблагополучие ассоциировано с рядом напрямую связанных с питанием заболеваний, в том числе с сахарным диабетом и артериальной гипертензией.

Острое повреждение почек

ОПП нередко остается не диагностированным, частота его у госпитализированных пациентов дости-

гает 8-16% [32]. В настоящее время ОПП считается признанным фактором риска развития ХБП [33]. В свою очередь риски развития ОПП многообразны и в целом мало отличаются от рисков развития ХБП [34]. ОПП, связанное с воздействием нефротоксических веществ, альтернативных (традиционных) лекарственных препаратов, инфекций, а также ОПП, обусловленное госпитализациями и связанными с ними процедурами, чаще наблюдается в странах с низким доходом и доходом ниже среднего уровня и вносит вклад в увеличение риска смерти и развития ХБП [35]. Важно отметить, что большинство случаев ОПП в мире (85% от более чем 13 млн. случаев в год) приходится на страны с низким доходом и доходом ниже среднего уровня, что приводит к 1,4 млн. летальных исходов [36].

Политика в области здравоохранения и финансирование медицинской помощи при заболеваниях почек

Медицинская помощь при заболеваниях почек сложная и дорогостоящая, поэтому возможности ее обеспечения тесно связаны с общественной политикой и финансовым состоянием конкретной страны. Например, внутренний валовой продукт коррелирует с соотношением диализ/трансплантация, что предполагает большую частоту выполнения трансплантации почки в более стабильных в финансовом отношении странах. В некоторых странах с высоким уровнем дохода система всеобщего доступа к медицинской помощи обеспечивается государством и включает лечение ХБП и тХПН. В других странах, например, в США, лечение тХПН для граждан страны финансируется государством, однако оптимальное лечение ХБП и ее факторов риска может оказаться недоступным для лиц без медицинской страховки, а регулярное лечение нелегальных иммигрантов с заболеваниями почек не предусматривается [37]. В странах с низким доходом и доходом ниже среднего уровня государство не может финансировать лечение ни ХБП, ни тХПН, а мероприятия по их профилактике часто ограничены. В ряде таких стран с целью финансирования ЗПТ было начато сотрудничество между государством и частным сектором. Например, в г. Карачи (Пакистан) уже более 25 лет существует программа диализа и трансплантации почки, обеспечиваемая за счет совместного общественного и государственного финансирования [38].

Во многих случаях пациенты с далеко зашедшими стадиями ХБП, для которых отсутствует или имеется лишь ограниченное государственное или частное финансирование медицинской помощи, несут значительное финансовое бремя. Систематический обзор 260 исследований, включавших пациентов из 30 стран, выявил значительные проблемы: получение лишь краткосрочной помощи с неопределенной продолжительностью; возможность рассчитывать только на неотложную помощь и страх перед жизненными катастрофами при отсутствии финансовой возможности противостоять им [39]. Авторы другого исследования, проведенного в Мексике, обнаружили, что пациенты и члены их семей сталкивались с необходимостью самостоятельно ориентироваться в многочисленных структурах медико-социальной помощи, согласовывать лечение и его стоимость, оплачивать оказываемую им помощь и контролировать информацию о состоянии здоровья [40]. Семьи детей с тХПН испытывают еще большие сложности, поскольку во многих регионах отсутствуют центры, оказывающие квалифицированную педиатрическую помощь.

Организация и структура помощи при заболеваниях почек

Отсутствие признания и, следовательно, глобального плана действий по оказанию помощи при заболеваниях почек отчасти объясняет значительные различия в системах и возможностях их лечения в разных странах. Эта ситуация привела к различиям в государственных приоритетах, бюджетах здравоохранения, структурах здравоохранения и доступности человеческих ресурсов [41]. Необходима эффективная и долгосрочная информационно-разъяснительная работа на общемировом, региональных и национальных уровнях, чтобы добиться признания значимости заболеваний почек и включения проблемы болезни почек в глобальный план действий.

В 2017 г. Международное общество нефрологов суммировало данные по разным странам о возможностях оказания медицинской помощи при заболеваниях почек, используя опросник – Глобальный атлас здоровья почек (Global Kidney Health Atlas) [4], соответствующий модульному принципу ВОЗ. Данные Глобального атласа здоровья почек подчеркивают ограниченную осведомленность о заболеваниях почек и их последствиях, а также сохраняющееся неравенство в ресурсах, необходимых для решения проблемы заболеваний почек во всем мире. Например, ХБП была признана в качестве приоритетного направления здравоохранения правительствами лишь 36% стран, участвовавших в опросе. Расстановка приоритетов оказалась обратно пропорциональна уровню дохода: ХБП была признана приоритетом в сфере здравоохранения более чем в половине стран с низким доходом и доходом ниже среднего уровня и менее чем в 30% стран со средним доходом и доходом выше среднего уровня.

Что касается возможностей и ресурсов, необходимых для оказания медицинской помощи при заболеваниях почек, то во многих странах до сих пор недоступны основные методы диагностики, не хватает квалифицированных нефрологов, отсутствует всеобщий доступ к первичной медико-санитарной помощи и методам ЗПТ. В странах с низким до-

ходом и доходом ниже среднего уровня (особенно в Африке) диагностика, лечение и мониторирование ХБП на уровне оказания первичной медико-санитарной помощи ограничены, только в 12% стран доступно определение концентрации креатинина в сыворотке крови с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации. В 29% стран с низким доходом доступно проведение качественного анализа мочи с помощью тест-полосок, однако ни в одной из стран с низким доходом нет возможности на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи определять отношение альбумин/креатинин или белок/креатинин в моче. Во всех странах мира доступность служб, оказывающих вторичную и третичную медико-санитарную помощь, оказалась значительно выше по сравнению с первичной (Рисунки 1a и 1b) [4, 42].

Заместительная почечная терапия

Распределение методов ЗПТ значительно варьирует. При поверхностной оценке выяснилось, что все страны сообщили о наличии служб, обеспечивающих хронический гемодиализ, и более 90% стран – краткосрочный гемодиализ. Однако доступность и распределение ЗПТ в разных странах и регионах в значительной степени неравномерны, и часто требуется непомерно высокая оплата лечения из собственных средств пациента, особенно в странах с низким уровнем дохода. Например, более 90% стран с доходом выше среднего уровня и высоким доходом сообщили о наличии служб, обеспечивающих хронический перитонеальный диализ, в то время как в странах с низким доходом и доходом ниже среднего уровня этот вид лечения доступен только в 64% и 35%, соответственно. Более 90% стран с доходом выше среднего уровня и высоким доходом сообщили о наличии службы трансплантации почки, причем более 85% этих стран заявили об использовании органов как от живых, так и от трупных доноров. Как и ожидалось, в странах с низким доходом наблюдалась наиболее низкая доступность трансплантации почки (о наличии соответствующих служб сообщили только 12% стран), причем с использованием органов только от живых доноров.

Персонал, оказывающий помощь при заболеваниях почек

По всему миру отмечены также значительные различия и в распределении персонала, оказывающего помощь при заболеваниях почек, в особенности это касается нефрологов. Наименьшая обеспеченность врачами (<5 нефрологов на 1 млн. населения) характерна для стран с низким уровнем дохода, тогда как о наиболее высокой обеспеченности врачами (>15 млн. на 1 млн. населения) сообщали в основном страны с высоким уровнем дохода (Рисунок 2) [4, 43, 44]. Большинство стран сообщили, что лечением как ХБП, так и ОПП занимаются преимущественно нефрологи. Врачи первичного звена оказания медицинской помощи в большей степени заняты лечением ХБП, чем ОПП: 64% стран сообщили, что врачи первичного звена отвечают за лечение ХБП, и только 35% стран – что врачи первичного звена отвечают за лечение ОПП. Специалисты по оказанию интенсивной помощи отвечали за лечение ОПП в 75% стран, вероятно потому, что лечение ОПП, как правило, проводится в условиях стационара. При этом вновь отмечены существенные различия: специалисты по интенсивной терапии занимаются лечением ОПП в 45% стран с низким уровнем дохода и в 90% стран с высоким доходом. Такое расхождение может быть обусловлено общим дефицитом специалистов по интенсивной терапии в странах с низким доходом.

Наличие необходимого количества нефрологов в стране зависит от многих факторов, в том числе от представлений о потребности в нефрологах, приоритетов и ресурсов. Несмотря на то, что общемирового стандарта, определяющего необходимое количество нефрологов на миллион населения, не существует, явно недостаточная обеспеченность нефрологами в странах с низким доходом вызывает обеспокоенность. Лидирующая роль в оказании помощи при заболеваниях почек принадлежит нефрологам, и их отсутствие может привести к неблагоприятным последствиям как для политики в области здравоохранения, так и для практики. В связи с этим нельзя не отметить, что количество нефрологов и почечных патоморфологов в странах с низким доходом и доходом ниже среднего уровня все же растет – отчасти благодаря программам сотрудничества, поддерживаемым международными нефрологическими организациями [45]. Необходимо также отметить, что роль нефролога может отличаться в зависимости от структуры системы здравоохранения. Статистика по обеспеченности просто отражает число нефрологов на 1 млн. населения, но никак не характеризует ни адекватность удовлетворения потребности в них, ни качество медицинской помощи. Для оценки удовлетворения потребности в нефрологах имеет значение количество пациентов с заболеваниями почек и возможность поддержки со стороны представителей других специальностей (например, наличие мультидисциплинарных команд).

Международные различия, касающиеся доступности и адекватности помощи, существуют и в отношении других поставщиков медицинских услуг, принимающих участие в оказании помощи при заболеваниях почек. В целом наиболее дефицитными были почечные патоморфологи, координаторы по созданию сосудистого доступа и диетологи (об их нехватке сообщили 86%, 81% и 78% стран соответственно), причем наиболее остро нехватка этих специалистов ощущалась в странах с низким

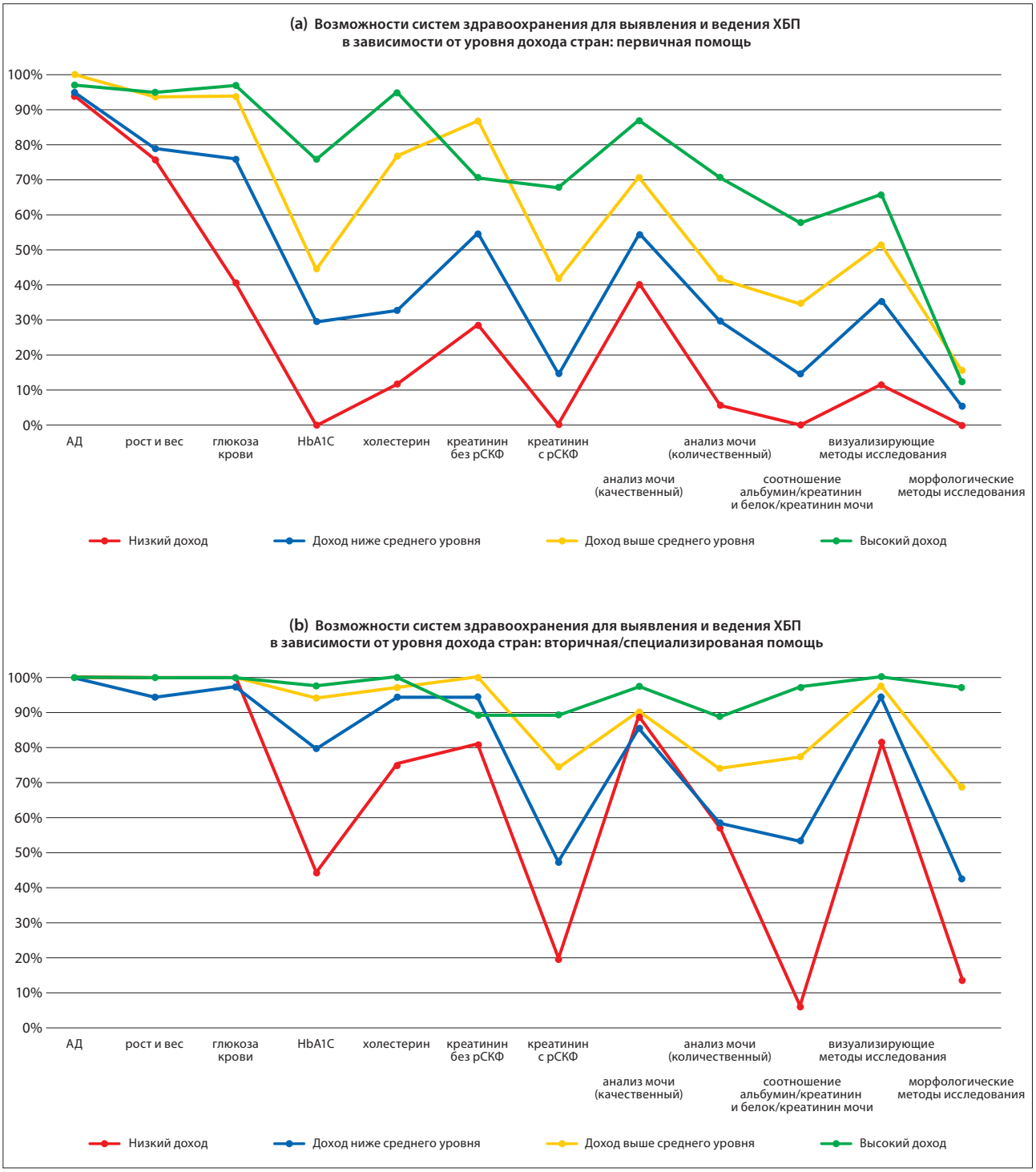


Рис. 1. Медицинские услуги по выявлению и лечению хронической болезни почек в странах в зависимости от уровня дохода

(a) Первичная медико-санитарная помощь (т.е. основные медицинские учреждения на местном уровне [например, поликлиники, диспансеры и небольшие местные больницы]).

(b) Вторичная/специализированная медико-санитарная помощь (т.е. медицинские учреждения более высокого уровня, чем учреждения, оказывающие первичную медико-санитарную помощь [например, поликлиника, больницы и университетские клиники]).

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; HbA1C – гликированный гемоглобин.

Приведено из: Bello *et al.* [4] и Htay *et al.* [42]

Fig. 1. Health care services for identification and management of chronic kidney disease by country income level

(a) Primary care (i.e., basic health facilities at community levels [e.g., clinics, dispensaries, and small local hospitals]).

(b) Secondary/specialty care (i.e., health facilities at a level higher than primary care [e.g., clinics, hospitals, and academic centers]).

eGFR, estimated glomerular filtration rate; HbA1C, glycated hemoglobin;
UACR, urine albumin-to-creatinine ratio; UPCR, urine protein-to-creatinine ratio.

Data from Bello *et al.* [4] and Htay *et al.* [42]

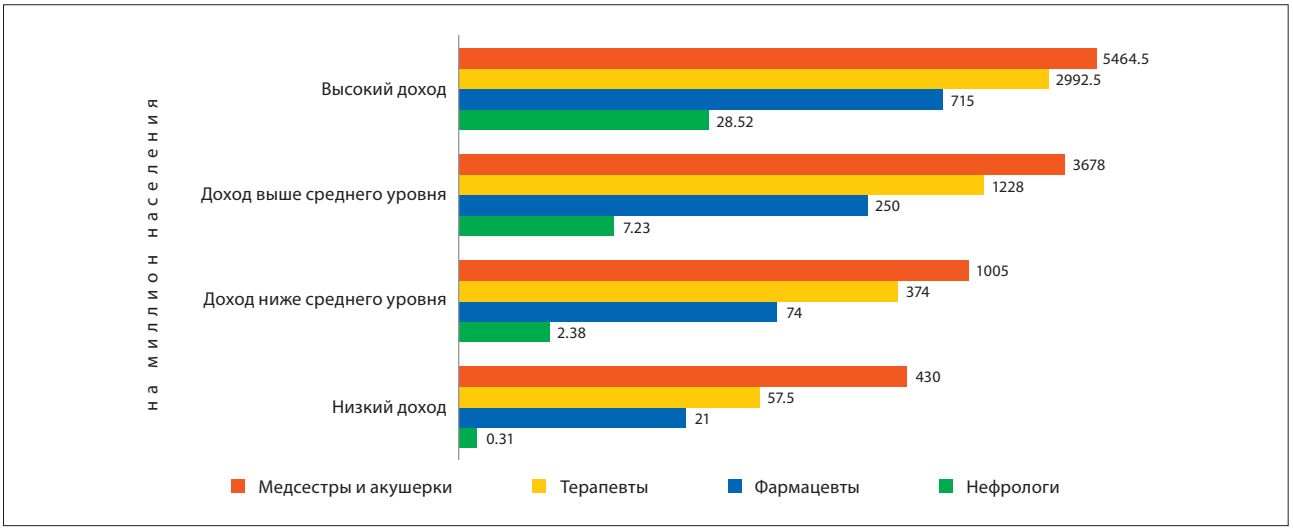


Рис. 2. Доступность нефрологов (обеспеченность на 1 млн. населения) по сравнению с врачами-терапевтами, медсестринским и фармацевтическим персоналом в зависимости от уровня дохода в стране

Фармацевтический персонал: фармацевты, помощники фармацевтов и фармацевты-лаборанты. Медсестринский и акушерский персонал включал дипломированных медсестер, дипломированных акушерок, младших медсестер, младших акушерок, аттестованных медсестер, аттестованных акушерок и представителей смежных специальностей, например, медсестер стоматологических кабинетов. Для оси x использовалась логарифмическая шкала [log(x+1)] из-за большого диапазона обеспеченности поставщиками медицинских услуг.

Приведено из: Bello *et al.*, [4] Osman *et al.*, [43] данных Всемирной Организации Здравоохранения (для фармацевтического персонала: http://apps.who.int/gho/data/view.main.PHARMS and http://apps.who.int/gho/data/node.main-amro.HWF?lang=en, for nursing and midwifery personnel: http://apps.who.int/gho/data/view.main.NURSES, for physicians: http://apps.who.int/gho/data/view.main.92000). [44]

Fig. 2. Nephrologist availability (density per million population) compared with physician, nursing, and pharmaceutical personnel availability by country income level

Pharmaceutical personnel include pharmacists, pharmaceutical assistants, and pharmaceutical technicians. Nursing and midwifery personnel include professional nurses, professional midwives, auxiliary nurses, auxiliary midwives, enrolled nurses, enrolled midwives, and related occupations such as dental nurses. A logarithmic scale was used for the x-axis [log(x+1)] because of the large range in provider density.

Data from Bello *et al.*, [4] Osman *et al.*, [43] and the World Health Organization (for pharmaceutical personnel: http://apps.who.int/gho/data/view.main.PHARMS and http://apps.who.int/gho/data/node.main-amro.HWF?lang=en, for nursing and midwifery personnel: http://apps.who.int/gho/data/view.main.NURSES, for physicians: http://apps.who.int/gho/data/view.main.92000). [44]

доходом. Некоторые страны (35%) отметили дефицит лабораторного технического персонала. Эта информация свидетельствует о значительных меж- и внутри-региональных различиях в имеющихся в настоящее время возможностях оказания помощи при заболеваниях почек. Во многих странах выявлены значительные пробелы в осведомленности, наличии соответствующих служб и персонала, а также в возможности предоставления оптимальной медицинской помощи [4]. Полученные результаты важны для разработки политики здравоохранения, направленной на создание надежных программ оказания помощи при заболеваниях почек. В особенности это касается стран с низким доходом и доходом ниже среднего уровня [46]. Таким образом, Глобальный атлас здоровья почек дает основные представления о том положении, которое занимают различные страны и регионы в отношении ряда областей системы здравоохранения и позволяет отслеживать прогресс, происходящий за счет внедрения различных стратегий, направленных на обеспечение равной качественной помощи для многих пациентов с заболеваниями почек во всем мире.

Как эта информация может быть использована для устранения барьеров при оказании медицинской помощи при заболеваниях почек? Во-первых, для раннего выявления и лечения ОПП и ХБП всех странах необходимо усилить базовую инфраструктуру служб первичной медико-санитарной помощи [46]. Во-вторых, несмотря на то, что оптимальная помощь при заболеваниях почек подразумевает акцент на профилактике в целях сокращения нежелательных последствий заболеваний почек на популяционном уровне, должна осуществляться также поддержка в области внедрения более прагматичных подходов к обеспечению ЗПТ. Это касается главным образом стран с низким доходом и доходом ниже среднего уровня. Например, острый перитонеальный диализ может быть перспективным методом лечения ОПП, так как он сопоставим по эффективности с гемодиализом, но требует меньшей оснащенности и может проводиться с помощью растворов и катетеров, адаптированных к местным ресурсам [47]. В-третьих, необходимо поощрять программы трансплантации почки путем повышения информированности государственных и политических лидеров в разных странах. Трансплантация представляет собой оптимальный с клинической точки зрения и экономически эффективный метод ЗПТ при условии, что стоимость операции и длительной

терапии и наблюдения стабильно обеспечиваются за счет государственного (и/или частного) финансирования [48]. В настоящее время большинство операций по трансплантации почек проводится в странах с высоким уровнем дохода, отчасти это связано с отсутствием ресурсов и знаний в странах с низким доходом и доходом ниже среднего уровня, но также и с культурными особенностями и с отсутствием нормативно-правовых баз, регулирующих донорство органов [48].

Заключение

У социально незащищенных лиц ущерб, обусловленный заболеваниями почек, непропорционально высок во всем мире. Обеспеченность помощью при заболеваниях почек и ее доступность широко варьируют. Предоставление всеобщего доступа к услугам здравоохранения к 2030 г. является одной из целей ВОЗ в области устойчивого развития. Всеобщий доступ к услугам здравоохранения может не включать все этапы оказания помощи при заболеваниях почек во всех странах, поскольку это, как правило, зависит от политических, экономических и культурных факторов. Но уже само осознание того, что это осуществимо и важно для страны или региона в целях снижения бремени и последствий заболеваний почек, станет важным шагом к достижению равенства в вопросах, касающихся сохранения здоровья почек.

Отказ от ответственности
Все авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure
All the authors declared no competing interests.

Благодарности
Авторы благодарят Рабочую группу по разработке Global Kidney Health Atlas, M. Lunney и M.A. Osman.

Acknowledgments
The authors thank the Global Kidney Health Atlas Team, M. Lunney, and M.A. Osman.

Приложение

Члены Организационного комитета Всемирного дня почки Филипп Кам Тао Ли (Philip Kam Tao Li), Гильермо Гарсиа-Гарсиа (Guillermo Garcia-Garcia), Шэрон Андреоли (Sharon Andreoli), Дейдра Крю (Deidra Crews), Камьяр Калантар-Заде (Kamyar Kalantar-Zadeh), Чарльз Кернан (Charles Kernahan), Лата Кумарасвами (Latha Kumaraswami), Гамаль Саади (Gamal Saadi) и Луиза Страни (Luisa Strani).

Appendix

Members of the World Kidney Day Steering Committee are Philip Kam Tao Li, Guillermo Garcia-Garcia, Sharon Andreoli, Deidra Crews, Kamyar Kalantar-Zadeh, Charles Kernahan, Latha Kumaraswami, Gamal Saadi, and Luisa Strani.

Список литературы

1. GBD 2015 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 2016;388:1603-1658.
2. *Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al.* Global prevalence of chronic kidney disease–a systematic review and metaanalysis. PLoS One. 2016;11:e0158765.
3. *Crews DC, Liu Y, Boulware LE.* Disparities in the burden, outcomes, and care of chronic kidney disease. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2014;23:298-305.
4. *Bello AK, Levin A, Tonelli M, et al.* Global Kidney Health Atlas: a report by the International Society of Nephrology on the current state of organization and structures for kidney care across the globe. https:// www.theisn.org/images/ISN_advocacy/GKHAtlas_ Linked_Compressed1.pdf. Published 2017. Accessed August 22, 2018.
5. *Stanifer JW, Jing B, Tolan S, et al.* The epidemiology of chronic kidney disease in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob Health. 2014;2:e174–e181.
6. *Davids MR, Eastwood JB, Selwood NH, et al.* A renal registry for Africa: first steps. Clin Kidney J. 2016;9:162-167.
7. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 2016;388:1459-1544.
8. *Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, et al.* Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. Lancet. 2015;385:1975-1982.
9. *Mehta RL, Cerda J, Burdmann EA, et al.* International Society of Nephrology's 0by25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): a human rights case for nephrology. Lancet. 2015;385:2616-2643.
10. *Samuel SM, Palacios-Derflingher L, Tonelli M, et al.* Association between First Nations ethnicity and progression to kidney failure by presence and severity of albuminuria. CMAJ. 2014;186:E86–E94.
11. *Nicholas SB, Kalantar-Zadeh K, Norris KC.* Racial disparities in kidney disease outcomes. Semin Nephrol. 2013;33:409-415.
12. *Van den Beukel TO, de Goeij MC, Dekker FW, et al.* Differences in progression to ESRD between black and white patients receiving predialysis care in a universal health care system. Clin J Am Soc Nephrol. 2013;8:1540-1547.
13. *Crews DC, Gutierrez OM, Fedewa SA, et al.* Low income, community poverty and risk of end stage renal disease. BMC Nephrol. 2014;15:192.
14. *Garrity BH, Kramer H, Vellanki K, et al.* Time trends

in the association of ESRD incidence with area-level poverty in the US population. Hemodial Int. 2016;20:78-83.

15. *Parsa A, Kao WH, Xie D, et al.* APOL1 risk variants, race, and progression of chronic kidney disease. N Engl J Med. 2013;369:2183-2196.

16. *Peralta CA, Bibbins-Domingo K, Vittinghoff E, et al.* APOL1 genotype and race differences in incident albuminuria and renal function decline. J Am Soc Nephrol. 2016;27:887-893.

17. *Correa-Rotter R.* Mesoamerican nephropathy or chronic kidney disease of unknown origin. In: García- García G, Agodoa LY, Norris KC, eds. Chronic Kidney Disease in Disadvantaged Populations. Cambridge, MA: Academic Press; 2017:221-228.

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

19. *Chan JC, Gregg EW, Sargent J, Horton R.* Reducing global diabetes burden by implementing solutions and identifying gaps: a Lancet Commission. Lancet. 2016;387:1494-1495.

20. *Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al.* Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. Lancet. 2005;365:217-223.

21. *Plantinga LC, Miller ER 3rd, Stevens LA, et al.* Blood pressure control among persons without and with chronic kidney disease: US trends and risk factors 1999-2006. Hypertension. 2009;54:47-56.

22. *Banerjee T, Liu Y, Crews DC.* Dietary patterns and CKD progression. Blood Purif. 2016;41:117-122.

23. *Johnson AE, Boulware LE, Anderson CA, et al.* Perceived barriers and facilitators of using dietary modification for CKD prevention among African Americans of low socioeconomic status: a qualitative study. BMC Nephrol. 2014;15:194.

24. *Crews DC, Kuczmarski MF, Miller ER 3rd, et al.* Dietary habits, poverty, and chronic kidney disease in an urban population. J Ren Nutr. 2015;25:103-110.

25. *Suarez JJ, Isakova T, Anderson CA, et al.* Food access, chronic kidney disease, and hypertension in the U.S. Am J Prev Med. 2015;49:912-920.

26. *Crews DC, Kuczmarski MF, Grubbs V, et al.* Effect of food insecurity on chronic kidney disease in lower-income Americans. Am J Nephrol. 2014;39:27-35.

27. *Banerjee T, Crews DC, Wesson DE, et al.* Food insecurity, CKD, and subsequent ESRD in US adults. Am J Kidney Dis. 2017;70:38-47.

28. *Piccoli GB, Alrukhaimi M, Liu ZH, et al.* Women and kidney disease: reflections on World Kidney Day 2018. Kidney Int. 2018;93:278-283.

29. Food and Agriculture Organization of the United Nations. The FAO hunger map 2015. http:// www.fao.org/3/a-i4674e.pdf. Published 2015. Accessed August 22, 2018.

30. *Shariff ZM, Khor GL.* Obesity and household food insecurity: evidence from a sample of rural households in Malaysia. Eur J Clin Nutr. 2005;59:1049-1058.

31. *Popkin BM.* Contemporary nutritional transition: determinants of diet and its impact on body composition. Proc Nutr Soc. 2011;70:82-91.

32. *Sawhney S, Marks A, Fluck N, et al.* Intermediate and long-term outcomes of survivors of acute kidney injury episodes: a large population-based cohort study. Am J Kidney Dis. 2017;69:18-28.

33. *Heung M, Steffick DE, Zivin K, et al.* Acute kidney injury recovery pattern and subsequent risk of CKD: an analysis of Veterans Health Administration data. Am J Kidney Dis. 2016;67:742-752.

34. *Grams ME, Matsushita K, Sang Y, et al.* Explaining the racial difference in AKI incidence. J Am Soc Nephrol. 2014;25:1834-1841.

35. *Luyckx VA, Tuttle KR, Garcia-Garcia G, et al.* Reducing major risk factors for chronic kidney disease. Kidney Int Suppl. 2017;7:71-87.

36. *Lewington AJ, Cerda J, Mehta RL.* Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer. Kidney Int. 2013;84:457-467.

37. *Cervantes L, Tuot D, Raghavan R, et al.* Association of emergency-only vs standard hemodialysis with mortality and health care use among undocumented immigrants with end-stage renal disease. JAMA Intern Med. 2018;178:188-195.

38. *Rizvi SA, Naqvi SA, Zafar MN, Akhtar SF.* A kidney transplantation model in a low-resource country: an experience from Pakistan. Kidney Int Suppl. 2013;3:236-240.

39. *Roberti J, Cummings A, Myall M, et al.* Work of being an adult patient with chronic kidney disease: a systematic review of qualitative studies. BMJ Open. 2018;8:e023507.

40. *Kierans C, Padilla-Altamira C, Garcia-Garcia G, et al.* When health systems are barriers to health care: challenges faced by uninsured Mexican kidney patients. PLoS One. 2013;8:e54380.

41. *Murray CJ, Frenk J.* A framework for assessing the performance of health systems. Bull World Health Organ. 2000;78:717-731.

42. *Htay H, Alrukhaimi M, Ashuntantang GE, et al.* Global access of patients with kidney disease to health technologies and medications: findings from the Global Kidney Health Atlas project. Kidney Int Suppl. 2018;8:64-73.

43. *Osman MA, Alrukhaimi M, Ashuntantang GE, et al.* Global nephrology workforce: gaps and opportunities toward a sustainable kidney care system. Kidney Int Suppl. 2018;8:52-63.

44. World Health Organization. Global Health Observatory indicator views. http://apps.who.int/gho/data/node. imr#ndx-P. Accessed August 22, 2018.

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

46. *Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M.* The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. Kidney Int. 2011;80:1258-1270.

47. *Chionh CY, Soni SS, Finkelstein FO, et al.* Use of peritoneal dialysis in AKI: a systematic review. Clin J Am Soc Nephrol. 2013;8:1649-1660.

48. *Muralidharan A, White S.* The need for kidney transplantation in low- and middle-income countries in 2012: an epidemiological perspective. Transplantation. 2015;99:476-478.

Дата получения статьи: 23.01.2019
Дата принятия к печати: 30.01.2019
Submitted: 23.01.2019
Accepted: 30.01.2019

DOI:

Роль артериовенозной фистулы в формировании легочной гипертензии у пациентов на заместительной почечной терапии

Обзор литературы

Р.Т. Исхаков[1,2], Е.М. Зелтынь-Абрамов[1,2], Н.Г. Потешкина[1], Н.И. Белавина[1,2]

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

[2] ГБУЗ "ГКБ № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы" 123182 Москва, ул. Пехотная, д. 3/2, Россия

The role of arterio-venous fistula in formation of pulmonary hypertension in patients on renal replacement therapy

A Review

R.T. Ishakov[1,2], E.M. Zeltyn-Abramov[1,2], N.G. Potheshkina[1], N.I. Belavina[1,2]

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

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

Ключевые слова: *легочная гипертензия, артериовенозная фистула, сердечная недостаточность с высоким сердечным выбросом, заместительная почечная терапия*

Резюме

Легочная гипертензия (ЛГ) представляет собой сложный патофизиологический и клинический феномен, характеризующийся прогрессирующим повышением давления в легочной артерии (ДЛА). Рост ДЛА может привести к необратимым структурным изменениям легочного сосудистого русла. Клиническим проявлением патоморфологических изменений является формирование тяжелой, часто необратимой, правожелудочковой недостаточности. ЛГ широко распространена среди пациентов с продвинутыми стадиями хронической болезни почек (ХБП), в том числе, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ), являясь независимым предиктором летальности и сердечно-сосудистых осложнений в данной популяции. Патогенетические механизмы формирования ЛГ у пациентов на ЗПТ многообразны и остаются предметом дискуссии. В ряде случаев в качестве причины формирования ЛГ выступают заболевания, коморбидные диализ-потребной ХБП или непосредственно приведшие к ее развитию. Однако в настоящее время внимание экспертов сосредоточено на изучении нейрогуморальных и гемодинамических паттернов развития ЛГ, связанных как с особенностями патоморфоза ХБП, так и с воздействием функционирующей артериовенозной фистулы (АВФ) на центральную гемодинамику. Уточнение гемодинамических аспектов формирования ЛГ у пациентов с АВФ и выработка доказательных лечебных и обсервационных стратегий невозможны без дальнейшего определения влияния АВФ *per se* на сердечно-сосудистую систему конкретного пациента. Диагностический подход к оценке вероятных клинических сценариев включает

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

Corresponding author: *Evgeni M.M. Zeltyn-Abramov*
e-mail: *ezeltyn@mail.ru*

в себя этапное эхо-кардиографическое наблюдение, катетеризацию правых отделов сердца, пробу временной окклюзии АВФ. Все диагностические маневры следует проводить с учетом закономерных колебаний волемического статуса пациента, находящегося на программном гемодиализе. Корректная методологическая оценка вклада АВФ в формирование ЛГ позволит сформулировать конкретные лечебные стратегии в диапазоне от реконструкции сосудистого доступа до смены вида ЗПТ.

Abstract

Pulmonary hypertension (PH) is a complex pathophysiological and clinical phenomenon characterized by a progressive rise of the pulmonary artery pressure (PAP). The rise of PAP may lead to irreversible structural alterations in pulmonary vascular bed. The clinical manifestation of these alterations is severe, often irreversible, right ventricular failure. PH is widespread among patients suffering from advanced stages of chronic kidney disease (CKD), including those who receive renal replacement therapy (RRT). PH is an independent predictor of lethal outcomes and cardiovascular complications in the above-mentioned patient's population. Pathogenetic mechanisms of PH formation in patients on RRT are multiple and still are the subject of discussion. In some cases PH formation is directly associated with a variety of diseases, which are comorbid to dialysis-depended CKD or actually cause CKD itself.

However, at the present time, the attention of the expert community is focused on the neurohumoral and hemodynamic patterns of PH formation connected both with specific features of CKD pathomorphosis and the impact of working arterio-venous fistula (AVF) on central hemodynamics. Updating hemodynamic aspects of PH formation in the patients with working AVF and elaborating evidence-based treatment and observational strategies are impossible without further identification of AVF influence *per se* on cardiovascular system of a given patient. The diagnostic approach to the evaluation of possible clinical scenarios includes serial echocardiographic examinations, right heart catheterization and the test of temporary AVF occlusion. All diagnostic manoeuvers must be provided by taking into account regular fluctuations of volume status of patient on long-term hemodialysis. The proper methodological evaluation of AVF's impact on PH formation will allow defining concrete treatment strategies in the range of vascular access reconstruction to change of RRT modality.

Ключевые слова: *легочная гипертензия, артериовенозная фистула, сердечная недостаточность с высоким сердечным выбросом, заместительная почечная терапия*

Список сокращений:

АВФ	– артериовенозная фистула	СВ	– сердечный выброс
АТП	– аллотрансплантация трупной почки	СИ	– сердечный индекс
АВФ КМП	– АВФ-индуцированная кардиомиопатия	ССС	– системное сосудистое сопротивление
АД	– артериальное давление	СДЛА	– систолическое давление в легочной артерии
ДЛА	– давление в легочной артерии	СНВСВ	– сердечная недостаточность с высоким сердечным выбросом
ДЗЛА	– давление заклинивания легочной артерии	УОлж	– ударный объем левого желудочка
ДДЛЖ	– диастолическая дисфункция левого желудочка	УОf	– ударный объем фистулы
ЗПТ	– заместительная почечная терапия	ХБП	– хроническая болезнь почек
ЗСН	– застойная сердечная недостаточность	ХПН	– хроническая почечная недостаточность
КПОС	– катетеризация правых отделов сердца	ХТЭЛА	– хроническая тромбоэмболия легочной артерии
КФР	– кардиофистульная рециркуляция	ЦГД	– центральная гемодинамика
ЛГ	– легочная гипертензия	ЭД	– эндотелиальная дисфункция
ЛЖ	– левый желудочек	ЭХОКГ	– эхокардиография
ЛСС	– легочное сосудистое сопротивление	$VTR_{макс}$	– максимальная скорость струи трикуспидальнойрегургитации
НПВ	– нижняя полая вена	$PGTR_{макс}$	– максимальный градиент трикуспидальной регургитации
ПГД	– программный гемодиализ		
ПЖ	– правый желудочек		
ПП	– правое предсердие		
РААС	– ренин-ангиотензин-альдостероновая система		

Введение

Легочная гипертензия (ЛГ) широко распространена среди пациентов с продвинутыми стадиями хронической болезни почек (ХБП), в том числе, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ), являясь независимым предиктором летальности и сердечно-сосудистых осложнений в данной популяции [1, 2, 3]. ЛГ у пациентов на ЗПТ представляет собой одну из практически крайне важных

проблем кардиоренальных взаимодействий, однако патогенетические механизмы ее формирования многообразны и остаются предметом дискуссии.

Легочная гипертензия – современное состояние вопроса, классификация, диагностические критерии

Легочная гипертензия (ЛГ) – сложный патофизиологический феномен, характеризующийся прогрессирующим повышением давления в легочной артерии (ДЛА). Прогредиентный рост ДЛА может привести к необратимым последствиям в виде структурной перестройки стенок легочных сосудов с последующим фиброзом интимы и мышечной оболочки, пролиферации внеклеточного матрикса в адвентиции и пристеночному тромбозу [4]. Клиническим проявлением описанных патоморфологических изменений является формирование тяжелой правожелудочковой недостаточности. Характерные клинические стигмы последней: одышка при минимальных физических нагрузках и в покое, застой по большому кругу кровообращения с развитием периферических отеков, асцита, анасарки, кардиального фиброза печени и прогрессирующей почечной недостаточности по механизму кардиоренального синдрома II типа [5, 6, 7]. В этом свете понимание основных звеньев патогенеза ЛГ как самостоятельного заболевания или осложнения ряда других нозологий, выработка подходов к диагностике и оптимальному лечению ЛГ имеет большой исследовательский и клинический потенциал.

С начала 1970-х годов ЛГ как мультикаузальная и междисциплинарная проблема является предметом пристального изучения. В 1973 г. в Женеве под эгидой ВОЗ прошла первая международная конференция по ЛГ, на которой была предложена классификация ЛГ, согласно которой выделялись всего 2 группы: первичная ЛГ (неустановленной этиологии) и вторичная (в случае установления причин или факторов риска) [8]. Спустя 25 лет в Эвиане на второй международной конференции была представлена новая клиническая классификация, включающая в себя пять различных групп [9]. Претерпев ряд изменений, она легла в основу ныне действующей классификации ЛГ, утвержденной в Руководстве по диагностике и лечению легочной гипертензии Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского респираторного общества (ERS) от 2015 г. [10] (Рис. 1).

Легочная артериальная гипертензия (группа 1)
– идиопатическая
– наследственная
– лекарственная и токсин-индуцированная
– ассоциированная с системными заболеваниями соединительной ткани, портальной гипертензией, врожденными пороками сердца
– ВИЧ-инфекцией
группа 1′
– ВОБЛ

Легочная гипертензии вследствие заболеваний левых отделов сердца (группа 2)
– систолическая/диастолическая дисфункция ЛЖ
– клапанные дисфункция

Легочная гипертензия вследствие заболеваний легких и/или гипоксемии (группа 3)
– ХОБЛ
– ИЗЛ
– синдромы альвеолярной гиповентиляции

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (группа 4)
– ХТЭЛГ
– обструкция легочного кровотока опухолевого или воспалительного генеза

Легочная гипертензия с неясной иди многофакторной природой (группа 5)
– гематологические заболевания
– системные нарушения (саркоидоз, гистиоцитоз)
– метаболические нарушения (болезни накопления)
– другие заболевания *(в том числе ХБП продвинутых стадий, в т. ч. диализ-потребная)*

Рис. 1. Упрощенная современная клиническая классификация легочной гипертензии

ХОБЛ, хроническая обструктивная болезнь легких; ХТЭЛГ, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; ВИЧ, вирус иммунодефицита человека; ИЗЛ, интерстициальные заболевания легких; ЛАГ, легочная артериальная гипертензия; ВОБЛ, вено-окклюзивная болезнь легких; ХБП, хроническая болезнь почек.

Fig. 1. A simplified form of the modern classification of pulmonary hypertension

COPD, Chronic obstructive lung disease; CTEPH, chronic thromboembolic pulmonary hypertension; HIV, human immunodeficiency virus; ILD, interstitial lung disease; PAH, pulmonary arterial hypertension; PVOD, pulmonary veno-occlusive disease; CKD, chronic kidney disease.

Примечательно, что в 2008 г. впервые к 5 группе (с неясной или многофакторной этиологией) были отнесены пациенты с хронической почечной недостаточностью (ХПН), в том числе, получающие лечение программным гемодиализом (ПГД) [11].

В клинической практике основным неинвазивным методом диагностики ЛГ является трансторакальная эхокардиография (Эхо-КГ), с помощью которой проводится оценка систолического давления в легочной артерии (СДЛА). В отсутствии стеноза легочного клапана и обструкции выносящего тракта правого желудочка (ПЖ), систолическое давление в ПЖ приблизительно равно СДЛА. Методом постоянно-волновой допплерографии определяется пиковая скорость струи трикуспидальной регургитации (VTR макс), используя модифицированное уравнение Бернулли, рассчитывается максимальный систолический градиент давления между ПЖ и правым предсердием (ПП): PGTR макс= $4 \times VTR_{макс}^2$ [12, 13].

Существуют некоторые малосущественные разногласия по поводу того, какие значения $VTR_{макс}$ и $PGTR_{макс}$ считать верхней границей нормы. В последних рекомендациях Американского Общества Эхокардиографии по эхокардиографической оценке правых отделов сердца у взрослых в качестве нормы предлагаются значения $VTR_{макс}$ и $PGTR_{макс}$ в диапазоне 2,8-2,9 м/с и 35-36 мм рт.ст. соответственно [14]. Согласно действующим рекомендациям ESC/ERS по диагностике и лечению легочной гипертензии 2015 года вероятность ЛГ у пациента считается высокой, если $VTR_{макс}$ находится в диапазоне 2,9-3,4 м/с и сочетается другими Эхо-КГ признаками ЛГ, или превышает значение 3,4 м/с без таковых. [10]. Для определения величины СДЛА к $PGTR_{макс}$, прибавляется величина давления в ПП. Давление в ПП определяется, исходя из диаметра нижней полой вены (НПВ) и ее способности реагировать на вдох, в случае отсутствия возможности визуализации НПВ, давление в ПП принято считать равным 8 мм рт.ст. [14]. Таким образом, диагноз ЛГ считается высоко вероятным при СДЛА, превышающим 40-50 мм рт.ст. Однако в повседневной клинической практике, в большинстве эхокардиографических лабораторий мира верхней границей нормы СДЛА полагается 35 мм рт.ст.

Результаты Эхо-КГ-исследования в совокупности с клиническим контекстом определяют показания к проведению катетеризации правых отделов сердца (КПОС) с целью окончательной верификации ЛГ.

КПОС является общепризнанным "золотым стандартом" диагностики ЛГ [15-18]. Со времени первой публикации, посвященной прямому измерению ключевых параметров центральной гемодинамики (ЦГД), прошло около 50 лет [19]. В настоящее время метод по-прежнему является незаменимым диагностическим инструментом объективизации ЛГ и возможных патогенетических механизмов ее формирования. КПОС стандартным "плавающим" катетером Сван-Ганца позволяет измерить давление в ПП и ПЖ, давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) – показатель, отражающий актуальное давление наполнения ЛЖ, сердечный выброс (СВ) и сатурацию смешанной венозной крови (в легочной артерии) – SvO_2. Исходя из полученных данных, определяются расчетные гемодинамические параметры, включающие в себя легочное сосудистое сопротивление (ЛСС), системное сосудистое сопротивление (ССС), среднее давление в легочной артерии (ДЛАср) и, при необходимости, ряд других показателей [18]. Таким образом формируется индивидуальный гемодинамический профиль пациента, позволяющий ориентироваться в механизме формирования ЛГ и динамически оценивать эффективность проводимого лечения [20]. Однако при всех несомненных достоинствах КПОС имеет ряд особенностей, ограничивающих ее применение в качестве диагностического инструмента первого выбора. В частности, процедура катетеризации правых отделов может сопровождаться рядом осложнений, связанных с пункцией центральной вены, продвижением катетера и его нахождением в правых отделах сердца, кроме того, врач-оператор и медицинский персонал должны иметь опыт проведения инвазивного мониторинга параметров ЦГД [14, 16, 18, 21-23]. В этой связи метод трансторакальной Эхо-КГ, обладая высокой диагностической эффективностью, имеет определенные преимущества с точки зрения безопасности пациента. Большой практический интерес представляют данные S. Greiner et al., обобщивших опыт сравнительной оценки результатов КПОС и Эхо-КГ у 15516 пациентов с точки зрения диагностики ЛГ [15]. По мнению авторов, неинвазивная диагностика ЛГ, основанная на определении СДЛА, имеет высокую диагностическую чувствительность (87%) и специфичность (79%). Такого же мнения придерживается и ряд других исследователей [14, 17, 24-26], подчеркивающих, что трансторакальное Эхо-КГ является методикой первой линии в диагностике ЛГ.

Тем не менее, критерием, позволяющим окончательно установить диагноз ЛГ, является повышение ДЛАср>25 мм рт.ст., определенное методом КПОС [17]. Нормальные показатели ДЛАср в покое составляют от 14±3 до 20 мм рт.ст., пациенты, имеющие ДЛАср в диапазоне от 21до 24 мм рт.ст., относятся к группе риска по развитию ЛГ [17].

Современные представления о гемодинамических механизмах формирования ЛГ позволяют выделить два основных патогенетических варианта: прекапиллярная ЛГ и посткапиллярная ЛГ. Прекапиллярная ЛГ формируется вследствие препятствия кровотоку непосредственно в ЛА и ее ветвях, вплоть до артериол. Посткапиллярная ЛГ обусловлена пассивным увеличением давления в легочных венах со стороны левых отделов сердца вследствие систолической/диастолической дисфункции ЛЖ. Дан-

ные КПОС четко дифференцируют оба варианта: в случае прекапиллярной ЛГ ДЛАср≥25 мм рт.ст. и ДЗЛА≤15 мм рт.ст.; при формировании посткапиллярной ЛГ ДЛАср≥25 мм рт.ст. и ДЗЛА≥15 мм рт.ст. К прекапиллярной ЛГ относятся: ЛАГ (1-я группа), ЛГ вследствие заболеваний легких и/или гипоксии (3-я группа), хроническая тромбоэмболическая ЛГ (4-я группа). К посткапиллярной относится ЛГ 2-ой группы клинической классификации – ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца. Следует подчеркнуть, что гемодинамические механизмы формирования ЛГ 5-й группы, в том числе у пациентов с ХБП, получающих ЗПТ, считаются до конца не ясными [10].

Легочная гипертензия у пациентов, получающих заместительную почечную терапию

ЛГ у пациентов, находящихся на ЗПТ, стала объектом пристального изучения в начале XXI века. В 2003 и 2005 гг. были опубликованы результаты исследования M.Yigla et al., свидетельствующие о неожиданно широком распространении ЛГ в диализной популяции [1, 3]. Интересно, что эти данные были отмечены на очередном международном конгрессе по диагностике и лечению ЛГ (Дана Пойнт, 2008 г.), тогда впервые к 5 группе ныне действующей классификации были отнесены пациенты на ПГД. В работах M.Yigla et al. анализировались результаты наблюдения над небольшими когортами пациентов, получающих лечение ПГД. Было установлено, что примерно у 40% имела место ЛГ, диагностированная методом трансторакальной Эхо-КГ. Результаты годичного наблюдения подтвердили предположение исследователей о том, что ЛГ является самостоятельным фактором риска летальных исходов и тяжелых кардиоваскулярных событий в диализной популяции. Были выдвинуты две основные гипотезы, которые могли бы объяснить столь большую частоту встречаемости ЛГ у пациентов на ПГД. Первая заключалась в очевидном преобладании вазоконстрикторов (эндотелин-1 и тромбоксанA_2) над вазодилататорами (оксид азота, простациклин), характерном для пациентов с продвинутыми стадиями ХБП, сопровождающимися трудно корригируемой азотемией. Вазоконстрикторные субстанции и, прежде всего, эндотелин-1, приводили к стойкому спазму легочного сосудистого русла. С определенного момента этот спазм становился необратимым, вызывая ремоделирование легочной артерии и ее ветвей вплоть до артериол. Таким образом формировался механизм развития стойкой и, часто не имеющей обратного развития, ЛГ. Однако по мере совершенствования диализных программ, позволяющих полностью контролировать азотемию, описанный дисбаланс удавалось ликвидировать у большинства пациентов, но распространенность ЛГ в диализной популяции принципиально не снижалась. Вторая гипотеза, предложенная авторами, заключалась в том, что функционирование артериовенозной фистулы (АВФ) как доминирующего сосудистого доступа для ПГД, непосредственно влияет на ключевые параметры ЦГД, формируя предпосылки для развития ЛГ. Было отмечено, что постоянное повышение СВ и венозного возврата (преднагрузки) вследствие функционирования АВФ ассоциировалось с развитием стойкой ЛГ. Авторами предпринимались попытки временного закрытия АВФ, что приводило к снижению СВ [3]. Впоследствии те же исследователи продемонстрировали, что ЛГ у пациентов на ПГД является предиктором летальных исходов, не связанных с поражением собственно почек [2]. Частота встречаемости ЛГ в изучаемой популяции составила 40-50%. В более поздних работах, проведенных на больших выборках пациентов на ПГД, предсказательная ценность ЛГ в плане развития летальных исходов и сердечно-сосудистых катастроф была подтверждена другими исследователями [27]. По мере дальнейшего изучения влияния ЛГ на течение диализ-потребной ХБП были сформулированы новые методологические требования к проведению трансторакальной Эхо-КГ и, соответственно, к интерпретации ее результатов [28, 29, 30]. Было отмечено, что показатели СДЛА существенно колебались в зависимости от волемического статуса пациентов, находящихся на ПГД. В этой логике данные Эхо-КГ-исследования, проведенного перед диализной сессией, не могли считаться валидными для оценки истинной распространенности ЛГ в изучаемой популяции. Особенности диализной программы, комплаентность пациента в отношении диетических рекомендаций, сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, колебания сухого веса в совокупности могут привести к развитию гипергидратации перед сеансом ПГД. В сложившейся ситуации перегрузка сердца объемом меняет гемодинамический профиль конкретного пациента и является самостоятельной причиной overload-индуцированной персистирующей легочной гипертензии. Изучению этой проблемы посвящено одно из самых репрезентативных исследований, в которое вошло 288 пациентов на ПГД [28]. Полученные данные свидетельствовали, что при проведении Эхо-КГ-исследования через час после диализной сессии у 38% пациентов стойко регистрировалось СДЛА более 35 мм рт.ст., у 16% – более 45 мм рт.ст. В другом исследовании [31], также проведенном с поправкой на возможную преддиализную гипергидратацию, были получены несколько иные результаты: СДЛА более 35 мм рт.ст. было выявлено у 47% пациентов, а СДЛА более 45 мм рт.ст. – у 20%. Авторы исследования полагали, что определение степени ЛГ и оценку ее динамики необходимо проводить, опираясь на показатели $VTR_{макс}$ и $PGTR_{макс}$, поскольку в диализной популяции диаметр НПВ

и способность реагировать на акт дыхания в большей степени отражает уровень волемии и напрямую зависит от степени гидратации конкретного пациента. Следует отметить, что диагностическая ценность показателей $VTR_{макс}$ и $PGTR_{макс}$ подчеркивается и в ныне действующих рекомендациях по диагностике и лечению ЛГ [10]. Возвращаясь к работам Agarwal R. et al., необходимо подчеркнуть еще один аспект, имеющий стратегически важное значение: смертность пациентов с ЛГ более, чем в 2 раза превосходила таковую у пациентов без ЛГ и не зависела от колебаний волемического статуса. Эти данные, полученные на большой выборке пациентов, продемонстрировали независимую предсказательную ценность ЛГ как фактора высокого риска летальных исходов и явились веским основанием для дальнейших исследований.

Последующее развитие изучения ЛГ у пациентов с продвинутыми стадиями ХБП получило в ряде публикаций итальянских исследователей [30, 32-34] в период 2011-2015 гг. Опираясь на накопленный другими авторами опыт, они сформулировали новое направление, "дорожную карту" [35] поиска основных звеньев патогенеза ЛГ. Были получены данные, свидетельствующие о наличии у пациентов с ЛГ эндотелиальной дисфункции (ЭД), обусловленной снижением NO-синтетазы, приводящей к недостаточному синтезу оксида азота и росту концентрации сывороточного эндотелина. Прогрессирование ЭД заканчивается экстенсивным ростом клеток эндотелия, в ряде случаев приводящим к полной облитерации просвета легочных сосудов. Морфологическим субстратом тяжелой неконтролируемой ЭД является миоинтимальная пролиферация, концентрический и эксцентрический фиброз, ведущие к полной обструкции легочного сосудистого русла. С другой стороны, большое внимание авторы уделяли гемодинамической модели формирования ЛГ, делая акцент на повышении СВ у пациентов с не корригированной анемией и функционирующей АВФ. При этом подчеркивалась роль повышения преднагрузки и развития диастолической дисфункции ЛЖ как важных звеньев патогенеза ЛГ в диализной популяции. По мере углубленного изучения патогенеза, клинической и эпидемиологической роли ЛГ в течении и прогнозе продвинутых стадий ХБП, все более очевидной становилась необходимость междисциплинарного взаимодействия разных специалистов. Этот запрос был сформулирован Di Lullo в статье с характерным названием: "Легочная гипертензия и правожелудочковая недостаточность при хронической болезни почек – новый вызов кардиологам и нефрологам 21 века". В контексте этого вызова, внимание специалистов привлекли публикации, выполненные в формате case report [36-41]. Анализировались случаи лигирования АВФ и после успешной аллотрансплантации трупной почки (АТП) [42-46]. Пациентов, включенных в исследования, объединяла удовлетворительная функция аллографта, с одной стороны, и наличие сформированной ЛГ – с другой. Во всех ситуациях было принято решение о закрытии сосудистого доступа, поскольку отсутствовала необходимость в проведении ПГД. Лигирование АВФ привело к полному купированию клинико-инструментальных признаков ЛГ: нормализовалось СДЛА, разрешились явления правожелудочковой недостаточности, существенно улучшилось качество жизни. Подобные результаты были получены в репрезентативном проспективном исследовании Movilli E. et al, выполненном на большой выборке пациентов с АТП и находящихся на ПГД [47]. Авторы обратили внимание на уменьшение частоты встречаемости ЛГ в группе после успешной АТП по сравнению с пациентами, находящимися на ПГД. Влияние АТП на течение и прогноз ЛГ стало предметом дальнейшего изучения. По данным Ramasubbu K. et al., основанным на изучении Национальных регистров США и Канады, распространенность ЛГ среди пациентов после успешной АТП оказалась существенно меньше, чем среди получающих ПГД: 5-14% и 16-58% соответственно [31]. Аналогичные данные были получены при анализе Национальных регистров стран ближневосточного региона [37]. В фокусе внимания специалистов оказалась еще одна крайне важная дилемма: уменьшение частоты встречаемости ЛГ является следствием АТП как таковой или обусловлено закрытием АВФ?

Прогресс современной трансплантологии привел к формированию широкой популяции пациентов с адекватно функционирующим аллографтом, не нуждающихся в проведении других методов ЗПТ. Однако в подавляющем большинстве случаев АТП предшествовал определенный период времени, в течение которого осуществлялся ПГД через АВФ в качестве сосудистого доступа. Успешная АТП автоматически не приводила к закрытию сосудистого доступа в связи с рисками возврата диализпотребной почечной недостаточности в силу целого ряда причин. С другой стороны, гладкое течение послеоперационного периода, стабильное функционирование аллографта, отсутствие консенсуса в отношении сроков и показаний к лигированию функционирующей, но "бесполезной" АВФ, привели к формированию субпопуляции пациентов с успешной АТП и действующим сосудистым доступом. Такое сочетание оказалось перспективной моделью для изучения влияния АТП на частоту встречаемости, прогноз и исходы ЛГ. В ретроспективном исследовании De Lima существенного влияния АТП на динамику ЛГ выявлено не было [48], однако последующие исследования Savage и Van Dujnhover продемонстрировали снижение частоты встречаемости ЛГ в посттрансплантационном периоде [49, 50]. Следует отметить, что авторы упомянутых исследований не анализировали особенности течения ЛГ как таковой, а рассматривали ее как одно из проявлений

сердечной недостаточности, наблюдаемой у ряда реципиентов. В репрезентативном ретроспективном исследовании Manca et al., проведенном на большой выборке пациентов, было отмечено статистически значимое снижение частоты встречаемости ЛГ после АТП [51]. Авторы связали полученные результаты не столько с нормализацией комплекса метаболических расстройств, сколько с лигированием АВФ. Manca et al. полагали, что для окончательного определения роли АВФ в формировании симптомокомплекса сердечной недостаточности и, следовательно, для решения вопроса о лигировании АВФ как лечебного вмешательства, необходимо проведение рандомизированных проспективных исследований. Подобное исследование было опубликовано спустя три года [52]. Полученные результаты свидетельствовали в пользу негативного влияния функционирующей АВФ на ключевые параметры ЦГД, включая ЛГ. Аналогичные данные продемонстрированы в более поздней работе, посвященной целевому изучению динамики ЛГ после АТП [53].

Исследование, фокусированное на проблеме ЛГ, было проведено Bozbas et al. [54]. 42 пациентам до и после АТП проводились этапные Эхо-КГ исследования. Ключевым диагностическим и контрольным параметром были показатели СДЛА. Авторы продемонстрировали статистически значимое снижение СДЛА в ходе 53-х месячного наблюдения после АТП, однако частота встречаемости ЛГ осталась на прежнем уровне (17%). Опираясь на собственные данные и результаты целого ряда предыдущих исследований [44, 51, 52, 55, 56], авторы сделали вывод, что дальнейшее изучение проблемы ЛГ при любых вариантах ЗПТ требует проведения КПОС.

С этой точки зрения несомненный интерес представляет проспективное одноцентровое исследование PEPPER на базе Боннского университета [57]. 62 пациентам, включенным в исследование, проводилась КПОС с определением ключевых параметров ЦГД. Авторы особо акцентировали внимание на показателях ДЛАср и ДЗЛА. Полученные результаты оказались неожиданными для самих исследователей: была выявлена высокая интегральная частота встречаемости прекапиллярной ЛГ (13%), генез которой в изучаемой когорте пациентов остался неясным. Тем не менее, преимущественным гемодинамическим вариантом, независимо от стадии ХБП и потребности в ЗПТ, была посткапиллярная ЛГ. Несмотря на строго выверенный методический подход к инструментальной оценке гемодинамического профиля ЛГ, результаты PEPPER оставили без ответа ряд важных для понимания изучаемой проблемы вопросов. Среди них: какова роль СВ, СИ и ССС в формировании ЛГ? Каковы возможные механизмы формирования пре- и посткапиллярной ЛГ в изучаемой группе пациентов? Какова роль функционирующей АВФ в патогенезе ЛГ? Кроме того, за рамками исследования остался анализ нозологий, которые могли осложниться развитием не только ХБП продвинутых стадий, но прекапиллярной ЛГ как таковой (например, системные заболевания соединительной ткани) или явиться ее самостоятельной причиной (например, хроническая тромбоэмболия легочной артерии – ХТЭЛА).

В контексте поставленных вопросов был проведен ряд небольших по выборке исследований, посвященных дальнейшему изучению механизмов формирования ЛГ у пациентов с функционирующей АВФ [58-66]. Включение в обследование анализа таких показателей ЦГД как СВ, СИ, ССС (в случае возможности осуществления КПОС) позволило исследователям по-новому взглянуть на вероятные причины развития ЛГ. В частности, авторы упомянутых работ проявили интерес к более ранним исследованиям MacRae et al. [67, 68], в которых была сформулирована концепция АВФ-индуцированной сердечной недостаточности с высоким сердечным выбросом (СНВСВ), составной частью которой являлась ЛГ. Данные Raza et al., основанные на собственном опыте КПОС с последующим лигированием неиспользуемых АВФ и анализе результатов большого количества ранее проведенных исследований, заслуживают отдельного упоминания [69]. Авторам удалось добиться полного регресса клинико-инструментальных признаков ЛГ и, в более широком смысле, сердечной недостаточности после лигирования АВФ. Во всех описываемых клинических наблюдениях до лигирования АВФ был диагностирован симптомокомплекс СНВСВ. Эти данные на новом методическом уровне (проведение КПОС) свидетельствовали в пользу ранее опубликованных данных MacRae et al., касающихся возможных механизмов развития ЛГ у пациентов с функционирующей АВФ. Последующие исследования, проведенные на больших выборках пациентов и включающие в себя результаты КПОС, оценку гемодинамического профиля и объемного кровотока по АВФ, подтвердили зависимость ЛГ от наличия функционирующего сосудистого доступа и определили необходимость проведения дальнейших научных изысканий [46, 70-73].

Ключевые аспекты влияния АВФ на системную гемодинамику и формирование легочной гипертензии

В настоящее время АВФ является наиболее распространенным сосудистым доступом для проведения ПГД и используется примерно у 65% пациентов мировой диализной популяции [74]. Прошло боле 50-ти лет с момента внедрения в клиническую практику результатов короткой (три страницы с рисунками) статьи Brescia, Cimino и Appel, предложивших новый концептуальный подход к обеспечению диализных пациентов надежным сосудистым доступом [75]. По мере прогресса медицинских тех-

нологий совершенствуются методы и хирургические подходы к формированию искусственных артериовенозных коммуникаций для обеспечения адекватного ПГД, в качестве альтернативного сосудистого доступа применяются тоннельные центральные венозные катетеры, однако нативная АВФ по-прежнему рекомендуется в качестве доступа первого выбора [75]. Главными аргументами этой рекомендации являются возможность продолжительного использования АВФ и низкая вероятность инфицирования. Однако АВФ не столь безопасна для пациента, как это может представляться на первый взгляд. Нормальная анатомия и физиология человека не подразумевает наличия в организме прямых сообщений между артериальным и венозным руслом. Формирование подобного рода коммуникаций как вследствие врожденных мальформаций и травм, так и в результате хирургического вмешательства, приводит к развитию ряда особенностей функционирования центральной и периферической гемодинамики, напрямую обусловленных шунтированием значительных объемов крови.

Изучение влияния АВФ на работу сердечно-сосудистой системы человека имеет историю более давнюю, чем заместительная почечная терапия. Первый документированный в научной медицинской литературе случай описания воздействия АВФ на ЦГД принадлежит американскому хирургу H.M. Branham [76]. Автор был приглашен на консультацию в окружную тюрьму города Brunswick, штат Georgia, для осмотра 24-х летнего заключенного, ранее физически здорового молодого человека, получившего в ходе конфликта с надзирателями огнестрельное ранение левого бедра на 4,5 дюйма ниже пупартовой связки. При осмотре пациент задыхался, находился в положении ортопноэ, отмечалась выраженная тахикардия. Локально определялись характерные для формирования травматического артериовенозного свища шум и вибрация над областью ранения. Признаков активного кровотечения не было, однако состояние пациента было достаточно тяжелым. Branham пережал рукой травматическую АВФ, ориентируясь на зону максимальной выраженности шума и вибрации. Через несколько секунд было отмечено значительное снижение пульса (до 30-40 уд. в мин) и купирование явлений острой сердечной недостаточности. Впоследствии пациент был успешно прооперирован, явления сердечной недостаточности не рецидивировали. Описанный случай – первая документированная проба мануальной окклюзии АВФ с клинической оценкой эффективности данного маневра.

В конце 19 века ранения, подобные описанному Branham, встречались редко. Последующий трагический опыт двух Мировых войн привел к формированию устойчивого контингента пациентов с огнестрельными и осколочными ранениями, осложнившимися посттравматическими АВФ различных локализаций. Армейские хирурги обратили внимание на то, что у ранее здоровых, физически крепких мужчин, находящихся не на поле боя (т.е. не подвергающихся физическим и эмоциональным стрессам), часто развивается симптомокомплекс сердечной недостаточности (СН) в виде снижения толерантности к физическим нагрузкам, одышки, появления периферических отеков. После хирургической коррекции посттравматических АВФ симптоматика исчезала без дополнительного лечения. Для уточнения причин развития СН у неоперированных пациентов проводился комплекс обследований сердечно-сосудистой системы, включавший все доступные на тот период времени методики – от баллистокардиографии до катетеризации сердца с прямым измерением СВ методом Фика [77, 78]. В методическое обеспечение более поздних исследований вошла острая проба с временной окклюзией функционирующей АВФ манжетой тонометра [78]. Полученные результаты и сегодня представляются весьма актуальными для понимания гемодинамических последствий функционирования АВФ. Было установлено, что ключевыми параметрами ЦГД, кардинально меняющимися вследствие патологического шунтирования крови, оказались СВ и ССС. В ходе пробы с временной окклюзией АВФ отмечалось значительное снижение СВ и рост ССС, сопровождающиеся снижением ЧСС и, в ряде случаев, повышением АД. Таким образом, исследователи пришли к двум практически важным выводам: ведущую роль в патогенезе сердечной недостаточности при функционирующей АВФ играет стойкое повышение СВ, которое, в свою очередь обусловлено перманентным снижением ССС. Авторы упомянутых работ, решая узкие, на первый взгляд, задачи хирургического лечения посттравматических АВФ, остановились в шаге от формулировки концепции СНВСВ. За время, прошедшее с публикации данных Warren et al., сформировалась многотысячная популяция пациентов с искусственно созданными АВФ для проведения ПГД, а проблема СНВСВ оказалась предметом пристального междисциплинарного интереса в рамках понимания кардиоренальных взаимодействий.

Дальнейшее изучение гемодинамических эффектов АВФ развивалось по двум направлениям: влияние фистулы на параметры ЦГД и уточнение модели формирования СНВСВ в диализной популяции.

Реализация гемодинамических эффектов АВФ начинается уже на 7-10 день после ее формирования [49, 79]. Часть объема циркулирующей крови, минуя микроциркуляторное русло, шунтируется через АВФ из артериальной системы в венозную, приводя к стойкому повышению венозного возврата (преднагрузки). По закону Франка-Старлинга постоянное повышение преднагрузки, в свою очередь, обуславливает увеличение СВ и, как правило, тахикардию. Артерио-венозное шунтирование приводит к артериализации венозного сегмента кровообращения,

следствием чего является стойкое снижение ССС [80]. Снижение ССС, уменьшая постнагрузку, поддерживает механизм сохранения высокого СВ и приводит к усилению контрактильной способности миокарда. Ответная активация симпатической нервной системы создает следующую модель функционирования сердечно-сосудистой системы: сердце постоянно работает в гиперактивном режиме, независимо от реальных потребностей конкретного пациента. Такой мобилизационный режим функционирования гемодинамики может привести к запуску процессов ремоделирования миокарда в виде изменения его геометрии, гипертрофии и дилатации полостей, нарушения релаксации с последующим формированием диастолической дисфункции. Ответная активация гуморальных факторов, прежде всего рост концентрации предсердного и мозгового натрийуретических пептидов, поддерживает высокий уровень периферической вазодилатации. Таким образом, снова замыкается круг: высокий СВ – низкая ССС – тахикардия [68, 81-83]. Представляется уместной аналогия с автомобильным двигателем, все время работающим на максимальных оборотах, даже если машина стоит на месте. Подобного рода затратная модель функционирования ЦГД может закончиться прогрессированием СН, если предпосылки для нее уже сложились перед формированием АВФ. Однако особенности гемодинамической модели функционирования АВФ сами по себе могут обусловить развитие в перспективе СН [84].

Понимание универсальных гемодинамических последствий формирования АВФ получило развитие в фундаментальных работах MacRae J., Amerling R., Basile C., Alkhouli M. [67, 68, 71, 85-87]. Базовым методическим подходом к объективизации негативного влияния АВФ на ключевые параметры ЦГД было изучение объемной скорости кровотока по сформированному доступу методом допплерографии в рамках цветового дуплексного сканирования АВФ. Исходя из полученных результатов проводился расчет кардиофистульной (кардиопульмональной) рециркуляции (КФР), представляющей собой соотношение ударного объема ЛЖ (УОлж) и ударного объема фистулы (УОf), выраженное в процентах.

Таким образом объективизировалась та часть СВ, которая с каждым сердечным сокращением шунтировалась из общей системы циркуляции крови. Очевидно, что чем выше КФР, тем больший гемодинамический урон наносит АВФ, поскольку единственным компенсаторным механизмом является дальнейшее увеличение СВ.

Рост СВ не может быть бесконечным, с определенного момента компенсаторные резервы сердечно-сосудистой системы начинают истощаться, что приводит к развитию СН [67, 68, 71, 86, 87]. Интерпретация полученных данных привела к поляризации мнений в отношении роли АВФ как самостоятельной причины развитии СН у пациентов диализной популяции. Amerling R. и Ronco C. ввели термин "АВФ-обусловленная кардиальная токсичность", который впоследствии трансформировался в АВФ-индуцированную кардиомиопатию (АВФ КМП) [81]. Эти авторы полагали, что безальтернативными последствиями функционирования АВФ будут формирование дилатации полостей сердца, ЛГ, диастолическая дисфункция ЛЖ (ДДЛЖ) и СНВСВ. Полностью противоположного мнения придерживались Basile C. et al., считавшие, что развитие АВФ КМП является редким осложнением высокопотоковых АВФ и никоим образом не может скомпрометировать АВФ как сосудистый доступ первого выбора для диализ-потребных пациентов [88]. Практическим результатом проведенных исследований стало использование КФР как объективного расчетного показателя, определяющего как риск развития АВФ КМП, так и показания к реконструкции/лигированию АВФ в случае ее развития.

В настоящее время критические значения КФР строго не определены. Одни авторы полагают, что риск развития АВФ КМП начинается с КФР>25% [64, 68]. Результаты других исследований, опирающихся на данные динамического наблюдения пациентов до и после лигирования сосудистого доступа, свидетельствуют в пользу того, что негативные последствие для ЦГД начинаются в случае превышения порога КФР>30% (собственные данные).

Подробное изучение гемодинамических последствий функционирования АВФ позволило уже на междисциплинарном уровне определить основной патофизиологический паттерн формирования АВФ КМП. В этой связи большой интерес представляет концепция СНВСВ, сформулированная вначале 2000-х годов [80, 89]. Авторы убедительно продемонстрировали, что целый ряд нозологий и патологических состояний может привести к формированию классической клинической картины застойной СН (ЗСН) при высоком СВ. Результаты исследований Anand I.S. и Mehta P.A. существенно расширили понимание врачебным сообществом симптомокомплекса ЗСН, поскольку в традиционном представлении она всегда ассоциировалась с низким или сохранным СВ. Патофизиологическим механизмом, лежащим в основе формирования СНВСВ является стойкое снижение ССС, т.е. постнагрузки. В этих обстоятельствах ключевым фактором, определяющим поддержание адекватного кровоснабжения органов и тканей, является сохранение системного артериального давления (АД). В этой логике компенсаторные реакции организма развиваются по двум направлениям: гемодинамическому и нейрогуморальному. Первое направление – безальтернативное повышение СВ, второе – активация симпатического звена нервной системы, запуск ренин-ангиотензин-альдостеронового каскада (РААС) и ряд других нейрогуморальных реакций. С определенного момента, индивидуального для каждого

пациента, начинается трансформация компенсаторных механизмов в патологические, что в конечном счете приводит к развитию ЗСН. Авторы выделили две фундаментальные причины стойкого снижения ССС: артериовенозное шунтирование крови и периферическая вазодилатация [80, 89].

Таким образом, функционирующая АВФ создает серьезные гемодинамические предпосылки для развития СНВСВ. Вначале формируется т.н. статус высокого СВ, когда, в отсутствие клинических проявлений, инструментально определяется СВ>8 л/мин и СИ>3,9 л/мин/м кв. Статус высокого СВ характеризует особое состояние ЦГД, не имеет специфических клинических особенностей и может сохраняться неопределенно долго. Говорить о трансформации статуса высокого СВ в СНВСВ можно только в случае развития характерной симптоматики ЗСН. В статье Reddy et al., обобщающей 15-ти летний опыт КПОС у пациентов с СНВСВ (525 пациентов со статусом высокого СВ, из них 130 пациентов с СНВСВ – общее количество катетеризаций более 16462) АВФ как причина формирования данного симптомокомплекса, была диагностирована в 22% случаев. Остальные клинические ситуации распределялись между морбидным ожирением, заболеваниями легких, печени и системы кроветворения. Примечательно, что авторы исследования не включили в когорту изучаемых случаев тяжелую анемию и тиреотоксикоз, расценивая данные состояния как "слишком очевидные" причины формирования СНВСВ. Особый интерес представляют результаты данного исследования, касающиеся пациентов с функционирующими АВФ: в течение 5-ти летнего периода наблюдения общее количество летальных исходов в этой группе составило 58%. По мнению авторов, такие впечатляющие результаты обусловлены тяжелыми нарушениями ЦГД, выявленными при КПОС. У пациентов с СНВСВ и АВФ определялись высокие показатели ЛГ, ДЗЛА, стойкое снижение ССС. В течение 5-ти летнего наблюдения эти изменения прогрессировали, что, с точки зрения авторов, и обусловило такой высокий процент летальности [90]. В более поздней работе те же авторы анализировали долгосрочные последствия функционирования АВФ для сердечно-сосудистой системы пациентов диализной популяции [91]. Было установлено, что АВФ-индуцированная дилатация ПЖ в исходе ЛГ является независимым фактором риска летальных исходов. Похожие выводы были сделаны группой экспертов клиники Мауо, но уже на основании динамической эхокардиографической оценки состояния сердечно-сосудистой системы пациентов перед началом и в процессе проведения ПГД [92]. В двух крупных эпидемиологических исследованиях, включивших в себя более 3 тысяч пациентов на разных стадиях ХБП, ЛГ также независимо ассоциировалась с неблагоприятными исходами [93, 94].

Заключение

Таким образом, ЛГ представляет собой широко распространенный, мощный, самостоятельный фактор риска, негативно влияющий на качество жизни и основные детерминанты прогноза пациентов, находящихся на ЗПТ. В ряде случаев причиной формирования ЛГ являются заболевания, коморбидные диализ-потребной ХБП или непосредственно приведшие к ее развитию (системные заболевания соединительной ткани и васкулиты, болезни органов кровообращения и дыхания, ХТЭЛА и др.). Современная патогенетическая терапия будет способствовать в том числе и купированию клинико-инструментальных проявлений ЛГ. Намного сложнее представляется выделение основных звеньев патогенеза и определение лечебных стратегий в тех случаях, когда формирование ЛГ у пациентов на ЗПТ не имеет четкой групповой принадлежности согласно действующим Рекомендациям по диагностике и лечению ЛГ. Анализ литературных данных свидетельствует, что в патогенезе обсуждаемого варианта ЛГ, помимо очевидной мультикаузальности, ключевую роль играют нейрогуморальные и гемодинамические феномены, присущие как ХБП продвинутых стадий, так и ЗПТ как таковой. В первом случае речь идет о прогрессирующем поражении сосудистого ложа легочной артерии и ее ветвей вследствие эндотелиальной дисфункции, уремической васкулопатии и внекостной кальцификации. Во втором случае следует учитывать не только влияние фоновых сердечно-сосудистых заболеваний и вклад колебаний волемического статуса в развитие ЛГ, но, что представляется критически важным, уникальное воздействие функционирующей АВФ на ключевые параметры центральной гемодинамики. В контексте изучаемых явлений, уточнение гемодинамических аспектов формирования ЛГ у пациентов с АВФ и выработка доказательных лечебных и обсервационных стратегий невозможны без дальнейшего определения влияния АВФ *per se* на функционирование сердечно-сосудистой системы конкретного пациента. Диагностический подход к оценке вероятных клинических сценариев включает в себя этапное эхокардиографическое наблюдение, катетеризацию правых отделов сердца, пробу временной окклюзии АВФ. Все диагностические маневры следует проводить с учетом закономерных колебаний волемического статуса пациента, находящегося на программном гемодиализе. Корректная методологическая оценка вклада АВФ в формирование ЛГ позволит сформулировать конкретные лечебные стратегии в диапазоне от реконструкции сосудистого доступа до смены вида ЗПТ.

Авторы не имеют конфликта интересов

The authors declare no conflict of interests

Список литературы

1. *Nakhoul F., Yigla M., Gilman R. et al.* The pathogenesis of pulmonary hypertension in haemodialysis patients via arteriovenous access. Nephrol Dial Transplant 2005; 20:1686-1692.
2. *Yigla M., Fruchter O., Aharonson D. et al.* Pulmonary hypertension is an independent predictor of mortality in hemodialysis patients. Kidney Int 2009; 75:969-975.
3. *Yigla M., Nakhoul F., Sabag A. et al.* Pulmonary hypertension in patients with end-stage renal disease. Chest 2003; 123:1577-1582.
4. *Tuder R.M., Stacher E., Robinson J. et al.* Pathology of pulmonary hypertension. Clin Chest Med. 2013; 34(4):639-650.
5. *Ronco C.* Cardiorenal and renocardiac syndromes: clinical disorders in search of a systematic definition. Int J Artif Organs 2008; 31:1-2.
6. *Ronco C., Di Lullo L.* Cardiorenal Syndrome in Western Countries: Epidemiology, Diagnosis and Management Approaches Kidney Dis 2016; 2:151-163.
7. *Scabbia E. V., Scabbia L.* The Cardio-renal Syndrome (CRS) IJC Metabolic & Endocrine, Vol. 9, 2015;1-4.
8. *Hatano S., Strasser T.* Primary Pulmonary Hypertension. Geneva: World Health Organization; 1975. p. 2012. Report on a WHO Meeting. October 15-17, 1973.
9. *Fishman A.P.* Clinical classification of pulmonary hypertension. Clin Chest Med 2001; 22:385-91.
10. *Galiè N., Humbert M., Vachiery J-L., Gibbs S., Lang I., Torbicki A., Simonneau G., Peacock A., Noordegraaf A.V., Beghetti M., Ghofrani A., Gomez Sanchez M.A., Hansmann G., Klepetko W., Lancellotti P., Matucci M., McDonagh T., Pierard L.A., Trindade P.T., Zompatori M., Hoeper M.* ESC Scientific Document Group; 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT), Eur Heart J 2016; 37(1): 67-119.
11. *Simonneau G., Robbins I.M., Beghetti M. et al.* Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2009; 54:43-54.
12. *Hatle L., Angelsen B.A., Tromsdal A.* Non-invasive estimation of pulmonary artery systolic pressure with Doppler ultrasound. Br Heart J 1981; 45(2):157-65.
13. *McQuillan B.M., Picard M.H., Leavitt M., Weyman A.E.* Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. Circulation 2001; 104(23):2797-80.
14. *Rudski L.G., Lai W.W., Afilalo J., Hua L., Handschumacher M.D., Chandrasekaran K., Solomon S.D., Louie E.K., Schiller N.B.* Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2010; 23:685-713.
15. *Greiner S., Jud A., Aurich M.* Reliability of noninvasive assessment of systolic pulmonary artery pressure by Doppler echocardiography compared to right heart catheterization: analysis in a large patient population. J Am Heart Assoc. 2014; 21;3(4):e001103.
16. *Guillinta P., Peterson K.L., Ben-Yehuda O.* Cardiac catheterization techniques in pulmonary hypertension. Cardiol. Clin. 2004; 22:401-405.
17. *Hoeper M.M., Bogaard H.J., Condliffe R. et al.* Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2013; 62(Suppl):42-50.
18. *Oudiz R.J., Langleben D.* Cardiac catheterization in pulmonary arterial hypertension: An updated guide to proper use. Adv. Pulm. Hypertens. 2005; 4: 15-25.
19. *Swan H.J., Ganz W., Forrester J.et al.* Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. N. Engl. J. Med. 1970; 283:447-451.
20. Легочная гипертензия С.Н. Авдеев и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 416 с.

Legochnaya gipertenziya S.N. Avdeev i dr. M.: GEOTAR-Media, 2015. 416 s.

21. *Davidson C.J., Bonow R.O.* Cardiac catheterization. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 8th ed. Vol. 1 Eds P. Libby, R.O. Bonow, D.L. Mann, D.P. Zipes. Philadelphia: Saunders, 2007. P. 439-463.
22. *Kelly C.R., Rabbani L.E.* Pulmonary-artery catheterization. N. Engl. J. Med. 2013; 369:e35.
23. *Summerhill E.M., Baram M.* Principles of pulmonary artery catheterization in the critically ill. Lung 2005; 183:209-219.
24. *Farber H.W., Foreman A.J., Miller D.P. et al.* REVEAL Registry: correlation of right heart catheterization and echocardiography in patients with pulmonary arterial hypertension. Congest Heart Fail. 2011; 17:56-64.
25. *Fisher M.R., Forfia P.R., Chamera E. et al.* Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2009; 179:615-621.
26. *Yock P.G., Popp R.L.* Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. Circulation. 1984; 70:657-662.
27. *Reque J., Quiroga B., Ruiz C. et al.* Pulmonary hypertension is an independent predictor of cardiovascular events and mortality in haemodialysis patients. Nephrology (Carlton). 2016; 21(4):321-326.
28. *Agarwal R.* Prevalence, determinants and prognosis of pulmonary hypertension among hemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2012; 27:3908-3914.
29. *Amin M., Fawzy A., Hamid M.A. et al.* Pulmonary hypertension in patients with chronic renal failure: role of parathyroid hormone and pulmonary artery calcifications. Chest 2003; 124: 2093-2097.
30. *Fabbian F., Cantelli S., Molino C. et al.* Pulmonary hypertension in dialysis patients: a cross-sectional Italian study. Int J Nephrol 2011; 28-34.
31. *Ramasubbu K., Deswal A., Herdejurgen C. et al.* A prospective echocardiographic evaluation of pulmonary hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States: prevalence and clinical significance. Int J Gen Med 2010; 3:279-286.
32. *Bolignano D., Lennartz S., Leonardis D. et al.* High esti-

mated pulmonary artery systolic pressure predicts adverse cardiovascular outcomes in stage 2-4 chronic kidney disease. Kidney Int. 2015; 88:130-136.

33. *Di Lullo L., Floccari F., Rivera R. et al.* Pulmonary Hypertension and Right Heart Failure in Chronic Kidney Disease: New Challenge for 21st-Century Cardionephrologists. Cadiorenal Med 2013; 3:96-103.

34. *Zoccali C.* Pulmonary hypertension in dialysis patients: a prevalent, risky but still uncharacterized disorder. Nephrol Dial Transplant 2012; 27:3674-3677.

35. *Sofia M., Stanziola A.A.* Kidney pulmonary hypertension: another road on the map? Multidisc Resp Med 2011; 6(3):150-152.

36. *Зелтынь-Абрамов Е.М., Котенко О.Н., Андрусев А.М. и др.* Сердечная недостаточность с высоким сердечным выбросом у пациентки на программном гемодиализе. Нефрология и диализ.

Zeltyn-Abramov E.M., Kotenko O.N., Andrusev A.M. et al. High-output heart failure in hemodialysis patient (Case Study and Short Review) Nephrology and dialysis 2016; 18 (3):319-327 (In Russ.)

37. *Alhamad N.E., Al-Ghonaim M., Alfaleh H.F. et al.* Pulmonary hypertension in end-stage renal disease and post renal transplantation patients J Thorac Dis 2014; 6(6):606-16.

38. *Babadjanov J., Miler R., Niebauer K., Kirksey L.* Arteriovenous Fistula Creation for End-Stage Renal Disease May Worsen Pulmonary Hypertension. Ann Vasc Surg. 2016; 36:293.

39. *Pabst S., Hammerstingl C., Hundt F.* Pulmonary hypertension in end-stage renal disease: three case reports. Dtsch Med Wochenschr. 2011;136(18):944-7.

40. *Ragupathi L., Johnson D., Marhefka G.D.* Right Ventricular Enlargement within Months of Arteriovenous Fistula Creation in 2 Hemodialysis Patients. Tex Heart Inst J. 2016 1;43(4):350-3.

41. *Riolo G., Bader B. A., D`Arsigny Ch.* Pulmonary hypertension: Tortuous route to diagnosis. Respirol Case Rep 2013; 1(1): 8-9.

42. *Зелтынь-Абрамов Е.М., Исхаков Р.Т., Артюхина Л.Ю. и др.* Обратимая легочная гипертензия у пациентки после трансплантации почки с длительно функционирующей артериовенозной фистулой. Вестник трансплантологии и искусственных органов 2017; 19(1):57-62.

Zeltyn-Abramov E.M., Iskhakov R.T., Artyukhina L.Y. et al. Reversible pulmonary hypertension in post-renal transplantation patient with longstanding arteriovenous fistula. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2017;19(1):57-62. (In Russ.)

43. *Bertrand D., Desbuissons G., Pallet N. et al.* Acute renal failure and volume overload syndrome secondary to a femorofemoral arteriovenous fistula angioplasty in kidney transplant recipient. Case Rep in Transpl 2013; ID 197524.

44. *Bozbas S.S., Akcay S., Altin C. et al.* Pulmonary hypertension in patients with end-stage renal disease undergoing renal transplantation 2009; 41:2753-2756.

45. *Kabitz H-J., Walterspacher S., Geyer M. et al.* Reversible pulmonary hypertension in a kidney transplant with patent A-V fistula Clin Kidney J 2012; 5(4): 347-9.

46. *Rao N., Worthley M., Disney P., Faull R.* Dramatic improvement in decompensated right heart failure due to severe tricuspid regurgitation following ligation of arteriovenous fistula in a renal transplant recipient. Semin Dial 2014; 27(2):E24-6.

47. *Movilli E., Viola B. F., Brunori G. et al.* Long-term effects of AVF closure on echocardiographic functional and structural findings in HD patients: a prospective study. Am J Kidney Dis 2010; 55:682-689.

48. *De Lima J.J., Vieira M.L.C., Molnar L.J. et al.* Cardiac effects of persistent hemodialysis arteriovenous access in recipient of renal allograft. Cardiology 1999; 92:236-39.

49. *Savage M.T., Ferro C.J., Sassano A. et al.* The impact of arteriovenous fistula formation on central hemodynamic pressures in chronic renal failure patients: a prospective study. Am J Kidney Dis 2002; (40):753-9.

50. *Van Dujnhover E.C.M., Cheriex E.C.M., Tordoir J.H.M. et al.* Effect of closure of the arteriovenous fistula on left ventricular dimensions in renal transplant patients. Nephrol Dial Transplant 2001; 16: 368-72.

51. *Manca O., Pisano G.L., Carta P. et al.* The management of haemodialysis arteriovenous fistulas in well-functioning renal transplanted patients: Many doubts, few certainties. J Vasc Acc 2005; 6:182-86.

52. *Cridlig J., Selton-Suty Ch., Alla F.* Cardiac impact of the arteriovenous fistula after kidney transplantation: a case-controlled, match-paired study. Transplant 2008; 21:948-954.

53. *Casas-Aparicio G., Castillo-Martinez L., Orea-Tejeda A. et al.* The effect of Successful Kidney Transplantation on ventricular Dysfunction and Pulmonary Hypertention. Transplant Proc 2010; 42:3524-8.

54. *Bozbas S.S., Kanyilmaz S., Akcay S. et al.* Renal transplant improves pulmonary hypertension in patients with end stage renal disease. Multidiscipl Resp Med 2011; 6(3):155-60.

55. *Abassi Z., Nakhoul F., Khankin E. et al.* Pulmonary hypertension in chronic dialysis patients with arteriovenous fistula: pathogenesis and therapeutic prospective. Curr Opin Nephrol Hypertens 2006; 15:353-360.

56. *Issa N., Krowka M.G., Griffin M.D. et al.* Pulmonary hypertension in associated with reduced patient survival after kidney transplantation. Transplantation 2008; 86:1384-1388.

57. *Pabst S., Hammersting C., Hundt F. et al.* Pulmonary hypertension in patients with chronic kidney disease on dialysis and without dialysis: results of the PEPPER-study. PLoS One. 2012; 7:e35310.

58. *Abedini M., Sadeghi M., Naini A.E. et al.* Pulmonary hypertension among patients on dialysis and kidney transplant recipients Ren Fail 2013; 35:560-65.

59. *Beigi A.A., Sadeghi A.M.M., Khosravi A.R. et al.* Effects of the arteriovenous fistula on pulmonary artery pressure and cardiac output in patients with chronic renal failure. J Vasc Access. 2009; 10(2):160 -166.

60. *Clarkson M.R., Giblin L., Brown A. et al.* Reversal of pulmonary hypertension after ligation of a brachiocephalic arteriovenous fistula. Am J Kidney Dis 2002;40: E8

61. *Kawar B., Ellam T., Jackson C. et al.* Pulmonary hypertension in renal disease: epidemiology, potential mechanisms and implications. Am J Nephrol 2013; 37(3):281-290.

62. *Malhorta K., Dhawan V., Dalal P. et al.* Decompensated high-output congestive heart failure in a patient with AVF and

the role of right heart catheterization: a case study. Hemodial Int 2012; 16:58-61.

63. *Najafian J., Taheri Sh., Mahaki B. et al.* Comparing right ventricular function and pulmonary artery pressure before and shortly after hemodialysis in patients with end-stage renal disease Adv Biomed Res. 2015; 4:197.

64. *Schier T., Göbel G., Bösmüller C. et al.* Incidence of arteriovenous fistula closure due to high output cardiac failure in kidney transplanted patients. Clin transplant 2013; 27:858-865.

65. *Tedford R.J., Forfia P.* Hemodynamic evaluation of pulmonary hypertension in chronic kidney disease. Adv Pulmonary Hypertension. 2013; 12(2):82-85.

66. *Yaffe H.C., Greenstein S.M.* Should functioning AV fistulas be ligated after renal transplantation? J Vasc Access 2012; 13(4):405-8.

67. *MacRae J.M., Levin A., Belenkie I.* The cardiovascular effects of arteriovenous fistulas in chronic kidney disease: a cause for concern? Semin Dial. 2006; 19(5):349-52.

68. *MacRae J.M., Pandeya S., Humen D.P. et al.* Arteriovenous fistula-associated high-output cardiac failure: a review of mechanisms. Am J Kidney Dis. 2004; 43:e17–e22.

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

70. *Aitken E., Kerr D., Geddes C. et al.* Cardiovascular changes occurring with occlusion of a mature arteriovenous fistula. J Vasc Access 2015; 16(6):459 – 466.

71. *Alkhouli M., Sandhu P., Boobes K. et al.* Cardiac complications of arteriovenous fistulas in patients with end-stage renal disease. Nefrología 2015; 35:234-45.

72. *O'Leary J.M., Assad T.R., Meng Xu et al.* Pulmonary hypertension in patients with chronic kidney disease: invasive hemodynamic etiology and outcomes Pulmonary Circulation 2017; 7(3):674-683.

73. *Voorzaat B.M., van Schaik J., Siebelink H.M. et al.* The pros and cons of preserving a functioning arteriovenous fistula after kidney transplantation. J Vasc Access 2016;17 Suppl 1:S16-22.

74. Clinical Practices Guidelines for Vascular Access. Update 2006. NKF KDOQI 2006.

75. *Brescia M.J., Cimino A.E., Appel K.* Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula. N Engl J Med 1966; 27 5:1089-1092.

76. *Branham H.M.* Aneurismal varix of the femoral artery and vein following a gunshot wound. Int J Surg 1890; 3:250.

77. *Matas R.* On the systemic of cardiovascular effects of arteriovenous fistula. Trans South Surg Assoc 1923; 36:623.

78. *Warren J.V., Nickerson J.L., Elkin D.C.* The cardiac output in patients with arteriovenous fistulas. J Clin Invest. 1951; 30(2):210-214.

79. *Ori Y., Korzets A., Katz M. et al.* Haemodialysis arteriovenous access- a prospective haemodynamic evaluation. Nephrol Dial Transplant. 1996;11(1):94-7.

80. *Mehta P.A., Dubrey S.W.* High output heart failure. Q J Med 2009; 102:235-41.

81. *Amerling R., Ronco C., Kuhlmann M. et al.* Arteriovenous fistula toxicity. Blood Purif. 2011; 31:113-120.

82. *Iwashima Y., Horio T., Takami Y. et al.* Effects of the creation of arteriovenous fistula for hemodialysis on cardiac function and natriuretic peptide levels in CRF. Am J Kidney Dis. 2002; 40:974-982.

83. *London G.M., Marchais S.J., Guerin A.P. et al.* Contributive factors to cardiovascular hypertrophy in renal failure. Am J Hypertens. 1989; 2:261-265.

84. *Unal A., Tasdemir K., Oymak S.et al.* The long-term effects of arteriovenous fistula creation on the development of pulmonary hypertension in hemodialysis patients. Hemodial Int. 2010; 14:398-402.

85. *Amerling R.* Con: On cardiovascular outcomes and the arteriovenous fistula: lesser of evils Nephrol Dial Transplant. 2012; 27:3756-3757.

86. *Basile C., Lomonte C., Vernaglione L. et al.* The relationship between the flow of arteriovenous fistula and cardiac output in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2008; 23(1):282-87.

87. *MacRae J.M., Oliver M., Clark E. et al.* Arteriovenous vascular access selection and evaluation Can J Kidney Health Dis 2016; 3:1-13.

88. *Basile C., Lomonte C.* Pro: The arteriovenous fistula is a blessing of God. Nephrol Dial Transplant. 2012; 27:3752-3756.

89. *Anand I.S., Florea V.G.* High Output Cardiac Failure. Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2001; 3(2):151-59.

90. *Reddy Y.N., Melenovsky V., Redfield M.M. et al.* High-output heart failure: a 15-year experience. J Am Coll Cardiol. 2016; 68:473-482.

91. *Reddy Y.N., Obokata M., Dean P.G. et al.* Long-term cardiovascular changes following creation of arteriovenous fistula in patients with end stage renal disease. Eur Heart J 2017; 38: 1913-1923.

92. *Hickson L.J., Negrotto S.M., Onuigbo M. et al.* Echocardiography Criteria for Structural Heart Disease in Patients with End-Stage Renal Disease Initiating Hemodialysis. J Am Coll Cardiol. 2016; 67(10):1173-1182.

93. *Navaneethan S.D., Roy J., Tao K.* Prevalence, Predictors, and Outcomes of Pulmonary Hypertension in CKD. J Am Soc Nephrol. 2016; 27(3):877-86.

94. *Selvaraj S., Shah S.J., Ommerborn M.J. et al.* Pulmonary hypertension is associated with a higher risk of heart failure hospitalization and mortality in patients with chronic kidney disease: The Jackson Heart Study. Circ Heart Fail 2017; 10(6): e003940.

Дата получения статьи: 08.01.2019

Дата принятия к печати: 05.02.2019

Submitted: 08.01.2019

Accepted: 05.02.2019

DOI:

Результаты перевода пациентов на четырехразовый гемодиализ

А.Ю. Земченков[1,2], Р.П. Герасимчук[1]

[1] ФГБОУ ВО "Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова" Минздрава России, 191015, Кирочная ул., д. 41, Санкт-Петербург, Россия

[2] ФГБОУ ВО "Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова" Минздрава России, 197022, ул. Льва Толстого, 6/8, Санкт-Петербург, Россия

The results of transfer to four times a week hemodialysis mode

A.Yu. Zemchenkov[1,2], R.P. Gerasimchuk[1]

[1] Department of Internal Diseases and Nephrology, North-Western State medical university named after I.I. Mechnikov, 191015, 41 Kirochnaya str., St.-Petersburg, Russia

[2] Department of Nephrology and Dialysis, Pavlov First Saint Petersburg State medical university, 197022, 6/8 Lev Tolstoy str., St.-Petersburg, Russia

Ключевые слова: *частота гемодиализа, артериальная гипертензия, гиперфосфатемия, гемодинамическая нестабильность*

Резюме

Актуальность: **несмотря на интенсификацию стандартного режима гемодиализа/гемодиафильтрации компенсация осложнений ХБП/ЗПТ часто не достигается. В большинстве исследований по частому диализу оценивается 6 сеансов в неделю.**

Цель: **оценить эффективность четырехразового гемодиализа.**

Методы: **переход на ежедневную работу (включая воскресенье) позволил перевести часть пациентов (до 17%) на плановый четырехразовый режим диализа. Основания перевода: трудно корригируемые артериальная гипертензия (АГ), высокая фосфатемия (ВФ), гемодинамическая нестабильность (ГН).**

Результаты: **18 пациентов пролечились четырехразовым диализом >6 месяцев. Основаниями для назначения режима послужили АГ (6 случаев), ВФ (7), ГН (3), сочетание факторов (4 случая). До перевода пациенты получали диализ/гемодиафильтрацию с медианой срока 52 (19÷81) месяца, возраст составил 54±11 лет; spKt/V 1,49±0,24; 82% пациентов имели уровень гемоглобина выше 100 г/л, по этим параметрам они не отличались от остальных пациентов.**

В течение трех месяцев нормализация АД произошла у 12/12 (100%) при исходной гипертензии >140/90 мм рт.ст. У 11/12 (92%) пациентов с исходной фосфатемией >1,78 (2,15±0,54) ммоль/л достигнут целевой диапазон. Урежение гипотоний отмечено у 8/11 (73%) пациентов. Стабильное уменьшение междиализных прибавок достигнуто у 15/16 (94%) пациентов. Не отмечено ухудшения состояния доступа при учащении пунктирования на 33%. Не зафиксирована гипокалиемия (калий диализирующего раствора 2 ммоль/л). Никто не отказался продолжать лечение с увеличенной частотой. Не изменились уровни гемоглобина, ферритина, альбумина. У ряда пациентов со значительным снижением фосфатов увеличился уровень общего кальция (не выйдя из целевого диапазона). Таким образом, за 6-12 месяцев не зафиксировано неблагоприятных эффектов учащения диализа. Оно не противоречит действующим национальным рекомендациям (проводить диализ *не реже* трех раз в неделю).

Адрес для переписки: *Земченков Александр Юрьевич*
e-mail: *kletk@inbox.ru*

Corresponding author: *Alexander Yu. Zemchenkov*
e-mail: *kletk@inbox.ru*

Заключение: **четырехразовый режим диализа является эффективным и безопасным средством коррекции трудно поддающихся коррекции синдромов/осложнений ХБП/ЗПТ: артериальной гипертензии, гиперфосфатемии, гемодинамической нестабильности.**

Abstract

Introduction: **many dialysis/CKD complications remain unsolved despite standard regimen intensifying. The most of studies of frequent dialysis evaluate the six times a week regimen.**

Aim: **to evaluate the efficacy and safety of the four times a week dialysis regime.**

Method: **transfer of a dialysis unit to the seven days per week schedule opens the possibility to increase the dialysis frequency up to four times a week for 15% of patients. The indications for transfer were: uncontrolled hypertension (HT) and hyperphosphatemia (HP), hemodynamic instability (HI).**

Results: **eighteen patients have been treating four times per week during >6 months due to HT (6 cases), HP (7), HI (3), or its combination (4). The baseline HD/HDF duration was 52 (19÷81) month, age was 54±11 years; spKt/V was 1.49±0.24; 82% of patients had Hb >10 g/dl – similar to that in other patients in the center.**

In three months, blood pressure normalized in 12/12 (100%) of patients with baseline blood pressure >140/90 mmHg; hyperphosphatemia >1.78 (2.15±0.54) resolved in 11/12 (92%); hypotension – in 8/11 patients. The interdialytic weight gain decreased in 15/16 (94%) patients. No vascular access deterioration occurred despite 33% increase of fistula puncture frequency. No hypokalemia episode was registered (dialysate K^+ was 2 mEq/l). No one refused more frequent mode. The Hb, ferritin and albumin levels were stable. In some patients with substantial phosphate decrease, the total calcium level increased (remained in target range). Thus, there were no adverse effects of more frequent dialysis during 6-12 months of follow-up. The increased dialysis frequency does not contradict to the current National Clinical Guidelines on (dialysis regimen *no less* than three times per week).

Conclusion: **four times a week regime is efficient and safe modality for patients with resistant hypertension, hyperphosphatemia, hemodynamic instability.**

Key words: *hemodialysis frequency, hypertension, hyperphosphatemia, hemodynamic instability*

Несмотря на интенсификацию стандартного трехразового в неделю четырехчасового режима гемодиализа/гемодиафильтрации у значимой доли пациентов не достигается компенсация ряда клинических синдромов и осложнений ХБП/ЗПТ и целевые диапазоны показателей качества. Трехразовый режим в неделю оставляет пациента вне диализа на два двухдневных и один трехдневный интервал. Этот режим исторически обусловлен не объективными потребностями пациента, а логистикой рабочей недели с воскресным выходным днем в большинстве стран. Этот неравномерный режим объясняет широкие колебания метаболических параметров (азотемия и белковый обмен, кислотно-основное состояние, степень гипергидратации, минеральные и костные нарушения), что повышает риск осложнений и ухудшает твердые исходы [1]. Исследования по более частому диализу продемонстрировали улучшение промежуточных сердечно-сосудистых исходов и качества жизни. В рандомизированном исследовании FHN в Северной Америке диализ с частотой в среднем в 5,2 раза в неделю на протяжении 12 месяцев, приводя к увеличению стандартного Kt/V (3,54±0,56 *vs.* 2,49±0,27), снижал риски двух ко-первичных кумулятивных исходов: смерть или прогрессирование гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) – на 39%; и смерть или ухудшение физического компонента оценки качества жизни – на 30%, а также улучшал контроль артериальной гипертензии и гиперфосфатемии [2]. Во вторичном анализе FHN показано уменьшение объема внеклеточной жидкости и снижение междиализных прибавок веса [3]. В *post-hoc* анализе "ГЛЖ-регрессоры" увеличили частоту сеансов с 3 до 5, продемонстрировав понижение маркеров обмена коллагена и рост *klotho* [4]. В наблюдательном исследовании KIHDNEy в Европе шестиразовый диализ улучшил биохимические показатели и облегчил коррекцию артериальной гипертензии [5]. Эхокардиографические изменения (преимущественно – расширение правых камер и легочная гипертензия) максимально выражены в конце длинного междиализного интервала [6]. Поэтому длинный междиализный интервал стал центром притяжения внимания при анализе диализных режимов [7].

В абсолютном большинстве исследований по частому диализу речь идет о 6-7 сеансах в неделю, проводимых в диализных центрах днем или по ночам в домашних условиях. Альтернативным способом исключить длинный междиализный интервал является организация проведения сеансов строго через день ("every other day") – вне зависимости от дней недели. Все эти варианты требуют существенных изменений в организации работы центра диализа. Использование воскресного дня для четвертого сеанса в неделю таких изменений не требует (особенно в условиях крупного многопрофильного стационара, где требуется обеспечить возможность проведения экс-

тренного гемодиализа круглосуточно семь дней в неделю). В наблюдательном исследовании в течение 6-12 месяцев мы оценили эффективность и безопасность, а также комплаентность (дисциплинированность – было "податливость") пациентов для нового режима диализа – четвертый сеанс в воскресенье в дополнение к стандартному трехразовому режиму.

Пациенты и методы

Национальные рекомендации по гемодиализу и гемодиафильтрации (ГД и ГДФ) [8] устанавливают, что "гемодиализ (гемодиафильтрацию) следует проводить ***не менее 3 раз в неделю***, и общее эффективное диализное время должно быть не менее 720 минут в неделю, за исключением случаев значительной остаточной почечной функции". Использование одной смены в воскресение для лечения плановых пациентов позволяет проводить четырехразовый диализ для 17% пациентов центра со стандартным трехразовым режимом (при трехсменном режиме работы в день).

Основаниями для перевода пациентов на режим лечения 4 сеанса в неделю послужили:

- трудно корригируемые артериальная гипертензия несмотря на вероятное соблюдение рекомендаций по ограничению потребления соли, задания уровня натрия диализирующего раствора по значению "установочной точки" (set-point), подтверждение отсутствия значимой гипергидратации по клиническим данным и по данным биоимпеданса, применение комбинации гипотензивных препаратов (6 пациентов);
- трудно корригируемая гиперфосфатемия несмотря на вероятное соблюдение диетических рекомендаций по выбору продуктов с низким фосфат-белковым коэффициентом, возможно более полному отказу от потребления полуфабрикатов с высоким содержанием неорганических фосфатных добавок, применение двух фосфат-связывающих препаратов, доступной коррекции вторичного гиперпаратиреоза, доступной физической активности в ходе сеанса диализа, коррекции кислотно-основного состояния (7 пациентов);
- гемодинамическая нестабильность и неудовлетворительная переносимость стандартной четырехчасовой процедуры диализа несмотря на использование режима ГДФ, отказа от питания во время сеанса, понижение температуры диализирующего раствора, коррекции кислотно-основного состояния и ограничения скорости ультрафильтрации величиной 13 мл/час/кг массы тела (3 пациента);
- комбинации указанных выше оснований в различном сочетании (4 пациента).

Перевод на большую частоту сеансов гемодиализа оформлен решением врачебной комиссии.

Артериальная гипертензия определялась как АД выше 140/90 мм рт.ст. в десяти измерениях за месяц из 13, эффект на артериальную гипертензию определялся как снижение АД на 10 мм рт.ст. для систолического и 5 мм рт.ст. для диастолического. Гиперфосфатемия определялась как уровень фосфатов в среднем за три месяца выше 1,78 ммоль/л. Эффект на гиперфосфатемию определялся как достижение целевого уровня фосфатов (<1,78 ммоль/л). Эффект на среднемесячную междиализную прибавку веса

Таблица 1 | **Table 1**

Клинико-лабораторная характеристика переведенных пациентов в сравнении с остальной популяцией пациентов центра

Baseline clinical and laboratory features of patients transferred to four-time dialysis in comparison with other patients in the center

	перед переводом на четырехразовый диализ, *n*=18	остальные стабильные пациенты центра, *n*=81	различия
основной диагноз			
аномалия развития почек	0 (0%)	2 (2,5%)	
сердечно-сосудистые болезни	3 (16,7%)	9 (11,1%)	
мочекаменная болезнь	0 (0%)	3 (3,7%)	
поликистоз почек	1 (5,6%)	6 (7,4%)	NS
сахарный диабет	2 (11,1%)	8 (9,9%)	
системные болезни	3 (16,7%)	8 (9,9%)	
хронический гломерулонефрит	7 (38,9%)	37 (45,7%)	
интерстициальные болезни	2 (11,1%)	8 (9,9%)	
возраст, лет #	54±11	58±16	NS
пол: мужской / женский, (%)	48 (59%) / 33 (41%)	12 (67%) / 6 (33%)	NS
длительность ЗПТ, месяцев ##	52 (19÷81)	48 (17÷94)	NS
модальность ГДФ / ГД, (%)	22 (27%) / 59 (73%)	8 (44%) / 10 (56%)	NS
сосудистый доступ, АВФ / протез	77 (95%) / 4 (73%)	18 (100%) / 0 (0%)	NS
spKt/V	1,49±0,24	1,51±0,20	NS
гемоглобин, г/л	111±14	108±9	NS

– среднее значение ± стандартное отклонение; ## – медиана, интерквартильный размах

Таблица 2 | **Table 2**

Эффект перевода 18 пациентов на четырехразовый режим диализа

The results of transfer to four-time dialysis for 18 patients

	на 3-разовом диализе	на 4-разовом диализе	различия
артериальная гипертензия, мм рт.ст., эффект у 12 из 12 – (100%)	сист. 151 (145÷156) диаст. 88 (84÷94)	140 (132÷156) 84 (82÷88)	p<0,03 p<0,05
гиперфосфатемия >1,78 ммоль/л, эффект у 11 из 12 – (92%)	67% (2,15±0,54)	23% (1,52±0,70)	p=0,005
частота гипотоний, эффект у 8 из 11 – (73%)	1,1±0,3	0,7±0,4	p=0,002
междиализные прибавки веса, кг (% от массы тела), эффект у 15 из 16 – (94%)	2,6±0,4 (4,1%)	1,9±0,3 (3%)	p<0,001
скорость ультрафильтрации, мл/час/кг массы тела	10,2±2,4	7,4±2,1	p<0,001
гемоглобин, г/л доля пациентов с Hb <100 / >120 г/л	111±14 18% / 25%	109±12 12% / 23%	NS
доза эритропоэтина, МЕ/кг/нед.	77±31	62±23	p=0,1
доза в/в сахарата железа, мг/нед.	52±10	56±12	NS
spKt/V	1,49±0,24	1,47±0,22	NS
eKt/V	1,32±0,22	1,31±0,24	NS
stdKt/V	2,60±0,32	3,44±0,38	p<0,001

определялся достижением целевой величины менее 5% от установленного "сухого" веса.

Описание метода расчета стандартного Kt/V (std Kt/V) представлено в Приложении.

Исходная клинико-лабораторная характеристика переведенных пациентов в сравнении с остальной популяцией пациентов центра представлена в Таблице 1.

Статистическая обработка. Непрерывные величины описывали средней величиной и стандартным отклонением (при нормальном распределении) или медианой и интерквартильным размахом (при распределении, отличающемся от нормального). Категориальные величины представлены долями и частотами. Сравнение долей проводилось при помощи критерия хи-квадрат. Значимыми считались различия при p<0,05.

Результаты. Эффект перевода 18 пациентов на четырехразовый режим диализа представлен в Таблице 2.

Артериальное давление (систолическое и диастолическое) снизилось в среднем на 10 и 4 мм рт.ст., снижение произошло у всех переведенных пациентов. Уровни натрия в диализирующем растворе и в крови перед диализом не изменились. Урежение случаев гипотонии отмечено у 8/11 (73%) пациентов, исходно склонных к гипотонии. Стабильное уменьшение междиализных прибавок достигнуто у 15/16 (94%) пациентов с исходными прибавками выше 3%. Частота эпизодов гипотонии и междиализные прибавки в группе сравнения не изменились за время наблюдения; таким образом, размер эффекта составил 0,4±0,4 эпизода за сеанс (снижение на 36%) и 0,7±0,4 кг (на 27%), оба – p<0,001 соответственно.

Гиперфосфатемия при исходно высоких значениях (2,15±0,54) снизилась у 92%, в среднем по группе – на 0,43±0,28 (на 20,4%, p<0,001). За время наблюдения в общей группе пациентов (N=81) фосфатемия также демонстрировала некоторое снижение (1,88±0,55 → 1,78±0,64 ммоль/л), не достигшее статистической значимости (p=0,29). Таким образом, размер эффекта увеличения частоты сеансов диализа составил 0,34±0,52 ммоль/л (p=0,013) – Рисунок 1.

Не отмечено ухудшения состояния доступа при учащении пунктирования на 33%. Не зафиксирована гипокалиемия (калий диализирующего раствора 2 ммоль/л). Никто из переведенных пациентов не отказался продолжать лечение с увеличенной частотой по причинам, связанным с последствиями учащения диализа. Не изменились уровни гемоглобина, ферритина, альбумина. У ряда пациентов со значительным снижением фосфатов увеличился уровень общего кальция (не выйдя из целевого диапазона): 2,12±0,22 → 2,25±0,20 ммоль/л.

Обсуждение

В наблюдательном исследовании в течение 6-12 месяцев мы продемонстрировали эффективность и безопасность учащения гемодиализа за счет четвертого сеанса в воскресенье в дополнение к стандартному трехразовому режиму. Учащение сеансов для одной (сборной для воскресенья) смены пациентов (до 17% от общего числа пациентов в центре при трехсменной работе) не нарушило график проведения сеансов в остальные дни и не затруднило проведение регламентных технических работ по воскресеньям.

В нашем исследовании при четырехразовом режиме диализа по большинству важных параметров зафиксированы положительные эффекты, сопоставимые с таковыми при более частом диализе. В РКИ FHN (Frequent Hemodialysis Network trial) в первые

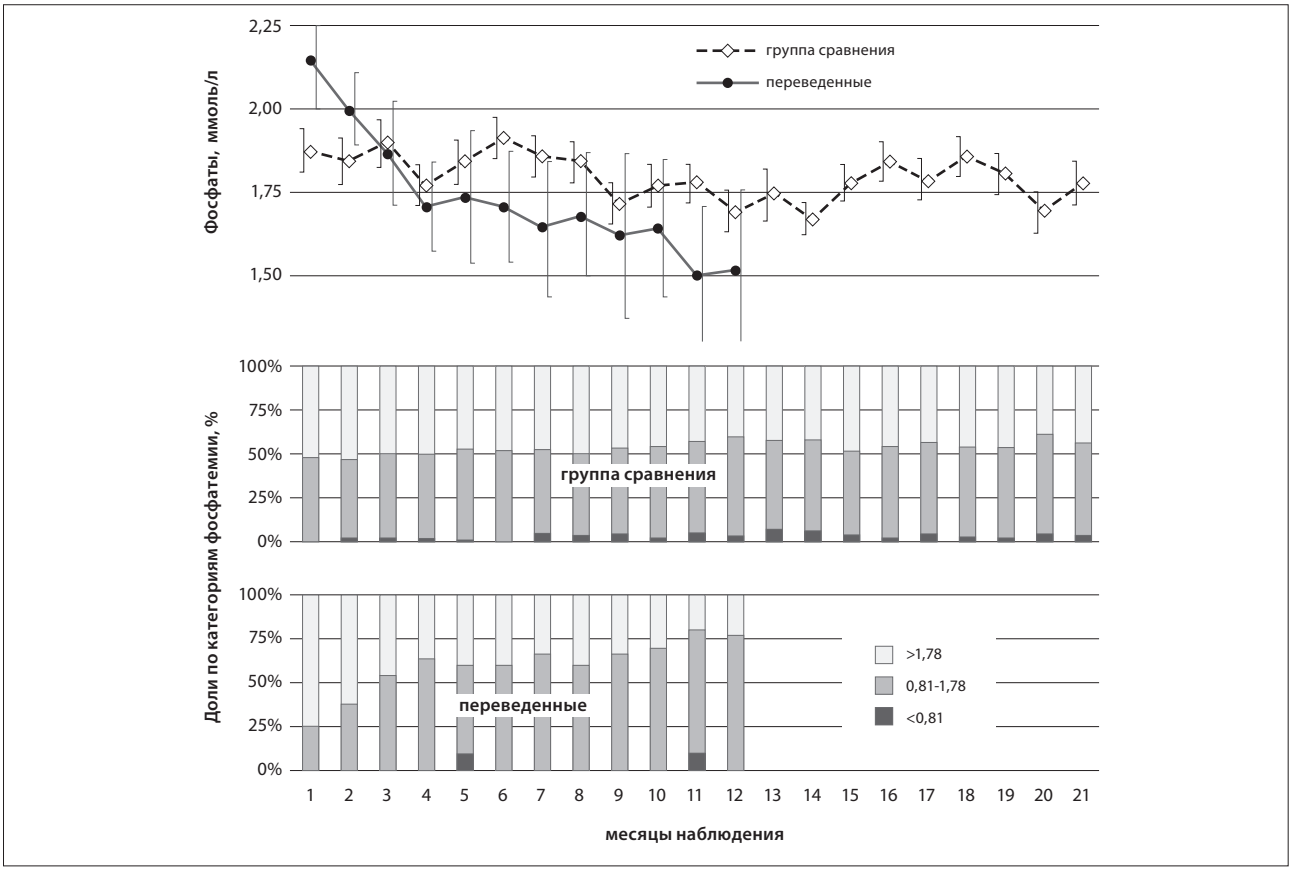


Рис. 1. Результат перевода на четырёхразовый диализ (*n*=18) в сравнении с динамикой фосфатемии в группе остальных пациентов (N=81) (M±m)

Fig. 1. The effect of transfer to four-time dialysis for 18 patients in comparison with other patients in the center (N=81) (M±m)

два месяца частого диализа (по протоколу – 6 раз, фактически – 5,2±1,1 *vs.* 2,9±0,4 в неделю при продолжительности сеанса 154±25 *vs.* 213±28 минут) систолическое АД снизилось в среднем на 7,7 мм рт.ст., диастолическое – на 3,9 мм рт.ст. в "дневной" ветви исследования [2,9] и на 7,3 мм рт.ст. и 4,2 мм рт.ст., соответственно, в "ночной" ветви [10]. Наши данные близки к этим цифрам (Таблица 2). В проспективном когортном исследовании FREEDOM (Following Rehabilitation, Economics, and Everyday-Dialysis Outcome Measurements) перевод на ежедневный диализ привел к снижению среднего числа антигипертензивных медикаментов с 1,7 to 1,0 в течение 1 года, а доля пациентов без антигипертензивной терапии увеличилась с 21% до 47%; в группе 128 пациентов, завершивших исследование, произошло резкое снижение времени восстановления после сеанса (с 476 до 63 минут, $p<0,001$). В том же исследовании продемонстрировано улучшение качества жизни при учащении диализа до 6 в неделю [11], хотя отсутствие контрольной группы оставляет вопросы, к чему и в какой степени отнести это улучшение: реальному эффекту, отбору пациентов, выбору места лечения (дома) или плацебо-эффекту. При сравнении стандартного и "еженощного" диализа качество сна улучшилось в исследованиях "до-после" вмешательства, но не в рандомизированных исследованиях (по данным мета-анализа) [12].

Иллюстрацией подхода к учащению диализа до 3,5 раз в неделю (строго через день) является небольшое перекрестное исследование *Maduell F. et al* [13], в котором 26 пациентов с хорошим сосудистым доступом были переведены со стандартного трехразового режима ГДФ на длинные сеансы (7-8 часов) ночью через день. По шесть месяцев в двух подгруппах использовался конвекционный объем в 20-30 или 35-50 л/сеанс в противоположной последовательности, после 6 месяцев стартовый конвекционный объем менялся на альтернативный. В целом, stdKt/V возрос с 2,55±0,2 до 2,74±0,2; уровни гемоглобина, терапия анемии 2,55±0,2 и индекс резистентности к эритропоэтину не изменились; уровень фосфатов снизился с 1,6±0,5 до 1,2±0,3 ммоль/л (на 24%), помимо отмены фосфат-связывающих препаратов часть пациентов получали добавки фосфатов (доступные в Испании как слабительное); уровни ПТГ, щелочной фосфатазы, а также терапия антигиперпаратиреоидными препаратами не изменилась; отмечено увеличение массы тела при недостоверном росте потребления белка; систолическое АД снизилось со 132±25 до 122±26 при снижении ИММЛЖ (со 139±36 до 123±22 г/м^2) при уменьшении в 4 раза

частоты применения гипотензивных средств. В нашем исследовании учащение сеансов не сопровождалось их удлинением; тем не менее эффект в отношении фосфатемии (хоть и менее выраженный) позволил достичь в 92% случаев целевого уровня фосфатемии у пациентов с очень высоким исходным уровнем (2,15±0,54 ммоль/л несмотря на использование всех доступных средств коррекции). В нашем исследовании тенденция к снижению потребности в эритропоэтине не достигла статистической значимости (p=0,085).

Анализ более 11 тысяч госпитализаций у почти двух тысяч диализных пациентов в Японии показал, что госпитализации по сердечно-сосудистым причинам в третий день длинного интервала происходят вдвое чаще (а для отека легких – почти втрое чаще), чем в другие дни [14]. Исключение длинного междиализного интервала уже при минимальном учащении диализа (4 раза в неделю в нашем исследовании или 3,5 – в работе *Maduell F. et al* [13]) сопровождалось снижением междиализных прибавок веса на 27% и уменьшением скорости ультрафильтрации – показателя, обретающее в современной отягощенной коморбидностью диализной популяции первостепенное значение в качестве критерия адекватности диализа [15].

Учащение диализа не противоречит действующим национальным рекомендациям (проводить диализ *не реже* трех раз в неделю) и установленному приказом МЗРФ №17-н от 18.01.2012 Порядку оказания медицинской помощи по профилю "Нефрология". Подготовленные в 2013 году стандарты оказания диализной помощи (предполагавшие возможность учащения) остались неутвержденными МЗРФ, хотя их проекты до настоящего времени размещены на сайте МЗРФ.[i] В "Методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования" на 2019 год Министерства Здравоохранения и Федерального фонда ОМС не содержится положений, ограничивающих число проводимых сеансов гемодиализа в месяц как при оказании помощи в условиях дневного стационара, так и амбулаторных условиях.

Заключение

Четырехразовый режим диализа является эффективным и безопасным средством коррекции трудно поддающихся синдромов/осложнений ХБП/ЗПТ: артериальной гипертензии, гиперфосфатемии, гемодинамической нестабильности.

i Проект приказа МЗ РФ "Об утверждении специализированной медицинской помощи пациентам с хронической болезнью почек 5 стадии, получающим лечение гемодиализом" https://www.rosminzdrav.ru/documents/8036-standart-spetsializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi-patsientam-s-hronicheskoy-boleznyu-pochek-5-stadii-poluchayuschim-lechenie-gemodializom-proekt, доступ 15.11.2018

Приложение

Расчет обеспеченной дозы диализа для режимов, отличающихся по частоте от трехкратного в неделю

Классический и точный расчет обеспеченной дозы диализа с учетом изменяющегося объёма распределения мочевины требует проведения кинетического моделирования мочевины и измерения её уровня в дополнительных временных точках, что (вместе со сложностью расчёта) сделало этот подход непопулярным; вместо него используются упрощенные формулы для оценки обеспеченной дозы диализа [16]. Традиционная и широко применяемая оценка дозы диализа по логарифмической формуле Daugirgas с выведенным из-под логарифма вкладом ультрафильтрации (обозначаемая как Daugirgas-II, или D2) неприемлема для диализа, отличного по частоте от трехразового (для которого она и была разработана) [17]:

$$Kt/V = -\ln(R - 0{,}008 \times t) + (4 - 3{,}5 \times R) \times UF/W, \quad (1)$$

*где **R** – отношение уровней мочевины после и до диализа, **t** – длительность сеанса в часах, **UF** – объём ультрафильтрации за сеанс, а **W** – масса тела.*

Коэффициент *0,008* отражал генерацию мочевины во время сеанса (процесс, который противодействует снижению мочевины и, тем самым, занижает фактически обеспеченную дозу диализа – функцию степени снижения мочевины). Для более частого диализа это значение коэффициента не соответствовало реальному положению дел, и в ходе исследования FHN для нескольких схем более частого диализа были рассчитаны и подтверждены другие значения [18]:

Таблица 3 | **Table 3**

Коэффициенты поправки на генерацию мочевины в ходе сеанса гемодиализа для кратности, отличной от трёх

Urea generation factor for dialysis frequency other than three per week

кратность сеансов в неделю	время после предыдущего диализа, дни			
	1	**2**	3	4
2			0,0055	0,0045
3		**0,008**	0,0060	
4	0,0155	0,0090		
5	0,0175	0,0095		
6	0,0175	0,0095		
7	0,0175	0,0175		

Для сеансов более 5 часов увеличить коэффициента на 0,001 (для междиализных интервалов в 1 или 2 дня)
Жирным шрифтом выделен режим и коэффициент из классической формулы Daugirgas-II (второй сеанс в неделю)

Таким образом, была скорректирована оценка обеспеченной дозы диализа для одного сеанса при измененной кратности. Для отдельного сеанса диа-

лиза расчет выравненного Kt/V с учетом эффекта отскока мочевины- eKt/V – не изменяется; оптимальным прямом сравнении методов расчета [19] оказался метод, основанный на учете интенсивности диализа K/V (=[Kt/V]/t) [20]:

$$eKt/V = spKt/V - 0{,}6 \times (spKt/V)/t + 0{,}03$$

*где **t** – длительность сеанса в часах (при подсчете в минутах коэффициент 0,6 заменяется на 36)*

Но общая оценка дозы диализа для конкретного режима в целом требует учета кратности, что реализуется в концепции стандартного Kt/V (stdKt/V), определяемого как недельная генерация мочевины, отнесенная к среднему преддиализному уровню мочевины за неделю и стандартизованная по объёму распределения мочевины. Точный расчет, как и для spKt/V, требует проведения кинетического моделирования мочевины, но, как и для однопулового Kt/V, первоначально Gotch [21] с уточнением Leypoldt [22] предложена упрощенная формула.

$$stdKt/V = \frac{10080 \times (1 - \exp(-eKT/V))/t}{(1 - \exp(-eKT/V))/eKT/V + 10080/(N \times t) - 1} = S \qquad (1)$$

*где 10080 – число минут в неделе, **eKT/V** – выровненный KT/V, **t** – длительность сеанса в минутах, **N** – число сеансов гемодиализа в неделю, **S** – обозначение полученного выражения в дальнейших уточнениях.*

Дальнейшие уточнения формулы (по J Daugirdas) [23] связаны с учетом вклада ультрафильтрации в транспорт растворенных веществ через диализную мембрану (первая строка приведенной ниже формулы – 2а), а также остаточного почечного клиренса по мочевине (вторая строка формулы – 2б)

$$stdKt/V = S/(1 - (0{,}74/N) \times UFw/V) + \qquad (2a)$$

$$+ Kru \times (0{,}974/spKt/V + 1{,}62 + 0{,}4) \times 10080/V \qquad (2б)$$

*где **S** – расчет stdKt/V по Gotch-Leypoldt (формула 1), **N** – число сеансов гемодиализа в неделю, **UFw** – суммарный объем ультрафильтрации за все сеансы в неделю, **V** – объём распределения мочевины, **Kru** – остаточный почечный клиренс по мочевине, за которым следует эмпирический корректирующий коэффициент, учитывающий снижение эффективности почечного клиренса на фоне проведения гемодиализа.*

Командой проф. J. Daugirdas поддерживается широкий набор калькуляторов по адекватности диализа, включая расчет stdKt/V при разной полноте доступности данных,[ii] калькулятор дозы диализа доступен для скачивания на сайте Российского Диализного общества.[iii]

Авторы не имеют конфликта интересов

The authors declare no conflict of interests

ii http://www.ureakinetics.org – Dialysis Adequacy Tools And Calculators, maintained by Dr. John Daugirdas, доступ 15.11.2018

iii http://www.nephro.ru/ доступ 15.11.2018

Список литературы

1. *Diaz-Buxo JA, White SA, Himmele R.* Frequent hemodialysis: a critical review. Semin Dial 2013; 26: 578-589. doi: 10.1111/sdi.12110.
2. *Chertow GM, Levin NW, Beck GJ et al.* In-center hemodialysis six times per week versus three times per week. N Engl J Med 2010; 363: 2287-2300. 10.1056/NEJMoa1001593
3. *Raimann JG, Chan CT, Daugirdas JT et al.* The Effect of Increased Frequency of Hemodialysis on Volume-Related Outcomes: A Secondary Analysis of the Frequent Hemodialysis Network Trials. Blood Purif. 2016;41(4):277-86. doi: 10.1159/000441966.
4. *Chan CT, Kaysen GA, Beck GJ et al.* Changes in Biomarker Profile and Left Ventricular Hypertrophy Regression: Results from the Frequent Hemodialysis Network Trials. Am J Nephrol. 2018;47(3):208-217. doi: 10.1159/000488003.
5. *Cherukuri S, Bajo M, Colussi G et al.* Home hemodialysis treatment and outcomes: retrospective analysis of the Knowledge to Improve Home Dialysis Network in Europe (KIHDNEy) cohort. BMC Nephrol. 2018;19(1):262. doi: 10.1186/s12882-018-1059-2.
6. *Loutradis C, Sarafidis PA, Papadopoulos CE et al.* The Ebb and Flow of Echocardiographic Cardiac Function Parameters in Relationship to Hemodialysis Treatment in Patients with ESRD. J Am Soc Nephrol. 2018;29(5):1372-1381. doi: 10.1681/ASN.2017101102.
7. *Georgianos PI, Sarafidis PA.* Pro: Should we move to more frequent haemodialysis schedules? Nephrol Dial Transplant. 2015;30(1):18-22. doi: 10.1093/ndt/gfu381.
8. *Строков АГ, Гуревич КЯ, Ильин АП и соавт.* Лечение пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии (ХБП 5) методами гемодиализа и гемодиафильтрации. Клинические рекомендации. Нефрология. 2017; 21(3):92-111.

   Strokov GA, Gurevich KYa, Ilyin AP et al. Treatment of patients with chronic kidney disease stage 5 (CKD 5) by hemodialysis and hemodiafiltration. Clinical guidelines. Nephrology (in Russ). 2017; 21(3):92-111. doi: 10.24884/1561-6274-2017-3-92-111.
9. *Kotanko P, Garg AX, Depner T, et al.* Effects of frequent hemodialysis on blood pressure: results from the randomized Frequent Hemodialysis Network trials. Hemodial Int. 2015;19(3):386-401. doi:10.1111/hdi.12255
10. *Rocco MV, Lockridge RS, Beck GJ et al.* The effects of frequent nocturnal home hemodialysis: the Frequent Hemodialysis Network Nocturnal Trial. Kidney Int. 2011;80(10):1080-1091
11. *Finkelstein FO, Schiller B, Daoui R et al.* At-home short daily hemodialysis improves the long-term health-related quality of life. Kidney Int. 2012;82(5):561-9. doi: 10.1038/ki.2012.168.
12. *Li L, Tang X, Kim S et al.* Effect of nocturnal hemodialysis on sleep parameters in patients with end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2018;13(9):e0203710. doi: 10.1371/journal.pone.0203710.
13. *Maduell F, Arias M, Durán CE et al.* Nocturnal, every-other-day, online haemodiafiltration: an effective therapeutic alternative. Nephrol Dial Transplant. 2012;27(4):1619-31. doi: 10.1093/ndt/gfr491.
14. *Banshodani M, Kawanishi H, Fukuma S et al.* The impact

of hemodialysis schedules on the day of the week of hospitalization for cardiovascular and infectious diseases, over a period of 20 years. PLoS One. 2017 Jul 10;12(7):e0180577. doi: 10.1371/journal.pone.0180577.

15. *Земченков Г.А., Сабодаш А.Б.* Перспективы обновления клинических рекомендаций по гемодиализу. Нефрология и диализ. 2019; 21(2).

Zemchenkov GA, Sabodash AB. Nephrology and Dialysis (in Russ). 2019; 21(2)

16. *Земченков ГА, Сабодаш АБ, Казанцева НС и соавт.* Классические и online методы измерения КТ/V: сопоставления и надежность. Нефрология и диализ. 2015; 17(2):173-184.

Zemchenkov GA, Sabodash AB, Kazantseva NS et al. Classic and on line methods for Kt/V measurement: comparison and reliability. Nephrology and Dialysis (in Russ). 2015; 17(2):173-184.

17. *Daugirdas JT.* Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: an analysis of error. J Am Soc Nephrol. 1993;4(5):1205-13.

18. *Daugirdas JT, Leypoldt JK, Akonur A et al,* FHN Trial Group. Improved equation for estimating single-pool Kt/V at higher dialysis frequencies. Nephrol Dial Transplant. 2013;28(8):2156-60. doi: 10.1093/ndt/gfs115.

19. *Daugirdas JT, Depner TA, Gotch FA et al.* Comparison of methods to predict equilibrated Kt/V in the HEMO Pilot Study. Kidney Int. 1997;52(5):1395-405.

20. *Daugirdas JT, Schneditz D.* Overestimation of hemodialysis dose (delta Kt/V) depends on dialysis efficiency (K/V) by regional blood flow and conventional 2-pool urea kinetic analyses. ASAJO J 1995; 41:M719-M724.

21. *Gotch FA.* The current place of urea kinetic modelling with respect to different dialysis modalities. Nephrol Dial Transplant. 1998;13 Suppl 6:10-4.

22. *Leypoldt JK, Jaber BL, Zimmerman DL.* Predicting treatment dose for novel therapies using urea standard Kt/V. Semin Dial. 2004;17(2):142-5.

23. *Daugirdas JT, Depner TA, Greene T et al:* Standard Kt/Vurea: a method of calculation that includes effects of fluid removal and residual kidney clearance. Kidney Int. 2010; 77(7):637-44. doi: 10.1038/ki.2009.525

Дата получения статьи: 14.11.2018

Дата принятия к печати: 03.12.2018

Submitted: 14.11.2018

Accepted: 03.12.2018

DOI:

Membranous glomerulonephritis – gender-related differences of disease course and evaluation of therapy efficiency

Nevena Guerguinova[1], Boris Bogov[1], Milena Nikolova[1], Mila Liubomirova[1], Todor Kundurzhiev[2]

[1] Clinic of Nephrology, Medical Faculty , Medical University Sofia, №1 "St. Georgy Sofiyki" str., 1431 Sofia, Bulgaria

[2] Faculty of Public Health, Medical University Sofia, №8 "Byalo more" str., 1527 Sofia, Bulgaria

Мембранозный гломерулонефрит – половые различия течения болезни и оценка эффективности терапии

Невена Гергинова[1], Борис Богов[1], Милена Николова[1], Мила Любомирова[1], Тодор Кундуржиев[2]

[1] Клиника нефрологии, Медицинский факультет, Медицинский университет Софии, №1, ул. Святого Георгия софийского, 1431 София, Болгария

[2] Факультет здравоохранения, Медицинский университет Софии, №8, ул. Белого моря, 1527 София, Болгария

Key words: *membranous glomerulonephritis; proteinuria; treatment*

Abstract

Membranous glomerulonephritis (MGN) is the most common glomerular disease leading to nephrotic syndrome in adults. MGN can be primary (idiopathic) or secondary to other diseases. The treatment of MGN can be pathogenic or symptomatic. Pathogenetic treatment is indicated to patients with iMGN or class 5 lupus nephritis and includes a wide range of drugs: corticosteroids, alkylating agents, cyclosporine, tacrolimus, mycophenolate mofetil, ACTH and newer substances, products of gene engineering, such as rituximab and eculizumab.

The aim of this study was to evaluate the gender-specific differences in the disease course and to evaluate the effect of the therapeutic schemes in patients with biopsy-proven MGN.

We studied 72 subjects with biopsy-proven MGN. The levels of proteinuria, total plasma protein, albumin and renal function were examined at the time of the diagnosis, in its course and at the end of the follow-up. These markers were compared to gender, age, comorbidities and different treatment regimens.

We found statistically significant gender-related differences in the levels of proteinuria, total plasma protein and albumin. There was a difference in the full remission rates between genders, but no significant gender difference in the patients that reaching any remission and in the relapse rates. No difference was observed between patients receiving lower doses and high doses of Cyclophosphamide.

The results of our study reveal that females have a more favorable disease course with lower proteinuria and a higher chance of reaching complete remission than males. Our data show that treatment with lower doses of Cyclophosphamide leads to equally good results in reducing proteinuria and achieving remission compared to high doses and pulse treatment is a valid option in the treatment algorithm of iMGN.

Резюме

Мембранозный гломерулонефрит (МГН) является наиболее распространенным громерулярным заболеванием, приводящим к нефротическому синдрому у взрослых. МГН может быть первичным (идиопатическим) или вторичным – ассоциированным с другими заболеваниями. Лечение МГН является патогенетическим или симптоматическим. Патогенетическое лечение включает в себя

Corresponding author: *Prof. Boris Bogov*
e-mail: *bbogov@yahoo.com*

Адрес для переписки: *Борис Богов*
e-mail: *kletk@inbox.ru*

использование широкого спектра лекарственных препаратов: кортикостероиды, алкилирующие агенты, циклоспорин, такролимус, микофенолат мофетил, АКТГ и более новые препараты – продукты генной инженерии, такие как ритуксимаб и экулизумаб.

Целью этого исследования была оценка особенностей течения заболевания у пациентов мужского и женского пола, а также оценка эффективности использования терапевтических схем у пациентов с МГН, подтвержденных биопсией.

Мы изучили 72 пациента с подтвержденным биопсией МГН. Показатели протеинурии, общего белка, альбумина и функции почек были исследованы во время постановки диагноза, во время течения болезни и в конце наблюдения. Полученные данные по этим показателям использовались для последующего сравнительного анализа с учетом пола и возраста пациентов, наличия сопутствующих заболеваний и различных режимов лечения.

Мы обнаружили статистически значимые гендерные различия в уровнях протеинурии, в концентрациях общего белка и альбумина. Наблюдалось различие в показателях полной ремиссии между полами, но не было существенной гендерной разницы у пациентов, которые достигли какой-либо ремиссии и в частоте рецидивов. Не наблюдалось различий между пациентами, получавшими низкие дозы и высокие дозы циклофосфамида.

Результаты нашего исследования показывают, что женщины имеют более благоприятное течение заболевания с более низкой протеинурией и у них более высокий шанс достичь полной ремиссии. Наши данные показывают, что лечение низкими дозами циклофосфамида приводит к одинаково хорошим результатам по снижению протеинурии и достижении ремиссии по сравнению с высокими дозами, а "пульс-терапия" сверхвысокими дозами является допустимым вариантом в алгоритме лечения иМГН.

Ключевые слова: *мембранозный гломерулонефрит; протеинурия; лечение*

Introduction

Membranous glomerulonephritis (MGN) is the most common glomerular disease leading to nephrotic syndrome in adults [1]. MGN can be primary (idiopathic) or secondary. Idiopathic MGN (iMGN) is an antibody-mediated disease, characterized by an uniform thickening of glomerular basal membrane (GBM), caused by sub-epithelial deposits of immune complexes [2, 3]. Treatment of MGN can be conservative (symptomatic) or pathogenic, depending on proteinuria, renal function and the risk of progression. Symptomatic therapy includes a dietary regimen with restriction of protein intake (0.8 gr/kg ideal body weight/daily of high-quality protein) and control of blood pressure (target BP<125/75 mmHg), hyperlipidemia and edemas [4, 5].

When conservative treatment is considered inadequate, in patients with iMGN or class 5 lupus nephritis pathogenic treatment with immunosuppressive drugs should be initiated, and the assessment is based on proteinuria and renal function. As monotherapy is rarely effective in MGN, a treatment regimen involving more than one drug is usually initiated [6]. There are various schemes involving different groups of immunomodulatory agents. An approximate algorithm for the treatment of iMGN was published in Cattran D. Management of membranous nephropathy: when and what for treatment. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 1188-1194 [7].

In patients with mild proteinuria (below 4 g/day) and normal renal function the initial treatment is conservative (ACEI±ARB, dietary protein restriction, maintaining BP≤125/75 mmHg) and proteinuria and renal function continue to be monitored. In patients with moderate proteinuria (≥4 to <8 g/day) and normal renal function the initial treatment is conservative, and patients are monitored for 6 months. If nephrotic range proteinuria persists or the renal function decreases, or complications occur pathogenic treatment with corticosteroids and cytotoxic agents is initiated. If that treatment is not effective, cytotoxic agents are replaced with Cyclosporine. Patients with heavy proteinuria (≥8 g/day) and/or decreased renal function can start with conservative treatment and be monitored for a shorter period of time. If there is no effect on proteinuria and/or renal function the first drug of choice is Cyclosporine and if it is not effective it can be replaced by corticosteroids/cytotoxic combination. Similar are the guidelines of KDIGO from 2012 [8]. Despite the multiple agents and treatment regimens, around 30% of patients with iMGN progress to end stage renal disease [9]. Moreover, the medications used in iMGN treatment, are often associated with numerous side effects, including diabetes mellitus, infertility, neoplasms etc. Newer alternative agents with fewer side effects are urgently needed, but there are still no such with proven efficacy in achieving lasting remissions and renal survival. Therefore, it is important to apply an individualized approach to treatment aimed at achieving remission while minimizing the side effects and complications.

Materials and methods

Study design and subject selection

For the period 01.2009-01.2017 we studied 92 patients with biopsy-proven MGN, mean age

54.37±15.37 years (18-77), 56 males and 36 females. Twenty patients (11 males and 9 females) were lost during follow-up period and were excluded from the statistical analysis. Overall 72 patients were included (mean age 52.56±13.99 years, 18 to 77 years, 45 males and 27 females). In all patients MGN was verified with histological examination of percutaneous renal biopsy material. MGN was classified as primary or secondary after pro-active investigations due to the presence of neoplasms, systemic connective tissue diseases and viral hepatitis (HBs-antigen, anti-HCV). The following *inclusion criteria* were used: Age ≥18 years; histologically proven MGN; proteinuria over 4 g/day at the beginning of treatment; Follow-up for at least 12 months.

During the follow-up period and for the purposes of this study, the terms "remission" and "relapse" are defined as follows: incomplete remission: normal total protein and albumin values, proteinuria 2.0-0.2 g/day and proteinuria reduction no less than 50% of its peak value; complete remission: normal values of total protein and albumin, proteinuria below 0.2 g/day; relapse: increase of proteinuria over 2.0 g/day after reaching any remission.

Clinical data collection

Detailed medical history and complete physical examination were performed in all patients. Creatinine clearance was calculated according to the CKD-EPI formula (mL/min/1.73 m^2). All individuals underwent detailed standard abdominal ultrasound evaluation (ESAOTE-MYLAB-60).

Table 1

Frequency of primary and secondary MGN in males and females

Gender	Statistics	Primary	Secondary	Total	p
Males	N	42	3	45	0,034
	%	67.7%	30.0%	62.5%	
Females	N	20	7	27	
	%	32.3%	70.0%	37.5%	
Total	N	62	10	72	
	%	100.0%	100.0%	100.0%	

Laboratory data collection

Venous blood and urine were taken at standard conditions with standard methods. Creatinine, total protein and albumin were investigated in serum and proteinuria was investigated in 24 hour urine samples; the values expressed in grams/24 hours.

Histological data

After signing informed consent, all patients underwent percutaneous puncture renal biopsy (PRB) (automated Gun system, 16/20 G biopsy needle, blind, with preceding ultrasound location of the left kidney) with subsequent standard histological and immunohistochemical evaluation plus Congo-red staining, if needed (to exclude amyloidosis), and electron microscopy, if indicated.

Statistical analysis

All data were analyzed using standard statistical package SPSS 16.0 and EXCEL for Windows, using: 1) Fisher`s exact test; 2) Mann-Whitney U-test; 3) Kruskal Wallis Test for; 4) ANOVA Repeated measures; 5) Friedman test.

Results

Overall 45/72 patients (62.5%) were males and 27 (37.5%) were females. Eleven were under 35 years (15.3%), 36-65 years were 46 (63.9%), over 65 years were 15 patients (20.8%); 62 patients had primary MGN and 10 (13.9%) had secondary MGN. The studied patients had the following comorbidities: hypertension – 65 (90.35%), diabetes mellitus – 23 (32%) in 9 (12.5%) the diabetes preceded the diagnosis of MGN and 14 (19.5%) the diabetes occurred in the course of treatment, 7 (9.7%) had systemic lupus, 3 (4.2%) – viral hepatitis. Ten patients (13.9%) were with secondary MGN and 62 (86.1%) had iMGN (Table 1).

In females, proteinuria was significantly lower (both at the onset of MGN and on subsequent measurements, Table 2). Similar gender-related difference was found in total protein and albumin levels (Table 3 and 4). There

Table 2

Proteinuria levels in male and female patients

Marker	Gender	N	Mean	Median	SD	Min	Max	U	p
Proteinuria 1*	Male	45	9.82	8.00	5.91	1.00	26.00	412.0	0.022
	Female	27	7.04	6.00	5.47	1.00	27.00		
Proteinuria 2*	Male	45	5.84	5.00	4.01	0.00	15.00	301.0	<0.001
	Female	27	2.78	2.00	2.41	0.00	9.00		
Proteinuria 3*	Male	45	4.67	3.00	4.69	0.00	19.00	351.0	0.002
	Female	27	1.85	1.00	1.96	0.00	7.00		
Proteinuria 4*	Male	45	3.69	2.00	5.20	0.00	27.00	385.5	0.008
	Female	27	1.52	0.00	2.49	0.00	9.00		

* 1 – initial proteinuria, 2 – proteinuria after initial treatment, 3 – proteinuria 6 months after end of initial treatment, 4 – proteinuria at the end of follow-up period

Table 3

Albumin levels in male and female patients

Marker	Gender	N	Mean	Median	SD	Min	Max	U	p
albumin 1 *	Male	45	24.00	24.00	7.19	10.00	40.00	464.0	0.095
	Female	27	27.04	27.00	7.33	10.00	40.00		
albumin 2 *	Male	45	29.51	30.00	6.27	14.00	40.00	317.0	0.001
	Female	27	35.22	36.00	5.88	25.00	43.00		
albumin 3 *	Male	45	32.98	34.00	6.34	16.00	44.00	438.5	0.049
	Female	27	36.07	37.00	4.46	27.00	44.00		
albumin 4 *	Male	45	35.20	36.00	7.76	15.00	48.00	528.5	0.357
	Female	27	37.15	38.00	5.33	25.00	47.00		

* 1 – initial albumin values, 2 – albumin values after initial treatment, 3 – albumin values 6 months after end of initial treatment, 4 – albumin values at the end of follow-up period

Table 4

Total protein levels in male and female patients

Marker	Gender	N	Mean	Median	SD	Min	Max	U	p
Total protein 1 *	Male	45	49.36	49.00	7.80	37.00	74.00	477.0	0.128
	Female	27	52.52	52.00	8.16	38.00	69.00		
Total protein 2 *	Male	45	54.20	55.00	7.75	41.00	70.00	355.5	0.003
	Female	27	60.56	59.00	7.24	45.00	75.00		
Total protein 3 *	Male	45	57.47	58.00	8.83	38.00	72.00	413.5	0.024
	Female	27	62.22	64.00	7.23	44.00	73.00		
Total protein 4 *	Male	45	60.60	63.00	10.01	39.00	80.00	532.5	0.382
	Female	27	63.04	62.00	8.05	46.00	78.00		

* 1 – initial total protein values, 2 – total protein values after initial treatment, 3 – total protein values 6 months after end of initial treatment, 4 – total protein values at the end of follow-up period

Table 5

Renal function in male and female patients

Marker	Gender	N	Mean	Median	SD	Min	Max	U	p
eGFR 1 *	Male	45	70.64	65.00	31.60	6.00	132.00	581.0	0.758
	Female	27	67.37	73.00	33.76	4.00	134.00		
eGFR 2 *	Male	45	70.87	78.00	31.64	9.00	129.00	538.0	0.419
	Female	27	65.37	63.00	24.01	14.00	109.00		
eGFR 3 *	Male	45	73.62	76.00	32.26	13.00	153.00	514.5	0.279
	Female	27	66.37	68.00	27.47	13.00	127.00		
eGFR 4 *	Male	45	66.38	62.00	29.46	5.00	121.00	578.0	0.731
	Female	27	67.96	77.00	32.02	8.00	121.00		

* 1 – initial renal function, 2 – renal function after initial treatment, 3 – renal function 6 months after end of initial treatment, 4 – renal function at the end of follow-up period

Table 6

Frequency of achieved remission (complete and partial) and no achieved remission in women and men with MGN

Remission	Statistics	Males	Females	Total	p
None	N	8	3	11	0.030
	%	17.8%	11.1%	15.3%	
Partial	N	23	7	30	
	%	51.1%	25.9%	41.7%	
Complete	N	14	17	31	
	%	31.1%	63.0%	43.1%	
Total	N	45	27	72	
	%	100.0%	100.0%	100.0%	

was no significant difference in eGFR in males and females (Table 5). We observed no correlation between the histological stage of the disease and gender.

In terms of remission, we observed no significant gender difference in achieving any remission. Full remissions occurred more frequently in females, while males more often achieved partial remissions. There was also a slightly higher incidence of males in patients who never reached remission, 18%, compared to 11% in females (Table 6). In patients who reached any remission, the incidence of relapses did not show gender-related differences. There was a significantly higher prevalence of the secondary forms in females (Table 1).

In terms of treatment, all patients were treated with at least two immunosuppressive drugs. There was no

Table 7

Frequency of diabetes mellitus (pre-existing and developed in the treatment course) in males and females with MGN

Gender	Statistics	Diabetes mellitus			Total	p
		No	Pre-existing	Developed in the course of treatment		
Male	N	30	9	6	45	0.01
	%	61.2%	100.0%	42.9%	62.5%	
Female	N	19	0	8	27	
	%	38.8%	0.0%	57.1%	37.5%	
Total	N	49	9	14	72	
	%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	

statistically significant difference in the agents used in the treatment of primary and secondary forms, with the exception of Imuran (Azathioprine, AZA), which was mainly used in the treatment of secondary membranous nephropathy cases associated with lupus. In patients treated with Cyclophosphamide (CYC), the administered cumulative doses did not differ in primary and in secondary MGN.

In the subgroup with diabetes mellitus, such pre-existing glomerular disease was observed only in males (Table 7). In patients with diabetes mellitus developed in the course of treatment there, no difference between males and females was found (Table 7). There was a statistically significant difference in proteinuria levels after the initial ones in patients with and without diabetes mellitus, proteinuria being higher in diabetic patients (in diabetic patients mean proteinuria after initial treatment was 9.56 g/day±5.14, in non-diabetic patients it was 3.98 g/day±3.16, p=0.009). Accordingly, there were differences in total protein and albumin levels. Although no pathological features of diabetic nephropathy were described in this group, some discreet changes cannot be excluded. There was no difference between the groups in serum creatinine and eGFR levels (in diabetic patients mean eGFR was 67.74 mL/min/1.73 m^2±26.42, in non-diabetic patients mean eGFR was 77.11 mL/min/1.73 m^2±29.86, p=0.796).

All patients were treated with at least two immunosuppressive drugs – 49 (65.8%) were treated with a combination of two immunosuppressants, 16 (21%) patients were treated with three drugs and 7 (8.4%) were treated with four immunosuppressive agents. The majority patients (46, 65%) were treated with a combination of corticosteroid (GCs) (administered as pulse and then orally – p.o. – or only orally) and CYC (pulse, oral or combined). In 13 of them, a third immunosuppressive drug (in 7 – AZA and in 5 – Cyclosporine A, CsA) was added after no response to the initial treatment. In the

Table 8

Proteinuria levels in patients treated with CsA after lack of effect of initial treatment with GCs+CYC

Marker	CsA	N	Mean	Median	SD	Min	Max	U	P**
Proteinuria 1*	+	62	8.39	7.00	5.60	1.00	27.00	241.0	0.260
	-	10	11.20	10.00	7.21	3.00	25.00		
Proteinuria 2*	+	62	4.21	4.00	3.37	0.00	15.00	174.5	0.026
	-	10	7.70	6.50	4.95	2.00	15.00		
Proteinuria 3*	+	62	3.00	2.00	3.57	0.00	19.00	113.0	0.001
	-	10	7.40	5.00	5.36	3.00	16.00		
Proteinuria 4*	+	62	2.00	1.00	2.63	0.00	10.00	114.0	0.001
	-	10	8.30	4.50	8.59	1.00	27.00		

* 1 – initial proteinuria, 2 – proteinuria after initial treatment, 3 – proteinuria 6 months after end of initial treatment, 4 – proteinuria at the end of follow-up period
** significance of difference between patients treated with CsA and patients not treated with CsA

Table 9

Albumin levels in patients treated with CsA after lack of effect of initial treatment with GCs+CYC

Marker	CsA	N	Mean	Median	SD	Min	Max	U	P**
albumin 1*	+	62	25.73	26.00	6.83	10.00	40.00	205.0	0.087
	-	10	21.50	19.50	9.57	10.00	38.00		
albumin 2*	+	62	32.15	32.00	6.69	14.00	43.00	220.5	0.145
	-	10	28.60	30.50	6.17	18.00	37.00		
albumin 3*	+	62	34.79	36.00	5.50	19.00	44.00	181.5	0.036
	-	10	30.10	30.00	6.76	16.00	39.00		
albumin 4*	+	62	36.60	38.00	6.51	17.00	48.00	201.5	0.077
	-	10	31.80	30.00	8.57	15.00	46.00		

* 1 – initial albumin values, 2 – albumin values after initial treatment, 3 – albumin values 6 months after end of initial treatment,
4 – albumin values at the end of follow-up period
** significance of difference between patients treated with CsA and patients not treated with CsA

Table 10

Renal function in patients treated with CsA after lack of effect of initial treatment with GCs+CYC

Marker	CsA	N	Mean	Median	SD	Min	Max	U	P**
eGFR 1*	+	62	73.00	75.00	33.26	4.00	136.00	284.0	0.672
	-	10	66.80	56.50	26.12	29.00	106.00		
eGFR 2*	+	62	69.81	72.50	28.50	9.00	131.00	302.5	0.903
	-	10	69.80	73.50	33.31	9.00	127.00		
eGFR 3*	+	62	71.15	71.00	30.20	13.00	132.00	302.0	0.896
	-	10	76.20	74.00	34.03	35.00	155.00		
eGFR 4*	+	62	69.42	72.50	31.40	5.00	123.00	233.5	0.213
	-	10	59.00	55.50	20.50	36.00	110.00		

* 1 – initial renal function, 2 – renal function after initial treatment, 3 – renal function 6 months after end of initial treatment, 4 – renal function at the end of follow-up period

** significance of difference between patients treated with CsA and patients not treated with CsA

Table 11

Frequency of achieved remission (complete and partial) and no achieved remission in patients treated with different cumulative doses of CYC

Doses	Statistics	Remission			Total	p
		None	Partial	Complete		
<3500	N	4	11	9	24	0.619
	%	40.0%	40.7%	30.0%	35.8%	
3550-7000	N	5	8	14	27	
	%	50.0%	29.6%	46.7%	40.3%	
7050-10000	N	0	2	4	6	
	%	0.0%	7.4%	13.3%	9.0%	
>10000	N	1	6	3	10	
	%	10.0%	22.2%	10.0%	14.9%	
Total	N	10	27	30	67	
	%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	

Table 12

Proteinuria levels in patients treated with different cumulative doses of CYC

Marker	Doses	N	Mean	Median	SD	Min	Max	Chi-Square	P
Proteinuria 1*	<3500	29	6.90	6.00	4.62	1.00	21.00	7.9	0.047
	3550-7000	27	11.33	9.00	6.69	3.00	27.00		
	7050-10000	6	7.67	8.50	4.18	1.00	13.00		
	>10000	10	8.00	6.50	5.83	2.00	22.00		
Proteinuria 2*	<3500	29	4.69	4.00	3.58	0.00	14.00	4.5	0.210
	3550-7000	27	5.22	5.00	4.05	0.00	15.00		
	7050-10000	6	2.00	1.00	2.00	1.00	6.00		
	>10000	10	4.90	3.50	4.23	0.00	15.00		
Proteinuria 3*	<3500	29	4.10	3.00	4.28	0.00	19.00	4.2	0.242
	3550-7000	27	2.93	1.00	4.03	0.00	16.00		
	7050-10000	6	2.17	1.50	2.48	0.00	7.00		
	>10000	10	4.90	3.50	4.56	1.00	14.00		
Proteinuria 4*	<3500	29	2.83	2.00	3.15	0.00	10.00	2.2	0.531
	3550-7000	27	3.00	1.00	5.78	0.00	27.00		
	7050-10000	6	1.17	1.00	0.75	0.00	2.00		
	>10000	10	3.70	2.00	5.31	0.00	18.00		

* 1 – initial proteinuria, 2 – proteinuria after initial treatment, 3 – proteinuria 6 months after end of initial treatment, 4 – proteinuria at the end of follow-up period

Table 13

Albumin values in patients treated with different cumulative doses of CYC

Marker	Doses	N	Mean	Median	SD	Min	Max	Chi-Square	p
albumin 1 *	<3500	29	27.03	29.00	7.84	10.00	40.00	3.7	0.292
	3550-7000	27	23.78	24.00	7.10	10.00	40.00		
	7050-10000	6	24.17	23.50	6.49	16.00	33.00		
	>10000	10	23.90	24.00	6.72	16.00	38.00		
albumin 2 *	<3500	29	30.55	29.00	7.52	14.00	43.00	3.0	0.388
	3550-7000	27	31.85	32.00	6.21	18.00	43.00		
	7050-10000	6	35.67	37.50	7.39	22.00	43.00		
	>10000	10	31.90	32.50	4.53	21.00	37.00		
albumin 3 *	<3500	29	33.31	34.00	6.00	20.00	43.00	3.9	0.277
	3550-7000	27	35.07	36.00	5.80	16.00	44.00		
	7050-10000	6	37.00	37.50	2.37	33.00	40.00		
	>10000	10	32.30	31.50	6.73	19.00	42.00		
albumin 4 *	<3500	29	33.55	35.00	6.69	17.00	43.00	6.1	0.107
	3550-7000	27	37.52	38.00	6.96	15.00	48.00		
	7050-10000	6	37.17	38.00	5.34	29.00	43.00		
	>10000	10	37.80	39.00	7.57	27.00	48.00		

* 1 – initial albumin values, 2 – albumin values after initial treatment, 3 – albumin values 6 months after end of initial treatment, 4 – albumin values at the end of follow-up period

remaining patients various combinations of immunosuppressive medications were used, all of which included corticosteroids and CYC and one or more other drugs.

When CsA was added to therapy, we observed marked effect on proteinuria, especially in the late stages of follow-up, and a corresponding, albeit less pronounced, increase in the levels of total protein and albumin (Table 8 and 9). The more pronounced effect in later stages of follow-up can be explained by the fact that CsA was included later in therapy when there was no effect from the initial treatment. No significant difference in renal function was observed compared to CsA-free patients (Table 10).

Table 14

Dynamics of laboratory parameters in patients with MGN at different periods of treatment

Marker	1-2	1-3	1-4	2-3	2-4	3-4
	p	p	p	p	p	p
Proteinuria*	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001
Total protein**	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Albumin**	<0.001	<0.001	<0.001	0.002	<0.001	0.002
Creatinine*	0.961	0.644	0.760	0.832	0.201	0.016
eGFR**	0.798	0.595	0.389	0.265	0.423	0.051

** U-test; ** Post Hoc test – (Sidak)*

1 – initial value, 2 – value after initial treatment, 3 – value 6 months after end of initial treatment, 4 – value at the end of follow-up period

In patients on CYC we found no significant difference in remission rates at the different cumulative doses and the route of administration (i.v. and p.o.) (Table 11). No dose-related differences in proteinuria levels, total protein, serum albumin, and renal function were observed (Table 12 and 13). During the follow-up after initial treatment, we observed significant reduction of proteinuria and increase of total protein and albumin levels without statistically significant effect on renal function (Table 14).

Discussion

MGN is one of the most common glomerulopathies in adults. In approximately 30% of the patients the disease progresses and leads to terminal renal failure despite the treatment. One of the risk factors for progression is male gender. Our study confirms that MGN in women occurs with significantly lower levels of proteinuria, both at baseline and subsequent measurements [10]. In the studied patients, statistically significant differences between the two genders were reported at all proteinuria values, but in terms of total protein and albumin, such differences were observed in the interim measurements, but not at the beginning and end of the follow-up period. In our study there was a statistically significant difference in creatinine levels between males and females in all measurements but no difference in eGFR levels. This can be explained by the formula used for calculating eGFR (CKD-EPI), which does not take into account body weight and higher muscle mass in men.

Female gender is well-known factor favoring remission. In our study there was no difference in the total number of remissions, but reaching a full remission was significantly higher in female sex. Significant differences in the incidence of relapses in men and women were not found.

Our data showed a statistically significant prevalence of secondary forms of MGN in women. In interpreting these results, it should be borne in mind that the secondary MGNs in our study were based mainly on systemic lupus erythematosus (prevalent in women) and a few were associated with viral hepatitis, but not on neoplasms – patients with proven neoplastic diseases were directed for treatment of the underlying disease, and were lost from follow-up and therefore were not included in the statistical analysis.

The significant differences in the treatment of primary and secondary forms with AZA should be interpreted according to the data presented above. AZA is a purine antimetabolite and its effect in iMGN is controversial and it is not included in the commonly used treatment algorhythms. More commonly used in the treatment of MGN is mycophenolate mofetil (MMF). In secondary forms of MGN, a major part of therapy is the treatment of primary illness. AZA is a drug with proven efficacy in the treatment of SLE and the high incidence of secondary MGN associated with lupus, explains the significant difference in its use in secondary MGN.

Antibodies against the M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R) were identified in 2009 and are present in 50-100% in patients with iMGN [11]. Although they were considered pathognomonic for IMGN, later studies showed that they can be found in up to 30% of cases with secondary MGN.

Monotherapy in MGN is insufficiently effective and therefore the treatment is carried out with a combination of immunosuppressive medications. The combination of corticosteroid and an alkylating cytostatic is considered the gold standard in the treatment of MGN [12], although some authors favor other initial treatments, such as corticosteroids and CsA or Rituximab. The most commonly used drug is CYC. Alkylating cytostatics are drugs with well-known toxicity and side effects being directly dependent on the total cumulative dose [13]. Most regimens include oral administration of CYC, whereby high cumulative doses are achieved within a short period of time. When conducting pulse treatment with monthly i.v. administration of high doses of CYC (10-12 mg/kg/monthly), the beneficial effect of treatment is preserved, avoiding the accumulation of high cumulative doses [14, 15], and in the event of relapse of the disease it is possible to carry out subsequent courses of treatment.

The present study shows that the effect on proteinuria reduction and normalization of total protein and albumin levels are comparable in patients receiving low (3500 mg), medium (3500-10,000 mg) and high (over 10,000 mg) doses of CYC. There is no difference in the percentage of patients who have reached complete or incomplete remission and there is no higher relapse rate. In patients, where the initial treatment with CYC was not effective our results show a significant reduction in proteinuria in patients treated with CsA and a corresponding, albeit less pronounced, increase in total protein and albumin. There is no correlation between treatment with CsA and renal function.

Conclusion

Female gender has a more beneficial progression of MGN – lower proteinuria, higher total protein and albumin, and the rate of complete remission is higher. The pulse administration of CYC has an equally beneficial effect in the treatment of MGN compared to oral dosing at significantly lower cumulative doses. Thus, the therapeutic effect is maintained, with a significant reduction in the risk of side effects and adverse reactions. In patients where treatment with corticosteroids and alkylating cytostatic was not effective, adding CsA leads to remission in approximately 60% of the patients.

Авторы не имеют конфликта интересов

The authors declare no conflict of interests

References

1. *Deegens J.K., Wetzels J.* Diagnosis and treatment of primary glomerular diseases. Membranous nephropathy, focal segmental glomerulosclerosis and IgA nephropathy. Minerva Urol Nefrol 2005; 57: 211-236.

2. *Beck L.H. Jr, Salant D.J.* Membranous nephropathy: recent travels and new roads ahead. Kidney International 2010; 77: 765-770.

3. *Elsanjak A., Prabhakar S.S.* Membranous Nephropathy, An Update on Glomerulopathies – Clinical and Treatment Aspects, Prof. Sharma Prabhakar (Ed.). 2011; ISBN: 978-953-307-673-7, InTech.

4. *Giordano M., De Feo P., Lucidi P., et al.* Effects of dietary protein restriction on fibrinogen and albumin metabolism in nephrotic patients. Kidney Int 2001; 60: 235-242.

5. *Peterson J.C., Adler S., Burkart J.M., et al.* Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. Ann Intern Med 1995; 123: 754-762.

6. *Cattran D.C., Delmore T, J Roscoe, et al.* A randomized controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med 1989; 320: 210-215.

7. *Cattran D.* Management of membranous nephropathy: when and what for treatment. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 1188-1194

8. Kidney Disease Improving global outcomes (KDIGO) glomerulonephritis work group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. Kidney Int Suppl 2012; 2: 186-197

9. *Fervenza F.C., Sethi S., Specks U.* Idiopathic membranous nephropathy: diagnosis and treatment. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3: 905-919.

10. *Cattran D.C., Reich H.N., Beanlands H.J., et al.* for the Genes, Gender and Glomerulonephritis Group. The impact of sex in primary glomerulonephritis. Nephrol Dial Transplant 2008; 23: 2247-2253.

11. *Kronbichler A., Oh J., Meijers B., Mayer G., Shin J.* Recent Progress in Deciphering the Etiopathogenesis of Primary Membranous Nephropathy. Biomed Res Int. Vol. 2017. 2017; Article ID 1936372. doi: 10.1155/2017/1936372.

12. *Hofstra J.M., Wetzels J.F.* Alkylating agents in membranous nephropathy: efficacy proven beyond doubt. Nephrol Dial Transplant 2010; 25: 1760-1766.

13. *Haubitz M.* Acute and Long-term Toxicity of Cyclophosphamide Tx Med. 2007; 19: 26-31.

14. *Kibriya M.G., Tishkov I., Nikolov D.* Immunosuppressive therapy with cyclophosphamide and prednisolone in severe idiopathic membranous nephropathy. Nephrol Dial Transplant 1994; 9: 138-143.

15. *Robeva R, Yordanov M., Minkova V.* Membranous glomerulonephritis, Nephrology (edit. E. Paskalev, B. Kiperova, R. Krasteva), Sofia 2015, 270-275 [in Bulgarian].

Дата получения статьи: 24.10.2017

Дата принятия к печати: 18.01.2019

Submitted: 24.10.2017

Accepted: 18.01.2019

DOI:

Смешанная криоглобулинемия у пациентов с ВИЧ или ВИЧ/ВГС и признаками хронической болезни почек

Н.В. Дунаева[1], М.А. Гезей[1], А.В. Мазинг[2], Е.А. Суркова[2], О.А. Воробьёва[3], С.В. Лапин[2], Д.А. Гусев[1,2]

[1] Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, 190103, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала 179, Россия

[2] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого 6/8, Россия

[3] Национальный центр клинической морфологической диагностики, 192283, Санкт-Петербург, ул. Олеко Дундича, д. 8, корп. 2, Россия

Mixed cryoglobulinemia in patients with HIV or HIV/HCV and chronic kidney disease

N.V. Dunaeva[1], M.A. Gezej[1], A.V. Mazing[2], E.A. Surkova[2], O.A. Vorobyeva[3], S.V. Lapin[2], D.A. Gusev[1,2]

[1] Centers for AIDS and Other Infectious Diseases, 190103, Saint-Petersburg, Naberezhnaya Obvodny channel 179, Russia

[2] Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 197022, Saint-Petersburg, L. Tolstogo str., Russia

[3] National Center of Clinical Morphological Diagnostics, 192283, Saint Petersburg, 8 Oleko Dundich Street, Build 2, Russia

Ключевые слова: *криоглобулинемия, вирус иммунодефицита человека, ВИЧ, вирус гепатита С, хронический гепатит С, хроническая болезнь почек, нефропатия, гломерулопатия*

Резюме

Введение: **смешанная криоглобулинемия (КГМ) может развиваться при ряде инфекционных заболеваний, наиболее часто встречаясь у больных хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита С (ВГС). Криоглобулины, оседая в микроциркулярном русле, запускают альтеративные и пролиферативные реакции в микрососудах органов и тканей организма, вызывая повреждения различной выраженности. Наиболее прогностически неблагоприятным является вовлечение в патологический процесс почек.**

Цель исследования: **определить встречаемость и установить факторы риска развития смешанной КГМ у больных с признаками хронической болезни почек (ХБП) на фоне инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и ко-инфицированных ВИЧ/ ВГС.**

Методы: **в исследование было включено 76 пациентов с ВИЧ-инфекцией без признаков наличия хронических вирусных гепатитов (20 человек) и с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС (56 человек) – жителей г. Санкт-Петербурга. Все пациенты страдали ХБП.**

Результаты: **лабораторно КГМ была выявлена у 39,5% пациентов. Среди пациентов с моно ВИЧ-инфекцией КГМ встречалась достоверно реже, чем среди ВИЧ/ВГС ко-инфицированных: 5,0% (1/20) человек против 51,8% (29/56) человек (p<0,001). При логистическом регрессионном моделировании с обратным условным включением параметров с развитием криоглобулинемии значимо и независимо было связано только ко-инфицирование ВГС – Exp(B)=0,046, 95% ДИ 0,006-0,379, p=0,004. У пациентов с наличием криоглобулинов значимо чаще, чем у пациентов без криоглобулинемии встречалось гломерулярное повреждение почек, проявлявшееся в виде нефротического синдрома (в том числе не полного, т.е. без отёков или с минимальными отёками) и/или нефритического**

Адрес для переписки: *Дунаева Наталья Викторовна*
e-mail: *nvch@mail.ru*

Corresponding author: *Dr. Natalia Dunaeva*
e-mail: *nvch@mail.ru*

синдрома – 70% (21/30) против 22% (10/46) человек, (p<0,001). За период наблюдения (от 1 до 25 месяцев) умерло 11 человек (14%). В группе пациентов с криоглобулинемией умерло 6 человек (20%), без криолобулинемии – 5 человек (10,9%), различие недостоверно.

Выводы: **встречаемость криоглобулинемии среди популяции ВИЧ-инфицированных с ХБП высока и ассоциирована с ко-инфицированием ХГС.**

Abstract

Introduction: **the mixed cryoglobulinemia (MC) can develop at a number of infectious diseases, most often in patients with the persistent infection caused by the hepatitis C virus (HCV). Cryoglobulin proteins precipitate in microvascular bed and induce inflammatory and proliferative responses. Glomerular injury is the most serious complication of MC. The frequency of kidney involvement in patients co-infected with HIV and HCV remains to be studied.**

The aim of the research **was to determine the incidence of MC associated chronic kidney disease (CKD) in patients co-infected with HIV and HCV.**

Methods: **76 HIV infected adult patients suffering from CKD with HIV/HCV coinfection (56 patients) and without signs of chronic viral hepatitis (20 patients) participated in the study.**

Results: **the frequency of laboratory diagnosed MC was 39.5%. Among patients infected only with HIV, MC was found statistically less frequent than in HIV/HCV co-infected ones: 5.0% (1/20) *vs.* 51.8% (29/56), p<0.001. Logistic regression analysis has shown that the HCV co-infection was the only significant and independent factor for the development of MC – Exp(B)=0.046, 95% DI: 0.006-0.379, p=0.004.**

In patients with MC, glomerular damage was significantly more frequent manifested. Nephrotic and/or nephritic syndrome was found in 70% (21/30) of HIV infected patients vs. 22% (10/46) patients without MC (p<0.001). During follow up (1 to 25 months), 11 of HIV-infected (14%) died. There was no statistically significant association between MC and mortality in our cohort.

Conclusions: **frequency of mixed cryoglobulinemia is high in population of HIV-positive people. It is associated with symptoms of kidneys damage and co-infection with HCV.**

Key words: *cryoglobulinemia, human immunodeficiency virus, HIV, hepatitis C virus, HCV, chronic hepatitis C, chronic kidney disease, nephropathy, glomerulopathy*

Введение

"Необычная" гиперпротеинемия у пациентки, страдающей множественной миеломой, с проявлениями синдрома Рейно и специфическими высыпаниями на конечностях, сыворотка которой неизменно преципитировала непосредственно после забора, впервые была описана в 1933 году M.Wintrobe и M.Buell [1]. Термин "криоглобулин" был введён V. Lerner и G. Watson в 1947 году [2] для обозначения протеинов, способных к холодовой преципитации. В настоящее время под термином "криоглобулинемия" понимают патологическое состояние, при котором в крови обнаруживаются иммуноглобулины, способные преципитировать в условиях холода.

В зависимости от состава криопреципитата выделяют три типа криоглобулинемии: I тип представлен моноклональными иммуноглобулинами одного класса – IgM, IgG, реже IgA; II и III типы – иммуноглобулинами разных классов. В случае криоглобулинемии II типа всегда имеются моноклональный и поликлональный компоненты. Обычно это моноклональный IgM, который обладает свойствами ревматоидного фактора и в составе криопреципитата преципитирует вместе с поликлональным компонентом класса IgG. В случае III типа криоглобулинемии моноклонального компонента нет, а криопреципитат представлен различными сочетаниями поликлональных иммуноглобулинов: IgG + IgM, IgG + IgA + IgM и т.д.) [3, 4].

Смешанная криоглобулинемия (II или III типов) наиболее часто встречается у больных с хроническим гепатитом С (ХГС), но может встречаться и при других инфекционных заболеваниях: инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [5-10], хроническом гепатите В [11, 12], гепатите Е [13], лейшманиозе [14], эрлихиозе [15].

Впервые единичные упоминания сочетаний ХГС с гломерулонефритом в контексте криоглобулинемии [16, 17] стали появляться в литературе сразу открытия вируса гепатита С (ВГС) [18], однако являются ли эти случаи элементами закономерности или представляют собой случайные совпадения оставалось не ясным. В 1993 году R. J. Johnson et al. на основании клинико-морфологического обследования 8 пациентов выявили ассоциацию ХГС с мембранопролиферативным гломерулонефритом (МБПГН), при этом у большинства пациентов в сыворотке крови были обнаружены криоглобулины [19].

Иммунокомплексный мембранопролиферативный гломерулонефрит является наиболее частой гистологической формой повреждения ткани почки у пациентов с ВГС-ассоциированной криоглобу-

линемией [19, 20, 21, 22] и характеризуется резким увеличением клубочков, их дольчатым видом, выраженной мезангиальной и эндокапиллярной гиперклеточностью, диффузным удвоением контура гломерулярной базальной мембраны. Возможны и другие варианты повреждения, такие как мембранозная нефропатия, IgA-нефропатия, постинфекционный гломерулонефрит, фокальный сегментарный гломерулосклероз, фибриллярный гломерулонефрит, иммунотактоидная гломерулопатия, тромботические микроангиопатии [23]. Характерным, но непостоянным признаком ВГС-ассоциированного криоглобулинемического гломерулонефрита является большое количество моноцитов в просветах капилляров клубочков [24, 25, 26], а также наличие там так называемых "псевдотромбов", формирующихся путем протрузии массивных субэндотелиально расположенных депозитов в просвет капилляра. В пространстве между наружным и внутренним контурами гломерулярной базальной мембраны в большей степени представлены именно пришедшие с током крови моноциты, нежели мигрировавшие туда из мезангиального пространства мезангиоциты [24, 26]. Вовлечение сосудов может проявляться криоглобулинемической васкулопатией в виде вышеописанных "псевдотромбов", а также лейкоцитокластным васкулитом сосудов мелкого калибра, вовлекающим наряду с тканью почек и другие органы, например, кожу, желудочно-кишечный тракт, легкие. Иммунофлюоресцентное исследование выявляет выраженную гранулярную сливную экспрессию IgG, IgM и C3 в субэндотелиальном, мезангиальном и, иногда, субэпителиальном пространствах клубочков, а также в "псевдотромбах". Легкие цепи kappa и lambda чаще представлены примерно с равной интенсивностью. Однако возможен и моноклональный состав депозитов, где представлена только одна из двух легких цепей с полной рестрикцией второй цепи. Иммуноглобулин A и C1q могут быть представлены, но с меньшей степенью выраженности [19]. Электронно-микроскопическое исследование позволяет определить их микротубулярную, цилиндрическую и кристаллоидную организацию [24, 27]. Этот вид исследования также помогает уточнить макрофагальную природу клеток в просветах капилляров.

В зарубежной литературе имеются единичные публикации о встречаемости и клинических проявлениях криоглобулинемии у ВИЧ-инфицированных, в основном в контексте ко-инфекции с ВГС без акцента на наличие/отсутствие хронической болезни почек [5, 6, 7, 8, 9, 10]. Отечественный опыт изучения криоглобулинемии у больных ВИЧ-инфекцией или ВИЧ/ВГС в литературе, имеющейся в научной электронной библиотеке России не представлен.

Целью работы было определение встречаемости и факторов риска развития смешанной криоглобулинемии у больных ВИЧ-инфекцией и ко-инфицированных ВИЧ/ВГС с признаками хронической болезни почек (ХБП) в Санкт-Петербурге, а также изучение связи развившейся криоглобулинемии с клиническими признаками патологии почек.

Пациенты и методы

В исследование было включено 76 пациентов с ВИЧ-инфекцией без признаков наличия хронических вирусных гепатитов (20 человек) и с коинфекцией ВИЧ/ВГС (56 человек) – жителей г. Санкт-Петербурга, наблюдаемых в СПбГБУЗ "Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями". Все пациенты страдали ХБП.

Критериями исключения являлось наличие клинико-лабораторных признаков системных аутоиммунных заболеваний (системная красная волчанка, дерматомиозит, ревматоидный артрит и т.д.), сахарного диабета, текущего на момент включения в исследование микобактериального процесса или иных оппортунистических инфекций (требующих приёма специфической терапии), гепатита В или В+Д; проведение в настоящем или прошлом противовирусной терапии хронического гепатита С (ХГС); появление признаков повреждения почек на фоне начала терапии с использованием тенофовира.

Анализировали следующие клинические данные: пол, возраст в момент включения больного в исследование, длительность течения ХГС, ВИЧ-инфекции (от момента постановки диагноза), наличие/отсутствие признаков цирроза печени, приём антиретровирусной терапии (АРТ), концентрацию общего билирубина, активность аланинаминотрансферазы (АЛАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), γ-глутамилтранспептидазы (ГГТП) в сыворотке крови, признаки повреждения почек (оценивали по показателям общего анализа мочи, расчётной скорости клубочковой фильтрации – СКФ по формуле CKD-EPI 2009 [28], данным ультрасонографического исследования почек, данным нефробиопсии в случаях её выполнения).

Диагноз "хроническая болезнь почек" и стадии ХБП устанавливали в соответствии с национальными клиническими рекомендациями [29] и рекомендациями KDIGO 2018 Clinical Practice Guideline for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease [30]. Гломерулярное повреждение предполагали при наличии нефротического синдрома (в том числе неполного нефротического синдрома, под которыми понималось клиническое течение без отёков или с минимальными отёками), нефритического синдрома или их сочетания. Все остальные случаи (с протеинурией менее 1,0 г/л или отсутствием протеинурии в разовых анализах мочи ± изменениями мочевого осадка без системной симптоматики ± изолированное сни-

жение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 ± признаки пиелонефрита и/или мочекаменной болезни, в том числе микролитиаза и/или кист почек по данным ультрасонографического исследования почек) условно относили к повреждениям почек не гломерулярного характера.

Суммарные антитела к HCV (HCVAb), антитела к вирусам гепатитов В, Д (HBsAg, HBsAb, HBcorAb, HDVAb) определяли с использованием серологической методики твёрдофазного иммуноферментного анализа на тест-системах фирмы "Вектор" (г. Новосибирск, Россия). Для оценки активности вирусного процесса, вызванного ВГС, проводили молекулярно-биологическое исследование РНК вируса гепатита С в плазме крови методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР) с последующей верификацией генотипа вируса. Качественное определение РНК вируса и генотипа ВГС проводили на тест-системах "Амплисенс" ЦНИИ эпидемиологии МЗ РФ (г. Москва, Россия). Количественное определение РНК ВИЧ типа 1 в плазме крови проводили методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией, применяли набор реагентов "АмплиСенс® ВИЧ-Монитор-FRT"

Уровень CD4-Т-лимфоцитов в крови определяли методом проточной цитофлуориметрии.

Наличие криоглобулинов определяли по описанной нами ранее методике [31]. Для обнаружения ревматоидного фактора (РФ) с использовали количественный турбидиметрический тест (Biosystems S.A., Испания).

При статистическом анализе использовали лицензионный пакет стандартных статистических программ SPSS 20.0. Характеристики выборок представлены в виде медианы и [25;75] процентилей (‰). Для анализа качественных переменных использовали χ^2-критерий Пирсона. Проверка закона распределения при необходимости анализа количественных переменных проводилась при помощи теста Колмогорова-Смирнова, при необходимости с поправкой Лиллефорса, а также тест Шапиро-Уилка. В последующем, в случаях нормального распределения для сравнения двух выборок использовался t тест Стьюдента для независимых выборок, в случаях ненормального распределения U тест Манна-Уитни. При анализе зависимых выборок с ненормальным распределением применяли тест Уилкоксона. Для определения силы связи использовали двухсторонний ранговый корреляционный анализ Спирмена или двухсторонний корреляционный анализ Пирсона. Для выявления факторов, связанных с развитием криоглобулинемии и клинических признаков гломерулярной патологии почек, применяли логистический регрессионный анализ с обратным условным включением параметров.

Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным 0,05.

Результаты

В изученной группе пациентов преобладали лица, в основном предположительно инфицированные парентеральным путём (61,8% – когда-либо употребляли парентеральные активные вещества), молодого и среднего возраста, мужского пола. Медиана срока от момента выявления ВИЧ до обследования – 9 лет (Таблица 1). Тридцать шесть человек (47,3%) начали диспансерное наблюдение в год выявления ВИЧ-инфекции, остальные в интервале между 1 и 18 годами. Большинство больных получали АРТ (62 из 76 человек (82%)). Пациенты имели следующие показатели иммунного статуса по данным уровня CD4+Т-лимфоцитов: <350 кл/мкл – 29 чел (38,2%), 350-499 кл/мкл – 14 чел (18,4%), 500 и более кл/мкл – 33 чел (43,4%). Вирусная нагрузка была подавлена (количество РНК ВИЧ в сыворотке крови ниже порога чувствительности тест системы) у 48 человек (63%). Все пациенты находились в 3 или 4 стадии ВИЧ-инфекции без текущих на момент обследования оппортунистических инфекций, требующих специфического лечения. В фазе прогрессирования (на фоне отсутствия АРТ или на фоне АРТ при её недостаточной эффективности) было 19 человек (25%), в фазе ремиссии (после ранее проводимой АРТ, на фоне АРТ) – 57 человек (75%) (Таблица 1).

Распределение пациентов по стадиям ХБП на основании данных о СКФ было следующим: 1 стадия – 26 человек (34%), 2 стадия – 19 человек (25%), 3 стадия – 21 человек (28%), 4 стадия – 6 человек (8%), 5 стадия – 4 человека (5%).

В обследованной группе пациентов криоглобулинемия была выявлена в 30 случаях, встречаемость составила 39,5% (95% доверительный интервал (ДИ) – 28-51%). Среди пациентов с моно ВИЧ-инфекцией криоглобулинемия встречалась достоверно реже, чем среди ВИЧ/ВГС ко-инфицированных: 5,0% (1/20 человек) против 51,8% (29/56 человек), χ^2=13,5, p<0,001.

Криокрит колебался в диапазоне от 1 до 66%. В группе пациентов с ВИЧ-инфекцией без ХГС криоглобулинемия была выявлена в 1 случае, криокрит составил 2%. В группе ко-инфицированных основном наблюдались низкие уровни криокрита (1-4%) или высокие (более 10%) (Таблица 2). В случае отсутствия противовирусной терапии ХГС, уровни криокрита у одних и тех же пациентов колебались в динамике, и, при наличии клинических проявлений (кожных высыпаний, артралгий и т.д.), увеличение криокрита соответствовало клиническому ухудшению состояния пациентов. В случае назначения противовирусной терапии (пятеро больных ХГС получили терапию препаратами прямого противовирусного действия), криоглобулинемия была купирована к моменту завершения курса терапии ХГС или к 12 недели последующего наблюдения.

Таблица 1 | **Table 1**

Основные клинические показатели в группе обследованных (n=76)

Selected clinical indicators in patients under study (n=76)

Параметр	Все пациенты, n=76
Пол (мужчины/женщины), абс. знач. (%)	42/34 (55/45)
Возраст (годы), медиана (МКР)	42 (36–50)
Срок от момента выявления ВИЧ (годы) до включения в данное исследование, медиана (МКР)	9 (3–16) мин – 0 / макс – 21
Срок от момента выявления ВИЧ до начала диспансерного наблюдения (годы) в общей группе, медиана (МКР)	1 (0/6) мин – 0 / макс – 18
Уровень CD4+Т-лимфоцитов (кл/мкл), абс. знач., медиана (МКР)	432 (188–663) мин – 4 / макс – 1623
Выявление в сыворотке крови РНК ВИЧ, абс. знач. (%)	28 (37)
Количество копий ВИЧ в сыворотке крови в общей группе (копий/мл), абс. знач.	≤40 (24–359) мин – 0 / макс – 987728
Приём ВААРТ на момент обследования, абс. знач. (%)	62 (82)
Длительность приёма ВААРТ (годы) в общей группе, медиана (МКР)	2 (1–5) мин – 0 / макс – 17
Срок от момента установления выявления ХГС в группе пациентов с ХГС (годы), медиана (МКР)	12 (6–19) мин – 1 / макс – 21 год
Генотип ВГС в группе обследованных пациентов с ХГС (n=36), абс. знач. (%): 1 2 3	 16 из 36 (44,4) 3 из 36 (8,3) 17 из 36 (47,2)
Выявление в сыворотке крови РНК ВГС в группе обследованных пациентов с ХГС (n=52), абс. знач. (%)	48 из 52 (92)
Наличие цирротической трансформации печени в общей группе, абс. знач (%)	16 (21) все страдали ХГС
Наличие наркотизации в анамнезе, абс. знач. (%)	47 (61,8%)
АЛАТ (МЕ/л), медиана (МКР)	31(15–50) мин – 6 / макс – 190
Билирубин (мкмоль/л), медиана (МКР)	10 (5–15) мин – 2 / макс – 82
Щелочная фосфатаза (МЕ/л), медиана (МКР)	93 (68–124) мин – 54 / макс – 254
γ-глутамилтранспептидаза (МЕ/л), медиана (МКР)	88 (69–202) мин – 24 / макс – 745
Креатинин сыворотки (мкмоль/л), медиана (МКР)	93 (78–143) мин – 56 / макс – 712
СКФ CKD-EPI (мл/мин/1,73 м^2), медиана (МКР)	71 (41–99) мин – 8 / макс – 124
СКФ CKD-EPI менее 60 (мл/мин/1,73 м^2), абс. знач. (%)	31 (40,7)
Мочевина сыворотки (ммоль/л), медиана (МКР)	6,5 (5–9,8) мин – 3,3 / макс – 38,6
Гломерулярное повреждение почек (наличие клинически нефротического (в том числе не полного (без отёков или с минимальными отёками)) и/или нефритического синдрома), абс. знач. (%)	31 (41)

МКР – межквартильный размах, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, ВГС – вирус гепатита С, ХГС – хронический гепатит С, РНК – рибонуклеиновая кислота, АЛАТ – аланинаминотрансфераза, СКФ CKD-EPI – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле CKD-EPI (2009).

Таблица 2 | **Table 2**

Распределение пациентов по уровням криокрита (n=76)

Cryocrit levels in MC positive patients (n=76)

Криокрит (%)	Все пациенты, абс. знач (%) n=30/76	ВИЧ-инфекция, абс. знач (%) n=1/20	ВИЧ/ВГС ко-инфекция, абс. знач (%) n=29/56
1-4	14 (46,7%)	1 (100%)	13 (44,8%)
5-10	4 (13,3%)	0	4 (13,8%)
Более 10	12 (40%)	0	12 (41,4%)

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, ВГС – вирус гепатита С, MC – mixed cryoglobulinemia

У пациентов с криоглобулинемией достоверно чаще, чем у пациентов без криоглобулинемии находили ревматоидный фактор как при 37 °С (56,7% – 17/30 человек) против 28,3% – 13/46, χ^2=6,12, p=0,013, так и при 4 °С (56,7% – 17/30 человек против 26,1% – 12/46, χ^2=7,1, p=0,007). Криокрит был положительно связан с количеством РФ (при 37 °С: r Спирмена=0,274, p=0,016; при 4°С: r Спирмена=0,287, p=0,012). В большинстве случаев у пациентов количество ревматоидного фактора значимо снижалось при охлаждении сывороток с 37 °С до 4 °С (p критерия Уилкоксона для зависимых выборок 0,006).

Типирование криоглобулинемии было выполнено в 24 случаях. В двух случаях (у пациентов с высокими цифрами криокрита) выявлен II тип криоглобулинемии, в остальных – III тип.

Факторы риска развития криоглобулинемии

При логистическом регрессионном моделировании с обратным условным включением параметров в группе пациентов, включенных в исследование (n=76), с развитием криоглобулинемии значимо и независимо было связано только ко-инфицирование вирусом гепатита С (Exp(B)=0,046, 95% ДИ 0,006-0,379, p=0,004), при коррекции модели по полу, возрасту, сроку от момента выявления ВИЧ, наличию/отсутствию цирроза, уровню АЛАТ, уровню билирубина, приему АРВТ, количеству CD4+Т-лимфоцитов в мкл. Данная регрессионная модель включает также константу 0,904 (p=0,070) и показатель абсолютного содержания CD4+Т-лимфоцитов (Exp(B)=0,998, 95% ДИ 0,997-1, p=0,058). Модель объяснила 33,7% (Nagelkerke R^2) дисперсии в развитии криоглобулинемии и корректно классифицировала 68,5% случаев.

Взаимосвязь криоглобулинемии и патологии почек

У пациентов с наличием криоглобулинов значимо чаще чем у пациентов без криоглобулинемии встречалось оцениваемое по клиническим данным гломерулярное повреждение – 70% (21/30) против 22% (10/46), χ^2=17,551, p<0,001. Пациентам с криоглобулинемией нефробиопсия не выполнялась. Пациентам без криоглобулинемии в 3 из 10 случаев на базе нефрологических стационаров города была выполнена нефробиопсия, которая показала в 2 случаях наличие IgA нефропатии и в одном – мембранозной нефропатии.

Факторы риска развития клинических проявлений гломерулопатии

При логистическом регрессионном моделировании с обратным условным включением параметров в группе пациентов, включенных в исследование (n=76), с развитием клинических проявлений гломерулопатии значимо и независимо были связаны наличие и степень повышения криоглобулинов (нет, 1-4, 5-10, более 10%) (Exp(B)=0,133, 95% ДИ 0,045-0,398, p<0,001), наличие сформированной цирротической трансформации печени (Exp (B)=8,482, 95% ДИ 1,002-71,789, p=0,050), наличие наркотизации когда-либо (Exp(B)=9,007, 95% ДИ 1,340-60,550, p=0,024), наличие кожных проявлений васкулита (Exp(B)=0,042, 95% ДИ 0,002-0,783, p=0,034), обратно связано количество CD4+Т-лимфоцитов в мкл сыворотки (Exp(B)=0,996, 95% ДИ 0,992-0,999, p=0,019), при коррекции модели по возрасту, полу, сроку от момента выявления ВИЧ, наличию ХГС, уровню АЛАТ, уровню билирубина, приему АРТ, длительности приёма АРТ, количеству копий ВИЧ в мл сыворотки. Константа уравнения регрессии 4,499 (p=0,015). Модель объяснила 62,6% (Nagelkerke R^2) дисперсии в развитии клинических проявлений гломерулопатии и корректно классифицировала 82,5% случаев.

Проспективное наблюдение

За период наблюдения (от 1 до 25 месяцев) умерло 11 человек (14%). Все умершие пациенты были длительно инфицированы ВИЧ, ко-инфицированы ХГС, имели длительный стаж приёма ПАВ, не принимали АРТ в течение нескольких лет после выявления ВИЧ, имели стадию ВИЧ-инфекции 4А и более. В группе пациентов с криоглобулинемией умерло 6 человек (20%), без криоглобулинемии – 5 человек (10,9%), различие было недостоверно (χ^2=1,223, p=0,269). Среди погибших пациентов с криоглобулинемией пятеро имели нефротический или нефритический синдромы. Четверо из них (67%) умерли от сердечно-сосудистых причин, в одном случае – сведения о причине смерти в Центре отсутствуют. Лишь один человек из пяти не имел нефротического и/или нефритического синдрома (умер от полиорганной недостаточности на фоне декомпенсации цирроза). Среди пациентов без криоглобулинемии, наоборот, лишь у одного из пяти были признаки гломерулярной патологии в виде рецидивирующего нефротического синдрома (умер от прогрессирующей почечной недостаточности). В общей группе (76 человек) чаще погибали больные с клиническими признаками гломерулярного повреждения почек, чем без таковых: 26% (8/31) против 7% (3/45), χ^2=5,432, p=0,020.

Два пациента переведены на заместительную почечную терапию методом хронического гемодиализа. Клинически у одного пациента имел место нефротический синдром, у другого нефритический, нефробиопсия не выполнялась (т.к. к моменту начала диспансерного наблюдения в Центре СКФ была на уровне ХБП С5 без положительной динамики на фоне начала АРТ), криоглобулины у обоих больных не выявлены.

Обсуждение

Полученные нами данные свидетельствуют о высокой встречаемости криоглобулинемии среди ВИЧ/ВГС ко-инфицированных (51,8%) и низкой (5%) среди моно ВИЧ-инфицированных жителей г. Санкт-Петербург. Наши результаты согласуются с данными исследований зарубежных авторов, которые наблюдали криоглобулинемию у 6-17% [5, 7, 8, 10] инфицированных ВИЧ без ВГС и у 14,2-59% ко-инфицированных [5, 8, 10]. Однако следует отметить, что в нашем исследовании все пациенты имели ХБП, а в вышеуказанных зарубежных исследованиях больные ХБП имелись, но чётко не выделены. Соответственно встречаемость криоглобулинемии у больных ВИЧ-инфекцией с ХБП или у больных ВИЧ-инфекцией без ХБП в доступной литературе не показана.

Предиктором наличия криоглобулинемии у наших пациентов было только ко-инфицирование больных ВГС. Литературные данные по вопросу выявления предикторов наличия криоглобулинемии противоречивы, поскольку многие авторы не проводят регрессионный анализ (ограничиваясь корреляционным анализом, сопоставлением групп критерием χ^2), включают в анализ клинико-лабораторные показатели в различном сочетании, в состав исследуемой группы включают больных исходно разнородных по клиническим проявлениям (а также по количеству ВИЧ/ВГС инфицированных, получению терапии от ВИЧ и ХГС до включения в исследование). Наличие связи криоглобулинемии у ВИЧ-инфицированных с ко-инфицированием ВГС отмечено всеми авторами [5, 10]. В некоторых исследованиях были также отмечены корреляции

или более высокая частота встречаемости и/или выраженность следующих признаков среди больных криоглобулинемией: более высокие значения АЛАТ [10], более высокую виремию ВИЧ [10, 32], более высокие значения АСАТ [6, 33], наличие репликативной активности ВГС [6], более низкий уровень CD4+Т-лимфоцитов [33], отсутствие антиретровирусной терапии в группе моно ВИЧ-инфицированных [10]. N. Kosmas et al. показали, что у моно ВИЧ-инфицированных пациентов криоглобулинемия может купироваться после назначения высокоактивной антиретровирусной терапии [7].

В настоящем исследовании все пациенты имели какие-либо признаки повреждения почек. В группе больных с криоглобулинемией клинико-лабораторные признаки гломерулопатий имели место у 70% (против 22% у пациентов без криоглобулинемии, $p<0,001$). Исследований с подобным дизайном нам в литературе найти не удалось. С развитием клинических проявлений гломерулопатии у наших больных значимо и независимо были связаны наличие и степень повышения криоглобулинов, наличие сформированной цирротической трансформации печени, наличие кожных проявлений васкулита, наличие наркотизации в прошлом или настоящем, обратно связано количество CD4+Т-лимфоцитов в мкл сыворотки. Полученные нами данные с учётом ранее проведённых исследований объяснимы – каждый из изученных параметров вносит свой вклад в патогенез повреждения почек. Так, криоглобулинемические комплексы способны связываться с C1q рецепторами на эндотелиоцитах сосудов за счёт содержащегося в них cor протеина ВГС [34] или связанного с ревматоидным фактором класса IgM C1q комплексом, как было показано проф. D. Sansonno et al. [35, p.575, fig1]. Заякоревание криоглобулинемических комплексов в сосудах клубочков влечёт за собой активацию системы комплемента и в конечном итоге приводит к повреждению гломерул. Повышение криокрита логически ускоряет и усиливает процессы повреждения ткани почек. Элиминация криоглобулинов зависит от функции ретикулоэндотелиальной системы печени, за счёт которой происходит удаление из организма циркулирующих иммунных комплексов, в том числе криоглобулинсодержащих [4]. В случае формирования цирротической трансформации ретикулоэндотелиальная система печени в значительной степени повреждается, что является одним из факторов роста криокрита. С ростом криокрита усиливается осаждение криоглобулинов в микроциркуляторном русле, кожные проявления васкулита косвенно свидетельствуют о системности васкулита. Наркотизация является независимым фактором, приводящим к повреждению почек той или иной выраженности. В нашем исследовании мы не можем детально конкретизировать вклад наркотизации в развитие клинических проявлений гломерулопатий, поскольку в большинстве случаев не было детального динамического наблюдения до периода забора крови на криоглобулины, не выполнялась нефробиопсия. Низкое количество CD4+Т-лимфоцитов – это проявление длительности течения ВИЧ-инфекции в отсутствии антиретровирусной терапии (или поздно начатой/иммунологически неэффективной), что косвенно свидетельствует и о длительном стимулирующем воздействии на В-лимфоциты ВИЧ (и ВГС в случаях ко-инфицирования).

Обращает на себя высокая смертность включенных в исследование ВИЧ-инфицированных пациентов в течение двух лет наблюдения – 14% в общей группе и 26% среди пациентов с гломерулярным повреждением почек. Работ, оценивающих смертность среди пациентов с криоглобулинемией, ВИЧ и повреждением почек, нам не встретилось. Однако T.Kordossis et al. в проспективном 34 месячном исследовании показали, что криоглобулинемия является независимым предиктором риска смерти (relative risk 4.97; 95% ДИ 1.26-19.63) ВИЧ-1 инфицированных пациентов [32]. Популяционные исследования показывают зависимость смертности ВИЧ-инфицированных от наличия у них хронической болезни почек. Так, в проспективном мультицентровом исследовании M. Hentzien et al. в 2016 г. было показано увеличение 5-летней смертности в 2,25 раз (95% ДИ 1,58-2,21) у ВИЧ-инфицированных с ХБП старше 60 лет в сравнении с лицами без ХБП [36].

Заключение

Полученные нами данные указывают на:

- высокую, ассоциированную с ко-инфицированием ХГС, встречаемость криоглобулинемии среди популяции ВИЧ-инфицированных с признаками патологии почек;
- корреляцию развившейся криоглобулинемии с признаками гломерулярного повреждения почек, для появления которых наличие и степень повышения криоглобулинов (наряду с наличием сформированной цирротической трансформации печени, кожных проявлений васкулита, наркотизации когда-либо и низкими цифрами CD4+Т-лимфоцитов в мкл сыворотки) является фактором риска;
- высокую смертность среди пациентов с гломерулярным повреждением почек в течение двух лет наблюдения (26%)

Таким образом, представляется необходимым проведение скрининга на наличие циркулирующих криоглобулинов в популяции больных ВИЧ-инфекцией и ВИЧ/ВГС ко-инфекцией с признаками патологии почек, особенно предположительно гломерулярного характера, активная лечебно-профилактической поддержка данной группы пациентов с участием инфекционистов, нефрологов, психиатров-наркологов.

Авторы не имеют конфликта интересов

The authors declare no conflict of interests

Список литературы

1. *Wintrobe M., Buell M.* Hyperproteinemia associated with multiple myeloma. With report of a case in with anextraordinary hyperproteinemia was associated with thrombosis of the retinal veins and symptoms suggesting Raynaud's disease. Bulletin of the John Hopkins Hospital. 1933. 52: 156-165.

2. *Lerner V., Watson G.* Studies of cryoglobulins. I. Unusual purpura associated with the presence of high concentration of cryoglobulin (cold precipitable serum globulin). Am. J. Med. Sci. 1947. 314: 410-415.

3. *Brouet J.C, Clauvel J.P., Danon F. et al.* Biological and clinical significance of crioglobulins: a report of 86 cases. Am. J. Med. 1974. 57: 775-788.

4. *Константинова Н. А.* Криоглобулины и патология. М.: Медицина, 1999. 176 с.

Konstantinova N.A. Cryoglobulins and pathology. Moscow: Medicina. 1999. 176 s.

5. *Bonnet F., Pineau J.J., Taupin J.L. et al.* Prevalence of cryoglobulinemia and serological markers of autoimmunity in human immunodeficiency virus infected individuals: a cross-sectional study of 97 patients. J Rheumatol. 2003. 30(9): 2005-2010.

6. *Fabris P., Tositti G., Giordani M.T. et al.* Prevalence and clinical significance of circulating cryoglobulins in HIV-positive patients with and without co-infection with hepatitis C virus. J Med Virol. 2003. 69(3): 339-343.

7. *Kosmas N., Kontos A., Panayiotakopoulos G. et al.* Decreased prevalence of mixed cryoglobulinemia in the HAART era among HIV-positive, HCV-negative patients. J Med Virol. 2006. 78(10): 1257-1261.

8. *Scotto G., Cibelli D.C., Saracino A. et al.* Cryoglobulinemia in subjects with HCV infection alone, HIV infection and HCV/HIV coinfection. J Infect. 2006. 52(4): 294-299.

9. *Genet P., Courdavault L., Wifaq B., Gerbe J.* Symptomatic Mixed Cryoglobulinemia during HIV Primary Infection: A Case Report. Case Rep Infect Dis. 2011; 2011:525841. doi: 10.1155/2011/525841.

10. *Rogalska-Płońska M., Lapinski T.W., Grzeszczuk A. et al.* Influence of HCV and HIV on development of cryoglobulinemia. Viral Immunol. 2015. 28(3): 145-152.

11. *D'Amico E., Pace-Palitti V., Di Lembo E., Palazzi C.* Successful treatment of hepatitis B virus infection and related cryoglobulinaemic purpura with nucleoside/nucleotide analogues. Clin. Exp. Rheumatol. 2013. 31(1): 155.

12. *Дунаева Н.В., Никитина О.Е., Стуков Б.В. и др.* Криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с хроническим гепатитом В: клинические наблюдения и обзор литературы. Инфекция и иммунитет. 2014. 4(3): 284-292.

Dunaeva N.V., Nikitina O.E., Stukov B.V. et al. Cryoglobulinemic vasculitis associated with HBV infection: clinical observations and literature review. Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet. 2014. 4(3): 284-292.

13. *Bazerbachi F., Leise M.D., Watt K.D. et al.* Systematic review of mixed cryoglobulinemia associated with hepatitis E virus infection: association or causation? Gastroenterol Rep (Oxf). 2017. 5(3):178-184.

14. *Rizos E., Dimos G., Liberopoulos E.N. et al.* Cryoglobulinemic purpura in visceral leishmaniasis. Rheumatol. Int. 2005. 25(6): 469-471.

15. *Caster D.J., Summersgill J.T., Paueksakon P. et al.* Mixed cryoglobulinemia and secondary membranoproliferative glomerulonephritis associated with ehrlichiosis. CEN Case Rep. 2014. 3(2): 178-182.

16. *Pascual M., Perrin L., Giostra E., Schifferli J.* Hepatitis C virus in patients with cryoglobulinaemia type II. J. Infect. Dis. 1990. 162 (2): 569-570.

17. *De Bandt M., Ribard P., Meyer O. et al.* Type II IgM monoclonal cryoglobulinemia and hepatitis C virus infection. Clin. Exp. Rheumatol. 1991. 9(6): 659-660.

18. *Choo Q.L., Kuo G., Weiner A.J. et al.* Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science. 1989. 244 (4902): 359-362.

19. *Johnson R.J., Gretch D.R., Yamabe H. et al.* Membranoproliferative glomerulonephritis associated witn hepatitis C virus infection. N. Engl. J. Med. 1993. 328 (7): 465-470.

20. *Hiramatsu R., Hoshino J., Suwabe N. et al.* Membranoproliferative glomerulonephritis and circulating cryoglobulins. Clin Exp Nephrol. 2014. 18(1): 88-94.

21. *Fabrizi F., Dixit V., Martin P., Messa P.* The evidence-based epidemiology of HCV-associated kidney disease. Int J Artif Organs. 2012. 35(9): 621-628.

22. *Morales J.M., Kamar N., Rostaing L.* Hepatitis C and renal disease: epidemiology, diagnosis, pathogenesis and therapy. Contrib Nephrol. 2012. 176: 10-23.

23. Kidney Diesase: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. Kidney Int. 2008. 73(Suppl 109): S69-S77.

24. *D'Amico G.* Renal involvement in hepatitis C infection: cryoglobulinemic glomerulonephritis. Kidney Int. 1998. 54(2): 650-671.

25. *Soma J., Saito T., Sato H. et al.* Intraglomerular immune cell infiltration and complement 3 deposits in membranoproliferative glomerulonephritis type I: a serial-biopsy study of 25 cases. Am J Kidney Dis. 1994. 23 (3): 365-373.

26. *D'Amico G., Ferrario F.* Mesangiocapillary glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol. 1992. 2(Suppl 10): S159-166.

27. *Szymanski I.O., Pullman J.M., Underwood J.M.* Electron microscopic and immunochemical studies in a patient with hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinemia type II. Am J Clin Pathol. 1994. 102(3): 278-283.

28. *Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H. et al.* CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2009. 150(9): 604-612.

29. *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 A.V., Shilov E.M., Dobronravov V.A. et al. National guidelines. Chronic kidney disease: basic principles of

screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. Nephrology (Saint-Petersburg). 2012. 16(1): 89-115. (Transl. from Russian).

30. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Hepatitis C Work Group. KDIGO 2018 Clinical Practice Guideline for the Prevention, Diagnosis, Evaluation,and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl (2011). 2018. 8(3): 91-165.

31. *Неустроева Ю.А., Тихомирова Т.А., Дунаева Н.В. и др.* Оптимизация полуколичественного метода выявления криоглобулинов в условиях клинико-диагностической лаборатории. Клин.лаб.диагностика. 2007. 1: 37-41.

Neustroyeva Yu.A., Tikhomirova T.A., Dunaeva N.V. Optimization of semiquantative method for detection of cryoglobulins under the conditions of a clinical diagnostic laboratory. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika. 2007. 1: 37-41. (Transl. from Russian).

32. *Kordossis T., Sipsas N.V., Kontos A. et al.* Mixed cryoglobulinemia is associated with increased risk for death, or neoplasia in HIV-1 infection. Eur J Clin Invest. 2001. 31(12): 1078-1082.

33. *Dezzutti C.S., Astemborski J., Thomas D.L. et al.* Prevalence of cryoglobulinemia in hepatitis C virus (HCV) positive patients with and without human immunodeficiency virus (HIV) coinfection. J Clin Virol. 2004. 31(3): 210-214.

34. *Sansonno D., Tucci F.A., Ghebrehiwet B. et al.* Role of the receptor for the globular domain of C1q protein in the pathogenesis of hepatitis C virus-related cryoglobulin vascular damage. J Immunol. 2009. 183(9): 6013-6020.

35. *Sansonno D., Carbone A., De Re V., Dammacco F.* Hepatitis C virus infection, cryoglobulinaemia, and beyond. Rheumatology (Oxford). 2007. 46(4): 572-578.

36. *Hentzien M., Dramé M., Allavena C. et al.* Dat'AIDS Study Group. Impact of Age-related Comorbidities on Five-year Overall Mortality among Elderly HIV-Infected Patients in the Late HAART Era--Role of Chronic Renal Disease. J Nutr Health Aging. 2016. 20(4): 408-414.

Дата получения статьи: 27.01.2019
Дата принятия к печати: 01.03.2019
Submitted: 27.01.2019
Accepted: 01.03.2019

DOI:

Частота острого почечного повреждения у новорожденных с пороками развития, находящихся на лечении в отделении хирургии новорожденных федерального перинатального центра

А.И. Макулова[1,2], Л.С. Золотарёва[4], А.А. Сафановская[3], Ю.Л. Подуровская[3], С.С. Паунова[2], А.А. Буров[3], Е.А. Кириллова[3], В.С. Павлова[3]

[1] Центр гравитационной хирургии крови и гемодиализа ГБУЗ г. Москвы "Детская городская клиническая больница святого Владимира ДЗМ, Россия 107014, г. Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, 1/3

[2] Кафедра педиатрии лечебного факультета ФГОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ России, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

[3] Отделение хирургии, реанимации и интенсивной терапии новорожденных Отдела неонатологии и педиатрии, ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, ул. академика Опарина, д. 4

[4] НИИ клинической хирургии ФГОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ России, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Acute renal injury in newborns with malformations treated in the department of neonatal surgery of the federal perinatal center

A.I. Makulova[1,2], L.S. Zolotareva[4], A.A. Safanovskaia[3], Yu.L. Podurovskaya[3], S.S. Paunova[2], A.A. Burov[3], E.A. Kirillova[3], V.S. Pavlova[3]

[1] Center of gravitational blood surgery and hemodialysis of Saint Vladimir Municipal Children's Clinical Hospital, Rubtsovsko-Dvortsovaya str 1/3, Moscow, Russia, 107014

[2] Chair of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovitianov str. 1, Moscow, Russia, 117997

[3] Department of neonatal surgery Division of Neonatology and Pediatrics Federal State Budget Institution "National medical research center for obstetrics, gynecology and perinatology" Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 4, Oparina str., Moscow, Russia, 117198

[4] Institute of clinical surgery, Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovitianov str. 1, Moscow, Russia, 117997

Ключевые слова: *острое почечное повреждение, ОПП, новорожденные, неонатальная хирургия*

Резюме

Цель работы: **определить частоту встречаемости ОПП среди выживших пациентов отделения хирургии и интенсивной терапии новорожденных, а также определить влияние асфиксии, наличия порока сердца, недостаточности кровообращения на частоту развития ОПП в исследуемых группах детей.**

Адрес для переписки: *Макулова Анастасия Ивановна*
e-mail: *mak-ulova@mail.ru*

Corresponding author: *A.I. Makulova*
e-mail: *mak-ulova@mail.ru*

Методы: **было проведено ретроспективное исследование 314 пациентов, находившихся на лечении в отделении хирургии новорожденных в период с 2006 по 2018 г. Пациенты были разделены на группы в соответствии с основным диагнозом: гастрошизис, врожденная диафрагмальная грыжа, кистозно-аденоматозная мальформация легочной ткани, атрезия пищевода, двенадцатиперстной кишки и тонкого кишечника, омфалоцеле, VACTERL ассоциация. Критерии исключения: менее 2 биохимических анализов крови на протяжении или 48 часов или 7 суток, летальный исход. Фиксировались пол ребенка, вес при рождении, гестационный возраст, степень асфиксии при рождении, наличие врожденного порока сердца, степень нарушения кровообращения; ОПП, степень ОПП, сутки жизни, когда ОПП было выявлено; сутки жизни, когда проводилось оперативное вмешательство. Для определения степени ОПП использовались критерии неонатальной классификации по KDIGO.**

Результаты: **ОПП было выявлено у 93 (29,6%) новорожденных: ОПП 1 – 66 новорожденных (21% от общего количества детей в исследовании), ОПП 2 – 23 (7,3%), ОПП 3 – 4 (1,3%). В большинстве случаев ОПП у больных с хирургической патологией выявляется на 2-3 сутки жизни. Нами было обнаружено, что низкая масса тела и преждевременные роды являются предикторами развития ОПП у детей с атрезией пищевода. Также было продемонстрировано, что низкая масса тела является предиктором развития ОПП у детей с омфалоцеле.**

Abstract

Objective: **to determine the incidence of AKI among survivors of the Department of surgery and intensive care of newborns and to determine the effect of asphyxia, the presence of heart disease, circulatory failure on the incidence of AKI in a group of children.**

Methods: **a retrospective study of 314 patients who were treated in the neonatal surgery department in the period from 2006 to 2018 was performed. Patients were divided into groups according to the main diagnosis: gastroschisis, diaphragmatic hernia, omphalocele, pulmonary adenomatosis, esophageal, duodenal, small intestine atresia, VACTERL association. Criteria of exclusion: less than 2 biochemical blood tests for 48 hours or 7 days, lethal outcome. The gender of the child, birth weight, gestational age, the degree of asphyxia at birth, the presence of congenital heart disease, the degree of circulatory disorders, the degree of AKI, the day of life when AKI was detected, the day of life when surgery was performed. KDIGO neonatal classification criteria were used to determine the degree of AKI.**

Results: **AKI was found in 93 (29.6%) newborns: AKI 1 in 66 newborns (21% of the total number of children in the study), AKI 2 in 23 (7.3%), AKI 3 in 4 (1.3%) cases. In most cases, AKI in patients with surgical pathology was detected on 2-3 day of life. We have found that low body weight and premature birth are AKI predictors in children with esophageal atresia. It has also been demonstrated that low body weight is a predictor of AKI in children with omphalocele.**

Key words: *acute kidney injury, AKI, neonate, neonatal surgery*

Вступление

Острое почечное повреждение (ОПП) – острое, в основном обратимое снижение уровня клубочковой фильтрации, часто встречающееся у новорожденных с тяжелой соматической и хирургической патологией. Частота встречаемости сильно варьирует в зависимости от группы исследуемых пациентов и методов учета и составляет от 1,54% [1] до 56% [2]

ОПП у новорожденных практически не бывает изолированным и, как правило, является следствием нарушения гемодинамики на различных уровнях (как центральной, так и внутрипочечной) [3] на фоне перенесенной гипоксии или развития септических осложнений. Также описаны нефротоксичное воздействие различных препаратов (например, аминогликозиды, диуретики, гликопептиды) [4, 5, 6] и неадекватной инфузионной терапии, приводящей к нарушению внутрипочечной гемодинамики [7, 8]. Более того, у одного ребенка может быть одновременно несколько факторов риска развития ОПП, что может значительно утяжелять степень ОПП, затрудняя лечение этих пациентов и увеличивая летальность.

У новорожденных ОПП чаще протекает без снижения диуреза (неолигурическое ОПП). Оно имеет мало специфических клинических симптомов, поэтому при отсутствии регулярного биохимического контроля часто остается не выявленным или диагностируется на поздних стадиях, что является проблемой даже в странах с развитой системой здравоохранения [9, 10]. Кроме этого, к сожалению, отечественные неонатологи мало информированы о нормальном уровне сывороточного креатинина у новорожденных [11]. Все это приводит к недостаточной настороженности и поздней выявляемости ОПП в этой возрастной группе, что не позволяет своевременно оптимизировать лечебную тактику и предотвратить нарастание тяжести ОПП. Анало-

Таблица 1 | **Table 1**

Современные классификации ОПП, используемые у новорожденных

The modern classification of AKI used in neonatology

Стадия	pRIFLE *		nRIFLE		неонатальная AKIN **	неонатальная KDIGO	
	СКФ	диурез	СКФ	диурез	креатинин	креатинин	диурез
1 / риск	Снижение СКФ ≥25%	<0,5 мл/кг/ч × 8 ч	?	<1,5 мл/кг/ч × 24 ч	Повышение sCr ≥0,3 мг/дл или 150-200% от предыдущего значения	Повышение sCr ≥0,3 мг/дл в течение 48 ч или повышение sCr ≥1.5-1.9 × самое низкое предыдущее значение sCr в течение 7 дней	<0,5 мл/кг/ч в течение 6-12 ч
2 / повреждение	Снижение СКФ ≥50%	<0,5 мл/кг/ч × 16 ч	?	<1,0 мл/кг/ч × 24 ч	Повышение sCr 200-300% от предыдущего значения	Повышение sCr ≥2,0-2,9 мг/дл × самое низкое предыдущее значение sCr	<0,5 мл/кг/ч за ≥12 ч
3 / недостаточность	Снижение СКФ ≥75% или СКФ ≥35 мл/мин/1,73 м^2	<0,5 мл/кг/ч × 24 ч или анурия × 12 ч	?	<0,7 мл/кг/ч × 24 ч или анурия × 12 ч	Повышение sCr >300% от предыдущего значения параметра или ≥2,5 мг/дл или диализ	Повышение sCr ≥3 мг/дл × самое низкое предыдущее значение sCr или sCr ≥2.5 мг/дл (221 мкмоль/л) или диализ	<0,3 мл/кг/ч за ≥24 часа или анурия в течение ≥12 ч

СКФ – скорость клубочковой фильтрации, Scr – сывороточный креатинин

* RIFLE – классификации подразумевают оценку динамики СКФ за 7 суток

** AKIN – классификация подразумевают оценку динамики креатинина за 48 часов

гичные данные приводятся и в исследованиях иностранных коллег [10, 12].

В настоящее время выделяют несколько стадий ОПП, каждая из которых требует своих терапевтических подходов. Для удобства клиницистов, все современные классификации построены на динамике изменения уровня креатина, СКФ и диуреза. При этом необходимо помнить, что появление азотемии происходит при утрате 25-50% почечной функции. У новорожденных применяются классификации pRIFLE, nRIFLE, неонатальные AKIN и KDIGO (Табл. 1) [13-17].

Современные классификации позволяют стандартизировать пациентов разных групп и сравнивать их между собой. При этом в литературе до сих пор мало освещен вопрос распространенности ОПП среди новорожденных с хирургической патологией [18, 19, 20], хотя накоплено уже достаточно много данных о частоте ОПП в различных группах пациентов: детей с асфиксией [21, 22], недоношенных [23, 24, 25], новорожденных с сепсисом [26].

Общеизвестным является тот факт, что асфиксия при рождении, врожденный порок сердца и недостаточность кровообращения (НК) представляют собой факторы риска развития ОПП у новорожденных, хотя у детей раннего возраста с тяжелой хирургической патологией на развитие ОПП могут оказывать влияние другие факторы.

Цель работы

Определить частоту встречаемости ОПП среди выживших пациентов отделения хирургии и интенсивной терапии новорожденных национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, а также определить влияние асфиксии, наличия порока сердца, недостаточности кровообращения на частоту развития ОПП в исследуемых группах детей.

Материалы и методы

Было ретроспективно проанализировано 314 историй болезней выживших новорожденных, находившихся на лечении в отделении с 2006 по 2018 г. Из них мальчиков было 185 (58,9%), девочек 129 (41,1%). Срок гестации при рождении составил 38 недель (от 34 до 40 недель, указаны медиана, 5 и 95 процентили), недоношенных было 101 ребенок, доношенных – 203 ребенка. Средний вес при рождении составил 2961,2±692 г.

Пациенты группировались по основному диагнозу: гастрошизис, врожденная диафрагмальная грыжа, омфалоцеле, кистозно-аденоматозная мальформация легочной ткани, атрезии пищевода, двенадцатиперстной кишки и тонкого кишечника. Также отдельно была сформирована группа VACTERL ассоциации. В каждую группу планиро-

валось набрать 50 пациентов с данной патологией, после чего набор пациентов прекращался. Из исследования исключались пациенты, имеющие менее 2-х биохимических анализов крови на протяжении или 48 часов или 7 суток, новорожденные с летальным исходом. Пациенты с врожденной аномалией развития мочевых путей (ВАРМС) был исключены из исследования в связи с трудностью проведения дифференциальной диагностики ОПП, хронической болезни почек (ХБП) и ОПП на фоне ХБП. Выбор пациентов был определен наиболее частыми нозологиями в практике отделения хирургии новорожденных.

Все дети получали стандартную терапию, принятую в отделении и были оперированы в различные сроки, в зависимости от патологии: новорожденные с гастрошизисом, атрезией тонкой кишки, омфалоцеле были экстренно оперированы после стабилизации состояния в первые 24 часа жизни, дети с атрезией пищевода, двенадцатиперстной кишки на 1-6 сутки жизни, с врожденной диафрагмальной грыжей на 3-6 сутки, новорожденные с кистозно-аденоматозной мальформацией легочной ткани – на 5-23 сутки жизни. Часть пациентов получали двухэтапное хирургическое лечение: 9 детей с гасторошизисом, потребовавшие первым этапом создания временной брюшной полости в связи с явлениями висцеро-абдоминальной диспропорции, были повторно оперированы на 4-6 сутки жизни (выполнена пластика передней брюшной стенки); 8 детей с атрезией пищевода потребовали повторного оперативного лечения на 8-18 сутки жизни (выполнена 2-х этапная операция по Foker).

Фиксировались пол ребенка, вес при рождении, гестационный возраст, степень асфиксии при рождении, порок сердца, степень нарушения кровообращения, ОПП, степень ОПП, сутки жизни, когда ОПП было выявлено, сутки жизни, когда проводилось оперативное вмешательство. Для определения степени ОПП использовались критерии неонатальной классификации по KDIGO.

Статистическая обработка проводилась с помощью Microsoft Office Excel и пакета программ IBM SPSS Statistics 21.0.

Сравнение нескольких групп по качественным признакам производилось с использованием анализа таблиц сопряженности и критерия хи-квадрат. Сравнение 2 групп по качественным признакам также производилось с использованием анализа таблиц сопряженности, однако для таблиц вида 2×2 критерий хи-квадрат вычислялся с поправкой на непрерывность (поправкой Йейтса). Если доля клеток в таблице с количеством наблюдений от 1 до 5 превышала 20%, использовался 2-сторонний точный критерий Фишера.

Проверка данных на нормальность распределения осуществлялась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Для сравнения 2 групп по параметрам с нормальным распределением использовался критерий Стьюдента. Сравнение 2 групп по параметрам с распределением, отличным от нормального производилось с использованием критерия Манна-Уитни.

Во всех случаях критический уровень значимости был принят равным 0,05.

По результатам проверки на нормальность было получено, что распределение массы тела является нормальным со средним 2961,2 г и стандартным отклонением 692 г. Распределения сроков гестации и сроков проведения оперативного вмешательства отличаются от нормального.

Результаты

ОПП было выявлено у 93 (29,6%) новорожденных, что сопоставимо с современными данными других исследователей [27, 28]. Распределение по основному заболеванию и частоте ОПП представлено в Таблице 2. Как видно из таблицы, ОПП часто встречается у хирургических пациентов неонатальной реанимации: от 18% в группе пациентов с диафрагмальной грыжей до 55,6% у пациентов с VACTERL ассоциацией. Не было выявлено статистически достоверных различий по частоте возникновения ОПП при различных патологических состояниях, что возможно связано с относительно небольшой выборкой пациентов (критерий хи-квадрат Пирсона χ^2=13,832, p=0,054).

Что касается степени тяжести ОПП, то частота различных стадий ОПП составила: ОПП 1 – 66 новорожденных (21% от общего количества детей в исследовании), ОПП 2 – 23 (7,3%), ОПП 3 – 4 (1,3%) (Табл. 3).

У детей с атрезией пищевода были обнаружены статистически значимые различия по массе (Т-критерий равенства средних, Т=2,087, p=0,046) и по срокам гестации в подгруппах с ОПП и без ОПП (критерий Манна-Уитни, U=43,5, p=0,014), что свидетельствует о том, что низкая масса тела и преждевременные роды являются предикторами развития ОПП у детей с атрезией пищевода. Средняя масса тела у детей с атрезией пищевода без ОПП составила 2868,0±632,7 г, у детей с атрезией пищевода и ОПП 2391,9±471,4 г. Сроки гестации у детей с атрезией пищевода без ОПП составили 38 (38;38) недель, для детей с атрезией пищевода и ОПП 35,5 (34; 38,250) недель.

У детей с омфалоцеле были обнаружены статистически значимые разилия по массе (Т-критерий равенства средних, Т=3,501, p=0,001), что свидетельствует о том, что низкая масса тела является предиктором развития ОПП у детей с омфалоцеле. Средняя масса тела у детей с омфалоцеле без ОПП составила 3689,3±509,1 г, у детей с омфалоцеле и ОПП 2993,6±661,3 г.

Остальные группы детей с ОПП и без ОПП достоверно не отличались между собой по полу (кри-

Таблица 2 | **Table 2**

Распределение пациентов по основному заболеванию и частоте ОПП

The distribution of patients according to primary disease and the frequency of AKI

Диагноз	Количество детей	Частота ОПП
гастрошизис	50 (100%)	10 (20%)
атрезия пищевода	29 (100%)	10 (34,5%)
Атрезия 12-перстной кишки	50 (100%)	22 (44%)
VACTERL ассоциация	9 (100%)	5 (55,6%)
атрезия тонкой кишки	41 (100%)	13 (31,7%)
диафрагмальная грыжа	50 (100%)	9 (18%)
омфалоцеле	38 (100%)	11 (28,9%)
аденоматоз легкого	47 (100%)	13 (27,7%)
Итого	314 (100%)	93 (29,6%)

терий χ^2 с поправкой на непрерывность =0,001, p=1), весу при рождении (Т-критерий равенства средних, Т=1,070, p=0,286) и сроку гестации (критерий Манна-Уитни, U=5635,5, p=0,176), хотя, по мнению многих авторов, недоношенность и малый вес при рождении являются факторами риска развития ОПП [29, 30] у новорожденных.

В остальных группах исследуемых нами пациентов мы также не наблюдали статистически значимой связи перенесенной гипоксии при рождении, наличия или отсутствия врожденного порока сердца (ВПС), нарушения кровообращения и частоты ОПП, что тоже противоречит данным, полученным при исследовании нехирургической популяции новорожденных [31, 1, 32].

Анализ частоты ОПП и перенесенной гипоксии или сочетанного порока сердца у детей с различной основной патологией выполнялся с использованием таблиц сопряженности.

В группе детей с гастрошизисом без ОПП частота перенесенной гипоксии составила 15% (6 детей), с ОПП – 20% (2 ребенка). Таким образом, дети с гастрошизисом с ОПП и без ОПП не различаются по частоте перенесенной гипоксии (критерий χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность равен 0,001, с уровнем значимости p=1).

В группе детей с гастрошизисом без ОПП частота пороков сердца составила 2,5% (1 ребенок), с ОПП – 20% (2 ребенка). Таким образом, дети с гастрошизисом с ОПП и без ОПП не различаются по частоте пороков сердца (точный критерий Фишера, точная значимость (2-стороняя) p=0,098).

В группе детей с VACTERL ассоциацией без ОПП частота перенесенной гипоксии составила 0% (0 детей), с ОПП – 40% (2 ребенка). Таким образом, дети с VACTERL ассоциацией с ОПП и без ОПП не различаются по частоте гипоксии (точный критерий Фишера, точная значимость (2-сторонняя) p=0,444).

В группе детей с VACTERL ассоциацией без ОПП частота пороков сердца составила 25% (1 ребенок), с ОПП – 80% (4 ребенка). Дети с VACTERL ассоциацией с ОПП и без ОПП не различаются по частоте пороков сердца (точный критерий Фишера, точная значимость (2-сторонняя) p=0,206).

В группе детей с атрезией двенадцатиперстной кишки без ОПП частота перенесенной гипоксии составила 21,4% (6 детей), с ОПП – 36,4% (8 детей). Дети с атрезией двенадцатиперстной кишки с ОПП и без ОПП не различаются по частоте гипоксии (критерий χ^2 с поправкой на непрерывность составил 0,723, асимптотическая значимость (2-сторонняя) p=0,395).

В группе детей с атрезией двенадцатиперстной кишки без ОПП частота пороков сердца составила 17,9% (5 детей), с ОПП – 31,8% (7 детей). Дети с атрезией двенадцатиперстной кишки с ОПП и без ОПП сопоставимы по частоте пороков сердца (критерий χ^2 с поправкой на непрерывность составил 0,662, асимптотическая значимость (2-сторонняя) p=0,416).

В группе детей с атрезией тонкой кишки без ОПП частота перенесенной гипоксии составила 50% (14 детей), с ОПП – 38,5% (5 детей). Дети с атрезией тонкой кишки с ОПП и без ОПП не различаются по частоте гипоксии (критерий χ^2 с поправкой на непрерывность составил 0,125, асимптотическая значимость (2-сторонняя) p=0,724).

В группе детей с атрезией тонкой кишки без ОПП частота пороков сердца составила 3,6% (1 ребенок), с ОПП – 15,4% (2 ребенка). Дети с атрезией тонкой кишки с ОПП и без ОПП сопоставимы по частоте пороков сердца (точный критерий Фишера, точная значимость (2-сторонняя) p=0,232).

Таблица 3 | **Table 3**

Распределение пациентов в зависимости от основного заболевания и степени ОПП

Distribution of patients according to the main disease and the degree of AKI

Степень ОПП	Гастрошизис	Атрезия пищевода	Атрезия 12 пк	VACTERL ассоциация	Атрезия тонкой кишки	Диафрагмальная грыжа	Омфалоцеле	Аденоматоз легкого	Всего
1	6 (12%)	7 (24,1%)	16 (32%)	5 (55,6%)	8 (19,5%)	7 (14%)	8 (21,1%)	9 (19,1%)	66 (21%)
2	3 (6%)	3 (10,3%)	5 (10%)		4 (9,8%)	2 (4%)	2 (5,3%)	4 (8,5%)	23 (7,3%)
3	1 (2%)		1 (2%)		1 (2,4%)		1 (2,6%)		4 (1,3%)
Итого	10 (20%)	10 (34,3%)	22 (44%)	5 (55,6%)	13 (31,7%)	9 (18%)	11 (28,9%)	13 (27,7%)	93 (29,6%)
Количество пациентов	50	29	50		41	50	38	47	314

В группе детей с диафрагмальной грыжей без ОПП частота перенесенной гипоксии составила 0% (0 детей), с ОПП – 11,1% (1 ребенок). Дети с диафрагмальной грыжей с ОПП и без ОПП не различаются по частоте гипоксии (точный критерий Фишера, точная значимость (2-сторонняя) p=0,18).

В группе детей с диафрагмальной грыжей без ОПП частота пороков сердца составила 92,7% (38 детей), с ОПП – 100% (9 детей). Дети с диафрагмальной грыжей с ОПП и без ОПП не различаются по частоте пороков сердца (точный критерий Фишера, точная значимость (2-сторонняя) p=1).

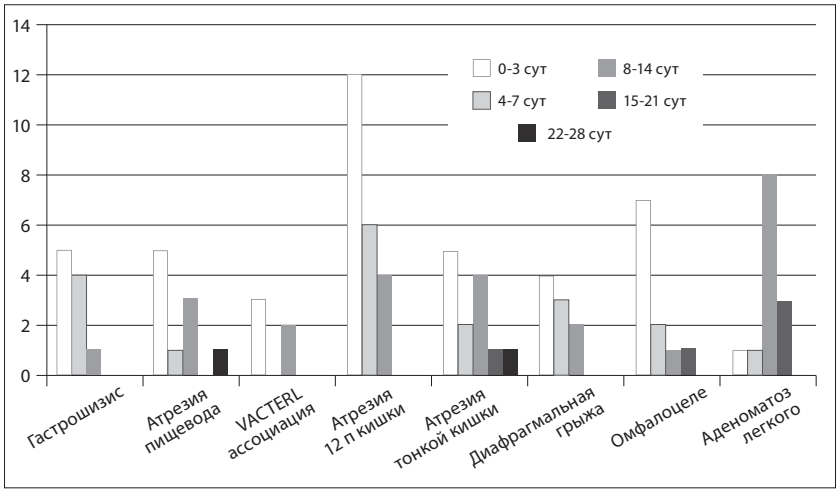


Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от патологии и сроков выявления ОПП

Fig. 1. The distribution of patients depending on pathology and the timing of detection of the AKI

В группе детей с аденоматозом без ОПП частота перенесенной гипоксии составила 8,8% (3 ребенка), с ОПП – 30,8% (4 ребенка). Дети с аденоматозом с ОПП и без ОПП не различаются по частоте гипоксии (критерий χ^2 Пирсона с поправкой на непрерывность составил 2,052, асимптотическая значимость, 2-сторонняя – p=0,152).

В группе детей с аденоматозом без ОПП частота пороков сердца составила 8,8% (3 ребенка), с ОПП – 0% (0 детей). Дети с аденоматозом с ОПП и без ОПП не различаются по частоте пороков сердца (точный критерий Фишера, точная значимость, 2-сторонняя – p=0,55).

Частота ОПП у исследованных детей не различалась в зависимости от наличия сопутствующего порока сердца, но тенденция была отмечена у детей с гастрошизисом (p=0,098). Хотя достоверных различий в показателях не было получено, данные результаты свидетельствуют о необходимости большей настороженности неонатологов относительно ОПП у детей с гастрошизисом и ВПС и проведении дополнительных исследований для оценки почечных функций у таких детей.

У 7,5% детей ОПП развилось после операции, и это были дети, у которых хирургическое вмешательство было выполнено поздно, на 3-13 сутки жизни. Мы не выявили прямой связи сроков операции и сроков развития ОПП (коэффициент корреляции Пирсона =0,45, p=0,001).

У большинства обследованных детей ОПП было выявлено в первые 3 дня жизни ребенка – 45,2%. Исключением явилась группа детей с аденоматозом легкого, где у 8 пациентов из 13 ОПП было выявлено на 2-й неделе жизни (Рис. 1), что может быть связано с более тяжелым течением периода адаптации у новорожденных с серьезной хирургической патологией

ОПП – часто встречаемое осложнение в группе неонатальных пациентов с хирургической патологией, что отмечают все исследователи, хотя подобных данных мало как и в отечественной, так и в зарубежной литературе. Асфиксия при рождении, ВПС, недостаточность кровообращения приводят к изменению почечной гемодинамики и являются фактором риска развития ОПП у новорожденных. Но у детей раннего возраста с хирургической патологией мы не смогли подтвердить эту гипотезу, что позволяет предположить, что у пациентов неонатальных реанимаций с хирургической патологией значимыми факторами риска развития ОПП являются другие факторы, отличающиеся от таковых у пациентов без хирургической патологии, что требует дальнейшего изучения. Новорожденным с хирургической патологией необходимо проводить более частый биохимический мониторинг функции почек для раннего выявления ОПП и своевременной коррекции терапии с учетом почечной функции, что может предотвратить прогрессирование ОПП.

Заключение

Частота развития ОПП у пациентов отделений хирургии новорожденных составляет (29,6%). В большинстве случаев ОПП у больных с хирургической патологией выявляется на 2-3 сутки жизни. Нами было обнаружено, что низкая масса тела и преждевременные роды являются предикторами развития ОПП у детей с атрезией пищевода. Также было продемонстрировано, что низкая масса тела является предиктором развития ОПП у детей с омфалоцеле. В остальных группах исследуемых нами пациентов мы не наблюдали статистически значимой связи перенесенной гипоксии при рождении, наличия или отсутствия врожденного порока сердца (ВПС), нарушения кровообращения и частоты ОПП. Лишь у детей с гастрошизисом наблюдалась тенденция к повышению частоты ОПП при наличии

сопутствующего порока сердца, и, хотя достоверных различий в показателях не было получено, данные результаты свидетельствуют о необходимости большей настороженности неонатологов относительно ОПП у детей с гастрошизисом и ВПС и проведении дополнительных исследований для оценки почечных функций у таких детей.

Авторы не имеют конфликта интересов

The authors declare no conflict of interests

Список литературы

1. *Momtaz HE, Sabzehei MK, Rasuli B, Torabian S*. The main etiologies of acute kidney injury in the newborns hospitalized in the neonatal intensive care unit. J ClinNeonatol. 2014 Apr;3(2):99-102.
2. *Lee CC, Chan OW, Lai MY, Hsu KH, Wu TW, Lim WH, Wang YC, Lien R*. Incidence and outcomes of acute kidney injury in extremely-low-birth-weight infants. PLoS One. 2017 Nov 6;12(11):e0187764.
3. *Chen H, Busse LW*. Novel Therapies for Acute Kidney Injury. Kidney Int Rep. 2017 Jun 28;2(5):785-799. doi: 10.1016/j.ekir.2017.06.020. eCollection 2017 Sep.
4. *Girardi A, Raschi E, Galletti S, Poluzzi E, Faldella G, Allegaert K, De Ponti F*. Drug-induced renal damage in preterm neonates: state of the art and methods for early detection.Drug-Saf. 2015 Jun;38(6):535-51.
5. *Krzyżaniak N, Pawłowska I, Bajorek B*. Review of drug utilization patterns in NICUs worldwide. J Clin Pharm Ther. 2016 Dec;41(6):612-620.
6. *Girardi A, Raschi E, Galletti S, Poluzzi E, Faldella G, Allegaert K, De Ponti F*. Drug-induced renal damage in preterm neonates: state of the art and methods for early detection.Drug-Saf. 2015 Jun;38(6):535-51.
7. *Prowle JR, Kirwan CJ, Bellomo R*. Fluid management for the prevention and attenuation of acute kidney injury.Nat. Rev. Nephrol. 2014 Jan;10(1):37-47.
8. *Ostermann M, Straaten HM, Forni LG*. Fluid overload and acute kidney injury: cause or consequence? Crit. Care. 2015 Dec 27;19:443.
9. *Bernardo EO, Cruz AT, Buffone GJ, Devaraj S, Loftis LL, Arikan AA*. Community-acquired Acute Kidney Injury Among Children Seen in the Pediatric Emergency Department. AcadEmergMed. 2018 июл, 25 (7): 758-768.
10. *Farias Filho FT, Malafaia MC, Martins ET*. Acute kidney injury diagnosis in Intensive Care Units: biomarkers or Information?J Bras Nefrol. 2017 Mar;39(1):95-96. doi: 10.5935/0101-2800.20170017.
11. *Макулова А.И., Паунова С.С., Кузнецова И.В., Подуровская Ю.Л., Волков С.Н., Титов В.А., Милешина С.С., Бабак О.А., Думова С.В., Милева О.И., Жогин С.И., Кунах Ж.Ю., Зильберт Е.В.,Траубе М А., Комкова И.В., Анохина О.В.* Взгляд врачей-неонатологов отделений реанимации новорожденных г Москвы на проблему острого почечного повреждения (по результатам опроса) Неонатология: новости, мнения, обучение. 2017. № 4. С. 72-78.

Makulova A.I., Paunova S.S., Kuznetsova I.V., Podurovsskaya Yu. L., Volkov S.N., Titov V.A., Mileshina S.S., Babak O.A., Dumova S.V., Mileva O.I., Zhogin S.I., Kunakh Zh.Yu., Zil'bert E.V., Traube M.A., Komkova I.V.Anokhina O.V. Opinion of neonatologists from neonatal intensive care units in Moscow on acute kidney injury problem (according to survey findings) Neonatology: News, Opinions, Training. 2017; (4): 72-78.

12. *Kent AL, Charlton JR, Guillet R, Gist KM, Hanna M, El Samra A, Fletcher J, Selewski DT, Mammen C*. Neonatal Acute Kidney Injury: A Survey of Neonatologists' and Nephrologists' Perceptions and Practice Management.Am J Perinatol. 2018 Jan;35(1):1-9.
13. *Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL*. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury.KidneyInt. 2007 May;71(10):1028-1035.
14. *Ricci Z, RoncoC*. NeonatalRIFLE.Nephrol. Dial. Transplant. 2013 Sep;28(9):2211-2214.
15. *Koralkar R, Ambalavanan N, Levitan EB, McGwin G, Goldstein S, Askenazi D* Acute kidney injury reduces survival in very low birth weight infants. Pediatr. Res. 2011 Apr;69(4):354-358.
16. *Ciccia E, Devarajan P*. Pediatric acute kidney injury: prevalence, impact and management challenges.Int. J.Nephrol. Renovasc. Dis. 2017 Mar 29;10:77-84.
17. *Nada A, Bonachea EM, Askenazi DJ*. Acute kidney injury in the fetus and neonate.Semin. Fetal Neonatal Med. 2017 Apr;22(2):90-97.
18. *Мельникова, Наталья Ивановна*. Острая почечная недостаточность и методы ее коррекции у новорожденных с хирургической патологией до и после операции: автореферат дис. кандидата медицинских наук: 14.00.35, 14.00.09 / Рос. мед. академия последип. образования.- Москва, 1997.- 21 с.:

Melnikova, Natalya Ivanovna. Acute renal failure and methods of its correction in newborns with surgical pathology before and after surgery: autoreferat dis. the candidate of medical Sciences: 14.00.35, 14.00.09 / Ros.med. akademiyaposledip. obrazovaniya.-Moskva, 1997.- 21.

19. *Bakhoum CY, Basalely A, Koppel RI, Sethna CB*. Acute kidney injury in preterm infants with necrotizing enterocolitis. JMatern Fetal Neonatal Med. 2018 Apr 9:1-6.
20. *Criss CN, Selewski DT, Sunkara B, Gish JS, Hsieh L, Mcleod JS, Robertson JO, Matusko N, Gadepalli SK*. Acute kidney injury in necrotizing enterocolitis predicts mortality. PediatrNephrol. 2018 Mar;33(3):503-510.
21. *Kaur S, Jain S, Saha A, Chawla D, Parmar VR, Basu S, Kaur J*. Evaluation of glomerular and tubular renal function in neonates with birth asphyxia.Ann Trop Paediatr. 2011; 31(2):129-34.
22. *Sarkar S, Askenazi DJ, Jordan BK, Bhagat I, Bapuraj JR, Dechert RE, Selewski DT*. Relationship between acute kidney injury and brain MRI findings in asphyxiated newborns after therapeutic hypothermia.Pediatr Res. 2014 Mar;75(3):431-5
23. *Koralkar R, Ambalavanan N, Levitan EB, McGwin G, Goldstein S, Askenazi D*. Acute kidney injury reduces survival in very low birth weight infants. Pediatr Res. 2011 Apr; 69(4):354-8.

24. *Harer MW, Askenazi DJ, Boohaker LJ, Carmody JB, Griffin RL, Guillet R, Selewski DT, Swanson JR, Charlton JR;* Neonatal Kidney Collaborative (NKC). Association Between Early Caffeine Citrate Administration and Risk of Acute Kidney Injury in Preterm Neonates: Results From the AWAKEN Study. JAMA Pediatr. 2018 Apr 2:e180322. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.0322. [Epub ahead of print]

25. *Nagaraj N, Berwal PK, Srinivas A, Berwal A.* A study of acute kidney injury in hospitalized preterm neonates in NICU. J Neonatal Perinatal Med. 2016;9(4):417-421.

26. *Mathur NB, Agarwal HS, Maria A.* Acute renal failure in neonatal sepsis. Indian J Pediatr. 2006 Jun;73(6):499-502.

27. *Данченко, Светлана Викторовна.* Прогнозирование поражения почек у новорожденных в критических состояниях: диссертация кандидата медицинских наук: 14.01.20.- Новосибирск, 2013.- 104 с.

Danchenko, Svetlana Viktorovna. Prediction of kidney injure in newborns in critical conditions:.-Novosibirsk, 2013.- 104 c.

28. *Jetton JG, Guillet R, Askenazi DJ, Dill L, Jacobs J, Kent AL, Selewski DT, Abitbol CL, Kaskel FJ, Mhanna MJ, Ambalavanan N, Charlton JR;* Neonatal Kidney Collaborative. Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury Epidemiology in Neonates: Design of a Retrospective Cohort Study. Front Pediatr. 2016 Jul 19;4:68.

29. *Bolat F, Comert S, Bolat G, Kucuk O, Can E, Bulbul A, Uslu HS, Nuhoglu A.* Acute kidney injury in a single neonatal intensive care unit in Turkey. World J Pediatr. 2013 Nov;9(4):323-9.

30. *Daga A, Dapaah-Siakwan F, Rajbhandari S, Arevalo C, Salvador A.* Diagnosis and Risk Factors of Acute Kidney Injury in Very Low Birth Weight Infants. Pediatr. Neonatol. 2017 Jun;58(3):258-263.

31. *Durkan AM, Alexander RT.* Acute kidney injury post neonatal asphyxia. J Pediatr. 2011 Feb;158(2 Suppl):e29-33. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.11.010.

32. *Askenazi DJ, Koralkar R, Hundley HE, Montesanti A, Patil N, Ambalavanan N.* Fluid overload and mortality are associated with acute kidney injury in sick near-term/term neonate. PediatrNephrol. 2013 Apr;28(4):661-6.

Дата получения статьи: 25.08.2018
Дата принятия к печати: 15.02.2019
Submitted: 25.08.2018
Accepted: 15.02.2019

DOI:

Распространенность белково-энергетической недостаточности у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом

А.А. Яковенко[1], А.Ш. Румянцев[2]

[1] Кафедра нефрологии и диализа ФПО ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава РФ, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, Россия

[2] Кафедра факультетской терапии медицинского факультета ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный университет", 199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7/9, Россия

The prevalence of protein-energy wasting in haemodialysis patients

A.A. Jakovenko[1], A.Sh. Rumyantsev[2]

[1] Department of nephrology and dialysis Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, str. Leo Tolstoy 6-8, St. Petersburg, Russian Federation, 197022

[2] Department of Faculty therapy St. Petersburg University, Universitetskaya emb. 7/9, St. Petersburg, Russian Federation, 199034

Ключевые слова: *распространенность, белково-энергетическая недостаточность, гемодиализ*

Резюме

Цель исследования: **оценить распространенность белково-энергетической недостаточности (БЭН) у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом (ГД).**

Пациенты и методы: **обследованы 645 пациентов, получающих лечение программным бикарбонатным ГД в течение 8,4±5,3 лет, среди них 345 женщин и 300 мужчин, средний возраст составил 56,8±12,8 лет. Оценку нутриционного статуса выполняли с помощью метода, рекомендованного Минздравом РФ (МЗРФ) (учетная форма № 003/У), а также метода, предложенного International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). Характер изменения аппетита определяли опросником Appetite and diet assessment tool (ADAT) и KDQOL-SF (version 1.3). Оценку адекватности рациона проводили с помощью заполненных пациентами в течение 3-х дней пищевых дневников.**

Результаты: **снижение аппетита регистрировалось не более, чем у 5% пациентов, при этом данные изменения носили стойкий, длительный характер. Неадекватное потребление основных нутриентов с учетом рекомендаций ERBP встречалось у 9,7% пациентов, при этом, чаще всего отмечалось недостаточное потребление белка. Распространённость БЭН по методу МЗРФ составила 75,3%, по методу ISRNM распространённость БЭН составила 51,2%. Статистически значимых различий между группами пациентов в зависимости от возраста и наличия БЭН по методу МЗРФ (χ^2=7,072, p=0,069) не получено. Схожие данные получены и для метода диагностики БЭН ISRNM. Получены статистически значимые различия между группами пациентов в зависимости от длительности ГД и наличия БЭН по методу МЗРФ (χ^2=22,580, p=0,0001). Распространенность БЭН по методу МЗРФ возрастает с увеличением длительности ГД (Rs=0,184, p=0,0001). Схожие данные были получены и для метода диагностики БЭН ISRNM.**

Заключение: **распространенность БЭН у пациентов, получающих лечение программным ГД, составила 51,2 до 75,3% в зависимости от метода диагностики БЭН.**

Адрес для переписки: *Александр Александрович Яковенко*
e-mail: *leptin-rulit@mail.ru*

Corresponding author: *Dr. Alexander A. Jakovenko*
e-mail: *leptin-rulit@mail.ru*

Abstract

The aim of the study: **to assess the prevalence of protein-energy wasting (PEW) in haemodialysis patients (HD).**

Patients and methods: **645 patients receiving treatment with program bicarbonate HD for 8.4±5.3 years, including 345 women and 300 men, the average age was 56.8±12.8 years were examined. Nutritional status was assessed using the method recommended by the Ministry of Health of the Russian Federation (MHRF) (accounting form № 003/U), and the method proposed by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). The nature of the change in appetite was determined by the Appetite and diet assessment tool (ADAT) and KDQOL-SF (version 1.3). Evaluation of the adequacy of the diet was performed using food diaries filled in by patients for 3 days.**

Results: **a decrease in appetite was recorded in no more than 5% of patients, while these changes were of a persistent, lasting nature. Inadequate intake of essential nutrients, taking into account the recommendations of the ERBP, was found in 9.7% of patients, while inadequate intake of protein was noted. The prevalence of PEW estimated by the MHRF method was 75.3%, and 51.2% for the ISRNM method. No significant difference was found between the patient divided by groups depending on the patient age and the presence of PEW according to the MHRF method (χ^2=7.072, p=0.069). Similar data were obtained for the ISRNM method of PEW diagnostics. Statistically significant differences were found between groups of patients with different duration of HD and the presence of PEW accessed by the MHRF method (χ^2=22.580, p=0.0001). The prevalence of PEW accessed by the MHRF method increased with the HD duration (Rs=0.184, p=0.0001). Similar data were obtained for the ISRNM method.**

Conclusion: **the prevalence of PEW in haemodialysis patients varies from 51.2 to 75.3%, depending on the method of diagnosis of PEW.**

Key words: *prevalence, protein-energy wasting, haemodialysis*

Введение

Число пациентов, получающих терапию программным гемодиализом по всему миру, оценивается более чем в 2,5 миллиона человек, причем ежегодный прирост пациентов составляет примерно 8,0% [1]. В Российской Федерации число пациентов, получающих терапию программным гемодиализом, на 31.12.2015 года составило 33365 пациентов. При этом прирост пациентов в период с 2010 по 2015 год составил 76% (ежегодный прирост около 15%) [2].

Одним из осложнений заместительной почечной терапии является развитие белково-энергетической недостаточности (БЭН). По данным различных зарубежных исследований, распространённость БЭН у гемодиализных пациентов колеблется от 30 до 75% и имеет тенденцию к нарастанию при увеличении длительности данного вида лечения [3, 4]. БЭН является независимым предиктором заболеваемости и смертности у данной когорты пациентов [5, 6]. Так, по данным S.S. Kang и соавторов, ее наличие увеличивает риск смерти на 27% [7].

Несмотря на актуальность очерченной проблемы, в отечественной литературе встречаются лишь единичные публикации на данную тему, к ограничениям которых можно отнести небольшое число пациентов, что связано с рядом объективных трудностей. В частности, с отсутствием унифицированных подходов к диагностике начальных стадий БЭН, а также со значительным увеличением трудозатрат медицинского персонала (психологические особенности диализных пациентов, требующие индивидуальной разъяснительной работы для получения добровольного согласия на участие в исследовании) и отсутствием диетологов, прошедших курс тематического усовершенствования по нефрологии.

Цель исследования

Оценить распространенность белково-энергетической недостаточности у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом.

Пациенты и методы

Обследовано 645 пациентов, получающих лечение программным бикарбонатным ГД в 8 гемодиализных центрах в различных регионах Российской Федерации в течение 8,4±5,3 лет, среди них 345 женщин и 300 мужчин, средний возраст составил 56,8±12,8 лет. Процедуры ГД проводили на аппаратах "искусственная почка" с использованием воды, подвергнутой глубокой очистке методом обратного осмоса, капиллярных диализаторов с площадью 1,7-2,1 м^2. Сеансы гемодиализа проводили три раза в неделю по 4-5,5 часов. Критерий включения в исследование: ХБП С5д. Критериями исключения были: длительность ГД терапии менее 1 года, госпитализация по любому поводу или признаки острого инфекционного процесса в течение последних 3 месяцев, пациенты с сахарным диабетом. Основным заболеванием, приведшим к терминальной почечной недостаточности, являлся первичный гломерулонефрит (51,4%). Всем пациентам проведено традиционное клинико-лабораторное обследование.

Таблица 1 | **Table 1**

Основные клинико-лабораторные показатели обследованных пациентов

The main clinical and laboratory parameters of the examined patients

Показатель	Величина
Гемоглобин, г/л	110,0±13,9
Лимфоциты крови, $\times 10^9$/л	1,86±0,47
Общий белок в сыворотке крови, г/л	67,8±4,71
Альбумин в сыворотке крови, г/л	37,7±3,93
Преальбумин, г/л	0,32±0,05
Общий холестерин в сыворотке крови, ммоль/л	4,68±1,12
Трансферрин в сыворотке крови, г/л	1,90±0,45
Креатинин в сыворотке крови до ГД, мкмоль/л	850±203
Мочевина в сыворотке крови до ГД, ммоль/л	22,2±6,3
Kt/V, у.е.	1,57±0,142

Основные клинико-лабораторные показатели обследованных пациентов представлены в Таблице 1.

Оценку нутриционного статуса выполняли с помощью метода, рекомендованного Минздравом РФ (МЗРФ) (учетная форма № 003/У) (приказ Минздрава России от 05.08.2003 N 330 (ред. от 24.11.2016) "О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации"), а также метода, предложенного International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM) [4]. Характер изменения аппетита определяли опросником Appetite and Diet Assessment Tool (ADAT) и KDQOL-SF (version 1.3) [8]. Для оценки ежедневного потребления белков, жиров, углеводов, общей калорийности рациона пациенты заполняли пищевые дневники, где указывали качественный и количественный состав потребляемой ими пищи в течение 3-х дней. В качестве нормативов потребления основных питательных веществ использовали рекомендации ERBP (European Renal Best Practice, 2007) [9]: адекватное потребление пищевого белка – 1,1 г/кг идеальной массы тела/сутки, энергетическая ценность суточного рациона – 30-35 ккал/кг идеальной массы тела/сутки. Для оценки компонентного состава тела пациента использовали: 8-точечную тактильную тетраполярную мультичастотную биоимпедансометрию (БИМ) на аппарате "InBody" (Южная Корея) с диапазоном частот 1-1000 кГц, по 10 измерений для каждой из 6 частот по каждому из 5 сегментов тела (правая и левая рука, правая и левая нога, туловище); калиперометрию с использованием электронного цифрового калипера КЭЦ-100-1-И-Д Твес с расчетом жировой массы тела, считая нормальным содержание жира в организме 10-23% от общей массы тела (ОМТ); окружности мышц плеча (ОМП), считая нормальной окружность в пределах 23-25,5 см у мужчин и 21-23 см у женщин.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Для анализа и оценки полученных данных применяли стандартные методы описательной статистики. Центральные тенденции при нормальном распределении признака оценивали по величине средних значений и среднеквадратического отклонения ($M \pm \sigma$); при асимметричном – по медиане и квартилям. Статистическую значимость междугрупповых различий количественных переменных определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), критерия Манна-Уитни или Уилкоксона, бинарных переменных – с помощью χ^2 критерия. Для оценки взаимосвязи двух переменных использовали корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (Rs). Нулевую гипотезу (ошибка первого рода) отвергали при $p<0,05$. Для расчетов использовали пакет прикладных статистических программ "STATISTICA Ver. 8.0" (StatSoft, Inc., США).

Результаты

При оценке распространенности БЭН у гемодиализных пациентов были получены данные, представленные на Рисунке 1.

Наиболее высокую распространенность БЭН у гемодиализных пациентов продемонстрировал метод, предложенный Минздравом РФ, наименьшую – метод, предложенный ISRNM.

При уточнении характера изменения аппетита по данным опросника ADAT только 31 (4,8%) пациент отмечал снижение аппетита, при этом 30 (97%) из них отмечали данные нарушения, согласно опроснику KDQOL-SF (version 1.3), более 1 месяца. Наличие БЭН по данным метода МЗРФ отмечалась у 28 (90,3%), а по данным метода ISRNM – у 17 (55%) пациентов с нарушением аппетита.

Адекватность потребления основных нутриентов определяли по пищевым дневникам в соответствии с рекомендациями ERBP. По методу МЗРФ при наличии БЭН изолированная недостаточность потребления белка наблюдалась у 5,5%, калорий – у 4,1%, со-

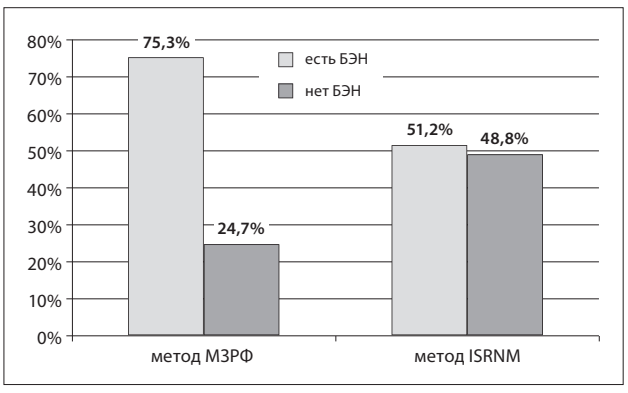


Рис. 1. Распространенность БЭН у гемодиализных пациентов в зависимости от метода диагностики БЭН

Fig. 1. The prevalence of PEW in haemodialysis patients, depending on the method of diagnosis of PEW

Таблица 2 | **Table 2**

Различия в значениях основных показателей нутриционного статуса в зависимости от наличия БЭН

Changes in the level of the main indicators of nutritional status, depending on the presence of PEW

показатель	метод МЗРФ			метод ISRNM		
	нет БЭН	есть БЭН	p	нет БЭН	есть БЭН	p
Общий белок в сыворотке крови, г/л	71,3±4,5	66,7±4,2	0,0001	69,1±4,57	64,0±2,9	0,0001
Альбумин в сыворотке крови, г/л	41,7±2,9	36,4±3,2	0,0001	39,0±3,3	33,8±2,3	0,0001
Преальбумин, г/л	0,34±0,08	0,29±0,09	0,0001	0,31±0,05	0,27±0,07	0,0001
Общий холестерин в сыворотке крови, ммоль/л	4,82±1,14	4,63±1,1	0,054	4,71±1,11	4,48±1,1	0,0001
Трансферрин в сыворотке крови, г/л	2,41±0,28	1,78±0,38	0,0001	2,06±0,42	1,56±0,29	0,0001
Лимфоциты крови, $\times 10^9$/л	2,29±0,34	1,72±0,42	0,0001	1,98±0,43	1,49±0,37	0,0001
Креатинин в сыворотке крови до ГД, мкмоль/л	865±205	845±203	0,282	859±203	826±202	0,0001
Индекс массы тела, кг/м^2	29,2±5,0	25,1±4,6	0,0001	27,8±4,6	21,0±2,2	0,0001
Индекс массы скелетной мускулатуры, кг/м^2, по данным БИМ	10,3±1,3	8,8±1,5	0,0001	9,65±1,49	8,05±1,37	0,0001
Процентное содержания жировой ткани в теле, %, по данным БИМ	31,4±7,7	28,0±8,6	0,0001	30,6±7,9	23,3±8,0	0,0001

четанная недостаточность белка и калорий – у 2,7% пациентов. По методу ISRNM при наличии БЭН изолированная недостаточность потребления белка наблюдалась в 11,3%, калорий – в 9,3%, сочетанная недостаточность белка и калорий – в 8,1% случаев. Во всех трех ситуациях различия между двумя методами были статистически значимы (p<0,0001).

При уточнении характера различий в значениях основных показателей нутриционного статуса в зависимости от наличия БЭН, были получены данные, представленные в Таблице 2.

Формально, оба метода выявляют БЭН при более низких значениях изучаемых показателей. Стоит обратить внимание на то, что средние величины каждого из них находятся в пределах диапазона нормальных значений. При этом, значения ИМТ, индекса массы скелетной мускулатуры, процентного содержания жировой ткани, числа лимфоцитов, концентрации в сыворотке крови общего белка, альбумина, общего холестерина, трансферрина, креатинина, преальбумина при наличии БЭН по методу МЗРФ статистически значимо выше по сравнению с методом ISRNM (p<0,001). Следовательно, метод МЗРФ позволяет выявлять БЭН на более ранних стадиях.

На Рисунке 2 представлена распространённость БЭН по возрастным группам в зависимости от метода диагностики БЭН.

Независимо от того, о какой возрастной группе идет речь, доля больных с наличием БЭН по методу МЗРФ колеблется от 70 до 85% (χ^2=7,072, p=0,069). Взаимосвязь между возрастом и БЭН отсутствует, что подтверждается, в частности, величиной коэффициента корреляции Спирмена (R_S=0,031, p=0,427). Во всех возрастных группах доля больных с наличием БЭН по методу ISRNM колеблется от 46 до 57% (χ^2=6,143, p=0,086). Взаимосвязь между возрастом и БЭН отсутствует, что подтверждается, в частности, величиной коэффициента корреляции Спирмена (R_S=0,067, p=0,136).

На Рисунке 3 представлена распространённость БЭН по длительности ГД в зависимости от метода диагностики БЭН.

Очевидно, что среди пациентов с длительностью заместительной почечной терапии менее 5 лет более низкая распространённость БЭН в независимости от метода её оценки, при этом распространённость БЭН нарастает по мере увеличения длительности

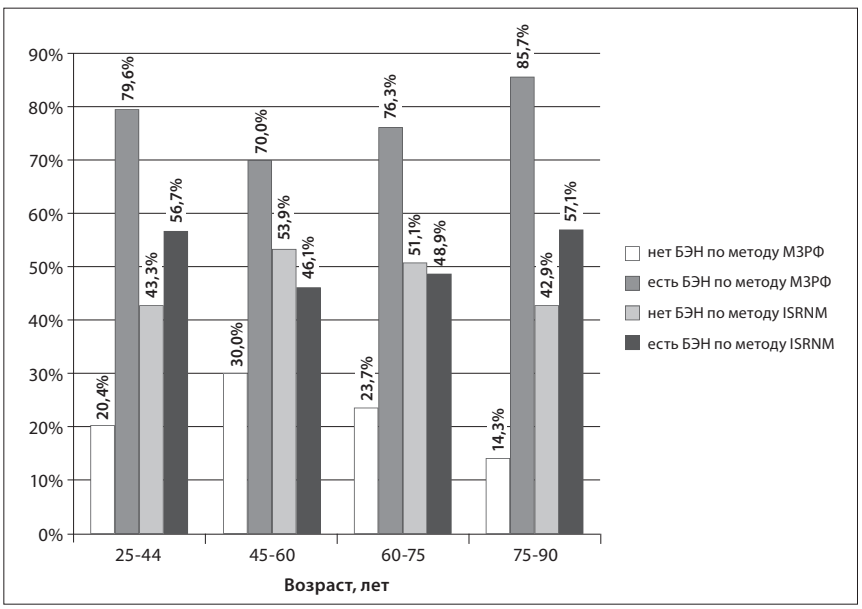


Рис. 2. Распространённость БЭН по возрастным группам в зависимости от метода диагностики БЭН

Fig. 2. The prevalence of PEW by age groups, depending on the method of diagnosis of PEW

периода лечения, достигая максимальных значений у пациентов, находящихся на ГД более 10 лет (распространенность БЭН по методу МЗРФ в 2,5 раза выше, χ^2=22,580, p=0,0001).

Обсуждение

Термин БЭН применительно к пациентам с заболеваниями почек был предложен и детально определен в 2008 году экспертами ISRNM [10]. Основная идея авторов концепции кратко сводится к выявлению пациентов с терминальной почечной недостаточностью, имеющих высокий риск смерти в связи с истощением депо белка (мышечная ткань) и энергии (жировая ткань). Для этого предлагается оценивать 4 группы показателей: биохимические (концентрация преальбумина, альбумина, общего холестерина в сыворотке крови), общую массу тела (индекс массы тела, необъяснимую потерю массы тела, общее содержание жировой ткани), мышечную массу (снижение мышечной массы, уменьшение окружности мышц плеча, продукция креатинина), особенности диеты (необъяснимое снижение потребления белка или калорий). Не вызывает сомнений, что эти показатели чрезвычайно важны. В недавнем проспективном исследовании японских авторов в группе из 210 пациентов, находящихся на лечении в трех диализных центрах Токио и сопоставимых с нашими по возрасту, полу, длительности заместительной почечной терапии [11] распространенность БЭН по методу ISRNM составила 14,8%. В течение трех лет в группе с наличием БЭН смертность достигла 35,5%, при отсутствии БЭН – в 2 раза меньше.

К основным механизмам развития БЭН традиционно относят недостаточное потребление основных нутриентов (malnutrition), неадекватность диализного лечения, коморбидность, воспалительный и оксидативный стрессы [12]. Одну из этих причин мы постарались исключить на этапе планирования исследования, так как брали под наблюдение только пациентов с рекомендуемыми значениями показателя Kt/V. Диализные центры, в которых проводили набор больных, выбирали случайным образом так, чтобы охватить регионы Европейской части РФ. Исключение пациентов с длительностью заместительной почечной терапии менее 1 года позволило свести к минимуму влияние факторов додиализного периода: малобелковой диеты, нефротической потери белка, патогенетической терапии глюкокортикостероидами и/или цитостатиками.

Мы использовали 2 метода диагностики БЭН – отечественный (МЗРФ) и международный (ISRNM). При этом были получены данные о распространенности синдрома, которые существенно отличались друг от друга. На наш взгляд, методы не противоречат, а дополняют друг друга. При этом, метод МЗРФ в большей степени полезен на начальных этапах развития БЭН, то есть в тот период, когда реально проводить его вторичную профилактику. В рамках данного метода необходимо оценивать ИМТ, отклонение реальной массы тела от рекомендуемой, окружность мышц плеча, кожно-жировую складку над трицепсом, концентрацию в сыворотке крови общего белка, альбумина и трансферрина, абсолютное число лимфоцитов. Все эти показатели нетрудно оценить в любом медицинском учреждении. Научиться методике калиперометрии также несложно. Таким образом, метод реально выполним. Интересно, что он позволяет выявить начальные стадии БЭН практически у каждого третьего клинически стабильного пациента.

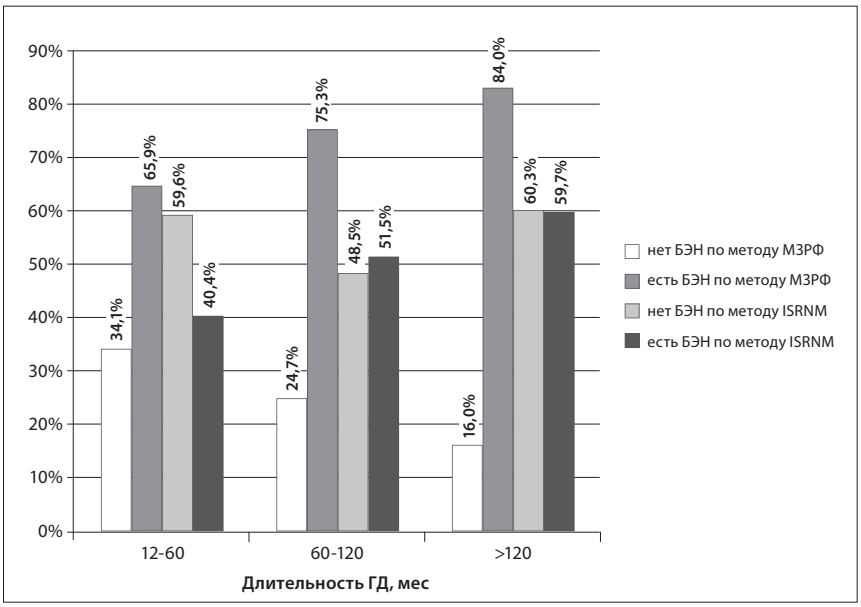


Рис. 3. Распространённость БЭН по длительности ГД в зависимости от метода диагностики БЭН

Fig. 3. The prevalence of PEW by duration of HD, depending on the method of diagnosis of PEW

Снижение аппетита в нашем исследовании регистрировалось не более, чем у 5% пациентов, при этом данные изменения носили стойкий, длительный характер. Неадекватное потребление основных нутриентов с учетом рекомендаций ERBP встречалось у 9,7% пациентов, при этом чаще всего отмечалось недостаточное потребление белка. Практически у 100% из них регистрировалась БЭН как по методу МЗРФ, так и по методу ISRNM. С одной стороны, это косвенно свидетельствует о патогенетической роли нарушения аппетита в развитии данного синдрома. С другой стороны, недостаточное потребление основных компонентов пищи в наших наблюдениях было достаточно редкой причиной БЭН. Тем не менее,

необходим более тщательный подход практикующих врачей к вопросам диетологических рекомендаций для гемодиализных пациентов группы риска. Реализацию подобных мероприятий целесообразно начинать с проведения регулярных диетологических школ как для больных и их родственников, так и для медперсонала. Кроме того, в группе риска желателен динамический контроль адекватности поступления основных нутриентов. С этой целью представляется достаточным заполнение 3-суточных дневников. Ручная расшифровка подобных дневников – очень трудоемкий процесс. Назрела необходимость в разработке специальных "нефрологических" гаджетов, которые позволяли бы не только заполнять, но и оценивать дневники в онлайн режиме.

Полученная нами значительная разница в данных о распространенности БЭН у ГД пациентов при ее оценке разными методами наглядно свидетельствует о необходимости унификации не только метода диагностики самого синдрома, но и определения отдельных параметров нутриционного статуса, в том числе, уровня альбумина крови, компонентного состава тела, оценки адекватности питания. Мы показали, что отечественный метод оценки БЭН весьма эффективен и позволяет проводить раннюю ее диагностику. Вместе с тем, выявление БЭН по методу ISRNM значительно ухудшает прогноз в отношении длительности жизни пациента и требует уже не профилактических, а лечебных мероприятий при обязательном сочетании с подбором адекватной диеты.

Заключение

Распространенность БЭН у пациентов, получающих лечение программным ГД, составила 51,2% по методу ISRNM и 75,3% по методу МЗРФ. В рутинной клинической практике диагностика БЭН может проводиться как методом, предложенным International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM), так и методом, рекомендованным Минздравом РФ (МЗРФ). При этом метод МЗРФ в большей степени полезен на начальных этапах развития БЭН, когда отсутствуют клинические проявления БЭН и существует реальная возможность осуществления вторичной профилактики БЭН, что позволит избегать развития клинически значимых проявлений БЭН в дальнейшем.

Авторы не имеют конфликта интересов

The authors declare no conflict of interests

Список литературы

1. *Al Ismaili F., Al Salmi I., Al Maimani Y. et al.* Epidemiological Transition of End-Stage Kidney Disease in Oman. Kidney Int Rep. 2016; 2(1): 27-35. DOI: 10.1016/j.ekir.2016.09.001.

2. *Томилина Н.А., Андрусев А.М., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б.* Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010-2015 гг. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества, Часть первая. Нефрология и диализ. 2017; 19 (4) (приложение): 1-94 DOI: 10.28996/1680-4422-2017-4suppl-1-95

Tomilina N.A., Andrusev A.M., Peregudova N.G., Shinkarev M.B. Renal replacement therapy of terminal chronic renal failure in the Russian Federation in 2010-2015. Report on the data of the All-Russian Register of Replacement Renal Therapy of the Russian Dialysis Society, Part One. Nephrology and Dialysis 2017; 19 (4) Attachment: 1-94 DOI: 10.28996/1680-4422-2017-4suppl-1-95.

3. *Kang S.S., Chang J.W., Park Y.* Nutritional Status Predicts 10-Year Mortality in Patients with End-Stage Renal Disease on Hemodialysis. Nutrients. 2017; 9 (4): pii: E399. DOI: 10.3390/nu9040399.

4. *Obi Y., Qader H., Kovesdy C.P., Kalantar-Zadeh K.* Latest consensus and update on protein-energy wasting in chronic kidney disease. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2015; 18 (3): 254-262. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000171.

5. *Perez Vogt B., Costa Teixeira Caramori J.* Are Nutritional Composed Scoring Systems and Protein-Energy Wasting Score Associated With Mortality in Maintenance Hemodialysis Patients? J Ren Nutr. 2016; 26 (3): 183-9. DOI: 10.1053/j.jrn.2015.11.003.

6. *Sabatino A., Regolisti G., Karupaiah T. et al.* Protein-energy wasting and nutritional supplementation in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. Clin Nutr. 2017; 36(3): 663-671. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.06.007.

7. *Kang S.S., Chang J.W., Park Y.* Nutritional Status Predicts 10-Year Mortality in Patients with End-Stage Renal Disease on Hemodialysis. Nutrients. 2017, 9 (4): pii: E399. DOI: 10.3390/nu9040399

8. *Gracia-Iguacel C., González-Parra E., Barril-Cuadrado G. et al.* Defining protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: prevalence and clinical implications. Nefrologia. 2014; 34 (4): 507-519. DOI: 10.3265/Nefrologia.pre2014.Apr.12522.

9. European best practice guidelines Guideline on Nutrition. Nephrol Dial Transplant. 2007; 22 [Suppl 2]: 45-87.

10. *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 (4): 391-398. DOI: 10.1038/sj.ki.5002585

11. *Kanazawa Y., Nakao T., Murai S. et al.* Diagnosis and prevalence of protein-energy wasting and its association with mortality in Japanese haemodialysis patients. Nephrology (Carlton). 2017; 22 (7): 541-547. DOI: 10.1111/nep.12814

12. *Carrero J.J., Stenvinkel P., Cuppari L. et al.* Etiology of the protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: a consensus statement from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). J Ren Nutr. 2013; 23 (2): 77-90. DOI: 10.1053/j.jrn.2013.01.001

Дата получения статьи: 28.10.2018

Дата принятия к печати: 17.02.2019

Submitted: 28.10.2018

Accepted: 17.02.2019

DOI:

Клинические проявления и исходы болезни Фабри у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности

Е.А. Каровайкина[1], С.В. Моисеев[1,2], Н.М. Буланов[1], А.С. Моисеев[2], А.М. Кучиева[3], В.В. Фомин[1]

[1] Кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), 119435 Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 5, г. Москва, Россия

[2] Факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, 119991, Ломоносовский пр-т., д. 27, корп. 1 Москва, Россия

[3] Клиника нефрологии, ревматологии и профпатологии им. Е.М. Тареева Университетская клиническая больница №3 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), 119435 Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 5, г. Москва, Россия

Clinical manifestations and outcomes in patients with Fabry disease and end-stage renal failure

E. Karovaikina[1], S. Moiseev[1,2], N. Bulanov[1], A. Moiseev[2], A. Kuchieva[3], V. Fomin[1]

[1] Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology, Sechenov First Moscow State Medical University, 11/5, Rossolimo str., Moscow, 119435, Russian Federation

[2] Fuculty of fundamental medicine, Lomonosov Moscow State University, 27/1, Lomonosovsky pr-kt, Moscow, 119991, Russian Federation

[3] Tareev clinic of internal diseases Sechenov 3rd university clinic First Moscow State Medical University, 11/5, Rossolimo str., Moscow, 119435, Russian Federation

Ключевые слова: *болезнь Фабри, нефропатия Фабри, терминальная стадия хронической почечной недостаточности, заместительная почечная терапия*

Резюме

Цель: **изучить клинические проявления и исходы болезни Фабри (БФ) у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (тХПН) и сравнить смертность гемодиализных пациентов с БФ и другими заболеваниями.**

Материалы и методы: **в исследование включали взрослых пациентов (старше 18 лет) с БФ, диагноз которой был подтвержден при ферментном и молекулярно-генетическом исследовании. ТХПН диагностировали в соответствии с рекомендациями Научного общества нефрологов России (2016) и KDIGO (2012).**

Результаты: **среди обследованных 100 взрослых пациентов с БФ 33 получали заместительную почечную терапию (ЗПТ), в том числе 32 мужчины. Медиана возраста пациентов с тХПН составила 44 (35,5; 51) года. Почечный исход (тХПН) наступил раньше других тяжелых органных проявлений (инсульт, клинически значимое нарушение ритма сердца, имплантация кардиовертера дефибриллятора/искусственного водителя ритма) у 30 (90,9%) пациентов. Медиана возраста начала ЗПТ составила 39 (32,5; 44,5) лет. Умерли 11 (33,3%) мужчин, средний возраст которых был 43 (37; 46)**

Адрес для переписки: *Каровайкина Екатерина Александровна*
Тел.: *+7 960 3238669* ***e-mail:*** *karovaikinaea@gmail.com*

Corresponding author: *Ekaterina Karovaikina*
Tel.: *+7 960 3238669* ***e-mail:*** *karovaikinaea@gmail.com*

года. Основной причиной летального исхода была внезапная сердечная смерть (*n*=9). На момент обследования 5 (15,2%) пациентов получали фермент-заместительную терапию в течение 36 месяцев (диапазон 11-59 месяцев). Суммарная длительность наблюдения пациентов, получающих лечение программным гемодиализом, составила 149,1 пациенто-лет, смертность – 7,38/100 пациенто-лет (95% доверительный интервал [ДИ] 7,33-7,42). По данным Российского регистра ЗПТ, смертность больных с диабетическим нефросклерозом была 13,1/100 пациенто-лет (95% ДИ 11,9-14,3), с хроническим гломерулонефритом – 5,4/100 пациенто-лет (95% ДИ 5,0-5,7), с поликистозной болезнью почек – 4,8/100 пациенто-лет (95% ДИ 4,2-5,4).

***Заключение:* прогрессирование хронической болезни почек до тХПН выявлено у 33% пациентов с БФ. Высокая распространенность тХПН обусловлена тем, что у многих больных диагноз установлен в результате скрининга в российских гемодиализных отделениях. Смертность при БФ была ниже, чем при диабетической нефропатии, но выше, чем при других причинах тХПН.**

Abstract

***Aim:* to describe clinical manifestations and outcomes in patients with Fabry disease (FD) and end-stage renal failure (ESRD) and to compare mortality in dialysis patients with FD and other kidney diseases.**

***Methods:* We recruited adult (over 18 years) patients with FD that was confirmed by enzymatic and genetic studies. ESRD was defined according to KDIGO guidelines (2012).**

***Results:* We studied 100 patients with FD. Thirty-three (32 males, 1 female) of them had ESRD. The median age of the ESRD patients was 44 (35.5; 51) years. ESRD occurred before other severe organ manifestations (e.g. stroke, clinically significant arrhythmia and cardioverter/pacemaker implantation) in 30 (90.9%) patients. The median age of initiation of renal replacement therapy (RRT) was 39 (32.5; 44.5) years. Eleven (33.3%) males died at the median age of 43 (37; 46) years. The most frequent cause of death was sudden cardiac death (*n*=9). Five patients received enzyme replacement therapy during 36 months (range 11-59 months). The duration of follow-up for dialysis FD patients was 149.1 person-years. Mortality rate was 7.38 (confidence interval 95% [CI] 7.33-7.42) per 100 person-years for FD patients. According to the Russian RRT Registry, mortality was 13.1 (CI 95% 11.9-14.3) per 100 person-years in diabetes patients, 5.4 (CI 95% 5.0-5.7) per 100 person-years in patients with chronic glomerulonephritis, and 4.8 (CI 95% 4.2-5.4) per 100 person-years in patients with polycystic kidney disease.**

***Conclusion:* ESRD occurred in 33% of patients with FD. High prevalence of ESRD could be explained by effect of the screening program for FD in Russian dialysis centers. Mortality in FD patients was lower than in patients with diabetic and hypertensive nephropathy, although higher than in patients with other causes of ESRD.**

Key words: *Fabry disease, Fabry nephropathy, end-stage renal disease, renal replacement therapy*

Введение

Болезнь Фабри – лизосомная болезнь накопления, характеризующаяся снижением активности фермента α-галактозидазы А вследствие мутации гена GLA, расположенного на Х-хромосоме. Дефицит фермента приводит к нарушению метаболизма гликосфинголипидов и их накоплению в лизосомах клеток различных тканей и органов, в том числе в почках [1]. Сфинголипиды откладываются во всех структурах нефрона: в подоцитах, проксимальных и дистальных канальцах, перитубулярных капиллярах, в интиме и медии сосудов, что ведет к формированию гиалиноза артерий, прогрессирующему склерозу клубочков и интерстициальному фиброзу [2].

В настоящее время известно более 900 мутаций гена GLA, значение многих из которых не установлено. Отмечается выраженный полиморфизм клинической картины болезни Фабри. Даже среди родственников с одинаковой мутацией заболевание может протекать с различной степенью вовлечения тех или иных органов [3]. Классический фенотип болезни Фабри характеризуется наличием у пациентов типичных проявлений заболевания, таких как нейропатическая боль, ангиокератомы, вихревидная кератопатия, снижение или отсутствие потоотделения. Первые классические симптомы заболевания появляются в возрасте 9-17 лет [4]. Позднее – в возрасте 20-30 лет – обнаруживают поражение внутренних органов, в том числе почек (протеинурия, снижение скорости клубочковой фильтрации, парапельвикальные кисты), сердца (гипертрофия и участки фиброза миокарда) и центральной нервной системы (инсульт и очаговые изменения головного мозга) [5]. Поражение почек является одним из наиболее частых проявлений болезни Фабри, определяющих тяжесть заболевания [6]. Хроническая болезнь почек (ХБП) прогрессирует до терминальной стадии к началу пятого десятилетия жизни, что приводит к преждевременной инвалидизации и смертность пациентов [7, 8].

Целью исследования было изучить клинические проявления и исходы болезни Фабри у пациентов с терминальной стадией хронической почечной

недостаточности (тХПН) и сравнить смертность гемодиализных пациентов с данной болезнью и с другими заболеваниями.

Материалы и методы

В исследование включали взрослых пациентов (старше 18 лет) с болезнью Фабри, обследованных в клинике им. Е.М. Тареева с 2010 по 2018 г. Диагноз болезни Фабри устанавливали на основании наличия мутации гена GLA (у мужчин и женщин) и снижения активности альфа-галактозидазы А в высушенных каплях крови (у мужчин), а также одного из следующих признаков: по крайней мере, одно типичное проявление болезни Фабри (нейропатическая боль, ангиокератомы, вихревидная кератопатия), повышение концентрации глоботриаозилсфингозина (lyso-GL3) в высушенных каплях крови или наличие у родственника определенного диагноза болезни Фабри и такой же мутации гена GLA [9]. При отсутствии у пациента критериев определенного диагноза болезни Фабри и наличии ХБП для подтверждения диагноза проводили морфологическое исследование нефробиоптата с применением электронной микроскопии.

Активность α-галактозидазы А измеряли методом тандемной масс-спектрометрии. Ферментное и молекулярно-генетическое исследования проводили в лабораториях Национального научно-практического центра здоровья детей Минздрава РФ или Медико-генетического научного центра. Содержание lyso-GL3 измеряли методом тандемной масс-спектрометрии в лабораториях Centogene AG (Росток, Германия) или Archimed Life Science GmbH (Вена, Австрия).

Почечным исходом считали наличие тХПН, требующей проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ) в течение 6 и более месяцев. Терминальную почечную недостаточность диагностировали в соответствии с рекомендациями KDIGO 2012 года и Научного общества нефрологов России 2016 года [10, 11]. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле CKD-EPI.

Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 22. Нормальность распределения определяли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Данные для количественных показателей с распределением, отличавшимся от нормального, приведены в виде медианы и межквартильного размаха. Данные для качественных переменных представлены в виде абсолютных частот и доли в процентах. Медианы количественных показателей сравнивали с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение групп по качественным признакам проводилось с помощью точного критерия Фишера. Анализ выживаемости проводили с использованием метода Каплана-Майера. Различия считали достоверными при величине $p<0,05$.

Результаты

Характеристика пациентов. За период с 2010 по 2018 год в Клинике им. Е.М. Тареева наблюдалось 100 взрослых пациентов с болезнью Фабри. В группу настоящего исследования вошли 33 пациента с болезнью Фабри, получающие ЗПТ, в том числе 32 мужчины и 1 женщина. Медиана возраста пациентов с тХПН составила 44 (35,5; 51) года. Четырем из 33 больных была выполнена трансплантация почки. Остальные пациенты (29/33) получали лечение программным гемодиализом. Задержка в постановке диагноза составила более 15 лет (Таблица 1). У 27 (81,8%) пациентов болезнь Фабри диагностировали после начала лечения программным гемодиализом, у 3 (9,1%) – в результате семейного скрининга, еще у 3 (9,1%) диагноз был заподозрен на основании клинических проявлений. У 6 (18,2%) пациентов проведено морфологическое исследование нефробиоптата, в том числе у 3 применялась электронная микроскопия, по результатам которой описана классическая картина болезни Фабри, у 2 биопсия была неинформативна и у 2 использовалась световая микроскопия, по данным которой описана картина фокально-сегментарного гломерулосклероза. На момент обследования 5 (15,2%) пациентов получали ферментозаместительную терапию (ФЗТ), в среднем, в течение 36 месяцев (диапазон от 11 до 59 месяцев).

Клинические проявления. Классические проявления болезни Фабри отмечались у 30 (90,9%) из 33 пациентов. Возраст дебюта заболевания составил 14 (10; 20,8) лет. У большинства пациентов было выявлено поражение сердца и головного мозга. Вовлечение почек впервые было зарегистрировано в возрасте 31 (32,5; 49) года. Интервал времени от первого зарегистрированного почечного проявления до тХПН составил в среднем 8 лет (Таблица 1). У большинства пациентов первыми установленными признаками поражения почек были альбуминурия выше 300 мг/сут (24 [72,7%] пациента) и снижение СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м^2 (18 [54,5%] пациентов). У 13 (39,4%) пациентов по данным ультразвукового исследования выявлены кисты почек, в том числе у 1 – парапельвикальные, у 7 – паренхиматозные и у 5 пациентов наблюдались множественные кисты, расположенные как в синусах, так и в паренхиме почек. Вторичная артериальная гипертония наблюдалась у 24/30 пациентов (80%), нефрогенная анемия – у 19/28 (67,9%), костно-минеральные нарушения – у 15/23 (62,5%). До наступления тХПН семи пациентам (21,2%) проводилось нефропротективное лечение.

Исходы заболевания. Медиана возраста начала почечной заместительной терапии составила 39 (32,5; 44,5) лет. У 30 из 33 пациентов (90,9%) почечный исход наступил раньше других тяжелых органных проявлений, таких как инсульт, клинически

Таблица 1 | **Table 1**

Характеристика пациентов с болезнью Фабри, имеющих терминальную стадию хронической почечной недостаточности

Characteristics of Fabry disease patients with end-stage renal disease

Показатели	Все (*n*=33)
Возраст, лет	44 (35,5; 51)
Возраст дебюта болезни Фабри, лет	14 (10; 20,8)
Возраст на момент установления диагноза болезни Фабри, лет	41 (32,5; 49)
Возраст на момент регистрации первого почечного проявления, лет	31 (32,5; 49)
Возраст начала почечной заместительной терапии, лет	39 (32,5; 44,5)
Максимальная протеинурия, г/л	1,5 (1; 2,96)
Классические проявления, *n* (%)	30 (90,9)
Нейропатическая боль	27 (81,8)
Ангиокератомы	16 (48,5)
Вихревидная кератопатия	10/19 (52,6)
Гипогидроз/ангидроз	27 (81,8)
Поражение головного мозга, *n* (%)	
Очаги в белом веществе на магнитной резонансной томографии	22/26 (84,6)
Инсульт	10 (30,3)
Поражение сердца, *n* (%)	
Гипертрофия миокарда	26/28 (92,9)
Очаги фиброза на магнитной резонансной томографии	8/18 (44,4)
Исход (смерть), *n* (%)	11 (33,3)

значимое нарушение ритма сердца, а у 16 (48,5%) пациентов тХПН была первым неблагоприятным исходом болезни Фабри. У 9 из 33 пациентов (27,3%) зарегистрировано острое нарушение мозгового кровообращения, у 3 (9,9%) – клинически значимое нарушение ритма сердца (постоянная форма фибрилляции предсердий), в том числе потребовавшее имплантации искусственного водителя ритма с последующим проведением радиочастотной абляции у одного пациента. Среди всех пациентов умерли 11 (33,3%) мужчин, все они получали лечение программным гемодиализом. Медиана наступления летального исхода после начала лечения гемодиализом составила 32 (6; 67) месяца. Средний возраст умерших пациентов составил 43 (37; 46) года (Рисунок 1). Один умерший пациент получал ФЗТ в течение 11 месяцев. Основными причинами летального исхода были внезапная сердечная смерть (*n*=9), острое нарушение мозгового кровообращения (*n*=1), осложнение сопутствующего онкологического заболевания (*n*=1). Суммарный срок наблюдения пациентов, получающих лечение программным гемодиализом, составил 149,1 пациенто-лет, смертность пациентов на гемодиализе – 7,38/100 пациенто-лет (95% доверительный интервал [ДИ] 7,33-7,42).

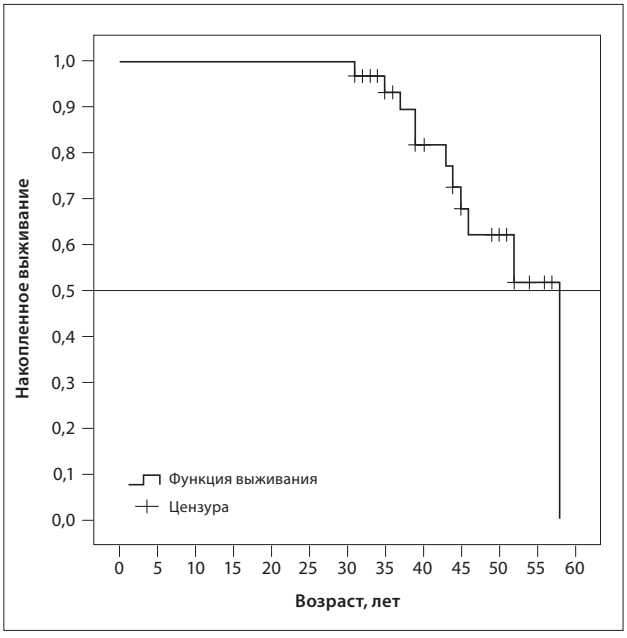


Рис. 1. Выживаемость пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности

Fig. 1. Survival of patients with end-stage renal disease

Обсуждение

При естественном течении БФ закономерным является прогрессирующее снижение функции почек. У трети всех обследованных нами пациентов (33/100) с болезнью Фабри была диагностирована тХПН. Высокая распространенность тХПН может быть обусловлена тем, что у многих больных диагноз БФ был установлен в результате скрининга, проводившегося в российских гемодиализных отделениях [12]. В настоящее исследование включено 33 пациента с болезнью Фабри, получающих ЗПТ. Практически все пациенты имели классический фенотип заболевания, однако задержка в постановке диагноза составила более 15 лет. В большинстве случаев болезнь Фабри была диагностирована через 10 лет после регистрации первого симптома вовлечения почек и через 2 года после начала ЗПТ. У одного пациента болезнь Фабри диагностировали после трансплантации почки. По данным регистра пациентов с болезнью Фабри (Fabry registry) распространенность тХПН была несколько ниже: почечную заместительную терапию получали 14% из 1359 мужчин и 2% из 1353 женщин. Следует отметить, что более чем у половины пациентов с БФ была выполнена трансплантация почки [13], которая считают методом выбора ЗПТ у пациентов с этим заболеванием [14]. В нашей группе больных трансплантация почки была проведена в 4 случаях.

Терминальная стадия почечной недостаточности чаще развивается у мужчин, чем у женщин, что связано с Х-сцепленным характером наследования заболевания. Мутация гена GLA у мужчин всегда находится в гемизиготном состоянии, а у женщин – в гетерозиготном, поэтому у мужчин заболевание

протекает в более тяжелой форме, чем у женщин. В нашу группу пациентов вошла только одна женщина с тХПН.

Медиана возраста наступления тХПН составила 39 лет, что согласуется с результатами других авторов. Как и по данным регистра пациентов с болезнью Фабри, в который вошли 2712 пациентов, первым и единственным исходом заболевания у большинства наших больных была тХПН [13]. Летальный исход наступил у трети обследованных пациентов с тХПН. Самой частой причиной летального исхода была внезапная сердечная смерть. Среди наших пациентов с болезнью Фабри смертность составила 7,38/100 пациенто-лет (95% ДИ 7,33-7,42). При сравнении с данными российского регистра пациентов с тХПН полученный нами показатель смертности был ниже, чем среди больных с диабетическим нефросклерозом (13,1/100 пациенто-лет [95% ДИ 11,9-14,3]) и при некоторых других заболеваниях, таких как гипертензивный нефросклероз и поражение почек при системных заболеваниях (11,2/100 пациенто-лет [95% ДИ 10,2-12,2]). В то же время, при хроническом гломерулонефрите (5,4/100 пациенто-лет [95% ДИ 5,0-5,7]) и поликистозной болезни почек (4,8/100 пациенто-лет [95% ДИ 4,2-5,4]) смертность была несколько ниже, чем при нефропатии Фабри, а при пиелонефрите и тубулоинтерстициальном нефрите сопоставимой с таковой при БФ (7,8/100 пациенто-лет [95% ДИ 7,1-8,5]). Наиболее частой причиной летального исхода диализных пациентов были сердечно-сосудистые осложнения [15]. Данные других авторов подтверждают, что риск смерти диализных пациентов с БФ ниже, чем пациентов диабетической нефропатией, и несколько выше, чем при других причинах тХПН [16].

В нашей группе пациенты умирали через 32 (6; 67) месяца после начала лечения программным гемодиализом. Однако в других работах отмечена более длительная выживаемость пациентов с тХПН. Так, по данным регистра пациентов с болезнью Фабри, медиана времени от начала ЗПТ до смерти составила 11 лет [13]. Худшая выживаемость наших пациентов, получающих лечение программным гемодиализом, может быть обусловлена несколькими причинами. Существенным фактором прогрессирования ХБП, в том числе при БФ, является протеинурия [17]. Среди обследованной нами группы больных максимальный уровень протеинурии до наступления тХПН достигал 1,5 г/л, а нефропротективное лечение получала только пятая часть пациентов. Кроме того, после начала лечения программным гемодиализом у большинства больных не были достигнуты целевые значения артериального давления, гемоглобина, показателей кальциево-фосфорного обмена.

Ограничением исследования была относительно небольшая выборка. Однако на настоящий момент она соответствует генеральной совокупности пациентов с болезнью Фабри в Российской Федерации, получающих ЗПТ. Другим ограничением был ретроспективный характер исследования, в связи с чем представлялось трудным объективно оценить и стандартизировать определение некоторых клинико-лабораторных данных.

Заключение

Прогрессирование хронической болезни почек до терминальной стадии выявлено у 33% пациентов с болезнью Фабри. Высокая распространенность тХПН обусловлена тем, что у многих больных диагноз установлен в результате скрининга среди российских гемодиализных отделений. Летальность при болезни Фабри была ниже, чем при диабетической нефропатии, но выше, чем при других причинах терминальной почечной недостаточности. Ведущей причиной смерти при болезни Фабри, как и при других заболеваниях, приводящих к развитию тХПН, были сердечно-сосудистые осложнения.

Профессор С.В. Моисеев при поддержке компаний TAKEDA и Sanofi-Genzyme принимает участие в образовательных мероприятиях для врачей в качестве лектора. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prof. Sergey Moiseev received lectures fees and travel expenses from Takeda and Sanofi-Genzyme. Other authors declare no conflict of interest.

Список литературы

1. *Zarate Y.A., Hopkin R.J.* Fabry's disease. Lancet. 2008. 372(9647): 1427-1435. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61589-5

2. *Fogo A.B., Bostad L., Svarstad E., Cook W.J., Moll S., Barbey F., Geldenhuys L., West M., Ferluga D., Vujkovac B., Howie A.J., Burns A., Reeve R., Waldek S., Noël L-H., Grünfeld J-P., Valbuena C., Oliveira J.P., Müller J., Breunig F., Zhang X., Warnock D.G.* Scoring system for renal pathology in Fabry disease: Report of the International Study Group of Fabry Nephropathy (ISGFN). Nephrol. Dial. Transplant. 2010. 25(7): 2168-2177. doi: 10.1093/ndt/gfp528

3. *Eng C.M., Desnick R.J.* Molecular basis of Fabry disease: Mutations and polymorphisms in the human α-galactosidase A gene. Hum. Mutat. 1994. 3(2): 103-111. doi: 10.1002/humu.1380030204

4. *Eng C.M., Fletcher J., Wilcox W.R., Waldek S., Scott C.R., Sillence D.O., Breunig F., Charrow J., Germain D.P., Nicholls K., Banikazemi M.* Fabry disease: Baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. J. Inherit. Metab. Dis. 2007. 30(2): 184-192. doi: 10.1007/s10545-007-0521-2

5. *Мухин Н.А., Моисеев В.С., Моисеев С.В., Фомин В.В., Кобалава Ж.Д., Пулин А.А.* Диагностика и лечение болезни Фабри. Клиническая фармакология и терапия. 2013. 22(2): 11-20.

Mukhin N.A., Moiseev V.S., Moiseev S.V., Fomin V.V., Kobalava Zh.D., Pulin A.A. Diagnosis and treatment of Fabry

disease. Clinical pharmacology and therapy. 2013. 22(2): 11-20.

6. *Каровайкина Е.А., Моисеев С.В., Буланов Н.М., Моисеев А.С., Носова Н.Р., Фомин В.В.* Распространенность и основные проявления поражения почек у пациентов с болезнью Фабри. Клиническая фармакология и терапия. 2018. 27(4): 46-52.

Karovaikina E.A., Moiseev S.V., Bulanov N.M., Moiseev A.S., Nosova N.R., Fomin V.V. Prevalence and clinical manifestations of nephropathy in Fabry patients. Clinical pharmacology and therapy. 2018. 27(4): 46-52.

7. *MacDermot K.D., Holmes A., Miners A.H.* Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. J. Med. Genet. 2001. 38(11): 750-760. doi: 10.1136/jmg.38.11.750

8. *Schiffmann R., Warnock D.G., Banikazemi M., Bultas J., Linthorst G.E., Packman S., Sorensen S.A., Wilcox W.R., Desnick R.J.* Fabry disease: Progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. Nephrol. Dial. Transplant. 2009. 24(7): 2102-2111. doi: 10.1093/ndt/gfp031

9. *Smid B.E., van der Tol L., Cecchi F., Elliott P.M., Hughes D.A., Linthorst G.E., Timmermans J., Weidemann F., West. M.L., Biegstraaten M., Lekanne Deprez R.H., Florquin S., Postema P.G., Tomberli B., van der Wal A.C., van den Bergh Weerman M.A., Hollak C.E.* Uncertain diagnosis of Fabry disease: Consensus recommendation on diagnosis in adults with left ventricular hypertrophy and genetic variants of unknown significance. Int. J. Cardiol. 2014. 177(2): 400-408. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.09.001

10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney International Supplements. 2012. 3(1): 1-150.

11. Нефрология. Клинические рекомендации. Под ред. Е.М. Шилова, А.В. Смирнова, Н.Л. Козловской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 808 с.

Nefrologiya. Klinicheskiye recomendatsii. Pod red. E.M. Shilova, A.V. Smirnova, N.L. Kozlovskoy. M.: GEOTAR-Media, 2016. 808 s.

12. *Moiseev S., Fomin V., Savostyanov K., Pushkov A., Moiseev A., Svistunov A., Namazova-Baranova L.* The Prevalence and Clinical Features of Fabry Disease in Hemodialysis Patients: Russian Nationwide Fabry Dialysis Screening Program. Nephron. 2019. Jan 24: 1-7. doi: 10.1159/000495886

13. *Ortiz A., Cianciaruso B., Cizmarik M., Germain D.P., Mignani R., Oliveria J.P., Villalobos J., Vujkovac B., Waldek S., Wanner C., Warnock D.G.* End-stage renal disease in patients with Fabry disease: Natural history data from the Fabry Registry. Nephrol. Dial. Transplant. 2009. 25(3): 769-775. doi: 10.1093/ndt/gfp554

14. *Shah T., Gill J., Malhotra N., Takemoto S.K., Bunnapradist S.* Kidney transplant outcomes in patients with Fabry disease. Transplantation. 2009. 87(2): 280-285. doi: 10.1097/TP.0b013e318191a842

15. *Бикбов Б.Т., Томилина Н.А.* Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2009 гг. Нефрология и Диализ. 2011. 13(3): 150-264.

Bikbov B.T., Tomilina N.A. Renal replacement therapy for ESRD patients in Russian Federation, 1998-2009. Nephrology and Dialysis. 2011. 13(3): 150-264.

16. *Thadhani R., Wolf M., West M.L., Tonelli M., Ruthazer R., Pastores G.M., Obrador G.T.* Patients with Fabry disease on dialysis in the United States. Kindey Int. 2002. 61(1): 249-255. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00097.x

17. *Warnock D.G., Ortiz A., Mauer M., Linthorst G.E., Oliveira J.P., Serra A.L., Maródi L., Mignani R., Vujkovac B., Beitner-Johnson D., Lemay R., Cole J.A., Svarstad E., Waldek S., Germain D.P., Wanner C.* Renal outcomes of agalsidase beta treatment for Fabry disease: Role of proteinuria and timing of treatment initiation. Nephrol. Dial. Transplant. 2012. 27(3): 1042-1049. doi: 10.1093/ndt/gfr420

Дата получения статьи: 15.02.2019
Дата принятия к печати: 28.02.2019
Submitted: 15.02.2019
Accepted: 28.02.2019

DOI:

Клинический случай инвазивного аспергиллёза у ребенка после трансплантации почки

И.В. Шевчук[1], С.В. Байко[2], А.В. Сукало[2,3]

[1] Отделение анестезиологии и реанимации 2-й городской детской клинической больницы, ул. Нарочанская 17, г. Минск, Беларусь, 220020

[2] 1-я кафедра детский болезней Белорусского государственного медицинского университета, ул. Нарочанская 17, г. Минск, Беларусь, 220020

[3] Национальная академия Наук Беларуси, пр. Независимости 66, г. Минск, Беларусь 220072

Clinical case of invasive aspergillosis in child after kidney transplantation

I.V. Sheuchuk[1], S.V. Baiko[2], A.V. Sukalo[2,3]

[1] Intensive Care Unit, 2nd City Children's Hospital, 17 Narochanskaya St., Minsk, Belarus, 220020

[2] 1st Department of Pediatrics, Belarusian State Medical University, 17 Narochanskaya St., Minsk, Belarus, 220020

[3] National Academy of Sciences, 66 Nezavisimosti Av., Minsk, Belarus, 220072

Ключевые слова: *трансплантация почки, дети, аспергиллёз, вориконазол, исходы*

Резюме

Среди инфекционных осложнений после трансплантации почки на долю инфекций грибковой этиологии приходится 2,1% случаев. Инвазивный аспергиллёз занимает второе место после кандидозной инфекции по частоте выявляемости и первое место в структуре летальности среди грибковых осложнений. Более 80% случаев инвазивного аспергиллёза регистрируются в первый год после операции. Благодаря внедрению в широкую клиническую практику вориконазола летальность у данной группы пациентов снизилась с 40-70% до 19%.

В статье представлен клинический случай инвазивного аспергиллеза у ребенка после пересадки почки от умершего донора. Отображена динамика клинического состояния пациента: развитие тяжелой лейкопении, присоединение обтурационной пневмонии, длительное персистирование трахеита с исходом в стеноз. Продемонстрированы изменения иммуносупрессивной терапии в зависимости от гематологических нарушений; существенное снижение дозы препаратов такролимуса (в 10 раз) на фоне длительного приема вориканозола.

Раннее проведение дифференциальной диагностики между воспалительными процессами вирусной, бактериальной и грибковой этиологии при развивающемся синдроме системного воспалительного ответа в послеоперационном периоде позволяет своевременно диагностировать и лечить данную патологию. Существенное нарастание С-реактивного белка при нормальных или слегка повышенных значениях прокальцитонина может свидетельствовать о присоединении инфекции грибковой этиологии.

Abstract

Fungal infections occur in 2.1% of cases of infectious complications after kidney transplantation. Invasive aspergillosis is second in frequency among fungal infections and the most often reason of mortality

Адрес для переписки: *Шевчук Иван Валерьевич*
e-mail: *shevchuk2004@yandex.ru*

Corresponding author: *Ivan Sheuchuk*
e-mail: *shevchuk2004@yandex.ru*

caused by complications of fungal etiology after kidney transplantation. More than 80% of cases of invasive aspergillosis were diagnosed during the first year after surgery. Due to the use of voriconazole, the mortality of patients in this group decreased from 40-70% to 19%.

A clinical case of invasive aspergillosis in a child after kidney transplantation is presented. The time course of the patient's clinical condition is described: the development of severe leukopenia, the addition of obstructive pneumonia, the long-term persistence of tracheitis with outcome in stenosis. The immunosuppressive therapy was corrected depending on hematological disorders; tacrolimus dose was reduced significantly (in 10 times) while the patient was treated with voriconazole.

The early differential diagnosis between inflammatory processes of viral, bacterial and fungal etiology in developing the systemic inflammatory response syndrome in the postoperative period allowed us to diagnose and treat this desease. A significant increase in the level of C-reactive protein with normal or slightly elevated values of procalcitonin may indicate the accession of an infection of fungal etiology.

Key words: *kidney transplantation, children, aspergillosis, voriconazole, outcomes*

Среди инфекционных осложнений после трансплантации почки на долю инфекций грибковой этиологии приходится 2,1% случаев [1]. Инвазивный аспергиллёз занимает второе место после кандидозной инфекции по частоте выявляемости и первое место в структуре летальности среди грибковых осложнений [2, 3]. Более 80% случаев инвазивного аспергиллёза регистрируются в первый год после операции [4]. Благодаря внедрению в широкую клиническую практику вориконазола летальность у данной группы пациентов снизилась с 40-70% до 19% [5, 6].

Представляем клинический случай инвазивного аспергиллёза легких у 8 летнего мальчика после трансплантации почки. С ноября 2017 года ребенок получал гемодиализ по поводу развившейся терминальной почечной недостаточности на фоне гипопластической дисплазии почек. В мае 2018 года была проведена трансплантация почки от умершего донора. Донором выступала женщина 45 лет с диагностированной смертью мозга вследствие острого нарушения мозгового кровообращения. Длительность холодовой ишемии трансплантата составила 5,5 часов. Функция трансплантата была немедленной с нормализацией уровня сывороточного креатинина к 4 суткам после операции. Терапия проводилась согласно протоколу ведения пациентов после трансплантации почки у детей в Республике Беларусь [7]: в качестве иммуносупрессии в день трансплантации (День 0, Д0 – назначалась индукционная терапия метилпреднизолоном 600 мг/м^2, базиликсимабом 10 мг внутривенно, с Д1 – поддерживающая терапия: метилпреднизолон по стандартной схеме снижения, базиликсимаб 10 мг (повторно на Д4), микофенолат натрия 215 мг/м^2 2 раза в сутки и такролимус 0,15 мг/кг 2 раза в сутки с контролем концентрации уровня такролимуса в крови и последующей коррек-

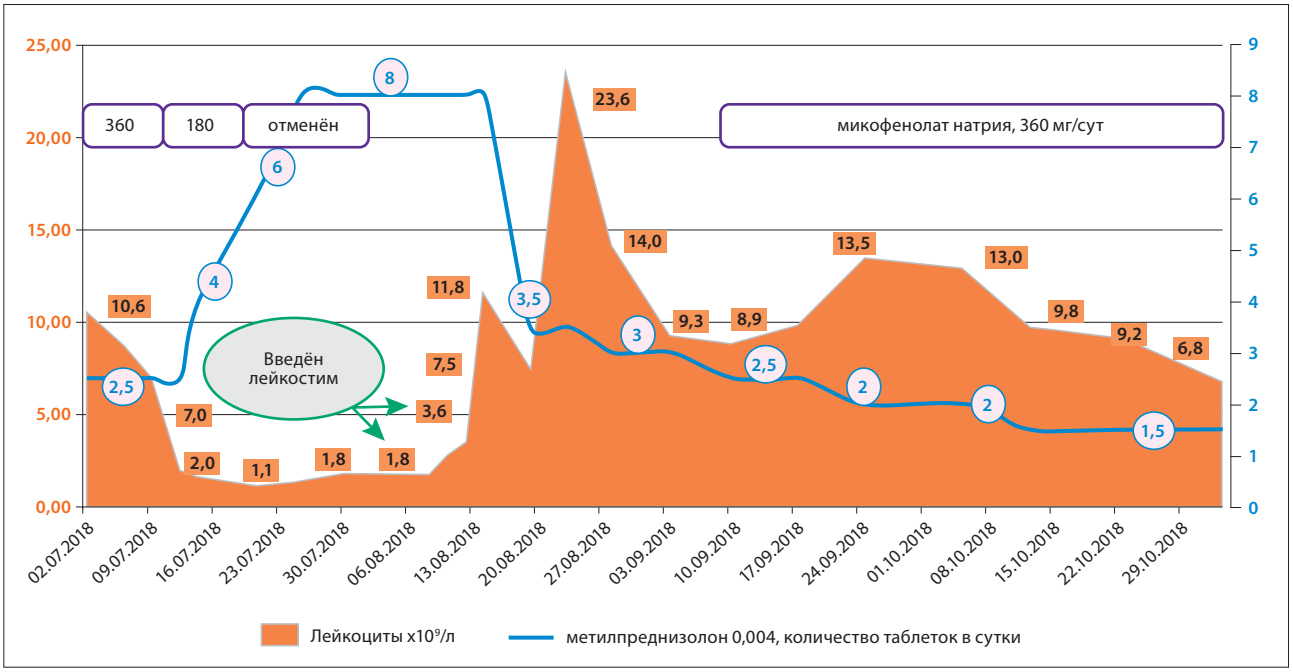


Рис. 1. Динамика изменения уровней лейкоцитов крови и иммуносупрессивной терапии

Fig. 1. Dynamics of changes in blood leukocyte levels and immunosuppressive therapy

цией дозы (в крови Д9 – 12,9, Д16 – 12,4, Д30 – 7,7, Д60 – 7,4 нг/мл). С Д2 проводилась профилактика ЦМВ-инфекции – валганцикловиром (по 450 мг через день) и пневмоцистной пневмонии – котримоксазолом (по 240 мг 1 раз в день).

По социальным показания ребёнок продолжал лечение в нефрологическом отделении УЗ "2-я городская детская клиническая больница" г. Минска. Ранний послеоперационный период протекал без особенностей – функция трансплантата была удовлетворительной. 11 июня (Д24) удалён стент мочеточника трансплантата. На фоне приема оксибутинина по поводу нейрогенной дисфункции мочевого пузыря не отмечалось эпизодов инфекции мочевых путей.

12 июля 2018 г. (Д55) ребенок поступил в отделение анестезиологии и реанимации по поводу нарастания креатинина крови со 105 до 387 мкмоль/л в течение предыдущих 4-х дней, также выявлена лейкопения с нейтропенией. Объем суточного диуреза сохранялся в норме, при УЗИ трансплантата выявлена каликопиелоуретерэктазия. В мазке из глотки обнаружена *Candida alb.* 10^5, что послужило поводом для назначения флюконазола. В динамике отмечалось увеличение размеров чашечно-лоханочной системы трансплантата (чашечки до 26,5 мм, лоханка до 34 мм), что потребовало 13 июля (Д56) стентирования мочеточника пересаженной почки. В последующие 4 дня креатинин крови снизился до 87 мкмоль/л, а расширение чашечно-лоханочной системы не определялось. В дальнейшем уровень креатинина крови колебался в пределах 54-119 мкмоль/л.

Ввиду сохраняющейся лейкопении с нейтропенией после снижения дозы, а затем и полной отмены микофенолата натрия, доза метилпреднизолона по-

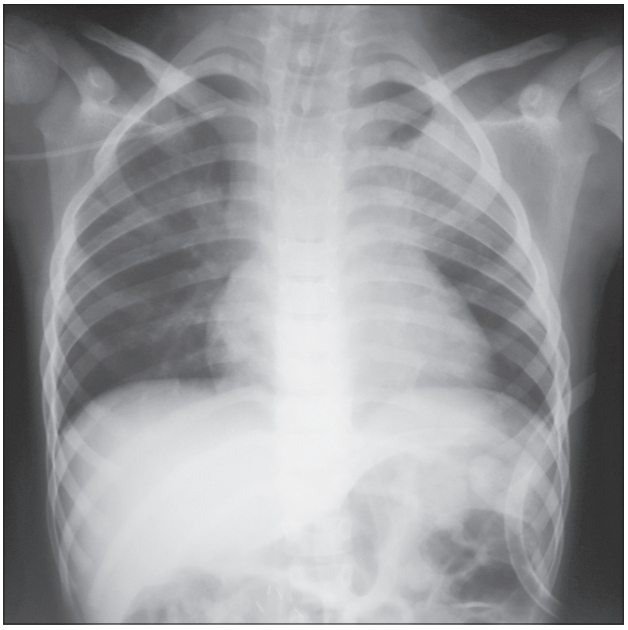


Рис. 2. Левосторонняя пневмония. Гиповентиляция верхних отделов слева

Fig. 2. Left lung pneumonia. Upper lobe hypoventilation of left lung

степенно увеличивалась (Рис. 1), проводилась коррекция дозы такролимуса с учетом целевого уровня такролимуса в плазме крови 4-7 нг/мл.

30 июля (Д71) на фоне сохраняющейся лейкопении с нейтропенией, отрицательного С-реактивного белка (СРБ) у пациента появился нечастый сухой малопродуктивный кашель, наблюдался субфебрилитет, аускультативно хрипы не выслушивались. Рентгенологически пневмония не определялась. В рамках терапии бронхита был назначен азитромицин, с присоединением в последующем имипинема. В те-

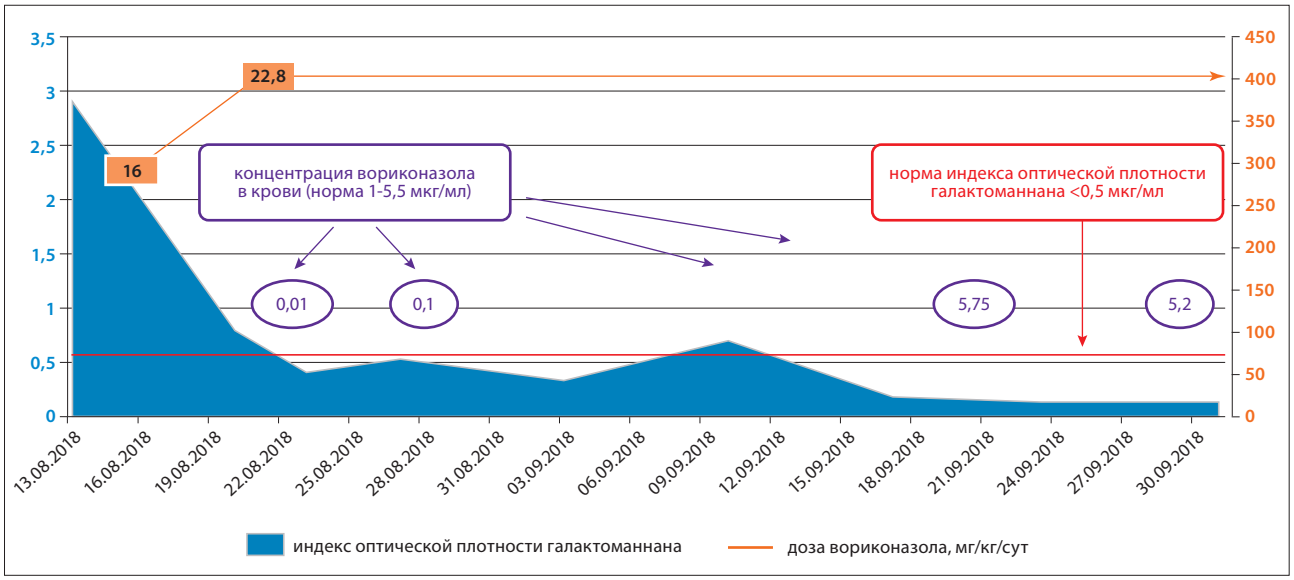


Рис. 3. Индекс оптической плотности галактоманнана, дозы и концентрации вориконазола в крови

Fig. 3. Optical density index of galactomannan, dose and concentration of voriconazole in the blood

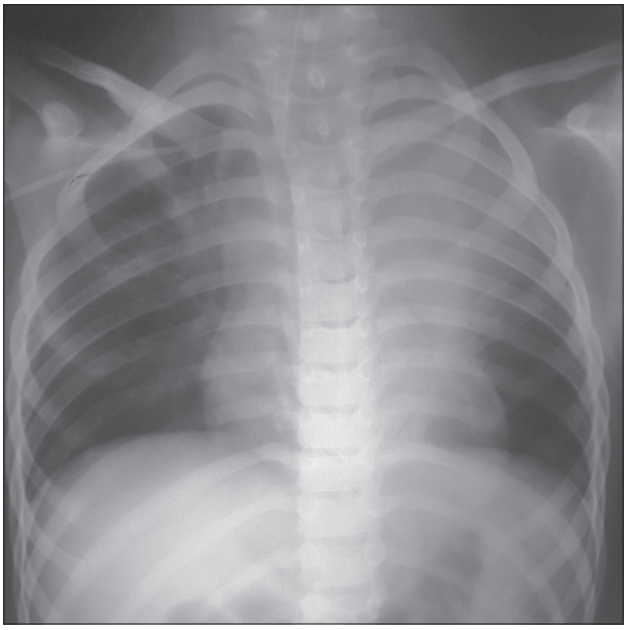


Рис. 4. Отрицательная динамика течения пневмонии

Fig. 4. Negative dynamic of pneumonia

Рис. 6. Пневмония в стадии разрешения

Fig. 6. Recovery stage of pneumonia

чение нескольких дней отмечалась отрицательная динамика: кашель участился, сохранялся малопродуктивным, появилась вязкая, белесоватого цвета мокрота, аускультативно выслушивались сухие хрипы с обеих сторон, стала нарастать дыхательная недостаточность, сохранялся субфебрилитет. Учитывая нарастание дыхательной недостаточности, 6 августа (Д78) ребёнок переведен на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), произведена смена антибиотиков на ванкомицин и цефоперазон с сульбактамом. Рентгенологически выявлена левосторонняя пневмония с гиповентиляцией верхних отделов (Рис. 2).

11 августа (Д85) по результатам микробиологических исследований найдены плесневые грибы в мокроте из интубационной трубки, а также определен индекс оптической плотности галактоманнана *Aspergillus spp* в крови (Рис. 3). Назначен вориконазол в нагрузочной дозе 9 мг/кг 2 раза в сутки с переходом на поддерживающую дозу 8 мг/кг 2 раза в сутки внутривенно, с дальнейшим переходом на пероральный прием и корректировкой дозы в зависимости от его концентрации в крови (Рис. 3). Методом ПЦР обнаружен вирус герпеса человека 6 типа в моче, вирусы 6 и 7 типов герпеса человека в смывах из зева, по поводу чего ранее назначенная доза валганцикловира увеличена с профилактической до терапевтической (450 мг ежедневно). На фоне длительной лейкопении с агранулоцитозом вводился рекомбинантный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор человека (лейкостим) (Рис. 1).

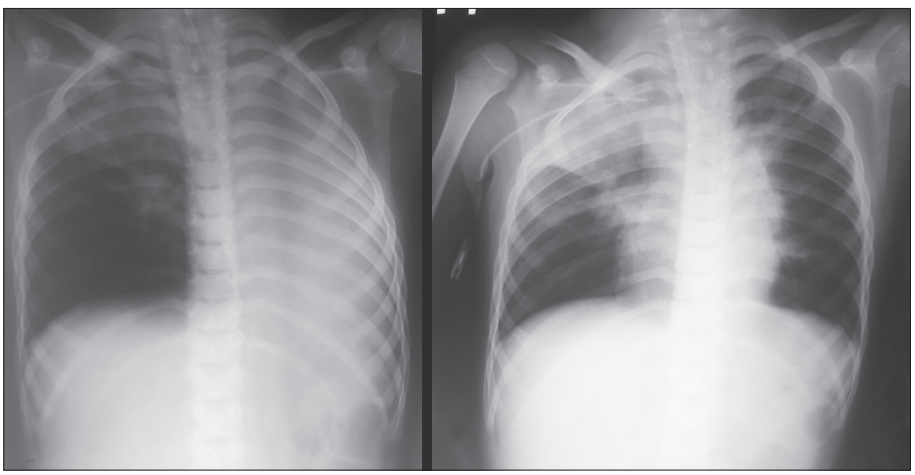


Рис. 5. Рентгенограммы до (слева) и после (справа) бронхоскопии. Ателектаз слева, сохраняются признаки пневмонии

Fig. 5. X-ray picture before (left) and after (right) bronchoscopy. Left atelectasis, pneumonia signs persist

С момента начала проведения искусственной вентиляции лёгких отмечалась выраженная отрицательная динамика: "ужесточались" параметры ИВЛ, нарастали признаки синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), ребенок фебрильно температурил, лабораторно отмечалось нарастание СРБ до 132 мг/л, при не столь существенном росте уровня прокальцитонина крови – до 1,17 нг/мл, сохранялась лейкопения с нейтропенией. Рентгенологически также наблюдалась отрицательная динамика (Рис. 4).

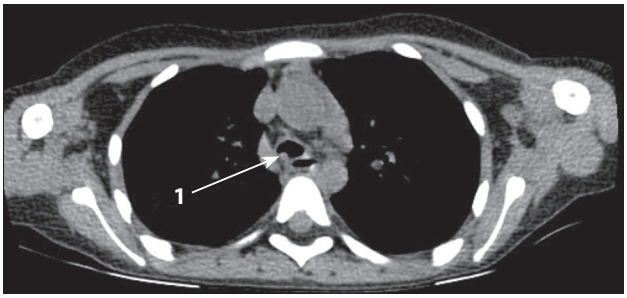


Рис. 7. Рентгеновская компьютерная томография. Стеноз трахеи в нижней трети

Fig. 7. X-ray computer tomography. Stenosis of the lower 3rd of the trachea

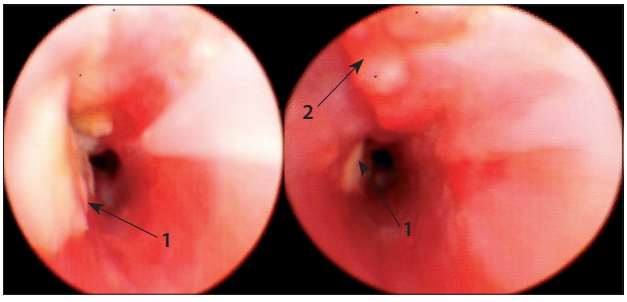


Рис. 8. Сужение трахеи в средней и нижней трети (по данным бронхоскопии)

1. Фибринозные и аспергиллёзные наложения.
2. Гранулематозные разрастания

Fig. 8. Narrowing of the trachea in the middle and lower 3rd (according to bronchoscopy)

1. Fibrinous and aspergillious overlay. 2. Granulomatous overlay

14 августа (Д86) во время санационно-диагностической бронхоскопии из трахеи и просвета бронхов извлечено большое количество плотных фибринозных масс "хрящевидной плотности" крупного калибра (1,5×0,5 см). По данным рентгенограммы восстановилась проходимость крупных бронхов с расправлением левого легкого (Рис. 5).

В течение следующих 2-х недель отмечалась положительная динамика: разрешение пневмонии (Рис. 6), исчезновение явлений ССВО. После экстубации у пациента имела место афония, а затем охриплость голоса. В дальнейшем ребёнок продолжал получать такролимус, метилпреднизолон, антибиотикотерапию и вориконазол внутрь. 15 сентября (Д120) к терапии возвращен микофенолат натрия в дозе 180 мг 2 раза в сутки (Рис. 1).

В середине сентября вновь стала нарастать дыхательная недостаточность за счёт инспираторной одышки. На бронхоскопии (Д122) выявлены сужение трахеи за счет казеозных масс в её просвете. По результатам рентгеновской компьютерной томографии выявлены перибронхиальные узелки аспергиллёзной этиологии, а также признаки стенозирующего трахеита в нижней трети трахеи (Рис. 7).

На протяжении месяца приступы инспираторной одышки участились. 25 октября (Д160) повторно была выполнена бронхоскопия, на которой отмечалась отрицательная динамика: сужение трахеи в средней и нижней трети до 4,5-5 мм, в области сужения выявлены рубцовые деформации слизистой, гранулематозные разрастания (Рис. 8).

На 30 ноября (Д196) у ребенка сохранялись периодические приступы инспираторной одышки,

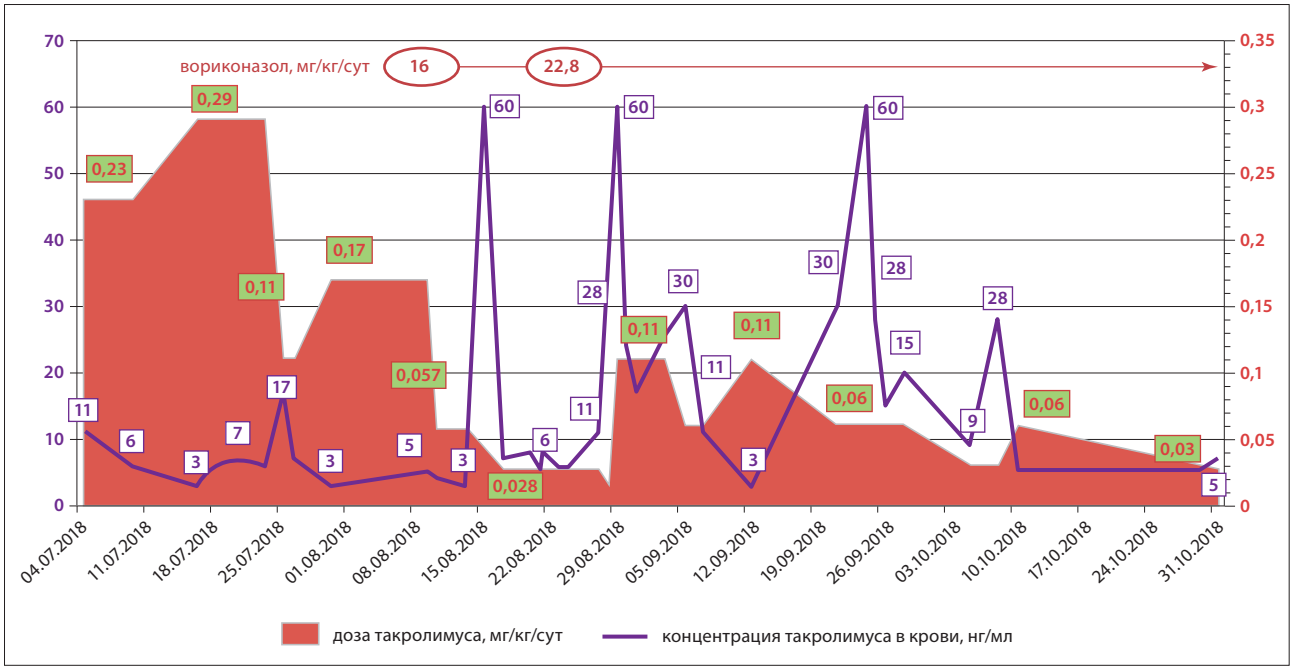


Рис. 9. Влияние приема вориконазола на соотношение дозы и концентрации такролимуса в крови

Fig. 9. The effect of voriconazole intake on dose-to-concentration ratio of tacrolimus in blood

сопровождающиеся психоэмоциональным возбуждением. Приступы купировались самостоятельно, медикаментозная терапия не влияла на их разрешение. Однократно наблюдалось длительное апное с переходом в гипоксическое синкопальное состояние. 2 января 2019 года (Д229) проведена повторная бронхоскопия: получены отрицательные микробиологические и бактериоскопические результаты на аспергиллёз из слизистой трахеобронхиального дерева. Учитывая отрицательные данные посева трахеобронхиальных смывов и нормальные значения индекса оптической плотности галактоманнана крови на протяжении 122 дней, решено было отменить вориконазол.

На момент написания данной статьи функция почечного трансплантата ребенка удовлетворительная (рСКФ по bedside формуле Шварца – 116 мл/мин/1,73 м^2). Проведены 3 баллонные дилатации трахеи (Д256, Д257, Д261) с планированием повторения этой процедуры через 3-4 недели. При отсутствии эффекта от этих вмешательств будет решаться вопрос о стентировании трахеи.

Инвазивный аспергиллёз – жизнеугрожающее осложнение у пациентов после трансплантации почки на фоне получаемой иммуносупрессивной терапии. При развивающемся синдроме системного воспалительного ответа в послеоперационном периоде необходимо проведение дифференциальной диагностики между воспалительными процессами вирусной, бактериальной и грибковой этиологии.

В нашем случае отсутствие эффекта от снижения дозы, а потом и отмены микофенолатов на фоне увеличения дозы метилпреднизолона, повышенный уровень С-реактивного белка совместно с относительно нормальным уровнем прокальцитонина [8] должны были сориентировать врача на поиск грибковой инфекции. Назначение вориконазола сопряжено с ингибированием изофермента CYP3A4 цитохрома P450 и замедлением метаболизма ингибиторов кальциневрина, что у нашего пациента потребовало снижения дозы такролимуса в 10 раз (с 0,3 до 0,03 мг/кг/сут, Рис. 9).

Авторы не имеют конфликта интересов

The authors declare no conflict of interests

Список литературы

1. *Ezzatzadegan S., Chen S., Chapman J. R.* Invasive Fungal Infections after Renal Transplantation. International Journal Organ Transplant Med. 2012; 3(1): 18-25.
2. *Pappas P.G., Alexander B.D., Andes D.R. et al.* Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network. Clinical infectious deseases. 2010; 50(8):1101-1111.
3. *Singh N., Paterson D.L.* Aspergillosis in Solid Organ Transplantation. American Journal of Transplantation 2013; 13: 228-241
4. *Panackal A.A.* Combination Antifungal Therapy for Invasive Aspergillosis Revisited. Medical Mycol Open Access 2016; 2(2): 12.
5. *Heylen L., Maertens J., Naesens M. et al.* Invasive Aspergillosis after kidney transplantation: Case-Control Study. Clinical Infectious Diseases 2015: 60(10); 1505-1511.
6. *Ju M. K., Joo D. J., Kim S. J. et al.* Invasive pulmonary Aspergillosis after solid organ transplantation: diagnosis and treatment based on 28 years of transplantation experience. Transplantation Proceedings 2009; 41(1): 375-378.
7. *Байко С. В., Сукало А. В.* Протокол ведения детей после родственной трансплантации почки. Нефрология СПб 2013; 17(3): 26-32.

   Baiko S.V., Sukalo A.V. Pediatric living-related kidney transplantation protocol. Nephrology 2013; 17(3): 26-32. (Transl. from Russian).
8. *Стома И.О., Карпов И.А., Усс А.Л. и др.* Клиническое значение биологических маркеров в диагностике инвазивных микозов у пациентов с опухолевыми заболеваниями кроветворной ткани. Здравоохранение 2018; 9: 57-62.

   Stoma I.O., Karpov I.A., Uss A.L. et al. Clinical value of biological markers for diagnosing invasive mycosis in patients suffering from tumorous diseases of hematopoietic tissues. Healthcare 2018; 9: 57-62. (Transl. from Russian).

Дата получения статьи: 13.02.2019
Дата принятия к печати: 11.03.2019
Submitted: 13.02.2019
Accepted: 11.03.2019

Комментарий редакции к статье "Клинический случай инвазивного аспергиллёза у ребенка после трансплантации почки"

Авторы: И.В. Шевчук, С.В. Байко, А.В. Сукало

Авторами представлено описание интересного и поучительного наблюдения развития тяжелого инвазивного аспергиллеза у ребенка после трансплантации почки. Проблема, поднятая в статье, весьма актуальна, поскольку инвазивные микозы, в том числе – аспергиллез, являются серьезной клинической проблемой у пациентов с трансплантированной почкой, диагностика их непроста, а протоколы лечения окончательно не разработаны. Лечение аспергиллеза у пациентов с трансплантированной почкой осложняется существенными фармакокинетическими взаимодействиями антимикотиков азольного ряда с ингибиторами кальциневрина. В сложной клинической ситуации авторам статьи удалось спасти жизнь пациента и сохранить функцию ренального трансплантата, однако представляется необходимым высказать некоторые замечания, касающиеся ведения больного.

Во-первых, на фоне выраженной лейкопении и нейтропении доза метилпреднизолона per os была временно повышена до 32 мг (8 таб.) в сутки. Действительно, увеличение дозы кортикостероидов способствует повышению уровня лейкоцитов, и при лейкопении возможно умеренное повышение дозировки. Кроме того, лечащий врач, по-видимому, стремился восполнить общий объем имммуносупрессии на фоне отмены микофенолатов. Но всегда следует помнить о том, что продолжительная нейтропения является самостоятельным фактором риска инвазивного микоза [1], и значительное повышение дозы стероидов при такой гематологической картине может быть небезопасным из-за дополнительного увеличения риска грибковой инфекции. В данной ситуации, конечно, оправдано введение гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора. Во-вторых, профилактическая доза валганцикловира, которую получал пациент, была повышена до лечебной на основании обнаружения ДНК вируса герпеса человека 6 типа в моче и вирусов 6 и 7 типов герпеса человека в смывах из зева. Но абсолютным показанием к применению лечебных доз валганцикловира является обнаружение ДНК герептических вирусов именно в крови, поскольку в других средах (за исключением бронхоальвеолярной лаважной жидкости при трансплантации легких) периодически вирусная ДНК может появляться и в отсутствие активной инфекции. В последних международных согласительных рекомендациях по ведению пациентов после трансплантации солидных органов с цитомегаловирусной инфекцией [2] предлагается *не использовать* определение ДНК вируса в моче и слюне для диагностики активной ЦМВ-инфекции. Для других вирусов герпетической группы признаком активности также является ДНК-емия. Свидетельством поражения тканей герпес-вирусами могло бы быть присутствие цитопатического эффекта в биоптатах различных органов, но биопсия, по-видимому, не выполнялась. В то же время сам валганцикловир в большой дозе способствует возникновению/поддержанию лейкопении. Исходя из вышеизложенного, повышение дозы валганцикловира в описанной ситуации является спорным моментом. Высказанные замечания, безусловно, не умаляют достижений трансплантологов, нефрологов и реаниматологов в ведении чрезвычайно сложного пациента и ценности представленного описания клинического наблюдения.

1. *Kaya S., Gençalioğlu E., Sönmez M., Köksal I.* The importance of risk factors for the prediction of patients with invasive pulmonary aspergillosis. Rev. Assoc. Med. Bras. (1992). 2017; 63(9): 764-770. DOI: 10.1590/1806-9282.63.09.764.
2. *Kotton C.N., Kumar D., Caliendo A.M., Huprikar S., Chou S., Danziger-Isakov L., Humar A.; The Transplantation Society International CMV Consensus Group.* The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. Transplantation. 2018; 102(6): 900-931. DOI: 10.1097/TP.0000000000002191.

Заместитель главного редактора
Прокопенко Е.И.

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 2019 год

№ п/п	Наименование цикла	Вид обучения: ПП – профессиональная переподготовка, ПК – повышение квалификации, ПК сертиф. – повышение квалификации с сертификационным экзаменом	Контингент слушателей	Дата проведения
1	**Нефрология**	ПП	анестезиологи-реаниматологи, терапевты, педиатры, урологи, хирурги	с 21.01.2019 по 30.04.2019
2	**Болезни почек, почечная недостаточность и заместительная почечная терапия**	ПК сертиф.	нефрологи	с 28.01.2019 по 26.03.2019
3	**Ключевые вопросы диагностики и лечения болезней почек**	ПК	нефрологи, терапевты, педиатры, урологи, врачи лечебного профиля ЛПУ	с 01.04.2019 по 13.04.2019
4	**Актуальные вопросы нефрологии и диализа**	ПК сертиф.	нефрологи	с 15.04.2019 по 15.05.2019
5	**Нефрология**	ПП	анестезиологи-реаниматологи, терапевты, педиатры, урологи, хирурги	с 09.09.2019 по 16.12.2019
6	**Болезни почек, почечная недостаточность и заместительная почечная терапия**	ПК сертиф.	нефрологи	с 16.09.2019 по 11.11.2019
7	**Ключевые вопросы диагностики и лечения болезней почек**	ПК	нефрологи, терапевты, педиатры, урологи, врачи лечебного профиля ЛПУ	с 02.12.2019 по 14.12.2019
8	**Клиническая морфология болезней почек**	ПК (прерывистое проведение цикла: 2 раза в месяц, 6 часов в день № 12)	Нефрологи, терапевты, врачи лечебного профиля ЛПУ, педиатры, врачи специальности "патологическая анатомия"	с 20.03.2019 по 20.10.2019
9	**Костно-минеральные нарушения при хронической болезни почек**	ПК	нефрологи, терапевты, педиатры, урологи, врачи лечебного профиля ЛПУ, эндокринологи	с 11.11.2019 по 16.11.2019
10	**Гломерулонефриты: актуальные вопросы диагностики и лечения**	ПК	нефрологи, терапевты, педиатры, урологи, врачи лечебного профиля ЛПУ	с 18.11.2019 по 23.11.2019

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 тел./факс: 8-499-196-10-11, 8-499-196-19-51 **E-mail:** kafedra.nefrolog@yandex.ru

Информация для авторов

Журнал "Нефрология и диализ" адресован клиницистам-практикам и специалистам-исследователям в области нефрологии. В журнале публикуются обзоры и лекции по широкому кругу вопросов нефрологии и диализа, оригинальные статьи, краткие сообщения и заметки из практики, а также информация о планирующихся и состоявшихся конференциях, симпозиумах и съездах. Все рукописи рецензируются не менее, чем двумя экспертами-специалистами. Принятые к публикации статьи публикуются бесплатно. По результатам рецензирования и последующего рассмотрения редколлегией авторам направляется мотивированное заключение.

Редакция оставляет за собой право редактирования рукописей.

Рукописи принимаются к рассмотрению только при условии их оформления по следующим правилам, сформулированными в соответствии с требованиями международной базы научных изданий *SCOPUS*.

1. Журнал по желанию авторов публикует рукописи на русском или на английском языке. Название, список авторов и их адреса, подробный реферат, список ключевых слов, названия таблиц и рисунков, подписи к ним и список цитируемых источников должны быть представлены и на русском, и на английском языке.
2. На первой странице указываются название статьи на русском и английском языках, фамилии авторов на русском и английском языках с инициалами (инициалы должны стоять перед фамилиями), названия и адреса учреждений всех авторов (на русском и английском языках), а также телефон и адрес электронной почты контактного лица.

Пример оформления первой страницы рукописи

Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью методами перитонеального диализа и трансплантации почки в Российской Федерации в 1998-2011 г.

(Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии. Часть вторая)

Б.Т. Бикбов[1,2,3], Н.А. Томилина[1,2,3]

[1] Отделение нефрологических проблем трансплантации почки ФБГУ "ФНЦ Трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 123182 Москва, 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 Artifi cial 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 200 до 300 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 всех авторов, 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 ekstrarenal'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. Шилова. М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2007. 683 с.

Nefrologiya: Uchebnoe posobie dlya poslevuzovskogo obrazovaniya. Pod red. E.M. Shilova. M.: GEOTARMEDIA, 2007. 683 s.

3. *Томилина Н.А. Бирюкова Л.С. Фролова Н.Ф. Столяревич Е.С. Волгина Г.В. Фролов А.В. Тырин В.В.* Клинико-морфологическая характеристика и прогноз разных гистоморфологических вариантов быстропрогрессирующего 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., Stoyarevich E.S., Volgina G.V., A.V. frolov, Tyrin V.V. Clinical and morphological characterstics 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 revascurarization. In: Renal Vascular Disease. Novick A.C., Scoblle J., Hamilton G. eds. W.B. Sanders. London. 1995. P. 497–509.

6. *Wagner M., Ashby D.R., Kurtz C., Alam A., Busbridge M., Raff U., Zimmermann J., Heuschmann P.U., Wanner C., Schramm L.* Hepcidin-25 in diabetic chronic kidney disease is predictive for mortality and progression to end stage renal disease. PLoS One. 2015. 10(4): e0123072. DOI: 10.1371/journal.pone.0123072

7. Статья представляется в редакцию по электронной почте nephro-dial@yandex.ru в виде файла формата *.doc, *.docx или *.rtf (через полтора интервала шрифтом 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 "ГКБ № 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 Artifi cial 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 200-300 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 end 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 all authors, title of the paper, title of the journal, year, volume, issue, first and last pages, DOI, if available.

Theses, dissertations, or thesis synopses: family name and initials of the author, type of the thesis, title, year and city.

Russian-language titles need to be accompanied by a Romanized (transliterated) title. For the purposes of transliteration the free on-line services http://translit.ru with the option BSI ("British Standard Institution") is recommended. If an English translation of a Russian publication is available, or if a Russian-language article has an English title and abstract, it is sufficient to provide only the English title in the references without a transliterated Russian-language title (see example 3 below).

Examples:

1. *Захарова Е.В.* Прогнозирование исходов системной красной волчанки и системных васкулитов с экстраренальными и почечными проявлениями. Дисс. на соискание уч. степени. канд. мед. наук. 2005. М. 165 с.

Zakharova E.V. Prognozirovanie iskhodov sistemnoi krasnoi volchanki i sistemnykh vaskulitov s ekstrarenal'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. Шилова. М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2007. 683 с.

Nefrologiya: Uchebnoe posobie dlya poslevuzovskogo obrazovaniya. Pod red. E.M. Shilova. M.: GEOTARMEDIA, 2007. 683 s.

3. *Томилина Н.А. Бирюкова А.С. Фролова Н.Ф. Столяревич Е.С. Волгина Г.В. Фролов А.В. Тырин В.В.* Клинико-морфологическая характеристика и прогноз разных гистоморфологических вариантов быстропрогрессирующего 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., Stoyarevich E.S., Volgina G.V., A.V. frolov, Tyrin V.V. Clinical and morphological characterstics 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 revascurarization. In: Renal Vascular Disease. Novick A.C., Scoblle J., Hamilton G. eds. W.B. Sanders. London. 1995. P. 497–509.

6. *Wagner M., Ashby D.R., Kurtz C., Alam A., Busbridge M., Raff U., Zimmermann J., Heuschmann P.U., Wanner C., Schramm L.* 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 Thymes 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.

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

Александр Земченков (Россия)
Ирма Чохонелидзе (Грузия)

Члены команды

Мехман Агаев (Азербайджан)
Антон Андрусев (Россия)
Борис Бикбов (Россия)
Ольга Воробьева (Россия)
Абдузаппар Гаппов (Казахстан)
Тинатин Давитая (Грузия)
Елена Захарова (Россия)
Мира Исаева (Киргизия)
Кайрат Кабулбаев (Казахстан)
Михаил Каган (Россия)
Олег Калачик (Беларусь)
Наталья Козловская (Россия)
Николай Колесник (Украина)
Кирилл Комиссаров (Беларусь)
Галина Орлова (Россия)
Ашот Саркисян (Армения)
Наталья Степанова (Украина)
Наталья Томилина (Россия)
Светлана Фомина (Украина)
Евгений Шилов (Россия)

Советники

Артур Коэн (США)
Норбер Лемер (Бельгия)
Ашгар Растегар (США)

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 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.

Программы ISN:

- CME
- EAP
- SRC
- Fellowship
- Clinical Research

Всемирный Конгресс Нефрологов, проводимый ISN 1 раз в два года, состоится 12-15 апреля 2019 года в Мельбурне.

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
А.М. Андрусев

Российское Диализное Общество аффилировано к ERA-EDTA более 10 лет, и к EKHA (European Kidney health Allisnce) 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 CME по Эпидемиологии (Introdictory Course on Epidemiology).

Представители РДО неоднократно принимали участие в форумах EKHA 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

В ноябре 2018 года в рамках Европейского проекта EDITH Регистр ERA-EDTA проводил опрос пациентов на диализе с целью изучения причин различий в количестве пациентов на диализе и пациентов живущих с трансплантированной почкой в различных странах Европы. РДО приняло активное участие в проведении этого опроса, по инициативе РДО десятки диализных центров в России предложили переведенный силами РДО на русский язык опросник своим пациентам, было собрано несколько сотен ответов.

В настоящее время в рамках проекта EDITH Регистр ERA-EDTA проводит опрос для врачей-нефрологов, заполнение опросника займет не более 20 минут, пройти опрос можно по ссылке:

https://www.era-edta-reg.org/index.jsp?p=survey_nephrologist

По инициативе и силами РДО были переведены на русский язык и опубликованы в журнале Нефрология и Диализ рекомендации ERBP (European Renal Best Practice) по ведению гипонатриемии, синдрома длительного сдавления, и ведению пожилых пациентов с ХБП:

http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=1987
http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/issueView&journalId=72
http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/issueView&journalId=74

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/.

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.

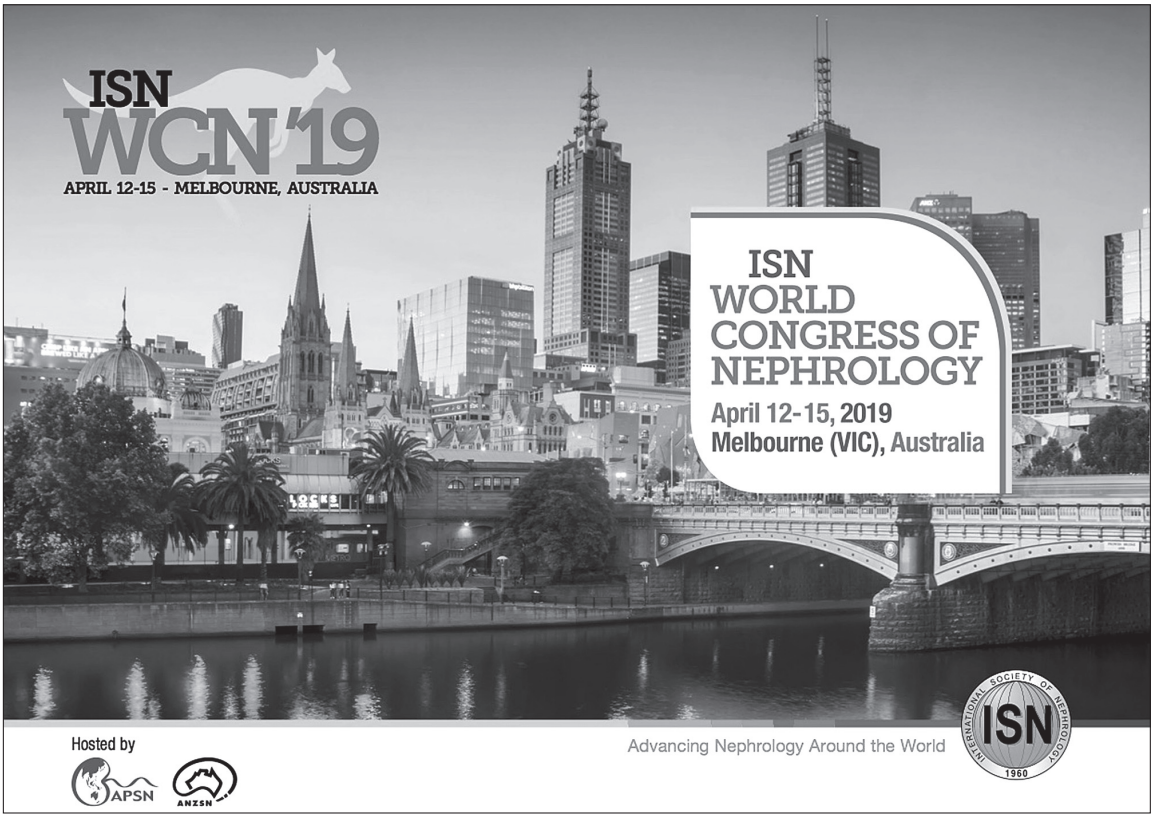
http://www.nephro.ru/index.php?r=site/contentView&id=7
http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=1986
http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=112
http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=62
http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=30
http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=1936

Во 2 номере журнала Нефрология и Диализ за 2019 год будет опубликован перевод на русский язык обновленных рекомендаций по гепатиту С.

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 апреле 2019 года пройдет Конференция KDIGO по противоречиям в вопросах, касающихся Острого Почечного Повреждения.

С новостями KDIGO можно ознакомиться по ссылке https://kdigo.org/category/news/, на этой странице можно подписаться на рассылку Новостей KDIGO.


ISN
WCN'19
APRIL 12-15 - MELBOURNE, AUSTRALIA
ISN
WORLD
CONGRESS OF
NEPHROLOGY
April 12-15, 2019
Melbourne (VIC), Australia
Hosted by
APSN
ANZSN
Advancing Nephrology Around the World
ISN
1960

era
edta
LEADING EUROPEAN NEPHROLOGY
Held jointly with
HUNGARIAN
SOCIETY OF
NEPHROLOGY
56th
ERA-EDTA
Congress
Budapest, Hungary 2019 June 13th-16th
www.era-edta2019.org
KEY SPEAKERS,
LATEST INNOVATIONS IN NEPROLOGY:
DON'T MISS ERA-EDTA IN BUDAPEST NEXT YEAR!