

Российское диализное общество

Творческое объединение детских нефрологов

Нефрология и диализ

Т. 21 № 3 • 2019

Russian Dialysis Society

Nephrology and Dialysis

Главный редактор
Н.А. Томилина

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

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

Редколлегия
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".

278 Страница РДО

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

281 Диета с ограничением белка: история, лечение
преддиализных больных, влияние на режим
заместительной почечной терапии
Обзор литературы
В.М. Ермоленко

292 Две стороны одной медали:
роль недостаточного и избыточного веса
в патогенезе хронической болезни почек
А. Асанбек к., С. Сезер

301 Биомаркеры контраст-индуцированного острого
почечного повреждения после чрескожных
коронарных вмешательств
А.А. Хильчук, С.А. Абугов, С.В. Власенко, С.Г. Щербак,
А.М. Сарана, М.В. Агарков, Е.Г. Кармазанашвили

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

312 Прогностическое значение фиброза интерстиция
в нефробиоптате в обратимости острого почечного
повреждения при цилиндровой нефропатии у пациентов
с множественной миеломой
И.Г. Рехтина, Е.В. Казарина, Е.С. Столяревич,
В.Н. Двирный, С.М. Куликов, Л.П. Менделеева

320 Эпидемиология пресаркопении/саркопении
у пациентов на хроническом гемодиализе
Ю.В. Лаврищева, А.А. Яковенко,
А.Ш. Румянцев, Н.Н. Кулаева

326 Отдалённые клинические результаты эндоваскулярной
коррекции стеноза почечной артерии
Д.Ю. Попов, С.И. Солодушкин, А.Г. Столяр

339 Значение коморбидного статуса при коррекции ацидоза
у пациентов на гемодиализе
К.А. Вишневский, О.В. Волкова, Р.П. Герасимчук,
В.Н. Сучков, А.Ю. Земченков

- 352 Гиперпаратиреоз и минеральная плотность кости у больных с хронической болезнью почек: влияние паратиреоидэктомии
О.Н. Ветчинникова, Е.Ю. Полякова
- ШКОЛА НЕФРОЛОГА
- 362 Особенности проведения заместительной почечной терапии у больного гемофилией А
А.Ю. Гавриш, Л.С. Бирюкова, Г.М. Галстян, А.В. Голобоков, Т.Ю. Полянская, В.Ю. Зоренко, Н.И. Коняшина, Л.А. Горгидзе, Е.С. Столяревич
- НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ
- 370 Семейный атипичный гемолитико-уремический синдром: история одной семьи
Т.П. Макарова, Х.М. Эмирова, Ю.С. Мельникова, Л.В. Поладова, О.А. Карпова, Л.А. Давлиева, П.А. Шаталов, В.В. Ильинский
- 378 Минимально инвазивное коронарное шунтирование у больного после трансплантации почки
В.А. Подкаменный, Ю.В. Желтовский, А.А. Шаравин, О.А. Козина, А.В. Вырупаев
- НЕКРОЛОГ
- 382 Майя Сергеевна Игнатова
- 383 ИНФОРМАЦИЯ
- 385 Информация для авторов
- 391 Страница ISN
- 392 Страница ERA-EDTA
- 393 Страница KDIGO

ISSN 1680-4422 (бумажная версия)

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

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

Телефон редакции:

(499) 196-10-11

Почтовый адрес:

123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3, корпус 3, этаж 1, редакция журнала
e-mail: nephro-dial@yandex.ru

Адрес в Интернете:

<http://www.nephro.ru>

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

Тираж 2000 экз.

Издательство АО "Видадь Рус"

107078, г. Москва,

Красноворотский пр-д, д. 3, стр. 1

Тел.: (499) 975-13-61

vidal@vidal.ru

www.vidal.ru

Подписано в печать 18.09.19

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

Editor-in-chef

N.A. Tomilina

Deputy editors

E.V. Zakharova

E.I. Prokopenko

Editorial council

G.Ye. Gendlin

V.M. Ermolenko

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

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".

278 Russian Dialysis Society page

REVIEWS AND LECTURES

281 A low-protein diet: history, treatment of predialysis patients, impact on the mode of renal replacement therapy
Review
V.M. Ermolenko

292 Two sides of the same coin: role of insufficient and excessive weight in pathogenesis of the chronic kidney disease
A. Asanbek k., S. Sezer

301 Biomarkers of contrast-induced acute kidney injury after percutaneous coronary interventions
A.A. Khilchuk, S.A. Abugov, S.V. Vlasenko, S.G. Scherbak, A.M. Sarana, M.V. Agarkov, E.G. Karmazanashvili

ORIGINAL ARTICLES

312 Interstitial fibrosis and outcomes of acute kidney injury in myeloma cast nephropathy
I.G. Rekhtina, E.V. Kazarina, E.S. Stolyarevich, S.M. Kulikov, V.N. Dvirnyk, L.P. Mendeleva

320 Epidemiology of presarcopenia/sarcopenia of haemodialysis patients
I.V. Lavrishcheva, A.A. Jakovenko, A.Sh. Rumyantsev, N.N. Kulaeva

326 Long-term clinical results of endovascular correction of renal artery stenosis
D.Y. Popov, S.I. Solodushkin, A.G. Stolyar

339 The role of comorbidity in the correction of acidosis in hemodialysis patients
K.A. Vishnevsky, O.V. Volkova, R.P. Gerasimchuk, V.N. Suchkov, A.Yu. Zemchenkov

- 352** Hyperparathyroidism and bone mineral density in patients with chronic kidney disease: influence of parathyroidectomy
O.N. Vetchinnikova, E.Yu. Polyakova

EDUCATIONAL MATERIALS

- 362** Features of renal replacement therapy in a patient with hemophilia A
A.Yu. Gavrish, L.S. Biryukova, G.M. Galstyan, A.V. Golobokov, T.Yu. Polyanskaya, V.Yu. Zorenko, N.I. Konyashina, L.A. Gorgidze, E.S. Stolyarevich

CASE REPORT

- 370** Family atypical hemolytic-uremic syndrome: the history of one family
T.P. Makarova, Kh.M. Emirova, Y.S. Melnikova, L.V. Poladova, O.A. Karpova, L.A. Davlieva, P.A. Shatalov, V.V. Ilyinsky

- 378** Minimally invasive direct coronary bypass surgery in a patient after kidney transplantation
V.A. Podkamenny, U.V. Zheltovskiy, A.A. Sharavin, O.A. Kozina, A.V. Virupaev

IN MEMORIAM

- 382** Prof. Maya S. Ignatova

- 383** ANNOUNCEMENTS

- 385** FOR AUTHORS

- 391** ISN page

- 392** ERA-EDTA page

- 393** KDIGO page

ISSN 1680-4422

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

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

Editorial office

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

Street address: 3 Pekhotnaya str.

Moscow, 123182 Russia

e-mail: nephro-dial@yandex.ru

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

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

Circulation: 2000 copies

Publishing house of JSC "Vidal Rus"

3, bld. 1, Krasnovorotsky drive,

Moscow, 107078 Russia

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

vidal@vidal.ru

www.vidal.ru

Printed in "Buki Vedi"

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

Moscow, 115093 Russia

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

www.bukivedi.com

info@bukivedi.com



РОССИЙСКОЕ ДИАЛИЗНОЕ ОБЩЕСТВО

УЧРЕЖДЕНО 23 апреля 1998 года

Председатель: Захарова Елена Викторовна

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

Координационный совет:

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

Исполнительный комитет:

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

Секретариат РДО:

Водорезова А.В.
Алпацкая Т.Н.

123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3

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

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



РОССИЙСКОЕ ДИАЛИЗНОЕ ОБЩЕСТВО

УЧРЕЖДЕНО 23 апреля 1998 года

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

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

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

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



ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ "РОССИЙСКОЕ ДИАЛИЗНОЕ ОБЩЕСТВО"

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

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

1. Фамилия _____ Имя _____ Отчество _____

2. Почтовый адрес для рассылки журнала:

Почтовый индекс

Республика(область, край) _____

Город _____

Улица _____

Дом _____

Телефон: код города (_____) тел. _____

3. Контактные данные:

Мобильный телефон: _____

E-mail: _____

4. Название учреждения _____

отделение _____

5. Специальность:

☐ нефролог ☐ терапевт ☐ эндокринолог

☐ хирург ☐ кардиолог ☐ реаниматолог

прочее _____

5.1. Специализация:

☐ консервативная нефрология ☐ общая хирургия ☐ урология

☐ гемодиализ ☐ сосудистая хирургия ☐ анестезиология

☐ перитонеальный диализ ☐ хирургия диализного доступа ☐ эндокринология

☐ трансплантация

прочее _____

6. Должность:

☐ главный специалист по нефрологии ☐ зав. кафедрой

☐ доцент ☐ научный сотрудник ☐ зав. отделением

☐ врач ☐ ординатор ☐ аспирант

прочее _____

7. Ученое звание _____

8. Я желаю получать:

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

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

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



Диета с ограничением белка: история, лечение преддиализных больных, влияние на режим заместительной почечной терапии

Обзор литературы

В.М. Ермоленко

*Кафедра нефрологии и гемодиализа ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,
ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, 123242, г. Москва, Россия*

A low-protein diet: history, treatment of predialysis patients, impact on the mode of renal replacement therapy

Review

V.M. Ermolenko

*Russian Medical Academy of Continuous Professional Education,
2/1, Barrikadnaya Str., bld. 1, 123242, Moscow, Russian Federation*

Ключевые слова: малобелковая диета, хроническая почечная недостаточность, гемодиализ, перитонеальный диализ

Резюме

Диета с ограничением суточного потребления белка, изначально предложенная для улучшения качества жизни больных с нарушением функции почек, в настоящее время стала элементом нефропротективной терапии, позволяющей не только уменьшить интоксикацию, обусловленную как белковыми метаболитами (водород, гуанидины, фенол, индоксил сульфат, микроглобулин, конечные продукты гликирования и т.д.), так и другими уремическими токсинами, в норме выводимыми с мочой, но и замедлить прогрессирование уремии и отдалить начало заместительной почечной терапии. Использование малобелковой диеты в период ввода в диализную программу позволяет избегать рекомендуемого рядом авторов интенсивного диализа, что сохраняет на более длительный срок остаточную функцию почек, профилактируя в известной мере развитие осложнений, обусловленных уремическими токсинами и гипергидратацией.

У больных старше 75 лет малобелковая диета с добавлением эссенциальных аминокислот и кетоаналогов делает возможным проведение разового или двукратного в неделю диализа, а у мотивированных пациентов – продолжить консервативную терапию, несмотря на крайне низкие значения скорости клубочковой фильтрации. Качество жизни пациентов на малобелковой диете с аминокислотными добавками не хуже, чем на диализе, а частота госпитализаций из-за различных осложнений, в частности, обусловленных проблемами сосудистого доступа, существенно меньше.

Длительное, в течение нескольких лет пребывание на малобелковой диете с обязательным применением эссенциальных аминокислот и кетоаналогов не влияет отрицательно на азотистый баланс, не ухудшает нутритивный статус и антропометрические показатели пациентов, не вызывает снижения в крови уровня общего белка и альбумина и крайне редко осложняется белково-энергетической недостаточностью, не влияя на конечные исходы лечения. Основной причиной перевода больных на заместительную почечную терапию являются гипергидратация или гиперкалиемия.

*Адрес для переписки: Ермоленко Валентин Михайлович
e-mail: nephrology@mail.ru*

*Corresponding author: prof. Valentin M. Ermolenko
e-mail: nephrology@mail.ru*

Малобелковая диета позволяет разнообразить не только режимы гемодиализа, но и постоянного амбулаторного перитонеального диализа. Различные аспекты применения малобелковой диеты представлены в предлагаемом обзоре.

Abstract

Diets with limited daily protein intake initially were proposed to improve the quality of life of patients with reduced renal function. This approach has now become a part of nephroprotective therapy. A low protein diet reduces intoxication due to protein metabolites (hydrogen, guanidines, phenol, indoxyl sulfate, microglobulin, glycation end-products, etc.) and decreases other uremic toxins excreted in urine. The diets slow the progression of uremia and delay the onset of the renal replacement therapy. A low-protein diet can be used with non-intensive dialysis for saving of residual renal function preventing complications due to uremic toxins and hyperhydration.

In patients older than 75 years a low-protein diet with the addition of essential aminoacids and it's ketoanalogues allows one to perform hemodialysis not three times a week, but once or twice. Compliant patients can continue conservative therapy, despite the extremely low values of the glomerular filtration rate. The quality of life of patients on a low-protein diet with the addition of essential aminoacids and it's ketoanalogues is not worse than of those on dialysis. The frequency of hospitalizations due to various complications, such as problems with vascular access, is significantly less in such patients. A long-term use of a low-protein diet does not affect the nitrogen balance in patients with chronic renal failure and is very rarely complicated by protein-energy deficiency. The main causes for transferring patient on renal replacement therapy are hyponatremia and hyperkalemia.

A low-protein diet allows one to use different modes of hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. Different aspects of the use of a low-protein diet are reviewed.

Key words: *low-protein diet, chronic renal disease, hemodialysis, peritoneal dialysis*

История вопроса

Еще в XIX веке L. Beale (1869) отмечал улучшение состояния больных с нарушенной функцией почек при уменьшении потребления пищевого белка, а позднее F. Volhard (1914) указывал, что у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) при соблюдении малобелковой диеты (МБД), содержащей 3,0-5,0 г азота (20-30 г белка в суточном рационе), возможно на длительный период отсрочить повышение мочевины в крови и уменьшить симптомы уремической интоксикации [1]. Эти наблюдения получили в дальнейшем как экспериментальные, так и клинические подтверждения. У людей с почечной недостаточностью, как и у животных, после субтотальной нефрэктомии рацион с ограничением белка снижал уровень в сыворотке фосфора, паратгормона и выраженность вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) [2, 3, 4], улучшал липидный профиль [5], уменьшал продукцию тромбоксана [6], предупреждая вазоконстрикцию, снижал резистентность к инсулину [7], замедлял утрату остаточной функции почек (ОФП) и обеспечивал жизнеспособность сохранившейся почечной ткани [8].

В начале XIX века при самых различных заболеваниях, включая хроническую болезнь почек (ХБП), практиковались кровопускание, слабительные (очищающие средства) и другие необоснованные процедуры. Альтернативой такому лечению, особенно в США, считалось усиленное питание для восстановления "баланса" [9]. Позднее выяснилось, что

избыточное потребление белка сопровождается увеличением массы почек, свидетельствуя о чрезмерной нагрузке [10]. Например, диета, предложенная L. Newburgh в 1919 г., содержащая яичный белок, казеин и соевые бобы, вызвала у кроликов альбуминурию и повреждение почек, обусловленное необходимостью экскреции большого количества азотистых соединений [11]. У животных с одной функционирующей почкой высокобелковая диета вызвала более тяжелые повреждения органа [12, 13], а наиболее токсичными оказались белки печени [14].

В середине XX века выяснилось, что снижение белковой нагрузки у больных с нарушениями функции почек пропорционально уменьшает продукцию мочевины и других продуктов белкового метаболизма, облегчая симптомы интоксикации: у больных уменьшаются боли в животе, тошнота, рвота, поносы, кожный зуд.

Производство мочевины в организме пропорционально потреблению белка и метаболически детерминировано: из 100 г пищевого белка образуется 30,0 г мочевины. При физиологической норме потребления белка (0,8-1 г/кг/массы тела) уровень мочевины начинает повышаться, когда СКФ становится менее 25 мл/мин [15]. Поэтому основной целью малобелковой диеты, предложенной в 1963 г. С. Giordano [16], было улучшение качества жизни больных с уремической интоксикацией [17, 18, 19], в первую очередь пациентов с 4 и 5 стадиями ХБП. Характеризуя предложенную диету, С. Giordano писал: "...диета, содержащая 20-35 г белка в суточ-

ном рационе, безвкусна, трудно исполнима, однако ее строгое соблюдение сопровождается впечатляющими клиническими результатами...".

Уже через 1 год после публикации С. Giordano в *Lancet* была напечатана статья С. Giovanetti и Q. Maggiore [20], свидетельствующая, что диета, содержащая 24-25 г белка в сутки с назначением эссенциальных аминокислот (ЭАК) и их кетоаналогов (КА) не только предупреждает у больных появление уремических симптомов, но и способна продлевать жизнь пациентов при невозможности заместительной почечной терапии (ЗПТ), а на более ранних стадиях ХБП замедлять прогрессирование почечной недостаточности.

Эти основополагающие работы инициировали множество последующих исследований, в которых было показано, что, помимо упомянутых эффектов, соблюдение МБД повышает продукцию кальцитриола [21], нормализует содержание в крови оксالاتов [22], тестостерона [23], улучшает фагоцитоз [24], уменьшает протеинурию [25], продукцию свободных радикалов кислорода [26] и потребность в эритропоэтине [27]. Одновременно было установлено, что ограничение потребления белка не влияет отрицательно на нутритивный статус больных и не вызывает снижение альбумина сыворотки [28, 29] даже во время беременности. Так, согласно В. Риссоли и соавт. (2014), у 21 беременной женщины с ХБП 3-5 стадии МБД с применением ЭАК и КА практически не влияла на функцию почек, протеинурию и уровень альбумина в сыворотке, хотя масса новорожденных была снижена и не соответствовала гестационному возрасту [30].

В контролируемом рандомизированном исследовании (РКИ) 400 больных с ХБП 3-5 стадии были прослежены в течение 30 мес. Только у 3 пациентов (менее 1%), получавших МБД, появились симптомы *malnutrition* в противоположность 40-50% у больных, находившихся на свободной диете [31]. По R. Dukkupati и соавт. (2010), МБД может быть назначена всем больным ХБП и не оказывает отрицательного влияния на состав тела [32].

МБД у больных с преддиализными стадиями ХБП

Поскольку в 60-х годах прошлого века поступление на лечение гемодиализом (ГД) из-за малочисленности диализных центров было непростым делом, МБД широко применяли для лечения больных с нарушенной функцией почек, однако увлечение МБД резко пошло на убыль после опубликования в 1994 г. результатов MDRD исследования [33]. В это крупное даже по современным меркам исследование были включены 840 больных ХПН, из которых у 585 (группа А) СКФ колебалась от 25 до 55 мл/мин/1,73 м², и эти пациенты получали или обычную диету (1,3 г белка/кг массы тела)

или диету с ограничением белка до 0,58 г/кг/массы тела. У 255 больных группы В СКФ колебалась от 13 до 24 мл/мин/1,73 м², пациенты этой группы потребляли белка 0,58 г/кг/сут или 0,28 г/кг/сут, соответственно. Последним дополнительно назначали ЭАК и КА. Группы были подобраны так, чтобы влияние АД и антигипертензивная терапия в одинаковой мере сказывались на включение в исследование. Некоторое замедление прогрессирования ХПН (на 19%) за 3 года наблюдения отмечалось только у больных, получавших МБД с очень низким содержанием белка и применением ЭАК и КА, однако это замедление оказалось статистически незначимым ($p=0,07$). Лечение не влияло на сроки появления уремических симптомов, перевода больных на ЗПТ и летальность. Дальнейший анализ результатов MDRD позволил рассчитать, что для отсрочки на 1 год начала ЗПТ больным группы А требуется соблюдать МБД в течение 9 лет, а больным группы В – в течение 4 лет, чтобы отложить начало ЗПТ на 8 месяцев [34].

Комментируя результаты MDRD и других исследований, W. Mitch (1997) писал, что на вопрос, нужно ли больным с преддиализной ХБП ограничивать потребление белка, следует однозначно дать отрицательный ответ [35]. В то же время, у больных, включенных в MDRD-исследование, среднее АД снизилось с 107 до 92 мм рт.ст., а жесткое контролирование гипертензии в течение 10,4 мес сдвигало начало ЗПТ на 1,2 года. Сочетание МБД и контролирование АД увеличивало этот период до 2,5 лет, подтверждая, что прогрессирование ХПН – многофакторный процесс, не позволяющий игнорировать любые факторы, замедляющие прогрессирование. Эти и ряд других данных послужили основанием для реабилитации МБД.

Еще раньше было показано, что ограничение потребления белка животным с субтотальной нефрэктомией снижает за счет уменьшения тонуса афферентной артериолы гиперфильтрацию и интракапиллярную гипертензию в ремnantных нефронах [36, 37] и повышает выживаемость животных [38]. Одновременно как у животных, так и у больных ХПН, на 25% уменьшается протеинурия [25], являющаяся одним из факторов прогрессирования нефропатий. Снижение протеинурии на фоне МБД наблюдается и у пациентов с нефротическим синдромом [39]. Антипротеинурический эффект МБД повышается при замене в ней животного белка на растительный [40] и при сочетании МБД с приемом ингибиторов АПФ [41, 42].

W. Kempner (1948) предложил рисово-фруктовую диету (калораж 2000 ккал/сут) для лечения сердечных и почечных больных с злокачественной артериальной гипертензией. Диета содержала 5,0 г жира, 150 мг натрия, 200 мг хлоридов и 20 г белка. У пользователей диеты снижалось АД, уменьшались отеки, размеры сердца и другие симптомы сердечной недостаточности, не ухудшилась функция почек [43].

Дополнительные высококалорийные добавки назначались только при продолжающемся снижении массы тела после исчезновения отеков. W. Kempner скончался в 1997 г., но через 17 лет после его смерти в журнале американской кардиологической ассоциации "Hypertension" появилось описание случая успешного применения "рисовой диеты" у больного почечной и сердечной недостаточностью и исходным АД 200/130 мм рт.ст. [44].

Диета, содержащая 0,6 г белка на 1 кг массы тела в суточном рационе, замедляет прогрессирование и позволяет контролировать артериальную гипертензию и у больных СД 1 типа и диабетической нефропатией [45], а G. Bull и соавт. (1949) лечили больных с анурией высококалорийной безбелковой диетой, добавляя в дальнейшем белок в дозе 10 г/кг/массы тела [46]. Поскольку у большинства пациентов функция почек восстановилась, предполагается, что они страдали ОПН.

Для поддержания состава тела энергия также важна, как и белок. T. Addis считал, что основные энергетические траты почек у больных уремией связаны с экскрецией осмотических метаболитов, концентрирующихся в моче, а МБД снижает эту нагрузку [47]. В настоящее время признается, что траты энергии почками обусловлены в первую очередь процессами реабсорбции. Потребление кислорода почкой, экстрагируемого из протекающей крови, составляет, как и в других крупных органах, 8 мл/мин/100 г массы. В покое на почки приходится 25% сердечного выброса и 2/3 поглощаемого кислорода расходуется на поддержание активности Na-K-АТФазы, осуществляющей активную реабсорбцию натрия [48].

H. Smith (1951) полагал, что основная функция почек заключается в поддержании внутреннего гомеостаза, а диетические и другие вмешательства требуют соответствующего ответа со стороны почек [49]. J. Peters и D. Van Slyke (1946), будучи химиками, выступали против назначения больным МБД [50], а A. Fishberg из-за опасности malnutrition не советовал снижать потребление белка менее 40,0 г/сут. Он же считал, что белок мяса более токсичен, чем белок рыбы, и не рекомендовал употреблять в пищу куриные яйца, предпочитая им молочные продукты [51]. J. Merrill (1955), не поддерживая идею ограничения белка на ранних стадиях нефропатии, считал оправданным применение МБД у больных с нарушенной функцией почек (азот мочевины ≥ 30 мг/дл) [52], но количество потребляемого белка не должно быть менее 0,5-0,6 г/кг/массы тела, а протеин должен быть биологически высоко ценным, содержащим все незаменимые аминокислоты. Диета должна содержать необходимые минералы и витамины. Рекомендации J. Merrill актуальны и в настоящее время и закреплены в соответствующих Рекомендациях.

Особого внимания заслуживает влияние МБД на фосфорно-кальциевый обмен. В 1 г белка со-

держится 13 мг фосфата, из которых абсорбируется в желудочно-кишечном тракте 40-80%, причем из растительного белка всасывается меньше фосфата, чем из животного. Как показали S. Мое и соавт., МБД, содержащая растительный белок, вызывает не только снижение фосфата в сыворотке, но и приводит к 28% падению уровня FGF-23 в сыворотке, в то время как на фоне потребления животного белка уровень FGF-23 повышается на 40% [53]. Замена в МБД животного белка на растительный повышает содержание бикарбоната в крови [54], что в свою очередь замедляет прогрессирование ХПН [55]. ЭАК и КА назначаемые больным, помимо других эффектов, способствуют бикарбонемии. Уменьшение на фоне МБД минерально-костных отклонений снижает выраженность ВГПТ и дозу эритропоэтина, необходимую для поддержания целевых значений гемоглобина [27, 56].

G. Mircescu и соавт. (2007) наблюдали в течение 60 нед. 53 больных с ХБП 4-5 стадии. 26 пациентов получали МБД, содержащую 0,6 г/кг белка в сутки, у остальных белковая квота составляла 0,3 г/кг, но дополнительно им назначали ЭАК и КА [57]. На ЗПТ были переведены 7 больных первой группы и только 1 из второй. Снижение уровня фосфата в сыворотке было более выражено у пациентов второй группы (с 1,91 до 1,45 ммоль/л). B. Cianciaruso и соавт. (2009) назначали на 18 мес МБД с содержанием белка 0,55 и 0,8 г/кг соответственно 220 и 211 больным с 4-5 стадиями ХБП [58]. Фактическое потребление белка составляло 0,72 и 0,92 г/кг массы тела. Уровень фосфатов в сыворотке и экскреция мочевины с мочой у первых были значимо ниже, чем у вторых.

Данные РКИ, выполненных до MDRD-исследования, не дали однозначных результатов в плане способности МБД влиять на продолжительность диализного периода. Результаты более поздних исследований были более однородными. B. Di Iorio и соавт. (2003) в течение 2 лет наблюдали больных 2 групп, первые из которых получали белка 0,49 г/кг/массы тела в сутки и аминокетокислоты, а вторые – 0,79 г/кг [27]. К концу периода наблюдения на ЗПТ переведены 2 больных первой группы и 7 – из второй.

Эффективность МБД в замедлении прогрессирования ХПН оценивалась и в ряде мета-анализов. B. Kasiske и соавт. (1998) изучали влияние МБД на темпы снижения СКФ у больных хроническими нефропатиями [59]. С этой целью ими было проанализировано 24 контролируемых исследования (2248 пациентов), в 13 из которых проводилась рандомизация (1919 пациентов). Снижение СКФ у пациентов на строгой МБД оказалось более медленным (на 0,53 мл/мин в 1 год), чем у больных, потреблявших больше белка.

В исследовании D. Fouque и M. Laville (2009) были проанализированы результаты наблюдения 1002 больных, придерживающихся строгого огра-

ничения белка, и 998 пациентов на либеральной в отношении белка диете [60]. Конечными точками в исследовании считали смерть больных или перевод на ЗПТ. Конечной точки достигли 113 больных первой группы и 168 – второй группы ($p=0,0002$). Аналогичные данные получены у больных диабетической нефропатией [61]. В настоящее время признается, что МБД, особенно в сочетании с ЭАК и КА, способна замедлять прогрессирование почечной недостаточности [62, 63, 64], на 40% снижать наступление "почечной смерти" и необходимость начала гемодиализа [65, 66], а ее длительное применение в преддиализном периоде не влияет отрицательно на последующее лечение гемодиализом [67, 68].

Хотя диеты с ограничением белка способны замедлить прогрессирование почечной недостаточности, однако их влияние оказалось не впечатляющим: годовое снижение СКФ в исследовании MDRD замедлялось всего на 0,53 мл/мин в 1 год [59]. В то же время, отсрочка начала ЗПТ при соблюдении МБД может достигать многих месяцев. Уменьшение потребления белка сопровождается снижением в сыворотке больных продуктов белкового метаболизма – водорода, гуанидинов, фенолов, индоксил сульфатов, микроглобулина, конечных продуктов гликирования – способных оказывать токсические эффекты. Малобелковые диеты делают больных "менее уремичными". Одновременно в сыворотке снижается содержание натрия, калия, магния, фосфора [18], повышается чувствительность к инсулину [61]. Ограничение больными потребления белка практически не отражается на уровне в крови общего белка и альбумина.

Далеко не все больные, особенно преклонного возраста, по различным причинам становятся диализными пациентами. По данным M. Da Silva-Gane и соавт. (2012), из 170 больных, которым планировался перевод на ЗПТ, 30 продолжили консервативную терапию (70% мужчины с исходной СКФ 14,3 мл/мин). И хотя продолжительность жизни была у них существенно меньшей, чем у принятых на ЗПТ (913 против 1317 дней), качество жизни и ментальная сохранность были такими же, как и у диализных пациентов, но у последних удовлетворенность жизнью уменьшилась с началом ЗПТ [69]. G. Brunori и соавт. (2007) в течение 1 года наблюдали 56 пожилых пациентов с 5 стадией ХБП на лечении гемодиализом без соблюдения диеты и такое же число недиализных больных, получавших МБД (0,3 г белка/кг/массы тела), дополненную приемом ЭАК и КА [70]. К концу периода наблюдения выживаемость больных составила 83,7% и 87,3%, при этом диализные пациенты на 50% чаще нуждались в госпитализации. Согласно S. Chandna и соавт. (2011), M. Brown и соавт. (2015), выживаемость пациентов с ХБП 5 стадии старше 80 лет на диализе и на консервативной терапии практи-

чески не различается [71, 72]. Продолжение МБД с применением ЭАК и КА на фоне существенного уменьшения общепринятого стандарта диализного времени (≥ 12 час/нед.) позволяет добиваться рекомендованной эффективности лечения (недельного Kt/V). Такой режим в первый год консервативного лечения, согласно L. Scalone и соавт. (2010), позволяет сэкономить более 21180 € на каждом больном [73].

Влияние МБД на режимы ЗПТ

МБД с применением ЭАК и КА не только замедляет прогрессирование, но в сочетании с нестандартным режимом гемодиализа позволяют длительно сохранять остаточную функцию почек (ОФП). В настоящее время адекватность гемодиализа оценивают индексом Kt/V, значения которого рекомендуется поддерживать на уровне 1,4, что обычно достигается 3-разовыми процедурами в неделю. Ранее об адекватности диализа судили по скорости проведения возбуждения по периферическим нервам (СПВН). Развитие даже субклинической полинейропатии свидетельствовало о неадекватности проводимого лечения.

P. Dyck и соавт. еще в 1975 г. показали, что при одноразовом в неделю гемодиализе при соблюдении в недиализные дни SVLPD (supplemented very low protein diet) – диеты с очень низким содержанием белка с добавлением ЭАК и КА, не вызывало замедления СПВН [74]. Однако малочисленность обследованного контингента (7 больных) не позволяли сделать вывод о безопасности такого лечения.

В последующем данные P. Dyck были подтверждены W. Mitch и D. Sapir в 1981 г., которые назначали больным на одноразовом в неделю гемодиализе диеты, содержавшие 0,96 или 0,4 г белка на 1 кг/массы тела в суточном рационе (в 65% и 40% – белок высокой биологической ценности). Вторые дополнительно получали ЭАК и КА. Исходная СКФ у больных равнялась 3,43 мл/мин, однако сохранялся достаточный диурез [75]. В недиализные дни у всех больных азотистый баланс был положительным, преддиализное содержание в сыворотке калия, альбумина, трансферрина, холестерина и триглицеридов оставалось в пределах нормы. Концентрация фосфора на фоне длительного лечения снизилась на 0,8 мг/дл, кальция, бикарбоната и мочевой кислоты не изменилась. У одного больного, алкоголика, не соблюдавшего диеты, показатели отличались от приведенных выше. Авторы пришли к заключению, что у ряда больных возможно урежение процедур гемодиализа при строгом соблюдении диетических рекомендаций.

Возможностью сочетания SVLPD и разового в неделю гемодиализа интересовались F. Locatelli и соавт. (1994) [76]. Они наблюдали 69 больных с исходной СКФ 2,54 мл/мин в течение 12 мес. Средний возраст пациентов составлял 62,9 г, закончили ис-

следование 54 человека. Содержание белка в диете составляло 0,4 г/кг массы тела в сутки, 15 отсеявшихся больных не соблюдали указанных условий. Выживаемость больных к окончанию исследования составляла 89%. Уровень азота мочевины в крови несколько повысился (93 против 82 мг/дл), недельный показатель Kt/V практически не изменился (1,70 против 1,64), диализный индекс оставался стабильным. Нормальными оставались значения массы тела, тощей массы, уровень общего белка, альбумина, С3 и С4 фракций комплемента. Несколько снизились показатели трансферрина и креатинина. Скорость проведения возбуждения по чувствительным волокнам дистального отдела голени не изменилась, но по моторным волокнам снизилась с 98,3 до 50,8 м/сек. Авторы пришли к заключению, что описанная схема лечения позволяет устранить психологический барьер между консервативным лечением и полноценной ЗПТ и решить ряд экономических проблем, однако такое лечение возможно только у мотивированных пациентов.

Представленные данные свидетельствуют, что у пожилых больных, приверженных к соблюдению МБД, появляется возможность к продолжению консервативной терапии, несмотря на крайне низкие значения СКФ. Эта возможность подтверждается как уже упомянутыми [75], так и последующими исследованиями [77]. В мультицентровом проспективном исследовании S. Caria и соавт. (2014) 68 больных со СКФ 5-10 мл/мин были разделены на две группы: 38 пациентов продолжали терапию по комбинированной программе "диета-диализ", предусматривающей одноразовый в неделю гемодиализ и соблюдение SVLPD, и 30 больных получали стандартный трехразовый в неделю (ТРН) гемодиализ [78]. Пациенты наблюдались в течение 24 недель. Исходный диурез у больных первой группы равнялся 1983 мл/сут и незначительно снизился к концу первого года наблюдения. У больных второй группы диурез за этот же период снизился с 1472 мл до 250 мл/сут. К концу периода наблюдения были живы 94,7% больных первой группы и 86,8% – второй. Пациентам первой группы не требовалось госпитализации, стоимость их лечения была на 50% меньше, нежели второй. Показатели нутритивного статуса оставались стабильными.

М. Duenhas и соавт. (2013) назначали SVLPD на 50 дней больным, которым было необходимо срочно начинать ЗПТ (уровень мочевины в крови ≥ 175 мг/дл, клиренс креатинина $\leq 12,0$ мл/мин), чтобы создать пригодную к использованию артериовенозную фистулу [79]. По завершении диетотерапии фистула оказалась пригодной к использованию у 10 пациентов, 7 больным в связи с тромбозом фистулы начали проводить перитонеальный диализ, 3 – продолжали консервативную терапию. Таким образом, даже у пациентов, нуждающихся в экстренном диализе, применение SVLPD позволяет

выиграть время для создания постоянного сосудистого доступа.

В. Bellizzi и соавт. (2013) сравнивали выживаемость 184 диализных больных, получавших до начала диализа SVLPD, 334 пациентов, не находившихся на диете, и 9092 больных контрольной группы. Выживаемость больных за период наблюдения составила 36, 32 и 36 мес соответственно [66]. Авторы пришли к заключению, что SVLPD не ухудшает выживаемость больных при последующем лечении гемодиализом.

В проспективном исследовании, проведенном в 2018 г. в Японии, Т. Накао и соавт., 30 из 112 больных с креатинином сыворотки более 8 мг/дл или клиренсом креатинина менее 5 мл/мин, находящихся на трехразовом гемодиализе и рекомендованной диете (1,0-1,2 г белка на 1 кг массы тела), были переведены на малобелковую и низконатриевую диету (0,6 г/кг белка и 6,0 г натрия в суточном рационе) [80]. Переводу подлежали только мотивированные больные с диурезом не менее 500 мл/сут. Наблюдение за больными продолжалось в течение 4 лет. Питание больных контролировалось диетологом. В течение первого года избранный метод лечения соблюдали 51,8% больных, в течение двух лет – 24,1%, трех – 16,1% и четырех – 11,6%. Во время всего периода наблюдения основные биохимические показатели (азот мочевины, уровень креатинина, микроглобулина, альбумина, электролитов и т.д.) оставались стабильными. Даже через 4 года после начала лечения суточный диурез превышал 1 л. Соблюдавшие диету больные на 66,7% меньше времени проводили в стационаре, стоимость лечения была на 50% ниже.

Трехразовый гемодиализ в настоящее время является общепринятым методом ЗПТ. Использование диет с ограничением белка позволяет в ряде случаев уменьшить частоту процедур, снижая стоимость лечения и на более длительный срок сохранить ОФП.

Двухразовый в неделю (ДРН) гемодиализ широко применяется во многих развивающихся странах. Например, в Китае его получают 26% больных с ХБП 5 ст. [81]. Х. Lin и соавт. (2012) ретроспективно сравнивали по различным параметрам больных ($n=2572$), получающих ДРН и ТРН гемодиализ в Шанхае [82]. Первые были существенно моложе и имели за счет более длительных процедур более высокий Kt/V, однако выживаемость в группах была практически одинаковой. Авторы, однако, не уверены, что всех больных следует переводить на ДРН.

В. Bieber и соавт. (2014) сопоставляли результаты лечения у 1379 больных на ДРН и 11054 пациентов, получавших ТРН гемодиализ [83]. ДРН гемодиализом лечились в основном женщины с сравнительно небольшими сроками диализа (3,5 против 5,16 г), а также безработные и лица без медицинского страхования, не страдающие артериальной гипертензией и диабетом. Несмотря на более продолжительные

процедуры (250 против 240 мин), Kt/V был у них ниже (1,45 против 2,11), однако качество жизни (шкала SF-12) у пациентов обеих групп было одинаковым.

А. Mathew и соавт. (2016) ретроспективно сравнивали выживаемость 50162 больных на ТРН гемодиализе, 160 больных, у которых ввод в диализную программу осуществлялся интенсивным лечением (≥ 4 процедур в неделю), и 434 пациентов, получавших ДРН гемодиализ. Изначально у последних оставалась более сохранной ОФП, однако был более высоким индекс коморбидности. После 90 дней лечения 81 пациент из первой группы и 155 пациентов из последней были переведены на стандартный ТРН гемодиализ. В первые 90 дней лечения летальность оказалась высокой у больных с высоким индексом коморбидности и у пациентов первой группы. У больных на ДРН диализе с низкой и умеренной коморбидностью и пациентов на ТРН диализе значимых различий в летальности не выявлено [84], однако в Европе в 2009 г. ДРН гемодиализ проводится только у 5,2% больных [85].

Ретроспективный анализ результатов лечения 1011 больных в Судане выявил противоположную тенденцию: выживаемость больных на ДРН была значимо ниже, чем у пациентов, которым проводили три процедуры. Факторами неблагоприятного исхода являлись возраст старше 65 лет, уровень гемоглобина менее 10 г/дл, неудовлетворительная функция артерио-венозной фистулы. Следует отметить, что у больных не определяли Kt/V, а также не применяли специальной диеты [86].

Сохранение ОФП зависит и от способа введения больных в диализную программу. М. Zhang и соавт. (2014) сопоставляли изменения ОФП у 30 больных, которым первые 0,5 г лечения проводили двухразовый гемодиализ, и 55 пациентов, сразу начинавших лечение трехразовыми процедурами [87]. Группы не различались по гендерным (мужчин в группах было 60 и 55%) и антропометрическим показателям, длительности лечения и недельным Kt/V (3,32 и 3,59). Исходно суточный диурез равнялся 580 и 390 мл. Угасание ОФП у первых произошло за 33,8 и у вторых – за 20,7 мес лечения. Факторами, способствующими угасанию, были мужской пол, частота процедур гемодиализа, эпизоды интрадиализной гипотензии. Согласно литературным данным, замедляют снижение ОФП ингибиторы АПФ и антагонисты кальция [88], а ускоряют НПВП [89]. Ингибиторы АПФ сохраняют ОФП и у больных на перитонеальном диализе.

Способность сохранять ОФП нефорсированным вводом в диализную программу с постепенным увеличением частоты процедур подтверждена и в ретроспективном анализе Y. Obi и соавт. (2016), в котором авторы сравнивали ОФП (суточный диурез, клиренс мочевины) и выживаемость 8068 пациентов, лечившихся диализом более 1 года [90]. У 351 боль-

ного процедуры в первые 1–3 месяца лечения проводили дважды в неделю, у остальных изначально и в последующем – трижды в неделю. У пациентов на ДРН суточный диурез и клиренс мочевины за время лечения заметно не изменились, но существенно снизились у больных на ТРН гемодиализе. Выживаемость в течение 1 года лечения у первых была значимо выше, чем у вторых и у больных с изначальным клиренсом мочевины менее 3 мл/мин.

В то же время Т. Cornelis и соавт. (2011, 2013), Y. Hall и соавт. (2012) и другие авторы считают, что введение в диализную программу должно быть интенсивным (длительный ночной или укороченный ежедневный диализ), позволяя в короткие сроки корригировать свойственные уремии и начальной стадии лечения нарушения [91, 92, 93]. В США в 2013 г. на гемодиализ поступило 110000 больных [94]. Стоимость одной процедуры составляла 250–300 американских долларов. Постепенный ввод в программу с ДРН процедурами может ежегодно экономить от 250 до 300 млн. долларов. Аналогичные данные получены и у больных на перитонеальном диализе.

В Гонконге главным образом по экономическим соображениям изучали возможность уменьшения числа смен диализирующего раствора у 5 больных на амбулаторном перитонеальном диализе (ПАПД) при соблюдении диеты, содержавшей 0,6 г/кг массы тела в суточном рационе. Возраст 4 женщин и 1 мужчины равнялся 59 лет, масса тела 51,0 кг, длительность лечения ПАПД составляла 43 мес. Фактическое потребление белка равнялось 0,66 г/кг, недельный Kt/V был 1,25 и ежесуточная ультрафильтрация – 699 мл. За 6-месячный период лечения азотистый баланс оставался постоянным, как и нутритивные показатели, уровень мочевины в крови не превышал 22 ммоль/л. Авторы считают, что предложенный режим может использоваться в экономически дотационных регионах у больных – медленных транспортеров с небольшой массой тела.

Заключение

Диеты с ограничением белка, особенно в сочетании с ЭАК и КА, изначально внедренные в клиническую практику как средства, улучшающие качество жизни больных с нарушенной функцией почек, стали не только элементом нефропротективной стратегии, замедляющей прогрессирование уремии, улучшая метаболизм и уменьшая интоксикацию, но и позволили у мотивированных больных продолжить консервативную терапию, несмотря на крайне низкие значения СКФ.

У больных, плохо переносящих процедуры диализа, не способных преодолеть психологический барьер зависимости от аппаратного лечения или обремененных транспортными проблемами, соблюдение МБД позволяет уменьшить продолжительность или кратность процедур диализа без снижения адекват-

ности лечения. Дозированное суточное потребление белка (0,3-0,6 г/кг/массы тела) при сочетанном применении препаратов незаменимых аминокислот и их кетоаналогов практически не ухудшает при соответствующем мониторингировании нутритивный статус, не влияя на уровень в крови общего белка, альбумина и антропометрические показатели.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов

Authors declare no conflict of interest

Список литературы

1. Ермоленко В.М., Козлова Т.А., Михайлова Н.А. Значение малобелковой диеты в замедлении прогрессирования хронической почечной недостаточности (Обзор литературы). *Нефрология и диализ*. 2006; 8(4): 310-20.
2. Ermolenko V.M., Kozlova T.A., Michailova N.A. Influence of low-protein diet on progression of chronic renal failure (Review). *Nefrologiya i dializ*. 2006; 8(4): 310-20.
3. Haut L.L., Alfrey A.C., Guggenheim S. et al. Renal toxicity of phosphate in rats. *Kidney Int*. 1980; 17(6):722-31. DOI: <https://doi.org/10.1038/ki.1980.85>.
4. Barsotti G., Morelli E., Guiducci A. et al. Reversal of hyperparathyroidism in severe uremics following very low-protein and low-phosphorus diet. *Nephron*. 1982; 30(4):310-3. DOI: 10.1159/000182506.
5. Klabr S., Tripathy K. Evaluation of renal function in malnutrition. *Arch Intern Med*. 1966; 118(4):322-5. DOI: 10.1001/archinte.1966.00290160022005.
6. Ichikawa I., Purkerson M.L., Yates J., Klabr S. Dietary protein intake conditions the degree of renal vasoconstriction in acute renal failure caused by ureteral obstruction. *Am J Physiol*. 1985; 249: F54-F57. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.1985.249.1.F54>.
7. Rigalleau V., Blanchetier V., Combe C. et al. A low-protein diet improves insulin sensitivity of endogenous glucose production in predialytic uremic patients. *Am J Clin Nutr*. 1997; 65(5):1512-6. DOI: 10.1093/ajcn/65.5.1512.
8. Nath K.A., Hostetter M.K., Hostetter T.H. Ammonia-complement interaction in the pathogenesis of progressive renal injury. *Kidney Int Suppl*. 1989; 27: S52-4.
9. Warner J.H. The therapeutic perspective: medical practice, knowledge and identity in America, 1820-1885. Cambridge, Harvard University Press. 1986; pp. 91-92, 98-99.
10. Watson C.W., Lyon G. A preliminary note on the influence of a meat diet on the kidneys. *J Physiol*. 1906; 34:19-21.
11. Newburgh L.H. The production of Bright's disease by feeding high protein diets. *Arch. Intern. Med*. 1919; 24:359-377.
12. Chanutin A., Ferris E.B. Experimental renal insufficiency produced by partial nephrectomy. I. Control diet. *Arch Intern Med (Chic)*. 1932; 49(5):767-787. DOI:10.1001/archinte.1932.00150120057006.
13. Chanutin A. Experimental renal insufficiency produced by partial nephrectomy. III. Diets containing whole dried liver, liver residue and liver extract. *Arch Intern Med (Chic)*. 1934; 54(5):720-745. DOI: 10.1001/archinte.1934.00160170063006.
14. Blatherwick N.R., Medlar E.M., Connolly J.M., Bradshaw P.J. Nephritis in unilaterally nephrectomized white rats living upon high protein diets. *J Biol Chem*. 1931; 92:84.
15. Walser M. Is there a role for protein restriction in the treatment of chronic renal failure? *Blood Purif*. 2000; 18:304-312. DOI: 10.1159/000014453.
16. Giordano C. Use of exogenous and endogenous urea for protein in normal and uremic subjects. *J Lab Clin Med*. 1963; 62: 231-46.
17. Berlyne G., Shaw A., Nilwarngkur S. Dietary treatment of chronic renal failure. Experience with modified Giovannetti diet. *Nephron*. 1965; 2:129-147. DOI:10.1159/000179399.
18. Kopple J.D., Coburn J.W. Metabolic studies of low-protein diets in uremia. I. Nitrogen and potassium. *Medicine (Baltimore)*. 1973; 52:583-595. DOI:10.1097/00005792-197311000-00004.
19. Walser M. Dietary proteins and their relationship to kidney disease. In: Dietary proteins in health and disease. G.U. Liepa, editor. Washington, DC: American Oil Chemists Society. 1992; p.168-178.
20. Giovannetti S., Maggiore Q. A low-nitrogen diet with proteins of high biological value for severe chronic uremia. *Lancet*. 1964; 1:1000-1003. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(64\)91919-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(64)91919-1).
21. Fröbling P.T., Schmicker R., Kokot F. et al. Influence of phosphate restriction, keto-acids and vitamin D on the progression of chronic renal failure. *Proc Eur Dial Transplant Assoc Eur Ren Assoc*. 1985; 21:561-6.
22. Barsotti G., Cristofano C., Morelli E. et al. Serum oxalate acid in uremia: effect of a low-protein diet supplemented with essential amino acids and ketoanalogues. *Nephron*. 1984; 38:54-56. DOI: 10.1159/000183278.
23. Barsotti G., Ciardella F., Morelli E. et al. Restoration of blood levels of testosterone in male uremics following a low-protein diet supplemented with essential amino acids and ketoanalogues. *Contr Nephrol*. 1985; 49:63-69.
24. Aparicio M., Vincendeau Ph., Gin H. et al. Effect of a low-protein diet on chemiluminescence production by leukocytes from uremic patients. *Nephron*. 1988; 48:315-318. DOI: 10.1159/000184950.
25. Aparicio M., Bouchet J., Gin H. et al. Effect of a low-protein diet on urinary albumin excretion in uremic patients. *Nephron*. 1988; 50:288-291. DOI: 10.1159/000185189.
26. Cupisti A., Carulli G., Polidori R. et al. Superoxide anion production and dietary treatment in chronic renal failure. *Nephron*. 1991; 57:119-120. DOI:10.1159/000186233.
27. Di Iorio B.R., Minutolo R., De Nicola L. et al. Supplemented very low protein diet ameliorates responsiveness to erythropoietin in chronic renal failure. *Kidney Int*. 2003; 64:1822-1828. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2003.00282.x.
28. Chauveau P., Barthe N., Rigalleau V. et al. Outcome of nutritional status and body composition of uremic patients on a very low protein diet. *Am J Kidney Dis*. 1999; 34(3):500-7. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(99\)70078-8](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(99)70078-8).

29. *Chauveau P., Vendrely B., ElHaggan W. et al.* Body composition of patients on a very low-protein diet: a two-year survey with DEXA. *J Ren Nutr.* 2003; 13(4):282-7. DOI:https://doi.org/10.1016/S1051-2276(03)00117-1.
30. *Piccoli G.B., Leone F., Attini R. et al.* Association of low-protein supplemented diets with fetal growth in pregnant women with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014; 9(5):864-73. DOI: 10.2215/CJN.06690613.
31. *Cianciaruso B., Pota A., Bellizzi V. et al.* Effect of a low-versus moderate-protein diet on progression of CKD: follow-up of a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2009; 54(6):1052-61. DOI: 10.1053/j.ajkd.2009.07.021
32. *Dukkipati R., Noori N., Feroze U., Kopple J.D.* Dietary protein intake in patients with advanced chronic kidney disease and on dialysis. *Semin Dial.* 2010; 23(4):365-72. DOI: 10.1111/j.1525-139X.2010.00753.x.
33. *Klabr S., Levey A.S., Beck G.J. et al.* The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med.* 1994; 330(13):877-84. DOI:10.1056/NEJM199403313301301.
34. *Fouque D.* Should we still prescribe a low protein diet in chronic kidney disease? *Nephrol Ther.* 2006; 2(7):419-21. DOI: 10.1016/j.nephro.2006.10.002.
35. *Mitch W.W.* Dietary protein restriction and progressive renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 1997; 30(2):297-8; discussion 299-300. DOI:https://doi.org/10.1016/S0272-6386(97)90069-X.
36. *Hostetter T.H., Meyer T.W., Rennke H.G., Brenner B.M.* Chronic effects of dietary protein in the rat with intact and reduced renal mass. *Kidney Int.* 1986; 30(4):509-17. DOI: 10.1038/ki.1986.215.
37. *El-Nahas A.M., Parakevakou H., Zoob S. et al.* Effect of dietary protein restriction on the development of renal failure after subtotal nephrectomy in rats. *Clin Sci (Lond).* 1983; 65(4):399-406. DOI: 10.1042/cs0650399.
38. *Kleinknecht C., Salusky I., Broyer M., Gubler M.C.* Effect of various protein diets on growth, renal function, and survival of uremic rats. *Kidney Int.* 1979; 15(5):534-41. DOI: 10.1038/ki.1979.68.
39. *Bellizzi V., Di Iorio B.R., De Nicola L. et al.* Very low protein diet supplemented with ketoanalogues improves blood pressure control in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2007; 71(3):245-51. DOI: 10.1038/sj.ki.5001955.
40. *Kontessis P.A., Bossinakou I., Sarika L. et al.* Renal, metabolic, and hormonal responses to proteins of different origin in normotensive, nonproteinuric type I diabetic patients. *Diabetes Care.* 1995; 18(9):1233. DOI: 10.2337/diacare.18.9.1233.
41. *Ruilope L.M., Casal M.C., Praga M. et al.* Additive antiproteinuric effect of converting enzyme inhibition and a low protein intake. *J Am Soc Nephrol.* 1992; 3(6):1307-11.
42. *Gansevoort R.T., de Zeeuw D., de Jong P.E.* Additive antiproteinuric effect of ACE inhibition and a low-protein diet in human renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 1995; 10(4):497-504. DOI:10.1093/ndt/10.4.497.
43. *Kempner W.* Treatment of hypertensive vascular disease with rice diet. *Am J Med.* 1948; 4(4):545-77. DOI: https://doi.org/10.1016/0002-9343(48)90441-0.
44. *Klemmer P., Grim C.E., Luft F.C.* Who and what drove Walter Kempner? The rice diet revisited. *Hypertension.* 2014; 64(4):684-8. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03946.
45. *Hansen H.P., Tauber-Lassen E., Jensen B.R., Parving H.H.* Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2002; 62(1):220-8. DOI: https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00421.x.
46. *Bull G.M., Joekes A.M., Lowe K.G.* Conservative treatment of anuric uraemia. *Lancet.* 1949; 2(6571):229-234. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(49)91240-4.
47. *Addis T.* Glomerular nephritis: diagnosis and treatment. The MacMillan Company. New York. 1948; p. 28.
48. *Palmer G., Schnermann G.* Integrated Control of Na Transport along the Nephron. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015; 10(4):676-87. DOI: 10.2215/CJN.12391213.
49. *Smith H.W.* The kidney: structure and function in health and disease. Oxford University Press. New York, USA. 1951; p. 1049.
50. *Peters J., Van Slyke D.* Quantitative clinical chemistry. Interpretations. 2nd ed. Vol.1. The Williams and Wilkins Company. Baltimore. 1946; p. 1041. DOI:https://doi.org/10.1016/0002-9343(47)90224-6.
51. *Fishberg A.M.* Hypertension and Nephritis. 4th ed. Lea and Febiger. Philadelphia. 1939; p. 195-196.
52. *Merrill J.P.* The treatment of renal failure: therapeutic principles in the management of acute and chronic uremia. Grune and Stratton Inc. London. 1955; 134-155.
53. *Moe S.M., Zidehsarai M.P., Chambers M.A. et al.* Vegetarian compared with meat dietary protein source and phosphorus homeostasis in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6(2):257-64. DOI: 10.2215/CJN.05040610.
54. *Chauveau P., Fouque D., Combe C. et al.* Acidosis and nutritional status in hemodialyzed patients. French Study Group for Nutrition in Dialysis. *Semin Dial.* 2000; 13(4):241-6. DOI: 10.1046/j.1525-139x.2000.00066.x.
55. *De Brito-Ashurst I., Varaganam M., Raftery M.J., Yaqoob M.M.* Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20(9):2075-84. DOI: 10.1681/ASN.2008111205.
56. *Teplan V., Schüick O., Knotek A. et al.* Enhanced metabolic effect of erythropoietin and keto acids in CRF patients on low-protein diet: Czech multicenter study. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41(3 Suppl 1):S26-30. DOI: 10.1053/ajkd.2003.50079.
57. *Mircescu G., Gârneață L., Stancu S.H., Căpușă C.* Effects of a supplemented hypoproteic diet in chronic kidney disease. *J Ren Nutr.* 2007; 17(3):179-88. DOI:10.1053/j.jrn.2006.12.012.
58. *Cianciaruso B., Pota A., Pisani A. et al.* Metabolic effects of two low protein diets in chronic kidney disease stage 4-5 – a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23(2):636-44. DOI: 10.1093/ndt/gfm576.
59. *Kasiske B.L., Lakatua J.D., Ma J.Z., Louis T.A.* A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *Am J Kidney Dis.* 1998; 31(6):954-61. DOI: https://doi.org/10.1053/ajkd.1998.v31.pm9631839.
60. *Fouque D., Laville M.* Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; 8(3):CD001892. DOI:10.1002/14651858.CD001892.pub3.
61. *Pedrin M.T., Levey A.S., Lau J. et al.* The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and non-

diabetic renal diseases: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1996; 124(7):627-32. DOI: 10.7326/0003-4819-124-7-199604010-00002.

62. *Levey A.S., Greene T., Beck G.J. et al.* Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: what have all of the results of the MDRD study shown? Modification of Diet in Renal Disease Study group. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10(11):2426-39.

63. *Prakash S., Pande D.P., Sharma S. et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy of ketodiet in predialytic chronic renal failure. *J Ren Nutr.* 2004; 14(2):89-96. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2004.01.008>.

64. *Garneata L., Stancu A., Dragomir D. et al.* Ketoanalogue-Supplemented Vegetarian Very Low-Protein Diet and CKD Progression. *J Am Soc Nephrol.* 2016; 27(7):2164-76. DOI: 10.1681/ASN.2015040369.

65. *Fouque D., Wang P., Laville M., Boissel J.P.* Low protein diets delay end-stage renal disease in non-diabetic adults with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15(12):1986-92. DOI: 10.1093/ndt/15.12.1986

66. *Bellizzi V.* Low-protein diet or nutritional therapy in chronic kidney disease? *Blood Purif.* 2013; 36(1):41-6. DOI: 10.1159/000350585.

67. *Cores J., Walker M., Hill S.* Survival on dialysis among chronic renal failure patients treated with a supplemented low-protein diet before dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 1995; 6(5):1379-85.

68. *Bellizzi V., Chiodini P., Cupisti A. et al.* Very low-protein diet plus ketoacids in chronic kidney disease and risk of death during end-stage renal disease: a historical cohort controlled study. *Nephrol Dial Transplant.* 2015; 30(1):71-7. DOI:10.1093/ndt/gfu251.

69. *Da Silva-Gane M., Wellsted D., Greenshields H. et al.* Quality of life and survival in patients with advanced kidney failure managed conservatively or by dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7(12):2002-9. DOI: 10.2215/CJN.01130112.

70. *Brunori G., Viola B.F., Parrinello G. et al.* Efficacy and safety of a very-low-protein diet when postponing dialysis in the elderly: a prospective randomized multicenter controlled study. *Am J Kidney Dis.* 2007; 49(5):569-80. DOI:10.1053/j.ajkd.2007.02.278.

71. *Chandna S.M., Da Silva-Gane M., Marshall C. et al.* Survival of elderly patients with stage 5 CKD: comparison of conservative management and renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26(5):1608-14. DOI: 10.1093/ndt/gfq630.

72. *Brown M.A., Collett G.K., Josland E.A. et al.* CKD in elderly patients managed without dialysis: survival, symptoms, and quality of life. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015; 10(2):260-8. DOI: 10.2215/CJN.03330414.

73. *Scalone L., Borghetti F., Brunori G. et al.* Cost-benefit analysis of supplemented very low-protein diet versus dialysis in elderly CKD5 patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25(3):907-13. DOI: 10.1093/ndt/gfp572.

74. *Dyck P.J., Johnson W.J., Nelson R.A. et al.* Uremic neuropathy. III. Controlled study of restricted protein and fluid diet and infrequent hemodialysis versus conventional hemodialysis treatment. *Mayo Clin Proc.* 1975; 50(11):641-9.

75. *Mitch W.E., Sipir D.G.* Evaluation of reduced dialysis frequency using nutritional therapy. *Kidney Int.* 1981; 20(1):122-6.

DOI: <https://doi.org/10.1038/ki.1981.113>.

76. *Locatelli F., Andrulli S., Pontoriero G. et al.* Supplemented low-protein diet and once-weekly hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 1994; 24(2):192-204. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(12\)80181-8](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(12)80181-8).

77. *Morelli E., Baldi R., Barsotti G. et al.* Combined therapy for selected chronic uremic patients: infrequent hemodialysis and nutritional management. *Nephron.* 1987; 47(3): 161-6. DOI: 10.1159/000184484.

78. *Caria S., Cupisti A., Sau G., Bolasco P.* The incremental treatment of ESRD: a low-protein diet combined with weekly hemodialysis may be beneficial for selected patients. *BMC Nephrol.* 2014; 15:172. DOI: 10.1186/1471-2369-15-172.

79. *Duenhas M., Gonçalves E., Dias M. et al.* Reduction of morbidity related to emergency access to dialysis with very low protein diet supplemented with ketoacids (VLPD+KA). *Clin Nephrol.* 2013; 79(5):387-93. DOI: 10.5414/CN107460.

80. *Nakao T., Kanazawa Y., Takahashi T.* Once-weekly hemodialysis combined with low-protein and low-salt dietary treatment as a favorable therapeutic modality for selected patients with end-stage renal failure: a prospective observational study in Japanese patients. *BMC Nephrol.* 2018; 19(1):151. DOI: 10.1186/s12882-018-0941-2.

81. *Chen X.* Recent progress of nephrology in China 2009-2011. Peking, People's Military Medical Press; 2011.

82. *Lin X., Yan Y., Ni Z. et al.* Clinical outcome of twice-weekly hemodialysis patients in Shanghai. *Blood Purif.* 2012; 33(1-3):66-72. DOI: 10.1159/000334634.

83. *Bieber B., Qian J., Anand S. et al.* Two-times weekly hemodialysis in China: frequency, associated patient and treatment characteristics and quality of life in the China dialysis outcomes and practice patterns study. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 29(9):1770-7. DOI: 10.1093/ndt/gft472.

84. *Mathew A., Obi Y., Rhee C.M. et al.* Treatment frequency and mortality among incident hemodialysis patients in the United States comparing incremental with standard and more frequent dialysis. *Kidney Int.* 2016; 90(5):1071-1079. DOI:10.1016/j.kint.2016.05.028.

85. *Couchoud C., Kooman J., Finne P. et al.* Quality European Studies Working Group on Dialysis Adequacy. From registry data collection to international comparisons: examples of haemodialysis duration and frequency. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24(1):217-24. DOI: 10.1093/ndt/gfn442.

86. *Elamin S., Abu-Aisha H.* Reaching target hemoglobin level and having a functioning arteriovenous fistula significantly improve one year survival in twice weekly hemodialysis. *Arab J Nephrol Transplant.* 2012; 5(2):81-6.

87. *Zhang M., Wang M., Li H. et al.* Association of initial twice-weekly hemodialysis treatment with preservation of residual kidney function in ESRD patients. *Am J Nephrol.* 2014; 40(2):140-50. DOI: 10.1159/000365819.

88. *Dworkin L.D., Benstein J.A., Parker M. et al.* Calcium antagonists and converting enzyme inhibitors reduce renal injury by different mechanisms. *Kidney Int.* 1993; 43(4):808-14. DOI: <https://doi.org/10.1038/ki.1993.114>.

89. *Musu M., Finco G., Antonucci R. et al.* Acute nephrotoxicity of NSAID from the foetus to the adult. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011; 15(12):1461-72.

90. *Obi Y., Streja E., Rhee C.M. et al.* Incremental hemodialysis, residual kidney function, and mortality risk in incident dialysis patients: a cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2016; 68(2):256-265. DOI: 10.1053/j.ajkd.2016.01.008.

91. *Cornelis T., Kotanko P., Goffin E. et al.* Can intensive hemodialysis prevent loss of functionality in the elderly ESRD patient? *Semin Dial.* 2011; 24(6):645-52. DOI:10.1111/j.1525-139X.2011.00995.x.

92. *Cornelis T., van der Sande F.M., Kooman J.P.* Balancing transition to dialysis: the urgent need for more intensive hemodialysis. *Kidney Int.* 2013; 83(5):967-8. DOI:10.1038/ki.2013.17.

93. *Hall Y.N., Larive B., Painter P. et al.* Effects of six versus three times per week hemodialysis on physical performance, health, and functioning: Frequent Hemodialysis Network (FHN) randomized trials. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7(5):782-94. DOI: 10.2215/CJN.10601011.

94. *Collins A.J., Foley R.N., Chavers B. et al.* US Renal data system 2013 annual data report. *Am J Kidney Dis.* 2014; 63(1 Suppl):e1-e20. DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.11.001.

Дата получения статьи: 07.06.2019

Дата принятия к печати: 24.07.2019

Submitted: 07.06.2019

Accepted: 24.07.2019

DOI:

Две стороны одной медали: роль недостаточного и избыточного веса в патогенезе хронической болезни почек

А. Асанбек к.¹, С. Сезер^{2,3}

¹ Ошский Государственный Университет, Международный Медицинский Факультет, 723500, ул. Водозаборная, 215, г. Ош, Кыргызская Республика

² Атылимский Университет, Медицинский Факультет, 06836, ул. Гельбаши, г. Анкара, Турция

³ Международная кыргызско-турецкая клиника, 723500, ул. Моминова, 5, г. Ош, Кыргызская Республика

Two sides of the same coin: role of insufficient and excessive weight in patogenesis of the chronic kidney disease

A. Asanbek k.¹, S. Sezer^{2,3}

¹ Osh State University, International Medical Faculty, 215, Vodozabornaya st., 723500, Osh, Kyrgyz Republic

² Atylim University, Medical Faculty, Golbashi st., 06836, Ankara, Turkey

³ International Kyrgyz-Turkish Clinic, 5, Mominova st., 723500, Osh, Kyrgyz Republic

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, диализ, нутриционный статус, ожирение, белково-энергетическая недостаточность, метаболический синдром

Резюме

В последние годы отмечается глобальный рост заболеваемости хронической болезнью почек (ХБП). Проблема эта носит как медицинский характер – высокие показатели смертности от кардиоваскулярных причин в этой популяции, так и экономический характер – крупные затраты системы здравоохранения на сравнительно небольшую категорию пациентов. Поэтому поиск решений для уменьшения бремени ХБП является актуальной задачей современной нефрологии.

Нарушения нутриционного статуса широко распространены и являются предикторами неблагоприятных исходов при ХБП, но при своевременном выявлении могут быть относительно легко скорректированы при правильном рационе и режиме питания. Вариации нарушений нутриционного статуса включают как недостаточный вес, так и избыточный вес. Влияние нарушений нутриционного статуса на прогрессирование и клинические исходы ХБП варьирует в зависимости от стадии: белково-энергетическая недостаточность (БЭН) является неблагоприятным фактором и может обнаруживаться во всех стадиях ХБП, но более характерна для поздних стадий, тогда как, ожирение играет большую роль в прогрессировании ХБП на ранних стадиях, однако у пациентов на диализе начинает ассоциироваться с лучшей выживаемостью (обратная эпидемиология). Сочетание БЭН и ожирения (комплекс саркопения-ожирение), обнаруживаемое во всех стадиях ХБП, позволяет предположить, что при нормальном или избыточном весе, именно потеря мышечной массы и неравномерное распределение жировой ткани по центральному типу неблагоприятно влияет на прогноз.

Нарушения нутриционного статуса поддаются коррекции, и их своевременная идентификация, модификация образа жизни, коррекция диетического режима и рациона питания могут облегчить бремя ХБП в группе пациентов высокого риска. Однако на практике важности определения и коррекции нарушений нутриционного статуса часто не придается должное значение.

Цель данного обзора – выявление роли избыточного и недостаточного веса на патогенез и прогрессирование ХБП, обсуждение результатов последних исследований, посвященных данной теме,

Адрес для переписки: Айпер Асанбек кызы

e-mail: iperyipery@gmail.com

Corresponding author: Dr. Aiperi Asanbek kyzy

e-mail: iperyipery@gmail.com

и улучшение понимания механизмов нарушения нутриционного статуса при ХБП, что, несомненно, может способствовать разработке эффективных стратегий по их профилактике, диагностике и лечению.

Abstract

In recent years, a global increase in the incidence of Chronic Kidney Disease (CKD) has been observed. This problem has both medical (high mortality from cardiovascular causes in this population) and economic (large costs of the health care system for a relatively small category of patients) character. Therefore, a search for solutions for reduction of the CKD burden is an important problem of modern nephrology.

Nutritional status impairments are widespread. They are predictors of adverse outcomes in CKD. However, with early detection they can be relatively easily corrected with special diet. Variations of nutritional status impairments include both underweight and overweight. The impact of nutritional status disorders on the progression and clinical outcomes of CKD varies depending on the stage: protein-energy wasting (PEW) is an unfavorable factor and can be found in all stages of CKD. It is more common at the later stages, whereas, obesity plays a greater role in CKD progression on its early stages. However, in dialysis patients, obesity is associated with better survival (reverse epidemiology). The combination of PEW and obesity (sarcopenia-obesity complex), was found in all stages of CKD. It was suggested that in patient with normal weight or overweight, it is the loss of muscle mass and the uneven distribution of adipose tissue by the central type, adversely affect the prognosis.

The nutritional status disorders are amenable to correction and their timely identification, modification of lifestyle, correction of dietary regime and ratio can ease the burden of CKD in the group of high-risk patients. However, in practice, the importance of determining and correcting nutritional status impairments is often underestimated.

The *purpose* of this review was to identify the role of overweight and underweight in the pathogenesis and progression of CKD, to discuss the results of the recent studies on this topic and to improve understanding of the mechanisms of violation of nutritional status in CKD, which will undoubtedly contribute to the development of effective strategies for their prevention, diagnosis and treatment.

Key words: *chronic kidney disease, dialysis, nutritional status, obesity, protein energy wasting, metabolic syndrome*

Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП) – понятие, охватывающее ряд нарушений функции и структуры почек (от повреждения до потери), сохраняющиеся в течение трех месяцев и более [1]. В соответствии с диагностическими критериями – снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м² и альбуминурия в разовой порции мочи >30 мг/г – предположительная глобальная распространенность ХБП составляет 10-15% [2]. Кроме широкой распространенности, для этой популяции больных также характерна высокая смертность, в основном, в результате сердечно-сосудистых и инфекционных осложнений [3]. Также большие сложности представляют высокие затраты на лечение больных с ХБП. Поэтому перед системой здравоохранения стоит задача разработки и внедрения эффективной превентивной стратегии по диагностике и лечению ХБП для уменьшения смертности и улучшения качества жизни больных в этой группе не только с медицинской, но и с экономической точки зрения. И одним из важных предикторов выживаемости пациентов с ХБП, особенно на ГД, является нутриционный статус.

Нутриционный статус – комплекс клинических, антропометрических и лабораторных данных, характеризующих количественное соотношение мышеч-

ной и жировой массы тела. Вариации нарушений нутриционного статуса могут включать как избыточную, так и недостаточную массу тела.

Исследования среди пациентов с ХБП и терминальной почечной недостаточностью (ТПН) позволяют предположить, что около 18-75% из них страдают различными видами нарушения нутриционного статуса [4, 5]. В англоязычной литературе для описания состояний, развивающихся при нарушениях питания, связанных с недостаточным поступлением и всасыванием нутриентов, используется термин "malnutrition", который в русскоязычной литературе ассоциируется с термином недостаточное питание или недоедание [6, 7]. Однако ряд нарушений нутриционного статуса развиваются и при нормальном пищевом рационе и режиме. Поэтому в 2007 г. экспертной группой International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM) была предложена концепция синдрома белково-энергетической недостаточности (БЭН) при хронической болезни почек – синдрома, характеризующегося прогрессирующим нарушением белкового обмена и потерей мышечной массы вплоть до кахексии [7, 8]. Существует ряд факторов, ассоциированных с ХБП, которые могут приводить к БЭН: уремия, коморбидные состояния, метаболический ацидоз, воспаление, анализ-ассоциированный гиперкатаболизм, гиперпаратиреонизм, остеодистрофия, анемия и т.д. [9].

Избыточный вес – еще один немаловажный фактор развития и прогрессирования ХБП. У лиц с высоким индексом массы тела (ИМТ) могут запускаться механизмы повреждения почек с развитием ХБП *de novo* и прогрессированием уже существующей ХБП. Ожирение может оказывать прямое патофизиологическое действие на почки путем увеличения метаболических потребностей организма, приводящих к гиперфилтрации в почечных клубочках, внутриклубочковой гипертензии и гипертрофии с развитием гломерулосклероза и протеинурии [10].

В популяции пациентов с поздними стадиями ХБП также наблюдается так называемый феномен "обратной эпидемиологии", когда избыточный вес и гиперлипидемия, наоборот, ведут к улучшению выживаемости [11]. Однако результаты некоторых исследований позволяют предположить, что избыточный вес на поздних стадиях ХБП не всегда является преимуществом, и следует отличать ожирение центрального типа, особенно в сочетании с саркопенией, которые оказывают негативное влияние на выживаемость и качество жизни пациентов [12].

В данном литературном обзоре рассматриваются проблемы определения оптимального нутриционного статуса, факторов, предрасполагающих к нарушениям нутриционного статуса и их роль в патогенезе и прогрессировании ХБП. Обзор сфокусирован на популяции пациентов с ХБП 3-5 стадии, включая диализ-зависимую ХБП, и направлен на сбор и интерпретацию мнений авторов статей по данной теме и не является систематическим обзором.

Белково-энергетическая недостаточность и ХБП

Распространенность нарушений питания в виде БЭН наиболее высока при поздних стадиях ХБП и заместительной почечной терапии (ЗПТ): ХБП 1-2-й стадии – до 2%, ХБП 3-5-й стадии – 11-46%, на хроническом диализе – 28-54%, и зависит от метода диагностики [13, 14, 15]. Эти цифры могут быть существенно выше, так как, несмотря на несомненную значимость, симптомы БЭН не всегда выявляются рутинно при поступлении и дальнейшей курации пациентов. Кроме того, сама процедура определения нутриционного статуса и его нарушений у пациентов с ХБП до сих пор варьирует от региона к региону и не стандартизирована повсеместно.

Текущие рекомендации ISRNM по диагностике БЭН включают четыре категории критериев:

- 1) *биохимические индикаторы* (сывороточный альбумин $<3,8$ г/л, сывороточный пре-альбумин <30 мг/л, сывороточный холестерин <100 мг/л);
- 2) *масса тела* (ИМТ <23 , непреднамеренная потеря веса более 5% за три месяца или более 10% за шесть месяцев, общее содержание жира в организме $<10\%$);

3) *мышечная масса* (потеря мышечной массы более 5% за три месяца или более 10% за шесть месяцев, уменьшение окружности плеча $>10\%$, снижение креатинина крови);

4) *режим питания* (непреднамеренно низкое потребление с пищей белков ($<0,8$ г/кг/день) и калорий (<25 ккал/кг/д) за последние два месяца) [16].

По крайней мере три из четырех указанных категорий (или по крайней мере один критерий из каждой категории) необходимы и достаточны для диагноза БЭН при ХБП. Следует иметь в виду, что показатели сывороточного альбумина могут быть пониженными не только при потенциальной БЭН, но и при других потерях, например, через мочевыделительную систему и желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Антропометрия пациентов должна выполняться опытным специалистом, желательно одним и тем же, через запланированные промежутки времени и учитывать флюктуации в весе в зависимости от наличия отеков и достижения "сухого" веса (у пациентов с диализ-зависимой ХБП). И наконец, дневники питания для определения режима питания пациентов довольно субъективны и могут значительно разниться с реальностью.

Существуют и другие методики оценки нутриционного статуса. Например, в клиническом руководстве Научного общества нефрологов России от 2014 г. "Оценка и коррекция статуса питания у пациентов на программном гемодиализе", кроме вышеуказанных, включены дополнительные параметры – показатель pPNA (нормализованный белковый эквивалент выведения азота), средняя концентрация бикарбоната, С-реактивный белок (СРБ) и субъективная глобальная оценка (СГО) [17]. "Модификация СГО – Malnutrition-inflammation score (MIS) успешно используется для выявления не только нарушений питания, но и воспаления у пациентов с ХБП на ГД и перитонеальном диализе (ПД) [18] Malnutrition Screening Tool (MST) и Nutrition Risk Screening 2002 (NRS) позволяют проводить эффективный мониторинг пациентов с ХБП на наличие симптомов БЭН и рекомендованы European Society of Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) [19]. Определенный интерес в отношении больных на ГД представляет методика скрининга БЭН "МЕГАСКРИН", которая продемонстрировала высокую специфичность (72,5-92,5%) и чувствительность (92-71%) [20].

Этиология БЭН при ХБП мультифакторна (Табл. 1) и может включать недостаточное пищевое потребление и поглощение белков через ЖКТ, рост энергетических потребностей организма, хроническое воспаление, метаболический ацидоз, гиперкатаболизм, уремию, гормональные нарушения, коморбидные состояния, низкую физическую активность, недостигнутая "доза диализа" и т.д. [8, 16].

В течении десятилетий одной из эффективных стратегий замедления прогрессирования ХБП, наряду с медикаментозными методами, остается дне-

Таблица 1 | Table 1

Причины БЭН у пациентов с ХБП (адаптировано из [11])
Causes of PEW in patients with CKD (adapted from [11])

Метаболический ацидоз
Пониженная физическая активность
Уменьшение потребления белка и энергии
Анорексия
Диетические ограничения
Изменения в органах, участвующих в потреблении нутриентов
Депрессия
Отсутствие/ограничение возможности к приобретению или приготовлению пищи
Гиперметаболизм
Увеличение расхода энергии
Гормональные нарушения
Повышенный анаболизм
Снижение потребления нутриентов
Резистентность к ГР/ИФР1
Коморбидности
Диабет, СН, депрессия, КБС, поражение периферических сосудов
Диализ
Потеря нутриентов с диализатом
Диализ-ассоциированное воспаление
Диализ-ассоциированный гиперметаболизм
Потеря остаточной функции почек

Сокращения: ГР – гормон роста, ИФР1 – инсулиноподобный фактор роста 1, СН – сердечная недостаточность, КБС – коронарная болезнь сердца

тический режим ограничения потребления определенных пищевых нутриентов. Диета при ХБП, особенно 3-5-й стадий, должна включать коррекцию и профилактику нарушений фосфорно-кальциевого, липидного и пуринового обменов, метаболического ацидоза, гиперкалемии и гипернатриемии. При ХБП 3-5 стадий рекомендуется ограничение белков до 0,6-0,8 г/кг/сут при энергетической ценности рациона 30-35 ккал/кг/сут, так как на фоне отрицательного азотистого баланса снижение энергетической ценности рациона питания может приводить к утилизации незаменимых аминокислот в качестве источника энергии и развитию БЭН [21]. Поэтому в качестве дополнительного источника калорий могут использоваться непротеиновые ресурсы – жиры и углеводы [22]. При переходе на диализ, в связи с рядом причин (высокие потери белка во время процедур, прекращение необходимости в нефропротекции, хорошая коррекция метаболического ацидоза, вызванного употреблением белков, диализ-ассоциированный гиперкатаболизм и др.), рекомендуются более высокие уровни потребления белка – до 1,2-1,4 г/кг/сут [8, 9].

Малобелковая диета (МБД) и низкобелковая диета (НБД) при диализ-независимой ХБП с замещением белков животного происхождения на растительные, способствует снижению уровня мочевины крови [23], коррекции метаболического ацидоза [24]

и снижению риска сердечно-сосудистых осложнений [25], улучшению микробиоты кишечника [26] и снижению уровня фосфора крови [27]. Но при назначении МБД и, в особенности НБД, могут возникать опасения по поводу потенциального риска развития или усугубления БЭН. Исследование Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) обнаружило, что не было преимуществ от применения МБД для снижения прогрессирования ХБП и, что применение МБД ассоциировалось с высоким риском развития БЭН [28]. Однако недавний систематический обзор Cochrane Library о МБД у взрослых пациентов без сахарного диабета (СД) с ХБП позволяет предположить, что МБД достоверно замедляла прогрессирование ХБП 3-й стадии до ТПН и данные о потенциальных рисках развития БЭН и неблагоприятных изменениях в весе на сегодняшний день ограничены [29]. Мета-анализ *Li A. et al.* показал, что использование кето-аналогов аминокислот в сочетании с МБД ассоциировалось с уменьшением прогрессирования ХБП без развития симптомов недостаточного питания [30]. Таким образом, режим диетического ограничения белков требует тщательного регулярного контроля нутриционного статуса и энергетической ценности рациона питания, так как не исключен риск развития и усугубления БЭН.

Диетические рекомендации по ограничению ряда продуктов для профилактики осложнений ХБП без их адекватной замены часто могут приводить к непреднамеренно низкому потреблению необходимых нутриентов даже при нормальном аппетите и достаточной калорийности питания [31]. У больных может развиваться *анорексия* – отсутствие аппетита органического, психогенного и лекарственного генеза [32]. Более того, причинами недоедания и потери мышечной массы вплоть до кахексии при ХБП могут быть стоматологические проблемы, хронические гастриты и энтероколиты уремического и неуремического происхождения, диспепсия, функциональные расстройства и бактериальная инфекция кишечника [16, 33]. Тем не менее, лишь недоеданием нельзя объяснить распространенную при ХБП БЭН. В исследовании *Яковенко А.А. et al.* распространенность стойкого снижения аппетита и неадекватного потребления нутриентов составляла 5% и 9,7 % соответственно, тогда как распространенность БЭН составила от 51,2 до 75,3% [34]. *Ikezler et al.* после серии исследований с измерениями синтеза и распада белков перед, через 2 часа после начала и через 2 часа после процедуры ГД пришли к выводу, что, хотя увеличение потребления белков и калорий и улучшало в некоторой степени показатели белкового обмена, в целом, оно не могло восполнить потери мышечной массы при запущенных уремии процессах клеточного катаболизма [8]. В экспериментах на грызунах было обнаружено, что при ХБП происходило угнетение возможности инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР1) регулировать син-

тез и распад мышечных протеинов, а также повреждение клеток-предшественниц мышц с частичной дисфункцией рецепторов к ИФР1 [36]. Более того, метаболический ацидоз ассоциировался со снижением маркеров синтеза протеинов – серин/треонин-протеинкиназы mTOR (мишень рапамицина млекопитающих) и рибосомальной протеинкиназы S6 (p70S6K) и повышением распада белков и незаменимых аминокислот путем стимулирования убиквитин-протеасомной системы (УПС) [37].

У пациентов с ХБП повышенные уровни таких провоспалительных цитокинов как интерлейкин 6 (ИЛ 6), фактор некроза опухоли альфа (ФНО α), сывороточный амилоид А и СРБ вызвали подавление рецепторов к инсулину и ИФР1 с последующей мышечной атрофией [38]. Кроме того, состояние хронического воспаления ассоциировалось с дефектами гипоталамической регуляции аппетита [32,38] и дисбалансом уровней миостатина и ИФР1 [37].

Среди других причин развития БЭН при ХБП важную роль играет состояние экосистемы кишечника. При избыточном весе, сахарном диабете, сердечно-сосудистых заболеваниях и ХБП распространены явления *дисбиоза* кишечника [39]. Уремия, ограничение употребления фруктов и овощей в пище для предотвращения гиперкалиемии, повышение мочевой кислоты, одновременный прием нескольких лекарственных препаратов способствуют развитию нарушений в кишечной микрофлоре и барьерной функции кишечника [40]. Происходит рост числа бактерий, способных синтезировать уремические токсины: индоксил сульфат, Р-крезил сульфат, индол-уксусную кислоту, триметиламин-N-оксид [41], которые затем через поврежденный кишечный барьер перемещаются в системный кровоток, способствуя еще большему прогрессированию ХБП и сердечно-сосудистых заболеваний, воспалению и оксидативному стрессу, резистентности к инсулину и БЭН [39, 42]. Более редкие причины поражения ЖКТ, ассоциированные с ХБП, которые могут не только осложнить явления БЭН, но и нести потенциальную опасность для жизни – АН-амилоидоз [43] и ассоциированная с *Clostridium difficile* диарея [44].

Ожирение и ХБП

Избыточный вес и ожирение – факторы риска развития ХБП *de novo*, альбуминурией при ХБП 1-2-й стадии и прогрессированием до ХБП 3-й и более стадии [45, 46]. С ними ассоциированы ряд структурных и гемодинамических изменений в почках: увеличение СКФ и размеров почек, гломеруломегалия и гипертрофия подоцитов, мезангиальная пролиферация и утолщение гломерулярной базальной мембраны, увеличение распространенности и величины альбуминурии/протеинурии [47]. Избыточный вес, особенно с раннего подросткового возраста, яв-

ляется фактором риска развития почечной карциномы [48]. При крайних степенях ожирения часто развиваются так называемая нефропатия, связанная с ожирением и фокальный сегментарный гломеруло-склероз (ФСГС) [45, 49]. Если БЭН более характерна для ХБП 5-й стадии и диализ-зависимой ХБП [15], то пик распространенности избыточного веса приходится на пациентов с ХБП 3-4-й стадий [50].

Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), диагноз избыточный вес ставится при ИМТ >25, а ожирение – при ИМТ >30 [51]. В популяции пациентов с ХБП постановка диагноза ожирение/избыточный вес лишь измерением ИМТ может не отразить истинного состояния нутриционного статуса. Так как среди этой категории пациентов может наблюдаться нормальный или избыточный вес на фоне потери мышечной массы, гипергидратация при недостижении "сухого" веса у пациентов на диализе, неравномерное распределение жировой ткани при нормальном или недостаточном весе [11]. Риск развития ХБП у лиц с избыточным весом и ожирением лучше коррелирует с показателями окружности талии (ОТ) и отношением окружности талии к окружности бедер (СТБ) и увеличивается при превышении >102 см и >0,9 у мужчин и >88 см и >0,8 см у женщин соответственно [52]. Висцеральное (центральное, абдоминальное) ожирение – один из диагностических критериев метаболического синдрома (МС) [53]. Для более точной оценки состояния мышечной и жировой массы тела эффективны двухэнергетическая рентгеновская денситометрия (DXA), биоэлектрический импедансный анализ (BIA) и воздушная вытеснительная плетизмография (ADP) [54, 55, 56].

Важный компонент механизмов повреждения почек при избыточном весе – эндокринная, паракринная и аутокринная активность жировой ткани [57]. Жировая ткань представлена тремя типами: белой, бурой и буроподобной, которые имеют различную структуру и функции (Табл. 2) [58]. Белая жировая ткань (WAT – white adipose tissue) участвует в хранении энергетических запасов, а бурая жировая ткань (BAT – brown adipose tissue) специализируется на рассеивании энергии за счет производства тепла (несократительный термогенез) [59]. Буроподобная жировая ткань (BWAT – brown-in-white adipose tissue) выявлена лишь недавно в местах локализации белой жировой ткани, но с фенотипом более близким к бурой жировой ткани. Буроподобная жировая ткань изначально выполняет функции сходные с белой, но при адекватном стимулировании может трансформироваться в бурую, и это преобразование имеет благоприятные метаболические последствия [60].

Жировой тканью производится выработка адипонектина (АДПК), фактора некроза опухоли альфа (ФНО α), интерлейкинов 6 (ИЛ6), ингибиторов активации плазминогена первого типа (РАИ 1), лептинов, резистина, ИФР1 и трансформирующего фактора

Таблица 2 | Table 2

Сравнение между различными типами жировой ткани (адаптировано из [58])
Comparison between different types of adipose tissue (adapted from [58])

	Белая жировая ткань	Бурая жировая ткань	Буроподобная жировая ткань
Морфология	Сферические клетки с одной большой каплей липидов, занимающей 90% пространства клетки; митохондрии тонкие, удлинённые	Полигональные клетки, липиды содержатся в виде множественных мелких вакуолей; митохондрии крупные, в большом количестве; лучшая васкуляризация	Изначально схожа с белой, но при стимулировании (холодовое, фармакологическое, нутриционное) преобразуется в бурую
Функции	Энергетический резервуар и эндокринный орган	Термогенез и эндокринный орган	Адаптивный термогенез
Белковые маркеры	Лептин, адипонектин	PGC1 α , PRDM16	CD137, PRDM16, Tmem26
Роль в организме человека	Большие объёмы связаны с повышением риска развития патологий, связанных с ожирением	Большие объёмы связаны с уменьшением риска развития патологий, связанных с ожирением	Сходные с бурой жировой тканью, улучшение гомеостаза глюкозы, уменьшение объёма жировой ткани

Сокращения: PGC1 α – Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1 α , PRDM16 – PR domain containing 16, CD137 – cluster of differentiation 137, Tmem26 – transmembrane protein 26

роста бета (TGF- β), увеличенная секреция которых связана с развитием ХБП, ассоциированного с ожирением [57]. Часть выделяемых адипоцитами веществ (АДПК, ИФР1), контролируют массу тела и энергетический баланс, а другие (ФНО α , ИЛ6) являются провоспалительными цитокинами.

АДПК – полипептидный гормон, состоящий из 244 аминокислот и молекулярной массой 30 кДа. АДПК обладает антиатерогенным и противовоспалительным эффектами, подавляет адгезию моноцитов к эндотелиальным клеткам сосудов и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, увеличивает чувствительность к инсулину. Замечено, что снижение уровня адипонектина, наблюдающееся при избыточном весе, сахарном диабете 2 типа (СД2) и кардиоваскулярных заболеваниях, ассоциировалось с инсулинорезистентностью, гипергликемией, активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), оксидативным стрессом и микровоспалением [57]. В то же время, наблюдавшееся в некоторых исследованиях почти трехкратное повышение адипонектина при ТПН ассоциировалось с риском развития БЭН, снижением минеральной плотности костей и высокой смертностью [61, 62, 63]. По-видимому, гиперадипонектинемия при ХБП, подобно ожирению, парадоксальна и вместо улучшения прогноза ухудшает его, и эти механизмы еще предстоит изучить.

Лептин – гормон из группы адипокинов, регулирует массу тела путем влияния на гипоталамус через снижение аппетита и увеличение потребления энергии [64]. Кроме того, лептин регулирует процессы ангиогенеза, коагуляции, инсулин-ассоциированные функции и ремоделирование сосудов [57], способствует метастазированию рака [65], влияет на когнитивные и поведенческие функции [66]. Выведение лептина осуществляется почками и при ХБП происходит его накопление с активацией ряда механизмов, неблагоприятно влияющих на прогноз ХБП. В частности, лептин, наряду с другими адипокинами, играет немаловажную роль в развитии БЭН и уреми-

ческой кахексии [61, 67]. При ожирении происходит развитие селективной резистентности гипоталамуса к действию лептина при сохранной чувствительности других тканей и органов [66]. Гиперлептинемия приводит к повышенной эндотелиальной продукции ФНО α и гломерулярной эндокапиллярной пролиферации, с последующим фиброзом и протеинурией [64, 68].

Среди других факторов повреждения почек при ожирении можно отметить липотоксичность конечных продуктов метаболизма жирных кислот в нежировых тканях (сердце, печень, поджелудочная железа, мышцы) с развитием в них фибротических изменений [69] и связь МС с повышенными цифрами мочевого кислоты и нефролитиазом [70].

Однако в некоторых случаях избыточный вес и ожирение могут играть защитную роль. У пациентов с ТПН и на ЗПТ наблюдается феномен "парадокса ожирения", когда избыточный вес вместо ухудшения прогноза выживаемости, наоборот, ассоциируется со снижением смертности и даже лучшим качеством жизни пациентов [71]. Возможно, это связано с тем, что в данной популяции пациентов недостаточный вес и БЭН являются более сильными предикторами смертности, а также с тем, что неблагоприятные исходы нарушений метаболизма, связанные с ожирением, являются более отдаленными по сравнению с таковыми при потере мышечной массы [9, 71]. По-видимому, мышечная масса превосходит жировую в обеспечении лучшей выживаемости.

Комплекс "саркопения-ожирение" или саркопеническое ожирение – избыточное накопление жировой ткани, преимущественно по висцеральному типу, в сочетании с потерей мышечной массы и силы, ассоциируется с высокой смертностью и низким качеством жизни, а также высокой частотой инфекционных осложнений и падений [72]. Последнее, в сочетании с уремической остеодистрофией, нередкой для пациентов с ХБП, может вести к появлению патологических переломов. Висцеральная жировая

ткань продуцирует провоспалительные цитокины, которые оказывают катаболический эффект на мышечную ткань, происходит уменьшение синтеза белка в мышцах и увеличение миофибриллярной деградации [73].

Заключение

Значительные различия в техниках оценки и интерпретации параметров нутриционного статуса у пациентов с ХБП приводят к недостаточной диагностике их нарушений. При ХБП распространены как избыточный, так и недостаточный вес, которые могут приводить к различным неблагоприятным исходам, поэтому необходим персонализированный подход с учетом всех особенностей пациентов. Кроме того, довольно распространенное при ХБП саркопеническое ожирение создает необходимость более всестороннего и дифференцированного понимания потребностей в белке и энергии в этой популяции. Поэтому в будущем может быть необходима разработка объединенной стратегии диагностики, профилактики и лечения синдрома белково-энергетической недостаточности и метаболического синдрома при ХБП.

Авторы не имеют конфликта интересов

Authors declare no conflict of interest

Список литературы

1. KDIGO, 2012. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013; 3:1-136.
2. De Nicola L, Zoccali C. Chronic kidney disease prevalence in the general population: Heterogeneity and concerns. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2016; 31:331-335. doi: 10.1093/ndt/gfv427.
3. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet.* 2013 Jul 20;382(9888):260-72. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60687-X. Epub 2013 May 31. Review. Erratum in: *Lancet.* 2013 Jul 20;382(9888):208.
4. Gracia-Iguacel C., González-Parra E., Pérez-Gómez M.V., et al. Prevalence of protein-energy wasting syndrome and its association with mortality in haemodialysis patients in a centre in Spain. *Nefrologia.* 2013;33:495-505.
5. Kalantar-Zadeh K, Ikizler T.A., Block G. et al. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42: 864-881
6. Амреева З.К. Нарушения нутриционного статуса у пациентов с хронической болезнью почек. Вестник Казахского Национального медицинского университета, 2018 (1), 208-212.
7. 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.
8. Ikizler T.A., Cano N.J., Franch H, et al. International Society of Renal Nutrition and Metabolism. Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients: a consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Kidney Int.* 2013 Dec;84(6):1096-107. doi: 10.1038/ki.2013.147.
9. Obi Y, Qader H, Kovesdy CP, et al. 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
10. Mount PF, Juncos L.A. Obesity-Related CKD: When Kidneys Get the Munchies. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(12):3429-3432. doi:10.1681/ASN.2017080850
11. Speakman JR, Westerterp KR. Reverse epidemiology, obesity and mortality in chronic kidney disease: modelling mortality expectations using energetics. *Blood Purif.* 2010;29(2):150-7. doi: 10.1159/000245642.
12. Dierkes J., Dahl H., Lervaag Welland, N., et al. High rates of central obesity and sarcopenia in CKD irrespective of renal replacement therapy – an observational cross-sectional study. *BMC nephrology.* 19(1), 259. doi:10.1186/s12882-018-1055-6
13. Koppe L, Fouque D, Kalantar-Zadeh K. Kidney cachexia or protein-energy wasting in chronic kidney disease: facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2019 Apr 12. doi: 10.1002/jcsm.12421.
14. Эйдельштейн В.А., Земченков А.Ю., Райхельсон К.А. и соавт. Проблемы оценки белково-энергетической недостаточности у диализных больных. *Нефрология и диализ.* Т 5 №3 2003 г.
15. Eydelshbeyn V.A., Zemchenkov A.Yu., Raybelson K.L. i soavt. Problemy otsenki belkovo-energeticheskoy nedostatocnosti u dializnyh bolnyh. *Nefrologiya i dializ.* T 5 #3 2003 g.
16. Carrero JJ, Thomas F, Nagy K, et al. Global Prevalence of Protein-Energy Wasting in Kidney Disease: A Meta-analysis of Contemporary Observational Studies From the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *J Ren Nutr.* 2018 Nov;28(6):380-392. doi:10.1053/j.jrn.2018.08.006.
17. Carrero JJ, 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 Mar;23(2):77-90. doi: 10.1053/j.jrn.2013.01.001.
18. Строчков А.Г., Гуревич К.Я., Шилов Е.М. Клинические рекомендации. Оценка и коррекция статуса питания у пациентов на программном гемодиализе. Москва 2014 г.
19. Strokov A.G., Gurevich K.Ya., Shilov E.M. Klinicheskie rekomendatsii. Otsenka i korrektsiya statusa pitaniya u patsientov na programnom gemodialize. Moskva 2014 g.
20. Muñoz-Pérez E, Espinosa-Cuevas MLÁ, Miranda-Alariste PV, et al. Combined assessment of nutritional status in patients with peritoneal dialysis using bioelectrical impedance vectors and malnutrition inflammation score. *Nutr Hosp.* 2017 Oct 24;34(5):1125-1132. doi: 10.20960/nh.890.
21. Velasco C, Garcia E, Rodriguez V, et al. Comparison of four nutritional screening tools to detect nutritional risk in hospi-

talized patients: a multicentre study. *European journal of clinical nutrition*. 2011;65(2):269-74.

20. Яковенко А.А., Румянцев А.И., Конюхов Е.А., и соавт. Трудности скрининга белково-энергетической недостаточности у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом. *Клиническая нефрология* 2018;(3):25-30. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2018.3.25-30>

Yakovenko A.A., Rumyantsev A.Sh., Konyukhov E.A., i soavt. Trudnosti skringinga belkovo-energeticheskoy nedostochnosti u pacientov, poluchayushih lechenie programmnyy gemodializom. *Klinicheskaya nefrologiya* 2018;(3):25-30. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2018.3.25-30>

21. Kovesdy CP, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. Management of protein-energy wasting in non-dialysis-dependent chronic kidney disease: reconciling low protein intake with nutritional therapy. *Am J Clin Nutr*. 2013;97(6):1163-1177. doi:10.3945/ajcn.112.036418

22. Wu HL, Sung JM, Kao MD, et al. Nonprotein calorie supplement improves adherence to low-protein diet and exerts beneficial responses on renal function in chronic kidney disease. *J Ren Nutr*. 2013 Jul;23(4):271-6. doi: 10.1053/j.jrn.2012.09.003.

23. Di Iorio BR, Marzocco S, Bellasi A, et al. Nutritional therapy reduces protein carbamylation through urea lowering in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2018 May 1;33(5):804-813. doi: 10.1093/ndt/gfx203.

24. Di Iorio BR, Di Micco L, Marzocco S, et al. Very Low-Protein Diet (VLPD) Reduces Metabolic Acidosis in Subjects with Chronic Kidney Disease: The "Nutritional Light Signal" of the Renal Acid Load. *Nutrients*. 2017;9(1):69. Published 2017 Jan 17. doi:10.3390/nu9010069

25. Lau WL, Vaziri ND. The Leaky Gut and Altered Microbiome in Chronic Kidney Disease. *J Ren Nutr*. 2017 Nov;27(6):458-461. doi: 10.1053/j.jrn.2017.02.010.

26. Koppe L, Fouque D. The Role for Protein Restriction in Addition to Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in the Management of CKD. *Am J Kidney Dis*. 2019 Feb;73(2):248-257. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.06.016.

27. Moe SM, Zidehsarai MP, Chambers MA et al. Vegetarian compared with meat dietary protein source and phosphorus homeostasis in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Feb;6(2):257-64. doi: 10.2215/CJN.05040610.

28. Menon V., Kopple J.D., Wang X., et al. Effect of a very low-protein diet on outcomes: Long-term follow-up of the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study. *Am. J. Kidney Dis*. 2009;53:208-217. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.08.009.

29. Hahn D, Hodson EM, Fouque D. Low protein diets for non-diabetic adults with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Oct 4;10:CD001892. doi: 10.1002/14651858.CD001892.pub4.

30. Li A, Lee HY, Lin YC. The Effect of Ketoanalogues on Chronic Kidney Disease Deterioration: A Meta-Analysis. *Nutrients*. 2019 Apr 26;11(5). pii: E957. doi:10.3390/nu11050957.

31. Paes-Barreto JG, Silva MI, Qureshi AR, et al. Can renal nutrition education improve adherence to a low-protein diet in patients with stages 3 to 5 chronic kidney disease? *J Ren Nutr*. 2013 May;23(3):164-71. doi: 10.1053/j.jrn.2012.10.004.

32. Jadeja YP, Kher V. Protein energy wasting in chronic kidney disease: An update with focus on nutritional inter-

ventions to improve outcomes. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012 Mar;16(2):246-51. doi: 10.4103/2230-8210.93743.

33. Ioannidou E, Swede H, Fares G, et al. Tooth loss strongly associates with malnutrition in chronic kidney disease. *J Periodontol*. 2014;85(7):899-907. doi:10.1902/jop.2013.130347

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

Yakovenko A.A. Rumyantsev A.Sh. Rasprostranennost belkovo-energeticheskoy nedostochnosti u pacientov, poluchayushih lechenie programmnyy gemodializom. *Nefrologiya i dializ*. 2019;21(1):66-71. doi: 10.28996/2618-9801-2019-1-66-71

35. Burrowes, J.D., Larive, B., Chertow, G.M., et al. Self-reported appetite, hospitalization and death in haemodialysis patients: findings from the hemodialysis (HEMO) study. *Nephrol Dial Transpl*. 2005; 20: 2765-2774

36. Ding H, Gao XL, Hirschberg R, et al. Impaired actions of insulin-like growth factor 1 on protein synthesis and degradation in skeletal muscle of rats with chronic renal failure. Evidence for a postreceptor defect. *J Clin Invest*. 1996;97:1064-1075.

37. Thomas SS, Mitch WE. Mechanisms stimulating muscle wasting in chronic kidney disease: the roles of the ubiquitin-proteasome system and myostatin. *Clin Exp Nephrol*. 2013 Apr;17(2):174-82. doi: 10.1007/s10157-012-0729-9.

38. Wang, Xiaonan H, William E Mitch. Mechanisms of muscle wasting in chronic kidney disease. *Nature reviews. Nephrology* vol. 10,9 (2014): 504-16. doi:10.1038/nrneph.2014.112.

39. Tang W.H.W., Kitai T., Hazen S.L., et al. Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. *Circ. Res*. 2017;120:1183-1196. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309715.

40. Vaziri N.D., Zhao Y.Y., Pahl M.V. Altered intestinal microbial flora and impaired epithelial barrier structure and function in CKD: The nature, mechanisms, consequences and potential treatment. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2015;31:737-746. doi: 10.1093/ndt/gfv095.

41. Carrero JJ. Mechanisms of altered regulation of food intake in chronic kidney disease. *J Ren Nutr*. 2011 Jan;21(1):7-11. doi: 10.1053/j.jrn.2010.10.004.

42. Ramezani A, Maszy ZA, Meijers B, et al. Role of the Gut Microbiome in Uremia: A Potential Therapeutic Target. *Am J Kidney Dis*. 2016;67(3):483-498. doi:10.1053/j.ajkd.2015.09.027

43. Jimenez RE, Price DA, Pinkus GS, et al. Development of gastrointestinal beta2-microglobulin amyloidosis correlates with time on dialysis. *Am J Surg Pathol*. 1998 Jun;22(6):729-35.

44. Phatharacharukul P, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, et al. The Risks of Incident and Recurrent Clostridium difficile-Associated Diarrhea in Chronic Kidney Disease and End-Stage Kidney Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2015 Oct;60(10):2913-22. doi: 10.1007/s10620-015-3714-9.

45. Pommer W. Preventive Nephrology: The Role of Obesity in Different Stages of Chronic Kidney Disease. *Kidney Dis (Basel)*. 2018 Nov;4(4):199-204. doi: 10.1159/000490247.

46. Silva Junior GB, Bentes AC, Daher EF, et al. Obesity and kidney disease. *J Bras Nefrol*. 2017 Mar;39(1):65-69. doi: 10.5935/0101-2800.20170011. Review.

47. Kopple JD, Feroze U. The effect of obesity on chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2011;21:66-71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.jrn.2010.10.009>
48. Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 371:569-578, 2008.
49. Whaley-Connell A, Sowers JR. Obesity and kidney disease: from population to basic science and the search for new therapeutic targets. *Kidney Int* 2017; 92: 313-323. doi: 10.1016/j.kint.2016.12.034.
50. Chan S, Cameron A, Wang Z, et al. Body mass index in an Australian population with chronic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2018;19(1):209. Published 2018 Aug 20. doi:10.1186/s12882-018-1006-2.
51. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO Technical Report Series number 894. WHO, Geneva; 2000
52. Zoccali C, Torino C, Tripepi G, et al. Assessment of obesity in chronic kidney disease: What is the best measure? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 21: 641-646, 2012
53. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112:2735-52.
54. Pinheiro ACDB, Filbo NS, França AKTDC, et al. Sensitivity and specificity of the body mass index in the diagnosis of obesity in patients with non-dialysis chronic kidney disease: a comparison between gold standard methods and the cut-off value purpose. *Nutr Hosp*. 2019 Mar 7;36(1):73-79. doi:10.20960/nh.1880.
55. Johnson Stoklossa CA, Forhan M, Padwal RS, et al. Practical Considerations for Body Composition Assessment of Adults with Class II/III Obesity Using Bioelectrical Impedance Analysis or Dual-Energy X-Ray Absorptiometry. *Curr Obes Rep*. 2016 Dec;5(4):389-396. Review.
56. Wong Vega M, Srivaths PR. Air Displacement Plethysmography Versus Bioelectrical Impedance to Determine Body Composition in Pediatric Hemodialysis Patients. *J Ren Nutr*. 2017 Nov;27(6):439-444. doi: 10.1053/j.jrn.2017.04.007.
57. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jun;89(6):2548-56. Review.
58. Bargut TCL, Souza-Mello V, Aguila MB, et al. Browning of white adipose tissue: lessons from experimental models. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2017 Jan 18;31(1). doi:10.1515/hmbci-2016-0051. Review.
59. Saely CH, Geiger K, Drexel H. Brown versus white adipose tissue: a mini-review. *Gerontology*. 2012;58(1):15-23. doi: 10.1159/000321319.
60. Lee YH, Mottillo EP, Granneman JG. Adipose tissue plasticity from WAT to BAT and in between. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1842(3):358-369. doi:10.1016/j.bbadis.2013.05.011
61. Markaki A, Grammatikopoulou MG, Venihaki M, et al. Associations of adiponectin and leptin levels with protein-energy wasting, in end stage renal disease patients. *Endocrinol Nutr*. 2016 Nov;63(9):449-457. doi: 10.1016/j.endonu.2016.07.003.
62. Kaynar K, Kural BV, Ulusoy S, et al. Is there any interaction of resistin and adiponectin levels with protein-energy wasting among patients with chronic kidney disease. *Hemodial Int*. 2014 Jan;18(1):153-62. doi: 10.1111/hdi.12072.
63. Hyun YY, Lee KB, Oh KH, et al. Representing KNOW-CKD Study Group. Serum adiponectin and protein-energy wasting in predialysis chronic kidney disease. *Nutrition*. 2017 Jan;33:254-260. doi: 10.1016/j.nut.2016.06.014.
64. Wolf G, Hamann A, Han DC, et al. Leptin stimulates proliferation and TGF- β expression in renal glomerular endothelial cells: potential role in glomerulosclerosis. *Kidney Int*. 1999;56:860-872.
65. Zou H, Liu Y, Wei D, et al. Leptin promotes proliferation and metastasis of human gallbladder cancer through OB-Rb leptin receptor. *Int J Oncol*. 2016 Jul;49(1):197-206. doi: 10.3892/ijo.2016.3530.
66. Van Doorn C, Macht VA, Grillo CA, et al. Leptin resistance and hippocampal behavioral deficits. *Physiol Behav*. 2017 Jul 1;176:207-213. doi:10.1016/j.physbeh.2017.03.002.
67. Canpolat N, Sever L, Agbas A, et al. Leptin and ghrelin in chronic kidney disease: their associations with protein-energy wasting. *Pediatr Nephrol*. 2018 Nov;33(11):2113-2122. doi:10.1007/s00467-018-4002-7.
68. Mao S, Fang L, Liu F, et al. Leptin and chronic kidney diseases. *J Recept Signal Transduct Res*. 2018 Apr;38(2):89-94. doi:10.1080/10799893.2018.1431278.
69. Yazıcı D, Sezer H. Insulin Resistance, Obesity and Lipotoxicity. *Adv Exp Med Biol*. 2017;960:277-304. doi: 10.1007/978-3-319-48382-5_12. Review.
70. Wong YV, Cook P, Somani BK. The association of metabolic syndrome and urolithiasis. *Int J Endocrinol* 2015;2015:570674. PMID: 25873954 DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/570674>
71. Kalantar-Zadeh K, Rhee CM, Chou J, et al. *The Obesity Paradox in Kidney Disease: How to Reconcile it with Obesity Management*. *Kidney Int Rep*. 2017 Mar;2(2):271-281. doi: 10.1016/j.ekir.2017.01.009.
72. Johansen KL, Lee C. Body composition in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015 May;24(3):268-75. doi: 10.1097/MNH.0000000000000120.
73. Мисникова И.В., Ковалева Ю.А., Климина Н.А. Саркопеническое ожирение. *РМЖ* 2017;(1):24-29
- Misnikova I.V., Kovaleva Yu.A., Klimina N.A. Sarkopenicheskoe ozhirenie. *RMZh* 2017;(1):24-29

Дата получения статьи: 28.06.2019

Дата принятия к печати: 18.07.2018

Submitted: 28.06.2019

Accepted: 18.07.2018

DOI:

Биомаркеры контраст-индуцированного острого почечного повреждения после чрескожных коронарных вмешательств

А.А. Хильчук^{1,2,3}, С.А. Абугов³, С.В. Власенко^{1,2}, С.Г. Щербак², А.М. Сарана²,
М.В. Агарков¹, Е.Г. Кармазанашвили⁴

- ¹ Отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения, СПб ГБУЗ "Городская больница №40", 197706, г. Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9
- ² Медицинский факультет СПбГУ, 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9
- ³ Отдел рентгенохирургии и аритмологии, РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, 119991, г. Москва, Абрикосовский пер., д. 2
- ⁴ Кафедра хирургии усовершенствования врачей № 1, ВМедА им. С.М. Кирова, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Biomarkers of contrast-induced acute kidney injury after percutaneous coronary interventions

A.A. Khilchuk^{1,2,3}, S.A. Abugov³, S.V. Vlasenko^{1,2}, S.G. Scherbak², A.M. Sarana²,
M.V. Agarkov¹, E.G. Karmazanashvili⁴

- ¹ Department of Interventional Radiology, City Hospital №40, 197706, Borisova str. 9, Setroretsk, St. Petersburg, Russian Federation
- ² Medical Faculty, Saint-Petersburg State University, 199034, Universitetskaya emb. 7-9, Saint-Petersburg, Russian Federation
- ³ Endovascular and arrhythmology department, Russian National Research Center of Surgery named after academician B.V. Petrovsky, 119991, Abrikosovsky 2, Moscow, Russian Federation
- ⁴ Postgraduate surgical department № 1, S.M. Kirov Military Medical Academy, 194044, Academic Lebedev str. 6, Saint-Petersburg, Russian Federation

Ключевые слова: контраст-индуцированное острое почечное повреждение; биомаркеры почечного повреждения; коронарография; чрескожное коронарное вмешательство

Резюме

Современные достижения интервенционной кардиологии в лечении ишемической болезни сердца (ИБС) привели к значительному росту частоты выполняемых вмешательств с применением рентгеноконтрастных средств (РКС). КИ-ОПП представляет собой ятрогенное осложнение внутрисосудистого введения РКС, которое удовлетворяет одному из следующих критериев ОПП: повышение сывороточного креатинина (СКр) на 26,5 мкмоль/л в течение 48-72 часов или повышение СКр более чем в 1,5 раза в сравнении с его известным или предполагаемым уровнем за предшествующие 7 дней. Несмотря на известное токсическое воздействие РКС на эпителий почечных канальцев, безопасной замены им пока не найдено. При отсутствии ранней диагностики КИ-ОПП приводит к увеличению частоты осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, увеличению длительности госпитализации, в ряде случаев к необходимости в заместительной почечной терапии, а также связано с пятикратным увеличением внутрибольничной смертности. Возможности лечения уже возникшего КИ-ОПП ограничены, поэтому крайне важной является его адекватная профилактика с ранней стратификацией риска развития КИ-ОПП и отменой принимаемых пациентом нефротоксичных препаратов. Значимость проблемы и диагностические ограничения, связанные с определением СКр, требуют поиска клинически и диагностически значимых биомаркеров ОПП.

Адрес для переписки: Хильчук Антон Андреевич
e-mail: anton.khilchuk@gmail.com

Corresponding author: Anton A. Khilchuk
e-mail: anton.khilchuk@gmail.com

В контексте коронарной ангиографии и чрескожных коронарных вмешательств было проведено несколько исследований клинической и диагностической значимости некоторых биомаркеров. Определенные биомаркеры ОПП доказали свою эффективность в нескольких исследованиях, но необходимо детальное изучение возможности их комбинирования с целью улучшения качества оказания медицинской помощи пациентам после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ). Ятрогенная и предсказуемая природа КИ-ОПП делает исследования в области его ранней диагностики крайне актуальными. В данной статье дан краткий обзор современного представления о КИ-ОПП, а также раскрыта перспектива практического использования нейтрофильного желатиназа-ассоциированного липокалина (NGAL), печеночного протеина, связывающего жирные кислоты (L-FABP), молекулы повреждения почки-1 (KIM-1), цистатина С (CysC), интерлейкинов-6,8,18 (IL-6,8,18) в интервенционной кардиологии.

Abstract

Modern achievements of interventional cardiology in treatment of coronary heart disease (CHD) have significantly increased the number of interventions with the use of contrast media (CM). Contrast-induced acute kidney injury (CIAKI) associated with CM administration is determined by increase in the serum creatinine (SCr) concentration up to 26.5 $\mu\text{mol/l}$ within 48-72 hours or >1.5-fold increase in SCr concentration compared to its known or estimated level in previous 7 days. Despite toxic CM effects on the renal tubule epithelium, no safe replacement has been found yet. Treatment of existing CIAKI is complex and not very efficient. Effective therapeutic options are limited only to adequate prevention of renal injury. Without early diagnosis and prevention, CIAKI leads to higher cardiovascular morbidity, extended admission, rare but significant need of a renal replacement therapy and involves 5-fold rise of in-hospital mortality. Without effective disease management, prevention with early CIAKI risk stratification and cessation of nephrotoxic medications taken by patients are important. The significance of the problem and diagnostic limitations associated with the measurement of SCr level require the search for clinically and diagnostically significant AKI biomarkers. In terms of coronarography and percutaneous coronary interventions, several studies have been conducted to estimate the clinical and diagnostic significance of some biomarkers. Certain AKI biomarkers have proved their efficacy in several studies, but detailed studies of the effects of their combinability are necessary to improve the quality of medical care of patients after performed percutaneous coronary intervention (PCI). This article characterises and discloses prospective practical use of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), liver-type fatty acid binding protein (L-FABP), kidney injury molecule-1 (KIM-1), cystatin C (CysC) and interleukins-6,8,18 (IL-6,8,18) in interventional cardiology.

Key words: *nephropathy; kidney injury; contrast media; kidney injury biomarkers; coronary intervention*

Введение

Современные достижения интервенционной кардиологии в лечении ишемической болезни сердца (ИБС) привели к значительному росту частоты выполняемых эндоваскулярных вмешательств с применением рентгеноконтрастных средств (РКС), но соответственно возрастает и частота развития контраст-индуцированного острого почечного повреждения (КИ-ОПП) [1, 2]. КИ-ОПП представляет собой ятрогенное осложнение внутрисосудистого введения РКС, которое удовлетворяет одному следующих критериев ОПП: повышение сывороточного креатинина (СКр) на 26,5 $\mu\text{mol/l}$ в течение 48-72 часов или повышение СКр более чем в 1,5 раза в сравнении с его известным или предполагаемым уровнем за предшествующие 7 дней [3]. ОПП развивается в течение первых 12-24 часов после процедуры с применением РКС и достоверно увеличивает длительность госпитализации, риск внутрибольничных осложнений и летальности, и, соответственно, расходы на лечение [2, 4]. Несмотря на известное токсическое воздействие РКС на эпителий почечных

канальцев, безопасной замены им пока не найдено. Возможности лечения уже возникшего КИ-ОПП ограничены, поэтому особенно большое значение имеет адекватная профилактика повреждения почек.

Патофизиология КИ-ОПП является предметом активного изучения. Механизмы повреждения почек включают в себя вазоконстрикцию, окислительный стресс и прямой цитотоксический эффект РКС [5-7]. РКС вызывают выброс эндотелина и нарушают местную регуляцию простагландинов с исходом в стойкую почечную вазоконстрикцию [8]. Последующее снижение фильтрационного давления вызывает в свою очередь уменьшение скорости канальцевого тока, увеличивает время нахождения РКС в канальцах и, как следствие, способствует их токсическому воздействию на эпителий. В большинстве случаев снижение почечной функции является транзиторным, и полное восстановление наступает в течение 3-5 дней [9], но в ряде случаев комбинация цитотоксического воздействия, вазоконстрикции и окислительного стресса с воспалением может приводить к гибели нефронов (Схема 1).

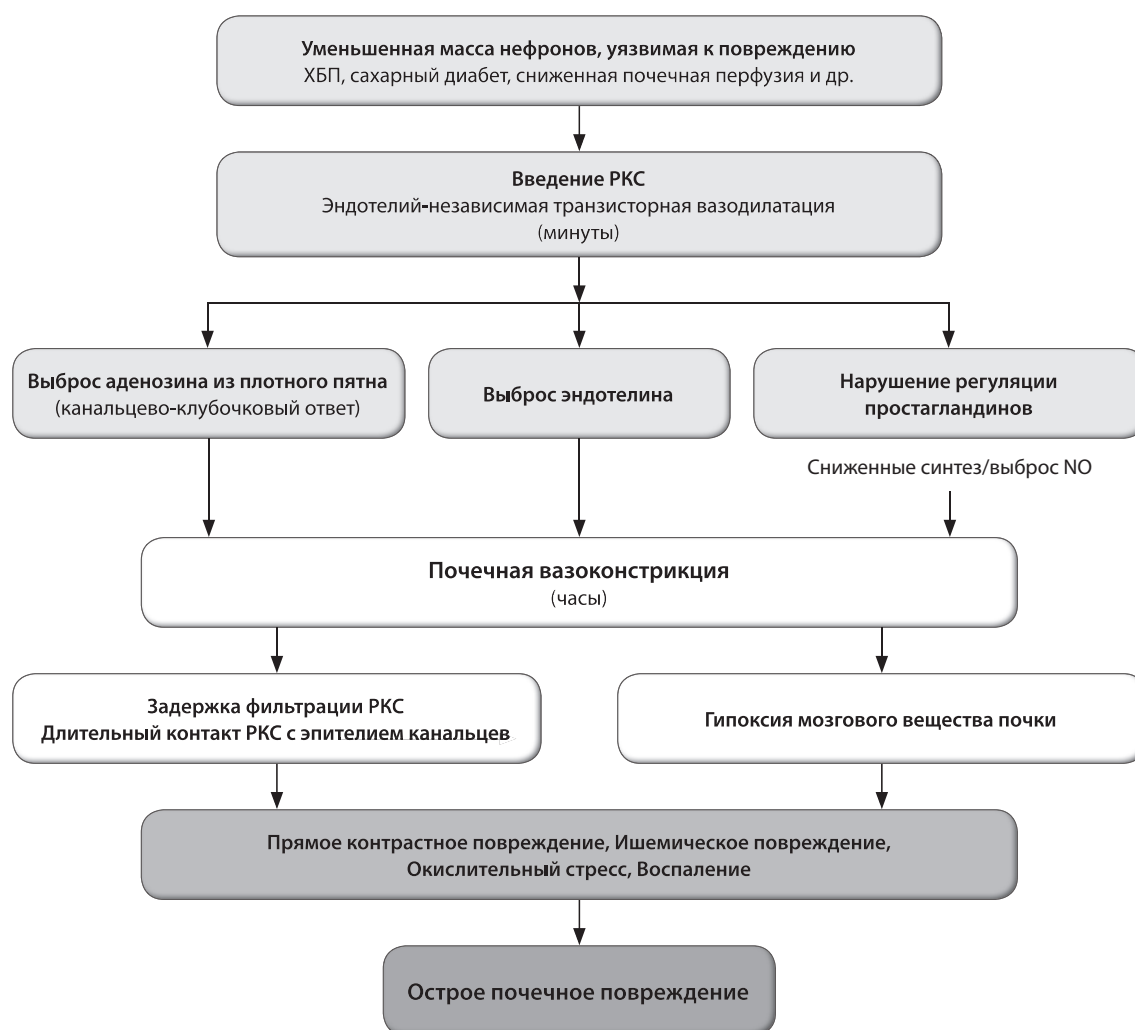


Схема 1. Развитие контраст-индуцированного острого почечного повреждения
ХБП – хроническая болезнь почек; РКС – рентгеноконтрастные средства; NO – оксид азота (II)

Scheme 1. The development of contrast-induced acute kidney injury
CKD – chronic kidney disease; CM – contrast media; NO – nitric oxide (II)

Важнейший фактор риска развития КИ-ОПП – исходное наличие хронической болезни почек (ХБП). Другими независимыми прогностическими факторами риска являются старший возраст (риск развития КИ-ОПП увеличивается на 15% у пациентов старше 65 лет), сахарный диабет (СД), атеросклероз периферических артерий, сердечная недостаточность и использование высокоосмолярных контрастных препаратов [10-12]. Демографический сдвиг в сторону пожилого населения, наравне с увеличивающейся заболеваемостью сахарным диабетом с сопутствующими ему ХБП и ИБС, ставят профилактику и раннее выявление КИ-ОПП на одно из первых мест среди проблем в российской интервенционной кардиологии [13].

Заболеваемость КИ-ОПП в Российской Федерации составляет от 5 до 8% в популяции пациентов, перенесших какие-либо рентгеноконтрастные ис-

следования, и удваивается у лиц, которым выполняются интервенционные процедуры по поводу ИБС [1, 13]. Пациенты после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) имеют самый высокий риск развития ОПП из-за большего объема вводимого РКС, необходимости в экстренных вмешательствах с отсутствием времени на подготовку пациента, сердечной недостаточности и др. [2, 14-16].

Частота встречаемости тяжелого, требующего заместительной почечной терапии ОПП, составляет около 1%, но смертность в данной группе пациентов составляет 36%, а двухлетняя выживаемость – лишь 20% [17-19]. Влияние КИ-ОПП на смертность в группах пациентов, не требующих диализа, также велико – 22% против 1,4% у пациентов без контраст-индуцированного ОПП, с показателями 1- и 5-летней выживаемости 88% против 96%, и 55% против 85% соответственно [17-19]. Развитие КИ-ОПП вли-

яет на продолжительность госпитализации, а вероятность повторной госпитализации по поводу декомпенсации сердечной недостаточности достигает при этом 74% [4, 18, 20, 21].

Воздействие на возможные механизмы цитотоксичности РКС, почечной вазоконстрикции и повреждения свободными радикалами ограничено профилактическими мерами, самыми важными из которых являются стратификация риска, оптимальный выбор РКС и внутривенная гидратация. Единое мнение по поводу оптимального режима гидратации на сегодняшний день сформировано только в отношении физиологического раствора и бикарбоната натрия [22-25].

Согласно практическим рекомендациям Европейского Общества Урогенитальной Радиологии [26, 27], рекомендациям KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes, 2012) [3], согласительному документу ERA-EDTA ERBP (European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association, European Renal Best Practice) к рекомендациям KDIGO 2012 [28] и отечественным клиническим рекомендациям Научного Общества Нефрологов России [29] можно выделить несколько общих ключевых моментов профилактики КИ-ОПП:

1. Необходима стратификация риска развития КИ-ОПП и скрининг на наличие заболеваний почек всем кандидатам на выполнение планового рентген-контрастного исследования: определение уровня СКр и/или заполнение опросника с выявлением факторов риска КИ-ОПП (СА, ИБС, ХБП).
2. Физиологический раствор и бикарбонат натрия имеют сравнимую эффективность в профилактической гидратации.
3. Пероральная гидратация, как единственный метод профилактики КИ-ОПП после ЧКВ, не рекомендована.
4. При внутриаартериальном введении РКС рекомендован 1,4% раствор бикарбоната натрия 3 мл/кг/ч за час до вмешательства или 0,9% раствор натрия хлорида за 3-4 часа до и 4-6 часов после введения РКС.
5. В случае наличия у пациента тяжелой сердечной недостаточности III-IV класса по NYHA (New York Heart Association) или ХБП 5С стадии (рСКФ менее 15 мл/мин/1.73 м²) регидратация рассчитывается индивидуально.
6. Гемодиализ и гемофильтрация для профилактического удаления РКС у пациентов с высоким риском развития КИ-ОПП не эффективны (2С).
7. Не рекомендуется использовать низкие дозы допамина (1А), фенотропа (1С), предсердного натрийуретического пептида (1С), антагонисты аденозина (2С), блокаторы кальциевых каналов (1С), "петлевые" диуретики (1В) и маннитол (1В).
8. Пациентам с терминальной почечной недостаточностью и анурией, находящимся на гемоди-

ализе, может проводиться внутриаартериальное введение РКС без риска дополнительного повреждения почек (1А).

Используется градация в соответствии с Таблицей 1.

Как следует из упомянутых рекомендаций, основной путь профилактики КИ-ОПП – стратификация риска и адекватная внутривенная или пероральная гидратация, хотя роль последней остается под сомнением в ряде исследований. Brar S. et al. предложили модифицировать режим внутривенной гидратации с помощью инвазивного контроля левожелудочкового конечно-диастолического давления (КДД). 396 пациентов были разделены на две группы: с контролем КДД (196 пациентов) и без (200 пациентов). Группе без контроля был назначен стандартный протокол гидратации 1,5 мл/кг/ч внутривенно, а группа с контролем КДД была разделена на подгруппы: подгруппа с КДД менее 13 мм рт.ст. получала 5 мл/кг/ч, с КДД 13-18 мм рт.ст. – 3 мл/кг/ч и с КДД более 18 мм рт.ст. – 1,5 мл/кг/ч. Гидратация осуществлялась до введения РКС, во время процедуры и в течение 4 часов после. Измерение СКр проводилось в день процедуры и дважды за период с 1-го по 4-й день после. В результате частота КИ-ОПП была меньше в группе инвазивного контроля КДД (6,7%), чем в группе без контроля КДД (16,3%) – ОР 0,41 (95% ДИ 0,22-0,79, $p=0,005$). Исследователи пришли к заключению, что использование внутривенной гидратации под инвазивным контролем КДД является безопасной и эффективной мерой профилактики КИ-ОПП у пациентов, которым планируется КАГ и ЧКВ [30].

С другой стороны, крупное проспективное рандомизированное исследование AMACING не показало преимуществ профилактической внутривенной гидратации над отсутствием профилактики вообще. 660 пациентов с запланированным рентгеноконтрастным исследованием были рандомизированы

Таблица 1 | Table 1
Оценка качества доказательной базы
(в соответствии с клиническими рекомендациями KDIGO)
Summary of evidence level
(according to KDIGO clinical guidelines)

Качество доказательной базы	Значение
А – высокое	Эксперты уверены, что ожидаемый эффект близок к рассчитываемому
В – среднее	Эксперты полагают, что ожидаемый эффект близок к рассчитываемому эффекту, но может и существенно отличаться
С – низкое	Ожидаемый эффект может существенно отличаться от рассчитываемого эффекта
D – очень низкое	Ожидаемый эффект очень неопределенный и может быть весьма далек от рассчитываемого

в две группы: получавших внутривенную гидратацию 0,9% раствором натрия хлорида (328 пациентов) и не получавших профилактику. Разницы в частоте развития КИ-ОПП в двух группах выявлено не было, и таким образом стратегия отсутствия профилактики была расценена как экономически эффективная в сравнении со стратегией внутривенной гидратации [31].

Ни один фармакологический агент не показал своей достоверной эффективности в предотвращении КИ-ОПП, несмотря на большое количество различных исследований. Самым часто исследуемым агентом является N-ацетилцистеин (НАС). Крупное 3-летнее многоцентровое исследование, включившее 90,578 пациентов, не продемонстрировало различий ни в частоте развития КИ-ОПП (5.5% против 5.5%, $p=0,99$) ни в показателях смертности (0.6% против 0.8%, $p=0,69$) [36]. Несколько мета-анализов подтвердили отсутствие клинически значимого влияния НАС на частоту возникновения КИ-ОПП [32, 33].

Крайне важной профилактической мерой является заблаговременная отмена ряда препаратов, усиливающих риск развития КИ-ОПП. К ним относятся: нестероидные противовоспалительные, противогрибковые, противовирусные, противоопухолевые средства, а также антибиотики, особенно аминогликозидового ряда. Пациентам, страдающим СД, приём метформина отменяют за 48 часов до и ограничивают приём на 48 часов после введения РКС. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БАР) следует исключить из терапии за сутки до исследования [32, 33].

При выполнении рентгеноконтрастного исследования должно быть введено минимально необходимое для достижения оптимального результата количество РКС [4, 19, 34, 35].

Касательно оптимального выбора РКС предпочтение должно отдаваться изоосмолярным контрастным веществам (ИОКВ, например йодиксанол). Несколько исследований подтвердили значительное снижение частоты КИ-ОПП в группах ИОКВ, в сравнении с низкоосмолярными контрастными веществами (НОКВ, например йогексол) [17, 37]. В мета-анализе 16 рандомизированных исследований, включавших 2727 пациентов, McCullough и соавт. выявили достоверно меньшую встречаемость КИ-ОПП в группах ИОКВ [38]. Эти выводы подкреплены аналогичным мета-анализом 17 исследований, включавших суммарно 1365 пациентов [39].

Биомаркеры

Для адекватной диагностики повреждения органа-мишени "идеальный биомаркер" должен быть высоко специфичным – уровень маркера должен пропорционально отражать степень клеточного

повреждения и выявляться в максимально ранние сроки после введения РКС. Мониторинг концентрации биомаркера должен быть воспроизводимым во всех последующих исследованиях, а при прекращении повреждающего воздействия агента на орган-мишень концентрация маркера должна немедленно падать. Проблема использования СКр, как биомаркера КИ-ОПП, в том, что возросший после фоне введения РКС уровень СКр характеризует уже состоявшееся клиническое событие, а не повреждение канальцевого эпителия. Рост СКр наблюдается лишь через 48-72 часа после введения контрастного препарата [40]. Сама концентрация СКр зависит от множества факторов: возраст, пол, мышечная масса, скорость метаболизма, степень гидратации и приём некоторых лекарственных препаратов. Значимость проблемы и диагностические ограничения, связанные с определением СКр, требуют поиска новых клинически и диагностически значимых биомаркеров ОПП. Учитывая увеличение частоты выполнения ЧКВ и практику ранней выписки из стационара после ЧКВ, скорейшее выявление и прогностическая оценка ОПП с помощью новых биомаркеров является перспективным направлением исследования.

Недавний консенсус по использованию биомаркеров в клинической практике подчёркивает разнообразие их рутинного использования с целью стратификации риска, постановки диагноза, определения причины повреждения и прогноза исхода КИ-ОПП. Определение комбинации маркеров достоверно улучшает качество оказания медицинской помощи пациентам с КИ-ОПП за счёт ранней диагностики, стратификации риска и начала профилактических и лечебных мероприятий [41, 42].

В контексте коронароангиографии (КАГ) и ЧКВ было проведено несколько исследований клинической и диагностической значимости некоторых маркеров ОПП. В данной статье мы постараемся дать характеристику нескольким потенциально значимым для применения маркерам:

1. Нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин (NGAL);
2. Белок, связывающий жирные кислоты (L-FABP);
3. Молекула повреждения почки-1 (КИМ-1);
4. Цистатин С (CysC);
5. Интерлейкины-6,8,18 (IL-6,8,18).

Нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин/липокалин-2 (NGAL/lipocalin-2)

NGAL (нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин/липокалин-2) является протеазорезистентным полипептидом, связанным с ферментом желатиназой в специфических гранулах нейтрофилов. NGAL синтезируется и экспрессируется клетками, находящимися в состоянии

стресса, участвует в процессах апоптоза, подавлении бактериального роста и модуляции воспалительных процессов. В почках NGAL участвует в механизмах восстановления после ишемического повреждения, регулирует почечный транспорт железа, процессы дифференцировки эпителиальных клеток почечных канальцев, а также вовлечен в транспорт липофильных веществ, таких как витамина Е и арахидоновой кислоты [43].

NGAL в основном синтезируется в клетках канальцевого эпителия и высвобождается в ответ на клеточное повреждение [44] с быстрым повышением его уровня в крови и в моче. Кроме того, NGAL секретируется активированными нейтрофилами (как компонент системного воспалительного ответа) и клетками различных тканей (печени, легких, ободочной кишки). Последнее свойство ограничивает прогностическую ценность сывороточного NGAL из-за конкурирующей роли ОПП и системного воспалительного ответа в повышении уровня этого биомаркера [43].

Ценность измерения концентрации NGAL для выявления КИ-ОПП после диагностической КАГ или ЧКВ исследовалась у пациентов с доказанной предшествующей ХБП и без таковой. Потенциальная значимость определения NGAL в качестве раннего биомаркера КИ-ОПП была выявлена в исследовании с участием ста пациентов с нормальным

исходным СКр, подвергнутых ЧКВ. Частота КИ-ОПП составила 11%, сывороточный NGAL был значительно повышен через 2 ($p<0,05$) и через 4 часа ($p<0,01$). NGAL мочи значимо повышался через 4 ($p<0,05$) и через 8 часов ($p<0,001$) после проведения ЧКВ. В итоге, концентрация сывороточного NGAL через 2 часа и NGAL мочи через 4 часа являлись независимыми предикторами развития КИ-ОПП в течение последующих 48 часов [45].

Malyszko и соавт. провели сравнение пациентов с СД и нормальной исходной функцией почек, и пациентов без СД [46]. В обеих группах частота КИ-ОПП была одинаковой (14% и 10% соответственно, $p=0,67$), но концентрация сывороточного NGAL в группе пациентов с СД через 2 часа ($p<0,05$), 4 ($p<0,01$) и через 8 часов ($p<0,01$) была значимо выше. Стоит отметить, что динамика как сывороточного NGAL, так и NGAL мочи была более быстрой, чем динамика других известных биомаркеров КИ-ОПП (CysC, KIM-1, IL-18 и L-FABP, см. ниже), а повышенные значения NGAL сыворотки и мочи сохранялись у пациентов с КИ-ОПП в течение 48 часов после введения РКС, в отличие от пациентов без ОПП.

Bachorzewska-Gajewska и соавт. исследовали концентрацию NGAL у 25 пациентов без СД с нормальным СКр, подвергнутых ЧКВ. Был обнаружен значимых рост концентрации NGAL сыворотки

Таблица 2 | Table 2

Исследования NGAL NGAL studies						
Количество пациентов	Характеристика пациентов	Частота КИ-ОПП, %	Время взятия маркера, ч	Заключение	Статистика	Авторы
100	СКФ > 60 мл	11%	0, 2, 4, 8, 24	Значимое повышение NGAL уже через 2 часа	Повышение NGAL сыворотки через 2 часа ($p<0,05$), через 4 часа ($p<0,01$), через 8 часов ($p<0,05$), повышение NGAL мочи через 4 часа ($p<0,05$), через 8 часов ($p<0,001$), через 12 часов ($p<0,05$).	[38]
140	СД/без СД, СКФ > 60 мл	14% (СД) 10% (без СД)	0, 2, 4, 8, 24	Значимое повышение NGAL в обеих группах, более значимо в группе СД	$p<0,05$ для обеих групп по сравнению с уровнем маркеров до введения контраста, $p<0,001$ для СД по сравнению с группой без СД	[39]
25	Без СД, СКФ > 60 мл	0%	0, 2, 4, 12	Отсутствие КИ-ОПП. Значимое повышение NGAL уже через 2 часа	Повышение NGAL сыворотки через 2 часа ($p<0,05$), через 4 часа ($p<0,01$), повышение NGAL мочи через 4 и 12 часов ($p<0,05$).	[40]
150	СКФ > 60 мл	8,7%	0, 24	Значимое повышение NGAL в течение первых 24 часов	$p<0,05$ по сравнению с группой контроля	[41]
208	СД + СКФ > 60 мл	18,8%	0, 2, 4, 12-24	Значимое повышение NGAL уже через 2 часа	$p=0,03$ (2 ч), $p=0,007$ (4 ч), $p=0,0015$ (12-24 ч)	[42]

КИ-ОПП – контраст-индуцированное острое почечное повреждение; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; NGAL – нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин/липокалин-2; СД – сахарный диабет.

CI-AKI – contrast-induced acute kidney injury; GFR – glomerular filtration rate; NGAL – neutrophil gelatinase-associated lipocalin/lipocalin-2; DM – diabetes mellitus.

и мочи через 2 и 4 часа соответственно, с сохранением высокой концентрации до 48 часов после ЧКВ, несмотря на отсутствие динамики СКр [47]. В другом исследовании концентрация сывороточного NGAL оценивалась через 24 часа после диагностической КАГ (частота КИ-ОПП 8,7%) и была достоверно выше, чем у пациентов без клинически значимой КИ-ОПП [48].

Согласно исследованию Qureshi и соавт. достоверной разницы в концентрации NGAL сыворотки и мочи в ранние сроки и через 24 часа после ЧКВ у пациентов с имеющейся ХБП выявлено не было [49]. Таблица 2 суммирует наиболее значимые исследования NGAL в отношении КИ-ОПП.

Печеночный протеин, связывающий жирные кислоты (L-FABP)

Печеночный протеин, связывающий жирные кислоты (L-FABP), синтезируется в больших количествах в тканях, участвующих в их метаболизме. Идентифицировано два типа – печеночный и сердечный (L-FABP, H-FABP). H-FABP широко исследовался в отношении ишемии миокарда при остром коронарном синдроме, в настоящий момент его диагностическое значение при КИ-ОПП ограничено. L-FABP локализован в том числе в цитоплазме клеток проксимальных канальцев почек [50], он селективно связывается со свободными цитоплазматическими жирными кислотами и продуктами перекисного окисления липидов при гипоксическом клеточном повреждении. Несмотря на то, что повышенные уровни L-FABP могут наблюдаться на фоне незначительного печеночного повреждения, L-FABP является специфическим маркером именно в отношении почечного повреждения [51, 52].

Одно из исследований, проведенных у пациентов после ЧКВ, продемонстрировало ранний ответ L-FABP на почечное повреждение [47] – концентрация маркера значимо повышалась через 4 часа ($p < 0,001$) и оставалась повышенной в течение 48 часов ($p < 0,001$) после вмешательства. Обнаруженные данные, однако, не были подтверждены Malyszko и соавт., показавшими повышение уровня L-FABP у пациентов с КИ-ОПП лишь через 24 часа [46].

Manabe и соавт. исследовали пациентов со стабильной ХБП, перенесших КАГ [53]. Концентрация L-FABP оценивалась до, через 24 и через 48 часов после вмешательства. Независимыми предикторами развития КИ-ОПП являлись исходный уровень L-FABP $> 24,5$ пг/г, исходно повышенный СКр, фракция выброса менее 40% и постоянный приём иАПФ. L-FABP сыворотки через сутки ($p = 0,014$) и двое суток ($p = 0,003$) после процедуры был значимо повышен в группе пациентов с КИ-ОПП. Чувствительность и специфичность тестов составили 82% и 69% соответственно ($p = 0,002$) при частоте КИ-ОПП 8,6%.

Две группы исследователей обнаружили похожую закономерность с увеличением концентрации L-FABP через сутки и двое суток после плановой КАГ (с выполнением ЧКВ и без ЧКВ). Через 14 дней после процедуры на фоне нормализации СКр у пациентов из группы КИ-ОПП концентрация L-FABP оставалась повышенной, в то время как в группе без КИ-ОПП концентрация была нормальной [54, 55].

Молекула повреждения почки-1 (KIM-1)

Молекула повреждения почки-1 – трансмембранный гликопротеин, вовлечённый в дифференцировку Т-хелперов, принадлежащий к суперсемье иммуноглобулинов, и не экспрессирующийся в здоровых клетках почечного эпителия. Повышение концентрации KIM-1 за счёт синтеза в проксимальных канальцах происходит в ответ на ишемию, при воздействии нефротоксичных препаратов, и при ХБП [56-59]. Патолофизиологическая роль KIM-1 при КИ-ОПП, вероятнее всего, связана с дедифференцировкой и редукцией остатков канальцевых клеток и следующими за ними обструкцией канальцев и фагоцитозу клеточного детрита.

Malyszko и соавт. изучили изменение концентрации KIM-1 у 140 пациентов после КАГ и выяснили, что значимое повышение концентрации маркера является только через 24 ($p < 0,05$) и 48 часов ($p < 0,05$) после введения РКС, уступая в диагностической значимости NGAL и IL-18 [46]. На сегодняшний день KIM-1 практически не исследовался в контексте КИ-ОПП после ЧКВ.

Цистатин С (CysC)

CysC – эндогенный цистеин-протеиназный ингибитор, синтезируемый во всех ядродержащих клетках. Он играет важную роль во внутриклеточном катаболизме различных пептидов и белков. CysC продуцируется и высвобождается в плазму в относительно постоянном количестве, не имеет связывающего белка, практически полностью (на 99%) элиминируется в процессе клубочковой фильтрации и не секретируется проксимальными почечными канальцами [57, 60-62]. Его уровень не зависит от расы, возраста, пола, мышечной массы, наличия инфекции, болезни печени, воспаления или приёма глюкокортикостероидов [63].

Пациенты, у которых развилось КИ-ОПП после КАГ, имели исходно повышенный уровень CysC по сравнению с пациентами без КИ-ОПП ($1,36 \pm 0,28$ мг/л против $1,08 \pm 0,22$, $p = 0,007$), что подтверждает гипотезу о влиянии исходно сниженной почечной функции на риск развития КИ-ОПП после КАГ или ЧКВ [55]. На основе описанных характеристик CysC является потенциально перспективным биомаркером КИ-ОПП.

Интерлейкин-18 (IL-18)

IL-18 – провоспалительный цитокин, секретируемый клетками канальцевого эпителия. Играет важную роль в патогенезе различной почечной патологии, в процессе активации макрофагов и, в отличие от NGAL, является нейтрофил-независимым биомаркером. В активную форму IL-18 конвертируют внутриклеточные цистеинпротеиназы, каспазы-1. Активная форма цитокина далее экскретируется клеткой и после активации в проксимальных канальцах попадает в интерстициальное пространство и в мочу [64].

Ling и соавт. оценили динамику IL-18 у 150 пациентов с выполненной КАГ. У тринадцати пациентов (8,7%) развилось КИ-ОПП. У этих больных уровень IL-18 был значимо повышен через 24 часа после процедуры (площадь под кривой, ППК – 0,75, $p=0,011$, ОПШ 10,7). Также было обнаружено, что уровень IL-18 через 24 часа после введения РКС являлся независимым предиктором отдаленных значимых сердечно-сосудистых событий (ОР 2,09, $p<0,01$) [48].

Malyszko и соавт. обнаружили значимое повышение IL-18 через 2 часа после КАГ ($p<0,05$) с достижением максимума концентрации через 24 часа ($p<0,01$) [46]. Исследование He и соавт., напротив, не выявило статистически значимого различия уровня IL-18 в группах с КИ-ОПП и без таковой через 24 и 72 часа после введения РКС ($p<0,05$), при частоте КИ-ОПП 9,5% [65].

Интерлейкин-6 (IL-6)

IL-6 – это плеiotропный цитокин, обладающий как про- так и противовоспалительными свойствами. IL-6 секретируется эндотелиальными клетками в больших количествах в ответ гипоксию, тканевое повреждение, нарушение функции внутренних органов и синтез фактора некроза опухоли- α (TNF- α). В клетках мишенях IL-6 соединяется с рецептором IL-6R, который прямым путём активирует гликопротеин 130 (gp130) и ведет к включению Janus kinase (JAK)/белков семейства STAT сигнального пути, с последующей активацией сигнального белка STAT3. Распределение IL-6R ограничено гепатоцитами, субпопуляциями моноцитов, нейтрофилов и некоторыми популяциями Т- и В-лимфоцитов.

На сегодняшний день нет исследований, оценивавших связь повышения концентрации IL-6 в контексте КИ-ОПП у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) или со стабильной ишемической болезнью сердца (СИБС).

Интерлейкин-8 (IL-8)

IL-8, также известный как фактор хемотаксиса, имеет две первичные функции – запускает

процессы хемотаксиса и миграции нейтрофилов, лимфоцитов, макрофагов и гранулоцитов к месту инфекции и воспаления. Цитокин секретируется любыми клетками с толл-подобными рецепторами, которые вовлечены в процесс врожденного иммунного ответа. Как мономер, так и димер IL-8 являются активаторами рецепторов CXCR1 и CXCR2, являющихся хемокинными агентами для лимфоцитов.

Данные о связи IL-8 с ОПП крайне ограничены. Одно исследование продемонстрировало зависимость уровня IL-8 мочи с продолженной дисфункцией почечного аллотрансплантата из-за реперфузионного повреждения [66]. Динамика уровня IL-8 плазмы может служить предикторами развития ОПП у пациентов с сепсисом, а среди тяжелобольных пациентов с ОПП высокие уровни IL-8 плазмы являлись предикторами смерти [66].

На сегодняшний день нет исследований, оценивавших связь повышения концентрации IL-8 в контексте КИ-ОПП у пациентов с ОКС или с СИБС.

Комбинация биомаркеров

Возможность использования комбинации биомаркеров ОПП является перспективной темой исследования и подлежит глубокому изучению. Endre и соавт. [42] отмечают крайне небольшое количество публикаций в данной области, а сложности в поиске определения клинической значимости единой панели биомаркеров связаны с широкой вариабельностью возможной их комбинации. В теории, комбинирование нескольких маркеров, отражающих различные механизмы развития ОПП, имеет существенное значение в диагностике КИ-ОПП.

Использование готовой панели определенных биомаркеров может увеличить чувствительность и специфичность ранней диагностики КИ-ОПП. Nap и соавт. [58] обнаружили, что комбинация NGAL, KIM-1 и NAG (N-ацетил- β -D-глюкозаминидаза) улучшает ППК для выявления ОПП до 0,80 при заборе маркеров сразу и до 0,84 при заборе через 3 часа после кардиохирургического вмешательства. Данная комбинация биомаркеров показала преимущества в выявлении ОПП по сравнению с любым из этих маркеров по отдельности.

Еще одно подтверждение приемлемости такого подхода в диагностике ОПП получено в исследовании, сравнивавшем прогностическую значимость CysC после плановых кардиохирургических вмешательств. Определение одного CysC показало чувствительность и специфичность 71% и 92% соответственно, а комбинация NGAL, CysC, IL-18, NAG и ретинол-связывающего белка (RBP) продемонстрировала лучшие результаты с чувствительностью и специфичностью 93% и 92% соответственно с ППК 0,98 ($p<0,001$) [67].

Заключение

При отсутствии профилактики и ранней диагностики КИ-ОПП приводит к увеличению частоты осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, увеличению длительности госпитализации, в ряде случаев к необходимости в заместительной почечной терапии, а также связано с пятикратным увеличением внутрибольничной смертности [2, 15]. Ятрогенная и предсказуемая природа КИ-ОПП делает исследования в области его ранней диагностики крайне актуальными. Определенные биомаркеры ОПП доказали свою эффективность в нескольких исследованиях, но необходимо детальное изучение возможности их комбинирования с целью улучшения качества оказания медицинской помощи пациентам после ЧКВ [19, 55, 62, 68].

Ни один из авторов не имеет конфликтов интересов

The authors declare no conflicts of interest

Список литературы

1. Алексан Б.Г. *et al.* Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации – 2017 год // Эндоваскулярная хирургия. 2018. Vol. 2, № 5. P. 93-240.
2. *Alekryan B.G. et al.* Rentgenendovaskulyarnaya diagnostika i lechenie zabolevaniy serdtsa i sosudov v Rossiyskoy Federatsii – 2017 god // Endovaskulyarnaya khirurgiya. 2018. Vol. 2, № 5. P. 93-240.
3. McCullough P.A. *et al.* Contrast-Induced Acute Kidney Injury // J. Am. Coll. Cardiol. Elsevier, 2016. Vol. 68, № 13. P. 1465-1473.
4. KDIGO. Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury // Kidney Int Suppl. 2012. Vol. 2.
5. Mebran R., Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. // Kidney Int. Suppl. 2006. Vol. 69, № 100. P. S11–S15.
6. McCullough P.A. Contrast-Induced Acute Kidney Injury // J. Am. Coll. Cardiol. 2008. Vol. 51, № 15. P. 1419-1428.
7. Persson P., Hansell P., Liss P. Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy // Kidney Int. 2005. Vol. 68, № 1. P. 14-22.
8. Heyman S.N., Rosenberger C., Rosen S. Regional alterations in renal haemodynamics and oxygenation: A role in contrast medium-induced nephropathy // Nephrol. Dial. Transplant. 2005. Vol. 20, № SUPPL. 1. P. 6-11.
9. McCullough P.A., Soman S.S. Contrast-Induced Nephropathy // Crit. Care. 2005. Vol. 21. P. 261-280.
10. Nash K., Hafeez A., Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. // Am. J. Kidney Dis. 2002. Vol. 39, № 5. P. 930-936.
11. Mebran R. *et al.* A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: Development and initial validation // J. Am. Coll. Cardiol. 2004. Vol. 44, № 7. P. 1393-1399.
12. Aspelin P. *et al.* Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography // N. Engl. J. Med. 2003. Vol. 348. P. 491-499.
13. Lautin M. *et al.* Radiocontrast-Associated Dysfunction: Incidence Renal and Risk Factors // Am. J. Roentgenol. 1991. Vol. 157, № 1. P. 49-58.
14. Гафаров В.В. *et al.* Высокий уровень тревожности и риск развития в течение 16 лет сердечно-сосудистых заболеваний среди населения в России/Сибири (Программа ВОЗ “MONICA-Психосоциальная”) // Российский кардиологический журнал. 2017. Vol. 1, № 141. P. 106-113.
15. Gafarov V.V. *et al.* Vysokiy uroven trevozhnosti i risk razvitiya v techenie 16 let serdechno-sosudistyykh zabolevaniy sredi naseleniya v Rossii/Sibiri (Programma VOZ “MONICA-Psikhosotsialnaya”) // Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal. 2017. Vol. 1, № 141. P. 106-113.
16. Stevens P.E. *et al.* Chronic kidney disease management in the United Kingdom: NEOERICA project results // Kidney Int. 2007. Vol. 72, № 1. P. 92-99.
17. Narula A. *et al.* Contrast-induced acute kidney injury after primary percutaneous coronary intervention: results from the HORIZONS-AMI substudy // Eur. Heart J. 2014. Vol. 35, № 23. P. 1533-1540.
18. Caixeta A., Nikolsky E., Mebran R. Prevention and treatment of contrast-associated nephropathy in interventional cardiology. // Curr. Cardiol. Rep. 2009. Vol. 11, № 5. P. 377-383.
19. McCullough P.A. *et al.* Risk Prediction of Contrast-Induced Nephropathy // Am. J. Cardiol. 2006. Vol. 98, № 6. P. 27-36.
20. Solomon R.J. *et al.* Contrast-induced nephropathy and long-term adverse events: Cause and effect? // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2009. Vol. 4, № 7. P. 1162-1169.
21. Giacoppo D. *et al.* Impact of contrast-induced acute kidney injury after percutaneous coronary intervention on short- and long-term outcomes: Pooled analysis from the HORIZONS-AMI and ACUTITY trials // Circ. Cardiovasc. Interv. 2015. Vol. 8, № 8.
22. Parfrey P. The clinical epidemiology of contrast-induced nephropathy // CardioVascular and Interventional Radiology. 2005. Vol. 28, № SUPPL. 2.
23. James M.T. *et al.* Associations between acute kidney injury and cardiovascular and renal outcomes after coronary angiography // Circulation. 2011. Vol. 123, № 4. P. 409-416.
24. Maioli M. *et al.* Sodium Bicarbonate Versus Saline for the Prevention of Contrast-Induced Nephropathy in Patients With Renal Dysfunction Undergoing Coronary Angiography or Intervention // J. Am. Coll. Cardiol. 2008. Vol. 52, № 8. P. 599-604.
25. Weisbord S.D. *et al.* Outcomes after Angiography with Sodium Bicarbonate and Acetylcysteine // N. Engl. J. Med. Massachusetts Medical Society, 2017. Vol. 378, № 7. P. 603-614.
26. Su X. *et al.* Comparative Effectiveness of 12 Treatment Strategies for Preventing Contrast-Induced Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-analysis // Am. J. Kidney Dis. 2017. Vol. 69, № 1.
27. Wang N. *et al.* The effect of N-acetylcysteine on the incidence of contrast-induced kidney injury: A systematic review and trial sequential analysis // Int. J. Cardiol. 2016. Vol. 209. P. 319-327.
28. Molen A.J. Van Der *et al.* Post-contrast acute kidney

injury – Part 1: Definition, clinical features, incidence, role of contrast medium and risk factors: Recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines // Eur. Radiol. European Radiology, 2018. Vol. 28, № 7. P. 2845-2855.

27. *Molen A.J. Van Der et al.* Post-contrast acute kidney injury. Part 2: risk stratification, role of hydration and other prophylactic measures, patients taking metformin and chronic dialysis patients American College of Radiology // Eur. Radiol. European Radiology, 2018. P. 2856-2869.

28. *Fliser D. et al.* A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guidelines on Acute Kidney Injury: Part 1: Definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy // Nephrol. Dial. Transplant. 2012. Vol. 27, № 12. P. 4263-4272.

29. Г.В. Волгина, Н.А. Козловская, А.Ю. Шибекчикин. Клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению контраст-индуцированной нефропатии [Electronic resource] // Научное общество нефрологов России, Ассоциация нефрологов России. 2015. P. 1-18.

G.V. Volgina, N.A. Kozlovskaya, A.Yu. Shibekchikhin. Klinicheskie rekomendatsii po profilaktike, diagnostike i lecheniyu kontrast-indutsirovannoy nefropatii [Electronic resource] // Nauchnoe obshchestvo nefrologov Rossii, Assotsiatsiya nefrologov Rossii. 2015. P. 1-18.

30. *Brar S.S. et al.* Haemodynamic-guided fluid administration for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: The POSEIDON randomised controlled trial // Lancet. Elsevier Ltd, 2014. Vol. 383, № 9931. P. 1814-1823.

31. *Nijssen E.C. et al.* Prophylactic hydration to protect renal function from intravascular iodinated contrast material in patients at high risk of contrast-induced nephropathy (AMACING): a prospective, randomised, phase 3, controlled, open-label, non-inferiority trial // Lancet. Elsevier Ltd, 2017. Vol. 389, № 10076. P. 1312-1322.

32. *Khwaja A.* KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury // Nephron – Clin. Pract. 2012. Vol. 120, № 4. P. 179-184.

33. *Jörres A. et al.* A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guidelines on Acute Kidney Injury: Part 2: Renal replacement therapy // Nephrology Dialysis Transplantation. 2013. Vol. 28, № 12.

34. *Mehran R. et al.* Ionic Low-Osmolar Versus Nonionic Iso-Osmolar Contrast Media to Obviate Worsening Nephropathy After Angioplasty in Chronic Renal Failure Patients // JACC Cardiovasc. Interv. 2009. Vol. 2, № 5. P. 415-421.

35. *Solomon R.* Preventing contrast-induced nephropathy: problems, challenges and future directions // BMC Med. 2009. Vol. 7, № 1. P. 24.

36. *Gurm H.S. et al.* Contemporary use and effectiveness of n-acetylcysteine in preventing contrast-induced nephropathy among patients undergoing percutaneous coronary intervention // JACC Cardiovasc. Interv. Elsevier Inc., 2012. Vol. 5, № 1. P. 98-104.

37. *Andreucci M. et al.* Acute kidney injury by radiographic contrast media: Pathogenesis and prevention // Biomed Res. Int. Hindawi Publishing Corporation, 2014. Vol. 2014.

38. *McCullough P.A. et al.* A Meta-Analysis of the Renal Safety of Isosmolar Iodixanol Compared With Low-Osmolar Contrast Media // J. Am. Coll. Cardiol. 2006. Vol. 48, № 4. P. 692-699.

39. *Solomon R.* The role of osmolality in the incidence of contrast-induced nephropathy: A systematic review of angiographic contrast media in high risk patients // Kidney Int. 2005. Vol. 68, № 5. P. 2256-2263.

40. *Waikar S.S., Bonventre J. V.* Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. // J. Am. Soc. Nephrol. 2009. Vol. 20. P. 672-679.

41. *Murray P.T. et al.* Potential use of biomarkers in acute kidney injury: Report and summary of recommendations from the 10th Acute Dialysis Quality Initiative consensus conference // Kidney Int. Nature Publishing Group, 2014. Vol. 85, № 3. P. 513-521.

42. *Endre Z.H., Pickering J.W.* Biomarkers and creatinine in AKI: The trough of disillusionment or the slope of enlightenment? // Kidney Int. 2013. Vol. 84, № 4. P. 644-647.

43. *Lichosik M. et al.* Interleukin 18 and neutrophil-gelatinase associated lipocalin in assessment of the risk of contrast-induced nephropathy in children // Cent. Eur. J. Immunol. 2015. Vol. 40, № 4. P. 447-453.

44. *Haase M., Mertens P.R.* Urinary biomarkers-silver bullets to faster drug development and nephron protection // Nephrol. Dial. Transplant. 2010. Vol. 25, № 10. P. 3167-3169.

45. *Bachorzewska-Gajewska H. et al.* Could Neutrophil-Gelatinase-Associated Lipocalin and Cystatin C Predict the Development of Contrast-Induced Nephropathy after Percutaneous Coronary Interventions in Patients with Stable Angina and Normal Serum Creatinine Values? // Kidney Blood Press. Res. 2007. Vol. 30, № 6. P. 408-415.

46. *Malyszko J. et al.* Urinary and Serum Biomarkers after Cardiac Catheterization in Diabetic Patients with Stable Angina and without Severe Chronic Kidney Disease // Ren. Fail. 2009. Vol. 31, № 10. P. 910-919.

47. *Bachorzewska-Gajewska H., Poniatowski B., Dobrzycki S.* NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) and L-FABP after percutaneous coronary interventions due to unstable angina in patients with normal serum creatinine. // Adv Med Sci. 2009. Vol. 54. P. 221-224.

48. *Ling W. et al.* Urinary IL-18 and NGAL as early predictive biomarkers in contrast-induced nephropathy after coronary angiography // Nephron – Clin. Pract. 2008. Vol. 108, № 3.

49. *Qureshi A.C. et al.* Serum NGAL identifies contrast nephropathy early in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease undergoing coronary angiography and angioplasty // Heart. 2011. Vol. 97, № Suppl 1. P. 17-18.

50. *McMahon B.A., Murray P.T.* Urinary liver fatty acid-binding protein: Another novel biomarker of acute kidney injury // Kidney Int. Nature Publishing Group, 2010. Vol. 77, № 8. P. 657-659.

51. *Portilla D. et al.* Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery // Kidney Int. 2008. Vol. 73, № 4. P. 465-472.

52. *Doi K., Noiri E., Sugaya T.* Urinary L-type fatty acid-binding protein as a new renal biomarker in critical care // Curr. Opin. Crit. Care. 2011. Vol. 16, № 6. P. 545-549.

53. *Manabe K. et al.* Urinary liver-type fatty acid-binding protein level as a predictive biomarker of contrast-induced acute kidney injury // *Eur. J. Clin. Invest.* 2012. Vol. 42, № 5. P. 557-563.
54. *Nakamura T. et al.* Urinary excretion of liver-type fatty acid-binding protein in contrast medium-induced nephropathy // *Am. J. Kidney Dis.* 2006. Vol. 47, № 3. P. 439-444.
55. *Kato K. et al.* Valuable markers for contrast-induced nephropathy in patients undergoing cardiac catheterization. // *Circ. J.* 2008. Vol. 72, № 9. P. 1499-1505.
56. *Belcher J.M., Edelstein C.L., Parikh C.R.* Clinical applications of biomarkers for acute kidney injury // *Am. J. Kidney Dis.* Elsevier Inc., 2011. Vol. 57, № 6. P. 930-940.
57. *Stacul F. et al.* Strategies to Reduce the Risk of Contrast-Induced Nephropathy // *Am. J. Cardiol.* 2006. Vol. 98, № 6 SUPPL. 1. P. 59-77.
58. *Han W.K. et al.* Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): A novel biomarker for human renal proximal tubule injury // *Kidney Int.* 2002. Vol. 62, № 1. P. 237-244.
59. *Waanders F. et al.* Kidney injury molecule-1 in renal disease // *J. Pathol.* 2010. Vol. 220, № 1. P. 7-16.
60. *Barrett A.J., Davies M.E., Grubb A.* The place of human γ -trace (cystatin C) amongst the cysteine proteinase inhibitors // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1984. Vol. 120, № 2. P. 631-636.
61. *Grubb A.O.* Cystatin C-Properties and use as diagnostic marker. 2001. Vol. 35. P. 63-99.
62. *Пролетов Я.Ю., Саганова Е.С., Смирнов А.В.* Биомаркеры в диагностике острого повреждения почек. Сообщение I // *Нефрология.* 2014. Vol. 18, № 4. P. 25-35.
- Proletov Ya.Yu., Saganova E.S., Smirnov A.V.* Biomarkery v diagnostike ostrogo povrezhdeniya pochk. Soobshchenie I // *Nefrologiya.* 2014. Vol. 18, № 4. P. 25-35.
63. *Zhu J. et al.* Cystatin C as a reliable marker of renal function following heart valve replacement surgery with cardiopulmonary bypass // *Clin. Chim. Acta.* 2006. Vol. 374, № 1-2. P. 116-121.
64. *Melnikov V.Y. et al.* Impaired IL-18 processing protects caspase-1-deficient mice from ischemic acute renal failure // *J. Clin. Invest.* 2001. Vol. 107, № 9. P. 1145-1152.
65. *He H. et al.* Urinary interleukin-18 as an early indicator to predict contrast-induced nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention // *Exp. Ther. Med.* 2014. Vol. 8, № 4. P. 1263-1266.
66. *Vanmassenhove J. et al.* Urinary and serum biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury: An in-depth review of the literature // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013. Vol. 28, № 2. P. 254-273.
67. *Che M. et al.* Clinical usefulness of novel biomarkers for the detection of acute kidney injury following elective cardiac surgery // *Nephron – Clin. Pract.* 2010. Vol. 115, № 1. P. c66-c72.
68. *Пролетов Я.Ю., Саганова Е.С., Смирнов А.В.* Биомаркеры в диагностике острого повреждения почек. Сообщение II // *Нефрология.* 2014. Vol. 18, № 6. P. 51-58.
- Proletov Ya.Yu., Saganova E.S., Smirnov A.V.* Biomarkery v diagnostike ostrogo povrezhdeniya pochk. Soobshchenie II // *Nefrologiya.* 2014. Vol. 18, № 6. P. 51-58.

Дата получения статьи: 10.11.2018

Дата принятия к печати: 13.07.2019

Submitted: 10.11.2018

Accepted: 13.07.2019

Прогностическое значение фиброза интерстиция в нефробиоптате в обратимости острого почечного повреждения при цилиндровой нефропатии у пациентов с множественной миеломой

И.Г. Рехтина¹, Е.В. Казарина¹, Е.С. Столяревич^{2,3,4}, В.Н. Двирнык¹,
С.М. Куликов¹, Л.П. Менделеева¹

¹ ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр гематологии" МЗ РФ, 125167, г. Москва, Новый Зыковский пр., д. 4

² ГБУЗ "Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы", Московский городской нефрологический центр, 123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3

³ ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. В.И. Шумакова" МЗ РФ, 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1

⁴ ФГБОУ ВО "Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова" Минздрава России, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Interstitial fibrosis and outcomes of acute kidney injury in myeloma cast nephropathy

I.G. Rekhtina¹, E.V. Kazarina¹, E.S. Stolyarevich^{2,3,4}, S.M. Kulikov¹, V.N. Dvirnyk¹, L.P. Mendeleeva¹

¹ National Research Center for Hematology, 4, Novyi Zykovsky pr., 125167, Moscow, Russian Federation

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

³ V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, 1, Shchukinskaya Str, 123182, Moscow, Russian Federation

⁴ Chair of Nephrology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20, Delegatskaya Str, bld. 1, 127473, Moscow, Russian Federation

Ключевые слова: цилиндровая нефропатия, острое почечное повреждение, интерстициальный фиброз, множественная миелома

Резюме

Цель исследования: оценить значение выраженности фиброза интерстиция в нефробиоптате в достижении почечного ответа на химиотерапию у пациентов множественной миеломой (ММ), осложненной цилиндровой нефропатией (ЦН) и острым почечным повреждением (ОПП) 3 стадии с потребностью в диализе.

Материалы и методы: проведено ретроспективное исследование нефробиоптатов 30 больных ММ с ЦН и ОПП 3 стадии с потребностью в диализе. Степень интерстициального фиброза и тубулярной атрофии (ИФТА) оценивалась полуколичественно (стандартно), помимо этого распространенность фиброза интерстиция (ФИ) оценивалась количественно методом компьютерной морфометрии. Полученные результаты были сопоставлены с клиническими данными.

Адрес для переписки: Евгения Валерьевна Казарина
e-mail: kazarina.ev@yandex.ru

Corresponding author: Eugenia V. Kazarina
e-mail: kazarina.ev@yandex.ru

Результаты: у всех пациентов в биоптатах почек был выявлен ФИ с сопутствующей тубулярной атрофией (ТА), медиана его выраженности составила 28,3% [14,5; 59]. В 12 (40%) случаях ФИ соответствовал 1-й степени, медиана 21,5% [14,5; 24,1], у 16 (53%) больных – 2-й степени, медиана 40% [25,1; 48,2], у 2-х (7%) пациентов – 3 степени (54,1% и 59%). Из 30 пациентов, зависящих от гемодиализа к началу химиотерапии, у 17 (57%) был достигнут гематологический ответ, среди них почечный ответ наблюдался у 10 пациентов. При отсутствии гематологического ответа, улучшения функции почек не было отмечено ни в одном случае. Медиана ФИ у больных с почечным ответом составила 22,9% [14,5; 39,3], без улучшения функции почек – 47,1% [40,8; 59], $p < 0,001$. При значении ФИ 40% и более от площади почечной паренхимы можно прогнозировать необратимость ОПП 3 стадии с потребностью в диализе даже при достижении гематологического ответа на химиотерапию с вероятностью 85% (при ДИ 95%).

Выводы: у пациентов ЦН и ОПП 3 стадии с потребностью в диализе почечный ответ наблюдался лишь при достижении гематологического ответа на первую линию химиотерапии. У большинства пациентов к началу лечения был выявлен ФИ 2-й степени. Выраженность ФИ в биоптате почки 40% и более к началу терапии является неблагоприятным прогностическим фактором для обратимости ОПП 3 стадии с потребностью в диализе.

Abstract

The aim of the study: to assess the prognostic value of interstitial fibrosis (FI) extension in kidney biopsy for achieving a renal response to therapy in myeloma cast nephropathy (MCN) patients with dialysis-dependent acute kidney injury (AKI).

Materials and methods: kidney biopsy samples were retrospectively studied in 30 patients with MCN and dialysis-dependent AKI. Interstitial fibrosis and tubular atrophy (IFTA) were evaluated using semi-quantitative (standard) method. In addition, a quantitative morphometric computer-aided analysis was performed for FI. The results were compared with clinical data.

Results: FI was found in kidney biopsy samples of all patients, median of its severity was 28.3% [14.5; 59]. In 12 (40%) cases the FI was graded as the 1st (mild) degree [median 21.5%; 14.5; 24.1], in 16 (53%) patients – the 2nd (moderate) degree FI was found [median 40%; 25.1; 48.2], in 2 (7%) patients 3rd (severe) degree FI was found [54.1% and 59%]. All 30 patients who were dependent on hemodialysis at the beginning of anti-myeloma treatment, 17 (57%) of them achieved myeloma response, among them 10 patients demonstrated renal response. In the absence of myeloma response, the improvement of renal function was not observed in any case. The median quantified FI in patients with renal response was 22.9% [14.5; 39.3]; in those without improvement renal function it was 47.1% [40.8; 59], $p < 0.001$. The FI value of 40% or higher of the total renal cortex surface makes it possible to predict a lack of improvement kidney function with a probability of 85% (95% CI), even in whose patients in whom a hematological response to anti-myeloma treatment was achieved.

Conclusion: renal response in patients with MCN and dialysis-dependent acute kidney injury was observed only when the hematological response was achieved at the first anti-myeloma treatment's line. In most patients by the beginning of treatment, FI was graded as moderate. Quantifying FI in a kidney biopsy of 40% or higher before starting therapy is an unfavorable prognostic factor in the reversibility of dialysis-dependent acute kidney injury.

Key words: myeloma cast nephropathy, acute kidney injury, interstitial fibrosis

Введение

У 20-22% больных в дебюте множественной миеломы (ММ) диагностируют острое почечное повреждение (ОПП), при этом у 8-9% пациентов имеется потребность в диализе [1-3]. Современные программы противомиеломной терапии позволяют получить гематологический ответ у 60-69% больных ММ с тяжелым поражением почек [4, 5], однако почечный ответ с возможностью прекращения диализа достигается реже, лишь в 38-48% случаев [6, 7]. При этом у 40-55% пациентов почечный ответ не полный, и по истечении 3-х месяцев функция почек соответствует ХБП 4 стадии [8-10].

По данным некоторых исследователей, частота почечного ответа коррелирует со степенью редукции парапротеина [11, 12]. При ОПП улучшение функции почек наблюдалось статистически значимо чаще при достижении гематологического ответа [8, 13].

Основной причиной ОПП при ММ является цилиндровая нефропатия (ЦН), хотя возможны и другие варианты поражения почек (такие как AL-амилоидоз, болезнь отложения моноклональных иммуноглобулинов, проксимальная тубулопатия легких цепей и другие), а также сочетание двух и более вариантов [14]. Морфологические признаки ЦН впервые были описаны в начале XX века, и в настоящее

время хорошо известны [15]. При гистологическом исследовании методом световой микроскопии выявляются фрагментированные PAS-негативные цилиндры с мультиядерной моноцитарно-макрофагальной клеточной реакцией вокруг. Метод иммунофлюоресценции позволяет подтвердить наличие в составе цилиндров одного изотипа легких цепей (κ или λ) в соответствии с характером моноклональной секреции.

Патофизиологической основой развития ОПП при ЦН является секреция большого количества моноклональных свободных легких цепей (СЛЦ) иммуноглобулинов (белка Бенс-Джонса), превышающего резорбционную способность проксимальных канальцев. Связывание СЛЦ с уромулином (белком Тамма-Хорсфалла) приводит к формированию белковых цилиндров в дистальных отделах канальцев, вызывая их обструкцию. Обструкция дистальных канальцев и восходящего участка петли Генле сопровождается развитием атрофии канальцевого эпителия, острым канальцевым некрозом, а также тубулоинтерстициальным воспалением лимфоцитарно-макрофагального характера. Доказано также прямое нефротоксическое действие СЛЦ на эпителий проксимального отдела канальцев, реализуемое через эндоцитоз и активацию транскрипционного ядерного фактора активированных В-клеток (NF- κ B) [16]. Последний способствует высвобождению в интерстиций таких провоспалительных цитокинов, как интерлекин-8, интерлекин-6, моноцитарный хемотаксический протеин 1, участвующих в воспалении и формировании интерстициального фиброза и тубулярной атрофии (ИФТА). При воздействии СЛЦ может наблюдаться активация трансформирующего фактора роста β 1 (TGF- β 1) и усиленный синтез компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Доказана также возможность фенотипической трансформации эпителиальных клеток в миофибробласты под воздействием моноклональных СЛЦ [17, 18]. Сопутствующие факторы, такие как дегидратация, гиперкальциемия, длительный прием антибактериальных, нестероидных противовоспалительных препаратов, введение рентген контрастных веществ могут усугублять токсическое действие СЛЦ и способствовать развитию ОПП [19].

ИФТА – универсальный морфологический субстрат нарушения функции почек независимо от характера основного заболевания. Показано, что стадия ХБП коррелирует с распространенностью ИФТА в большей степени, чем с выраженностью гломерулосклероза [20, 21]. По некоторым наблюдениям, при ЦН, в отличие от других заболеваний, ИФТА может формироваться в короткие сроки, в течение 1-3 мес [22, 23].

Биопсия почки у пациентов ММ, как правило, выполняется с целью уточнения характера нефропатии [14, 24]. Вопрос выраженности морфологических изменений в почечной ткани при ЦН в сопоставле-

нии с почечным и гематологическим ответом на противомиеломную терапию малоизучен. Полученные результаты противоречивы и даже ориентировочно не позволяют прогнозировать вероятность почечного ответа. В частности, в нашей более ранней работе мы показали, что распространенный ФИ у больных с 3 стадией ОПП с потребностью в диализе является неблагоприятным прогностическим фактором в отношении восстановления функции почек. Однако в этой работе вывод был сделан на основе приблизительной визуальной оценки [8]. В единственном исследовании, где применялись полуколличественный и частично количественный анализ нефробиоптатов у 41 пациента с ЦН, эти данные не подтвердились. Было установлено неблагоприятное прогностическое значение числа белковых цилиндров, а также степени тубулярной атрофии. По полученным данным, выраженность фиброза интерстиция (ФИ) достоверно не влияла на почечный ответ. Однако в этой работе выраженность ФИ оценивалась лишь полуколличественно, что предусматривает большой диапазон значений и неточность оценки. Кроме того, эти данные были проанализированы без сопоставления с гематологическим ответом на противомиеломную терапию [24].

Таким образом, на сегодняшний день вопрос о морфологических предикторах обратимости ОПП 3 стадии с потребностью в диализе, обусловленной ЦН, остается неясным.

Задачи исследования: оценить выраженность ФИ у пациентов с ЦН и ОПП 3 стадии с потребностью в диализе и определить его прогностическое значение в достижении почечного ответа на противомиеломную терапию.

Характеристика пациентов и методы исследования

В ретроспективное исследование было включено 35 пациентов со впервые диагностированной ММ и ОПП 3 стадии с потребностью в диализе. Диагноз ОПП и его стадия устанавливалась по классификации KDIGO [25]. Функцию почек по достижении почечного ответа оценивали по скорости клубочковой фильтрации (СКФ), которую рассчитывали по формуле СКД-EPI [26]. Диагноз ЦН был установлен на основании световой и иммунофлюоресцентной микроскопии биоптатов почек. Пациенты с другими вариантами поражения почек, в том числе сочетанными вариантами, в исследование не включались. Пункционная биопсия почки выполнялась до начала противомиеломной терапии. Время от момента диагностики ОПП 3 стадии до начала индукционного курса лечения не превышало 3-х мес.

Среди пациентов было 15 мужчин и 20 женщин, медиана возраста составила 58 лет [38; 74]. Диагноз ММ установлен на основании критериев IMWG [27]. У всех пациентов диагностирована III стадия

ММ по системе стадирования ISS [28]. Иммунохимически ММ с секретцией парапротеина IgG (PIgG) диагностирована у 12 (35%) пациентов, PIgA – у 3 (9%), PIgD – у 5 (15%), только белка Бенс-Джонса (BJ) – у 14 (41%) больных. Во всех случаях в моче был обнаружен белок BJ, преобладала секреция СЛЦ κ -типа ($\kappa:\lambda$ – 20:14). У одного пациента не было данных иммунохимического исследования. Индукционную терапию по бортезомиб-содержащим программам провели 25 пациентам, по другим программам химиотерапии – 10 больным. Противоопухолевый и почечный ответ оценивали на основании единых критериев IMWG [29].

Морфологическое исследование биоптатов почек включало световую микроскопию на срезах толщиной 3–4 мкм, окрашенных гематоксилином и эозином, трихромом по Массону и PAS-реактивом, а также иммунофлюоресцентное исследование, выполнявшееся на замороженных срезах толщиной 4 мкм со стандартной панелью моноклональных FITC-меченных антител к IgG, IgM, IgA, C3 и C1q-фрагментам комплемента, и легким цепям κ и λ .

После подтверждения наличия ЦН проводилась оценка ИФТА. Степень распространенности ИФТА в нефробиоптате оценивали полуколичественным методом. Для полуколичественной оценки применяли критерии, используемые в большинстве общепринятых морфологических классификаций, согласно которым выделяли четыре степени ИФТА: 0 ст. (отсутствие) $\leq 5\%$, 1 ст. (легкая) 6–25%, 2 ст. (умеренная) 26–50%, 3 ст. (тяжелая) $>50\%$ от площади коркового вещества [30–32]. Помимо этого, выполнялась количественная оценка распространенности ФИ методом компьютерной морфометрии на препаратах почки, окрашенных трихромом по Массону [33]. Анализ осуществляли с помощью специализированной установки Leica Microsystems Ltd, включающую микроскоп Leica DM 1000LED, камеру Leica DFC 450 (формат захвата камеры 2560×1920 full frame HD, оптическое увеличение HC PLAN 10× и HI PLAN 10× при суммарном увеличении ×100), а также дополнительный модуль Leica Application Suite (LAS) version 4.11.0 [Build:87], установленный на персональ-

ный компьютер ASUS с операционной системой Windows 7 Professional.

Для статистического анализа данных использованы стандартные методы описательного, регрессионного и частотного анализа. Оценка прогностического потенциала количественного показателя ФИ проводилась с помощью логистического и ROC анализа.

Статистический анализ выполнен с помощью программы SAS 9.4.

Результаты

Из 35 пациентов, включенных в исследование, у 1 пациента отсутствовали достоверные клинические данные; еще 1 пациент умер на этапе индукционной терапии и в 3 случаях функция почек улучшилась после коррекции дегидратации до начала специфической терапии и гемодиализ был прекращен. Таким образом, в окончательный анализ включено 30 пациентов, зависимых от гемодиализа к началу противомиеломной терапии и имеющих достоверные результаты лечения (Рис. 1).

У 17 (57%) больных был достигнут гематологический ответ на первой линии индукционной

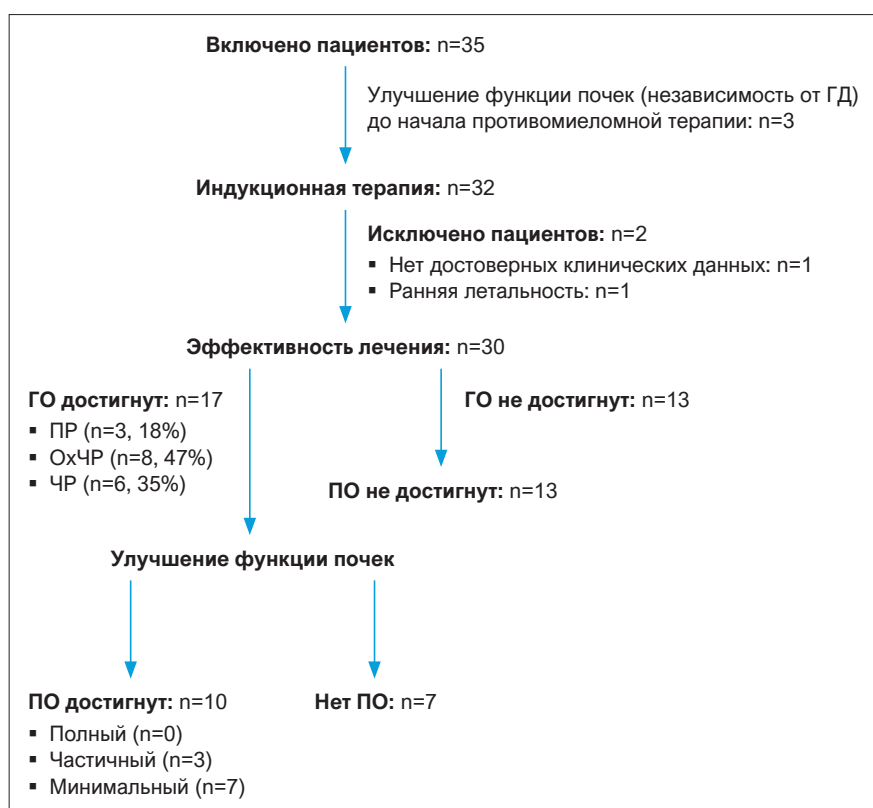


Рис. 1. Алгоритм включения пациентов в итоговую аналитическую группу

ГО – гематологический ответ; ЧР – частичная ремиссия, ОхЧР – очень хорошая частичная ремиссия, ПР – полный гематологический ответ; ПО – почечный ответ; ГД – гемодиализ.

Fig. 1. Algorithm for inclusion of patients in the final analytical group

OR – overall response, CR – complete response, VGPR – very good partial response, PR – partial response; renalR – renal response, renalCR – renal complete response, renalPR – renal partial response, renalMR – renal minimal response.

терапии, в том числе полная ремиссия (ПР) – у 3 (18%) больных, очень хорошая частичная ремиссия (ОхЧР) – у 8 (47%), частичная ремиссия (ЧР) – в 6 (35%) случаях.

Медиана концентрации креатинина крови в итоговой группе пациентов составила 1058 мкмоль/л [635; 2400]. У 14 (46%) больных отмечалось нарушение водовыделительной функции почек (олигурия или анурия). При отсутствии гематологического ответа улучшение функции почек не было отмечено ни в одном случае.

Пациенты с гематологическим ответом были разделены на две группы в зависимости от наличия почечного ответа. Независимость от гемодиализа была достигнута у 10 (59%) пациентов. Среди них полный почечный ответ (рСКФ ≥ 60 мл/мин) не наблюдался ни в одном случае, у 3 (30%) пациентов отмечен частичный почечный ответ (рСКФ 30-59 мл/мин), у 7 (70%) – минимальный (рСКФ 15-29 мл/мин). У 7 (41%) больных почечный ответ отсутствовал (Рис. 1). Медиана времени достижения почечного ответа составила 63 дня [37; 171].

В ряде случаев ОПП было первым и основным проявлением ММ, поэтому диагноз был установлен уже после начала заместительной почечной терапии. Однако у 18 больных удалось выявить признаки ММ, которые отмечались в среднем в течение 46 дней (24-198 дней) до развития ОПП 3 стадии с потребностью в диализе. Приводим одно из подобных наблюдений.

Больная М., 60 лет. В апреле 2012 г. была выявлена умеренная анемия; содержание креатинина крови – 80 мкмоль/л. В середине мая впервые отмечено повышение креатинина до 247 мкмоль/л. Через 2 недели уровень креатинина удвоился (478 мкмоль/л). 20 июня 2012 года диагностирована 3 стадия ОПП с потребностью в диализе – концентрация креатинина сыворотки достигла 1010 мкмоль/л, водовыделительная функция оставалась сохранной. В нефробиоптате: ЦН; ИФТА полуколичественно соответствовали 2 степени (при морфометрической количественной оценке площадь интерстициального фиброза – 44% коркового вещества). Иммунохимически – секрета белка ВЖ (в сыворотке 5,7 г/л, в моче 4 г/л), при цитологическом исследовании пунктата костного мозга – 47% плазматических клеток. В результате противомиеломной терапии – после 2-го курса диагностирована ЧР, после 4-го – ОхЧР. Почечный ответ достигнут не был.

В приведенном случае временной интервал от сохранной функции почек до 3 стадии ОПП с потребностью в диализе составил всего 2 месяца, однако к этому моменту уже имелся выраженный ИФТА, который, по-видимому, и объясняет отсутствие почечного ответа при достаточной эффективности индукционной химиотерапии.

При анализе итоговой группы пациентов было установлено, что медиана времени от дебюта

ОПП 3 стадии с потребностью в диализе до начала противомиеломной терапии составила 43 дня (8-88 дней).

При морфологическом исследовании биоптатов почек у всех больных был выявлен ФИ с медианой его выраженности 28,3% [14,5; 59]. В 12 (40%) случаях ФИ соответствовал 1 степени, медиана 21,5% [14,5; 24,1]; у 16 (53%) больных был выявлен ФИ 2 степени, медиана 40% [25,1; 48,2]; у 2 (7%) пациентов – 3 степени [54,1% и 59%] (Рис. 2). Установлена прямая корреляционная связь между периодом времени от начала гемодиализа до биопсии почки и выраженностью ФИ ($r=0,437$; $p<0,05$).

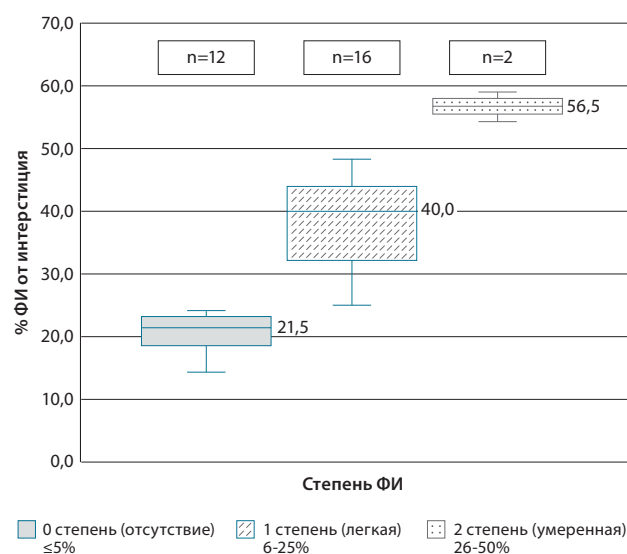


Рис. 2. Выраженность фиброза интерстиция в корковом веществе биоптатов почек у больных цилиндровой нефропатией и острым почечным повреждением 3 стадии с потребностью в диализе

ФИ – фиброз интерстиция.

Классификация степени ФИ (полуколичественный метод): 0 степень (отсутствие) $\leq 5\%$; 1 степень (легкая) 6-25%; 2 степень (умеренная) 26-50%, 3 степень (тяжелая) $>50\%$.

Процент фиброза от площади интерстиция полученный при количественной морфометрии, цифрами на графике указана медиана значений.

Fig. 2. Interstitial fibrosis in kidney biopsy samples of patients with dialysis-dependent acute kidney injury due to myeloma cast nephropathy

FI – interstitial fibrosis.

Extent Classification of FI: 0 (none) $\leq 5\%$; 1 (mild) 6-25%; 2 (moderate) 26-50%, 3 (severe) $>50\%$.

The numbers on the graph indicate the Median.

Морфометрический анализ биоптатов почек показал, что у пациентов с почечным ответом на противомиеломную терапию степень ФИ была существенно меньше – 22,9% [14,5; 39,3], чем у больных без улучшения функции почек – 47,1% [40,8; 59], $p<0,001$. Важно отметить, что при значении ФИ больше 40% почечный ответ не наблюдался ни в одном случае, несмотря на достигнутый эффект противомиеломной терапии.

Значимой корреляции между распространенностью ФИ и максимальной степенью почечного ответа (по рСКФ) не получено ($r = -0,143$, $p < 0,05$).

Для определения значимости показателя ФИ, определяемого методом компьютерной морфометрии, в качестве прогностического маркера вероятности почечного ответа был проведен ROC – анализ (Рис. 3). Полученная кривая позволяет сделать вывод о том, что количественный показатель ФИ обладает хорошей надежностью прогноза почечного ответа, с учетом значения площади под кривой. Таким образом данный диагностический признак может быть использован в прогностической оценке.

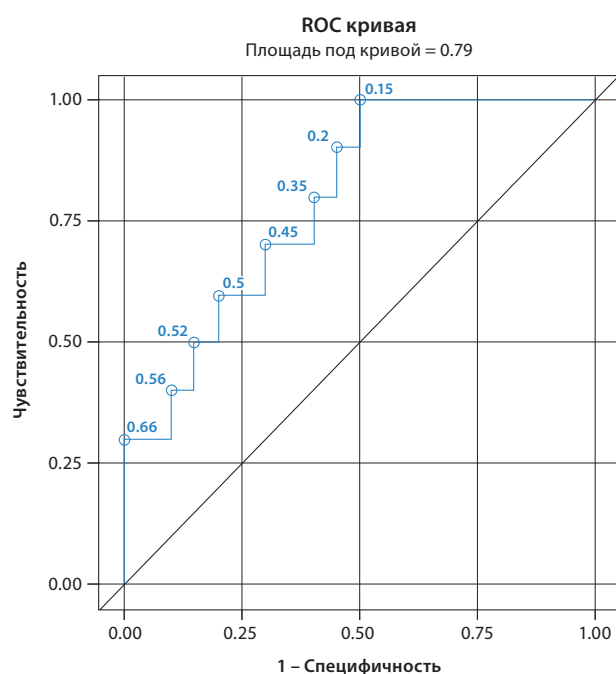


Рис. 3. ROC – кривая прогноза почечного ответа по численному измерению фиброза интерстиция
ФИ – интерстициальный фиброз.

Показатель площади под кривой равен 0,79 (существенно выше чем 0,5), что указывает на хорошую надежность прогноза почечного ответа по численным значениям ФИ, измеренного в начале терапии. Значения над ROC-кривой – оценка вероятности почечного ответа, соответствующая выбранному порогу ФИ.

Fig. 3. ROC-curve for prognosis of renal response by quantitative measurement of interstitial fibrosis

FI – interstitial fibrosis.

The area under the curve is 0.79 (significantly higher than 0.5), which indicates a good reliability of the prognosis of the renal response from the quantitative of FI, measured at the beginning of anti-myeloma therapy. Values above the ROC curve – an estimate of the probability of a renal response, corresponding to the selected FI threshold.

С целью прогнозирования вероятности почечного ответа при ЦН на основании количественной оценки ФИ была построена прогностическая модель (Рис. 4).

Значение ФИ 40% оказалось пороговым, т.е. несмотря на достижение гематологического ответа

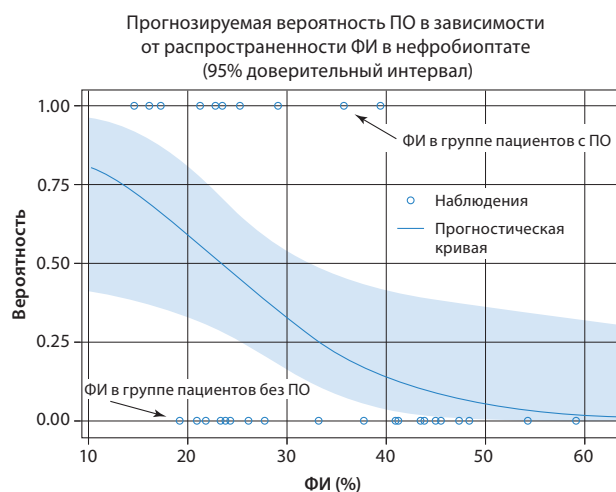


Рис. 4. Прогнозируемая вероятность почечного ответа в зависимости от распространенности фиброза интерстиция (ДИ 95%)

ФИ – интерстициальный фиброз в биопате почек.

Точки на горизонтальных прямых – количественные значения ФИ в группах с почечным ответом (верхняя прямая) и без почечного ответа (нижняя прямая). Оптимальный порог показателя ФИ, соответствующий минимальной суммарной ошибке прогноза почечного ответа I и II рода, равен 40%.

Fig. 4. Predicted Probabilities for renal response depending on the measure of interstitial fibrosis (95% CI)

FI – interstitial fibrosis.

The points on the horizontal lines are the quantitative values of FI in the groups with renal response (upper straight line) and without renal response (lower straight line). The optimal threshold of FI index, corresponding to the minimum total errors of I type and II type prediction of renal response, is 40%.

на индукционную химиотерапию, почечный ответ при значении $ФИ \geq 40\%$ не наблюдался ни в одном случае. Таким образом, если площадь ФИ, определенная методом компьютерной морфометрии, превышает 40% от коркового вещества почки, то с вероятностью 85% (при ДИ 95%) можно полагать, что даже при достижении гематологического ответа на противомиеломную терапию почечный ответ достигнут не будет. При площади ФИ 10% вероятность почечного ответа составляет 80%, при площади ФИ 20% – около 60%, при 30% – лишь 30% (при ДИ 95%).

Обсуждение

Результаты нашей работы показали, что если после коррекции дегидратации у пациентов с ЦН и ОПП сохраняется зависимость от гемодиализа, то почечный ответ возможен лишь при значимой степени редукции опухоли, а именно при достижении гематологического ответа на терапию. При недостаточной эффективности химиотерапии почечный ответ не наблюдался ни в одном случае.

Однако даже при достижении гематологического ответа в результате первой линии химиотерапии улучшение функции почек и прекращение гемодиализа отмечалось не у всех, а лишь у 59% пациентов.

Объяснить неудачи в достижении почечного ответа у остальных 41% больных и формировании в последующем ХБП 5 стадии можно лишь с позиций исходных выраженных морфологических изменений в почках. Среди анализируемой группы больных, которые оставались на ГД к началу противомиеломной терапии, у 60% пациентов отмечалась 2-я и 3-я степени ИФТА, у 33% больных площадь ФИ превышала 40%. Наши данные соответствуют результатам других исследователей, которые также выявили ФИ у всех пациентов с ОПП 3 ст., при этом у 60% больных ФИ соответствовал 2-й степени и у 5% пациентов 3-й степени [24].

Между выраженностью ФИ и рСКФ после проведенной терапии не выявлено прямой корреляционной связи, что свидетельствует о роли других факторов в повреждении почки при ЦН и различной степени их регрессии.

Фактор времени имеет первостепенное значение и во многом определяет успех терапии. Приведенное нами клиническое наблюдение подтверждает, как быстро при ЦН развивается тяжелое ОПП, необратимый характер которого определяется распространенным ИФТА. Помимо этого, от момента диагностики 3 стадии ОПП с потребностью в диализе до подтверждения диагноза ММ и начала химиотерапии проходит еще в среднем 43 дня, в течение которого продолжается повреждение почек.

Проведенные нами сопоставления выраженности ФИ с почечным ответом на терапию позволили выявить пороговое значение, составляющее 40%. Используя прогностическую модель, можно с вероятностью 85% утверждать, что при площади ФИ выше 40% функция почек не улучшится даже при достижении гематологического ответа в течение первой линии индукционной терапии. Таким образом, при ЦН с ОПП 3 стадии с потребностью в диализе выраженность ФИ 40% и более свидетельствует о том, что это не ОПП, а терминальная стадия ХБП. Эти данные не согласуются с результатами французских исследователей, согласно которым степень ФИ достоверно не влияла на почечный прогноз [24].

Полученные результаты объясняют неудачи в терапии больных ЦН с ОПП 3 стадии с потребностью в диализе. Не менее важно и то, что оценка прогноза почечного ответа дает важную информацию для модификации противомиеломной терапии в соответствии не только с возрастом и статусом пациента, но и с морфологическими характеристиками поражения почек, что позволит избежать избыточной токсичности.

Выводы

1. Достижение гематологического ответа на противомиеломную терапию – необходимое условие для улучшения функции почек у пациентов с ЦН и ОПП 3 стадии с потребностью в диализе.

2. Выраженность ФИ в почечной ткани является значимым фактором, определяющим возможность достижения почечного ответа, а его количественная оценка позволяет прогнозировать результаты терапии.
3. При ФИ 40% и более вероятность отсутствия почечного ответа составляет 85% (при ДИ 95%), что позволяет прогнозировать неблагоприятный почечный исход даже при достижении гематологического ответа на индукционную противомиеломную терапию первой линии.

Ограничения исследования – иммунофлюоресцентное исследование на парафиновых срезах, обработанных проназой не выполнялось; оценка степени тубулярной атрофии проводилась только полуколичественным методом.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов

Authors declare no conflict of interests

Список литературы:

1. Yadav P, Cook M, Cockwell P. Current trends of renal impairment in multiple myeloma. *Kidney Dis (Basel, Switzerland)*. 2016;1(4):241-257. doi:10.1159/000442511.
2. Dimopoulos MA, Delimpasi S, Katodritou E, et al. Significant improvement in the survival of patients with multiple myeloma presenting with severe renal impairment after the introduction of novel agents. *Ann Oncol*. 2014;25(1):195-200. doi:10.1093/annonc/mdt483.
3. Mendeleeva LP, Solovov MV, Alexeeva A, et al. Multiple Myeloma in Russia (First Results of the Registration Trial). *Blood*. 2017;130 (Suppl 1).
4. Li J, Zhou D Bin, Jiao L, et al. Bortezomib and dexamethasone therapy for newly diagnosed patients with multiple myeloma complicated by renal impairment. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009. doi:10.3816/CLM.2009.n.077.
5. Ludwig H, Rauch E, Kuehr T, et al. Lenalidomide and dexamethasone for acute light chain-induced renal failure: a phase II study. *Haematologica*. 2015;100(3):385-391. doi:10.3324/haematol.2014.115204.
6. Рехтина И.Г., Менделеева Л.П., Варламова Е.Ю., Бирюкова А.С. Сравнение эффективности бортезомиб-содержащих программ в достижении раннего гематологического и почечного ответа у больных миеломной нефропатией с диализзависимой почечной недостаточностью. *Гематол. и трансфузиол.* 2015; 60 (4): 4-7.
7. Rehtina IG, Mendeleeva LP, Varlamova EYu., Biriukova LS. Sravnenie effektivnosti bortezomibsoderzhashih program v dostizhenii rannego gematologicheskogo i pochechnogo otveta u bolnih mielomnoi nephropatii s dialissavisimoy pochechnoj nedostatochnostju. [Comparison of the efficiency of bortezomib-based protocols in induction of an early hematological and renal response in myeloma nephropathy patients with hemodialysis-dependent renal failure]. *Hematology*

and transfusiology. Russian journal (Gematologiya i transfusiologiya).2015;60(4):4-7 (Transl. from Russian).

7. *Dimopoulos MA, Roussou M, Gavriatopoulou M, et al.* Bortezomib-based triplets are associated with a high probability of dialysis independence and rapid renal recovery in newly diagnosed myeloma patients with severe renal failure or those requiring dialysis. *Am J Hematol.* 2016;91(5):499-502. doi:10.1002/ajh.24335.

8. *Рехтина И.Г., Менделеева А.П., Бирюкова А.С.* Диализзависимая почечная недостаточность у больных множественной миеломой: факторы обратимости. *Тер. архив.* 2015;7:72-76.

Rekhtina IG, Mendeleeva LP, Biriukova LS. Dialysis-dependent renal failure in patients with multiple myeloma: Reversibility factors. *Ter Arkh.* 2015;7:72-76 (Transl. from Russian).

9. *Chanan-Khan AA, Kaufman JL, Mehta J, et al.* Activity and safety of bortezomib in multiple myeloma patients with advanced renal failure: a multicenter retrospective study. *Blood.* 2007;109(6):2604-2606. doi:10.1182/blood-2006-09-046409.

10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2013; 3: 1-150.

11. *Dimopoulos MA, Roussou M, Gkotzamanidou M, et al.* The role of novel agents on the reversibility of renal impairment in newly diagnosed symptomatic patients with multiple myeloma. *Leukemia.* 2013. doi:10.1038/leu.2012.182.

12. *Ludwig H, Adam Z, Hajek R, et al.* Light chain-induced acute renal failure can be reversed by bortezomib-doxorubicin-dexamethasone in multiple myeloma: results of a phase II study. *J Clin Oncol.* 2010;28(30):4635-4641. doi:10.1200/JCO.2010.28.1238.

13. *Ludwig H, Rauch E, Kuehr T, et al.* Lenalidomide and dexamethasone for acute light chain-induced renal failure: A phase II study. *Haematologica.* 2015;100(3):385.

14. *Nasr SH, Valeri AM, Sethi S, et al.* Clinicopathologic correlations in multiple myeloma: A case series of 190 patients with kidney biopsies. *Am J Kidney Dis.* 2012;59(6):786-794. doi:10.1053/j.ajkd.2011.12.028.

15. Heptinstall's pathology of the kidney – 2 volume set, 6th edition. J.C. Jennette, J.L. Olson, M.M. Schwartz, F.G. Silva. Lippincott Williams & Wilkins, 2007. ISBN: 978/0/7817/4750/9, NLM: WJ 300, LC: RC903.9, 1531 p.

16. *Sengul S, Zvizjinski C, Simon EE, Kapasi A, Singhal PC, Batuman V.* Endocytosis of light chains induces cytokines through activation of NF-KB in human proximal tubule cells. *Kidney Int.* 2002;62(6):1977-1988. doi:10.1046/j.1523-1755.2002.00660.x

17. *Basnayake K, Stringer SJ, Hutchison CA, Cockwell P.* The biology of immunoglobulin free light chains and kidney injury. *Kidney Int.* 2011;79(12):1289-1301. doi:10.1038/ki.2011.94.

18. *Lovisa S, LeBleu VS, Tampe B, et al.* Epithelial-to-mesenchymal transition induces cell cycle arrest and parenchymal damage in renal fibrosis. *Nat Med.* 2015. doi:10.1038/nm.3902.

19. *Leung N, Nasr SH.* Myeloma-related kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2014. doi:10.1053/j.ackd.2013.08.009.

20. *Bohle A, Mackensen-Haen S, von Gise H, et al.* The consequences of tubulo-interstitial changes for renal function in glomerulopathies. *Pathol – Res Pract.* 1990;186(1):135-144. doi:10.1016/S0344-0338(11)81021-6

21. *Berchtold L, Friedli I, Vallée JP, Moll S, Martin PY, Seigneux S.* Diagnosis and assessment of renal fibrosis: The state of the art. *Swiss Med Wkly.* 2017. doi:10.4414/smww.2017.14442.

22. *Basnayake K, Cheung CK, Sheaff M, et al.* Differential progression of renal scarring and determinants of late renal recovery in sustained dialysis dependent acute kidney injury secondary to myeloma kidney. *J Clin Pathol.* 2010;63(10):884-887. doi:10.1136/jcp.2010.079236.

23. *Рехтина И.Г., Голицина Е.П., Варшавский В.А., Горчакова С.В., Бирюкова А.С.* Обратимость тяжелой почечной недостаточности при миеломной болезни. <http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=630>. Published 2009. Accessed February 4, 2019.

Rekhtina I.G., Golicina E.P., Varshavskiy V.A., Gorchakova S.V., Biryukova L.S. Obratimost tyazheloy pochechnoy nedostatochnosti pri mielomnoy bolezni. <http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=630>. Published 2009. Accessed February 4, 2019.

24. *Ecotière L, Thierry A, Debiais-Delpech C, et al.* Prognostic value of kidney biopsy in myeloma cast nephropathy: A retrospective study of 70 patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(1):64-72. doi:10.1093/ndt/gfv283.

25. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Inter., Suppl.* 2012; 2: 1-138.

26. *Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al.* A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-612. doi:10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.

27. *Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al.* International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):e538-e548. doi:10.1016/S1470-2045(14)70442-5.

28. *Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, et al.* International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005;23(15):3412-3420. doi:10.1200/JCO.2005.04.242.

29. *Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al.* International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2016. doi:10.1016/S1470-2045(16)30206-6.

30. *Solez K, Colvin RB, Racusen LC, et al.* Banff 07 classification of renal allograft pathology: Updates and future directions. In: *American Journal of Transplantation.* 2008. doi:10.1111/j.1600-6143.2008.02159.x.

31. *Tervaert TWC, Mooyaart AL, Amann K, et al.* Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(4):556-563. doi:10.1681/ASN.2010010010.

32. *Cattran DC, Coppo R, Cook HT, et al.* The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int.* 2009;76(5):534-545. doi:10.1038/ki.2009.243.

33. *Farris AB, Adams CD, Broussides N, et al.* Morphometric and visual evaluation of fibrosis in renal biopsies. *J Am Soc Nephrol.* 2011. doi:10.1681/ASN.2009091005.

Дата получения статьи: 21.02.2019

Дата принятия к печати: 03.06.2019

Submitted: 21.02.2019

Accepted: 03.06.2019

DOI:

Эпидемиология пресаркопии/саркопии у пациентов на хроническом гемодиализе

Ю.В. Лаврищева^{1,2}, А.А. Яковенко³, А.Ш. Румянцев^{4,5}, Н.Н. Кулаева⁶

¹ ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова" Минздрава РФ, 197341, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия

² Кафедра нефрологии и эфферентной терапии ФГБВОУ "Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова" Министерства обороны РФ, 194044, ул. Академика Лебедева, 6, Санкт-Петербург, Россия

³ Кафедра нефрологии и диализа ФПО ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава РФ, 197022, ул. Льва Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный университет", 199034, Университетская набережная, д. 7/9, Санкт-Петербург, Россия

⁵ Кафедра пропедевтики внутренних болезней ФПО ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава РФ, 197022, ул. Льва Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург, Россия

⁶ Кафедра внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО "СЗГМУ им. И.И. Мечникова" Минздрава РФ, 191015, ул. Кирочная, 41, Санкт-Петербург, Россия

Epidemiology of presarcopenia/sarcopenia of haemodialysis patients

I.V. Lavrishcheva^{1,2}, A.A. Jakovenko³, A.Sh. Rumyantsev^{4,5}, N.N. Kulaeva⁶

¹ Almazov National Medical Research Centre, 2, Akkuratova str., 197341, St. Petersburg, Russian Federation

² Department of Nephrology and Efferent Therapy Military Medical Academy S.M. Kirova, 6, Academician Lebedev str., 194044, St. Petersburg, Russian Federation

³ Department of nephrology and dialysis Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6-8 Leo Tolstoy str., 197022, St. Petersburg, Russian Federation

⁴ Department of Faculty therapy St. Petersburg University, 7/9, Universitetskaya emb., 199034, St. Petersburg, Russian Federation

⁵ Department of propaedeutic of internal diseases Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6-8, Leo Tolstoy str., 197022, St. Petersburg, Russian Federation

⁶ Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Nephrology Mechnikov North-West State medical university, 41, Kirochnaya str., 191015, St. Petersburg, Russian Federation

Ключевые слова: эпидемиология, пресаркопения, саркопения, гемодиализ, мышечная масса тела

Резюме

Актуальность: отсутствие данных об эпидемиологии пресаркопии/саркопии в Российской Федерации ведет к недооценке роли данного состояния в структуре заболеваемости и смертности гемодиализных пациентов.

Цель исследования: изучить эпидемиологические аспекты пресаркопии/саркопии у пациентов на хроническом гемодиализе.

Пациенты и методы: обследованы 317 пациентов, получающих лечение программным бикарбонатным гемодиализом в течение $8,2 \pm 5,1$ лет, среди них 171 женщина и 146 мужчин, средний возраст составил $57,1 \pm 11,3$ лет. Оценку наличия саркопии выполняли с помощью методики, рекомендованной European Working Group on Sarcopenia in Older People.

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

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

Результаты: распространенность пресаркопении составила 0,7% (2 пациента) и саркопении 29,6% (93 пациента). Частота встречаемости дефицита массы скелетной мускулатуры по данным индекса мышечной массы (ИММ) составила 30,3 % (95 пациентов), снижение мышечной силы по данным динамометрии отмечалось у 153 пациентов (48,7%), низкая работоспособность скелетной мускулатуры по результатам 6-ти минутного теста определялась у 134 пациентов (42,8%). Для пациентов с саркопенией достоверно характерны более низкие значения индекса массы тела, индекса мышечной массы, мышечной силы по данным динамометрии, работоспособности скелетной мускулатуры по результатам 6-ти минутного теста ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$ и $p<0,001$ соответственно), а также более высокие значения доли жировой массы тела ($p<0,001$). Длительность гемодиализной терапии является независимым фактором риска развития саркопении ($\chi^2=22,376$, $p=0,0001$). Схожие достоверные тенденции были выявлены и при оценке влияния возраста пациента на частоту встречаемости саркопении. Таким образом, можно считать, что возраст пациента является независимым фактором риска развития саркопении ($\chi^2=10,545$, $p=0,014$).

Заключение: частота встречаемости саркопении у гемодиализных пациентов составляет 29,6%. Длительность гемодиализной терапии и возраст пациента является независимым фактором риска развития саркопении.

Abstract

Introduction: the lack of data on the epidemiology of presarcopenia/sarcopenia in the Russian Federation leads to an underestimation of the role of this condition in the structure of morbidity and mortality in haemodialysis patients.

The aim of the study: to evaluate the epidemiological aspects presarcopenia/sarcopenia in haemodialysis patients.

Patients and methods: 317 patients (171 women and 146 men) receiving programmed bicarbonate haemodialysis for 8.2 ± 5.1 years were examined; the average age was 57.1 ± 11.3 years. The assessment of the presence of sarcopenia was performed using the method recommended by the European Working Group on Sarcopenia in Older People.

Results: the prevalence of presarcopenia was 0.7 % (2 patients) and sarcopenia 29.6% (93 patients). The incidence of skeletal muscle mass deficiency according to muscle mass index (IMM) was 30.3% (95 patients), 153 patients (48.7%) showed a decrease in muscle strength according to dynamometry, and a low performance of skeletal muscles according to 6 minute test was determined in 134 patients (42.8%). Patients with sarcopenia were characterized by lower body mass index, muscle mass index, muscle strength according to dynamometry, and skeletal muscle performance as estimated by a 6-minute test (statistical significance $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$ and $p<0.001$ respectively), as well as higher body fat mass values ($p<0.001$). The duration of haemodialysis was an independent risk factor for the development of sarcopenia ($\chi^2=22.376$, $p=0.0001$). Similar reliable trends were identified when assessing the influence of the patient's age on the incidence of sarcopenia. Thus, it can be considered that the patient's age is an independent risk factor for the development of sarcopenia ($\chi^2=10.545$, $p=0.014$).

Conclusion: the incidence of sarcopenia in haemodialysis patients is 29.6%. The duration of haemodialysis therapy and the age of the patient are independent risk factors for the development of sarcopenia.

Key words: epidemiology, presarcopenia, sarcopenia, haemodialysis, lean body mass

Введение

Согласно определению European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) саркопения – это синдром, характеризующийся прогрессирующей генерализованной потерей общей массы, силы и работоспособности скелетной мускулатуры [1]. Постановка диагноза саркопении требует обязательного наличия у пациента первого критерия (генерализованной потери общей массы скелетной мускулатуры), который должен сочетаться с одним из двух последующих критериев – снижением мышечной силы или работоспособности. Данное определение позволяет классифицировать саркопению по степени тяжести: пресаркопения – имеется только

генерализованная потеря общей массы скелетной мускулатуры; саркопения – генерализованная потеря общей массы скелетной мускулатуры сочетающаяся с наличием одного из двух последующих критериев; тяжелая саркопения – обязательное присутствие всех трех критериев [2].

Саркопения является одним из грозных осложнений длительной терапии хроническим гемодиализом [3]. Наличие саркопении у гемодиализного пациента относится к независимым предикторам заболеваемости и смертности у данной когорты пациентов [4]. Пациенты с саркопенией характеризуются более низкой физической активностью, склонностью к депрессиям и плохой социальной адаптацией [5, 6]. По данным малочисленных зару-

бежных исследований распространённость саркопении у гемодиализных пациентов в общей группе колеблется в пределах 15-30% и имеет четкую тенденцию к нарастанию в зависимости от возраста гемодиализных пациентов. Так, ряд исследований показал, что распространённость саркопении у группы гемодиализных пациентов старше 60 лет составила 45-63% [7, 8].

Несмотря на актуальность проблемы развития саркопении у гемодиализных пациентов, до настоящего времени в Российской Федерации не проведено ни одного крупного исследования, уточняющего распространённость данного состояния у гемодиализных пациентов.

Цель исследования: изучить эпидемиологические аспекты пресаркопении/саркопении у пациентов на хроническом гемодиализе.

Пациенты и методы

Обследовано 317 пациентов, получающих лечение программным бикарбонатным ГД в 9 гемодиализных центрах в 5 регионах Европейской части Российской Федерации, в течение $8,2 \pm 5,1$ лет. Среди них 171 женщина и 146 мужчин, средний возраст составил $57,1 \pm 11,3$ лет. Процедуры ГД проводили на аппаратах "искусственная почка" с использованием воды, подвергнутой глубокой очистке методом обратного осмоса, капиллярных диализаторов с площадью $1,7-2,1$ м². 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 и онкопатологией, пациенты с диагностированным вирусным гепатитом и ВИЧ. Основным заболеванием, приведшим к терминальной почечной недостаточности, являлся первичный гломерулонефрит (51,6%) ($p < 0,001$). Всем пациентам проведено традиционное клиничко-лабораторное обследование.

Характер изменения аппетита определяли опросником Appetite and Diet Assessment Tool (ADAT) и KDQOL-SF (version 1.3) [9]. Оценку наличия саркопении выполняли с помощью метода, рекомендованного EWGSOP [4]. Для оценки компонентного состава тела (скелетной мускулатуры) пациента использовали: 8 – точечную тактильную тетраполярную мультисигнальную 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) с последующим расчётом индекса массы скелетной мускулатуры (ИМСМ) [10, 11]. ИМСМ рассчитывали как отношение массы скелетной мускулатуры (кг) по данным БИМ к квадрату роста в ме-

трах. Предельный уровень нормальности ИМСМ для мужчин считался более $8,87$ кг/м², для женщин более $6,42$ кг/м² [4]. Мышечная сила определялась с помощью количественного динамометра с ручным захватом (Kern, Германия). Измерения были выполнены на доминантной руке, за результат принималось среднее значение трех последовательных измерений. Предельные значения, используемые для определения низкой мышечной силы, были <30 кг у мужчин и <20 кг у женщин [4]. Оценка работоспособности скелетной мускулатуры проводилась с помощью 6-минутного теста, который проводился согласно рекомендациям EWGSOP [4]. Предельным значением, используемым для определения низкой работоспособности скелетной мускулатуры, являлось прохождение дистанции при выполнении 6-минутного теста более 400 метров [4].

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) [12]: адекватное потребление пищевого белка – $1,1$ г/кг идеальной массы тела/сутки, энергетическая ценность суточного рациона – $30-35$ ккал/кг идеальной массы тела/сутки.

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 (R_s). 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

По результатам лабораторного обследования группа в целом характеризовалась наличием анемии легкой степени (гемоглобин, г/л – $110,0 \pm 13,9$), нормальным уровнем лимфоцитов крови (лимфоциты крови, $\times 10^9$ /л – $1,86 \pm 0,47$), предельно допустимым уровнем показателей белкового обмена (общий

Таблица 1 | Table 1

Изменения основных клинико-лабораторных показателей, показателей компонентного состава тела и критериев саркопении в зависимости от наличия саркопении

Changes in the main clinical and laboratory parameters, indicators of body composition and sarcopenia criteria, depending on the presence of sarcopenia

Показатель	нет саркопении n=221	есть саркопении n=93	p
Общий белок в сыворотке крови, г/л	69,4±4,4	64,0±2,8	0,0001
Альбумин в сыворотке крови, г/л	39,4±3,0	33,7±2,4	0,0001
Преальбумин, мг/дл	33,1±1,4	28,3±1,9	0,001
Общий холестерин в сыворотке крови, ммоль/л	4,76±1,13	4,47±1,07	0,002
Трансферрин в сыворотке крови, г/л	2,08±0,42	1,59±0,30	0,0001
Лимфоциты крови, 10 ⁹ /л	2,00±0,44	1,55±0,37	0,0001
Креатинин в сыворотке крови до ГД, мкмоль/л	852±202	850±205	0,893
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ²	27,6±5,0	22,8±3,3	0,0001
Жировая масса тела, кг, по данным БИМ	22,4±9,7	25,3±6,4	0,001
Индекс массы скелетной мускулатуры (ИМСМ), кг/м ²	9,84±1,44	7,02±1,24	0,0001
Мышечная сила по данным динамометрии, кг	29,0±7,8	22,5±4,7	0,0001
Работоспособность скелетной мускулатуры по результатам 6-ти минутного теста, метры	437±3	362±25	0,0001

белок в сыворотке крови, г/л – 67,8±4,7, альбумин в сыворотке крови, г/л – 37,7±3,9, преальбумин, мг/дл – 32,2±1,3), нормальным уровнем общего холестерина крови (общий холестерин в сыворотке крови, ммоль/л – 4,68±1,12) и трансферрина крови (трансферрин в сыворотке крови, г/л – 1,94±0,45). Уровень азотемии соответствовал терминальной почечной недостаточности (креатинин сыворотки крови до ГД – 850,8±203,5 мкмоль/л, мочевины сыворотки крови до ГД 22,2±6,3 ммоль/л). Величина показателя spKt/V (1,57±0,14 у.е.) соответствовала представлению об адекватности дозы ГД.

Частота встречаемости дефицита массы скелетной мускулатуры по данным индекса массы скелетной мускулатуры (ИМСМ) составила 30,3% (95 пациентов), снижения мышечной силы по данным динамометрии отмечалась у 153 пациентов (48,7%), низкая работоспособность скелетной мускулатуры по результатам 6-минутного теста определялась у 134 пациентов (42,8%). Распространённость пресаркопении составила 0,7% (2 пациента) и саркопении 29,6% (93 пациента).

При уточнении характера изменения аппетита по данным опросника ADAT только 16 (5,1%) пациентов отмечали снижение аппетита, при этом все 16 (100%) отмечали данные нарушения, согласно опроснику KDQOL-SF (version 1.3), более 1 месяца. Наличие саркопении отмечалось только у 4 (25%) пациентов с нарушением аппетита.

Адекватность потребления основных нутриентов определяли по пищевым дневникам в соответствии с рекомендациям

ERBP. При наличии саркопении изолированная недостаточность потребления белка наблюдалась у 5,5%, калорий – у 4,1%, сочетанная недостаточность белка и калорий – у 2,7% пациентов.

Характер изменения основных клинико-лабораторных показателей, показателей компонентного состава тела и критериев саркопении в зависимости от наличия саркопении представлен в Таблице 1.

У пациентов с документированной саркопенией выявлялись достоверно более низкие значения общего

белка, альбумина, преальбумина, общего холестерина, трансферрина и уровня лимфоцитов крови, чем у пациентов без признаков саркопении. Достоверного изменения уровня креатинина в сыворотке крови в зависимости от наличия саркопении не отмечалось ($p=0,893$). Для пациентов с саркопенией были достоверно характерны более низкие значения ИМТ, ИМСМ, мышечной силы по данным динамометрии, работоспособности скелетной мускулатуры по результатам 6-минутного теста ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$ и $p<0,001$ соответственно), а также более высокие значения жировой массы тела ($p<0,001$).

При оценке распространенности саркопении в зависимости от возраста пациентов были получены данные представленные на Рисунке 1.

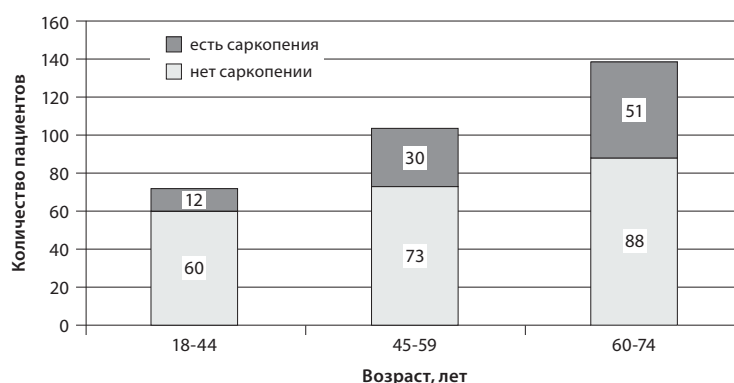


Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от возраста пациентов и наличия саркопении

Fig. 1. The distribution of patients depending on the age of patients and the presence of sarcopenia

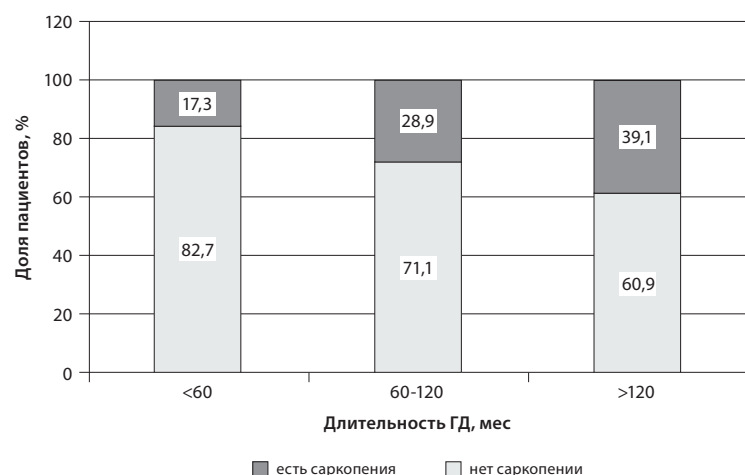


Рис. 2. Распределение пациентов в зависимости от длительности гемодиализной терапии и наличия саркопении

Fig. 2. The distribution of patients depending on the duration of haemodialysis and the presence of sarcopenia

Наиболее высокая доля пациентов с саркопенией находилась в возрасте 60-74 года. Таким образом, можно считать, что возраст пациента является независимым фактором риска развития саркопении ($\chi^2=10,545$, $p=0,014$).

На Рисунке 2 представлена распространенность саркопении в зависимости от длительности периода гемодиализной терапии.

Доля пациентов с саркопенией увеличивается по мере увеличения длительности гемодиализной

терапии. Очевидно, что среди пациентов с длительностью гемодиализной терапии менее 5 лет наиболее низкая распространенность саркопении. В связи с чем можно считать, что длительность гемодиализной терапии является независимым фактором риска развития саркопении ($\chi^2=22,376$, $p=0,0001$).

При оценки взаимосвязи адекватности дозы ГД (spKt/V) и значения основного показателя саркопении (индекса массы скелетной мускулатуры) были получены данные представленные на Рисунке 3.

Достоверной взаимосвязи адекватности дозы ГД (spKt/V) и значения основного показателя саркопении (индекса массы скелетной мускулатуры) выявлено не было ($r=-0,043$, $p=0,272$).

Обсуждение

Распространенность пресаркопении составила 0,7% (2 пациента) и саркопении 29,6% (93 пациента). При этом обращало на себя внимание, что среди пациентов с диагностированной пресаркопенией все были мужчинами (2 пациента – 100%, а среди пациентов с документированной саркопенией мужчины составила 64% – 60 пациентов), схожие гендерные различия в распространенности саркопении были также получены некоторыми зарубежными авторами [1]. Выявленное гендерное различие в частоте

встречаемости пресаркопении/саркопении требует проведения дополнительных исследований, направленных на изучение данного вопроса, а также решения вопроса о возможном пересмотре норм мышечной массы тела и индекса мышечной массы как у мужчин в сторону снижения, так и у женщин в сторону увеличения. У пациентов с диагностированной саркопенией по сравнению с пациентами без признаков саркопении было выявлено достоверно более высокое значение жировой массы тела ($p<0,001$), при этом среднее значение жировой массы

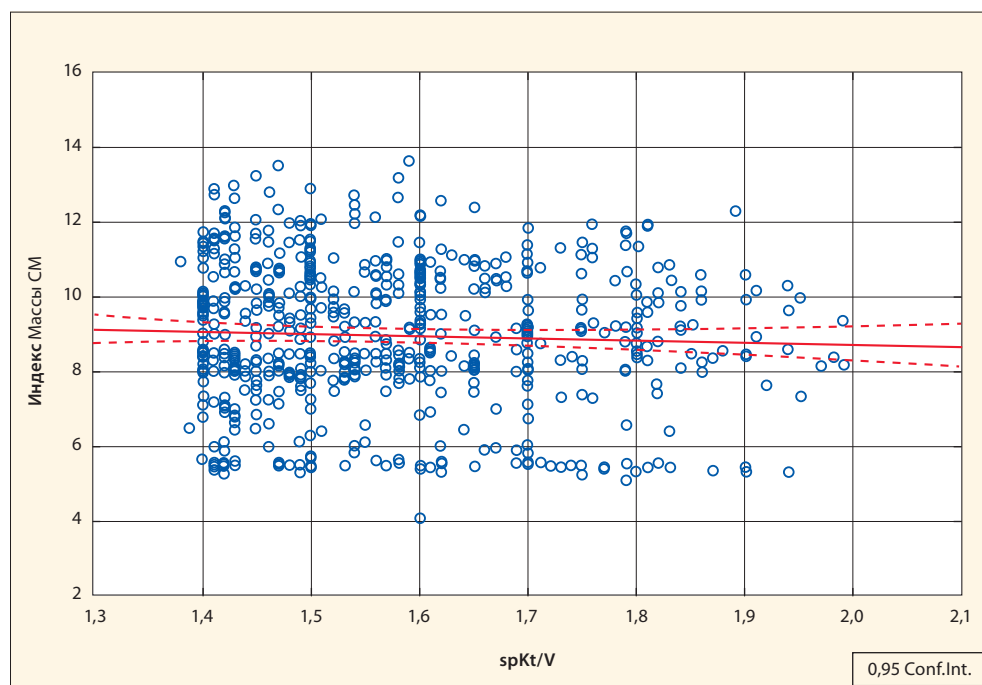


Рис. 3. Взаимосвязь адекватности дозы гемодиализа (spKt/V) и значения основного показателя саркопении (индекса массы скелетной мускулатуры)

Fig. 3. The relationship between the adequacy of the dose of haemodialysis (spKt/V) and the values of the main indicator of sarcopenia (skeletal muscle mass index)

тела (22,4% от общей массы тела) свидетельствовало о наличии у таких пациентов признаков ожирения, что может являться проявлением вторичного ожирения на фоне саркопении и рассматриваться как одно из клинических осложнений саркопении [13]. При оценке влияния снижения аппетита и недостаточного потребления белка и энергии на развитие саркопении мы не получили достоверных данных, свидетельствующих о такой взаимосвязи, что позволяет нам говорить о незначительном вкладе снижения аппетита и недостаточного потребления белка и энергии в патогенез саркопении у когорты гемодиализных больных. В то же время, при оценке влияния длительности гемодиализной терапии и возраста пациента на частоту встречаемости саркопении, нами было продемонстрировано, что доля пациентов с саркопенией достоверно увеличивается по мере увеличения длительности гемодиализной терапии, что позволяет считать длительность гемодиализной терапии независимым фактором риска развития саркопении ($\chi^2=22,376$, $p=0,0001$). Схожие достоверные тенденции нами были выявлены и при оценке влияния возраста пациента на частоту встречаемости саркопении. Таким образом, можно считать, что возраст пациента является независимым фактором риска развития саркопении ($\chi^2=10,545$, $p=0,014$). При оценке взаимосвязи адекватности дозы ГД (spKt/V) и значения основного показателя саркопении (индекса массы скелетной мускулатуры) достоверной взаимосвязи выявлено не было, что может быть частично объяснено отсутствием в нашем исследовании пациентов с низким уровнем показателя адекватности дозы ГД (spKt/V).

Заключение

Частота встречаемости саркопении у гемодиализных больных составляет 29,6%. Длительность гемодиализной терапии и возраст пациента является независимым фактором риска развития саркопении.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов

Authors declare no conflict of interests

Список литературы.

1. Bataille S, Serveaux M, Carreno E et al. The diagnosis of sarcopenia is mainly driven by muscle mass in hemodialysis patients. Clin Nutr. 2017; 36 (6): 1654-1660. doi: 10.1016/j.clnu.2016.10.016.
2. Kittiskulnam P, Chertow GM, Carrero JJ et al. Sarcopenia and its individual criteria are associated, in part, with mortality among patients on hemodialysis. Kidney Int. 2017; 92 (1): 238-247. doi: 10.1016/j.kint.2017.01.024.
3. Giglio J, Kamimura MA, Lamarca F et al. Association of Sarcopenia With Nutritional Parameters, Quality of Life,

Hospitalization, and Mortality Rates of Elderly Patients on Hemodialysis. J Ren Nutr. 2018; 28 (3): 197-207. doi: 10.1053/j.jrn.2017.12.003.

4. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. Age Ageing. 2010; 39 (4): 412-423. doi: 10.1093/ageing/afq034.

5. Kittiskulnam P, Carrero JJ, Chertow GM et al. Sarcopenia among patients receiving hemodialysis: weighing the evidence. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2017; 8 (1): 57-68. doi: 10.1002/jcsm.12130.

6. Cao L, Morley JE. Sarcopenia Is Recognized as an Independent Condition by an International Classification of Disease, Tenth Revision, Clinical Modification (ICD-10-CM) Code. J Am Med Dir Assoc. 2016; 17 (8): 675-677. doi: 10.1016/j.jamda.2016.06.001.

7. Battaglia Y, Galeano D, Cojocaru E et al. Muscle-wasting in end stage renal disease in dialysis treatment: a review. G Ital Nefrol. 2016; 33 (2): gin/33.2.7.

8. Messina C, Maffi G, Vitale JA et al. Diagnostic imaging of osteoporosis and sarcopenia: a narrative review. Quant Imaging Med Surg. 2018; 8 (1): 86-99. doi: 10.21037/qims.2018.01.01.

9. Debesa-López E, Correa-Rotter R, Ohera-Castillo D et al. Transcultural adaptation and validation of the Mexican version of the kidney disease questionnaire KDQOL-SF36 version 1.3. Qual Life Res. 2017; 26 (1): 193-198. doi: 10.1007/s11136-016-1365-8.

10. Arias-Guillén M, Perez E, Herrera P et al. Bioimpedance Spectroscopy as a Practical Tool for the Early Detection and Prevention of Protein-Energy Wasting in Hemodialysis Patients. J Ren Nutr. 2018; 28 (5): 324-332. DOI: 10.1053/j.jrn.2018.02.004.

11. Popovic V, Zerahn B, Heaf JG. Comparison of Dual Energy X-ray Absorptiometry and Bioimpedance in Assessing Body Composition and Nutrition in Peritoneal Dialysis Patients. J Ren Nutr. 2017; 27 (5): 355-363. doi: 10.1053/j.jrn.2017.03.003.

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

13. Polyzos SA, Margioris AN. Sarcopenic obesity. Hormones (Athens). 2018; 17 (3): 321-331. doi: 10.1007/s42000-018-0049-x.

Дата получения статьи: 22.04.2019

Дата принятия к печати: 03.07.2019

Submitted: 22.04.2019

Accepted: 03.07.2019

DOI:

Отдалённые клинические результаты эндоваскулярной коррекции стеноза почечной артерии

Д.Ю. Попов¹, С.И. Солодушкин², А.Г. Столяр³

¹ Кафедра управления сестринской деятельностью ФГБОУ ВО "Уральский государственный медицинский университет" Минздрава России, 620028 Екатеринбург, Репина ул., д. 3

² Кафедра вычислительной математики и компьютерных наук ФГАОУ ВО "Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина", 620002 Екатеринбург, Мира ул., д. 19

³ Нефрологическое отделение ГБУЗ СО "Свердловская областная клиническая больница № 1", 620102 Екатеринбург, Волгоградская ул., д. 185

Long-term clinical results of endovascular correction of renal artery stenosis

D.Y. Popov¹, S.I. Solodushkin², A.G. Stolyar³

¹ Department of Nursing Management, Ural State Medical University, 3, Repina str., 620028, Ekaterinburg, Russian Federation

² Department of Computational Mathematics and Computer Science, B.N. Yeltsin Ural Federal University, 19, Mira str., 620002, Ekaterinburg, Russian Federation

³ Department of Nephrology, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital № 1, 185, Volgogradskaya str., 620102, Ekaterinburg, Russian Federation

Ключевые слова: почечная артерия; стеноз; атеросклероз; стентирование; ангиопластика; эндоваскулярная коррекция

Реферат

Актуальность: стеноз почечной артерии является серьёзной патологией, приводящей к потере функции почек и прогрессированию артериальной гипертензии (АГ).

Цель работы: оценить отдалённые клинические результаты эндоваскулярной коррекции стеноза почечной артерии (ЭКСПА).

Материалы и методы: отдалённые результаты ЭКСПА проанализированы у 167 пациентов, которым было выполнено 205 вмешательств. Все пациенты имели артериальную гипертензию, которая была констатирована в соответствии с рекомендациями ВОЗ (1999), и хроническую болезнь почек (ХБП), определённую по скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с использованием формулы СКД-ЕРІ. Результаты ЭКСПА оценивались в срок 1 и 3 года после вмешательства. Анализировались выживаемость пациентов, выживаемость почечной артерии, под которой понимали проходимость почечной артерии до окклюзии, либо до развития гемодинамически значимого рестеноза, функциональное состояние почек (по стадии ХБП, уровню креатинина сыворотки и СКФ), а также среднее артериальное давление (АД) и степень контроля АД до и после ЭКСПА.

Результаты: выживаемость пациентов после ЭКСПА составила: 1-летняя – 99%, 3-летняя и 5-летняя – 93%, а выживаемость почечной артерии: 92%, 90% и 84% соответственно. Уровень креатинина через 1 и 3 года после ЭКСПА значимо снизился ($p < 0,001$, критерий Стьюдента), как и стадия ХБП через 1 и 3 года после ЭКСПА ($p = 0,001$, критерий Уилкоксона). СКФ через 1 и 3 года после ЭКСПА значимо увеличилась ($p < 0,001$, $p < 0,01$, критерий Стьюдента). Среднее АД и степень контроля АД через 1 и 3 года после ЭКСПА также значимо снизились ($p < 0,001$, критерий Уилкоксона).

Адрес для переписки: Алексей Геннадьевич Столяр
e-mail: ambr375@mail.ru

Corresponding author: Alexey G. Stolyar
e-mail: ambr375@mail.ru

Выводы: ЭКСПА высоко результативна в отношении восстановления проходимости почечных артерий, что позволяет сохранить и улучшить функцию почек, а также более эффективно контролировать артериальную гипертензию.

Abstract

Relevance: renal artery stenosis is a serious pathology leading to the loss of renal function and progression of hypertension.

Objective: to evaluate the long-term clinical results of endovascular correction of renal artery stenosis (ECRAS).

Materials and methods: we analyzed the long-term results of endovascular correction of renal artery stenosis (ECRAS) in 167 patients who received 205 interventions. All patients had hypertension established in accordance with WHO recommendations (1999), and chronic kidney disease (CKD) determined by glomerular filtration rate (GFR) using CKD-EPI formula. We evaluated ECRAS results at 1 and 3 years after the intervention. We have analyzed patient survival, renal artery survival (estimated by the renal artery patency before occlusion or before the development of hemodynamically significant restenosis), the functional state of kidneys (according to CKD-stage, serum creatinine level and GFR), as well as the average blood pressure (BP) and the degree of BP control before and after ECRAS.

Results: survival rate of patients after ECRAS was: 1 year 99% patients, 3 years and 5 years 93% patients, and survival of renal artery: 92%, 90% and 84% respectively. Creatinine level at 1 and 3 years after ECRAS significantly decreased ($p < 0,001$, Student's test), as did the CKD-stage at 1 and 3 years after ECRAS ($p = 0,001$, Wilcoxon test). GFR at 1 and 3 years after ECRAS significantly increased ($p < 0,001$, $p < 0,01$, Student's test). The average BP and the degree of BP control at 1 and 3 years after ECSRAS also significantly decreased ($p < 0,001$, Wilcoxon test).

Conclusions: ECRAS is highly effective in restoring renal artery patency. It allows one to preserve and improve renal function, as well as more effectively control hypertension.

Key words: renal artery; stenosis; atherosclerosis; stenting; angioplasty; endovascular correction

Введение

Стеноз почечной артерии (СПА) встречается при широком круге заболеваний: фибромускулярной дисплазии, васкулитах (неспецифическом аортоартериите, облитерирующем тромбоангиите), радиационных поражениях после лучевой терапии, но чаще (до 90%) наблюдается при атеросклеротической ренальной болезни (АРБ) [1, 2, 3]. Атеросклеротический СПА обычно поражает устье и/или проксимальную треть почечной артерии и нередко – прилегающую аорту [4]. Среди пациентов с артериальной гипертензией атеросклеротический СПА наблюдается только у 1–6% [5, 6, 7]. Частота атеросклеротического СПА составляет более 30% у пациентов, перенесших катетеризацию сердца, и более чем 50% у пожилых пациентов с атеросклерозом [8, 9, 10, 11].

В исследовании Caps *et al.* в когорте из 170 пациентов с атеросклеротическим СПА, которые были обследованы с помощью серийного дуплексного сканирования, кумулятивная частота прогрессирования заболевания составила 51% через 5 лет после постановки диагноза [12]. Обзор пяти исследований, в которых использовалась серийная диагностическая ангиография, показал, что в 49% случаев СПА прогрессировал, при этом период наблюдения составлял от 6 до 180 месяцев [13].

СПА приводит к развитию ишемической нефропатии, снижению массы действующих нефронов и потере функции почки. У 27% пациентов с ате-

росклеротическим СПА в течение 6 лет развивается хроническая почечная недостаточность [14]. Проспективное ангиографическое исследование Harding *et al.* показало, что атеросклеротический СПА являлся причиной терминальной почечной недостаточности у 14% пациентов, у которых была недавно начата заместительная почечная терапия [8].

Пациенты с АРБ имеют плохой прогноз: 5-летняя выживаемость составляет лишь 66,7%, тогда как среди здоровых лиц такого же возраста общей популяции она составляет 91,7% [14]. Наличие атеросклеротического СПА является предиктором неблагоприятных коронарных событий; так, в исследовании сердечно-сосудистой системы среди пациентов с диагнозом атеросклеротический СПА частота госпитализации по поводу стенокардии, инфаркта миокарда и коронарной реваскуляризации была значительно выше [15]. В когорте пациентов с атеросклеротическим СПА, который был диагностирован во время коронарной ангиографии, 4-летняя выживаемость составила 65%, а у пациентов без атеросклеротического СПА – 86% [16].

Хорошо известны клинические исходы стеноза почечной артерии: реноваскулярная гипертензия, ишемическая нефропатия, почечная недостаточность, "синдром сердечного повреждения" с рецидивирующим отёком лёгких, неконтролируемой сердечной недостаточностью и нестабильной стенокардией. Все они увеличивают риски развития сердечно-сосудистых событий и смерти [17].

Несмотря на то, что методы эндоваскулярной коррекции СПА (стентирование и баллонная ангиопластика) внедрены в клиническую практику достаточно давно, до настоящего времени остаются нерешёнными вопросы об исходах этих вмешательств.

Цель работы: оценить отдалённые клинические результаты эндоваскулярной коррекции стеноза почечной артерии (ЭКСПА).

Материалы и методы

Проведён анализ отдалённых результатов ЭКСПА, выполненных в когорте 167 пациентов со стенозом почечной артерии. Наблюдение проводилось в период с апреля 2011 г. по февраль 2019 г. (8 лет). Минимальный период наблюдения после ЭКСПА составил 1 мес, максимальный – 91 мес (медиана – 26 мес, 1 и 3 квартиль соответственно равны 9 и 48,5 мес). Всего было выполнено 205 вмешательств. Применялись следующие методики ЭКСПА: стентирование почечной артерии (190 вмешательств, 92,7%) и баллонная ангиопластика (15 вмешательств, 7,3%).

Проводился анализ выживаемости пациентов и почечных артерий (ПА). Под выживаемостью почечной артерии понимали сохранение её проходимости. Прекращение проходимости ПА констатировали при возникновении либо гемодинамически значимого рестеноза, либо окклюзии ПА. Оценка выживаемости ПА и диагностика стеноза почечной артерии после вмешательства осуществлялась методом ультразвуковой доплерографии, КТ-ангиографии и/или брюшной аортографии. ЭКСПА выполнялась при наличии гемодинамически значимого стеноза почечной артерии ($\geq 70\%$ просвета ПА) [1].

Одному пациенту могло быть выполнено два и более последовательных вмешательства при поражении обеих ПА. При билатеральном стенозе почечных артерий ЭКСПА выполнялась последовательно для каждой ПА. При развитии гемодинамически значимого рестеноза ПА проводилась повторная ЭКСПА. Таким образом, каждое вмешательство ЭКСПА рассматривалось как отдельный клинический случай. На 1 пациента в среднем приходилось 1,23 вмешательства. Повторные вмешательства выполнялись 30 пациентам. При этом 25 пациентам ЭКСПА выполнялась 2 раза, 3 пациентам – 3 раза, 2 пациентам – 4 раза.

Проводилась следующая профилактика контраст-индуцированной нефропатии. При наличии стеноза обеих ПА коррекция стеноза выполнялась последовательно на каждой артерии с временным интервалом не менее 1 месяца, что позволяло уменьшить объём используемого контрастного вещества на одну процедуру. Кроме того, до и после каждой процедуры ЭКСПА пациенту проводилась внутривенная инфузия 0,9% раствора хлорида натрия [18].

В исследуемой группе пациентов было 113 женщин (55,1%) и 92 мужчины (44,9%) возрастом от 25 до 82 лет (средний возраст $62,93 \pm 0,69$ лет).

В основе стенотического поражения ПА лежали: атеросклероз ПА в 194 случаях (94,6%), неспецифический аортоартериит в 7 случаях (3,4%), фибромускулярная дисплазия в 4 случаях (2,0%) (Рисунок 1).

Кроме исследования выживаемости пациентов и ПА, проводилась оценка функции почек и степени коррекции АГ до ЭКСПА с данными показателями через 1 год и 3 года после вмешательства.

Стадия хронической болезни почек (ХБП) определялась по скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Расчет СКФ проводился по формуле СКД-ЕРІ [19]. По стадиям ХБП пациенты распределились следующим образом (Рисунок 2):

- стадия 1 – 12 пациентов (5,9%);
- стадия 2 – 63 пациента (30,7%);
- стадия 3А – 53 пациента (25,9%);
- стадия 3Б – 63 пациента (30,7%);
- стадия 4 – 14 пациентов (6,8%).

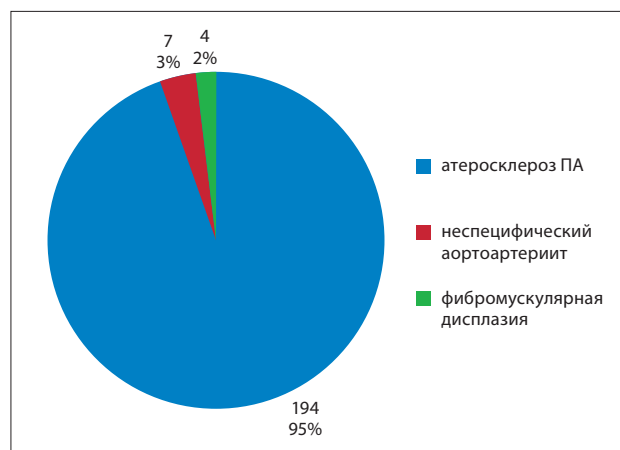


Рис. 1. Причины стеноза почечной артерии

Fig. 1. Causes of renal artery stenosis

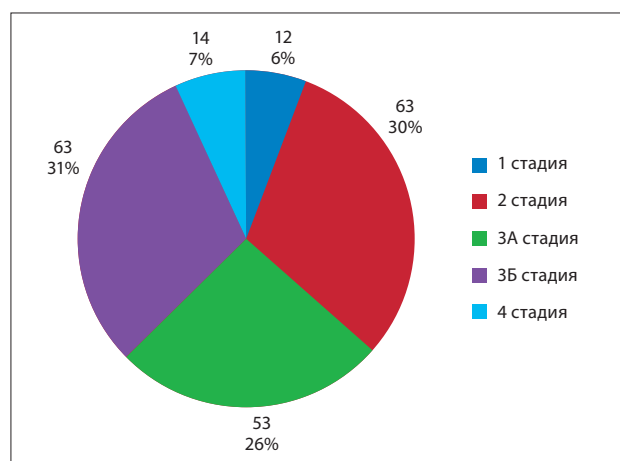


Рис. 2. Структура стадий ХБП до ЭКСПА

Fig. 2. The structure of CKD-stages before ECRAS

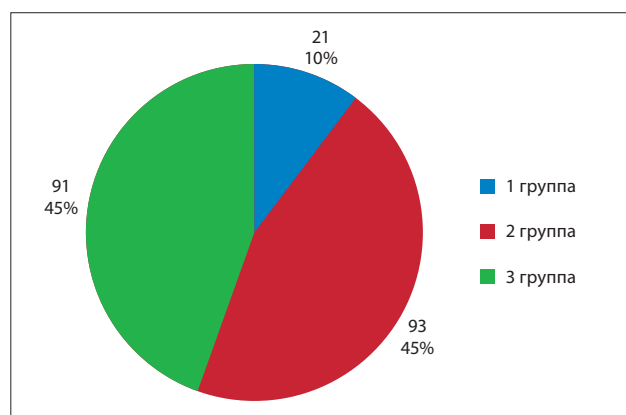


Рис. 3. Распределение пациентов по группам контроля АД до ЭКСПА

Fig. 3. Distribution of patients by blood pressure control groups before ECRAS

Средний уровень креатинина сыворотки (Кр) до ЭКСПА составил $117,00 \pm 2,40$ мкмоль/л (минимальный уровень – 56 мкмоль/л; максимальный – 231 мкмоль/л). СКФ до ЭКСПА составила $53,99 \pm 1,30$ мл/мин (минимум – 19 мл/мин; максимум – 105 мл/мин).

Все пациенты до ЭКСПА имели АГ и были разделены по степени контроля артериального давления (АД) в соответствии с рекомендациями ВОЗ [20] на 3 группы (Рисунок 3):

- 1 группа – АГ контролируется на уровне АД $\leq 140/90$ мм рт.ст. – в 21 случае (10,2%);
- 2 группа – АГ контролируется на уровне АД $\leq 160/100$ – в 93 случаях (45,4%);
- 3 группа – АД остаётся на уровне $>160/100$, несмотря на антигипертензивную терапию – в 91 случае (44,4%).

Проведено сравнение значения среднего АД (СредАД) до вмешательства и значения СредАД через 1 и 3 года после ЭКСПА. СредАД вычислялось по формуле:

$$\text{СредАД} = 1/3 \text{ систолическое АД} + 2/3 \text{ диастолическое АД.}$$

Пациенты до ЭКСПА получали антигипертензивную терапию, включающую следующие группы препаратов: агонисты I1-имидазолиновых рецепторов, альфа-блокаторы, бета-блокаторы, блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) в разных режимах назначения и дозирования для коррекции уровня АД. В соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению реноваскулярной гипертензии и ишемической болезни почек препараты групп ИАПФ и БРА отменялись при диагностировании стеноза почечной артерии [21].

Пациентов с единственной функционирующей почкой в исследуемой группе было 28 (16,8% пациентов). Им было выполнено 43 ЭКСПА (20,9%

всех вмешательств). Таким образом, ЭКСПА выполнялась этим пациентам практически по абсолютным показаниям [21]. В случае развития рестеноза ПА у пациентов с единственной функционирующей почкой также выполнялись повторные вмешательства (в 8 случаях, 3,9% всех вмешательств).

Всем пациентам назначалась двойная антиагрегантная терапия (ацетилсалициловая кислота 75-100 мг и клопидогрел 75 мг в сутки) с целью профилактики тромботических осложнений длительно – не менее 6 месяцев [22].

Статистический анализ. Для данных, представленных в интервальной шкале и распределённых нормально, приводилось среднее значение признака (М) и стандартная ошибка среднего (m). В случае отсутствия нормального распределения вычислялась медиана, первая и третья квартили Ме [q1; q3]. Для данных, представленных в номинальной и порядковой шкалах, приводились частоты. Для оценки эффекта лечения составлялись таблицы сопряжённости. При сравнении групп по распространённости какого-либо фактора (исхода) приводилось отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ). Для переменных в интервальной шкале нормальность распределения проверялась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Для оценки эффекта лечения и сравнения связанных групп по признакам, распределённым нормально, использовался парный критерий Стьюдента. В случаях распределения, отличавшегося от нормального, использовали непараметрический критерий Уилкоксона.

Для описания динамики признаков, представленных в порядковой шкале, использовались таблицы сопряжённости. Столбцы таблицы сопряжённости соответствуют значениям изучаемого признака до ЭКСПА, строки – значениям этого признака после ЭКСПА. На пересечении столбца и строки указывается количество пациентов с соответствующей динамикой изучаемого признака.

Статистический анализ проводился с использованием программного пакета SPSS версии 16.

Результаты

Выживаемость пациентов после ЭКСПА составила: 1-летняя – 99%, 3-летняя и 5-летняя – 93%. При этом срединное время выживаемости пациентов составило более 90 мес (Рисунок 4).

Выживаемость ПА после ЭКСПА составила: 1-летняя – 92%, 3-летняя – 90%, 5-летняя – 84% при срединном времени выживаемости также более 90 мес (Рисунок 5).

В исследуемой группе пациентов за время наблюдения умерли 7 человек (Рисунок 6). Причиной смерти являлись:

- сердечно-сосудистая патология – 4 случая (57,1%), из них:

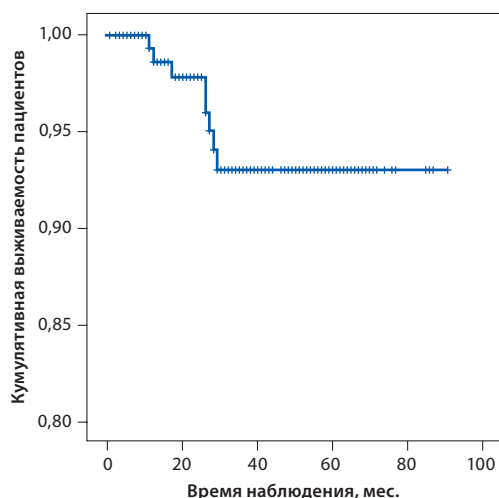


Рис. 4. Кумулятивная выживаемость пациентов после ЭКСПА

Fig. 4. Cumulative survival patient's after ECRAS

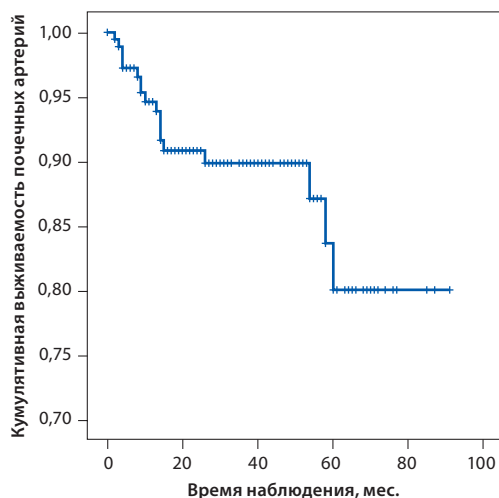


Рис. 5. Кумулятивная выживаемость почечных артерий после ЭКСПА

Fig. 5. Cumulative survival of renal artery after ECRAS



Рис. 6. Структура смертности пациентов

Fig. 6. The structure of patient's mortality

- о инфаркт миокарда – 2;
- о острая сердечная недостаточность – 1;
- о острое нарушение мозгового кровообращения – 1.
- онкологический процесс – 2 случая (28,6%), из них:
 - о миеломная болезнь – 1;
 - о рак неустановленной локализации 4 стадии – 1.
- смерть по неизвестным причинам – 1 случай (14,7%).

За время наблюдения зарегистрировано 18 потерь ПА (8,8% от общего числа ЭКСПА); из них: 17 рестенозов ПА (8,3% от общего числа ЭКСПА), потребовавших повторной ЭКСПА, и 1 окклюзия ПА (0,5%).

Оценка функционального состояния почек после ЭКСПА

Функция почек оценивалась по уровню Кр, СКФ и стадии ХБП. Уровень Кр и СКФ до ЭКСПА были измерены у всех пациентов и в среднем составили $117,00 \pm 2,40$ мкмоль/л и $53,99 \pm 1,30$ мл/мин, соответственно. Уровень Кр и СКФ через 1 год были определены у 123 пациентов, которые явились на приём, и составили $103,30 \pm 3,44$ мкмоль/л и $62,59 \pm 1,82$ мл/мин соответственно. Для проведения парных сравнений и исследования эффекта лечения были найдены уровень Кр и СКФ до ЭКСПА у этих 123 пациентов; они составляли $111,37 \pm 2,81$ мкмоль/л и $56,39 \pm 1,75$ мл/мин соответственно. Таким образом, было отмечено значимое снижение уровня Кр и увеличение СКФ через 1 год после ЭКСПА ($p < 0,001$, критерий Стьюдента).

Аналогично, уровень Кр и СКФ через 3 года были измерены у 64 пациентов, которые явились на приём в данный срок после ЭКСПА, и составили $102,91 \pm 4,28$ мкмоль/л и $63,32 \pm 2,52$ мл/мин соответственно. Уровень Кр и СКФ до ЭКСПА у этих 64 пациентов были $108,17 \pm 3,56$ мкмоль/л и $58,73 \pm 2,43$ мл/мин соответственно. То есть, было обнаружено значимое снижение уровня Кр и увеличение СКФ через 3 года после ЭКСПА ($p < 0,01$, критерий Стьюдента, тест Манна-Уитни).

Для выявления стабильности сохранения функций почек (снижения уровня Кр и повышения СКФ после ЭКСПА) в течение длительного времени была оценена динамика изменения уровня Кр и СКФ на временном промежутке от 1 года до 3 лет после ЭКСПА (Рисунок 7, 8). Выяснилось, что уровни Кр, СКФ через 1 год и 3 года после ЭКСПА статистически не различались между собой ($p > 0,05$, критерий Уилкоксона). При этом у 25 пациентов из 62, наблюдавшихся в течение 3 лет, Кр через 3 года был ниже, а СКФ выше, чем через 1 год, у 28 пациентов Кр был выше, а СКФ ниже, и у 9 пациентов уровень Кр и СКФ через 3 года после ЭКСПА остались такими же, как через 1 год после ЭКСПА.

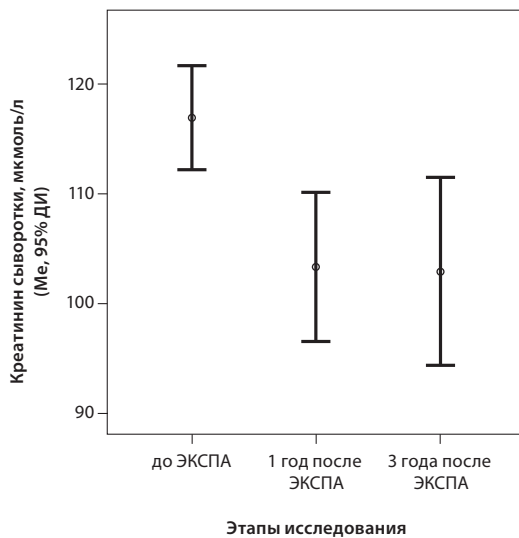


Рис. 7. Динамика уровня креатинина сыворотки крови: до, через 1 и 3 года после ЭКСПА

Fig. 7. Dynamics of serum creatinine level: before, 1 and 3 years after ECRAS

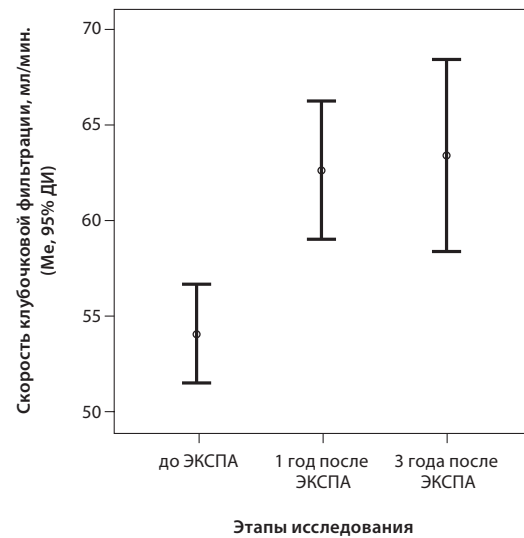


Рис. 8. Динамика скорости клубочковой фильтрации: до, через 1 и 3 года после ЭКСПА

Fig. 8. Dynamics of glomerular filtration rate: before, 1 and 3 years after ECRAS

Структура ХБП пациентов через 1 год после ЭКСПА оказалась следующей:

- 1 стадия – 11,4%;
- 2 стадия – 41,5%;
- 3А стадия – 23,6%;
- 3Б стадия – 20,3%;
- 4 стадия – 2,4%;
- 5 стадия – 0,8%.

Структура ХБП была определена для пациентов, явившихся на приём через 1 год после ЭКСПА (123 человека). Для этих же 123 пациентов была определена и структура ХБП до ЭКСПА (Таблица 1). Таким образом, появилась возможность проведения парных сравнений структуры ХБП до ЭКСПА и через 1 год после ЭКСПА (Таблица 1 и Рисунок 9).

В целом через 1 год после ЭКСПА стадия ХБП в 37 случаях стала ниже, в 12 случаях – выше, в 74 случаях – не изменилась. Ранговый тест Уилкоксона демонстрирует, что через 1 год после ЭКСПА стадия ХБП значительно снижается по сравнению со стадией ХБП до ЭКСПА ($p=0,001$, Wilcoxon Signed Ranks Test). В то же время данные, приведённые в Таблице 1, являются агрегированными и показывают, как пациенты перераспределились по стадиям ХБП в течение 1 года после ЭКСПА, однако не показывают, как перераспределялись пациенты каждой конкретной стадии ХБП. Соответствующий детализи-

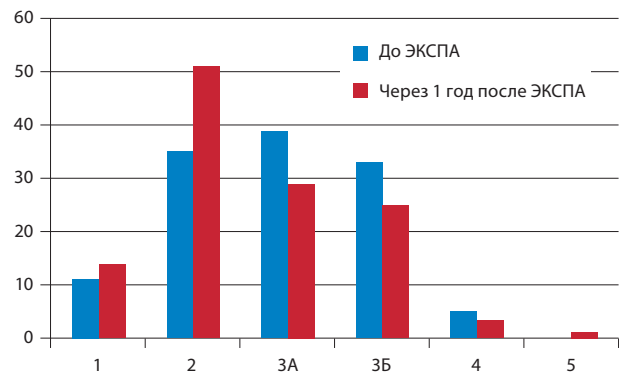


Рис. 9. Распределение пациентов по стадиям ХБП до и через 1 год после ЭКСПА

Пояснение: синий – до ЭКСПА, красный – после ЭКСПА

Fig. 9. Distribution of patients by CKD-stages before and 1 year after ECRAS

Explanation: blue – before ESPA, red – after ECRAS

рованный анализ представлен в Таблице 2. Следует отметить, что Таблица 2 является таблицей сопряжённости. В заголовках Таблицы 2 в столбцах (1-4) указаны стадии ХБП до ЭКСПА, в строках (1-5) – стадии ХБП после ЭКСПА. В последней строке ("Итого до ЭКСПА") указано число пациентов с соответствующей стадией ХБП до ЭКСПА: 11 пациентов

Таблица 1 | Table 1

Распределение пациентов по стадиям ХБП до и через 1 год после ЭКСПА

Distribution of patients by CKD-stages before and 1 year after ECRAS

Этап обследования	Стадия ХБП					
	1	2	3А	3Б	4	5
до ЭКСПА, число пациентов (%)	11 (8,9%)	35 (28,5%)	39 (31,7%)	33 (26,8%)	5 (4,1%)	0
через 1 год, число пациентов (%)	14 (11,4%)	51 (41,5%)	29 (23,6%)	25 (20,3%)	3 (2,4%)	1 (0,8%)

Таблица 2 | Table 2

Таблица сопряжённости: динамика стадии ХБП в течение первого года после ЭКСПА
Contingency table: dynamics of the CKD-stage during first year after ECRAS

		Стадия ХБП до ЭКСПА					Итого через 1 год после ЭКСПА
		1	2	3А	3Б	4	
Стадия ХБП через 1 год после ЭКСПА	1	5	7	1	1	0	14
	2	5	26	17	3	0	51
	3А	1	2	19	6	1	29
	3Б	0	0	2	22	1	25
	4	0	0	0	1	2	3
	5	0	0	0	0	1	1
Итого до ЭКСПА		11	35	39	33	5	123

с 1 стадией, 35 – со 2 стадией и т. д. В последнем столбце ("Итого через 1 год после ЭКСПА") указано число пациентов с соответствующей стадией ХБП после ЭКСПА: 14 пациентов с 1 стадией, 51 – со 2 стадией и т. д. На пересечении конкретного столбца и конкретной строки Таблицы сопряжённости 2 находится ячейка, в которой указано число пациентов, имевших соответствующую стадию ХБП до ЭКСПА и через год после ЭКСПА. Например, на пересечении столбца 3А и строки 2 стоит число 17, что означает, что в 17 случаях стадия ХБП снизилась с 3А до 2 в течение года после ЭКСПА.

Таблица сопряжённости позволяет продемонстрировать, как пациенты, имевшие до ЭКСПА определённую стадию ХБП, перераспределились по стадиям ХБП в течение одного года, т.е. оценить динамику ХБП для разных групп. Так, из 35 пациентов, имевших ХБП 2 стадии до ЭКСПА, через 1 год 7 пациентов имели ХБП 1 стадии, 2 пациента ХБП 3А стадии, а 26 пациентов остались на 2 стадии. Аналогично, из 39 пациентов, имевших ХБП 3А стадии до ЭКСПА, через год 1 пациент имел ХБП 1 стадии, 17 пациентов находились на 2 стадии ХБП, 19 пациентов остались на 3А стадии, 2 пациента перешли на 3Б стадию ХБП.

Отдельно рассмотрим группы 3А и 3Б (Рисунок 10). Из 39 пациентов, имевших до ЭКСПА ХБП 3А стадии, у 18 (46%) пациентов стадия ХБП снизилась (т.е. они перешли на ХБП ст. 1 или 2), в то время как из 33 пациентов с ХБП 3Б стадии до ЭКСПА стадия ХБП снизилась лишь у 10 (30%) – т.е. они перешли в ХБП 1, 2 и 3А стадии. Данный анализ демонстрирует, что у пациентов с 3А стадией ХБП клиническая эффективность ЭКСПА выше, чем у пациентов с 3Б стадией ХБП.

Так же, как и в случае с динамикой уровня Кр после ЭКСПА, динамика стадии ХБП на временном промежутке от 1 года до 3 лет после ЭКСПА не показала значимых изменений. Полученные результаты свидетельствуют о том, что функция почек, улучшившаяся в течение первого года после ЭКСПА и далее, остаётся стабильной по крайней мере в течение 3 лет после вмешательства.

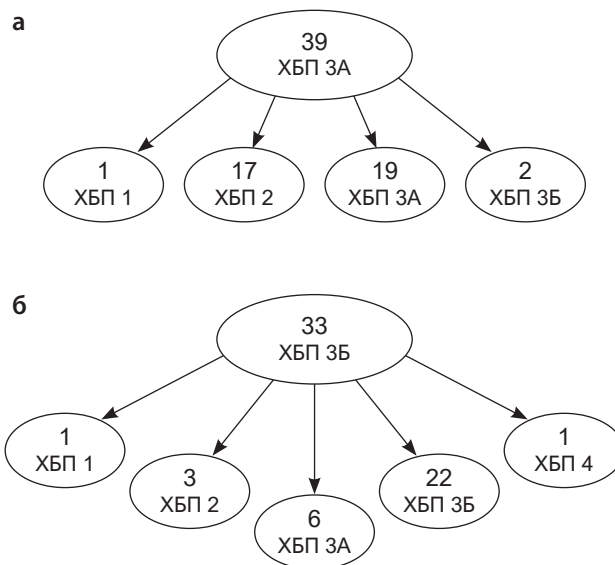


Рис. 10. Динамика стадий ХБП в течение первого года после ЭКСПА

а – группа пациентов, имевших до ЭКСПА стадию ХБП 3А;
б – группа пациентов, имевших до ЭКСПА стадию ХБП 3Б.

Fig. 10. Dynamic of CKD-stages during first year after ECRAS

а – group of patients with 3A CKD-stage before ECRAS;
б – group of patients with 3B CKD-stage before ECRAS.

Оценка уровня АД после ЭКСПА

Уровень СредАД через 1 год определён у 124 пациентов, которые явились на приём в данный срок после ЭКСПА, и составил $107,30 \pm 1,11$ мм рт.ст. Для проведения парных сравнений и исследования эффекта лечения у этих 124 пациентов был найден уровень СредАД до ЭКСПА; он составил $119,35 \pm 1,03$ мм рт.ст. При этом через 1 год после ЭКСПА в 96 случаях СредАД стало ниже, в 23 случаях – выше, в 5 случаях – не изменилось. В целом, через 1 год после реваскуляризации почечной артерии СредАД значительно снизилось по сравнению с СредАД до ЭКСПА ($p < 0,001$, Wilcoxon Signed Ranks Test).

Уровень СредАД через 3 года определён у 67 пациентов, которые явились на приём в данный срок, и составил $107,80 \pm 1,79$ мм рт.ст. Для проведения парных сравнений и исследования эффекта лечения нашли уровень СредАД до ЭКСПА у данных 67 пациентов; он составил $117,51 \pm 1,38$ мм рт.ст. При этом через 3 года после ЭКСПА в 50 случаях СредАД стало ниже, чем до ЭКСПА, в 12 случаях – выше, в 5 случаях – не изменилось. В целом, через 3 года после реваскуляризации почечной артерии СредАД также значительно снизилось по сравнению с СредАД до ЭКСПА ($p < 0,001$, Wilcoxon Signed Ranks Test).

Для оценки стабильности полученных результатов по динамике СредАД после ЭКСПА был проведен анализ изменения СредАД на временном промежутке от 1 года до 3 лет после ЭКСПА. В 33 случаях СредАД стало ниже, в 25 случаях – выше, в 8 случаях – не изменилось. В целом, во временном отрезке наблюдения от 1 года до 3 лет после реваскуляризации почечной артерии СредАД значительно не изменялось ($p = 0,951$, Wilcoxon Signed Ranks Test) (Рисунок 11).

Динамика изменения группы контроля АД через 1 год после ЭКСПА представлена в Таблице 3, которая также является таблицей сопряжённости. В заголовках столбцов даны группы контроля АД до ЭКСПА, в строках – группы контроля АД после ЭКСПА. В последней строке ("Итого до ЭКСПА") указано число пациентов с соответствующей группой контроля АД до ЭКСПА: 13 пациентов с 1 группой, 65 – со 2 группой и 46 – с 3 группой. В последнем столбце ("Итого через 1 год после ЭКСПА") указано число пациентов с соответствующей группой контроля АД после ЭКСПА: 52 пациентов с 1 группой, 46 – со 2 группой и 26 – с 3 группой.

Например, на пересечении столбца 3 и строки 2 стоит число 20, означающее, что в 20 случаях группа контроля АД снизилась с 3 до 2 в течение года после ЭКСПА. Аналогично, значение, стоящее на пересечении столбца 3 и строки 1, показывает, что в течение года после ЭКСПА в 13 случаях группа контроля АД снизилась с 3 до 1.

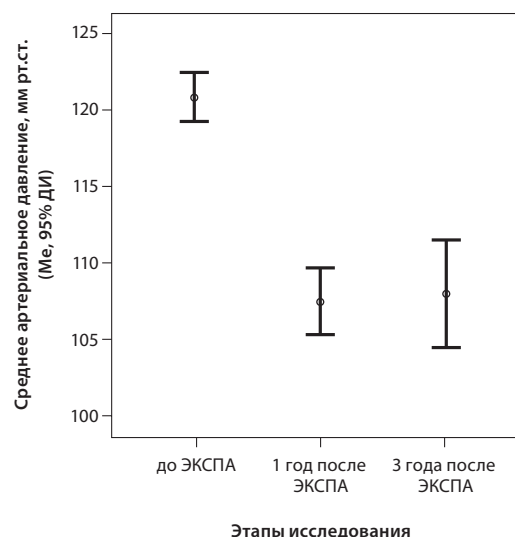


Рис. 11. Динамика уровня среднего АД: до, через 1 и 3 года после ЭКСПА

Fig. 11. Dynamics of average BP: before, after 1 and 3 years after ECRAS

Таблица сопряжённости 3 показывает, как пациенты, имевшие до ЭКСПА определённую группу контроля АД, перераспределились по группам АД в течение одного года после коррекции стеноза почечной артерии. Так, например, из 46 пациентов, имевших 3 группу контроля АД до ЭКСПА, через год у 13 (28%) группа контроля снизилась до 1, у 20 (43%) – до 2, и у 13 осталась 3 группа контроля АД.

Значения по диагонали Таблицы 4 соответствуют пациентам, у которых группа контроля АД не изменилась в течение 1 года после ЭКСПА: 8 пациентов остались в 1 группе контроля АД, 23 – во 2 группе, 13 – в 3 группе. Итого, группа контроля АД не изменилась в 44 случаях.

Значения, стоящие над диагональю, соответствуют пациентам, у которых группа контроля АД снизилась в течение 1 года после ЭКСПА: в 1 группу перешел 31 пациент из 2 группы и 13 пациентов из 3 группы, во вторую группу перешло 20 пациентов из 3 группы. Таким образом, в 64 случаях (сумма значений ячеек над диагональю: $31 + 13 + 20$) группа кон-

Таблица 3 | Table 3

Таблица сопряжённости: группа контроля АД до и через 1 год после ЭКСПА

Contingency table: BP control group before and after 1 year of ECRAS

		Группа контроля АД до ЭКСПА			Итого через 1 год после ЭКСПА
		1	2	3	
Группа контроля АД через 1 год после ЭКСПА	1	8	31	13	52
	2	3	23	20	46
	3	2	11	13	26
Итого до ЭКСПА		13	65	46	124

Пояснение: диагональные ячейки таблицы, выделенные серым цветом, показывают пациентов, у которых не изменилась группа контроля АД через 1 год после ЭКСПА.

Explanation: The diagonal cells of the table, highlighted in gray, show patients in who have the BP control group did not change 1 year after ECRAS.

Таблица 4 | Table 4

Таблица сопряженности: группа контроля АД до и через 3 года после ЭКСПА
Contingency table: BP group control before and 3 years after ECRAS

		Группа контроля АД до ЭКСПА			Итого через 3 года после ЭКСПА
		1	2	3	
Группа контроля АД через 3 года после ЭКСПА	1	6	19	6	31
	2	3	9	9	21
	3	0	10	5	15
Итого до ЭКСПА		9	38	20	67

Пояснение: диагональные ячейки таблицы, выделенные серым цветом, показывают пациентов, у которых не изменилась группа контроля АД через 3 года после ЭКСПА.

Explanation: The diagonal cells of the table, highlighted in gray, show patients who have not changed BP control group in 3 years after ECRAS.

троля АД стала ниже. Повышение группы контроля АД наблюдалось лишь в 16 случаях (ячейки под диагональю). В целом, через 1 год после ЭКСПА группа контроля АД значительно снизилась ($p < 0,001$, Wilcoxon Signed Ranks Test).

Динамика изменения группы контроля АД через 3 года после ЭКСПА представлена в Таблице 4. Так, из 20 пациентов, имевших 3 группу контроля АД до ЭКСПА, у 6 (30%) группа контроля снизилась до 1, у 9 (45%) – до 2.

Аналогично тому, как это было показано на примере Таблицы 3, в Таблице 4 показано, что в 34 случаях (сумма значений ячеек над диагональю: $19+9+6$) группа контроля АД стала ниже, в 13 случаях (сумма значений ячеек под диагональю: $3+10$) – выше, в 20 случаях (сумма значений ячеек на диагонали: $6+9+5$) – не изменилась. Ранговый тест Уилкоксона свидетельствует, что через 3 года после ЭКСПА группа контроля АД значительно снизилась ($p = 0,001$, Wilcoxon Signed Ranks Test).

Далее следует отметить, что группы контроля АД через 1 и 3 года после ЭКСПА статистически не различались между собой ($p = 0,441$, Wilcoxon Signed Ranks Test). При этом из 66 пациентов, наблюдавшихся в течение 3 лет, у 30 пациентов через 1 год группа контроля АД снизилась по сравнению с группой контроля, у 24 пациентов группа контроля АД повысилась, у 12 пациентов не изменилась.

Обсуждение

Прежде всего, следует отметить, что проведенные на сегодня рандомизированные клинические исследования (РКИ) не установили преимуществ эндоваскулярных вмешательств перед лекарственной терапией при стенозе почечной артерии. Так, в исследование ASTRAL было включено 806 пациентов с атеросклеротическим СПА, половина из которых получали лекарственную терапию, направленную на коррекцию артериальной гипертензии, а второй половине была проведена реваскуляризация почки. В течение 5 лет наблюдения скорость прогрессирования почечной недостаточности (снижение об-

ратного уровня креатинина сыворотки) составляла $-0,07 \times 10^{-3}$ л/мкмоль в год в группе реваскуляризации по сравнению с $-0,13 \times 10^{-3}$ л/мкмоль в год в группе лекарственной терапии. Статистически незначимая разница в пользу реваскуляризации составила $0,06 \times 10^{-3}$ л/мкмоль в год (95% ДИ $-0,002-0,13$; $P = 0,06$). Средний уровень креатинина сыворотки был ниже в группе реваскуляризации на 1,6 мкмоль/л (95% ДИ $-8,4-5,2$), чем в группе лекарственной терапии. Не было найдено значительного различия в уровне систолического артериального давления между группами. Пациенты в обеих группах исследования имели сходные показатели почечных событий (отношение рисков в группе реваскуляризации 0,97; 95% ДИ 0,67-1,40; $P = 0,88$), а также основных сердечно-сосудистых событий (отношение рисков 0,94; 95% ДИ 0,75-1,19; $P = 0,61$) и смерти (отношение рисков 0,90; 95% ДИ 0,69-1,18; $P = 0,46$) [23].

В другое крупное РКИ CORAL было включено 947 пациентов с атеросклеротическим СПА и артериальной гипертензией или хронической болезнью почек, получавших лекарственную терапию или лекарственную терапию в сочетании со стентированием почечных артерий. В течение 4 лет наблюдения (медиана наблюдения 43 мес, межквартильный интервал от 31 до 55 мес) частота первичной комбинированной конечной точки (возникновение серьезного сердечно-сосудистого или почечного события – смерти, инсульта, инфаркта миокарда, застойной сердечной недостаточности, прогрессирующей почечной недостаточности или необходимости в постоянной заместительной почечной терапии) существенно не отличалась между участниками (35,1% и 35,8%, соответственно; отношение рисков при стентировании 0,94; 95% ДИ 0,76-1,17; $P = 0,58$). Также не было выявлено различий между группами лечения в показателях отдельных компонентов первичной конечной точки или в смертности от всех причин. В то же время наблюдалась значимая разница в систолическом артериальном давлении в группе стентирования ($-2,3$ мм рт.ст., 95% ДИ, $-4,4 - -0,2$; $P = 0,03$). Не было отмечено разницы в обеих группах по развитию прогрессирующей

почечной недостаточности ($P=0,34$) и изменению функции почек [24].

В обзоре Jenks *et al.* приведён мета-анализ восьми РКИ с участием 2222 пациентов со стенозом почечной артерии. Общее качество доказательств, включённых в этот обзор, было умеренным. В четырёх исследованиях было показано достоверное снижение диастолического АД в группе почечной реваскуляризации ($-2,00$ мм рт.ст.; 95% ДИ $3,72-0,27$, $P=0,02$). По результатам трёх исследований было отмечено незначимое снижение уровня креатинина сыворотки ($-7,99$ мкмоль/л; 95% ДИ $-22,6-6,62$; $P=0,28$) и значимое снижение потребности в антигипертензивных препаратах ($-0,18$; 95% ДИ $-0,34 - -0,03$, $P=0,02$) в группе реваскуляризации по сравнению с группой лекарственной терапии [25].

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий, показаниями к ЭКСПА, во многом основанными на данных исследований ASTRAL и CORAL, являются случаи гипертонии и/или почечной недостаточности, связанные с фибромускулярной дисплазией почечной артерии (Class Pa, LOE B), случаи стеноза почечной артерии в сочетании с необъяснимой рецидивирующей сердечной недостаточностью или внезапным отёком лёгких (Class Pb, LOE C), а также случаи сложной анатомии почечных артерий (Class Pa, LOE B) [26].

В то же время имеется большое число нерандомизированных исследований, демонстрирующих существенные положительные эффекты эндоваскулярной коррекции стеноза почечной артерии. Были найдены следующие литературные данные, касающиеся выживаемости пациентов после ЭКСПА, а также причин их смертности. Пациенты с естественным течением АРБ имеют низкие показатели выживаемости (5-летняя – 66,7%) по сравнению со здоровыми лицами того же возраста из общей популяции (5-летняя – 91,7%) [14]. В исследовании Milewski *et al.* в группе из 265 пациентов 1-летняя выживаемость составила приблизительно 96%, 3-летняя – 86%, 5-летняя – 82,5% [27]. По нашим данным 1-летняя выживаемость пациентов после ЭКСПА составила 99%, 3-летняя и 5-летняя – 93% при среднем времени выживаемости пациентов более 90 мес. Структура смертности в исследуемой нами группе пациентов за время наблюдения соответствует структуре смертности в общей популяции, при этом на первом месте оказывались кардиоваскулярные причины смерти пациентов [28].

Mochida *et al.* в ретроспективном исследовании исходов ЭКСПА показали, что в группе из 74 пациентов, которым было выполнено 92 ЭКСПА, 5-летняя выживаемость составила 85%. В течение срока наблюдения (49-106 мес, в среднем – 83 мес) в данной когорте пациентов умерло 14 человек (19%): 6 (43%) от сердечно-сосудистых

заболеваний, 5 (36%) от рака, 2 (14%) от инфекций и 1 (2%) от мезентериального инфаркта [29].

По данным проспективного мультицентрового исследования J-RAS в группе из 149 пациентов среднего возраста $72,7 \pm 8,5$ лет, которым была выполнена 171 эндоваскулярная реваскуляризация, в течение 1 года умерло 6 человек (4%), из них 3 от острой сердечной недостаточности, 3 от ОНМК [30]. Полученные нами результаты структуры смертности пациентов после ЭКСПА практически не отличаются от результатов, наблюдаемых цитируемыми авторами.

По данным Milewski *et al.* в двухцентровом исследовании результатов реваскуляризации ПА в группе из 265 пациентов при среднем сроке наблюдения 23,8 (3-90) месяца у 11 пациентов были выявлены рестенозы ПА по контрольной ангиографии (12%) при среднем сроке наблюдения 15 месяцев после ЭКСПА [27].

В исследовании Mochida *et al.* у 10 пациентов (14%) при выполнении контрольной ангиографии обнаружен значимый рестеноз ПА, и в среднем через 31 месяц была выполнена повторная реваскуляризация, при этом 2 пациентам вмешательство выполнялось более 2 раз [29].

По данным исследования J-RAS через 1 год после ЭКСПА у 80,1% пациентов проходимость почечной артерии сохранялась, у 97% пациентов отсутствовали клинические проявления рестеноза ПА [30].

Следует обратить внимание, что в большей части приведённых исследований нет, как таковых, данных по выживаемости пациентов и почечных артерий, рассчитанных по математическим методикам выживаемости: приводятся только количества смертей пациентов и рестенозов ПА без расчёта выживаемости.

По нашим данным, 1-летняя выживаемость ПА после ЭКСПА составила 92%, 3-летняя – 90%, 5-летняя – 84% при среднем времени выживаемости более 90 мес. В исследуемой группе пациентов за время наблюдения зарегистрировано 18 потерь ПА (8,8% от общего числа ЭКСПА); из них: 17 рестенозов ПА (8,3% от общего числа ЭКСПА), потребовавших повторной ЭКСПА, и 1 окклюзия ПА (0,5%).

В исследовании Milewski *et al.* в группе наблюдаемых пациентов улучшение функции почек (повышение СКФ по MDRD) произошло у 143 (53,9%) из 265 пациентов [27].

В исследовании Mochida *et al.* показано статистически незначимое повышение уровня Кр с $1,27 \pm 0,68$ мг/дл до $1,33 \pm 0,65$ мг/дл через 84 месяца после ЭКСПА ($p=0,255$). При этом у 8 пациентов (11,2%) с исходным уровнем Кр $>1,2$ мг/дл, произошло его значимое снижение с $2,45 \pm 1,07$ мг/дл до $1,76 \pm 0,64$ мг/дл через 1 год после ЭКСПА ($p=0,017$); уровень Кр оставался стабильным через 2 года ($1,74 \pm 0,53$ мг/дл, $p=0,025$). У пациентов с исходным

уровнем $Kp < 1,2$ мг/дл не произошло значимых изменений его уровня в течение периода наблюдения [29].

По данным исследования J-RAS через 1 год после ЭКСПА в подгруппе из 108 пациентов функция почек, оцененная по СКФ, не изменилась ($40,7 \pm 10$ мл/мин против $40,8 \pm 13$ мл/мин, $p=0,32$). У 6 пациентов (4%) отмечено прогрессирующее ухудшение функции почек, 1 пациенту потребовалась заместительная почечная терапия. Функция почек значительно улучшилась у 35 пациентов (33%) ($p < 0,0002$), не изменилась у 41 пациента (38%), значительно ухудшилась у 31 пациента (29%) ($p < 0,0001$) в этой подгруппе [30].

По данным Siqueira *et al.* в обзоре 7 клинических исследований с участием 705 пациентов среднего возраста $68,8$ ($37-87$) лет, которым было выполнено 901 вмешательство, в течение времени наблюдения ($24-39,6$ мес, в среднем – $29,9$ мес) отмечено незначимое снижение уровней Kp в отдалённом периоде в исследованиях Fiala *et al.* (с $1,47$ мг/дл до $1,31$ мг/дл, $p=0,076$) и Ruchin *et al.* (с $1,58$ мг/дл до $1,47$ мг/дл, $p=0,16$) [31, 32, 33]. В исследовании Liao *et al.* отмечено незначимое повышение уровня Kp с $1,66$ мг/дл до $1,77$ мг/дл, $p > 0,05$ [34]. В исследовании Rodriguez Lopez *et al.* в группе из 108 пациентов в отдалённом периоде после вмешательства функция почек осталась стабильной у 103 (95,4%), и ухудшилась у 5 (4,6%) пациентов [35].

По нашим данным после ЭКСПА имеет место достоверное улучшение функции почек: снижение уровня Kp и стадии ХБП, увеличение СКФ через 1 и 3 года после ЭКСПА по сравнению с уровнями до вмешательства ($p < 0,001$, $p < 0,01$). При этом уровни Kp , СКФ и стадии ХБП в промежутке от 1 до 3 лет после ЭКСПА статистически не различались между собой ($p > 0,05$). Таким образом, улучшение функции почек происходит в течение первого года после реваскуляризации ПА, и далее функция остаётся неизменной по крайней мере в течение 3 лет после вмешательства, что свидетельствует о высокой результативности ЭКСПА в отношении сохранения функции почек. Следует отметить, что в доступной литературе не обнаружено данных по оценке функции почек после ЭКСПА по стадиям ХБП.

В обзоре Siqueira *et al.* показано снижение уровней систолического и диастолического АД в отдалённом периоде наблюдения в исследованиях Ruchin *et al.*, Liao *et al.*, Zhao *et al.* [31, 33, 34, 36]:

- Систолическое АД снизилось со $161,7$ до $138,7$ мм рт.ст., $p < 0,0001$; диастолическое АД снизилось со $78,4$ до $76,7$ мм рт.ст., $p=0,62$ [33].
- Систолическое АД снизилось со 168 до 141 мм рт.ст., $p < 0,05$; диастолическое АД снизилось с 92 до 80 мм рт.ст., $p < 0,05$ [34].
- Систолическое АД снизилось от $155,9$ до 135 мм рт.ст., $p < 0,01$; диастолическое АД снизилось от $79,3$ до $68,3$ мм рт.ст., $p < 0,01$ [36].

В исследовании Milewski *et al.* в отдалённом периоде зафиксировано снижение систолического АД у 205 (77,4%) из 265 пациентов [27]. В исследовании Mochida *et al.* систолическое и диастолическое АД значимо снизились через 1 год и через 5 лет после ЭКСПА от начального уровня $147 \pm 22/79 \pm 12$ мм рт.ст. ($p < 0,001$) [29].

По данным исследования J-RAS через 1 год после ЭКСПА в подгруппе из 121 пациента с АГ систолическое АД существенно снизилось (на 25 мм рт.ст. – со 161 ± 21 до 137 ± 21 мм рт.ст., $p < 0,0001$). У 68 пациентов (56%) систолическое АД и диастолическое АД значимо снизились через 1 год после вмешательства ($p < 0,0001$, $p < 0,0193$). У 53 пациентов (44%) систолическое АД и диастолическое АД не изменились [30].

Нами установлено, что через 1 и 3 года после ЭКСПА среднее АД и группа контроля АД значимо снижаются ($p < 0,001$, $p=0,001$). На промежутке времени от 1 года до 3 лет после вмешательства среднее АД и группа контроля АД значимо не изменялись ($p=0,951$, $p=0,441$).

Таким образом, сохраняющиеся противоречия между результатами проведённых крупных РКИ и отдельных работ, демонстрирующих преимущества ЭКСПА, требуют дальнейшего изучения эффективности реваскуляризации почки при стенозе почечной артерии.

Выводы

1. Эндоваскулярная коррекция стеноза почечной артерии безопасна для жизни пациентов.
2. Эндоваскулярная коррекция стеноза почечной артерии обеспечивает восстановление и длительное сохранение проходимости почечных артерий.
3. Эндоваскулярная коррекция стеноза почечной артерии способствует сохранению и улучшению функции почек, а также коррекции артериальной гипертензии.

Информация о финансовой поддержке работы:
Работа Солодушкина С.И. поддержана программой 02.A03.21.0006 от 27.08.2013 г.

Никто из авторов не имеет конфликтов интересов

Authors have no conflicts of interest

Список литературы

1. Lao D., Parasher P.S., Cho K.C. *et al.* Atherosclerotic renal artery stenosis – diagnosis and treatment. Mayo Clin. Proc. 2011; 86(7):649-657. DOI: 10.4065/mcp.2011.0181
2. Dubel G.J., Murphy T.P. The role of percutaneous revascularization for renal artery stenosis. Vasc. Med. 2008; 13(2):

141-156. DOI: 10.1177/1358863x07085408

3. *Parikh S.A., Shishehbor M.H., Gray B.H. et al.* SCAI expert consensus statement for renal artery stenting appropriate use. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2014; 84(7): 1163-1171. DOI: 10.1002/ccd.25559

4. *Kaatee R., Beek F.J., Verschuyt E.J. et al.* Atherosclerotic renal artery stenosis: ostial or truncal? *Radiology.* 1996; 199(3): 637-640. DOI: 10.1148/radiology.199.3.8637979

5. *Simon N., Franklin S.S., Bleifer K.H. et al.* Clinical characteristics of renovascular hypertension. *JAMA.* 1972; 220(9): 1209-1218. DOI: 10.1001/jama.1972.03200090031005

6. *Ram C.V.* Renovascular hypertension. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 1997; 6(6): 575-579.

7. *Vokonas P.S., Kannel W.B., Cupples L.A.* Epidemiology and risk of hypertension in the elderly: The Framingham Study. *J. Hypertens. Suppl.* 1988; 6(1): S3-S9.

8. *Harding M.B., Smith L.R., Himmelstein S.I. et al.* Renal artery stenosis: prevalence and associated risk factors in patients undergoing routine cardiac catheterization. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1992; 2(11): 1608-1616.

9. *Buller C.E., Nogareda J.G., Ramanathan K. et al.* The profile of cardiac patients with renal artery stenosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43(9): 1606-1613. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.11.050

10. *Miralles M., Corominas A., Cotillas J. et al.* Screening for carotid and renal artery stenoses in patients with aortoiliac disease. *Ann. Vasc. Surg.* 1998; 12(1): 17-22. DOI: 10.1007/s100169900109

11. *Swarthol P., Parsson H., Thorvinger B. et al.* To what extent does peripheral vascular disease and hypertension predict renal artery stenosis? *Int. Angiol.* 1994; 13(2): 109-114.

12. *Caps M.T., Perissinotto C., Zierler R.E. et al.* Prospective study of atherosclerotic disease progression in the renal artery. *Circulation.* 1998; 98(25): 2866-2872. DOI: 10.1161/01.cir.98.25.2866

13. *Greco B.A., Breyer J.A.* The natural history of renal artery stenosis: who should be evaluated for suspected ischemic nephropathy? *Semin. Nephrol.* 1996; 16(1): 2-11.

14. *Wollenweber J., Sheps S.G., Davis G.D.* Clinical course of atherosclerotic renovascular disease. *Am. J. Cardiol.* 1968; 21(1): 60-71. DOI: 10.1016/0002-9149(68)90014-3

15. *Edwards M.S., Craven T.E., Burke G.L. et al.* Renovascular disease and the risk of adverse coronary events in the elderly: a prospective, population-based study. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165(2): 207-213. DOI: 10.1001/archinte.165.2.207

16. *Conlon P.J., Athirakul K., Kovalik E. et al.* Survival in renal vascular disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1998; 9(2): 252-256.

17. *Hirsch A.T., Haskal Z.J., Hertzner N.R. et al.* ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): executive summary a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47(6): 1239-1312. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.10.009

18. Клинические рекомендации по профилактике,

диагностике и лечению контраст-индуцированной нефропатии. Научное общество нефрологов России, 2015.

Klinicheskiye rekomendatsii po profilaktike, diagnostike i lecheniyu kontrast-indutsirovannoy nefropatii. Nauchnoye obshchestvo nefrologov Rossii, 2015.

19. *Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H. et al.* A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann. Intern. Med.* 2009; 150(9): 604-612.

20. *Chalmers J.* 1999 WHO-ISH guidelines for the management of hypertension. *Med. J. Aust.* 1999; 171(9): 458-9.

21. Клинические рекомендации по диагностике и лечению реноваскулярной гипертензии и ишемической болезни почек. Научное общество нефрологов России, 2015.

Klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu renovaskulyarnoy gipertenzii i ishemicheskoy bolezni pochek. Nauchnoye obshchestvo nefrologov Rossii, 2015.

22. *Карпов Ю.А.* Двойная антитромбоцитарная терапия: области клинического применения. Русский медицинский журнал. 2013; 27: 1343.

Karpov YU.A. Dvoynaya antitrombotsitarnaya terapiya: oblasti klinicheskogo primeneniya. Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2013; 27: 1343.

23. *Wheatley K., Ives N., Gray R. et al.* Revascularization versus Medical Therapy for Renal-Artery Stenosis. The ASTRAL Investigators. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1953-1962. DOI: 10.1056/NEJMoa0905368

24. *Cooper C.J., Murphy T.P., Cutlip D.E. et al.* Stenting and Medical Therapy for Atherosclerotic Renal-Artery Stenosis. CORAL Investigators. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370: 13-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1310753

25. *Jenks S., Yeoh S.E., Conway B.R.* Balloon angioplasty, with and without stenting, versus medical therapy for hypertensive patients with renal artery stenosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; (12): CD002944. DOI: 10.1002/14651858.CD002944.pub2

26. *Aboyans V., Ricco J.B., Bartelink M.E.L. et al.* 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO), The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur. Heart J.* 2018; 39(9): 763-816. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx095

27. *Milewski K., Fil W., Buszman P. et al.* Renal artery stenting associated with improvement in renal function and blood pressure control in long-term follow-up. *Kidney Blood Press Res.* 2016; 41: 278-287. DOI: 10.1159/000443423

28. Россия в цифрах. 2018: Крат. стат. сб. / Росстат – М., Р76 2018 – 522 с.

Rossiya v tsifrakh. 2018: Krat. stat. sb. / Rosstat – M., R76 2018 – 522 s.

29. *Mochida Y., Ohtake T., Miyashita Y. et al.* Long-term clinical outcome of patients with severe atherosclerotic renal artery stenosis after percutaneous transluminal renal angioplasty. *Renal Replacement Therapy.* 2018; 4:5. DOI: 10.1186/s41100-018-0147-x

30. *Fujihara M., Yokoi Y., Abe T. et al.* Clinical outcome of

renal artery stenting for hypertension and chronic kidney disease up to 12 months in the J-RAS Study – prospective, single-arm, multicenter clinical study. *Circ. J.* 2015; 79: 351 – 359. DOI: 10.1253/circj.CJ-14-0908

31. *Siqueira D., Guillaumon A.T.* Long term outcome of renal artery angioplasty with stenting for atherosclerotic stenosis: a systematic review. *J. vasc. bras.* 2017; 16(2): 150-161. DOI: 10.1590/1677-5449.010816

32. *Fiala L.A., Jackson M.R., Gillespie D.L. et al.* Primary stenting of atherosclerotic renal artery ostial stenosis. *Ann. Vasc. Surg.* 1998; 12(2): 128-33. DOI: 10.1007/s100169900128

33. *Ruchin P.E., Baron D.W., Wilson S.H. et al.* Long term follow-up of renal artery stenting in an Australian population. *Heart Lung Circ.* 2007; 16(2): 79-84. DOI: 10.1016/j.hlc.2006.12.008

34. *Liao C.J., Yang B.Z., Wang Z.G.* Percutaneous transluminal renal angioplasty with stent is effective for blood pressure control and renal function improvement in atherosclerotic renal artery stenosis patients. *Chin. Med. J.* 2012; 125(8): 1363-8.

35. *Rodriguez Lopez J.A., Werner A., Ray L.I. et al.* Renal artery stenosis treated with stent deployment: Indications, technique, and outcome for 108 patients. *J. Vasc. Surg.* 1999; 29(4): 617-24.

36. *Zhao J., Cheng Q., Zhang X. et al.* Efficacy of percutaneous transluminal renal angioplasty with stent in elderly male patients with atherosclerotic renal artery stenosis. *Clin. Interv. Aging.* 2012; 7: 417-22. DOI: 10.2147/CIA.S36925

Дата получения статьи: 04.07.2019

Дата принятия к печати: 13.08.2019

Submitted: 04.07.2019

Accepted: 13.08.2019

DOI:

Значение коморбидного статуса при коррекции ацидоза у пациентов на гемодиализе

К.А. Вишнеvский¹, О.В. Волкова¹, Р.П. Герасимчук^{2,3}, В.Н. Сучков⁴, А.Ю. Земченков^{2,3,5}

¹ СПб ГБУЗ "Городская больница № 15", отделение диализа, 198205, ул. Авангардная, д. 4, Санкт-Петербург, Россия

² СПб ГБУЗ "Городская Мариинская больница" – Городской нефрологический центр, 191104, Литейный пр., 56, Санкт-Петербург, Россия

³ Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова, кафедра внутренних болезней и нефрологии, 191015, ул. Кирочная, 41, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, отделение диализа, 195067, Пискаревский пр., 49, Санкт-Петербург, Россия

⁵ Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова, кафедра нефрологии и диализа, 197022, ул. Льва Толстого, 6-8, Санкт-Петербург, Россия

The role of comorbidity in the correction of acidosis in hemodialysis patients

K.A. Vishnevsky¹, O.V. Volkova¹, R.P. Gerasimchuk^{2,3}, V.N. Suchkov⁴, A.Yu. Zemchenkov^{2,3,5}

¹ Dialysis department, City hospital 15, 4, Avangardnaya str., 198205, St.-Petersburg, Russia

² City Mariinsky hospital – City nephrology center, 56, Liteiny pr., 191104, St.-Petersburg, Russia

³ Department of Internal Diseases and Nephrology, North-Western State medical university named after I.I. Mechnikov, 41, Kirochnaya str., 191015, St.-Petersburg, Russia

⁴ Dialysis department, Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin, 49, Piskarevsky pr., 195067, St.-Petersburg, Russia

⁵ Department of Nephrology and Dialysis, Pavlov First Saint Petersburg State medical university, 6/8, Lev Tolstoy str., 197022, St.-Petersburg, Russia

Ключевые слова: кислотно-основное равновесие, гемодиализ, коморбидность, выживаемость, гиперфосфатемия

Реферат

Цель: определение влияние индивидуальной коррекции метаболического ацидоза на прогноз терапии пациентов гемодиализа (ГД).

Материалы и методы: в исследование включались стабильные пациенты ГД с длительностью заместительной почечной терапии (ЗПТ) не менее 3 месяцев. Лабораторные исследования выполнялись до второго на неделе сеанса ГД, в начале, через 3 месяца и через год после начала исследования. Корректировка значений бикарбоната (Bi) диализного раствора выполнялась постепенно, не более чем на 1 ммоль/л в месяц. Целевым уровнем Bi крови через 3 месяца коррекции являлся 22-25 ммоль/л. Когортный анализ выживаемости и относительного риска смерти был выполнен через 3 года от начала исследования.

Результаты: в исследование были включены 146 пациентов ГД, средний возраст 60 ± 11 лет, продолжительность ЗПТ 63 ± 53 месяца. Значение Bi диализного раствора от исходного 31 ± 1 к месяцу 3 было увеличено до 33 ± 1 ммоль/л и до 34 ± 1 через год ($p < 0,001$); Bi крови увеличился от исходных значений к месяцу 3 и через год: $20,5 \pm 1,8 \rightarrow 21,5 \pm 1,9 \rightarrow 22,8 \pm 2,4$ ммоль/л, $p < 0,001$. Пациенты с неосложненным коморбидным фоном (Индекс коморбидности Чарлсон, ИКЧ < 6 баллов) характеризовались более высоким уровнем Bi крови после коррекции, чем больные с большим числом осложнений (ИКЧ ≥ 6 баллов): $22,6 \pm 1,8$ и $21,7 \pm 1,9$ ммоль/л, $p = 0,021$. На фоне коррекции ацидоза

Адрес для переписки: Вишнеvский Константин Александрович
e-mail: hd15gb@mail.ru

Corresponding author: Konstantin A. Vishnevsky
e-mail: hd15gb@mail.ru

наблюдалось достоверное снижение выраженности гиперфосфатемии: $1,98 \pm 0,46 \rightarrow 1,73 \pm 0,56 \rightarrow 1,72 \pm 0,5$ ммоль/л от исходных значений к месяцу 3 и по истечению года, соответственно ($p < 0,001$); увеличение альбумина сыворотки через год от начала исследования (с $37,7 \pm 2,1$ до $40,3 \pm 3,1$ г/л, $p < 0,001$). При анализе выживаемости в скорректированной на основные факторы риска регрессионной модели, когорты пациентов с низким уровнем В_i крови после коррекции (≤ 20 ммоль/л) имела относительный риск смерти (ОР) в 6,98 раз больше (95%ДИ ОР $2,22 \div 21,9$), чем когорты нормального уровня В_i ($\geq 22,0$ ммоль/л), $p = 0,001$.

Выводы: индивидуальный подбор уровня бикарбоната диализного раствора у пациентов ГД способствует снижению тяжести ацидоза, выраженности гиперфосфатемии и тенденцией к увеличению альбумина сыворотки. В долгосрочной перспективе коррекция ацидоза приводит к снижению летальности. Пациенты с осложненным коморбидным фоном в меньшей степени отвечают на коррекцию ацидоза, что требует дальнейшего изучения проблемы коррекции кислотно-основных нарушений в данной группе.

Abstract

Aim: to evaluate the efficacy and safety of individual correction of metabolic acidosis in hemodialysis (HD) patients.

Method: the study included HD patients with the duration of renal replacement therapy (RRT) of at least 3 months. Laboratory tests were performed before the second HD session of the week, at baseline, 3 months and 1 year after the study start. We adjusted the dialysate bicarbonate (Bi) gradually, no more than 1 mmol/l per month. The target blood Bi level after 3 months of correction was 22-25 mmol/l. A cohort survival and relative risk of death analysis performed 3 years after the start of the study.

Results: 146 HD patients with average age 60 ± 11 years and average RRT duration 63 ± 53 months were included to the study. The dialysate Bi increased from the baseline 31 ± 1 to 33 ± 1 at month 3 and to 34 ± 1 mmol/l at one year ($p < 0,001$) of HD; blood Bi level increased from the baseline to month 3 and after 1 year: $20,5 \pm 1,8 \rightarrow 21,5 \pm 1,9 \rightarrow 22,8 \pm 2,4$ mmol/l, $p < 0,001$. Patients with low comorbidity (Charlson comorbidity index, CCI < 6 points) were characterized by a higher level of blood Bi after correction in comparison with patients with a large number of complications (CCI ≥ 6 points): $22,6 \pm 1,8$ v. $21,7 \pm 1,9$ mmol/l, $p = 0,021$. Against the background of the acidosis correction there was a significant decrease in the hyperphosphatemia severity: $1,98 \pm 0,46 \rightarrow 1,73 \pm 0,56 \rightarrow 1,72 \pm 0,5$ mmol/l from baseline values to month 3 and after 1 year, respectively ($p < 0,001$), serum albumin increased one year after the beginning of the study (from $37,7 \pm 2,1$ to $40,3 \pm 3,1$ g/l, $p < 0,001$). Patients with low blood Bi levels after correction (≤ 20 mmol/l) had increased risk of all-cause mortality (HR 6.98; 95%CI $2,22 \div 21,9$) compared with those with normal level of Bi ($\geq 22,0$ mmol/l), $p = 0,001$.

Conclusion: individualization of the dialysate bicarbonate level in HD patients contributes to a reduction in the acidosis severity and decrease in the serum phosphate level as well as increase in serum albumin. In the long term, correction of acidosis leads to a mortality reduction. Patients with a complicated comorbidity are characterized by a worse response to the acidosis correction and this requires further search for effective methods of individual acid-base disorders correction of in this group.

Key words: acid-base balance, hemodialysis, comorbidity, survival, hyperphosphatemia

Введение

Описание явлений метаболического ацидоза, сопровождающего прогрессирование хронической болезни почек (ХБП), встречается в доступной литературе значительно раньше, чем описание многих других осложнений почечной недостаточности [1]. Уже на заре развития диализной терапии, появились сообщения о возможности коррекции данного состояния за счет диффузии бикарбоната из диализного раствора в кровь [2, 3]. Данная концепция коррекции нарушений кислотно-основного равновесия у пациентов, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ), значимо не изменилась со временем, несмотря на значимый прогресс в технических аспектах проведения процедуры. Однако, как ни удивительно, вопрос о необходимости кор-

рекции ацидоза у пациентов, получающих программный гемодиализ (ГД), до сих пор считается неоднозначно разрешенным, а в российской научной литературе эта проблема освещена крайне скудно [4, 5]. Тем не менее, необходимость более пристального внимания к данному аспекту диализной терапии трудно переоценить. Более того, очевидно, что коррекция ацидоза является одним из параметров эффективности ЗПТ [6].

Следует учитывать, что процесс поддержания кислотно-основного баланса у пациентов на ГД трудно назвать физиологичным. При стандартном режиме трижды в неделю, ГД неизбежно ведет к формированию цикла быстрой коррекции ацидоза, который практически неизбежно вызывает кратковременную алкалему различной степени выраженности, с последующим накоплением кислот

в течение 44-68 часов. Пациенты на перитонеальном диализе находятся в более выгодных условиях: у них пополнение буфера практически непрерывное [7]. Последствия неполной коррекции ацидоза касаются многих метаболических процессов, таких как белковый обмен, метаболизм мышц и костной ткани [8, 9]. В ряде ранних работ было показано, что коррекция ацидоза у больных с ХБП способствует снижению инсулин-резистентности и выраженности катаболических процессов [10, 11, 12]. Также, еще в конце прошлого века, было продемонстрировано увеличение чувствительности клеток паращитовидных желез к кальцино, нормализацию обмена костной ткани как в случае исходно высокого, так и низкого обмена [13, 14]. Было показано, что коррекция метаболического ацидоза приводит к снижению выраженности вторичного гиперпаратиреоза [15] и повышению уровня 1,25-дигидроксихолекальциферола [16]. Кроме того, относительно более высокие уровни бикарбоната сыворотки были связаны с лучшей выживаемостью у пациентов на диализе [17, 18].

Несмотря на риски, связанные с недостаточной коррекцией метаболического ацидоза и очевидные преимущества этой коррекции, по данным крупных исследований почти у половины пациентов ГД уровень коррекции метаболического ацидоза можно оценить как субоптимальный [18].

Нельзя недооценивать последствия чрезмерно быстрой коррекции ацидоза за ограниченное время диализной сессии, то есть непосредственное отрицательное влияние высокого уровня бикарбоната диализного раствора. Об этом свидетельствуют данные отчета DOPPS по 17031 пациенту из 11 стран (2013), согласно которому высокие уровни бикарбоната диализного раствора были связаны с повышенным риском смерти от всех причин [19]. Этому факту имеется ряд объяснений, ни одно из которых не было подтверждено в крупных исследованиях. Во-первых, чрезмерное и быстрое подщелачивание может вызывать гипокалиемию, снижение уровня ионизированного кальция, пролонгацию интервала QT, что потенцирует возникновение аритмий и увеличивает риск внезапной сердечной смерти во время или в течение ближайших часов после процедуры [20, 21, 22]. Однако, согласно отчету DOPPS, основное влияние приходилось на увеличение риска смерти, связанной с инфекциями, что несовместимо с данной гипотезой.

Во-вторых, диализ с высоким содержанием бикарбоната диализного раствора может иметь сосудорасширяющий эффект [23], что положительно в случае гипертензии, однако увеличивает риск интрадиализной гипотонии [24]. Хорошо показано, что эпизоды гипотонии во время гемодиализа способствуют ишемии сердца и мозга, предрасполагают к прогрессированию сердечной недостаточности, возникновению аритмий, снижению когнитивных функций, увеличивают риск внезапной смерти

[25, 26]. Однако в работе Assa S et al. (2012) систолическая дисфункция левого желудочка, вызванная гемодиализом, не была связана с изменением pH или бикарбоната в исследовании 105 пациентов, получавших диализ [27].

В-третьих, быстрая коррекция ацидоза во время процедуры может усугублять интрадиализную гипоксемию и, таким образом, провоцировать ишемические повреждения [28]. Однако эта теория не подтверждена данными работ, проводившихся среди пациентов с ХОБЛ, безусловно имевших склонность к гипоксемии [29, 30]. Наконец, регулярные сдвиги КОС в направлении алкалоза могут способствовать сосудистой кальцификации, однако этот тезис никогда не был подтвержден в исследованиях на людях [31, 32]. Тем не менее, ассоциация с повышением смертности в исследовании DOPPS была выше среди пациентов, длительно получавших ЗПТ, у которых и сосудистая кальцификация и последствия хронической ишемии могли проявляться как следствие длительного воздействия диализного раствора с высоким содержанием бикарбоната.

Базируясь на основе наблюдательных исследований и небольших интервенционных исследований, текущие рекомендации, в основном, предлагают поддерживать уровень бикарбоната сыворотки у пациентов с ХБП ≥ 22 ммоль/л (согласно European Best Practice Guidelines – 20-22 ммоль/л до диализа в середине недели) [33, 34, 35]. Следует признать, что в опубликованных работах содержатся только общие рекомендации для клиницистов, что оставляет место для существенных вариаций в клинической практике. Например, в некоторых отделениях диализа назначение бикарбоната диализа индивидуализировано, в то время как в других практикуется единообразное назначение всем или почти всем пациентам [17]. При этом однозначные данные, подтверждающие преимущество одного или другого подхода, на текущий момент не представлены. Кроме того, несмотря на показанное в ряде работ влияние недостаточной коррекции ацидоза на выживаемость больных на ГД [5, 17] исследователи ранее не задавались вопросом, может ли выраженность нарушений кислотно-основного равновесия быть обусловлена какими-либо характеристиками пациента, например – тяжестью коморбидного фона.

Целью данного исследования являлось оценка влияния индивидуализированной коррекции метаболического ацидоза на исходы лечения в зависимости от выраженности коморбидных состояний.

Материалы и методы

Все пациенты, принявшие участие в исследовании, получали постоянную терапию диализом на базе отделения хронического гемодиализа СПбГБУЗ "Городская больница № 15". Пациенты подписали информированное согласие до вклю-

чения в исследование. Критериями включения, помимо подписанного информированного согласия, также являлся возраст (больше 18 лет), длительность ЗПТ (не менее 3 месяцев до начала исследования), частота диализа минимум 3 раза в неделю. Расчет индекса коморбидности Чарлсон (ИКЧ) производился на основании анамнестических данных по стандартной методике [36].

Пациенты получали стандартную ЗПТ гемодиализом или гемодиализацией кратностью от 3 до 4 раз в неделю, продолжительностью от 4 до 5 часов каждый сеанс. Гемодиализ проводился на аппаратах B. Braun Dialog и Fresenius 4008, процедуры ГДФ-online выполнялись в режиме постдиализации с объемом замещения более 18 литров. Использовался следующий состав концентратов для приготовления диализного раствора (до разведения): бикарбонатный компонент – $\text{Na}^+=1000$ ммоль/л, $\text{HCO}_3^-=1000$ ммоль/л; кислотный компонент – $\text{Na}^+=3605$ ммоль/л, $\text{K}^+=105,0$ ммоль/л, $\text{Ca}^{2+}=52,5$ ммоль/л, $\text{Mg}^{2+}=17,5$ ммоль/л, $\text{Cl}^-=3850$ ммоль/л, $\text{CH}_3\text{COO}^-=105,0$ ммоль/л, Глюкоза=194,2 ммоль/л. Ионный состав гемодиализирующего раствора после разведения кислотного компонента в пропорции 1/35, бикарбонатного компонента в пропорции 1/28,6 – $\text{Na}^+=138$ ммоль/л, $\text{K}^+=3,0$ ммоль/л, $\text{Ca}^{2+}=1,5$ ммоль/л, $\text{Mg}^{2+}=0,5$ ммоль/л, $\text{Cl}^-=110$ ммоль/л, $\text{CH}_3\text{COO}^-=3,0$ ммоль/л, глюкоза=5,55 ммоль/л, $\text{HCO}_3^-=32,0$ ммоль/л. Кроме коррекции уровня бикарбоната диализного раствора, значимых изменений в режиме диализной, а также сопутствующей терапии, за время исследования не производилось.

Дизайн исследования представлен на Рисунке 1. Лабораторные исследования выполнялись до второго на неделе сеанса ГД, в начале, через 3 месяца и через 1 год после начала исследования. Анализ газового и ионного состава крови выполнялся на основании образцов крови, забранных из артериальной диализной иглы до начала сеанса ГД ("фистульная" кровь) с использованием анализатора газов крови Radiometer ABL800 BASIC (Radiometer Medical ApS, Дания). Биохимический анализ крови с целью опре-

деления уровней альбумина, кальция, неорганических фосфатов сыворотки, выполнялся с использованием анализатора Architect i1000SR (Abbott, США). Также выполнялась оценка эффективности процедуры с использованием стандартной методики определения spKt/V .

Корректировка значений бикарбоната диализного раствора производилась согласно уровню стандартных бикарбонатов крови и выполнялась постепенно, не более чем на 1 ммоль/л в месяц от исходной оценки. Целевыми значениями уровня стандартных бикарбонатов крови через 3 месяца коррекции являлся диапазон от 22 до 25 ммоль/л. Необходимая степень коррекции в случае низкого уровня определялась разницей между минимальным целевым значением (22 ммоль/л) и исходным уровнем бикарбонатов пациента. Соответственно, в случае превышения целевого диапазона, степень коррекции составляла разницу между уровнем бикарбонатов больного и значением верхней границы нормы (25 ммоль/л). Например, если уровень бикарбоната сыворотки составлял исходно 19 ммоль/л, то степень коррекции определялась следующим расчетом: $22-19=3$ ммоль/л. Таким образом, при коррекции уровня бикарбоната диализного раствора не более чем на 1 ммоль/л в месяц, время коррекции составит 3 месяца. Повторная оценка уровня стандартных бикарбонатов крови выполнялась через 3 месяца с начала исследования. В случае, если уровень бикарбонатов при повторной оценке не достигал или превышал целевые значения, выполнялась дополнительная коррекция бикарбоната диализного раствора с повторной оценкой через 3 месяца.

ЭКГ в 12 отведениях выполнялась по стандартной методике, до сеанса ГД, на котором производились лабораторные исследования, до начала коррекции и через 1 год. Для расчета скорректированного QT интервала (QTc) использовалась формула Fredericia:

$$QTc = QT / \sqrt{RR}$$

Для анализа выживаемости в зависимости от уровня бикарбонатов крови через 3 месяца от начала коррекции, было выполнено разделение общей группы пациентов на три

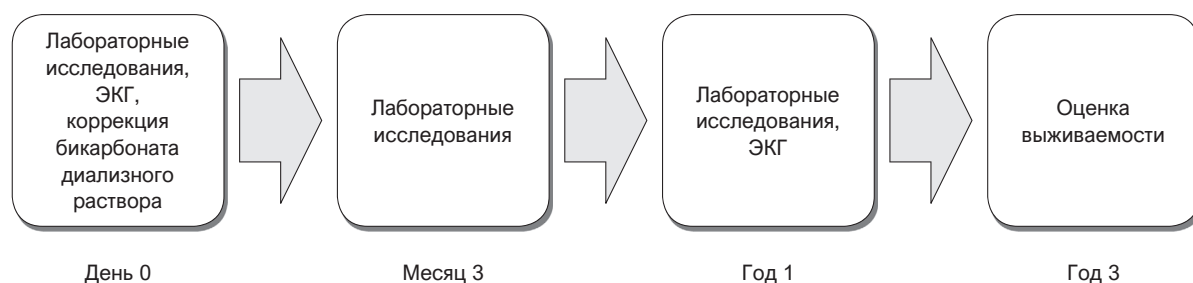


Рис. 1. Дизайн исследования

Fig. 1. Study Design

когорты: недостаточной коррекции (HCO_3^- крови $\leq 20,0$ ммоль/л, НК), частичной коррекции (HCO_3^- крови $>20,0 < 22,0$ ммоль/л, ЧК) и полной коррекции (HCO_3^- крови $\geq 22,0$ ммоль/л, ПК).

Для анализа и оценки полученных данных применялись стандартные методы описательной статистики: вычисление средних значений и стандартного отклонения ($\bar{X} \pm \sigma$). Проверку гипотезы о нормальности распределения проводили с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Для выявления и оценки связей между исследуемыми количественными показателями с распределением, не отличающимся существенно от нормального, рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона; при других распределениях проводили непараметрический корреляционный анализ по методу Spearman. Достоверными считали различия и корреляции при $p < 0,05$. Для выполнения когортного анализа выживаемости и относительного риска смерти использовались кривые Каплана-Мейера и многомерная регрессия Кокса. Для обработки данных был использован пакет прикладных статистических программ SPSS 21.0, SPSS Ink (СИИА).

Результаты

В исследование были включены 146 пациентов ГД, средний возраст 60 ± 11 лет, средняя продолжительность ЗПТ 63 ± 53 месяца. Исходные клинко-лабораторные параметры представлены в Таблице 1.

Средний уровень стандартных бикарбонатов крови на старте исследования был $20,5 \pm 1,8$ ммоль/л, распределение значимо не отличалось от нормального (Рисунок 2). Из 146 пациентов, 59 (40%) имели уровень HCO_3^- крови $\leq 20,0$ ммоль/л, 46 (32%) имели HCO_3^- крови $>20,0 < 22,0$ ммоль/л и 41 (28%) характеризовались уровнем HCO_3^- крови $\geq 22,0$ ммоль/л.

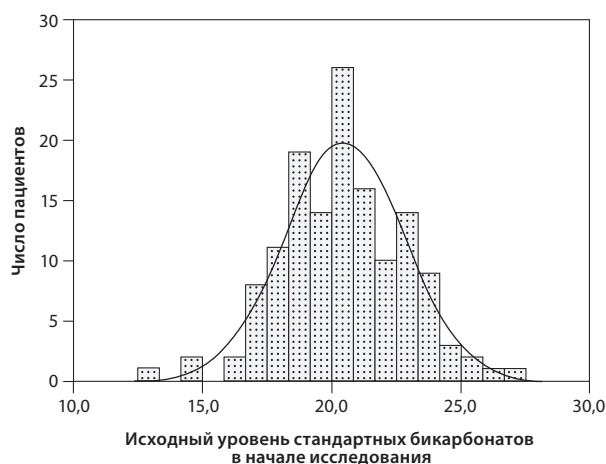


Рис. 2. Распределение уровней стандартных бикарбонатов в начале исследования

Fig. 2. Distribution of levels of standard bicarbonate at the beginning of the study

Таблица 1 | Table 1

Исходные клинко-лабораторные показатели пациентов (N=146)

Baseline clinical and laboratory parameters of patients (N=146)

№ п/п	Показатель	Значение
1	Возраст, лет	60 ± 11
2	Длительность ЗПТ, месяцы	63 ± 53
3	ИКЧ, баллы	6 ± 2
4	Пол (м/ж)	74/72
5	Бикарбонат диализного раствора, ммоль/л	31 ± 1
6	Основной диагноз (число больных):	
	Хр. гломерулонефрит	51
	Хр. пиелонефрит	22
	Поликистоз почек	19
	Гипертоническая болезнь	10
	Сахарный диабет 2 типа	9
	Сахарный диабет 1 тип	8
	Аномалия развития почек	7
	Подагрическая нефропатия	6
	Другое	14
7	Лабораторные показатели	
	Гемоглобин, г/л	115 ± 11
	Альбумин, г/л	38 ± 2
	Кальций сыворотки, ммоль/л	$2,10 \pm 0,16$
	Фосфор сыворотки, ммоль/л	$1,98 \pm 0,46$
	Калий сыворотки, ммоль/л	$4,77 \pm 0,58$
	spKt/V	$1,6 \pm 0,22$
	pH	$7,364 \pm 0,031$
	Стандартные бикарбонаты крови, ммоль/л	$20,5 \pm 1,8$
	BE, ммоль/л	$-4,5 \pm 1,9$
8	Показатели ЭКГ	
	ЧСС, уд./мин	77 ± 13
	Длительность интервала QT, сек	$0,379 \pm 0,042$
	Скорректированный QTc, сек	$0,408 \pm 0,038$

Примечание: ЗПТ – заместительная почечная терапия; ИКЧ – Индекс коморбидности Чарлсон; BE – Base Excess (избыток оснований)

Notes: RRT – renal replacement therapy; CCI – Charlson Comorbidity Index; BE – Base Excess

Обращает на себя внимание то обстоятельство, что у больных, имевших сахарный диабет (СД+) в качестве основного или сопутствующего диагнозов, имелась тенденция к большей выраженности ацидоза, чем у пациентов без сахарного диабета (СД-): разница была достоверной в отношении сдвига BE (СД+: $-5,6 \pm 2,5$ ммоль/л, СД-: $-4,4 \pm 2,5$ ммоль/л, $p=0,026$), приближалась к достоверной в отношении стандартных бикарбонатов крови (СД+: $19,7 \pm 2,2$ ммоль/л, СД-: $20,7 \pm 2,4$ ммоль/л, $p=0,06$) и уровня pH крови (СД+: $7,35 \pm 0,041$, СД-: $7,367 \pm 0,039$, $p=0,05$). Также следует отметить, что больные с осложненным коморбидным статусом (ИКЧ ≥ 9 баллов) по сравнению с пациентами с меньшим числом сопутствующих заболеваний, харак-

Таблица 2 | Table 2

Динамика клинико-лабораторных показателей
Dynamics of clinical laboratory parameters

Параметр, ед	День 0	Месяц 3	Год 1
Бикарбонат диализного раствора, ммоль/л	31±1 ^{#*}	33±1 ^{#^}	34±1 ^{*^}
pH	7,364±0,031 ^{#*}	7,382±0,038 ^{#&}	7,396±0,048 ^{*&}
Стандартные бикарбонаты крови, ммоль/л	20,5±1,8 ^{#*}	21,5±1,9 ^{#^}	22,8±2,4 ^{*^}
BE, ммоль/л	-4,5±1,9 ^{#*}	-3,1±2,2 ^{#&}	-2,1±2,3 ^{*&}
Гемоглобин, г/л	115±11	113±14 ^{&}	120±15 ^{&}
Альбумин, г/л	37,7±2,1 [*]	37,7±2,3 [^]	40,3±3,1 ^{*^}
Кальций сыворотки, ммоль/л	2,1±0,16	2,1±0,18	2,09±0,23
Фосфор сыворотки, ммоль/л	1,98±0,46 ^{#*}	1,73±0,56 [#]	1,72±0,5 [*]
Калий сыворотки, ммоль/л	4,77±0,58	4,77±0,66	4,9±0,74
spKt/V	1,6±0,22	1,62±0,29	1,59±0,28
ЧСС, уд в мин	77±13	-	78±11
QT, сек	0,379±0,042	-	0,371±0,06
QTc, сек	0,408±0,038	-	0,403±0,062

Примечания: # – $p < 0,001$ между День 0 и Месяц 3; * – $p < 0,001$ между День 0 и Год 1; & – $p < 0,05$ между Месяц 3 и Год 1; ^ – $p < 0,001$ между Месяц 3 и Год 1. BE – Base Excess (избыток оснований).

Notes: # – $p < 0,001$ between Day 0 and Month 3; * – $p < 0,001$ between Day 0 and Year 1; & – $p < 0,05$ between Month 3 and Year 1; ^ – $p < 0,001$ between Month 3 and Year 1. BE – Base Excess.

теризовались большей выраженностью ацидоза (рН крови 7,34 и 7,37, $p=0,031$; бикарбонат крови 19,4 и 20,7 ммоль/л, $p=0,017$), и меньшим уровнем альбумина сыворотки (36,4 и 38,1 г/л, $p=0,009$).

Бикарбонат диализного раствора на старте исследования находился на уровне 31 ± 1 ммоль/л и положительно коррелировал с уровнем рН крови ($r=0,17$, $p=0,04$), сдвигом BE крови ($r=0,19$, $p=0,02$), и уровнем стандартных бикарбонатов крови ($r=0,25$, $p=0,003$).

При анализе зависимости длительности QT интервала ЭКГ и показателей газового состава крови, были выявлены положительные корреляции скорректированного QTc и BE крови ($r=0,37$, $p=0,003$), уровня рН крови ($r=0,29$, $p=0,02$), уровня стандартных бикарбонатов крови ($r=0,37$, $p=0,003$).

Динамика клинико-лабораторных показателей на фоне коррекции представлена в Таблице 2. Как видно из таблицы, значения бикарбоната диализного раствора от исходного 31 ± 1 ммоль/л к месяцу 3 было увеличено до 33 ± 1 ммоль/л ($p < 0,001$), и до 34 ± 1 по истечению 1 года наблюдения ($p < 0,001$ от исходного). На этом фоне наблюдалось достоверная положительная динамика показателей газового состава крови: увеличение рН, сдвиг BE в направлении положительных значений, рост стандартных бикарбонатов крови ($p < 0,001$). Изменение (дельта) уровня бикарбоната диализного раствора находилось в строгой прямой корреляционной зависимости от динамики BE крови ($r=0,39$, $p < 0,001$), рН крови ($r=0,20$, $p=0,04$), уровня стандартных бикарбонатов крови ($r=0,33$, $p < 0,001$). Максимальный уровень бикарбоната диализного раствора в общей группе не превышал 36 ммоль/л.

В регрессионном анализе выявлена достоверная положительная связь между уровнями бикарбоната крови через 3 месяца от начала коррекции и ИКЧ. В линейной модели коэффициент корреляции составил $r=0,19$, ($p=0,038$), однако с большей достоверностью данную связь характеризовала логарифмическая модель: ($r=0,25$, ($p=0,006$, Рисунок 3), демонстрирующая относительно более существенную динамику увеличения уровня бикарбонатов у больных как с минимальным ИКЧ, так с выраженно

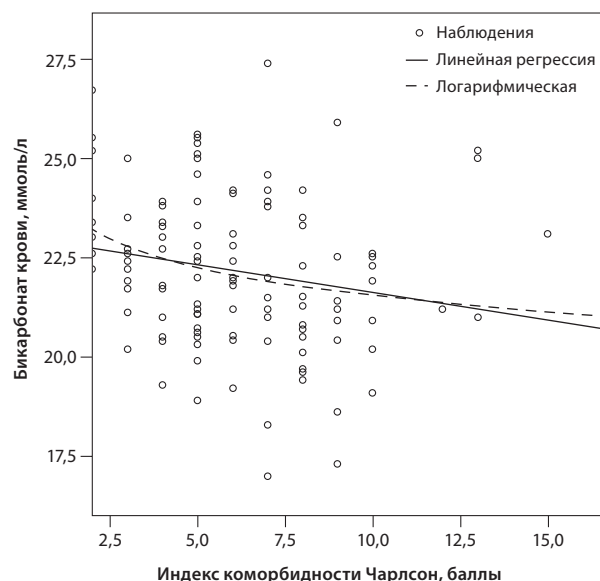


Рис. 3. Зависимость уровня бикарбонатов крови (месяц 3) от индекса коморбидности Чарлсон

Fig. 3. The association between blood bicarbonate (month 3) and Charlson comorbidity index

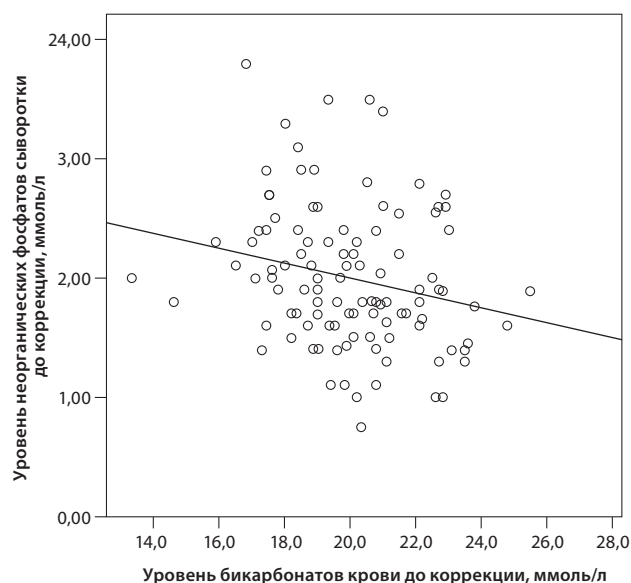


Рис. 4. Зависимость уровня бикарбоната крови от уровня неорганических фосфатов сыворотки в начале исследования

Fig. 4. Dependence of blood bicarbonate level on the serum inorganic phosphates level at the beginning of the study

осложненным коморбидным фоном по сравнению с пациентами, имевшими средние значения. При выборе порогового значения ИКЧ=6 баллов, пациенты с менее выраженным коморбидным фоном (ИКЧ<6 баллов) характеризовались более высоким уровнем бикарбонатов крови после коррекции, чем больные с осложненным анамнезом (ИКЧ≥6 баллов): $22,6 \pm 1,8$ и $21,7 \pm 1,9$ ммоль/л, $p=0,021$. Соответственно, группа пациентов, недостаточно выражено отреагировавших на коррекцию ацидоза (бикарбонат крови после 3 месяцев коррекции <20 ммоль/л), по сравнению с пациентами с уровнем бикарбоната >20 ммоль/л, характеризовались тенденцией к большей выраженности коморбидности (ИКЧ 6,6 и 5,6 баллов, $p=0,036$) и находились в более старшей возрастной группе (возраст 62 и 57 лет, $p=0,042$).

На фоне коррекции ацидоза наблюдалось достоверное снижение выраженности гиперфосфатемии, проявившиеся через 3 месяца с начала коррекции ($p<0,001$) и сохранившиеся через год исследования. При этом исходный уровень бикарбоната крови находился в отрицательной корреляционной зависимости от уровня неорганических фосфатов сыворотки ($r=-0,32$, $p<0,001$, Рисунок 4).

Динамика уровня неорганических фосфатов через 3 месяца от начала коррекции ацидоза находилась в отрицательной корреляционной зависимости от динамики уровня бикарбоната ($r=-0,37$, $p<0,001$, Рисунок 5), динамики уровня pH крови ($r=-0,32$, $p=0,001$), динамики сдвига ВЕ крови ($r=-0,35$, $p<0,001$). Также обращает на себя внимание выявленная отрицательная корреляционная зависимость динамики снижения гиперфосфатемии от исходного

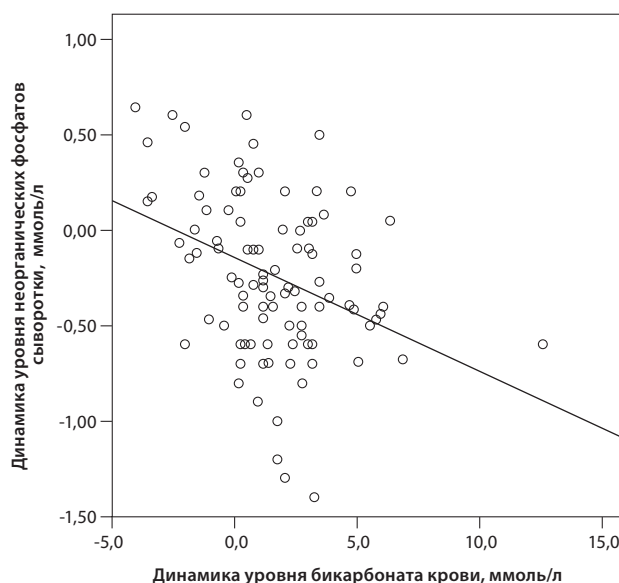


Рис. 5. Зависимость динамики уровня неорганических фосфатов от динамики уровня бикарбоната

Fig. 5. The association between the inorganic phosphates level dynamics and the level of bicarbonate dynamics

уровня неорганических фосфатов ($r=-0,44$, $p<0,001$, Рисунок 6).

Динамика увеличения уровня гемоглобина от месяца 3 до контроля через год ($с 113 \pm 14$ до 120 ± 15 г/л, $p<0,05$) достоверно не коррелировала с динамикой показателями выраженности ацидоза. Также выявленная достоверная положительная динамика уровня альбумина сыворотки через год от начала исследования ($с 37,7 \pm 2,1$ до $40,3 \pm 3,1$ г/л, $p<0,001$), не сопро-

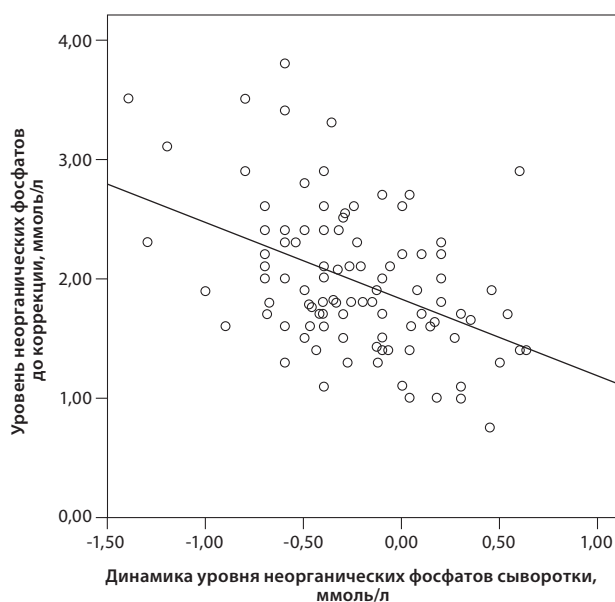


Рис. 6. Зависимость динамики снижения гиперфосфатемии от исходного уровня неорганических фосфатов

Fig. 6. The association between the reducing hyperphosphatemia dynamics from the baseline level of inorganic phosphates

вождалась корреляционными взаимосвязями с динамикой показателей газового состава крови.

Значимых достоверных изменений в уровнях калия и кальция сыворотки, а также в длительности QT интервала ЭКГ за время исследования не наблюдалось.

Общий период наблюдения со времени начала исследования составил 27 ± 15 месяцев. За время наблюдения умерли 39 пациентов, общая смертность составила 12/100 пациенто-лет. Трехлетняя выживаемость составила 73,3% (Рисунок 7).

В результате проводимой в течение трех месяцев индивидуальной коррекции уровня бикарбоната диализного раствора у 42 пациентов был достигнут уровень бикарбоната крови более 22,0 ммоль/л (когорта полной коррекции, ПК), у 33 пациентов уровень бикарбоната крови находился в пределах диапазона от 20,1 до 21,9 ммоль/л (когорта частичной коррекции, ЧК); 27 больных неудовлетворительно отреагировали на коррекцию бикарбоната диализного раствора (HCO_3^- крови $\leq 20,0$ ммоль/л, когорта недостаточной коррекции, НК). Период наблюдения со времени контрольных анализов (месяц 3) составил 33 ± 11 , 30 ± 12 и 26 ± 12 месяцев; трехлетняя выживаемость 91% и 85% и 43% (log rank, $p=0,002$) – соответственно для когорт ПК, ЧК и НК.

Значения бикарбоната диализного раствора после коррекции в группах достоверно не различались: $33,2 \pm 1,2$ и $33,4 \pm 1,2$ и $33,6 \pm 1,0$ ммоль/л, соответственно, для групп ПК, ЧК и НК ($p>0,05$). Также не различался и уровень прироста бикарбоната: группа НК $+2,7 \pm 0,8$, группа ЧК $+2,7 \pm 1,5$, группа ПК $+2,3 \pm 1,6$ ммоль/л, $p>0,05$.

При анализе выживаемости за период наблюдения в скорректированной на основные факторы риска (возраст, ИКЧ, наличие СД, исходные уровни

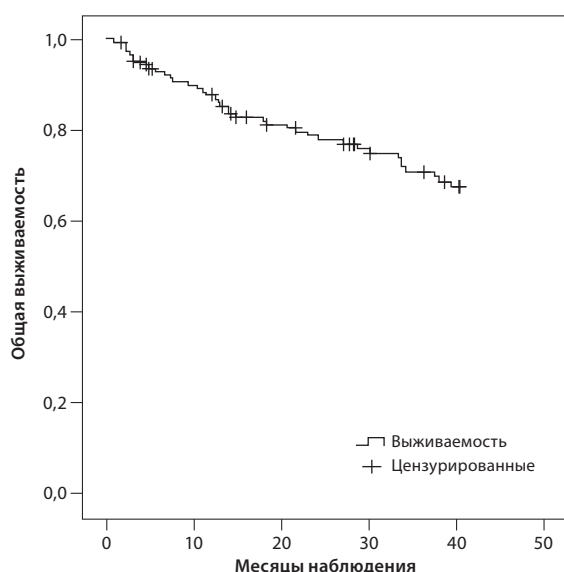


Рис. 7. Общая трехлетняя выживаемость

Fig. 7. Overall three-year survival

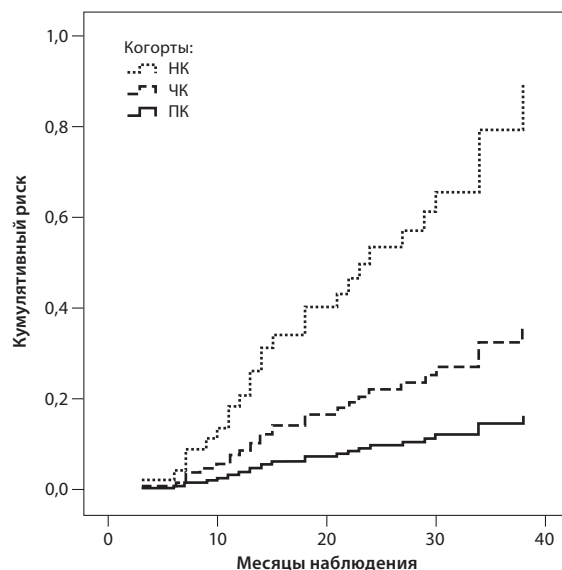


Рис. 8. Кумулятивный риск в различных по уровню бикарбоната крови через 3 месяца коррекции бикарбоната диализного раствора когортах пациентов

Примечания: пациенты распределены в когорты в зависимости от уровня бикарбонатов крови через 3 месяца коррекции бикарбоната диализного раствора: когорта недостаточной коррекции (НК) – HCO_3^- крови $\leq 20,0$ ммоль/л; когорта частичной коррекции (ЧК) – HCO_3^- крови от 20,1 до 21,9 ммоль/л; когорта полной коррекции (ПК) – HCO_3^- крови $\geq 22,0$ ммоль/л. Модель скорректирована на возраст, ИКЧ, наличие СД, исходные уровни альбумина и гемоглобина.

Fig. 8. Cumulative risk in various bicarbonate levels patient cohorts after 3 months of dialysate bicarbonate correction

Notes: patients were allocated to cohorts depending on blood bicarbonate level after 3 months of dialysate bicarbonate correction: insufficient correction cohort (IC) – blood $\text{HCO}_3^- \leq 20.0$ mmol/l; partial correction cohort (PC) – blood $\text{HCO}_3^- > 20.0 < 22.0$ mmol/l; full correction cohort (FC) – blood $\text{HCO}_3^- \geq 22.0$ mmol/l.

The model adjusted for age, CCI, the presence of diabetes, baseline albumin and hemoglobin levels.

альбумина и гемоглобина) регрессионной модели Кокса (Рисунок 8) когорта НК имела относительный риск смерти (ОР) в 6,98 раз больше (95% ДИ ОР $2,22 \div 21,9$), чем когорта ПК, $p=0,001$; ОР для когорты ЧК, не достиг статистической значимости (2,21, 95% ДИ ОР $0,73 \div 6,67$, $p=0,16$). Показатель ИКЧ также имел достоверное влияние на исход (ОР 1,24, 95% ДИ $1,04 \div 1,52$; $p=0,018$), при этом в когорте НК пациенты характеризовались большим значением ИКЧ, чем в когортах ЧК и ПК (7,2 и 6,5 и 5,6 баллов, соответственно; $p=0,02$). Превышение целевого уровня бикарбонатов (>25 ммоль/л) не оказывало существенного влияния на риски (ОР 0,94, 95% ДИ $0,33 \div 2,86$; $p=0,96$).

Обсуждение

Хронический метаболический ацидоз у пациентов, получающих программный гемодиализ (ГД), является одной из нерешенных проблем заместительной почечной терапии. Недостаточное вни-

мание врачей отделений диализа к этой проблеме приводит к тому, что многие пациенты длительно, иногда несколько месяцев или даже лет прибывают в состоянии выраженного метаболического ацидоза [37], что подтверждается данными нашего исследования, согласно которым до начала коррекции большинство пациентов (73%) имели уровень бикарбонатов крови меньше целевого ($<22,0$ ммоль/л).

В 2000 году National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) рекомендовали поддержание додиализного бикарбоната на уровне ≥ 22 ммоль/л [35]. Тем не менее, в ближайшей перспективе ситуация значимо не изменилась: согласно результатам анализа данных одного из крупных диализных провайдеров, с 2001 по 2006 годы около 40% из 110 951 пациентов ГД имели усредненный по времени уровень бикарбонатов сыворотки <22 ммоль/л [17]. Тот факт, что со временем ситуация меняется не значимо, по всей видимости связан в большей степени с опасениями чрезмерной коррекции кислотно-основного статуса, потенцированием выраженного алкалоза. Безусловно, оба состояния – и ацидоз, и алкалоз – существенно увеличивают риски неблагоприятных исходов, что было продемонстрировано в обсервационных исследованиях [18, 38]. Однако следует отметить, что связь низкого уровня бикарбонатов со смертностью увеличивается после коррекции на показатели питания, сопутствующей патологии и воспаления, тогда как связь с высокими уровнями бикарбоната заметно снижается [17, 18]. Следовательно, высокий уровень бикарбонатов сыворотки перед ГД может являться маркером плохого питания, продолжающегося воспаления и тяжелого коморбидного статуса. Проще говоря, если пациенты потребляют меньше белка, то и кислот образуется меньше. Таким образом, ассоциация высокого уровня бикарбонатов со смертностью едва ли строго причинно-следственная [39].

В нашем исследовании данная гипотеза нашла подтверждение, прежде всего, в виде различного ответа на коррекцию ацидоза в зависимости от выраженности коморбидных состояний, оцененной по показателю индекса коморбидности Чарлсон (ИКЧ). Пациенты с низким значением ИКЧ характеризовались наиболее выраженным ответом в виде роста уровня бикарбонатов крови, а с увеличением ИКЧ наблюдалось менее значимая динамика уровня бикарбоната крови. На этом фоне, больные с выраженно осложненным коморбидным фоном (ИКЧ >10 баллов) демонстрировали более высокие значения бикарбоната крови, что может быть признаком выраженных нарушений питания в данной группе. С другой стороны, исходная выраженность ацидоза была достоверно выше у больных с сахарным диабетом, что характеризует высокий уровень катаболических процессов, зачастую сопровождающих течение данного заболевания.

В рутинной практике ведение пациентов, получающих постоянную терапию ГД, коррекция нарушений кислотно-основного равновесия осуществляется посредством назначения определенного уровня бикарбоната диализного раствора, проводимого под контролем пре- и/или постдиализного определения уровня бикарбонатов крови с помощью газоанализатора. Однако ввиду нетривиальности кислотно-основного гомеостаза у диализных пациентов, а также вовлечения респираторного компонента у многих больных, значимая связь между концентрацией бикарбоната диализного раствора и бикарбонатом сыворотки перед диализом часто отсутствует при стандартизации значений бикарбоната диализного раствора, но отчетливо прослеживается при индивидуальной коррекции [40]. В нашем исследовании до начала коррекции наблюдалась положительная корреляционная зависимость между уровнем бикарбоната крови перед диализом и бикарбонатом диализного раствора. В результате индивидуализации уровня бикарбоната диализного раствора пациентов по результатам оценки газового состава крови, мы зафиксировали достоверную положительную корреляционную связь динамики бикарбоната диализного раствора и показателей кислотно-основного равновесия во время исследования. Таким образом, индивидуализация назначения бикарбоната диализного раствора позволяет добиться существенного улучшения в отношении коррекции ацидоза у пациентов ГД.

Клинически существенной является отмеченная в нашей работе динамика снижения уровня неорганических фосфатов сыворотки на фоне увеличения уровня бикарбонатов крови. Гиперфосфатемия остается одной из острейших проблем в плане ведения больных, получающих постоянную терапию ГД, несмотря на совершенствование диализных технологий и сопутствующей терапии [41]. Этиология минерально-костных нарушений при ХБП в целом в достаточной степени изучена и представляет собой многокомпонентную патофизиологическую цепь, в которой гиперфосфатемии отводится ключевая роль [42]. Однако в данной концепции часто не учитывается влияние такого мощного метаболического фактора, как нарушения кислотно-основного состояния, которые в той или иной степени имеют место у всех пациентов, получающих программный ГД. Наиболее часто эти нарушения носят характер метаболического ацидоза, однако в отдельных случаях чрезмерная коррекция кислотно-щелочного равновесия на ГД может приводить и к метаболическому алкалозу. Выраженный ацидоз так же, как и алкалоз, снижают возможность удаления фосфатов на гемодиализе, способствуя перемещению неорганического фосфата в клетки [43]. При ацидемии костная ткань выполняет роль буфера для ионов водорода, что ведет к резорбции костной ткани и увеличению поступления кальция и фосфора в кровь [44]. Более

того, применение некоторых фосфат-связывающих медикаментов, например, севеламера гидрохлорида усугубляет выраженность метаболического ацидоза [45].

В начале нашего исследования, на фоне выраженного ацидоза в общей группе наблюдалась также существенная гиперфосфатемия, причем исходный уровень бикарбоната крови находился в отрицательной корреляционной зависимости от уровня неорганических фосфатов сыворотки, что подтверждает влияние ацидемии на метаболизм фосфатов. В дальнейшем, на фоне коррекции ацидоза, нами была получена достоверная динамика снижения выраженности гиперфосфатемии, коррелирующая с изменениями показателей кислотно-основного состояния. Любопытно, что динамика снижения гиперфосфатемии находилась в отрицательной корреляционной зависимости от исходного уровня неорганических фосфатов, следовательно, пациенты с исходно более выраженной гиперфосфатемией в большей степени реагировали снижением уровня фосфатов крови на коррекцию ацидоза. Таким образом, коррекция метаболического ацидоза увеличением содержания бикарбоната в диализном растворе позволяет значительно снизить выраженность гиперфосфатемии у пациентов, получающих программный ГД.

Длительное пребывание в состоянии метаболического ацидоза ведет к неизбежным осложнениям со стороны белкового обмена, влиянию на метаболизм костной ткани и увеличению риска смерти пациентов, получающих программный ГД [5, 46]. Так, в работе Yamamoto T. et al. (2015) по результатам обследования 15132 пациентов, получающих постоянную терапию ГД, было выявлено повышение риска общей смертности и сердечно-сосудистой смертности при додиализном уровне $\text{pH} \geq 7,40$, при этом ни додиализный, ни постдиализный уровни бикарбоната крови не оказывали существенного влияния на увеличение риска смерти [46]. В исследовании Bommer J. et al. (2004), являющимся частью проекта DOPPS и включившим более 7000 пациентов, получающих программный ГД, в отношении уровня бикарбоната и увеличения риска смерти была получена U-образная кривая: умеренный преддиализный ацидоз (Bi от 20,1 до 22,0 мЭкв/л) ассоциировался с лучшим статусом питания и меньшим риском госпитализации и смерти, чем с нормальным (около 24 мЭкв/л), высоким (>27 мЭкв/л) или низким (<17 мЭкв/л) уровнями бикарбоната крови [38].

С учетом выраженной взаимосвязи изменений состояния белкового обмена на фоне нарушенного питания и нарушенного кислотно-основного состояния пациентов ГД, обращает на себя внимание полученная в нашем исследовании достоверная положительная динамика уровня альбумина сыворотки через год от начала коррекции ацидоза, что подтверждает положительное влияние коррекции ацидоза на белковый метаболизм у пациентов ГД.

При анализе трехлетней выживаемости в зависимости от уровня бикарбоната крови через три месяца коррекции, когорта недостаточной коррекции (HCO_3^- крови $\leq 20,0$ ммоль/л) имела относительный риск смерти (ОР) в 6,98 (95% ДИ ОР 2,22÷21,9) в сравнении с когортой полной коррекции (PK , HCO_3^- крови $\geq 22,0$ ммоль/л). В совокупности с исходно более выраженным ацидозом среди пациентов с осложненным коморбидным фоном, а также с сахарным диабетом в качестве основного или сопутствующего заболевания, менее выраженным ответом на коррекцию уровня бикарбонатов в группе коморбидных больных, и достоверным влиянием на прогноз величины ИКЧ (ОР 1,24, 95% ДИ 1,04÷1,52), полученные данные могут свидетельствовать о том, что коррекция ацидоза на ГД у больных с осложненной коморбидностью, по причине выраженности сопутствующих заболеваний, белково-энергетической недостаточности и воспаления, может являться трудноразрешимой задачей. Таким образом, выраженность коморбидных состояний имеет ключевое значение в отношении влияния на тяжесть нарушений кислотно-основного равновесия и определяет прогноз лечения в процессе коррекции этих нарушений.

В работе Tentori F. (2013) была выявлена ассоциация высокого уровня бикарбоната диализного раствора с увеличением смертности, причем вне зависимости от уровня бикарбоната крови [19]. В нашей работе значимых различий в уровнях бикарбоната и по степени прироста бикарбоната диализного раствора в когортах, различных по степени коррекции ацидоза, выявлено не было. Следует отметить, что в исследовании Tentori F. et al. (2013) средний уровень бикарбоната диализного раствора находился на уровне $35,5 \pm 2,7$ ммоль/л, в то время как в нашем исследовании средний уровень бикарбоната диализного раствора не доходил до столь высоких значений, составляя 31 ± 1 , 33 ± 1 и 34 ± 1 ммоль/л в начале исследования, через 3 месяца и 1 год коррекции, соответственно. Также в работе Tentori F. et al. (2013) тенденция к повышению смертности имела у больных, получающих лечение с бикарбонатом диализного раствора ≥ 38 ммоль/л, на основании чего исследователями был сделан вывод о возможном негативном влиянии алкалоза. В нашем исследовании максимальный уровень бикарбоната диализного раствора не превышал 36 ммоль/л, достоверного влияния высоких значений бикарбоната диализного раствора на выживаемость получено не было.

Отрицательное влияние чрезмерной коррекции ацидоза в виде увеличения риска внезапной сердечно-сосудистой смерти было выявлено в результате внутреннего расследования диализной сети Fresenius Medical Care в 2011 году [47]. Согласно данным отчета, риски увеличивались при превышении уровня бикарбоната крови до диализа более 26 ммоль/л и резко возрастали при бикарбонате

крови больше 28 ммоль/л, причем основная причина столь выраженного увеличения уровня бикарбоната крови, по мнению авторов отчета, состояла в бесконтрольном использовании сухого кислотного компонента Granuflo, содержащего дицетат натрия (заменивший неудобную в обращении уксусную кислоту), в результате чего в диализирующем растворе содержалось 8 ммоль/л ацетата (из 4 ммоль/л дицетата). Это приводило к значимому росту бикарбонатов крови после метаболизма ацетата в печени. Учитывая эти данные, в нашем исследовании не применялись подобные рецептуры диализных концентратов, при этом выполнялся постоянный контроль уровня бикарбонатов крови до диализа, что позволило выполнить постепенную, индивидуальную и умеренную коррекцию ацидоза без увеличения рисков, ассоциированных с алкалозом.

В нашей работе исходные показатели кислотно-основного состояния имели достоверную связь с продолжительностью интервала QTc, как маркерного показателя увеличения сердечно-сосудистых рисков [20, 21, 22]. Учитывая потенциальные негативные последствия быстрой коррекции ацидоза, в ходе нашей работы данная коррекция выполнялась не более чем на 1 ммоль/л в месяц, что позволило избежать нежелательных явлений в виде снижения уровней калия и кальция, а также пролонгации QTc. Таким образом, постепенная индивидуальная коррекция ацидоза не приводит к выраженным электролитным изменениям и, следовательно, изменениям внутрисердечной проводимости, увеличивающим риск сердечно-сосудистых катастроф.

Среди ограничений нашего исследования необходимо отметить тот факт, что мы не выполняли контроль газового состава крови после процедуры ГД ввиду технических ограничений, несмотря на показанную ранее клиническую значимость использования усредненного по времени процедуры бикарбоната сыворотки (бикарбонат после диализа – бикарбонат до диализа) для коррекции ацидоза [48]. Другим ограничением является отсутствие контрольной группы и, таким образом, снижение убедительности результатов. Однако, по нашему мнению, с учетом очевидности необходимости коррекции ацидоза у большинства пациентов в начале исследования введение контрольной группы могло являться неэтичным. Также наше исследование было ограничено в отношении определения влияния респираторных кислотно-основных нарушений, играющим немаловажную роль в дисбалансе гомеостаза многих пациентов на ГД [49]. Наконец, еще одним ограничением нашего исследования, связанным с техническими сложностями, являлось недостаточное количество контрольных точек определения газового состава крови: с учетом сезонных колебаний, зависимости от диеты оптимальным в период коррекции может считаться ежемесячный контроль уровня бикарбоната крови.

Сильной стороной нашего исследования, прежде всего, является доказанная эффективность и безопасность индивидуальной постепенной коррекции уровня бикарбоната диализного раствора для снижения выраженности нарушений кислотно-основного равновесия у пациентов ГД. В то же время, существенные перспективы в терапии нутриционных расстройств и минерально-костных нарушений открывает выявленное нами значительное влияние коррекции ацидоза на увеличение уровня альбумина сыворотки и снижение выраженности гиперфосфатемии у пациентов, получающих лечение программным ГД.

Заключение

Индивидуальный подбор уровня бикарбоната диализного раствора у пациентов, получающих программный ГД, способствует снижению выраженности ацидоза, что сопровождается достоверным снижением уровня гиперфосфатемии и тенденцией к увеличению альбумина сыворотки. В долгосрочной перспективе коррекция ацидоза приводит к снижению летальности. В то же время, больные с тяжелым коморбидным статусом в меньшей степени отвечают на коррекцию, и возможности значимо повлиять на прогноз в данной группе посредством коррекции ацидоза существенно ограничены. Необходимы дальнейшие крупные исследования, целью которых может быть подбор особых схем коррекции кислотно-основного состояния, способных положительно повлиять на прогноз для коморбидных пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов

Authors declare no conflict of interests

Список литературы

1. Lyon D.M., Dunlop D.M., Stewart C.P. The alkaline treatment of chronic nephritis. *Lancet*. 1931. 218: 1009-1013.
2. Weller J.M., Swan R.C., Merrill J.P. Changes in acid-base balance of uremic patients during hemodialysis. *J Clin Invest*. 1953. 32: 729-735.
3. Kolff W.J. Artificial kidney; treatment of acute and chronic uremia. *Cleve Clin Q*. 1950. 17: 216-228.
4. Бегачев А.В., Коленкин С.М., Стецюк Е.А. и соавт. Коррекция уровня бикарбоната в диализате. *Нефрология и диализ*. 2013. 15(4): 341-342.
Begachev A.V., Kolenkin S.M., Stetsyuk Ye.A. i soavt. Korrektsiya urovnya bikarbonata v dializate. Nefrologiya i dializ. 2013. 15(4): 341-342.
5. Сучков В.Н., Герасимчук Р.П., Вишневский К.А., Земченков А.Ю. Влияние коррекции кислотно-основного состояния на исходы лечения диализом. *Нефрология и диализ*. 2015. 17(3): 318-319.

- Suchkov V.N., Gerasimchuk R.P., Vishnevskiy K.A., Zemchenkov A.Yu. Vliyaniye korrektsii kislotno-osnovnogo sostoyaniya na iskhody lecheniya dializom. *Nefrologiya i dializ.* 2015. 17(3): 318-319.
6. Locatelli F., La Milia V., Violo L. *et al.* Optimizing haemodialysate composition. *Clin Kidney J.* 2015. 8(5): 580-9. doi: 10.1093/ckj/sfv057.
7. Gennari F.J. Acid-base balance in dialysis patients. *Semin Dial.* 2000. 13: 235-239.
8. Ballmer P.E., McNurlan M.A., Hulter H.N. *et al.* Chronic metabolic acidosis decreases albumin synthesis and induces negative nitrogen balance in humans. *J Clin Invest.* 1995. 95: 39-45.
9. Mehrotra R., Kopple J.D., Wolfson M. Metabolic acidosis in maintenance dialysis patients: Clinical considerations. *Kidney Int Suppl.* 2003. 88: 13-25.
10. Graham K.A., Reaich D., Channon S.M. *et al.* Correction of acidosis in hemodialysis decreases whole-body protein degradation. *J Am Soc Nephrol.* 1997. 8: 632-637.
11. Mak R.H. Effect of metabolic acidosis on insulin action and secretion in uremia. *Kidney Int.* 1998. 54: 603-607.
12. Reaich D., Graham K.A., Channon S.M. *et al.* Insulin-mediated changes in PD and glucose uptake after correction of acidosis in humans with CRF. *Am J Physiol.* 1995. 268: 121-126.
13. Graham K.A., Hoenich N.A., Tarbit M. *et al.* Correction of acidosis in hemodialysis patients increases the sensitivity of the parathyroid glands to calcium. *J Am Soc Nephrol.* 1997. 8: 627-631.
14. Lefebvre A., de Vernejoul M.C., Gueris J. *et al.* Optimal correction of acidosis changes progression of dialysis osteodystrophy. *Kidney Int.* 1989. 36: 1112-1118.
15. Movilli E., Zani R., Carli O. *et al.* Direct effect of the correction of acidosis on plasma parathyroid hormone concentrations, calcium and phosphate in hemodialysis patients: a prospective study. *Nephron.* 2001. 87(3): 257-62.
16. Lu K.C., Lin S.H., Yu F.C. *et al.* Influence of metabolic acidosis on serum 1,25(OH)₂D₃ levels in chronic renal failure. *Miner Electrolyte Metab.* 1995. 21(6): 398-402.
17. Vashistha T., Kalantar-Zadeh K., Molnar M.Z. *et al.* Dialysis modality and correction of uremic metabolic acidosis: Relationship with all-cause and cause-specific mortality. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013. 8: 254-264.
18. Wu D.Y., Shinaberger C.S., Regidor D.L. *et al.* Association between serum bicarbonate and death in hemodialysis patients: Is it better to be acidotic or alkalotic? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006. 1: 70-78.
19. Tentori F., Karaboyas A., Robinson B.M. *et al.* Association of dialysate bicarbonate concentration with mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2013. 62: 738-746.
20. Di Iorio B., Torraca S., Piscopo C. *et al.* Dialysate bath and QTc interval in patients on chronic maintenance hemodialysis: Pilot study of single dialysis effects. *J Nephrol.* 2012. 25: 653-660.
21. Heguilen R.M., Sciurano C., Bellusci A.D. *et al.* The faster potassium-lowering effect of high dialysate bicarbonate concentrations in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2005. 20: 591-597.
22. Gabutti L., Ross V., Duchini F. *et al.* Does bicarbonate transfer have relevant hemodynamic consequences in standard hemodialysis? *Blood Purif.* 2005. 23: 365-372.
23. Gabutti L., Bianchi G., Soldini D. *et al.* Haemodynamic consequences of changing bicarbonate and calcium concentrations in haemodialysis fluids. *Nephrol Dial Transplant.* 2009. 24: 973-981.
24. Gabutti L., Ferrari N., Giudici G. *et al.* Unexpected haemodynamic instability associated with standard bicarbonate haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2003. 18: 2369-2376.
25. Eldehni M.T., Odudu A., McIntyre C.W. Randomized clinical trial of dialysate cooling and effects on brain white matter. *J Am Soc Nephrol.* 2015. 26: 957-965.
26. Odudu A., Eldehni M.T., McCann G.P., McIntyre C.W. Randomized controlled trial of individualized dialysate cooling for cardiac protection in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015. 10: 1408-1417.
27. Assa S., Hummel Y.M., Voors A.A. *et al.* Hemodialysis-induced regional left ventricular systolic dysfunction: Prevalence, patient and dialysis treatment-related factors, and prognostic significance. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012. 7: 1615-1623.
28. Meyring-Wösten A., Zhang H., Ye X. *et al.* Intradialytic hypoxemia and clinical outcomes in patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016. 11: 616-625.
29. Alfakir M., Moammar M.Q., Ali M.I. *et al.* Pulmonary gas exchange during hemodialysis: A comparison of subjects with and without COPD on bicarbonate hemodialysis. *Ann Clin Lab Sci.* 2011. 41: 315-320.
30. Manca-Di-Villabermosa S., Tedesco M., Lonzi M. *et al.* Acid-base balance and oxygen tension during dialysis in uremic patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Artif Organs.* 2008. 32: 973-977.
31. Lomashvili K., Garg P., O'Neill W.C. Chemical and hormonal determinants of vascular calcification in vitro. *Kidney Int.* 2006. 69: 1464-1470.
32. Mendoza F.J., Lopez I., Montes de Oca A. *et al.* Metabolic acidosis inhibits soft tissue calcification in uremic rats. *Kidney Int.* 2008. 73: 407-414.
33. Fouque D., Vennegoor M., ter Wee P. *et al.* EBPG guideline on nutrition. *Nephrol Dial Transplant.* 2007. 22[Suppl 2]: ii45-ii87.
34. Voss D., Hodson E., Crompton C. Nutrition and growth in kidney disease: CARI guidelines. *Aust Fam Physician.* 2007. 36: 253-254.
35. National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 2000. 35[Suppl 2]: 1-140.
36. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987. 40(5): 373-383.
37. Lowrie E.G., Lew N.L. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis.* 1990. 15: 458-482.
38. Bommer J., Locatelli F., Satayathum S. *et al.* Association of predialysis serum bicarbonate levels with risk of mortality and hospitalization in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2004. 44: 661-671.
39. Matthew K. Abramowitz. Bicarbonate Balance and Pre-

scription in ESRD. J Am Soc Nephrol. 2017. 28(3): 726-734.

40. *Misra M.* Pro: Higher serum bicarbonate in dialysis patients is protective. Nephrol Dial Transplant. 2016. 31(8): 1220-4. doi: 10.1093/ndt/gfw259.

41. *Sherman R.A.* Hyperphosphatemia in Dialysis Patients: Beyond Nonadherence to Diet and Binders. Am J Kidney Dis. 2016; 67(2): 182-6. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.07.035.

42. *Добронравов В.А.* Фосфат, почки, кости и сердечно-сосудистая система. Нефрология. 2016. 20(4): 10-24.

Dobronravov V.A. Fosfat, pochki, kosti i serdechno-sosudistaya sistema. Nefrologiya. 2016. 20(4): 10-24.

43. *Fischbach M., Hamel G., Simeoni U., Geisert J.* Phosphate dialytic removal: Enhancement of phosphate cellular clearance by biofiltration (with acetate-free buffer dialysate dialysate). Nephron. 1992. 62: 155-160.

44. *Oka M., Ohtake T., Mochida Y. et al.* Correlation of coronary artery calcification with pre-hemodialysis bicarbonate levels in patients on hemodialysis. Ther Apher Dial. 2012. 16(3): 267-71. doi: 10.1111/j.1744-9987.2011.01054.x.

45. *De Santo N.G., Frangiosa A., Anastasio P. et al.* Sevelamer worsens metabolic acidosis in hemodialysis patients. J Nephrol. 2006. 19[Suppl 9]: 108-14.

46. *Yamamoto T., Shoji S., Yamakawa T. et al.* Predialysis and Postdialysis pH and Bicarbonate and Risk of All-Cause and Cardiovascular Mortality in Long-term Hemodialysis Patients. Am J Kidney Dis. 2015. 66(3): 469-78. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.04.014.

47. Fresenius Medical Care North America Internal Memo. 4 November 2011

48. *Graham K.A., Hoenich N.A., Goodship T.H.* Pre and interdialytic acid-base balance in hemodialysis patients. Int J Artif Organs. 2001. 24: 192-196.

49. *Marano M., Marano S., Gennari F.J.* Beyond bicarbonate: complete acid-base assessment in patients receiving intermittent hemodialysis. Nephrol Dial Transplant. 2017. 32(3): 528-533. doi: 10.1093/ndt/gfw022.

Дата получения статьи: 27.05.2019

Дата принятия к печати: 10.08.2019

Submitted: 27.05.2019

Accepted: 10.08.2019

DOI:

Гиперпаратиреоз и минеральная плотность кости у больных с хронической болезнью почек: влияние паратиреоидэктомии

О.Н. Ветчинникова^{1,2}, Е.Ю. Полякова³

¹ Хирургическое отделение трансплантации почки ГБУЗ Московской области "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского", 129110, Москва, ул. Щепкина 61/2, Российская Федерация

² Кафедра трансплантологии нефрологии и искусственных органов Факультета усовершенствования врачей ГБУЗ Московской области "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского", 129110, Москва, ул. Щепкина 61/2, Российская Федерация

³ Рентгенологическое отделение ГБУЗ Московской области "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского", 129110 Москва, ул. Щепкина 61/2, Российская Федерация

Hyperparathyroidism and bone mineral density in patients with chronic kidney disease: influence of parathyroidectomy

O.N. Vetchinnikova^{1,2}, E.Yu. Polyakova³

¹ Surgical Department of Kidney Transplantation, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute, 61/2, Schepkina str., 129110, Moscow, Russian Federation

² Chair of Transplantology Nephrology and Artificial Organs Faculty of Postgraduate Medical education, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute, 129110, Moscow Schepkina str. 61/2, Russian Federation

³ Department of Radiology, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute, 129110 Moscow Schepkina st. 61/2, Russian Federation

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, диализ, гиперпаратиреоз, паратиреоидэктомия, минеральная плотность кости, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия

Резюме

Цель: оценить изменения минеральной плотности кости (МПК) у больных с хронической болезнью почек 5 ст. (ХБП) и тяжелым гиперпаратиреозом (ГПТ) в предоперационном периоде и после паратиреоидэктомии (ПТЭ).

Методы: одноцентровое ретроспективное исследование, включившее 44 больных с ХБП на диализной терапии и тяжелым ГПТ. Всем больным выполнена субтотальная и тотальная ПТЭ. МПК определяли методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) в дистальном отделе предплечья (1/3 Radius и Radius Total), проксимальном отделе бедра (Femoral Neck и Total Hip) и поясничном отделе позвоночника (L₁–L₄). Учитывали абсолютное значение МПК (г/см²) и Z- и T-критерии (SD). Стабильность МПК определяли в пределах колебания $\pm 2\%$. Выполнено 137 исследований ДРА с периодичностью в среднем в один год: 78 в предоперационном периоде и 59 – после ПТЭ. Продолжительность наблюдения колебалась от одного до четырех лет.

Результаты: в течение года перед ПТЭ снижение МПК регистрировалось у всех больных в 1/3 Radius и Radius Total, у 79% – в Femoral Neck, у 74% – в Total Hip и у 63% – в L₁–L₄. Потеря МПК составила в среднем соответственно $7,6 \pm 2,3\%$, $11,1 \pm 4,6\%$, $10,5 \pm 8,9\%$, $9,9 \pm 8,7\%$ и $6,0 \pm 6,8\%$. Наибольшая распространенность остеопенического синдрома по Z- и T-критерию регистрировалась в дистальном отделе предплечья. Через год после ПТЭ у большинства пациентов регистрировалось

Адрес для переписки: Ольга Николаевна Ветчинникова
e-mail: olg-vetchinnikova@yandex.ru

Corresponding author: Olga N. Vetchinnikova
e-mail: olg-vetchinnikova@yandex.ru

увеличение МПК во всех отделах скелета: медиана составила 8-9% в дистальном отделе предплечья и в проксимальном отделе бедра и 5% в L₁–L₄ ($p=0,03$ и $p=0,05$); через два года – 4-3% и 3%, соответственно. Между процентом прибавки через год после ПТЭ и исходным перед ПТЭ уровнем МПК установлена обратная зависимость для Femoral Neck ($p=0,009$) и Total Hip ($p=0,049$) и тенденция к ней для 1/3 Radius ($p=0,077$).

Заключение: у больных ХБП с тяжелым ГПТ регистрируется высокая распространенность остеопенического синдрома с преимущественной локализацией в костях с выраженным кортикальным слоем. Динамическое нарастание дефицита МПК может служить дополнительным аргументом в пользу необходимости выполнения ПТЭ. ПТЭ приводит к значительному приросту МПК и снижает частоту остеопенического синдрома.

Abstract

Aim: we analyzed changes of bone mineral density (BMD) in patients with chronic kidney disease (CKD) and severe hyperparathyroidism (HPT) in the preoperative period and after parathyroidectomy (PTX).

Methods: a single-center retrospective observational study included 44 dialysis patients with HPT. All patients underwent subtotal and total PTX. BMD in the distal forearm (1/3 Radius and Radius Total), proximal femur (Femoral Neck and Total Hip) and lumbar spine (L₁–L₄) was determined by dual energy X-ray absorptiometry (DRA). The absolute value of the BMD (g/cm²) and the Z- and T-scores (SD) were taken into account. The stability of the BMD was determined to be within $\pm 2\%$. In total 137 DRA sessions were performed (in average once a year): 78 of them were performed in preoperative period and 59 of them after the PTX. The duration of the follow up was 1-4 years.

Results: during a year before PTX the average loss of BMD was $7.6 \pm 2.3\%$, $11.1 \pm 4.6\%$, $10.5 \pm 8.9\%$, $9.9 \pm 8.7\%$ and $6.0 \pm 6.8\%$, respectively in 1/3 Radius, Radius Total, Femoral Neck, Total Hip and L₁–L₄. The highest prevalence of osteopenic syndrome estimated by the Z- and T-scores was recorded in the distal forearm. BMD was markedly improved in all parts of skeleton averaging 8-9% in the distal forearm and proximal femur and 5% in L₁–L₄ ($p=0.03$ and $p=0.05$), after two years – 4-3% и 3% respectively. An inverse relationship was established between the percentage of BMD increase after PTX and its baseline before the PTX, for Femoral Neck ($p=0.009$) and Total Hip ($p=0.049$) and a tendency for it for 1/3 Radius ($p=0.077$).

Conclusions: there is a high prevalence of osteopenic syndrome with predominant localization in cortical bones in patients with CKD. The dynamic increase in BMD deficiency can serve as an additional argument in favor of the need to implement the PTX. PTX leads to a significant increase in BMD and reduces the incidence of osteopenic syndrome.

Key words: chronic kidney disease, dialysis, hyperparathyroidism, parathyroidectomy, bone mineral density, dual energy X-ray absorptiometry

Вступление

Гиперпаратиреоз (ГПТ) развивается с ранних стадий хронической болезни почек (ХБП) вследствие формирующейся цепи сложных вызванных снижением функции почек изменений со стороны гормонального гомеостаза, кальций-фосфорного обмена и костного метаболизма. ГПТ при ХБП впервые был описан в 1934 г. [1-3]. Его распространенность достаточно велика как на додиализном, так и на диализном этапе лечения. ГПТ – это мультисистемное заболевание с преимущественным поражением скелета [1, 4, 5]. Влияние ГПТ на кость представляет собой сложный процесс. Ранее считалось, что у больных со сниженной функцией почек для поддержания нормального костного обмена содержание паратиреоидного гормона (ПТГ) в крови должно быть повышено в два-три раза, однако в настоящее время предсказательное значение сыровоточного ПТГ для оборота кости не подтверждается. Установлено, что длительное непрерывное воздействие ПТГ уменьшает костную массу, в то время как прерывистое

короткое воздействие обладает костно-анаболическим эффектом [5, 6]. ГПТ у пациентов с ХБП, как правило, сопровождается высокообменной костной болезнью с нарушением минерализации кости и дефицитом её минеральной массы.

Определение минеральной плотности кости (МПК) давно стало доступным и хорошо известным методом не только для диагностики остеопороза, но и с целью оценить степень его тяжести и эффективность проводимой терапии, в том числе и у больных с ХБП и ГПТ [7]. В настоящее время на ранней стадии ГПТ используют лекарственную терапию (фосфат-связывающие препараты, неселективные и селективные аналоги витамина D, кальцимитетики), на поздней при невозможности добиться адекватного медикаментозного контроля – хирургическое лечение – паратиреоидэктомию (ПТЭ) [5, 8, 9]. Первая субтотальная ПТЭ при вторичном ГПТ описана в 1960 г., тотальная с аутотрансплантацией фрагмента околощитовидной железы ОЩЖ в – в 1968 г. [10, 11]. Накоплен определенный опыт ближайших и отдаленных результатов ПТЭ у больных

с ХБП, касающийся, прежде всего, лабораторной симптоматики, реже — клинических исходов и выживаемости [12-15]. Еще в меньшей степени у этих больных уделяется внимание состоянию костного метаболизма и МПК. Подобные исследования единичны с включением небольшой когорты больных и оценкой МПК в избирательных отделах скелета, чаще — осевом скелете. Влияние хирургического вмешательства на минеральный статус кости у больных с ХБП и ГПТ остается неопределенным [5, 16].

Представляем собственный опыт динамического наблюдения за МПК в периферическом и осевом скелете у больных с ХБП и тяжелым рефрактерным к медикаментозной терапии ГПТ, перенесших ПТЭ.

Целью настоящего исследования явилось изучение изменения МПК методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) у диализной категории пациентов с тяжелым ГПТ, подвергшихся хирургическому лечению, в пред- и послеоперационном периоде.

Пациенты и методы исследования

В одноцентровое ретроспективное исследование включены 44 пациента, 15 мужчин и 29 женщин в возрасте от 23 до 62, в среднем 41 ± 8 лет. Пациенты страдали ХБП 5 ст. в исходе врожденной/наследственной нефропатии, хронического гломеруло-нефрита, сахарного диабета и др.; всем проводилась заместительная почечная терапия гемодиализом (19 больных), перитонеальным диализом (18 больных), последовательно обоими методами (7 больных), неуспешная трансплантация почки выполнена у трех пациентов; длительность заместительной почечной терапии составила 0,5-14,5 лет, медиана 4,9 (2,7; 8,0). Критериями включения пациента в исследование явились тяжелый ГПТ, диагностируемый по результатам клиничко-лабораторно-инструментального обследования [8, 9], динамическое (ежегодное) выполнение ДРА периферического и осевого скелета, проведение ПТЭ; критериями не включения/исключения из исследования были: персистирующий или рецидивирующий ГПТ после ПТЭ, выполнение трансплантации почки, выбывание из-под наблюдения. Все пациенты, включенные в исследование, имели тяжелый ГПТ, подтвержденный результатами клиничко-лабораторно-инструментального обследования [8, 9]. Длительность ГПТ колебалась от одного года до 10 лет, в среднем $4,5 \pm 1,5$ г. Основные биохимические маркеры минерально-костного обмена перед ПТЭ были следующими: ПТГ 2248 ± 537 пг/мл, ионизированный кальций $1,18 \pm 0,07$ ммоль/л, общий кальций (скорректированный на сывороточный альбумин) $2,41 \pm 0,16$ ммоль/л, фосфор $2,27 \pm 0,35$ ммоль/л и щелочная фосфатаза (превышение верхней границы физиологической нормы) $4,1 \pm 2,3$ N. В течение года до ПТЭ регистрировалось увеличение

уровня в крови ПТГ в 1,3-2,0 раза (с 1487 ± 493 до 2248 ± 537 пг/мл), активности общей щелочной фосфатазы в среднем 1,5 раза и относительно стабильно повышенный сывороточный уровень фосфора и стабильно целевой уровень кальция. Все пациенты перенесли субтотальную (20 пациентов) или тотальную без аутотрансплантации фрагмента ОЩЖ (24 пациента) ПТЭ. В послеоперационном периоде проводилась коррекция гипокальциемии карбонатом/ацетатом кальция, аналогами витамина D и/или комбинированными добавками с кальцием и витамином D.

Всем пациентам выполнялась ДРА в периферическом и осевом скелете накануне ПТЭ и через год после проведенного хирургического лечения; среди них выделены пациенты с более длительным периодом пред- и послеоперационного наблюдения: 23 пациента, наблюдавшиеся в течение одного года до ПТЭ; 11 пациентов, наблюдавшиеся в течение двух лет до ПТЭ и 15 пациентов, наблюдавшиеся в течение двух лет после ПТЭ. Оценка МПК осуществлялась методом ДРА на аппарате "Hologic Discovery A" (США) по стандартной методике в трех отделах скелета: дистальном отделе костей предплечья (для анализа использованы два участка: $1/3$ Radius и Radius Total), проксимальном отделе бедренной кости (Femoral Neck и Total Hip) и поясничном отделе позвоночника (для анализа использован весь участок L1-L4). При анализе результатов ДРА учитывали абсолютное значение МПК (BMD, г/см²) и интегральные показатели: Z-критерий (SD), характеризующий МПК по отношению к нормальной МПК с учетом возраста и пола у женщин до менопаузы (21 женщина) и мужчин моложе 50 лет (11 мужчин) и T-критерий (SD), характеризующий МПК по отношению к известной максимальной МПК с учетом пола у женщин в постменопаузе (8 женщин) и мужчин старше 50 лет (4 мужчины). При Z-критерии $< -2,0$ SD и T-критерии $< -1,0$ SD диагностировали остеопенический синдром. Стабильность МПК рассматривали при её колебании в пределах $\pm 2\%$. Выполнено 137 сеансов ДРА с периодичностью в среднем один год: 78 — в предоперационном периоде и 59 — после ПТЭ, от двух до пяти у одного пациента.

Лабораторное обследование больных включало определение сывороточных концентраций ПТГ хемилюминесцентным иммуноанализом на системе "ARCHITECT" (США), ионизированного и общего кальция, фосфора и активности общей щелочной фосфатазы (ЩФ) по стандартным методикам на анализаторе и при использовании наборов фирмы Bayer (США).

Статистический анализ материала выполнен с использованием пакета прикладных статистических программ SPSS Statistics 17,0 ("SPSS Inc", США). Форма распределения оцениваемых признаков выполнена с использованием теста Колмогорова-

Смирнова. Описание количественных признаков при нормальном распределении представлено в виде среднеарифметического значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$), при асимметричном – в виде медианы, 25% и 75% квартилей [Me (Q25–Q75)]. Качественные признаки представлены в виде долей (%) и абсолютных чисел (n). Для сравнения количественных данных использованы парный критерий Стьюдента (для парных сравнений зависимых переменных) и критерий χ -квадрат для качественных признаков. Оценка силы связи между количественными признаками проведена с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

Результаты исследования

Анализ Z- и T-критерия перед хирургическим вмешательством выявил различную распространенность дефицита МПК в исследуемых отделах скелета (Табл. 1). По данным Z-критерия большинство пациентов в дистальном отделе предплечья имели МПК ниже ожидаемых по возрасту значений, в то время как в проксимальном отделе бедренной кости и поясничном отделе позвоночника МПК чаще находилась в пределах ожидаемых по возрасту значений. Анализ T-критерия выявил остеопенический синдром в дистальном отделе предплечья у всех больных, у 2/3 – выраженный (остеопороз). Высокая частота остеопенического синдрома имела место и в остальных отделах скелета.

Динамическое выполнение ДРА в предоперационном периоде на протяжении двух лет выявило

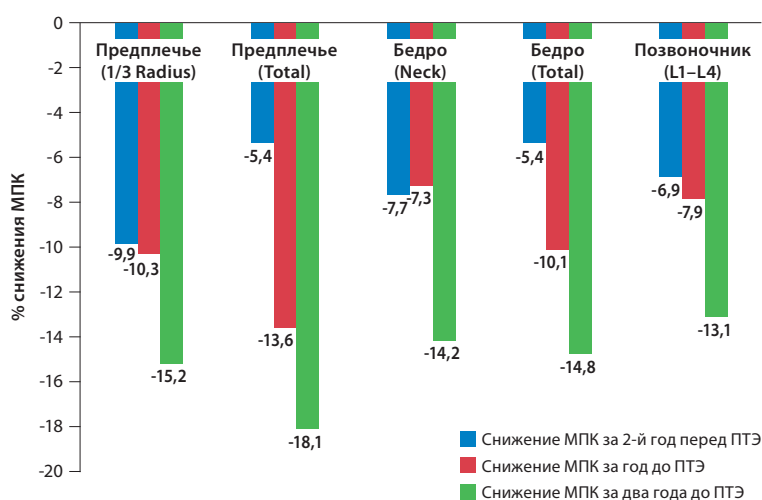


Рис. 1. Динамика потери МПК (%) у больных с ХБП и ГПТ в предоперационном периоде

Fig. 1. Dynamics of loss of BMD (%) in patients with CKD and HPT in the preoperative period

следующее (Табл. 2). В течение года, предшествующего хирургическому вмешательству, снижение МПК регистрировалось во всех исследуемых отделах скелета: у всех больных в дистальном отделе предплечья (соответственно 1/3 Radius и Radius Total), у 79% и 74% больных в проксимальном отделе бедра (соответственно Femoral Neck и Total Hip) и у 63% в поясничном отделе позвоночника. Потеря МПК составила в дистальном отделе предплечья 4–18% ($7,6 \pm 2,3\%$) и 4–19% ($11,1 \pm 4,6\%$) соответственно для 1/3 Radius и Radius Total. В проксимальном отделе бедра (Femoral Neck и Total Hip) МПК уменьшилась на 3–30% ($10,5 \pm 8,9\%$) и 4–34% ($9,9 \pm 8,7\%$). Минимальная потеря МПК регистрировалась в поясничном отделе позвоночника – в среднем она составила всего $6,0 \pm 6,8\%$ и статистически достоверно различа-

Таблица 1 | Table 1

Распространенность остеопенического синдрома у пациентов с ХБП и вторичным ГПТ перед хирургическим лечением

Prevalence of osteopenic syndrome in patients with CKD and secondary HPT before PTX

Отдел скелета	Z-критерий (n=32)		T-критерий (n=12)		
	> -2,0 SD	≤ -2,0 SD	≥ -1,0 SD	-1,1 – -2,4 SD	≤ -2,5 SD
Дистальный отдел пред-плечья (1/3 Radius), n (%)	10 (31,2)	22 (68,8)	0	4 (33,3)	8 (66,7)
Дистальный отдел пред-плечья (Radius Total), n (%)	12 (37,5)	20 (62,5)	0	3 (25,0)	9 (75,0)
Проксимальный отдел бедра (Femur Neck), n (%)	22 (68,8)	10 (31,2) $p_1=0,006$ $p_2=0,02$	2 (16,7)	8 (66,6)	2 (16,7)
Проксимальный отдел бедра (Total Hip), n (%)	24 (75,0)	8 (25,0) $p_1=0,001$ $p_2=0,006$	3 (25,0)	7 (58,3)	2 (16,7)
Поясничный отдел позвоночника (L1–L4), n (%)	24 (75,0)	8 (25,0) $p_1=0,001$ $p_2=0,006$	3 (25,0)	4 (33,3)	5 (41,7)

Примечание: p_1 – статистически достоверное различие по отношению к дистальному отделу предплечья (1/3 Radius); p_2 – статистически достоверное различие по отношению к дистальному отделу предплечья (Total Radius), критерий χ -квадрат

Таблица 2 | Table 2

Динамика МПК в различных отделах скелета в предоперационном периоде при одно-двухлетнем наблюдении (M±SD)
The dynamics of the BMD in different parts of the skeleton in the preoperative period with one and two years before PTX (M±SD)

Отдел скелета	МПК (n=23)		P	МПК (n=11)			P ₁	P ₂	P ₃
	За 1 год до ПТЭ	Перед ПТЭ		За 2 года до ПТЭ	За 1 год до ПТЭ	Перед ПТЭ			
Дистальный отдел предплечья (1/3 Radius), г/см ²	0,582±0,078	0,538±0,071	<0,001	0,694±0,088	0,623±0,081	0,557±0,079	0,004	0,003	0,001
Z-score, SD (n=17*/8**)	-2,8±1,1	-3,9±1,6	<0,001	-1,4±1,0	-3,2±1,1	-3,7±1,1	0,003	0,001	0,006
T-score, SD (n=6*/3**)	-2,2±0,5	-3,4±0,5	<0,001	-0,6; 0,3; -0,8	-1,6; -1,9; -1,1	-2,8; -3,5; -2,9	-	-	-
Дистальный отдел предплечья (Radius Total), г/см ²	0,481±0,069	0,427±0,058	<0,001	0,554±0,068	0,525±0,076	0,451±0,064	<0,001	0,006	0,001
Z-score, SD (n=17*/6**)	-2,7±1,1	-3,5±1,1	<0,001	-1,8±0,9	-2,5±1,0	-3,5±1,0	<0,001	0,008	0,001
T-score, SD (n=8*/3**)	-2,2±0,8	-3,5±0,4	<0,001	-0,6; -0,8; -0,5	-1,1; -2,5; -1,2	-3,0; -3,8; -2,9	-	-	-
Проксимальный отдел бедра (Femoral Neck), г/см ²	0,728±0,104	0,651±0,106	<0,001	0,830±0,127	0,762±0,112	0,705±0,109	0,03	0,02	0,01
Z-score, SD (n=17*/6**)	-1,2±0,9	-1,6±0,8	0,004	-0,5±0,5	-0,8±0,6	-1,3±0,6	0,056	0,036	0,003
T-score, SD (n=8*/3**)	-0,9±0,6	-1,7±0,7	<0,001	-0,9; -1,7; -1,0	-1,0; -1,9; -1,1	-2,2; -2,1; -2,1	-	-	-
Проксимальный отдел бедра (Total Hip), г/см ²	0,804±0,106	0,723±0,113	<0,001	0,863±0,099	0,815±0,091	0,735±0,091	0,018	<0,001	<0,001
Z-score, SD (n=17*/6**)	-1,3±0,8	-1,7±0,9	0,002	-0,9±0,8	-1,1±0,7	-1,6±0,7	0,058	0,003	0,011
T-score, SD (n=8*/3**)	-1,0±0,7	-1,6±0,7	<0,001	-1,0; -1,4; -1,1	-1,2; -1,8; -1,3	-2,2; -2,1; -2,3	-	-	-
Поясничный отдел позвоночника (L ₁ -L ₄), г/см ²	0,935±0,135	0,879±0,146	0,008	0,967±0,148	0,896±0,116	0,835±0,110	0,03	0,008	0,009
Z-score, SD (n=17*/6**)	-1,2±1,4	-1,6±1,1	<0,001	-1,0±1,3	-1,4±1,1	-1,7±0,8	0,045	0,183	0,072
T-score, SD (n=8*/3**)	-1,5±1,2	-1,7±1,6	0,175	-1,1; -1,6; -1,2	-1,2; -2,7; -1,3	-1,5; -3,6; -1,7	-	-	-

Примечание: p₁ – различие между МПК за 2 года до ПТЭ и за 1 год до ПТЭ; p₂ – различие между МПК за 1 год до ПТЭ и перед ПТЭ; p₃ – различие между МПК за 2 года до ПТЭ и перед ПТЭ (парный критерий Стьюдента); * – число пациентов, обследованных за 1 год до ПТЭ; ** – число пациентов, обследованных за 2 года до ПТЭ

лась с дистальным отделом предплечья (1/3 Radius и Radius Total $p=0,008$) и шейкой бедренной кости ($p=0,04$).

Двухлетнее наблюдение небольшой группы пациентов продемонстрировало нарастающую потерю МПК во всех отделах скелета на протяжении двух лет до ПТЭ (Табл. 2, Рис. 1). Прослеживалась прямая зависимость величины МПК во всех отделах скелета с длительностью предоперационного периода, более выраженная в дистальном отделе пред-

плечья и проксимальном отделе бедренной кости: коэффициент ранговой корреляции Спирмена составила для 1/3 Radius $r=0,638$, $p<0,001$, для Total Radius $r=0,556$, $p=0,003$, для Femoral Neck $r=0,506$, $p=0,008$, для Total Hip $r=0,534$, $p=0,005$, для L₁-L₄ $r=0,424$, $p=0,028$.

Через год после ПТЭ у большинства пациентов регистрировалось увеличение МПК во всех отделах скелета: у 80-86% в дистальном отделе предплечья, 82-84% в проксимальном отделе бедра и у 75% в по-

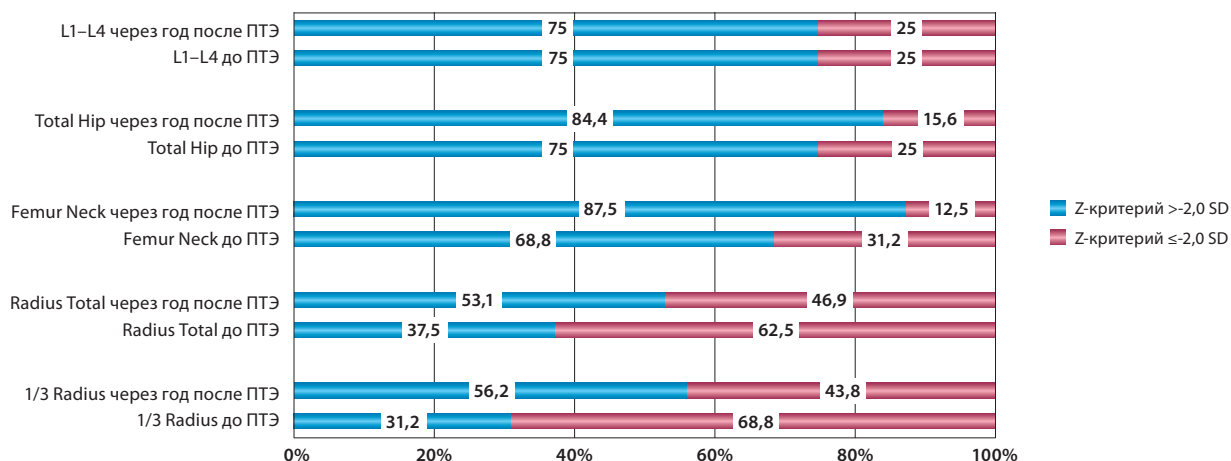


Рис. 2. Распространенность остеопенического синдрома (%) по Z-критерию у больных с ХБП и ГПТ до и через один год после ПТЭ

Fig. 2. Prevalence of osteopenic syndrome (%) by Z-score in patients with CKD and HPT before and one year after PTX

ясничном отделе позвоночника (Табл. 3). Оно составило соответственно 3-36%, медиана 8% (3; 14) и 3-50%, медиана 9% (4;14) для 1/3 Radius и Radius Total, 3-49%, медиана 8% (3; 21) и 3-40%, медиана 9% (3;13) для Femoral Neck и Total Hip и 3-38%, медиана 5% (2;11) для L₁–L₄. Установлена максимальная прибавка МПК в дистальном отделе предплечья (1/3 Radius и Radius Total) и шейке бедренной кости против поясничного отдела позвоночника соответственно $p=0,03$, $p=0,03$ и $p=0,05$. Определялась тенденция к обратной зависимости между процентом прибавки и исходным перед ПТЭ уровнем МПК: коэффициент ранговой корреляции Спирмена составил соответственно для 1/3 Radius $r=-0,276$, $p=0,077$; Total Radius $r=-0,097$, $p=0,539$; Femoral Neck $r=-0,398$, $p=0,009$; Total Hip $r=-0,310$, $p=0,049$; L₁–L₄ $r=-0,264$, $p=0,088$. Не установлено зависимости между процентом прибавки МПК и исходными перед ПТЭ уровнем ПТГ и активностью общей ЩФ, а также сывороточными концентрациями кальция и фосфора.

Анализ Z-критерия выявил увеличение числа пациентов, у которых МПК в дистальном отделе предплечья и шейке бедренной кости соответствовала ожидаемой по возрасту значениям, но различия не достигли статистической разницы (Рис. 2). Аналогичным образом наблюдалась тенденция к положительной динамике со стороны T-критерия во всех отделах скелета без статистической достоверности из-за малого числа наблюдений (Рис. 3).

При динамическом двухлетнем наблюдении после ПТЭ прибавка МПК на втором году оказалась менее выраженной по сравнению с первым годом

Таблица 3 | Table 3

Динамика МПК в различных отделах скелета перед и через один год после ПТЭ (M±SD)
The dynamics of the BMD in different parts of the skeleton before and after one year of PTX (M±SD)

Отдел скелета	Перед ПТЭ (n=44)	Через 1 год после ПТЭ (n=44)	p
Дистальный отдел предплечья (1/3 Radius)			
BMD, г/см ²	0,562±0,099	0,609±0,101	p<0,001
Z-score, SD (n=32)	-2,8±1,6	-2,0±1,7	p<0,001
T-score, SD (n=12)	-3,1±1,5	-2,3±1,3	p<0,001
Дистальный отдел предплечья (Radius Total)			
BMD, г/см ²	0,451±0,045	0,501±0,103	p<0,001
Z-score, SD	-2,6±1,6	-1,9±1,6	p<0,001
T-score, SD	-3,4±1,5	-2,6±1,4	p<0,001
Проксимальный отдел бедра (Femur Neck)			
BMD, г/см ²	0,689±0,144	0,780±0,151	p<0,001
Z-score, SD	-1,3±1,0	-0,4±1,2	p<0,001
T-score, SD	-1,9±1,2	-1,1±1,1	p=0,002
Проксимальный отдел бедра (Total Hip)			
BMD, г/см ²	0,787±0,148	0,862±0,151	p<0,001
Z-score, SD	-1,2±1,1	-0,5±1,2	p<0,001
T-score, SD	-1,7±1,1	-1,0±1,1	p=0,001
Поясничный отдел позвоночника (L₁–L₄)			
BMD, г/см ²	0,901±0,167	0,966±0,173	p<0,001
Z-score, SD	-1,1±1,5	-0,6±1,7	p=0,01
T-score, SD	-2,0±1,6	-1,4±1,5	p=0,001

Примечание: p – различие между МПК перед ПТЭ и через 1 год после ПТЭ

(Табл. 4). Если на первом году она регистрировалась у 73% больных в обоих отделах дистального предплечья, у 73-80% больных в обеих зонах проксимального отдела бедра, и у 67 больных в поясничном отделе позвоночника, то на втором году – соответственно у 53 и 73%, 67 и 53% и 53% больных. В абсолютном значении медиана процента прибавки МПК в этих отделах на первом году составила 9% (3; 18), 7% (2; 22), 16% (3; 27), 10% (3; 12) и 5% (2; 14),

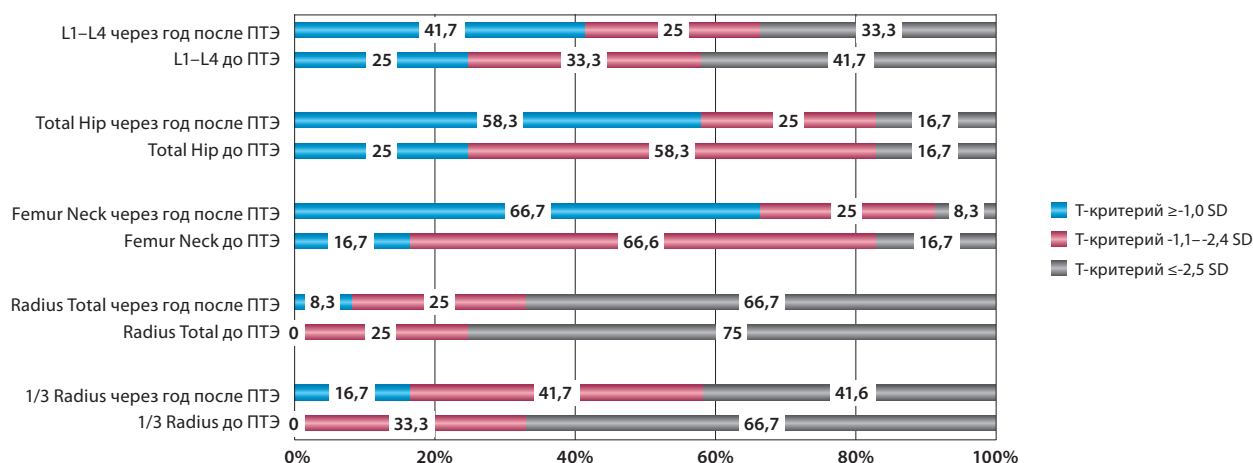


Рис. 3. Распространенность остеопенического синдрома (%) по T-критерию у больных с ХБП и ГПТ до и через один год после ПТЭ

Fig. 3. Prevalence of osteopenic syndrome (%) by T-score in patients with CKD and HPT before and one year after PTX

Таблица 4 | Table 4

Динамика МПК в различных отделах скелета в послеоперационном периоде при одно-двухлетнем наблюдении (M±SD)

The dynamics of the BMD in different parts of the skeleton in the postoperative period with one and two years after PTX (M±SD)

Отдел скелета	Перед ПТЭ (n=15)	После ПТЭ (n=15)		P ₁	P ₂	P ₃
		Через 1 год	Через 2 года			
Дистальный отдел предплечья (1/3 Radius)						
BMD, г/см ²	0,514±0,117	0,563±0,112	0,583±0,112	0,002	0,008	<0,001
Z-score, SD (n=10)	-3,0±1,1	-2,1±0,2	-1,7±1,7	0,094	0,011	0,015
T-score, SD (n=5)	-4,0±1,6	-3,4±1,5	-3,0±1,4	-	-	-
Дистальный отдел предплечья (Radius Total)						
BMD, г/см ²	0,413±0,102	0,467±0,109	0,486±0,113	0,006	н.д.	<0,001
Z-score, SD (n=10)	-2,9±1,1	-2,2±1,4	-1,7±1,5	0,029	0,012	0,005
T-score, SD (n=5)	-4,4±1,6	-3,8±1,6	-3,6±1,4	-	-	-
Проксимальный отдел бедра (Femoral Neck)						
BMD, г/см ²	0,644±0,175	0,745±0,169	0,786±0,169	0,002	0,01	0,001
Z-score, SD (n=10)	-1,6±1,3	-0,7±1,4	-0,1±1,6	0,017	0,005	0,007
T-score, SD (n=5)	-2,3±1,6	-1,6±1,5	-1,3±1,2	-	-	-
Проксимальный отдел бедра (Total Hip)						
BMD, г/см ²	0,747±0,189	0,839±0,196	0,858±0,192	0,005	н.д.	0,007
Z-score, SD (n=10)	-1,5±1,4	-0,8±1,4	-0,3±1,6	0,059	0,008	0,026
T-score, SD (n=5)	-2,0±1,5	-1,4±1,6	-1,5±1,2	-	-	-
Поясничный отдел позвоночника (L ₁ -L ₄)						
BMD, г/см ²	0,863±0,186	0,947±0,186	0,984±0,207	0,03	0,06	0,02
Z-score, SD (n=10)	-1,1±1,4	-0,5±1,7	0±2,1	0,288	0,06	0,026
T-score, SD (n=5)	-2,6±1,9	-2,0±1,5	-1,8±1,3	-	-	-

Примечание: p₁ – различие между МПК перед ПТЭ и через 1 год после ПТЭ; p₂ – различие между МПК через 1 год после ПТЭ и через 2 года после ПТЭ; p₃ – различие между МПК перед ПТЭ и через 2 года после ПТЭ

на втором году – 4% (0; 7), 4% (0; 9), 3% (2; 8), 3% (-3; 9) и 3% (-1; 7).

К концу первого года после ПТЭ половина пациентов имели ГПГ крови менее 150 пг/мл, остальные – в целевом диапазоне (150-600 пг/мл), у трети сохранялась гипокальциемия и у всех пациентов регистрировался целевой уровень сывороточного фосфора (1,1-1,8 ммоль/л).

Обсуждение

Развитие синдрома минерально-костных нарушений – патогенетически обусловленный процесс при ХБП. Наиболее распространенным вариантом его течения является вторичный ГПГ, сопровождающийся разнообразными органными расстройствами, преимущественно поражением костной системы – формированием высокообменной костной болезни (фиброзно-кистозного остеоита). У больных с ХБП и ГПГ имеет место ПТГ-индуцированное увеличение оборота кости и несбалансированный процесс ремоделирования кости со сдвигом в сторону её резорбции, что приводит к потере минеральной костной массы и вторичному остеопорозу, который, в свою очередь, создает высокий риск для костных переломов у этих больных [5]. Согласно нашему исследованию, у большинства наблюдаемых пациентов в предоперационном периоде определялось выраженное снижение МПК во всех отделах скелета. При наблюдении за пациентами, которые длительно отказывались от хирургического лечения, регистрировалось нарастание дефицита минеральной костной массы с параллельным нарастанием

уровня ПТГ в крови, что убеждает в непосредственном участии гормона ОЩЖ в формировании вторичного остеопороза у больных с ХБП, хотя не исключается участие и других факторов [17]. Распространенность и выраженность остеопенического синдрома, с одной стороны, и нарастание дефицита МПК, с другой, указывают, во-первых, на тяжесть и давность ГПГ, во-вторых, отражают его прогрессирующее течение. Всё это может служить дополнительным аргументом в пользу необходимости проведения хирургического лечения.

Другой интересный факт, полученный в ходе нашего исследования – это преимущественное поражение костей с кортикальным типом строения. Остеопенический синдром в дистальном отделе костей предплечья имел место более чем у половины пациентов по Z-критерию и у всех – по T-критерию, в то время как в поясничном отделе позвоночника он встречался реже. Подобная ситуация о преобладающей потере МПК в 1/3 Radius была описана ранее в группе японских гемодиализных больных и другими авторами [16, 18]. Однако не все исследователи придерживаются мнения о преимущественном поражении кортикальной кости, положение о распространенности остеопороза в периферическом и осевом скелете до сих пор остается предметом дискуссии. В более поздних публикациях указывается на большую потерю МПК в позвонках, т.е. губчатой кости [19, 20]. Полученные в настоящем исследовании данные не позволяют однозначно согласиться с выводом о том, что МПК в поясничном отделе позвоночника может быть диагностическим критерием для ПТЭ. Представленные результаты убеждают,

у пациентов с ХБП и ГПТ, особенно тяжелом его течении и при обсуждении и планировании хирургического лечения целесообразно динамическое проведение именно периферической ДРА и анализ МПК в дистальном отделе предплечья (1/3 Radius).

Выполнение ПТЭ у больных с ХБП и ГПТ благоприятно влияет на состояние минерального и костного обмена. Наше наблюдение подтверждает факт одинаковой направленности в изменении биохимических параметров ГПТ у больных, подвергшихся хирургическому лечению, независимо от диализного центра [12, 21]. Хирургическое удаление гиперфункционирующих ОЩЖ не только "останавливает" потерю минеральной костной массы, но и приводит к её увеличению во всех отделах скелета, что подтверждалось динамикой абсолютного (МПК) и интегральных (Z- и T-критерии) показателей при проведении ДРА. С первых месяцев после успешной ПТЭ процесс ремоделирования кости сдвигается в сторону её формирования, активность процесса резорбции подавляется. Дополнительным к сказанному аргументом является динамика биохимических маркеров костного метаболизма, установленная рядом авторов [16, 17]. Наибольшая прибавка МПК у наблюдаемых нами больных регистрировалась в первый послеоперационный год в дистальном отделе предплечья и шейке бедра, то есть в костях с кортикальным строением, меньшая в поясничном отделе позвоночника, т.е. в губчатой кости. Информация о равномерности восстановления минеральной костной массы в костях скелета после ПТЭ разнится. В последних публикациях указывается на наиболее выраженную прибавку МПК в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра [17, 20]. Нарастание МПК после ПТЭ связывают преимущественно со снижением циркулирующего ПТГ. Очень вероятно участие и других механизмов в послеоперационном восстановлении минеральной костной массы – усиление физической, двигательной активности и увеличение механической нагрузки на кости на фоне регресса болевого костно-суставного синдрома, а также послеоперационный прием кальция и витамина D [5, 12]. На наш взгляд, именно увеличение МПК после ПТЭ привело к трехкратному снижению частоты костных переломов, наблюдаемому Lim C.T.S. и соавт. [21]. Положительная динамика со стороны биохимических маркеров ГПТ, увеличение МПК и уменьшение риска костных переломов в итоге обеспечивает улучшение медико-социальной реабилитации и долгосрочной выживаемости пациентов с ХБП [13, 21].

Результаты нашего наблюдения совпали с недавно опубликованными: взаимосвязь между послеоперационной годовой процентной прибавкой МПК и предоперационным сывороточным уровнем ПТГ, а также предоперационной активностью щелочной фосфатазы отсутствует, в то время как в ранее опубликованном исследовании подобная связь просле-

живалась [16]. Наши данные в отношении обратной взаимосвязи между послеоперационной годовой процентной прибавкой МПК и предоперационной величиной МПК в проксимальном отделе бедра также перекликаются с данными Fang L. et al [20]. Однако в отличие от цитируемого исследования мы не обнаружили существования такой ассоциации для поясничного отдела позвоночника, некоторая тенденция к такой ассоциации определялась для 1/3 Radius. Таким образом, тяжесть остеопенического синдрома в кортикальной кости у больных с ХБП и вторичным ГПТ перед ПТЭ в некоторой степени может предсказать интенсивность послеоперационного восстановления минеральной костной массы в проксимальном отделе бедра и дистальном отделе предплечья.

ДРА в настоящее время является общепринятым методом определения МПК и диагностики первичного и вторичного остеопороза. Согласно международным рекомендациям (KDIGO), пересмотренным и дополненным в 2017 г., тестирование МПК показано пациентам с ХБП 3-5 ст., включая диализную популяцию, с признаками синдрома минерально-костных нарушений и/или факторами риска остеопороза, поскольку получены доказательства, что снижение МПК увеличивает возникновение переломов [22]. Представляется целесообразным всем диализным пациентам с ГПТ различной степени тяжести выполнение ДРА, при длительном существовании ГПТ – повторно. Определение МПК, особенно в динамике, позволит оценить эффективность проводимой терапии ГПТ, обсудить показания и сроки выполнения ПТЭ. Обращает внимание достаточно высокая информативность периферической ДРА у больных с ХБП и вторичным ГПТ, весомым преимуществом которой является незначительная лучевая нагрузка. Кроме того, периферическая ДРА может служить подходящим методом мониторинга МПК после хирургического лечения.

Заключение

Результаты проведенного исследования демонстрируют, что больные с ХБП на заместительной диализной терапии, страдающие тяжелым, резистентным к медикаментозной терапии ГПТ, имеют нарастающее по мере его прогрессирования снижение МПК, в большей степени выраженное в дистальном отделе предплечья и проксимальном отделе бедра. В предоперационном периоде у большинства пациентов регистрируется остеопенический синдром преимущественно в костях с выраженным кортикальным слоем. Прогрессирующее снижение МПК при динамическом выполнении ДРА может служить дополнительным аргументом в пользу хирургического лечения ГПТ. Успешная ПТЭ приводит к снижению ПТГ в крови, нормализует кальций-фосфорный обмен и способствует восстанов-

лению минеральной костной массы, причем тяжесть остеопенического синдрома в предоперационном периоде предсказывает интенсивность послеоперационного восстановления минеральной костной массы.

Ограничение исследования

К ограничениям настоящего исследования следует отнести его ретроспективный характер, небольшой объем анализируемой группы с включением пациентов из одного центра, различные сроки динамического наблюдения за МПК, а также различный объем хирургического вмешательства и неоднородную послеоперационную функцию ОПЖ. Отсутствие репрезентативного размера выборки в некоторой степени ограничивает использование полученных закономерностей во всей популяции подобных больных. Представляется целесообразным продолжение исследования в этом направлении с вовлечением большой когорты пациентов и параллельным расширенным спектром параметров, информирующих о состоянии костного обмена.

Никто из авторов не имеет конфликтов интересов

Authors declare no conflict of interests

Список литературы

1. *Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M.* Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 913 – 921. doi: 10.2215/CJN.06040710
2. *Pappenheimer AM, Wilens SL.* Enlargement of the parathyroid glands in renal disease. *Am J pathol* 1934; 11 (1): 73 – 91.
3. *Albright F, Baird PC, Cope O, Cockrill JR.* Studies on the physiology of the parathyroid glands. IV. Renal complications of hyperparathyroidism. *Am J Med Sci* 1934; 187: 49 – 65.
4. *Hedgeman E., Lipworth L., Lowe K., Saran R., Do T., Fryzek J.* International burden of chronic kidney disease and secondary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature and available data. *Int J Nephrol* 2015. Article ID 184321, 15 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2015/184321>
5. *Lau WL, Obi Y, Kalantar-Zadeh K.* Parathyroidectomy in the management of secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13: 10 pages. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.10390917>
6. *El-Husseini A., Wang K., Edon A.A., Sawaya B.P.* Parathyroidectomy-A last resort for hyperparathyroidism in dialysis patients. *Semin Dial* 2017; 30: 385 – 389. <https://doi.org/10.1111/sdi.12632>
7. *Ветчинникова О.Н.* Гиперпаратиреоз при хронической болезни почек // Эффективная фармакотерапия (урология и нефрология). – 2013. – №44. – С.26 – 39.
8. *Vetchinnikova O.N.* Giperparatireoz pri hronicheskoy bolezni pochek. *Effektivnaya farmakoterapiya (urologiya i nefrologiya)* 2013; 44: 26 – 39. (In Russ).
9. *Ермоленко В.М., Волгина Г.В., Михайлова Н.А., Земченков А.Ю., Ряснянский В.Ю., Ветчинникова О.Н., Герасимчук Р.П., Котенко О.Н., Шутков Е.В., Гуревич К.Я., Федосеев А.Н.* Лечение минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек. В кн.: Нефрология. Клинические рекомендации / Под ред.: Е.М. Шиловой, А.В. Смирнова, Н.А. Козловской. – М., 2016. – С. 687 – 709.
10. *Ermolenko V.M., Volgina G.V., Mibajlova N.A., Zemchenkov A.Y., Rysnyanskiy V.Y., Vetchinnikova O.N., Geramsichuk R.P., Kotenko O.N., Shutor E.V., Gurevich K.Ya., Fedoseev A.N.* Lechenie mineral'nyh i kostnyh narushenij pri hronicheskoy bolezni pochek. V kn.: Nefrologiya. Klinicheskie rekomendacii / Pod red.: E.M. Shilova, A.V. Smirnova, N.L. Kozlovskoj. – М., 2016. – С. 687 – 709. (In Russ).
11. *Stanbury S.W., Lumb G.A., Nicolson W.F.* Elective subtotal parathyroidectomy for renal hyperparathyroidism. *Lancet* 1960; 1: 793 – 798.
12. *Alveryd A.* Parathyroid glands in thyroid surgery. *Acta Chir Scand* 1968; 389: 1 – 120.
13. *Wetmore J.B., Liu J., Do T.P., Lowe K.A., Ishani A., Bradbury B.D., Block G.A., Collins A.J.* Changes in secondary hyperparathyroidism-related biochemical parameters and medication use following parathyroidectomy. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31(1):103-111. doi: 10.1093/ndt/gfv291
14. *Komaba H., Taniguchi M., Wada A., Iseki K., Tsubakihara Y., Fukagawa M.* Parathyroidectomy and survival among Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2015; 88: 350-359.
15. *Ishani A., Liu J., Wetmore J.B.* Clinical outcomes after parathyroidectomy in a nationwide cohort of patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10 (1): 90 – 97. DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.03520414>
16. *Lin H.-C., Chen C.-L., Lin H.-S., Chou K.-J., Fang H.-C., Liu S.-I., Hsu C.-Y., Huang C.-K., Chang T.-Y., Chang Y.-T., Lee P.-T.* Parathyroidectomy improves cardiovascular outcome in nondiabetic dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014; 80 (4): 508 – 515. <https://doi.org/10.1111/cen.12333>
17. *Yano S., Sugimoto T., Tsukamoto T., Yamaguchi T., Hattori T., Sekita K.-L., Kaji H., Hattori S., Kobayashi A., Chihara K.* Effect of parathyroidectomy on bone mineral density in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: possible usefulness of preoperative determination of parathyroid hormone level for prediction of bone regain. *Horm Metab Res*. 2003; 35: 259 – 264. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2003-39483>
18. *Ma L, Zhao S, Li Z.* Effects of parathyroidectomy on bone metabolism in haemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 2017 <https://doi.org/10.1080/00365513.2017.1354256>
19. *Nickolas T.L., Stein E.M., Dworakowski E., Nishiyama K.K., Komandab-Kosse M., Zhang C.A., McMahon D.J., Liu X.S., Boutroy S., Cremers S., Shane E.* Rapid cortical bone loss in patients with chronic kidney disease. *J Bone Miner Res*.

2013; 28(8):1811 – 1820. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1916>

19. *Bandeira F, Cassibba S.* Hyperparathyroidism and bone health. *Curr Rheumatol Rep.* 2015; 17(7): 48 – 51. <https://doi.org/10.1007/s11926-015-0523-2>

20. *Fang L., Wu J., Luo J., Wen P., Xiong M., Cao J., Chen X., Yang J.* Changes in bone mineral density after total parathyroidectomy without autotransplantation in the end-stage renal disease patients with secondary hyperparathyroidism. *BMC Nephrology* 2018; 19: 142 – <https://doi.org/10.1186/s12882-018-0934-1>

21. *Lim C.T.S., Kalaiselvam T., Kitan N., Gob B.L.* Clinical course after parathyroidectomy in adults with end-stage renal disease on maintenance dialysis *Clinical Kidney Journal*, 2017: 1-5. doi: 10.1093/ckj/sfx086

22. KDIGO 2017. Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention and Treatment of Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2017; 7(1): 1 – 59.

Дата получения статьи: 21.06.2019

Дата принятия к печати: 08.08.2019

Submitted: 21.06.2019

Accepted: 08.08.2019

Особенности проведения заместительной почечной терапии у больного гемофилией А

А.Ю. Гавриш¹, Л.С. Бирюкова¹, Г.М. Галстян¹, А.В. Голобоков¹, Т.Ю. Полянская¹,
В.Ю. Зоренко¹, Н.И. Коняшина¹, Л.А. Горгидзе¹, Е.С. Столяревич^{2,3,4}

¹ ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр гематологии" МЗ РФ,
125167, Новый Зыковский пр., д. 4, г. Москва, Россия

² ГБУЗ "Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы",
Московский городской нефрологический центр, 123182, ул. Пехотная, д. 3, г. Москва, Россия

³ ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных
органов имени академика В.И. Шумакова" МЗ РФ, 123182, ул. Щукинская, д. 1, Москва, Россия

⁴ ФГБОУ ВО "Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова" Минздрава России, 127473, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, г. Москва, Россия

Features of renal replacement therapy in a patient with hemophilia A

A.Yu. Gavrish¹, L.S. Biryukova¹, G.M. Galstyan¹, A.V. Golobokov¹, T.Yu. Polyanskaya¹, V.Yu. Zorenko¹,
N.I. Konyashina¹, L.A. Gorgidze¹, E.S. Stolyarevich^{2,3,4}

¹ National Research Center of Hematology, 4, Novyi Zykovsky pr., Moscow 125167, Russian Federation

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

³ Department of Nephrology Issues of Transplanted Kidney, Academician V.I. Shumakov Federal Research
Center of Transplantology and Artificial Organs, 1, Shchukinskaya Str., Moscow 123182, Russian Federation

⁴ Chair of Nephrology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry,
20, Delegatskaya Str., bld. 1, Moscow, Russian Federation

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, гемодиализ, трансплантация почки, биопсия почки, гемофилия А, фактор VIII, концентрат фактора VIII

Резюме

Фон. Гемофилия А – врожденное нарушение свертывающей системы крови, обусловленное дефицитом фактора свертывания крови VIII. Вопросы выбора метода заместительной почечной терапии, обеспечения сосудистого доступа и применения безопасной антикоагуляции во время проведения гемодиализа при развитии почечной недостаточности у больных гемофилией А не изучены. Цель настоящего клинического наблюдения показать особенности проведения заместительной почечной терапии у больного с тяжелой формой гемофилии А.

Наблюдение. Приведён клинический случай больного гемофилией А, у которого вследствие хронической болезни почек возникла потребность в проведении программного гемодиализа. В качестве сосудистого доступа первоначально была сформирована артериовенозная фистула. Сеансы гемодиализа проводились без применения антикоагулянтов, используя только естественную гипокоагуляцию, обусловленную гемофилией, однако перед окончанием процедуры вводился концентрат фактора VIII для профилактики кровотечений из мест пункций артериовенозной фистулы. Через два года от начала лечения программным гемодиализом больному была выполнена трансплантация аллогенной трупной почки. Из-за самостоятельной отмены больным иммуносупрессивной тера-

Адрес для переписки: Гавриш Анна Юрьевна
e-mail: dok.gavrish@mail.ru

Corresponding author: Anna Yu. Gavrish
e-mail: dok.gavrish@mail.ru

пии у него развилось отторжение трансплантата, в связи с чем через год трансплантат был удален. Возобновлено лечение программным гемодиализом. В качестве сосудистого доступа стал использоваться перманентный туннелируемый катетер, что позволило осуществлять сеансы гемодиализа без антикоагуляции, используя только естественную гипокоагуляцию, и без последующего введения концентрата фактора FVIII.

Заключение. Описан второй случай трансплантации почки у больного гемофилией в России. Тактика антикоагулянтной терапии у больных гемофилией при проведении процедур гемодиализа зависит от активности дефицитного фактора в плазме крови и выбранного сосудистого доступа.

Abstract

Background. Hemophilia A is a congenital coagulation disorder caused by a deficiency of blood coagulation factor VIII. The method of choice for renal replacement therapy ensuring vascular access and safe anticoagulant therapy during hemodialysis in patients with hemophilia A and developing renal failure have not been studied. The aim of this clinical observation is to show the peculiarities of renal replacement therapy in a patient with severe hemophilia A.

Observation. A clinical case of a patient with hemophilia A is presented. The patient needed programmed hemodialysis due to chronic kidney disease. An arteriovenous fistula was originally formed as a vascular access. Hemodialysis sessions were carried out without the use of anticoagulants, using only natural hypocoagulation due to hemophilia. However, before the end of the procedure, the factor VIII concentrate was administered to prevent bleeding from punctures of arteriovenous fistula. Two years after the start of programmed hemodialysis, the patient underwent allogenic cadaveric kidney transplantation. Due to the self-cancellation of an immunosuppressive therapy, graft rejection has developed, and therefore the graft was removed a year later. Programmed dialysis was resumed. As a vascular access, a permanent tunneled catheter was used that allowed one to perform hemodialysis sessions without anticoagulant therapy using only natural hypocoagulation, and without a subsequent introduction of the factor FVIII concentrate.

Conclusion. A second case of kidney transplantation in a patient with hemophilia in Russia is described. The tactics of anticoagulant therapy in hemophilia patients during hemodialysis procedures depends on the activity of the deficient factor in the blood plasma and the selected vascular access.

Key words: chronic kidney disease, hemodialysis, kidney transplantation, kidney biopsy, hemophilia A, coagulation factor VIII, concentrate factor VIII

Гемофилия – врожденное нарушение свертывающей системы крови, сцепленное с X-хромосомой и проявляющееся недостатком фактора свертывания крови VIII (FVIII) (гемофилия А) или фактора IX (FIX) (гемофилия В). Количество больных гемофилией в мире оценивается примерно в 400 000 человек [1]. Гемофилия А встречается чаще, чем гемофилия В и составляет 80–85% общего числа случаев. В Российской Федерации, по данным регистра Всероссийского общества гемофилии, в 2017 г. было зарегистрировано 6342 больных гемофилией А и 1109 больных гемофилией В.

До открытия криопреципитата в 1965 г. большинство больных гемофилией умирало в детском или юношеском возрасте. После внедрения в клиническую практику криопреципитата, концентратов протромбинового комплекса, плазматических и рекомбинантных факторов свертывания крови проблема лечения геморрагического синдрома у больных гемофилией была во многом решена [2]. Применение заместительной терапии дефицитными факторами свертывания крови у больных гемофилией позволило, с одной стороны, повысить качество и увеличить продолжительность их жизни, а с другой стороны, привело к тому, что у многих

из них стали возникать болезни, до которых они ранее не доживали [3, 4, 5, 6]. В частности, к таким заболеваниям относятся болезни почек, включающие рецидивирующее почечное кровотечение, папиллярный некроз, обструктивные поражения мочевых путей, канальцевые нарушения, пиелонефрит, гломерулопатии иммунного и неиммунного характера, артериальную гипертензию, которые могут приводить к развитию хронической болезни почек и почечной недостаточности, требующей проведения заместительной почечной терапии [7, 8, 9, 10]. В США при метаанализе, в который было включено 3422 больных гемофилией, то или иное заболевание почек было диагностировано у 2075 человек, причем у 52% из них выявили хроническую болезнь почек (ХБП), у 48% – острое повреждение почек [11]. При прогрессии почечной недостаточности возникают вопросы выбора метода заместительной почечной терапии, обеспечения сосудистого доступа, а также тактики антикоагуляции.

Цель настоящей работы – представить клиническое наблюдение, отражающее особенности обеспечения заместительной почечной терапии у больного с тяжелой формой гемофилии А.

Клиническое наблюдение

Больному Б., 36 лет, диагноз тяжелой формы гемофилии А был установлен в раннем детском возрасте. Два родных брата больного также страдают гемофилией А. С детства отмечал рецидивирующие кровоизлияния в крупные суставы конечностей. В августе 2014 г. у него был выявлен нефротический синдром (общий белок 54 г/л, альбумин 26 г/л, протеинурия 5 г/сут, гиперхолестеринемия 8,2 ммоль/л, отеки нижних конечностей). Одновременно были выявлены повышение артериального давления до 170/100 мм рт.ст., сывороточной концентрации креатинина до 200 мкмоль/л, уменьшение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до 37 мл/мин, на основании чего диагностирована ХБП, стадия С3бА3 согласно классификации KDIGO [12]. Проводилась нефропротективная терапия, включавшая кетоаналоги аминокислот, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы кальциевых каналов, но несмотря на это, при очередном обследовании выявлено повышение концентрации креатинина сыворотки до 400 мкмоль/л (СКФ 16 мл/мин), диагностирована ХБП, С4А3 [12]. При ультразвуковом исследовании почек выявлено уменьшение их размеров (правая 73×38 мм, толщина паренхимы 10 мм; левая 85×46 мм, толщина паренхимы 11 мм), в связи с чем от биопсии почки было решено воздержаться. Продолжена консервативная терапия почечной недостаточности. В ноябре 2015 г. выявлена прогрессия ХБП (сывороточная концентрация креатинина 700 мкмоль/л, СКФ 5 мл/мин, ХБП, С5, повышение сывороточной концентрации калия до 6,8 ммоль/л, повышение артериального давления до 210/100 мм рт.ст.), в связи с чем больной госпитализирован в реанимационное отделение ФГБУ "НМИЦ гематологии" МЗ РФ, где ему был установлен центральный венозный катетер (ЦВК) для экстренного начала заместительной почечной терапии. Активность в плазме крови FVIII 34% (накануне самостоятельно вводил концентрат FVIII 2000 МЕ), в связи с чем для профилактики геморрагических осложнений перед манипуляцией было введено 4000 МЕ концентрата FVIII (Октоког альфа, Австрия). Для продолжения лечения программным гемодиализом выполнено формирование радиоцефальной артериовенозной фистулы (АВФ), перед операцией введено 4000 МЕ концентрата FVIII с целью профилактики геморрагических осложнений. В течение последующих 5 дней

продолжена заместительная терапия концентратом FVIII (2000-4000 МЕ/сутки), плазменная активность FVIII поддерживалась в пределах 50%, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – 45-50 с. Геморрагических осложнений не было, рана зажила первичным натяжением. Через 10 недель ЦВК был удален, процедуры гемодиализа проводились через АВФ в течение 2 лет (около 300 пункций) без применения антикоагулянтов, т.е. гепаринизации контура не требовалось за счет естественной гипокоагуляции, обусловленной дефицитом FVIII у больного гемофилией. Ни в одном случае не отмечалось тромбообразования экстракорпорального контура или кровотечения из мест пункций АВФ. Во время гемодиализа у больного сохранялась гипокоагуляция: АЧТВ 60-70 сек, протромбин по Квику 101%, фибриноген по Клауссу 3 г/л, плазменная активность FVIII 1%, по данным тромбоэластографии (ТЭГ) – R 50-52 мин, K 20-22 мин (Рис. 1).

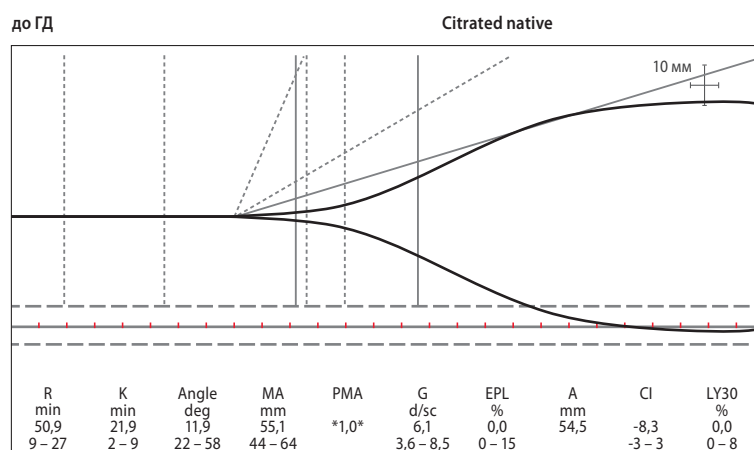


Рис. 1. ТЭГ больного Б. перед процедурой гемодиализа

Fig. 1. TEG of patient B. before hemodialysis

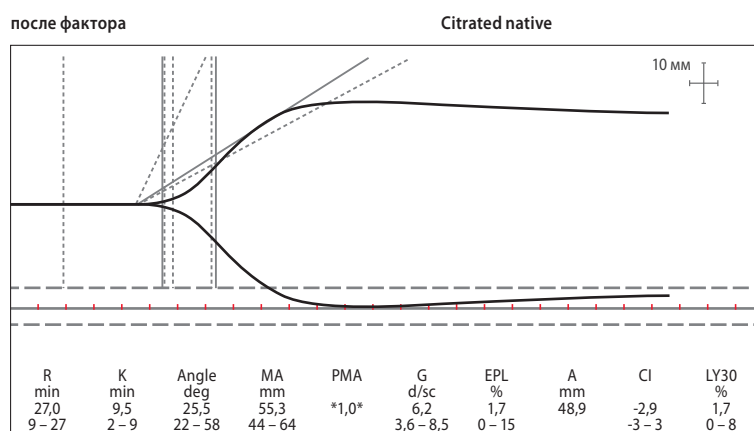


Рис. 2. ТЭГ больного Б. после гемодиализа и инфузии концентрата FVIII 1000 МЕ

Fig. 2. TEG of patient B after hemodialysis and FVIII 1000 IU concentrate infusion

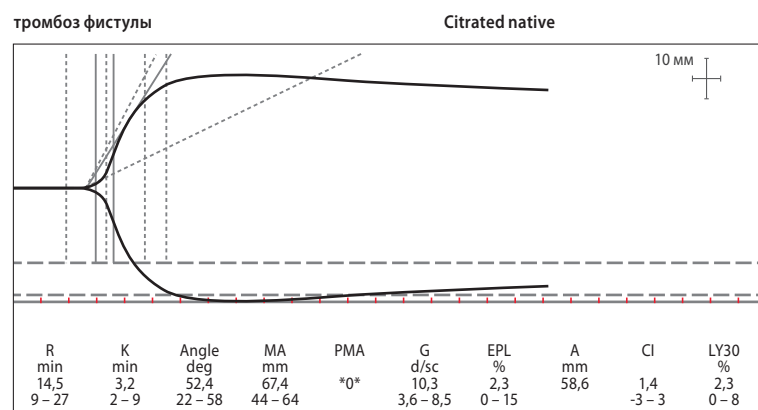


Рис. 3. ТЭГ больного Б. при развитии тромбоза АВФ

Fig. 3. TEG of patient B during AVF thrombosis

Для предотвращения кровотечения из мест пункции АВФ после удаления игл калибром 15 G перед окончанием процедуры больному вводили 1000 МЕ концентрата FVIII, что приближало параметры гемостаза к нормокоагуляции: АЧТВ 40 сек, протромбин по Квику 90-100%, фибриноген по Клауссу 3 г/л, плазменная активность FVIII повышалась до 13%, на ТЭГ R 27 мин, K 8-10 мин (Рис. 2).

Абсолютных противопоказаний к выполнению трансплантации почки не было, и больной был включен в лист ожидания почечного трансплантата. В декабре 2017 г. ему была выполнена трансплантация аллогенной трупной почки. Перед операцией выполнялась инфузия концентрата FVIII, из расчета 60 МЕ/кг массы тела, активность FVIII в плазме в первые 3 дня после операции поддерживалась на уровне 100%, далее в течение недели – 80%, затем – 50%. В первые три дня после операции отмечено снижение сывороточной концентрации креатинина с 740 до 380 мкмоль/л, восстановление диуреза до 2500 мл. Иммуносупрессивная терапия включала такролимус 15 мг/сутки, микофенолата мофетил 2 г/сут, преднизолон 30 мг/сут, дополнительная профилактика острого отторжения почечного трансплантата обеспечивалась метилпреднизолоном по 1000 мг в сутки в течение первых 3 дней после операции. Геморрагических осложнений не было. На 21-е сутки после операции с удовлетворительной функцией трансплантата (по данным ультразвукового исследования размеры трансплантата 116×47 мм, толщина паренхимы 16 мм, сывороточная концентрация креатинина 126 мкмоль/л, суточный диурез адекватный инфузионной нагрузке) больной был выписан под наблюдение нефролога по месту жительства.

В дальнейшем больной отказался от обследования, и в течение 3 месяцев концентрация такролимуса в крови и показатели азотемии не оценивались, кроме того, он самостоятельно прекратил прием иммуносупрессивных препаратов. В октябре 2018 г. через 2 недели после прекращения имму-

носупрессии его состояние резко ухудшилось: уменьшился диурез, появились периферические отеки, тошнота. При обследовании в ноябре 2018 г. выявлено повышение сывороточной концентрации креатинина до 1700 мкмоль/л, мочевины до 50 ммоль/л, и больной вновь поступил в ФГБУ "НМИЦ гематологии" МЗ РФ. По данным ультразвукового исследования отмечено увеличение размеров трансплантата до 128×74 мм, толщины паренхимы до 29 мм, снижение скорости кровотока до 15 мл/с, индекс резистентности – 0,9 (норма 0,5-0,7), что косвенно свидетельствовало об отторжении трансплантата. Проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном по 1000 мг в сутки в течение 3 дней, возобновлен программный гемодиализ через АВФ с прежней тактикой антикоагуляции, однако на третий день госпитализации развился тромбоз АВФ, при этом по данным коагулограммы сохранялась гипокоагуляция (АЧТВ 45 с, протромбин по Квику 94%, фибриноген по Клауссу 3,1 г/л), активность FVIII 47,5%, но по данным ТЭГ – нормокоагуляция (R 14,5 мин, K 3,2 мин) (Рис. 3).

Для подтверждения диагноза острого отторжения трансплантата выполнена биопсия трансплантата, перед процедурой было введено 1000 МЕ концентрата FVIII. Геморрагических осложнений не было. По данным гистологического исследования выявлено острое отторжение трансплантата по смешанному типу (клеточное 1а-б и гуморальное), формирующаяся трансплантационная васкулопатия. Морфологическая картина биоптата почечного трансплантата больного Б. представлена на Рисунках 4 и 5, данные флюоресценции – на Ри-

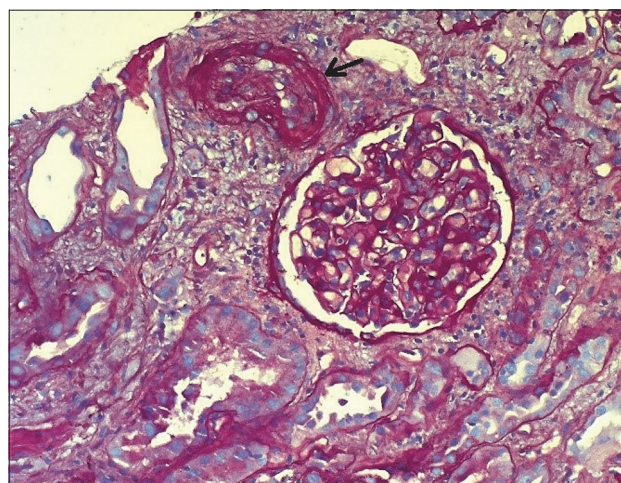


Рис. 4. Артерия малого калибра, просвет которой резко сужен за счет набухания и пролиферации эндотелиальных клеток (стрелка). Клубочек с явлениями гломерулита. PAS ×200.

Fig. 4. Artery of small caliber, the lumen of which is sharply narrowed due to swelling and proliferation of endothelial cells (arrow). The glomerulus has manifestations of glomerulitis. PAS ×200.

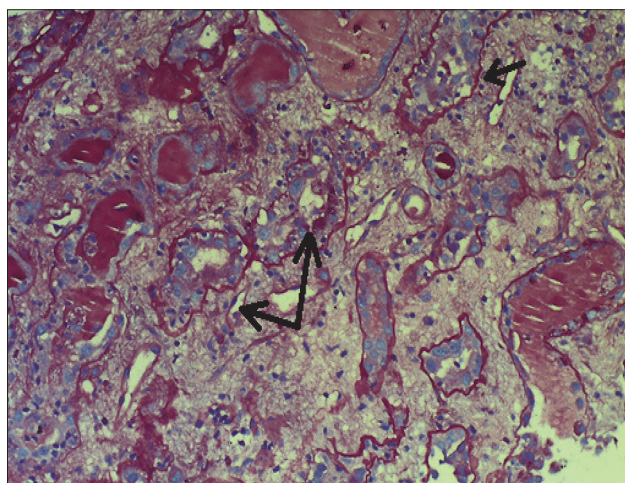


Рис. 5. Выраженный отек интерстиция. Диффузно-очаговая инфильтрация интерстиция мононуклеарами с явлениями тубулита до 10 клеток на сечении канальца. PAS ×200.

Fig. 5. Severe interstitial edema. Diffuse-focal infiltration of interstitium by mononuclear cells with tubulitis up to 10 cells per tubule section. PAS ×200.

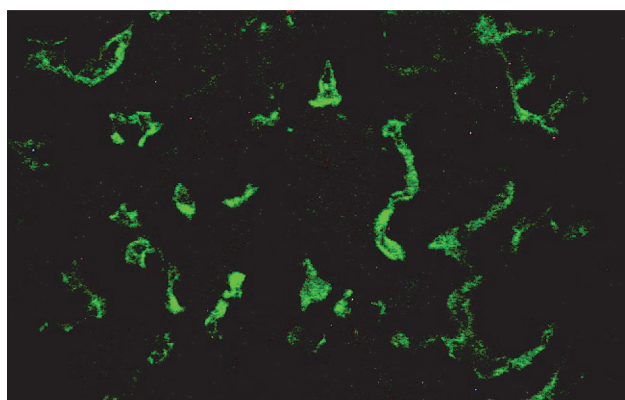


Рис. 6. Свечение C4d на перитубулярных капиллярах

Fig. 6. Glow C4d on peritubular capillaries

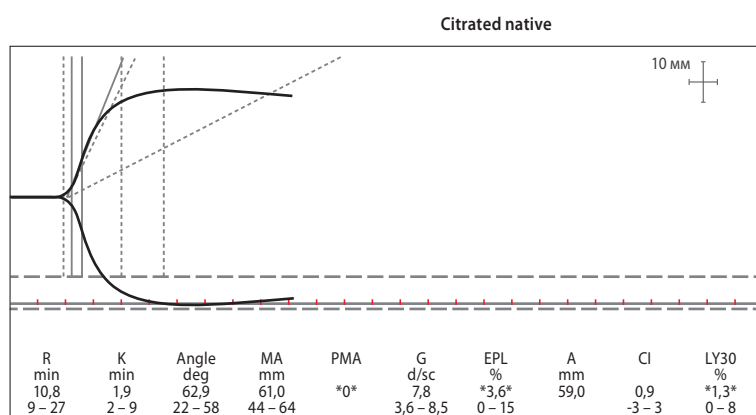


Рис. 7. ТЭГ больного Б. при кровотечении из места установки катетера

Fig. 7. TEG patient B. when bleeding from the installation site of the catheter

сунке 6. Для лечения гуморального отторжения проводились ежедневные процедуры плазмообмена с замещением донорской плазмой в объеме 1000-1500 мл. (№ 7).

В связи с тромбозом АВФ в качестве сосудистого доступа для проведения заместительной почечной терапии в левую внутреннюю яремную вену был имплантирован перманентный туннелируемый катетер. Перед манипуляцией проводилась инфузия концентрата FVIII 3000 МЕ (АЧТВ-54 с, протромбин по Квику 120%, фибриноген по Клауссу 2,6 г/л, активность FVIII 17%). Имплантация катетера осложнилась кровотечением из канала, в котором был установлен катетер, при поддерживаемой нормокоагуляции по данным коагулограммы (АЧТВ 38 с, протромбин по Квику 117%, фибриноген по Клауссу 3,0 г/л, активность FVIII-62%) и ТЭГ (R 10,8 мин, K 1,9 мин) (Рис. 7). Проводилась инфузия концентрата FVIII, активность FVIII в плазме крови поддерживалась в пределах 90-100%. В связи с продолжающимся в течение 3 дней кровотечением из канала установленного катетера, выполнена его хирургическая ревизия, при которой выявлено повреждение артерии мелкого калибра. После лигирования сосуда кровотечение было остановлено.

Несмотря на проводимое лечение, функция трансплантата не восстанавливалась в течение 25 суток. Для определения жизнеспособности трансплантата и решения вопроса о дальнейшей эскалации иммуносупрессивной терапии выполнена повторная биопсия трансплантата (перед манипуляцией проводилась инфузия концентрата FVIII 1000 МЕ (АЧТВ 42 с, протромбин по Квику 101%, фибриноген по Клауссу 2,6 г/л, активность FVIII 47%)). По данным гистологического исследования выявлено острое и хроническое (трансплантационная васкулопатия) гуморальное отторжение трансплантата, хроническая трансплантационная нефропатия 2-3 ст. Морфологическая картина биоптата почечного трансплантата представлена на Рисунках 8 и 9.

Биопсия осложнилась ренальным кровотечением и тампонадой мочевого пузыря. Была установлена постоянная промывная система, проводилась трансфузия эритроцитной взвеси при снижении концентрации гемоглобина крови до 66 г/л, и инфузии концентрата FVIII 2000 МЕ/сутки, активность FVIII поддерживалась на уровне 50%, АЧТВ 38-45 с. Несмотря на проводимое лечение, кровотечение продолжалось, в связи с чем на 5 сутки после повторной биопсии была выполнена трансплантатэктомия. Перед операцией выполнялась инфузия концентрата FVIII, из расчета 60 МЕ/кг массы тела, активность FVIII в плазме в первые 3 дня после операции поддер-

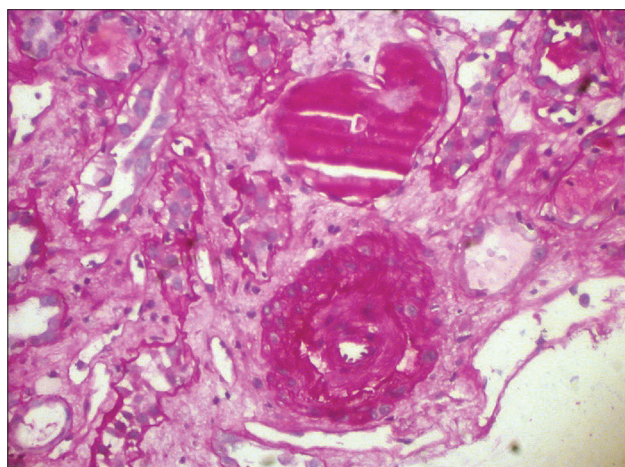


Рис. 8. Артерии среднего калибра, просвет которых резко сужен за счет миоинтимальной пролиферации и склероза интимы. PAS $\times 100$.

Fig. 8. Medium-caliber arteries, the lumen of which is sharply narrowed due to myointimal proliferation and intimal sclerosis. PAS $\times 100$.

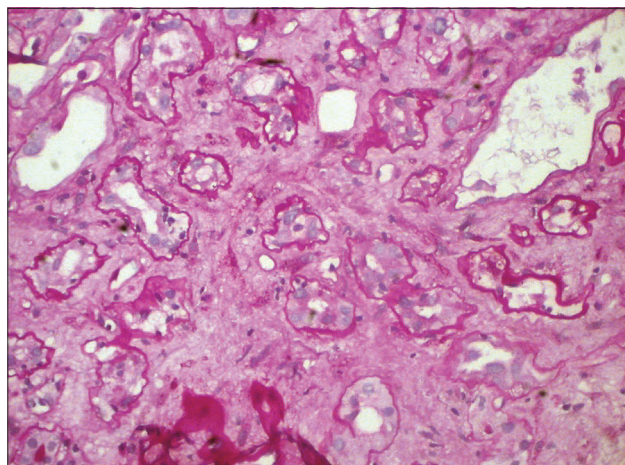


Рис. 9. Диффузно-очаговый склероз интерстиция и атрофия канальцев. Тяжелое повреждение канальцевого эпителия. Редкая интерстициальная инфильтрация с незначительными явлениями тубулита (до 2-3 лимфоцитов на срез) преимущественно атрофических канальцах. PAS $\times 100$.

Fig. 9. Diffuse-focal sclerosis interstitium and tubular atrophy. Severe damage to the tubular epithelium. Rare interstitial infiltration with minor signs of tubulitis (up to 2-3 lymphocytes per section) of predominantly atrophic tubules. PAS $\times 100$.

живалась на уровне 80%, далее в течение недели 60%, затем в течение 14 дней 40%, геморрагических осложнений не было.

Больному продолжен программный гемодиализ через туннелируемый катетер, введение концентрата FVIII после процедуры не проводится.

Обсуждение

Заместительная терапия концентратом FVIII у больных гемофилией позволяет выполнять полостные или ортопедические операции, формирование

постоянного сосудистого доступа для гемодиализа [13, 14], трансплантацию почки или печени [15, 16], биопсию почки.

Чрескожная почечная биопсия считается безопасной процедурой, однако одним из редких осложнений является кровотечение. В большом многоцентровом исследовании из 2563 больных у 56 (2,2%) развилось серьезное кровотечение [17]. В литературе описаны случаи успешно выполненных чрескожных пункционных биопсий почки у больных гемофилией А. I. Kobayashi и соавт. [18] сообщили о 47-летнем больном гемофилией А с нефротическим синдромом, гепатитом С и криоглобулинемией. Перед выполнением биопсии почки ему было введено 4000 МЕ концентрата FVIII. Геморрагических осложнений не было. Выполнение биопсии почки позволило выявить криоглобулинемический мембранопролиферативный гломерулонефрит и провести адекватную противовирусную терапию. М.М. Althaf и соавт. [19] наблюдали больного гемофилией А, сахарным диабетом 1 типа, гепатитом С и острым почечным повреждением на фоне острой задержки мочи (нейрогенный мочевой пузырь). Для дифференциального диагноза между поражением почек на фоне гепатита С или диабетической нефропатией ему была выполнена пункционная биопсия почки. Перед манипуляцией выполнялась инфузия концентрата FVIII, из расчета 50-60 МЕ/кг массы тела. Морфологически доказан прогрессирующий диабетический гломерулосклероз с хроническим интерстициальным воспалением.

При прогрессии почечной недостаточности у больных гемофилией возникает проблема выбора метода заместительной почечной терапии, применения безопасной антикоагулянтной терапии, необходимости и времени введения и доз концентрата FVIII. У больных гемофилией могут быть использованы разные варианты замещения функции почек: перитонеальный диализ, программный гемодиализ или их комбинация [20], трансплантация почки [15, 21, 22]. Каждый метод имеет свои преимущества и недостатки. При перитонеальном диализе не требуется введения концентрата FVIII (только при имплантации катетера в брюшную полость), нет необходимости в применении антикоагулянтов, больной получает лечение дома. Однако при этом сохраняется риск развития перитонита и внутрибрюшного кровотечения. Имеются сообщения о случаях кровотечения из места установки перитонеального катетера [23] и двух эпизодов гемоперитонеума [20] у больных гемофилией А.

Для больных гемофилией более приемлемым методом заместительной почечной терапии является программный гемодиализ. В качестве сосудистого доступа возможно использование АВФ или сосудистого протеза, что позволяет своевременно выявить кровотечение из места пункции АВФ или синтетического протеза и обеспечить гемостаз. АВФ

также используется у больных гемофилией в качестве сосудистого доступа для ежедневных профилактических инфузий дефицитных факторов [24, 25] с использованием игл калибра 20-22 G, однако при проведении гемодиализа используются иглы крупного калибра 15 G. D. Amberker и соавт. описали случай использования трехслойного самогерметизирующего силиконового сосудистого протеза у больного гемофилией А, при применении которого не требовалось введение концентрата FVIII после процедуры гемодиализа и не наблюдалось геморрагических осложнений [26]. В ряде случаев можно использовать туннелируемый катетер для диализа [27], но как временный доступ, т.к. его длительное использование может увеличить риск инфекции, смерти [28], а также тромбоза, несмотря на то, что больные с гемофилией защищены от тромбозов естественной гипокоагуляцией. В проспективном канадском исследовании, включавшем 16 больных гемофилией, использовали в качестве сосудистого доступа для профилактических инфузий дефицитных факторов ЦВК, у 11 (69%) имелись рентгенологическое подтверждение тромбоза при первой оценке и у 13 (81%) при повторном исследовании 2 года спустя [29]. C.R. Cost and J.M. Journeycake [30] сообщали о 36 больных гемофилией с ЦВК, у 14 (47%) из них при контрастной венографии и доплерографии также выявили венозные тромбозы.

В тактике использования антикоагулянтов на процедурах гемодиализа у больных гемофилией известно несколько подходов. Описаны случаи использования регионарной антикоагуляции с применением гепарина и введением концентрата FVIII 1000 МЕ до и после процедуры. Эта стратегия подразумевает, что гепарин, введенный в артериальную линию, нейтрализуется протамином сульфатом, введенным в венозную линию, прежде чем кровь возвращается больному [31]. Другим подходом является проведение процедур гемодиализа без использования антикоагулянтов, опираясь на естественную гипокоагуляцию и введение концентрата FVIII фактора перед окончанием процедуры в дозе 1000 МЕ [32], что обеспечивало удаление фистульных игл без геморрагических осложнений. Также известно о применении гепарина во время гемодиализа, его вводили болюсно в дозе 5000 ед. одновременно с концентратом FVIII 2000 МЕ [33].

Альтернативным подходом заместительной почечной терапии является трансплантация аллогенной трупной почки. Известны единичные случаи трансплантации почки у больных гемофилией А и В [15, 16, 21]. Первая в России трансплантация аллогенной почки больному гемофилией В, была выполнена в ФГБУ "НМИЦ гематологии" МЗ РФ в 2013 г. Заместительная терапия концентратом FIX позволила избежать геморрагических осложнений. Трансплантат функционирует до сих пор [22]. Некомплаентность больного, отсутствие мониторинга

иммуносупрессивной терапии явились главной причиной отторжения почечного трансплантата в приведенном клиническом наблюдении, но сама трансплантация является методом выбора и не противопоказана больным гемофилией.

Таким образом, в данном клиническом наблюдении показана возможность обеспечения заместительной почечной терапии у больных гемофилией. Естественная гипокоагуляция позволяет проводить программный гемодиализ без антикоагулянтов. В качестве сосудистого доступа возможно использовать АВФ и выполнять ее пункции иглами крупного калибра, а введение концентрата FVIII перед окончанием процедуры позволяет избежать геморрагических осложнений. Использование в качестве сосудистого доступа центрального венозного катетера позволяет безопасно проводить процедуры гемодиализа без использования концентрата FVIII. Гемофилия А не является противопоказанием для заместительной почечной терапии (программный гемодиализ, трансплантация аллогенной почки) при наличии хронической почечной недостаточности, а применение концентрата FVIII позволяет предупредить возможные геморрагические осложнения.

Никто из авторов не имеет конфликтов интересов

Authors declare no conflict of interests

Список литературы

1. Давыдкин И.А., Косякова Ю.А., Гусякова О.А., и др. Особенности системы гемостаза при гемофилии. Казанский медицинский журнал 2010; 4: 438-41.
2. Darydkin I.L., Kosyakova YU.A., Gusyakov O.A., et al. Features of the hemostatic system in hemophilia. Kazanskij medical journal 2010; 4: 438-41.
3. Руководство по лечению гемофилии, Публикация Всемирной Федерации Гемофилии 2008 г., с. 7-8; 71; Данная публикация доступна на веб-странице Всемирной Федерации Гемофилии www.wfh.org.
4. Guidelines for the management of hemophilia. 2008: 7-71; website at www.wfh.org.
5. Plug I, Van Der Born JG, Peters M, et al. Mortality and causes of death in patients with hemophilia 1992-2001: A prospective cohort study. J Thromb Hemost. 2006;4:510-516.
6. Kulkarni R., Soucie J.M., Evatt B. Renal disease among males with haemophilia. Haemophilia. 2003; 9: 703-710.
7. Mannucci P.M., Iacobelli M. Progress in the contemporary management of hemophilia: The new issue of patient aging. Eur J Intern Med. 2017; 43:16-21. doi:10.1016/j.ejim.2017.05.012.
8. Konkle BA. The aging patient with hemophilia. Am. J. Hematol. 2012; 87: S27-32. doi.org/10.1002/ajh.23161.
9. Odabas A.R., Cetinkaya R., Selcuk Y., Kaya H., Coskun U. Tranexamic acid-induced acute renal cortical necrosis in a patient with haemophilia A. Nephrol Dial Transplant. 2000; 16:189-90.
10. Forbes C.D., Prentice C.R. Renal disorders in haemophilia

A and B. Scand J Haematol. 1977; 30 (Suppl): 43 -50.

9. *Esposito P., Rampino T., Gregorini M., Fasoli G., Gamba G., Dal Canton A.* Renal diseases in haemophilic patients: pathogenesis and clinical management. Eur J Hematol. 2013;91(4):287-294.

10. *Benedik-Dolnicar M., Benedik M.* Hematuria in patients with haemophilia and its influence on renal function and proteinuria. Haemophilia. 2007;13(5):489-492.

11. *Kulkarni R., Soucie J., Evatt B.* Renal disease among males with hemophilia. Haemophilia 2003; 9:703-10.

12. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney international, Suppl.2013; 3: 1-150.

13. *Konkle B.A., Kessler C., Aledort L., et al.* Emerging clinical concerns in the ageing haemophilia patient. Haemophilia. 2009; 15: 1197-1209.

14. *Solak Y., Turkmen K., Atalay H., Turk S.* Successful peritoneal dialysis in a hemophilia A patient with factor VIII inhibitor. Perit Dial Int. 2010; 30: 114-116.

15. *Bakkeouri J. El, Mamdouh A., Faez S., et al.* Kidney transplantation in a patient with haemophilia A. Transfus Clin Biol J. 2009; 16: 471-473.

16. *Goldmann G., Zeitler H., Marquardt N., et al.* Long-term outcome of liver transplantation in HCV/HIV coinfecting haemophilia patients. A single centre study of 10 patients. Haemostaseologie. 2015;35(2):175-80.

17. *Lees J.S., McQuarrie E.P., Mordi N., et al.* Risk factors for bleeding complications after nephrologist-performed native renal biopsy. Clin Kidney J. 2017; 4(10): 573-7. doi: 10.1093/ckj/sfx012.

18. *Kobayashi I., Ishimura E., Hirowatari K., et al.* Renal biopsy in a patient with haemophilia A and cryoglobulinaemic membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. NDT Plus. 2009; 2: 373-375.

19. *Althaf M.M., Hussein M.H., Abdelsalam M.S., Amer S.M.* Acute kidney injury in a diabetic haemophiliac: one step at a time. BMJ Case Rep. BMJ Case Rep. 2014; 8; pii: bcr2014203967. doi: 10.1136/bcr-2014-203967.

20. *Kothapalli S.R.* Peritoneal dialysis in a patient with haemophilia and chronic renal failure. Postgrad Med J 1989; 64: 506.

21. *Koene R.A., Gerlag P.G., Jansen J.L., et al.* Successful haemodialysis and renal transplantation in a patient with haemophilia A. Proc Eur Dial Transpl, 14 (1977), pp. 401-406.

22. *Пурло Н.В., Ахметшин Р.Б., Буланов А.Ю., Лихачева Е.А., Бирюкова Л.С.* Трансплантация аллогенной почки пациенту с гемофилией В. Вестник трансплантологии и искусственных органов том XVI № 4-2014 стр.111-116.

Purlo N.V., Akhmetshin R.B., Bulanov A.YU., Likhacheva E.A., Biryukova L.S. Renal allogeneic transplantation in a patient with haemophilia B. Russian journal of transplantology and artificial organs том XVI № 4-2014 pp.111-116.

23. *Bajo M.A., del Peso G., Jiménez V., et al.* Peritoneal dialysis is the therapy of choice for end-stage renal disease patients with hereditary clotting disorders. Adv Perit Dial. 2000; 16: 170-3.

24. *Santagostino E., Gringeri A., Berardinelli L., Beretta C., Miça-Perja M., Mannucci P.M.* Long-term safety and feasibility of arteriovenous fistulae as vascular accesses in children with haemophilia: a prospective study. Br. J. Haematol. 2003; 123(3):502-6.

25. *Mancuso M.E., Berardinelli L.* Arteriovenous fistula as stable venous access in children with severe haemophilia. Haemophilia. 2010;16 (Suppl 1): 25-8. doi: 10.1111/j.1365-2516.2009.02158.x.

26. *Amberker D., Li T.T., Rampure R.* Successful use of arterio-venous graft for hemodialysis in patient with hemophilia. Hemodial Int. 2018; 22 (S2): S88-S91.

27. *Izzi G., Franchini M., Bonetti L., Tagliaferri A.* The use of central venous catheters in haemophilia patients. Haemophilia. 2010; 16 (Suppl 1): 29-31.

28. *Pastan S., Soucie J.M., McClellan W.M.* Vascular access and increased risk of death among hemodialysis patients. Kidney Int. 2002; 62: 620-6.

29. *Price V.E., Carcao M., Connolly B., et al.* A prospective, longitudinal study of central venous catheter-related deep venous thrombosis in boys with hemophilia. J Thromb Haemost. 2004; 2: 737- 42.

30. *Cost C.R., Journeycake J.M.* Deep venous thrombosis screening in patients with inherited bleeding disorders and central venous catheters. Haemophilia. 2011;17(6):890-4. doi: 10.1111/j.1365-2516.2011.02515.x.

31. *Roy-Chaudhury P., Propper D.J., Catto G.R.D.* Renal replacement therapy for hemophiliacs. J Nephrol. 1993; 6: 93-94.

32. *Propper DJ, Dawson AA, Bennet B, Catto GRD.* Haemodialysis for a haemophiliac with human immunodeficiency virus. Br J Haematol 1988; 70: 381.

33. *Галстян Г.М., Полеводова О.А., Гавриш А.Ю., Полянская Т.Ю., Зоренко В.Ю., Сампиев М.С., Бирюкова Л.С., Модел С.В., Горгидзе Л.А., Савченко В.Г.* Тромботические осложнения у больных гемофилией. Терапевтический архив 2017;7:76-84. doi.org/10.17116/terarkh201789776-84.

Galstyan G.M., Polevodova O.A., Gavrish A.YU., Polyanskaya T.YU., Zorenko V.YU., Sampiev M.S., Biryukova L.S., Model S.V., Gorgidze L.A., Savchenko V.G. Thrombotic events in patients with hemophilia. Therapeutic archive 2017;7:76-84. doi.org/10.17116/terarkh201789776-84.

Дата получения статьи: 10.07.2019

Дата принятия к печати: 07.08.2019

Submitted: 10.07.2019

Accepted: 07.08.2019

Семейный атипичный гемолитико-уремический синдром: история одной семьи

Т.П. Макарова¹, Х.М. Эмирова², Ю.С. Мельникова¹, Л.В. Поладова³, О.А. Карпова³,
Л.А. Давлиева⁴, П.А. Шаталов^{5,6}, В.В. Ильинский^{6,7}

¹ Кафедра госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО "Казанский государственный медицинский университет", ул. Бутлерова, д. 49, 420012, Казань, Республика Татарстан, Россия

² Кафедра педиатрии ФГБОУ ВО "Московский государственный медико-стоматологический университет", 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, Россия

³ Нефрологическое отделение ГАУЗ "Детская республиканская клиническая больница", Оренбургский тракт, д. 140, 420059, Казань, Республика Татарстан, Россия

⁴ Приемно-диагностическое отделение ГАУЗ "Детская республиканская клиническая больница", Оренбургский тракт, д. 140, 420059, Казань, Республика Татарстан, Россия

⁵ Кафедра гистологии, эмбриологии и цитологии ФГБОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова", ул. Островитянова, д. 1, 117997, Москва, Россия

⁶ ООО "Генотек", Наставнический переулок, 17/1, 105120, Москва, Россия

⁷ Центр геномных технологии НИИ трансляционной медицины ФГБОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. им. Н.И. Пирогова", ул. Островитянова, д. 1, стр. 9, 117997, Москва, Россия

Family atypical hemolytic-uremic syndrome: the history of one family

T.P. Makarova¹, Kh.M. Emirova², Y.S. Melnikova¹, L.V. Poladova³, O.A. Karpova³, L.A. Davlieva⁴,
P.A. Shatalov^{5,6}, V.V. Ilyinsky^{6,7}

¹ Chair of Hospital Pediatrics, Kazan state medical university, 49, Butlerova Street, 420012 Kazan, Republic of Tatarstan, Russian Federation

² Chair of Pediatrics, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20, Delegatskaya Str., bld. 1, 127473 Moscow, Russian Federation

³ Department of Nephrology, Children's Republican Clinical Hospital, 140, Orenburg highway, 420059 Kazan, Republic of Tatarstan, Russian Federation

⁴ Reception and diagnostic department, Children's Republican Clinical Hospital, 140, Orenburg highway, 420059 Kazan, Republic of Tatarstan, Russian Federation

⁵ Chair of Histology, Embryology and Cytology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovitianova Str., 117997 Moscow, Russian Federation

⁶ Genotek Ltd., 17, Nastavnichesky pereulok, bld. 1, 105120 Moscow, Russian Federation

⁷ Center for Genomic Technology Research Institute of Translational Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovitianova Str., bld. 9, 117997 Moscow, Russian Federation

Ключевые слова: атипичный гемолитико-уремический синдром, тромботическая микроангиопатия, плазматерапия, мутация C3, экулизумаб

Адрес для переписки: Тамара Петровна Макарова
e-mail: makarova-kgmu@mail.ru

Corresponding author: Tamara P. Makarova
e-mail: makarova-kgmu@mail.ru

Резюме

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – это редкое комплемент-опосредованное жизнеугрожающее заболевание, относящееся к группе тромботических микроангиопатий (ТМА). В настоящее время известно свыше 400 мутаций генов, кодирующих белки комплемента. В 20% случаев диагностируются семейные формы аГУС. На долю мутаций гена C3 приходится от 4 до 10% случаев. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует развитие аГУС у трех членов семьи (отца и 2 детей), что свидетельствует об аутосомно-доминантном типе наследования заболевания. Клинический диагноз был подкреплён результатами генетического исследования системы комплемента, идентифицировавшего мутацию гена C3-компонента комплемента (p.Ile1157Thr) у сына. Возраст реализации аГУС различался в пределах семьи. У отца дебют заболевания в 12 лет, а у детей – в грудном (у сына в 6 мес., дочери – в 7 мес.) возрасте. В представленном наблюдении особенностью течения болезни у всех членов семьи явилось развитие классического симптомокомплекса аГУС без экстраренальных симптомов. Тяжесть клинических проявлений различалась среди членов семьи: отец имел 3 эпизода активности комплемент-опосредованной ТМА, дочь – 1, а сын – 5. При этом у отца и дочери выраженность гематологических проявлений аГУС преобладала над выраженностью нефрологических. У сына только в первых 2 эпизодах тяжесть заболевания была обусловлена выраженностью гемолиза, преобладавшего над остальными симптомами ТМА, а при последующих рецидивах – развитием диализ-зависимой почечной недостаточности. Все члены семьи были плазмочувствительными. Проведение комплемент-блокирующей терапии (экулизумаб) у детей позволило достигнуть ремиссии аГУС с полным восстановлением функции почек.

Abstract

Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) is a rare complement-mediated life-threatening disease belonging to the group of thrombotic microangiopathies (TMA). Currently, over 400 mutations in the genes encoding complement proteins are known. In 20% of cases, familial forms of aHUS are diagnosed. C3 mutations account for 4 to 10% of cases. The presented clinical observation demonstrates the development of aHUS in three family members (father and 2 children) with indications of an autosomal dominant type of disease inheritance. The clinical diagnosis was supported by the results of a genetic study of the complement system that identified the C3 complement component gene mutation (p.Ile1157Thr) in a family member (a son). The age of implementation of aHUS differed within the family members. The father has a debut of the disease at the age of 12, the children were diagnosed in their infancy (6 months for son, 7 months for daughter). In the presented observation, the peculiarity of the course of the disease in all family members was the development of the classical symptoms of aHUS without extrarenal symptoms. The severity of clinical manifestations differed among family members: the father had 3 episodes of activity of complement-mediated TMA, the daughter – 1, and the son – 5. At the same time, for father and daughter, the severity of hematological manifestations of aHUS prevailed over nephrological ones. For the son, this was observed only in the first 2 episodes. The severity of the disease was due to the severity of hemolysis over the remaining symptoms of TMA, and in subsequent relapses the severity was caused by the development of dialysis-dependent renal failure. All family members were plasma sensitive. Complement-blocking therapy (eculizumab) in children made it possible to achieve aHUS remission with complete restoration of renal function.

Key words: atypical hemolytic-uremic syndrome, thrombotic microangiopathy, plasma therapy, mutation C3, eculizumab

Введение

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – хроническое системное заболевание генетической природы, в основе которого лежит неконтролируемая активация альтернативного пути комплемента (АПК), ведущая к генерализованному тромбообразованию в сосудах микроциркуляторного русла. Основным органом-мишенью микроангиопатического тромбообразования служат почки, однако в ряде случаев возможна генерализация тромботической микроангиопатии (ТМА), приводящая к развитию полиорганной ишемии с картиной полиорганной недостаточности [1, 2]. Приблизительно

у 10-20% больных аГУС носит семейный характер, что определяется по развитию заболевания, по крайней мере, у двух членов семьи. В то же время, неотягощенный семейный анамнез не исключает возможности его генетической передачи. Существует аутосомно-доминантная и аутосомно-рецессивная формы наследования аГУС. При аутосомно-доминантной форме аГУС в большинстве случаев заболевание манифестирует во взрослом возрасте и имеет неблагоприятный прогноз. При аутосомно-рецессивной форме аГУС дебютирует в раннем детском возрасте, имеет рецидивирующее течение и высокую летальность [3].

В настоящее время аГУС является диагнозом исключения и устанавливается после того, как отвер-

Таблица 1 | Table 1

Результаты лабораторного обследования при манифестации ТМА
The results of laboratory tests in the debut of TMA

Показатель	Результат	Референсные значения
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	2,5	3,7-5,3
Гемоглобин, г/л	50	105-135
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	36	217-553
Ретикулоциты, %	8,6	0,2-1,0
Мочевина, ммоль/л	17	2,5-8,3
Креатинин, мкмоль/л	97	27-62
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	839,8	81-234
Общий билирубин, мкмоль/л	70,6	3,0-17,0
• прямой/непрямой билирубин	18,6/52,0	0-3,0/0-17,0
Аланинаминотрансфераза, МЕ/л	92	0-45
Аспартатаминотрансфераза, МЕ/л	78	0-35
С3 компонент комплемента, г/л	0,72	0,9-1,8
Гаптоглобин, г/л	0,02	0,3-2,0
ADAMTS13, %	88	80-122
Анти CFH-антитела, %	61	0-300
Посев кала на патогенную кишечную флору	отр.	отр.
ПЦР ДНК ЕНЕС	отр.	отр.
Клон ПНГ	отр.	отр.

Примечание: CFH – фактор комплемента Н, ПЦР – полимеразно-цепная реакция, ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота, ЕНЕС – энтерогеморрагическая кишечная палочка, ПНГ – пароксизмальная ночная гемоглобинурия

гнуты диагнозы всех остальных первичных и вторичных ТМА.

В последнее десятилетие средством патогенетической терапии для пациентов с аГУС является применение *Экулизумаба* – препарата из группы комплементингибирующих антител, представленного моноклональными антителами против С5 компонента комплемента, блокирующими его расщепление и ингибирующими образование анафилотоксина С5а и мембрано-атакующих комплексов. Применение Экулизумаба, позволяет остановить неконтролируемую активацию комплемента, предотвратить развитие необратимых осложнений аГУС и сохранить жизни больных [1, 4-6].

В настоящей публикации приведено описание семьи, в которой диагностированы три случая заболевания аГУС (отец и 2 сибса).

Описание случая

Начало аГУС у отца имело место в 12 лет. В последующем рецидивы болезни развились в 14 и 20 лет. Все три эпизода активности ТМА характеризовались классической триадой ГУС, но с преобладанием выраженности микроангиопатического гемолиза, требовавшим повторных трансфузий эритроцитарной массы, над другими симптомами заболевания. Ни в одном случае не отмечено развития диализ-зависимого острого почечного повреждения (ОПП). Следует подчеркнуть, что при наблюдении в периоде детства отцу был установлен диагноз "ГУС" без выделения атипичной формы, а при переводе во взрослую сеть пациент наблюдался с диагнозом "ПНГ (пароксизмальная ночная гемоглобинурия)". При обследовании в 2015 г. после развития симптомокомплекса ТМА у сына, клон ПНГ у отца не выделен. В настоящее время состоит на диспансерном учете у нефролога с диагнозом "аГУС". Признаков активности ТМА в последние 7 лет не выявлено, отец имеет нормальную функцию почек.

Мальчик Т. (сын, 26.03.14 г.р.) заболел остро в возрасте 6 месяцев (01.10.14 г.). На фоне слабости, вялости, субфебрильной температуры, кашля и насморка появилась постепенно нарастающая иктеричность кожи, в дальнейшем присоединилась многократная рвота. По тяжести состояния ребенок 04.10.14 г. госпитализирован в нефрологическое отделение Детской республиканской клинической больницы г. Казани (ГАУЗ ДРКБ МЗ РТ). Тяжесть состояния при поступлении была обусловлена уремической интоксикацией, гемолитическим и цитолитическим синдромами. По данным лабораторного обследования выявлена анемия, выраженный рети-

кулоцитоз, тромбоцитопения, азотемия, гипербилирубинемия за счет непрямой фракции, повышение лактатдегидрогеназы (ЛДГ) до 4 норм и печеночных ферментов >2 норм (Табл. 1).

В анализах мочи протеинурия (0,6 г/л), микрогематурия (эритроциты до 15-23 в п/зр). Уровень ADAMTS13 в крови составил >10%, что позволило исключить тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП). Анализ крови на Шига-токсин отрицательный, определение Шига-токсина в кале тест-полоской – отрицательно. Были также исключены аутоиммунная гемолитическая анемия (антиэритроцитарные антитела отр., прямая проба Кумбса отр.), ГУС, ассоциированный с выработкой антител к фактору комплемента Н (61% при норме до 300%), болезнь Минковского-Шоффара (отсутствие сфероцитов в мазке крови, осмотическая резистентность эритроцитов в норме) и вирусные гепатиты (HBsAg, HCV отр.).

Ребенку на основании выявленной микроангиопатической гемолитической анемии, тромбоцитопении, неолитического ОПП был установлен диагноз гемолитико-уремического синдрома. В заместительной почечной терапии (ЗПТ) мальчик не нуждался. Проведены антибактериальная, инфузионная и посиндромная терапия. В связи с достигнутым клинико-лабораторным улучшением выписан домой под амбулаторное наблюдение.

В возрасте 8 месяцев (24.11.14 г.), через 7 недель от дебюта заболевания, развился первый рецидив аГУС. Отмечалась многократная рвота, жидкий стул,

повышение температуры до фебрильных цифр (38,6°C), которую снижали ибупрофеном. Вновь пациент был госпитализирован в нефрологическое отделение ГАУЗ ДРКБ МЗ РТ с микроангиопатической гемолитической анемией (МАГА) (проба Кумбса отр., гемоглобин (Hb) 107→81 г/л, АДГ 840,5 Ед/л, гаптоглобин 0,05 г/л), тромбоцитопенией (153→88→67×10⁹/л), азотемией (мочевина 11,82 ммоль/л, креатинин 99 мкмоль/л), гипербилирубинемией (общего билирубин до 45,9 мкмоль/л: непрямой/прямой 33,7/12,2 мкмоль/л), повышением АСТ >3 норм (до 123,7 Ед/л), выраженным потреблением С3 компонента комплемента (0,33 г/л), гипофибриногенемией (1,1 г/л при норме 2-4 г/л), удлинением АЧТВ (59,1 сек. при норме 25,0 – 36,5 сек.) и ТВ (40,7 сек. при норме 12,0 – 18,0 сек.), протеинурией до 3 г/л. В результате проводимой инфузионной терапии со стимуляцией диуреза самочувствие ребенка улучшилось, быстро нормализовались показатели азотистых шлаков, признаки комплемент-опосредованной ТМА были купированы. Пациент и на этот раз не нуждался в ЗПТ. Принимая во внимание рецидивирующее течение ТМА и наследственный анамнез, ребенку установлен клинический диагноз "Атипичный ГУС, семейная форма". Ребенок был выписан домой под наблюдение педиатра-нефролога по месту жительства. В течение последующих 6 месяцев мальчик дважды госпитализировался в нефрологическое отделение ГАУЗ ДРКБ МЗ РТ для оценки лабораторных маркеров ТМА и контроля ренальных функций. Согласно результатам динамического наблюдения, обращала на себя внимание анемия (Hb 90→82→87 г/л), повышенный уровень АДГ (750,2 Ед/л) и протеинурия (0,4-0,6 г/л) при нормальных показателях азотемии, что свидетельствовало о субклинической активности ТМА [7].

Второй рецидив заболевания возник в возрасте 1 года 5 мес. – через 7 месяцев (20.09.15 г.) после первого рецидива и проявлялся аналогичными симптомами: многократной рвотой, вялостью, желтушностью кожного покрова и склер. Вновь отмечались проявления МАГА (Hb 93 г/л, АДГ 2047 Ед/л), тромбоцитопения (67→41×10⁹/л), повышение билирубина (42,5 мкмоль/л), мочевины (37,3 ммоль/л) и креатинина (384 мкмоль/л), снижение С3 компонента комплемента (0,8 г/л). По тяжести состояния ребенок был госпитализирован в реанимационное отделение ГАУЗ ДРКБ МЗ РТ. Впервые возникла необходимость в проведении ЗПТ (9 процедур гемодиализа), параллельно проводились плазмотерапия (6 трансфузий свежзамороженной плазмы), коррекция анемии (2 трансфузии эритроцитарной взвеси), нефропротективная и антибактериальная терапия. Выписан домой в состоянии ремиссии под наблюдение педиатра-нефролога.

Третий рецидив аГУС развивался в возрасте 2 лет 1 мес – через 8 месяцев (21.04.16 г.) после второго рецидива. Появились жалобы на рвоту, повышение температуры тела до фебрильных цифр, уменьшение диуреза, изменение цвета мочи. По данным лабораторного обследования: эритроциты 2,21×10¹²/л, Hb 116→61 г/л, тромбоциты 136→33×10⁹/л, мочевины 9→35 ммоль/л, креатинин 42→259 мкмоль/л, АЛТ/АСТ 21,1/86,7 Ед/л, повышение уровня АДГ до 2642 Ед/л, нормальные значения гаптоглобина (0,33 г/л) и С3 компонента комплемента (0,91 г/л), протеинурия (1,66 г/л), макрогематурия. Проведено 8 трансфузий СЗП, 2 трансфузии эритроцитарной взвеси, 4 сеанса гемодиализа. В связи с сохраняющимися признаками ТМА и явлениями почечной недостаточности 30.04.2016 г. было принято решение о начале лечения *Экулизумабом* в индукционном режиме в дозе 300 мг 1 раз в неделю №3 с последующим переходом на поддерживающий режим (300 мг каждые 2 недели).

После первой инфузии препарата отмечено повышение Hb (100 г/л), нормализация тромбоцитов (475×10⁹/л) и креатинина крови (креатинин 49 мкмоль/л), снижение АДГ (633 Ед/л), диурез составил 1,5 л/сут. На фоне продолжающейся терапии *Экулизумабом* состояние ребенка стабилизировалось: купированы признаки ТМА, ОПП разрешилось в короткие сроки. Однако проведение комплемент-блокирующей терапии пришлось ограничить 5 месяцами (до 05.10.16 г.).

Четвертый рецидив аГУС развивался в возрасте 2 лет 11 мес – через 5 мес (06.03.17 г.) после отмены комплемент-блокирующей терапии. Он сопровождался развитием МАГА, тромбоцитопенией, диализ-зависимого ОПП, потреблением С3 компонента комплемента, протеинурией нефротического уровня, макрогематурией (Табл. 2).

Таблица 2 | Table 2

Результаты лабораторного обследования при четвертом рецидиве аГУС
The results of laboratory tests during the fourth relapse aHUS

Показатель	Результат	Референсные значения
Гемоглобин, г/л	81	105-135
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	50	217-553
Мочевина, ммоль/л	27,3	2,5-8,3
Креатинин, мкмоль/л	259	27-62
Общий белок, г/л	48,4	64-82
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	3010	81-234
Общий билирубин, мкмоль/л	44,4	3,0-17,0
Аспартатаминотрансфераза, МЕ/л	231,5	0-35
С3 компонент комплемента, г/л	0,6	0,9-1,8
Гаптоглобин, г/л	0,7	0,3-2,0
Протромбиновая активность, %	57,8	70-125
Фибриноген, г/л	6,1	2-4
Белок в моче, г/л	5,0	отр.

Параллельно была выявлена гипопротенемия, снижение протромбиновой активности и фибриногена, повышение АСТ до 6 норм. По данным УЗИ почек: увеличение линейных размеров почек (левая почка 84×30 мм, правая почка 87×36 мм), отсутствие ренального кровотока в кортикальном слое. Впервые присоединилась артериальная гипертензия. Проводились плазматерапия (6 трансфузий СЗП), коррекция анемии (2 трансфузии эритроцитарной взвеси), ЗПТ (4 процедуры гемодиализа). Была возобновлена терапия Экулизумабом, продолжавшаяся в течение 7 мес (до октября 2017 г.). На фоне комплемент-блокирующей терапии аГУС явления МАГА, тромбоцитопении и ОПП разрешились, достигнута нормализация артериального давления. Вновь констатирована ремиссия ТМА. В последующем – с октября 2017 г. до февраля 2019 г. ребенок наблюдался амбулаторно, рецидивов аГУС не было зафиксировано.

В результате секвенирования экзона (SureSelect Focused Exome) методом секвенирования следующего поколения (NGS) на платформе Illumina HiSeq 2500, 02.02.18 г. был проведен анализ более 6000 генов, включая спектр генов, ассоциированных с аГУС: CFH, CFHR1, CFHR2, CFHR3, CFHR4, CFHR5, CFB, CFI, C3, MCP, THBD, DGKE, согласно протоколам, рекомендованным производителем. Аннотация мутаций и их патогенность предсказывалась согласно Стандартам и Руководству, разработанным ACMG, AMP и CAP для интерпретации мутаций, полученных с помощью секвенирования. Количество копий мутаций и цитогенетические перестановки осуществляли с помощью CNVkit. В результате проведенного анализа, на хромосоме 19 в гене C3 выявлена мутация с.3470T>C (p.Ile1157Thr) в гетерозиготном состоянии (несинонимичная замена в экзоне 27), определяемая по критериям ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) как вероятно патогенная (Likely pathogenic). Популяционная частота данной мутации не установлена.

Терапия *Экулизумабом* возобновлена в феврале 2019 г. в рамках Федерального финансирования. При старте терапии признаков лабораторной активности заболевания не отмечалось (Hb 131 г/л, пизоциты не обнаруживаются в мазке крови, ЛДГ 242 Ед/л, тромбоциты 150×10^9 /л, мочевины 5,4 ммоль/л, креатинин 34 мкмоль/л, белок в моче отр.). По данным УЗИ линейные размеры почек в пределах возрастной нормы (левая почка 73×28 мм, правая почка 73×29 мм), ренальный кровоток сохранен. Состояние ребенка остается стабильным.

У младшей сестры пациента дебют аГУС произошел в возрасте 7 месяцев (12.03.2018 г.). На фоне вялости, сонливости, периодического беспокойства, повышения температуры (38,2°C) появилась иктеричность кожного покрова, повторная рвота, олигурия, изменение цвета мочи. Ребенок госпитализирован в нефрологическое отделение ГАУЗ ДРКБ МЗ РТ в тяжелом состоянии за счет признаков по-

чечной недостаточности с гипергидратацией (отеки на лице, нижних конечностях), гемолитической анемии, тромбоцитопении. Олигурия в течение суток. По параклиническим данным выявлен симптомокомплекс ТМА в виде МАГА (проба Кумбса отр., Hb 93→79 г/л, общий билирубин 74,5 г/л, ЛДГ 1371→2239 Ед/л, гаптоглобина 0,25→0,05 г/л), тромбоцитопения (53×10^9 /л), азотемия (мочевина 6,2→8 ммоль/л, креатинин 48→68 мкмоль/л), снижение С3 компонента комплемента (0,8 г/л) и повышение АСТ (140→175 Ед/л), протеинурия (5 г/л), микрогематурия. В период пребывания в стационаре проводились коррекция анемии (1 трансфузия эритроцитарной взвеси), плазматерапия (8 трансфузий СЗП), антибактериальная и инфузионная терапия. В результате этого лечения состояние ребенка стабилизировалось, анемия в динамике не нарастала, нормализовалось число тромбоцитов (481×10^9 /л), однако сохранялись повышенный уровень ЛДГ (до 848 Ед/л) и протеинурия (5 г/л). Девочка выписана домой под наблюдение педиатра-нефролога по месту жительства. По результатам обследования от 18.09.18 г. признаков активности аГУС нет: Hb 124 г/л, тромбоциты 297×10^9 /л, ЛДГ 276 Ед/л, мочевины 6,9 ммоль/л, креатинин 28 мкмоль/л, рСКФ по формуле Шварца 117 мл/мин/1,73 м², суточная протеинурия 80 мг, в разовых анализах мочи белка нет, сохраняется микрогематурия. Принимая во внимание природу заболевания и семейный анамнез, в феврале 2019 г. начата терапия *Экулизумабом*. По результатам обследования от 20.02.19 г. Hb 126 г/л, тромбоциты 278×10^9 /л, мочевины 5 ммоль/л, креатинин 34 мкмоль/л, ЛДГ 305 Ед/л, белок в моче отр. В настоящее время комплемент-блокирующая терапия продолжается.

Обсуждение

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует развитие аГУС у трех членов семьи – в 2 поколениях, что свидетельствует об аутосомно-доминантном типе наследования заболевания. Известно, что возраст реализации, тяжесть клинических проявлений и исход болезни может различаться в пределах одной семьи. В большинстве своем это обусловлено вариабельной экспрессией мутантного гена, а в ряде случаев – воздействием на фенотип генов-модификаторов и факторов внешней среды [8].

В нашем наблюдении возраст начала аГУС среди членов семьи различался: дебют заболевания у отца произошел в подростковом возрасте, а у детей – в грудном (у сына в 6 мес., у дочери – в 7 мес.). Тяжесть клинических проявлений различалась во всех случаях: отец и дочь имели соответственно по 3 и 1 эпизоду активности комплемент-опосредованной ТМА с преобладанием выраженности гематологических проявлений аГУС над выраженностью нефрологических. У сына заболевание характеризу-

валось 5 эпизодами активности болезни, из которых в первых двух преобладали признаки гемолиза над другими симптомами ТМА, а при последующих рецидивах тяжесть состояния была обусловлена развитием диализ-зависимого ОПП. Нетяжелое поражение почек в первые 2 эпизода активности аГУС у мальчика требовало проведения более широкого дифференциально-диагностического поиска – исключения не только ТТП, типичного ГУС (STEC-ГУС), формы ГУС, ассоциированной с выработкой антител к фактору комплемента H, но и ПНГ, аутоиммунной гемолитической анемии, вирусных гепатитов и наследственного микросфероцитоза (болезнь Минковского-Шофара).

Особенностью всех эпизодов болезни у членов семьи явилось развитие классического симптомо-комплекса ТМА без экстраренальных симптомов, причем реализующегося в короткие сроки (1-3 дня) после триггерного события, а также плазмочувствительность пациентов. Следует отметить, что только верификация диагноза аГУС у сына позволила отвергнуть ошибочный диагноз ПНГ у отца, с которым он наблюдался длительное время.

Мутации в генах комплемента предрасполагают к развитию аГУС, но не являются его непосредственной причиной. В настоящее время известно более 400 мутаций генов, кодирующих белки комплемента (www.fh-hus.org). Течение и исход заболевания зависит от вовлеченных генов. Триггерные события, активирующие комплемент непосредственно (бактериальные и вирусные инфекции) или косвенно, вызывая эндотелиальное повреждение (лекарства или беременность), являются пусковым фактором для развития заболевания примерно у 60% больных [8, 9]. Фенотип пациентов с аГУС весьма вариабелен: для некоторых из них характерно раннее начало и развитие терминальной почечной недостаточности, для других – полное восстановление функции почек [2, 8]. Первой была открыта мутация фактора H (CFH) – основного регулирующего белка системы комплемента, затем были описаны мутации факторов I (CFI) и В (CFB), C3 компонента комплемента, мембранного кофакторного протеина (MCP) и тромбомодулина (THBD). Мутации или делеции в генах комплемента приводят к потере функции белков-регуляторов его активности (CFH, CFI, MCP), усилению функции эффекторов активности (CFB, C3) или к образованию аутоантител к белкам, связанным с фактором комплемента H (CFHR1, CFHR3, CFHR4) [9-11]. Для всех генов комплемента при аГУС отмечена неполная пенетрантность, составляющая для генов CFH, CFI, MCP и CFB ~50%, а для гена C3 – еще меньше [12].

В нашем наблюдении у сына была выявлена гетерозиготная мутация, локализованная в 27 экзоне гена C3 (с.3470T>C (p.Ile1157Thr)). Остальным членам семьи молекулярно-генетическое исследование не проводилось. Данная гетерозиготная мутация C3

при аГУС описана E.Siomou et al. (2016) у 21-летнего мужчины с дебютом болезни в возрасте 10 месяцев и развитием 6 рецидивов в последующем (последний в возрасте 14,5 лет). При этом начальный и последний эпизод активности аГУС характеризовался развитием диализ-потребного ОПП. Авторы сообщают, что особенностью течения аГУС с данной мутацией является то, что каждый рецидив проявлялся выраженными гематологическими проявлениями и чаще легким поражением почек с быстрой нормализацией лабораторных показателей ТМА после 3-6-го дня госпитализации на фоне инфузий СЗП [13], как это имело место и у описанного нами пациента. Через двадцать лет после дебюта аГУС пациент имеет нормальную функцию почек в отсутствие протеинурии и гипертензии. Таким образом, недостаточное количество данных об этой мутации и дает основание называть ее вероятно патогенной.

C3 – это компонент АПК, который также является центральным компонентом системы комплемента, на котором классический и альтернативный пути активации системы комплемента сливаются, давая начало терминальному пути. В процессе активации C3 расщепляется на высоко реактивный анафилатоксин C3a и фрагмент C3b, способный связываться с поверхностью клеток. C3b взаимодействует с фактором В в присутствии фактора D, формируя C3-конвертазу альтернативного пути, которая, в свою очередь, воздействует на C3, приводя к образованию новых C3b-фрагментов и, таким образом, образует своеобразный порочный круг, называемый петлей положительной обратной связи или петлей амплификации. Одна молекула C3-конвертазы расщепляет сотни молекул C3. Подобное свойство делает C3-конвертазу важнейшим амплифицирующим звеном в системе комплемента.

В 2008 году V. Fremieux-Bacchi et al. впервые сообщили о девяти мутациях C3 у 14 пациентов из 11 семей [14]. Установлено, что пять из девяти идентифицированных мутаций (p.R570Q, p.R570W, p.A1072V, p.D1093N и p.Q1139K) обеспечивают с помощью CFI устойчивость C3-конвертазы к расщеплению, таким образом, нарушая регуляцию комплемента, что поддерживает его активность [3]. K. Lhotta et al. (2009) также сообщили о впервые выявленной мутации C3 (p.R570Q) в большой австрийской семье и продемонстрировали сниженный/пограничный уровень C3 компонента комплемента у её носителей [15]. В 2012 г. L.Sartz et al. при семейной форме аГУС была идентифицирована другая мутация C3 (V1636A), вызывающая образование избыточного количества C3 конвертазы [16]. H. Toyoda et al. (2016) описали случай аГУС с миссенс-мутацией C3 I1157T у 9-летнего мальчика с дебютом болезни после вирусного гастроэнтерита. Первый эпизод аГУС потребовал проведения ЗПТ. При рецидиве заболевания в 13 лет на 4 сутки была инициирована комплемент-блокирующая терапия

Экулизумабом, которая в короткие сроки привела к купированию признаков ТМА. Второй рецидив развился через 4 мес. после отмены препарата. Возобновление таргетной терапии привело к быстрому достижению ремиссии заболевания [17]. Двумя годами позже М. Okano et al. (2018) описали такую же миссенс-мутацию у 23-летнего мужчины. В данном случае также была продемонстрирована высокая эффективность *Экулизумаба* [18].

Установлено, что мутации С3 при семейной форме аГУС встречаются с частотой 8-10%, при спорадический — 4-6%. При этом у 70-80% пациентов в остром периоде аГУС отмечается снижение концентрации С3 в сыворотке крови [19], что было выявлено у обоих сибсов и в нашем клиническом наблюдении.

Более половины пациентов с аГУС, имеющих мутацию С3, являются чувствительными к плазматерапии. В нашем наблюдении у мальчика в первые два эпизода болезни ремиссия аГУС наступала на фоне симптоматической терапии без плазматерапии. Поэтому первый рецидив возник через 7 недель, второй — 7 месяцев. При втором рецидиве заболевания (3 эпизод активности ТМА) впервые проводилась плазматерапия в режиме трансфузий, после которой длительность ремиссии составила 8 мес. Ответ на лечение СЗП у нашего пациента, а также у его сестры согласуются с данными международного регистра плазматерапии у больных с аГУС (Intertional Registry of Recurrent and Familial HUS/TTP), в соответствии с которыми в 57% случаев у пациентов с мутациями С3 полностью разрешается ТМА с восстановлением функции почек [8].

Известно, что мутации С3 ассоциированы с неблагоприятным прогнозом уже в исходе первого эпизода заболевания: около 60-70% пациентов без проведения комплемент-блокирующей терапии теряют функции почек, умирают во время первого эпизода ГУС или развивают терминальную почечную недостаточность при последующих рецидивах [3, 4, 6, 8, 20]. При этом долгосрочная выживаемость у пациентов с мутациями С3 составляет 80-90% в течение 10 лет, а рецидив болезни после трансплантации почки наблюдается в 90% случаев [3, 14, 20-22]. Поэтому для предотвращения рецидивов аГУС и выработки терапевтической тактики придается большое значение исследованию генетического профиля пациента [1, 23].

При отмене *Экулизумаба* риск рецидива аГУС у пациентов с мутацией гена С3 высок [21]. Следует отметить, что у сына в описанной нами семье развивалась диализ-зависимое ОПП, начиная с 3 эпизода активности ТМА, что свидетельствовало о нарастающей тяжести заболевания. Комплемент-блокирующая терапия, ставшая доступной лишь при 3 рецидиве аГУС (4 эпизод болезни), привела к разрешению ТМА в короткие сроки. Однако эта терапия носила прерывистый характер, что и при-

вело к развитию четвертого рецидива аГУС через 5 мес. после отмены *Экулизумаба*. Следует отметить, что тяжесть заболевания в этот момент была обусловлена не только развитием диализ-потребной почечной недостаточности, но и присоединением артериальной гипертензии. Таким образом, характер течения аГУС у описываемого нами ребенка полностью соответствует приводимым в литературе особенностям заболевания у пациентов с мутациями гена С3 [15-17]. После возобновления терапии *Экулизумабом* функция почек полностью восстановилась, была достигнута ремиссия заболевания и нормализация артериального давления. Однако далее терапия прерывалась еще на 16 месяцев. Возобновление лечения *Экулизумабом* после достаточно длительного перерыва у брата при отсутствии признаков комплемент-опосредованной ТМА было обусловлено несколькими факторами: рецидивирующим характером болезни с большей тяжестью каждого следующего обострения, развитием рецидива после отмены препарата, а также генетическим профилем пациента. Инициация комплемент-блокирующей терапии у сестры была продиктована семейным характером заболевания, риском рецидива аГУС, прогрессированием почечной недостаточности, развитием органной дисфункции.

Заключение

Таким образом, представленное наблюдение иллюстрирует семейную форму аГУС, имеющую часто рецидивирующий характер. Особенностью комплемент-опосредованной ТМА у членов этой семьи является не только разница в возрасте дебюта, но и разная степень выраженности клинических проявлений. Однако объединяет всех троих преобладание выраженности гематологических проявлений над выраженностью поражения почек с последующим быстрым восстановлением их функции даже при развитии диализ-потребного ОПП. Демонстрирована высокая эффективность *Экулизумаба* в купировании всех симптомов заболевания, несмотря на прерывистый характер лечения. В связи с подтвержденной генетической природой заболевания (мутацией гена С3) у сына и рецидивом после прекращения комплемент-блокирующей терапии ребенок нуждается в бессрочном лечении *Экулизумабом*, отмена которого сопряжена с очередным рецидивом и риском тяжелого повреждения не только почек, но и развитием жизнеугрожающих экстраренальных осложнений.

Конфликт интересов

Макарова Т.П. и Эмирова Х.М. принимают участие в образовательных мероприятиях для врачей в качестве лекторов при поддержке компании "Алексон". Остальные авторы конфликта интересов не имеют.

Conflict of interest

Drs Makarova T.P. and Emirova Kh.M. participate in educational events supported by Alexion Pharmaceuticals. The rest of the authors declare no conflict of interest.

Список литературы

1. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa M, Grinyó JM, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia* 2013. 33:27-45.
2. Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V., Loirat Ch. Haemolytic uraemic syndrome. Published online February 24, 2017 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30062-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30062-4).
3. Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010. 5:1844-1859.
4. Legendre CM, Licht C, Muus P, Greenbaum LA, Babu S, Bedrosian C, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2013. 368:2169-81.
5. Wong E.K.S., Goodship T.H.J., Kavanagh D. Complement therapy in atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS). *Molecular Immunology* 2013. 56. 3: 199-212.
6. Greenbaum LA, Fila M, Tsimaratos M, Ardissino G, Al-Akash SI, Evans J, Henning P, Lieberman KV, Maringhini S, Pape L, Rees L, Van De Kar N, Van De Walle J, Ogawa M, Bedrosian CL, Licht C (2013) Eculizumab inhibits thrombotic microangiopathy and improves renal function in pediatric atypical hemolytic uremic syndrome patients [Abstract]. *J Am Soc Nephrol* 24:821A-822A.
7. Козловская Н.А., Демьянова К.А., Кузнецов А.В. и др. "Субклиническая" тромботическая микроангиопатия при атипичном гемолитико-уремическом синдроме: единичный случай или закономерность? *Нефрология и диализ*. 2014. 16(2): 280-287.
8. Kozłowska N.A., Demianova K.A., Kuznetsov D.V. et al. "Subclinical" thrombotic microangiopathy with atypical hemolytic-uremic syndrome: a single case or pattern? *Nephrology and dialysis*. 2014. 16 (2): 280-287.
9. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009;361(17):1676-1687.
10. Caprioli J, Noris M, Brioschi S, Pianetti G, Castelletti F, Bettinaglio P, et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood* 2006. 108:1267-1279.
11. Westra D, Volokhina E, van der Heijden E, Vos A, Huigen M, Jansen J, et al. Genetic disorders in complement (regulating) genes in patients with atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS). *Nephrol Dial Transplant*. 2010. 25:2195-2202.
12. Nester CM, Thomas CP. Atypical hemolytic uremic syndrome: what is it, how is it diagnosed, and how is it treated? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012:617-625.
13. Bu F, Borsa N., Gianluigi A. et al. Familial Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Review of Its Genetic and Clinical Aspects. Hindawi Publishing Corporation Clinical and Developmental Immunology Volume 2012, Article ID 370426, 9 pages doi:10.1155/2012/370426/.
14. Siomou E., Gkoutis A., Serbis A et al. aHUS associated with C3 gene mutation: a case with numerous relapses and favorable 20-year outcome. *Pediatr Nephrol*. 2016 Mar;31(3):513-7.
15. Frémeaux-Bacchi V, Miller EC, Liszewski MK et al. Mutations in complement C3 predispose to development of atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2008; 112:4948-4952.
16. Lhotta K, Janecke AR, Scheiring J et al. A large family with a gain-of-function mutation of complement C3 predisposing to atypical hemolytic uremic syndrome, microhematuria, hypertension and chronic renal failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:1356-1362
17. Sartz L., Olin A. I., Kristoffersson A. C. et al. "A novel C3 mutation causing increased formation of the C3 convertase in familial atypical hemolytic uremic syndrome," *Journal of Immunology*, vol. 188, no. 4, pp. 2030-2037, 2012.
18. Toyoda H, Wada H, Miyata T, et al. Disease Recurrence After Early Discontinuation of Eculizumab in a patient with atypical hemolytic uremic syndrome with complement c3 i1157t mutation. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2016 Apr;38(3):e137-9. doi: 10.1097/MPH.0000000000000505.
19. Okano M., Matsumoto T., Nakamori Y, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome with C3 p.I1157T missense mutation successfully treated with eculizumab. *Rinsho Ketsueki*. 2018;59(2):178-181. doi: 10.11406/rinketsu.59.178.
20. Zhang K., Lu Y., Harley K.T., and Min-Ha Tran Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Brief Review *Hematol Rep*. 2017 Jun 1; 9(2): 7053. Published online 2017 Jun 1. doi: 10.4081/hr.2017.7053.
21. Loirat C, Noris M, Frémeaux-Bacchi V. Complement and the atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2008;23(11):1957-1972.
22. Goicoechea de Jorge E, Harris CL, Esparza-Gordillo J, et al. Gain-of-function mutations in complement factor B are associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104(1):240-245.
23. Le Quintrec M, Zuber J, Moulin B. et al. Complement genes strongly predict recurrence and graft outcome in adult renal transplant recipients with atypical hemolytic and uremic syndrome. *Am J Transplant* 2013; 13: 663-75.
24. Toyoda H, Wada H, Miyata T, et al. Disease recurrence after early discontinuation of eculizumab in a patient with atypical hemolytic uremic syndrome with complement C3 I1157T mutation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2016;38:e137-9.

Дата получения статьи: 15.04.2019

Дата принятия к печати: 07.08.2019

Submitted: 15.04.2019

Accepted: 07.08.2019

DOI:

Минимально инвазивное коронарное шунтирование у больного после трансплантации почки

В.А. Подкаменный^{1,3}, Ю.В. Желтовский^{1,2,3}, А.А. Шаравин³, О.А. Козина³, А.В. Вырупаев³

¹ ГБОУ ДПО "Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования" Минздрава России, 664049 г. Иркутск, Россия, м-он Юбилейный, 100

² ГБОУ ВПО "Иркутский государственный медицинский университет" Минздрава России, 664003 г. Иркутск, Россия, улица Красного Восстания, 1

³ ГБУЗ "Иркутская ордена "Знак почета" областная клиническая больница" Минздрава России, 664049 г. Иркутск, Россия, м-он Юбилейный, 100

Minimally invasive direct coronary bypass surgery in a patient after kidney transplantation

V.A. Podkamenny^{1,3}, U.V. Zheltovskiy^{1,2,3}, A.A. Sharavin³, O.A. Kozina³, A.V. Virupaev³

¹ Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, 100, m. Jubileyny, 664049 Irkutsk, Russia

² Irkutsk State Medical University, 1, ul. Krasnogo Vosstania, 664003 Irkutsk, Russia

³ Irkutsk Regional Clinical Hospital, 100, m. Jubileyny, 664049 Irkutsk, Russia

Ключевые слова: трансплантация почки, маммарокоронарное шунтирование из миниторакотомии "на работающем сердце"

Резюме

У больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) риск ИБС выше, чем у аналогичных групп больных с нормальной функцией почек. У этой категории больных также чаще отмечаются большие кардиальные и цереброваскулярные события, которые являются основной причиной смерти. Реваскуляризация миокарда у больных с ХПН и многососудистым поражением коронарных артерий (КА) дает лучшие показатели по выживаемости по сравнению с медикаментозным лечением. Описан клинический случай успешной операции коронарного шунтирования на работающем сердце спустя 5 лет после аллотрансплантации кадаверной почки. Больной Г, 56 лет 23.04.2013 года выполнена аллотрансплантация трупной почки (АТТП). Подбор органа по системе АВО (идентичная), отрицательной перекрестной пробе, HLA-1 (совпадений нет). Время холодовой ишемии составило 5 часов. Функция трансплантата первичная с нормализацией уровня креатинина крови на 26 сутки после АТТП. В период с 2013 года по 2018 год функция почечного трансплантата умеренно снижена, стабильная, минимальный мочево- вый синдром. Поддерживающая иммуносупрессия проводилась такролимусом пролонгированного действия, метилпреднизолоном и азатиоприном. В течение последних 2 лет отмечает усиление одышки и загрудинные боли при минимальной физической нагрузке. Кардиокоронарография от 2018 года: окклюзия среднего сегмента ПМЖА, стеноз первой диагональной ветви ПМЖА менее 50%. 15.5.2018 выполнена операция – маммарокоронарное шунтирование ПМЖА из миниторакотомии без искусственного кровообращения (ИК). На "работающем сердце" выполнено маммарокоронарное шунтирование ПМЖА дистальнее второй ДВ. Послеоперационный период протекал без осложнений. Время пребывания в ПИТиР составило 20 часов. Выписана в удовлетворительном состоянии на 7 сутки. Через 8 месяцев после операции функция почечного трансплантата стабильна, умеренно снижена. Количество опубликованных сообщений об операциях коронарного шунтирования (КШ) у больных после трансплантации почки (ТП) ограничено. Сообщения о выполнении операций на "работающем сердце" единичны.

Адрес для переписки: Шаравин Анатолий Александрович
e-mail: trew1986@list.ru

Corresponding author: Anatoly A. Sharavin
e-mail: trew1986@list.ru

Abstract

Patients with chronic renal failure have a higher risk of coronary heart disease than those with normal renal function. This category of patients is also more likely to have major cardiac and cerebrovascular events (MACCE), which are the main cause of death. Myocardial revascularization in patients with CKD and multivessel coronary artery disease provides better survival rates in comparison with a drug treatment. A clinical case is presented with a successful minimal invasive direct coronary artery bypass (MIDCAB) performed 5 years after kidney transplantation. A 56 years old patient underwent performed allotransplantation of cadaveric kidney on 23.04.2013. Selection according the body system ABO (identical), negative cross-sample, HLA-1 (no matches). The duration of cold ischemia was 5 hours. The graft function was primary normalized on the 26th day after surgery as revealed from the blood creatinine level. Between the years 2013 and 2018, the renal graft function was moderately reduced, although remained stable with minimal urinary syndrome. A maintenance immunosuppression was carried out with tacrolimus (in extended-release formulation capsules), metilprednisolone and azathioprine. During the last 2 years, the patient noted increased shortness of breath and chest pain at minimal physical activity. Cardiocoronarography performed in 2018 revealed an occlusion of the middle segment of left anterior descending artery (LAD), stenosis of the first diagonal branch of permanent residence less than 50%. On 15.5.2018 the MIDCAB of LAD was performed. The left internal thoracic artery was anastomosed with LAD, distal to the second DA. The postoperative period was uneventful. The time spent in ICU was 20 hours. The patient was discharged in a satisfactory condition in 7 days. Eight months after surgery the renal graft function was stable, moderately reduced. The number of published reports of successful coronary bypass surgery (even after off-pump surgery) in patients after kidney transplantation is limited.

Key words: renal transplant recipient, minimally invasive direct coronary artery bypass

Количество опубликованных сообщений об операциях коронарного шунтирования (КШ) у больных после трансплантации почки (ТП) ограничено. [1]. При этом сообщения о выполнении операций на "работающем сердце" единичны [2]. Приводим собственное наблюдение успешной операции мамарокоронарного шунтирования (МКШ) передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) из минитомии на "работающем сердце" у больного после ТП.

Больная Г, 56 лет поступила в кардиохирургическое отделение с диагнозом: ИБС. Постинфарктный кардиосклероз неясной давности. Стабильная стенокардия III ФК Осложнения основного заболевания: ХСН IIА. ФК 2. Сопутствующие заболевания: Хронический гломерулонефрит с исходом в терминальную хроническую почечную недостаточность (тХПН). Программный гемодиализ с 12.09.2003 г., постоянный амбулаторный перитонеальный диализ (ПАПД) с 04.05.2004 г. Внекостная кальцификация (сосудистая кальцификация). Остеопенический синдром сочетанного генеза Аллотрансплантация каверной почки 23.04.2013 г. Постоянная иммуносупрессия. Вторичный гиперпаратиреоз. Хроническая трансплантационная нефропатия. Нефрогенная артериальная гипертензия. ХБП С3аА2г. Хронический панкреатит с нарушением экзокринной функции, стадия неполной ремиссии. Аутоиммунный тиреоидит. Гипотиреоз, манифестная форма, медикаментозная компенсация.

Жалобы при поступлении на одышку и загрудинные боли при минимальной физической нагрузке. Из анамнеза известно, что страдает хроническим гломерулонефритом с исходом в тХПН.

С 12.09.2003 года находится на заместительной почечной терапии. Первоначально проводился программный гемодиализ, а с 04.05.2004 года – ПАПД. Диагностирован вторичный интактный гиперпаратиреоз (иПТГ) – 450 пг/мл, сосудистая кальцификация, остеопенический синдром. Проводилась терапия фосфат-связывающими препаратами, альфакальцитолом с достижением целевого уровня иПТГ (180 пг/мл).

23.04.2013 года выполнена аллотрансплантация трупной почки (АТТП). Подбор органа по системе АВО (идентичная), отрицательной перекрестной пробе, HLA-1 (совпадений нет). Время холодовой ишемии составило 5 часов. Функция трансплантата первичная с нормализацией уровня креатинина крови (0,11 ммоль/л) на 26 сутки после АТТП. Индукционная терапия проводилась базиликсимабом и метилпреднизолоном, а начальная иммуносупрессия – такролимус, метилпреднизолон и микофеноловая кислота.

В период с 2013 года по 2018 год функция почечного трансплантата умеренно снижена (креатинин крови 0,11 ммоль/л, рСКФ СКД ЕРІ – 48 мл/мин), стабильная, минимальный мочевого синдром (МАУ). Поддерживающая иммуносупрессия проводилась такролимусом пролонгированного действия, метилпреднизолоном и азатиоприном. Концентрация такролимуса – на целевом уровне (C0 -6,6-7,6 нг/мл).

После трансплантации почки отмечена персистенция иПТГ (316 пг/мл). В динамике отмечается транзиторная гиперкальциемия (общий кальций крови 2,78 ммоль/л, ионизированный кальций 1,30 ммоль/л), прогрессирование сосудистой кальцификации (кальцификация грудного и брюшного

отдела аорты, дистальных 1/3 лучевых и локтевых артерий, ладонных артериальных дуг, коронарных артерий), развитие спонтанных переломов (перелом плюсневой кости левой стопы). С 2017 года принимала бифосфонаты (алендроновая кислота). Несмотря на отсутствие скинтиграфических данных за увеличение функциональной активности паращитовидных желез, ставился вопрос о хирургическом лечении гиперпаратиреоза.

В течение последних 2 лет отмечает усиление одышки и загрудинные боли при минимальной физической нагрузке. Объективно: вес 56 кг, рост 164 см., ИМТ 20,8 кг/м². Заключение ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 65 в мин. нормальное положение электрической оси сердца, гипертрофия: левого желудочка. ЭхоКГ: аорта на уровне клапана 35 мм, стенки изменены, гиперэхогенные, утолщены. Аортальный клапан трехстворчатый, створки утолщены, гиперэхогенные, подвижность сохранена. На створках патологических образований нет. PG на аортальном клапане 12 мм рт.ст., регургитация не определяется. Левое предсердие 32×40 мм, в его просвете дополнительных эхосигналов не выявлено. Устья легочных вен не расширены. Митральный клапан: створки тонкие, не изменены, движение дискордантные. На створках патологических образований нет. Регургитация 1 степени. Правое предсердие 34×42 мм, в его просвете дополнительных эхосигналов не выявлено. Створки трикуспидального клапана тонкие, на створках патологических образований нет, регургитация 1 степени. Межпредсердная перегородка непрерывна. Правый желудочек 26 мм в приточном отделе из апикального доступа. Расчетное давление в правом желудочке (по трикуспидальной регургитации) 30 мм рт.ст. Левый желудочек: КДР – 51 мм, КСР – 34 мм, УО – 75 мл, ФВ (Teichholz) – 62%, ФУ – 33%, МЖП(Δ) – 10 мм, ЗСЛЖ(Δ) – 10 мм. Межжелудочковая перегородка непрерывна. Зон диссинергии: не выявлено. Листки перикарда не утолщены, в перикарде жидкость не выявлена. Заключение: Дегенеративные изменения аорты и аортального клапана.

Кардиокоронарография: окклюзия среднего сегмента ПМЖА, стеноз первой диагональной ветви ПМЖА менее 50%.

15.5.2018 г. выполнена операция – маммарокоронарное шунтирование ПМЖА из миниторакотомии без искусственного кровообращения (ИК). При ревизии выявлены множественные кальцинированные бляшки в ПМЖА до отхождения второй диагональной ветви (ΔВ), стенки артерии утолщены. В огибающей артерии и правой коронарной артерии обнаружено утолщение стенки артерии на всем протяжении. На "работающем сердце" выполнено маммарокоронарное шунтирование ПМЖА дистальнее второй ΔВ. При выполнении анастомозов использовался стабилизатор Acrobat SUV (Maquet, Getinge group) и сдуватель Axios Blower/Mister (Maquet,

Getinge group). Временную окклюзию ПМЖА осуществляли с помощью Ethiloon (Ethicon), внутрикоронарные шунты не применялись. Время окклюзии ПМЖА составило 8 минут.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Время пребывания в ПИТиР составило 20 часов, кардиотоники не использовались. Выписана в удовлетворительном состоянии на 7 сутки. Через 8 месяцев после операции функция почечного трансплантата стабильна, умеренно снижена (рСКФ СКД EPI 48 мл/мин).

Обсуждение

В группе больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) риск ИБС выше, чем у аналогичных групп больных с нормальной функцией почек. У этой категории больных также чаще отмечаются большие кардиологические и цереброваскулярные события (МАССЕ), которые являются основной причиной смерти [3, 4].

Реваскуляризация миокарда у больных с ХПН и многососудистым поражением коронарных артерий (КА) дает лучшие показатели по выживаемости по сравнению с медикаментозным лечением [5]. У больных с тяжелой ХПН и многососудистым поражением КА, при наличии клиники стенокардии и ожидаемой продолжительности жизни более 1 года рекомендовано выполнение операции коронарного шунтирования (КШ), а при ожидаемой продолжительности жизни менее 1 года – чрескожное эндоваскулярное коронарное вмешательство (ЧЭКВ) [2].

Трансплантация почки (ТП) у больных с конечной стадией ХПН имеет преимущества по сравнению с другими методами заместительной почечной терапии. Несмотря на это, кардиоперебральные события, наряду с инфекционными осложнениями, остаются основной причиной смерти реципиентов почечного трансплантата [6].

Показания к выполнению реваскуляризации миокарда у больных после ТП не отличаются от показаний у больных ИБС с нормальной функцией почек. Сравнительные результаты ЧЭКВ и операций КШ у больных с ТП оцениваются неоднозначно. По данным J. Lang, после операции КШ, по сравнению с ЧЭКВ, выше послеоперационная летальность и риск острого почечного повреждения (ОПП), а также хуже выживаемость в течение 1 года после вмешательства. Через 4 года результаты обеих методик сопоставимы [7]. Herzog CA на основании анализа результатов лечения больных, внесенных в базу данных United States Renal Data System, пришел к выводу о сопоставимости ближайших результатов ЧЭКВ и КШ, и преимуществе КШ по выживаемости в отдаленном периоде [9]. Lehinan CR при сравнении результатов ЧЭКВ и КШ у больных после ТП не обнаружил достоверной разницы по выживаемости.

мости, причинам смерти и частоте острого инфаркта миокарда [10].

Одним из осложнений при выполнении ЧЭКВ или КШ является ОПП. Риск развития ОПП при ЧЭКВ связан с введением контрастного вещества [10], а во время операции КШ обусловлен гипоперфузией почек при проведении ИК. Кроме этого, независимо от методики реваскуляризации миокарда, основной причиной ОПП являются состояния, обусловленные низким сердечным выбросом, которые могут возникать как при проведении лечения, так в раннем послеоперационном периоде.

При выполнении операции без ИК вероятность гипоперфузии почек и развития ОПП снижается, поэтому КШ на "работающем сердце" имеет преимущества [11]. По мнению Chawla LS, отказ от ИК при выполнении КШ может снизить риск периперационного ОПП, а также прогрессирования ХПН [13].

Единичные сообщения, основанные на небольшом количестве наблюдений, не позволяют однозначно оценить преимущества выполнения операции без ИК у больных после ТП. По данным Shayan H, при сравнительном анализе результатов операции КШ у больных после ТП, подъем уровня креатинина в раннем послеоперационном периоде больше отмечался у больных, оперированных с ИК. Несмотря на это, количество больных, нуждающихся в послеоперационном периоде в гемодиализе, в группах, оперированных с ИК и на "работающем сердце" достоверно не отличалось и составило соответственно 28% и 22% [2].

Опыт выполнения операций КШ без ИК в кардиохирургическом отделении ГБУЗ ИОКБ в настоящее время составляет более 5 тыс. операций. Большинство операций КШ на "работающем сердце" выполняется доступом через срединную стернотомию. Альтернативным доступом является миниторакотомия слева. Количество больных, оперированных из минидоступа составляет 9% от общего числа операций, выполненных без ИК. В нашем наблюдении у больной после ТП операция выполнена из левосторонней миниторакотомии на "работающем сердце". Использование левой внутренней грудной артерии позволило избежать этапа управляемой гипотонии, которая необходима при выполнении аортокоронарного шунтирования. Минидоступ позволил минимизировать травму. В литературе, посвященной операциям КШ у больных после ТП, подобные наблюдения не встречаются.

*Авторы заявляют об отсутствии конфлик-
тов интересов*

Authors declare no conflict of interests

Список литературы

1. Seyahi N., Kahveci A., Cebi D., et al. Coronary artery calcification and coronary ischaemia in renal transplant recipients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011. 26 (2):720-726
2. Shayan H., Rocha R., Wei L., Gleason T., et al. Midterm outcomes of off-pump and on-pump coronary artery revascularization in renal transplant recipients. *Journal of Cardiac Surgery.* 2011. 26(6):591-595.
3. Chang T.I., Shilane D., Kazj D.S., et al. Multivessel coronary artery bypass grafting vs. percutaneous coronary intervention in ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2012. 23(12):2042-2049.
4. Felix R., Saparia T., Hirose R., et al. Cardiac events after kidney transplantation according to pretransplantation coronary artery disease and coronary revascularization status. *Transplant. Proc.* 2016. 48 (1):65-73.
5. Hemmelgarn B.R., Southern D., Culleton B.F., et al. Survival after coronary revascularization among patients with kidney disease. *Circulation.* 2004. 110(14):1890-1895.
6. Banas M.C., Banas B., Orth S.R., et al. Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors and estimated risk for coronary artery disease in renal transplant recipients: a single center experience. *Nephron Clin. Pract.* 2011. 119 (3):227-235.
7. Lang J., Buettner S., Weiler H., et al. Comparison of interventional and surgical myocardial revascularization in kidney transplant recipients – A single-centre retrospective analysis. *IJC Heart and Vessels.* 2018. 21:96-102
8. Wolfe R.A., Ashby V.B., Milford E.L., et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N. Engl. J. Med.* 1999. 341 (23):1725-1730.
9. Herzog C.A., Ma J.Z., Collins A.J. Comparative survival of dialysis patients in the United States after coronary angioplasty, coronary artery stenting, and coronary artery bypass surgery and impact of diabetes. *Circulation.* 2002.106. P. 2207-2211.
10. Lenihan C. R., Montez-Rath M. E., Winkelmayer W. C., et al. Multivessel coronary revascularization and outcomes in kidney transplant recipients. *Transpl Int.* 2013. 26(11):1080-7.
11. Victor S.M., Gnanaraj A., Deshmukh V. R., et al. Risk scoring system to predict contrast induced nephropathy following percutaneous coronary intervention. *Indian Heart J.* 2014. 66 (5):517-524.
12. Sajja L.R., Mannam G., Chakravarthi R.M., et al. Coronary artery bypass grafting with or without cardiopulmonary bypass in patients with preoperative non-dialysis dependent renal insufficiency: a randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007. 133(2):378-388.
13. Chawla L.S., Zhao Y., Lough F.C., et al. Off-pump vs. on-pump coronary artery bypass grafting outcomes stratified by preoperative renal function. *J Am Soc Nephrol.* 2012. 23(8):1389-1397.

Дата получения статьи: 04.05.2019

Дата принятия к печати: 31.07.2019

Submitted: 04.05.2019

Accepted: 31.07.2019



Майя Сергеевна Игнатова

Professor Maya S. Ignatova

18 августа 2019 г. на 90-м году жизни скоропостижно скончалась Майя Сергеевна Игнатова, выдающийся ученый, талантливый врач и наш бессменный учитель.

Майя Сергеевна родилась в 1929 г. в Ростове-на-Дону в семье врача. После окончания Львовского медицинского института она проходила ординатуру и аспирантуру по педиатрии в Московском ЦИУВ (1953-1959 гг.), где с успехом защитила кандидатскую диссертацию на тему "Активность неспецифической антигиалуронидазы при ревматизме у детей". С 1961 г. Майя Сергеевна работала на кафедре педиатрии Центрального института усовершенствования врачей под руководством акад. Г.Н. Сперанского, сначала ассистентом клиники старшего возраста, затем – доцентом. В 1968 г. ею была защищена докторская диссертация

на тему "Патогенетические основы терапии гломерулонефрита у детей". С 1970 г. жизнь и работа Майи Сергеевны связана с МНИИ педиатрии и детской хирургии Министерства Здравоохранения РСФСР и возглавляемым ею отделом нефрологии. При активном участии Майи Сергеевны в отечественную педиатрическую нефрологию было внедрено морфологическое исследование почек, включающее методы иммуногистохимии и электронной микроскопии. Вместе с проф. Ю.Е. Вельтищевым Майя Сергеевна положила начало изучению врожденных и наследственных болезней почек, результатом которого было появление первой в мире монографии "Врожденные и наследственные болезни почек у детей" (1978). Любознательность, гибкость ума, способность выслушивать альтернативную точку зрения всегда были особенностью Майи Сергеевны. Удивительная способность выделять перспективные направления исследований и успешно развивать их привела к внедрению в педиатрическую отечественную нефрологию новых методов терапии, включая использование цитостатиков и афферентных методов лечения у больных с гломерулонефритом.

Майя Сергеевна является автором более 600 научных работ, в том числе широко известных монографий по нефрологии. Многие нефрологи и врачи других специальностей в СССР, России и других странах учились детской нефрологии по ее научным трудам и книгам. Профессор, заслуженный деятель науки РФ Майя Сергеевна Игнатова активно популяризировала новейшие медицинские знания, проводя циклы усовершенствования по детской нефрологии во всех концах страны (Архангельск, Калуга, Ижевск, Иркутск, Пермь, Сочи), а также в Казахстане, Грузии, Азербайджане. Ее лекции по нефрологии с интересом слушали в Польше, Венгрии, Великобритании, Индии, США, Перу и других странах. Многие видные деятели современной нефрологии считают себя учениками и последователями Майи Сергеевны. Под ее руководством было защищено более десяти докторских и двадцати кандидатских диссертаций, неocenim ее вклад в рецензирование научных трудов. Она являлась членом редколлегии и редакционных Советов ряда отечественных и зарубежных журналов.

В 1967 г. вместе с Ю.Е. Вельтищевым и М.П. Матвеевым М.С. Игнатова стояла у истоков зарождения Европейской ассоциации педиатров-нефрологов, включающей в себя на тот момент 40 представителей из 20 стран Европы. В последующие годы Майя Сергеевна принимала активное участие в работе консультативных советов международных нефрологических обществ, а также была членом Президиума Правления Всесоюзного Общества нефрологов. В 1997 г. вместе с единомышленниками она основала Российское общество педиатров-нефрологов "Творческое Объединение детских нефрологов", долгое время являясь его Президентом.

До последнего времени М.С. Игнатова продолжала научную и консультативную работу в родном отделе, помогала молодым ученым и ученикам. Последние 5 лет практически ежегодно выходили ее научные труды – монографии и руководства для врачей. Широкую известность получила одна из последних ее книг – "Наследственные болезни органов мочевой системы у детей". Майя Сергеевна стала одним из первых лауреатов Премии по педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева (2015).

Коллектив института, отдела наследственных и приобретенных болезней почек, многочисленные ученики и соратники – все, кто знал Майю Сергеевну, скорбят о её неожиданной кончине, выражают соболезнование родным и близким в связи с горькой утратой.



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 АПУ системы Министерства здравоохранения и социального развития бесплатное.

По окончании циклов выдаются документы государственного образца.

Заявки на обучение (включая выездные циклы) принимаются по адресу:

123182, Москва, ул. Пехотная, 3. Городская клиническая больница № 52.

Кафедра нефрологии ФПДО МГМСУ

Контактный тел./факс: 8-499-196-10-11, 8-499-196-19-51 **E-mail:** kafedra.nefrolog@yandex.ru

Информация для авторов

Журнал "Нефрология и диализ" адресован клиницистам-практикам и специалистам-исследователям в области нефрологии. В журнале публикуются обзоры и лекции по широкому кругу вопросов нефрологии и диализа, оригинальные статьи, краткие сообщения и заметки из практики, а также информация о планирующихся и состоявшихся конференциях, симпозиумах и съездах. Все рукописи рецензируются не менее, чем двумя экспертами-специалистами. Принятые к публикации статьи публикуются бесплатно. По результатам рецензирования и последующего рассмотрения редколлегией авторам направляется мотивированное заключение.

Редакция оставляет за собой право редактирования рукописей.

Рукописи принимаются к рассмотрению только при условии их оформления по следующим правилам, сформулированными в соответствии с требованиями международной базы научных изданий SCOPUS.

1. Журнал по желанию авторов публикует рукописи на русском или на английском языке. Название, список авторов и их адреса, подробный реферат, список ключевых слов, названия таблиц и рисунков, подписи к ним и список цитируемых источников должны быть представлены и на русском, и на английском языке.
2. На первой странице указываются название статьи на русском и английском языках, фамилии авторов на русском и английском языках с инициалами (инициалы должны стоять перед фамилиями), названия и адреса учреждений всех авторов (на русском и английском языках), а также телефон и адрес электронной почты контактного лица.

Пример оформления первой страницы рукописи

Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью методами перитонеального диализа и трансплантации почки в Российской Федерации в 1998-2011 г.

(Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии. Часть вторая)

Б.Т. Бикбов^{1,2,3}, Н.А. Томилина^{1,2,3}

¹ Отделение нефрологических проблем трансплантации почки ФБГУ "ФНЦ Трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 123182 Москва, Шукшинская ул., д. 1, Москва, Россия

² Кафедра нефрологии ФПДО ФГБУ ФГОУ "Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова", 127473 Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1, Москва, Россия

³ ГБУЗ "ТКБ № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы", Московский городской нефрологический центр, 123182 Москва, ул. Пехотная, д. 3/2, Москва, Россия

Адрес для переписки: Борис Тахирович Бикбов, e-mail: boris.bikbov@gmail.com

Renal replacement therapy for ESRD patients with CAPD and kidney transplantation in Russian Federation, 1998-2011

Report of Russian RRT Registry. Part 2

B.T. Bikbov^{1,2,3}, N.A. Tomilina^{1,2,3}

¹ Department of Nephrology Issues of Transplanted Kidney, Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, 1 Shchukinskaya Str. 123182, Moscow, Russian Federation

² Chair of Nephrology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20 Delegatskaya Str., bld. 1, Moscow, Russian Federation

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

Corresponding author: Dr. Boris Bikbov, e-mail: boris.bikbov@gmail.com

3. Виды публикаций:

- обзоры и лекции – не более 40 машинописных страниц (включая таблицы, рисунки и подписи к ним);
- оригинальные работы – до 25 машинописных страниц;
- краткие сообщения и письма в редакцию – 3-5 машинописных страниц;
- наблюдения из практики – до 10 машинописных страниц.

4. Рукопись должна содержать:

- краткий реферат (на русском и английском языках) объемом от 250 до 350 слов, разделенный на рубрики. Для оригинальных работ: цели работы, методы, результаты и основные выводы; рубрикация обзоров и случаев из практики – на усмотрение авторов;
- список ключевых слов (на русском и английском языках);
- введение, отражающее состояние вопроса и задачи исследования;
- материалы и методы, результаты и их обсуждение;
- выводы или заключение;
- список литературы с полным названием цитируемых работ;
- таблицы;
- подписи под рисунками.

5. Иллюстративный материал:

- публикация цветных иллюстраций возможна только по согласованию с редакцией и лишь в тех случаях, когда данные не могут быть представлены в черно-белом варианте без ущерба для понимания;
- фотографии должны быть контрастными; рисунки, графики и диаграммы – четкими;
- морфологические картинки должны быть снабжены подробным описанием отдельных морфологических элементов, необходимо указать также метод окраски и увеличение;
- на отдельной странице прилагаются подрисовочные подписи с указанием номера каждого рисунка на русском и английском языке;
- каждый рисунок должен иметь название, комментарий и расшифровку всех сокращений **на русском и английском языке**;
- таблицы должны быть озаглавлены **на русском и английском языке**, содержать четко обозначенные графы, удобные для чтения;
- ссылки на рисунки и таблицы указываются в тексте в соответствующих местах; на полях или в тексте рукописи отмечается предпочтительное место их расположения.

6. Библиографические ссылки в тексте статьи обозначаются номерами в квадратных скобках в соответствии с порядком их появления в тексте статьи, таблицах или рисунках. **Список цитируемых источников составляется в порядке их упоминания** в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5-2008 "Библиографическая ссылка". Для работ, переведенных с русского на английский или с английского на русский, следует указать выходные данные и оригинала, и перевода на обоих языках (см. пример 1). Ссылки на интернет ресурсы даются в виде постраничных сносок и не включаются в список литературы.

Авторы должны выверить список литературы по базам данных "PubMed" (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) и РИНЦ (<http://elibrary.ru>). Ответственность за правильность ссылок и, следовательно, возможность их корректного автоматического распознавания базами данных учёта цитирования, лежит на авторах.

В списке литературы следует указать:

- для книг – фамилию и инициалы автора (авторов), полное название работы, место и год издания, издательство, номера первой и последней страниц раздела либо (при цитировании монографии в целом) общее количество страниц;
- для журнальных статей (включая электронные) – фамилия и инициалы не более чем трех первых авторов с последующей пометкой et al., полное название статьи, название журнала, год издания, том, номер, номера первой и последней страниц, DOI (если имеется);
- для диссертаций и авторефератов – фамилия и инициалы автора, докторская или кандидатская, полное название работы, год и место издания.
- для русскоязычных изданий ссылки необходимо продублировать в латинской транслитерации, для чего рекомендуется воспользоваться бесплатным он-лайн сервисом в интернете <http://translit.ru>, выбрав при этом опцию BSI (British). В случае, если российское издание переводится на английский язык или публикует краткие названия и рефераты статей на английском языке, следует продублировать русскоязычную ссылку ссылкой на английский перевод (см. ниже пункт 3).

Примеры оформления списка литературы

1. Захарова Е.В. Прогнозирование исходов системной красной волчанки и системных васкулитов с экстраренальными и почечными проявлениями. Дисс. на соискание уч. степени. канд. мед. наук. 2005. М. 165 с.
Zakharova E.V. Prognozirovanie iskhodov sistemnoi krasnoi volchanki i sistemnykh vaskulitov s ekstra-renal'nymi i pochechnymi proyavleniyami. Diss. na soiskanie uch. stepeni. kand. med. nauk. 2005. M. 165 s.
2. Нефрология: Учебное пособие для послевузовского образования. Под ред. Е.М. Шиловой. М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2007. 683 с.
Nefrologiya: Uchebnoe posobie dlya poslevuzovskogo obrazovaniya. Pod red. E.M. Shilova. M.: GEOTARMEDIA, 2007. 683 s.
3. Томилина Н.А., Бирюкова Л.С., Фролова Н.Ф. и соавт. Клинико-морфологическая характеристика и прогноз разных гистоморфологических вариантов быстро прогрессирующего гломерулонефрита, ассоциированного с АНЦА-васкулитом. Нефрология и диализ. 2017; 19(4): 438-448. DOI: 10.28996/1680-4422-2017-4-466-477
Tomilina N.A., Biryukova L.S., Frolova N.D. et al. Clinical and morphological characteristics and forecast for different histomorphological variant of rapidly progressive glomerulonephritis (ANCA-associated vasculitis). 2017; 19(4): 438-448. DOI: 10.28996/1680-4422-2017-4-466-477
4. Alsaad K.O., Herzenberg A.M. Distinguishing diabetic nephropathy from other causes of glomerulosclerosis: an update. J. Clin. Pathol. 2007; 60(1): 18–26. DOI: 10.1136/jcp.2005.035592
5. Novick A.C. Alternative bypass techniques in renal revascularization. In: Renal Vascular Disease. Novick A.C., Scobille J., Hamilton G. eds. W.B. Sanders. London. 1995. P. 497–509.
6. Wagner M., Ashby D.R., Kurtz C. et al. Hepcidin-25 in diabetic chronic kidney disease is predictive for mortality and progression to end stage renal disease. PLoS One. 2015. 10(4): e0123072. DOI: 10.1371/journal.pone.0123072
7. Статья представляется в редакцию по электронной почте nephro-dial@yandex.ru в виде файла формата *.doc, *.docx или *.rtf (через полтора интервала пририфтом 12-го кегля Times New Roman). Рисунки представляются в виде отдельных файлов в формате *.tif или *.jpg с разрешением 600 dpi. Каждая таблица и рисунок должны находиться в отдельном файле; номера рисунков и таблиц должны присутствовать в названии файла.

Подробная информация для авторов размещена на сайте журнала:
<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/contentView&id=11>.

For authors

MANUSCRIPT PREPARATION

'Nephrology and Dialysis' opened for publication of manuscripts both in Russian and in English. Title, list of the authors, author's affiliation and address, abstract and key words should be provided in Russian and in English anyway. Russian non-speaking authors are welcome to apply to the Editorial office for help in translating Title and Abstract of their manuscript into Russian.

The first page of the manuscript should contain the following information in Russian and in English: the title of the paper, names of the authors, their affiliation and street address(es). Besides the name of the corresponding author and his/her address, phone number(s) and e-mail should be provided. An example of the title page information is as follows.

Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью методами
перитонеального диализа и трансплантации почки в Российской Федерации в 1998-2011 г.
(Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии. Часть вторая)

Б.Т. Бикбов^{1,2,3}, Н.А. Томилина^{1,2,3}

¹ Отделение нефрологических проблем трансплантации почки ФБГУ "ФНЦ Трансплантологии и искусственных органов
им. академика В.И. Шумакова" Министерства здравоохранения Российской Федерации,
123182 Москва, Щукинская ул., д. 1, Москва, Россия

² Кафедра нефрологии ФПДО ФБГУ ФГОУ "Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова", 127473 Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, Россия

³ ГБУЗ "ТКБ № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы", Московский городской нефрологический центр,
123182 Москва, ул. Пехотная, д. 3/2, Москва, Россия

Адрес для переписки: Борис Тахирович Бикбов, e-mail: boris.bikebov@gmail.com

Renal replacement therapy for ESRD patients with CAPD and kidney transplantation
in Russian Federation, 1998-2011

Report of Russian RRT Registry. Part 2

B.T. Bikebov^{1,2,3}, N.A. Tomilina^{1,2,3}

¹ Department of Nephrology Issues of Transplanted Kidney, Academician V.I. Shumakov Federal Research Center
of Transplantology and Artificial Organs, 1 Shchukinskaya Str. 123182, Moscow, Russian Federation

² Chair of Nephrology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry,
20 Delegatskaya Str., bld. 1, Moscow, Russian Federation

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

Corresponding author: Dr. Boris Bikebov, e-mail: boris.bikebov@gmail.com

TYPES OF PUBLICATIONS

Reviews of up to 40 pages including Tables, Figures, Figure Legends and References;

Original articles of up to 25 pages;

Short communications and Letters to Editor of up to 5 pages;

Case reports of up to 10 pages.

MANUSCRIPT SHOULD CONTAIN

ABSTRACT (in Russian and in English) of 250-350 words with separated paragraphs: 'Background', 'Methods', 'Results', 'Discussion', and 'Conclusions'.

List of up to 6 KEY WORDS (in Russian and in English)

FIGURES

Figures should be numbered as they appear in the text.

Color figures could be accepted only upon approval by the Editorial office and if the data could not be presented in black and white or in gray scale without loss of data presentation quality.

Photographs should be contrast; plots and graphs should be clear and sharp.

Pathology pictures should be supplied with descriptions of morphological elements; the method of staining and magnification should be specified.

Detailed legends for all figures should be provided in Russian and English as a separate file(es); each Figure should have a heading, abbreviations should be expanded and all necessary comments should be provided.

TABLES

Tables should be numbered as they appear in the text.

Each Table should have a heading in Russian and English describing its contents; lines and columns should be clearly explained and easy readable; footnotes to tables should be indicated by superscript characters.

Preferable placements for each Figure and Table should be indicated in the text or in the left margin of the manuscript.

REFERENCES

References should be numbered (in square brackets) according to their appearance in the manuscript including Figures and Tables (Vancouver style).

The list of References in order as the References appear in the text. The authors are responsible for correctness of references. The authors are advised to check the references with PubMed and the Russian index of scientific citation. For articles originally published in Russian and then translated into English, information of publications and the translation should be provided. The correct spelling of English titles of the Russian journals should be checked with the publisher's Web sites. The information is given in the following order.

Books: family name and initials of all authors (or the first three authors followed by et al.), title of the paper, publishing house and city, total number of pages.

Journal articles: family name and initials of first three authors. Do not list more than 3 authors per reference. Should there be 4 or more, please include only the first 3 followed by "et al.", title of the paper, title of the journal, year, volume, issue, first and last pages, DOI, if available.

Theses, dissertations, or thesis synopses: family name and initials of the author, type of the thesis, title, year and city.

Russian-language titles need to be accompanied by a Romanized (transliterated) title. For the purposes of transliteration the free on-line services <http://translit.ru> with the option BSI ("British Standard Institution") is recommended. If an English translation of a Russian publication is available, or if a Russian-language article has an English title and abstract, it is sufficient to provide only the English title in the references without a transliterated Russian-language title (see example 3 below).

Examples:

1. *Захарова Е.В.* Прогнозирование исходов системной красной волчанки и системных васкулитов с экстраренальными и почечными проявлениями. Дисс. на соискание уч. степени. канд. мед. наук. 2005. М. 165 с.

Zakharova E.V. Prognozirovanie iskhodov sistemnoi krasnoi volchanki i sistemnykh vaskulitov s ekstrakrenal'nymi i pochechnymi proyavleniyami. Diss. na soiskanie uch. stepeni. kand. med. nauk. 2005. M. 165 s.

2. Нефрология: Учебное пособие для послевузовского образования. Под ред. Е.М. Шиловой. М.: ГЭО-ТАР-МЕДИА, 2007. 683 с.

Nefrologiya: Uchebnoe posobie dlya poslevuzovskogo obrazovaniya. Pod red. E.M. Shilova. M.: GEO-TARMEDIA, 2007. 683 s.

3. *Томилина Н.А., Бирюкова А.С., Фролова Н.Ф. и соавт.* Клинико-морфологическая характеристика и прогноз разных гистоморфологических вариантов быстро прогрессирующего гломерулонефрита, ассоциированного с АНЦА-васкулитом. Нефрология и диализ. 2017; 19(4): 438-448. DOI: 10.28996/1680-4422-2017-4-466-477

Tomilina N.A., Biryukova L.S., Frolova N.D. et al. Clinical and morphological characteristics and forecast for different histomorphological variant of rapidly progressive glomerulonephritis (ANCA-associated vasculitis). 2017; 19(4): 438-448. DOI: 10.28996/1680-4422-2017-4-466-477

4. *Alsaad K.O., Herzenberg A.M.* Distinguishing diabetic nephropathy from other causes of glomerulosclerosis: an update. J. Clin. Pathol. 2007; 60(1): 18–26. DOI: 10.1136/jcp.2005.035592

5. *Novick A.C.* Alternative bypass techniques in renal revascularization. In: Renal Vascular Disease. Novick A.C., Scobille J., Hamilton G. eds. W.B. Sanders. London. 1995. P. 497–509.

6. *Wagner M., Ashby D.R., Kurtz C. et al.* Hepcidin-25 in diabetic chronic kidney disease is predictive for mortality and progression to end stage renal disease. PLoS One. 2015. 10(4): e0123072. DOI: 10.1371/journal.pone.0123072

The manuscript should be sent via e-mail: nephro-dial@yandex.ru as a single file in the format *.doc, *.docx or *.rtf (spacing of one and a half lines, font Times New Roman, 12 points). Tables should be included to main text of the manuscript on separate pages after the main text and the Reference list or sent as separate files for each table. Figures should be sent as separate files in the format *.tif or *.jpg with 600 dpi resolution. Name of the first author and the numbers of the Figure or table should present in the file name.

Detailed information for authors can be found on the Journal Web page:
<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/contentView&id=11>.



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, Туркмени, Украины и Узбекистана.

Состав региональной команды по ННГ&России:

Со-председатели

Абдузаппар Гаипов (Казахстан)

Елена Захарова (Россия)

Члены команды

Элгун Хазиев (Азербайджан)

Барат Юсубов (Азербайджан)

Ашот Саркисян (Армения)

Алех Калачик (Беларусь)

Кирилл Комиссаров (Беларусь)

Стефан Клаус (Бельгия)

Фергюс Каски (Великобритания)

Тинатин Давитав (Грузия)

Нора Сарипшвили (Грузия)

Ирма Чохонелидзе (Грузия)

Кайрат Кабулбаев (Казахстан)

Динара Аипова (Киргизстан)

Айпери Асанбек-кызы (Киргизстан)

Антон Андрусев (Россия)

Ольга Воробьева (Россия)

Лариса Приходина (Россия)

Ахтамхон Содиков (Таджикистан)

Захиджон Маткаримов (Узбекистан)

Олена Карпенко (Украина)

Елена Лобода (Украина)

Советник

Норбер Лемер (Бельгия)

РДО организует работу ключевых программ ISN на территории Российской Федерации, наиболее эффективно работают программы CME (программа постоянного медицинского образования), EAP (программа нефрологических посольств) и SRC (программа центров-побратимов).

Даты подачи заявок в ISN на программы SRC, Fellowship и Clinical Research – с 1 января по 1 мая и с 1 мая по 1 октября каждого текущего года.

Даты подачи заявок на CME и EAP – в течение всего года, но не позже чем за 3 месяца до предстоящего мероприятия.

Подать заявки можно на сайте ISN по ссылке <http://www.theisn.org>.

Всемирный Конгресс Нефрологов, проводимый ISN теперь ежегодно, состоится 26-30 марта 2020 года в Абу Даби.

Российское Диализное Общество приглашает всех членов РДО активно участвовать в программах ISN. Если вам нужна помощь по вопросам оформления заявок на участие в программах ISN, обращайтесь по адресу rosdialysis@mail.ru к координатору программ CME и EAP Захаровой Е.В.

Программы ISN:

- CME
- EAP
- SRC
- Fellowship
- Clinical Research

Председатель РДО
Е.В. Захарова



Российское Диализное Общество аффилировано к ERA-EDTA более 10 лет, и к ЕКНА (European Kidney health 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 СМЕ по Эпидемиологии (Introductory Course on Epidemiology).

Представители РДО неоднократно принимали участие в форумах ЕКНА <http://web.era-edta.org/ekha>.

Данные Общероссийского регистра заместительной почечной терапии РДО подаются в Регистр ERA-EDTA с 2016 года:

<https://era-edta-reg.org/files/annualreports/pdf/AnnRep2016.pdf>

и публикуются в отчете Регистра ERA EDTA:

<https://era-edta-reg.org/files/annualreports/pdf/AR2016%20Summary%20paper.pdf>

По инициативе и силами РДО были переведены на русский язык и опубликованы в журнале Нефрология и Диализ рекомендации ERBP (European Renal Best Practice) по ведению гипонатриемии, синдрома длительного сдавления, и ведению пожилых пациентов с ХБП:

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=1987>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/issueView&journalId=72>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/issueView&journalId=74>

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/>.

56 конгресс ERA-EDTA состоялся 13-16 июня 2019 года в Будапеште, очередной 57 конгресс пройдет 6-9 июня 2020 года в Милане. Более подробную информацию можно получить на сайте ERA-EDTA.



KDIGO – Международная независимая организация, занимающаяся разработкой и внедрением основанных на доказательствах рекомендаций по наиболее актуальным вопросам диагностики и лечения заболеваний почек.

Для выполнения этой задачи KDIGO проводит конференции по противоречиям, комплектует доказательную базу, и создает и публикует рекомендации, разрабатываемые рабочими группами, в которые входят ведущие специалисты в той или иной области.

Российское Диализное общество активно сотрудничает с KDIGO (Kidney Disease | Improving Global Outcomes) с 2010 года.

За это время по инициативе и силами РДО были переведены на русский язык и опубликованы в журнале Нефрология и Диализ многие рекомендации KDIGO.

<http://www.nephro.ru/index.php?r=site/contentView&id=7>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=1986>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=112>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=62>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=30>

<http://journal.nephro.ru/index.php?r=journal/articleView&articleId=1936>

Полный список и тексты Рекомендаций KDIGO можно найти по ссылке <https://kdigo.org/guidelines/>, там же можно ознакомиться с имеющимися переводами Рекомендаций на русский язык.

С переводом Рекомендаций по гепатиту С вы можете ознакомиться в этом номере.

С новостями KDIGO можно ознакомиться по ссылке <https://kdigo.org/category/news/>, на этой странице можно подписаться на рассылку Новостей KDIGO.

