

Российское диализное общество

Творческое объединение детских нефрологов

Нефрология и диализ

Т. 20 № 3 • 2018

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
Д.В. Зверев
Л.В. Козловская
Т.В. Сергеева
А.В. Смирнов
Фернандо Каррера (Португалия)
Артур Коэн (США)
Норбер Ламер (Бельгия)
Ашгар Растегар (США)
Владимир Тезар
(Чешская республика)

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

И.В. Островская – ответственный
секретарь редколлегии

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

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

258 Страница РДО

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ
262 Кардиоренальный синдром у больных
на заместительной почечной терапии
(Обзор литературы)
Е.В. Шутов, А.Ю. Николаев, Н.Н. Филатова

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
274 Маркеры эндотелиальной дисфункции у пациентов
с аллогенным почечным трансплантатом в поздний
послеоперационный период
Л.А. Рогозина, И.Л. Давыдкин, Е.В. Парабина

281 Особенности периоперационного ведения пациентов
с терминальной стадией хронической болезни
почек, нуждающихся в хирургической коррекции
кардиоваскулярной патологии
М.Б. Ярустовский, М.В. Абрамян, А.О. Солдаткина,
Р.М. Муратов, О.Л. Бокерия, З.Ф. Кудзоева,
Е.В. Комардина, Е.И. Назарова

290 Результаты изучения мнения пациентов об организации
медицинской помощи в центрах диализного лечения
А.И. Ибрагимов, А.А. Загоруйченко, М.Р. Акчурин,
О.Н. Котенко, Е.В. Харитоновна

ШКОЛА НЕФРОЛОГА
295 АА амилоидоз как междисциплинарная проблема –
три случая редких заболеваний, осложнившихся системным
АА амилоидозом
Е.В. Захарова, В.В. Бедин, Е.В. Шутов, П.Н. Никитин,
С.В. Головинский, И.А. Милосердов, М.С. Симонова,
О.А. Воробьева

312 Семейный транстретиновый амилоидоз:
мини-обзор и описание трех случаев
среди членов одной семьи
Е.Н. Никитина, О.А. Воробьева

- 324 НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ
Лобулярная гломерулопатия:
всегда ли мембранопролиферативный
гломерулонефрит?
Э.К. Петросян, Е.В. Пушкарева, Б.Л. Кушнир,
П.Е. Повилайтите, П.В. Шумилов
- 329 НЕКРОЛОГ
Сергей Иванович Рябов
- 330 ИНФОРМАЦИЯ
- 332 Информация для авторов
- 338 Страница ISN

ISSN 1680-4422

Рецензируемый научный журнал;
включен в перечень ВАК для на-
учных периодических изданий РФ,
в которых должны быть опубли-
кованы результаты диссертацион-
ных исследований от 02.02.2016 г.
и в список журналов Russian Science
Citation Index (RSCI) на базе Web of
Science. С №4 2017 года каждая
статья индексируется по Между-
народной 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
e-mail: vidal@vidal.ru
www.vidal.ru

Подписано в печать 21.09.18

Отпечатано
ООО "Буки Веди"
119049, г. Москва,
Ленинский проспект, д. 4, стр. 1А
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
D.V. Zverev
L.V. Kozlovskaya
T.V. Sergeeva
A.V. Smirnov
Fernando Carrera (Portugal)
Arthur Cohen (USA)
Norbert Lameire (Belgium)
Asghar Rastegar (USA)
Vladimir Tezar (Czech Republic)

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

I.V. Ostrovskaya
(Executive Board Secretary)

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

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

258 Russian Dialysis Society page

REVIEWS AND LECTURES

262 Cardiorenal syndrome in patients on renal replacement therapy
(A review)
E.V. Shutov, A.Yu. Nickolaev, N.N. Filatova

ORIGINAL ARTICLES

274 Markers of endothelial dysfunction in patients
at long-term period after kidney transplantation
L.A. Rogozina, I.L. Davydkin, E.V. Parabina

281 Features of perioperative management in patients
with end-stage renal disease (ESRD) requiring surgical
correction of cardiovascular pathology
M.B. Yaroustovsky, M.V. Abramyan, A.O. Soldatkina,
R.M. Muratov, O.L. Bockeria, Z.F. Kudzoeva,
E.V. Komardina, E.I. Nazarova

290 The results of studying patients' opinions on the organization
of medical care in the centers of dialysis treatment
A.I. Ibragimov, A.A. Zagoruychenko, M.R. Akchurin,
O.N. Kotenko, E.V. Kharitonova

EDUCATIONAL MATERIALS

295 AA amyloidosis as a multidisciplinary problem –
report of three cases of rare diseases, complicated by systemic
AA amyloidosis
E.V. Zakharova, V.V. Bedin, E.V. Shutov, P.N. Nikitin,
S.V. Golovinsky, I.A. Miloserdov, M.S. Simonova,
O.A. Vorobyova

312 The transthyretin amyloidosis:
mini review and description of three cases
among members of the same family
E.N. Nikitina, O.A. Vorobyeva

- 324 CASE REPORT
Lobular glomerulopathy:
is it always membranoproliferative glomerulo-nephritis?
E.K. Petrosyan, E.V. Pushkareva, B.L. Kushnir,
P.E. Povilaitite, P.V. Shumilov
- 329 IN MEMORIAM
Sergey I. Ryabov
- 330 ANNOUNCEMENTS
- 332 FOR AUTHORS
- 338 ISN 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™. 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
e-mail: vidal@vidal.ru
www.vidal.ru

Printed in
"Buki Vedi"

4, building 1A, Leninsky av.,
Moscow, 119049 Russia
Phone: +7 (495) 926-63-96
www.bukivedi.com
info@bukivedi.com



РОССИЙСКОЕ ДИАЛИЗНОЕ ОБЩЕСТВО

УЧРЕЖДЕНО 23 апреля 1998 года

Председатель: Андрусов Антон Михайлович

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

Координационный совет:

- | | |
|-----------------------------------|---------------------------------|
| 1. Андрусов А.М. (Москва) | 17. Котенко О.Н. (Москва) |
| 2. Анисимова А.И. (Якутск) | 18. Линева Н.Ю. (Н.Новгород) |
| 3. Бевзенко А.Ю. (Хабаровск) | 19. Липатов К.С. (Н. Новгород) |
| 4. Бобкова И.Н. (Москва) | 20. Навасардян А.С. (Самара) |
| 5. Вишневский К.А. (С.-Петербург) | 21. Орлова Г.М. (Иркутск) |
| 6. Гуревич А.К. (С.-Петербург) | 22. Петрова Н.Ю. (Саратов) |
| 7. Гуревич К.Я. (С.-Петербург) | 23. Сигал В.Е. (Казань) |
| 8. Дюбанова Г.А. (Новосибирск) | 24. Ткалич Л.М. (Томск) |
| 9. Ермоленко В.М. (Москва) | 25. Толкачев А.Н. (Смоленск) |
| 10. Захарова Е.В. (Москва) | 26. Томилина Н.А. (Москва) |
| 11. Зверев Д.В. (Москва) | 27. Цыгин А.Н. (Москва) |
| 12. Зеленин К.Н. (Архангельск) | 28. Шило В.Ю. (Москва) |
| 13. Земченков А.Ю. (С.-Петербург) | 29. Шилов Е.М. (Москва) |
| 14. Злоказов В.Б. (Екатеринбург) | 30. Шутов А.М. (Ульяновск) |
| 15. Ильин А.П. (Ульяновск) | 31. Ямпольский А.Ф. (Краснодар) |
| 16. Козловская Л.В. (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. 3/2
Тел.: 8 (499) 196-31-22, 196-10-11 • секретари РДО: 8 (965) 137-03-52, 8 (903) 188-71-45
e-mail: rosdialysis@mail.ru • www.nephro.ru



РОССИЙСКОЕ ДИАЛИЗНОЕ ОБЩЕСТВО

УЧРЕЖДЕНО 23 апреля 1998 года

Правила подписки на журнал "Нефрология и диализ"

Журнал "Нефрология и диализ" с 2015 года не распространяется через каталоги агентства "Роспечать", а рассылается всем членам РДО, оплатившим членский взнос за текущий год.

С 2015 года появилась возможность оформить подписку на журнал через наш сайт www.nephro.ru или получить доступ к его электронной версии всем желающим, не являющимся членами РДО.

Для этого достаточно зайти на сайт www.nephro.ru и во вкладке "Журнал" выбрать интересующий Вас номер или статью и пойти по ссылке "Весь текст". После заполнения упрощенного варианта анкеты Вы будете перенаправлены на страницу электронных платежей.

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



ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ "РОССИЙСКОЕ ДИАЛИЗНОЕ ОБЩЕСТВО"

123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3/2

Тел.: 8 (499) 196-31-22, 196-10-11

e-mail: rosdialysis@mail.ru

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

1. Фамилия _____ Имя _____ Отчество _____

2. Почтовый адрес для рассылки журнала:

Почтовый индекс

Республика (область, край) _____

Город _____

Улица _____

Дом _____

Телефон: код города (_____) тел. _____

3. Контактные данные:

Мобильный телефон: _____

E-mail: _____

4. Название учреждения _____

отделение _____

5. Специальность:

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

прочее _____

5.1. Специализация:

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

прочее _____

6. Должность:

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

прочее _____

7. Ученое звание _____

8. Я желаю получать:

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

Дата: " _____ " _____ 201 _____ г.

Подпись: _____





ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ "РОССИЙСКОЕ ДИАЛИЗНОЕ ОБЩЕСТВО"

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

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Российское Диализное Общество сообщает о мероприятиях, планируемых РДО в 2018 г.:

1. VIII межрегиональная конференция РДО в Дальневосточном федеральном округе

Планируемые даты проведения: 28-29 сентября 2018 г.

Место проведения: Россия, Хабаровск

2. XII Общероссийская конференция "РДО – 20 лет"

Планируемые даты проведения: 18-19 октября 2018 г.

Место проведения: Россия, Москва

3. XVII Международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ курс ISN)

Планируемая дата проведения: 20 октября 2018 г.

Место проведения: Россия, Москва

**4. Семинар в рамках программы нефрологических посольств ISN,
семинар проводит профессор Пьер Ронко (Франция)**

Планируемая дата проведения: 6-9 ноября 2018 г.

Место проведения: Россия, Москва

**5. X региональная конференция Северо-Западного федерального округа
"Декабрьские встречи – 2018"**

Планируемые даты проведения: 7-8 декабря 2018 г.

Место проведения: Россия, Санкт-Петербург, Сестрорецк

Председатель РДО

Андрусев А. М.

Контакты:

Председатель РДО: Андрусев А.М.
тел.: (499) 196-3122
e-mail: am_andrusev@mail.ru
сайт: <http://www.nephro.ru/>

Ответственный секретарь РДО: Водорезова А.В.
тел.: (499) 196-1011; (965) 137-0352
e-mail: rosdialysis@mail.ru

Кардиоренальный синдром у больных на заместительной почечной терапии

(Обзор литературы)

Е.В. Шутов^{1,2}, А.Ю. Николаев², Н.Н. Филатова²

¹ ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы,
125284, Москва, 2-ой Боткинский проезд, д. 5, Россия

² Кафедра нефрологии и гемодиализа ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,
125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Россия

Cardiorenal syndrome in patients on renal replacement therapy

(A review)

E.V. Shutov^{1,2}, A.Yu. Nickolaev², N.N. Filatova²

¹ Botkin Clinical City Hospital,
5 2nd Botkinskiy pr, Moscow 125284, Russian Federation

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

Ключевые слова: гемодиализ, перитонеальный диализ, кардиоренальный синдром, остаточная функция почек, белково-энергетическая недостаточность, оксидативный стресс, артерио-венозная фистула, интрадиализная гипотензия, коронарный атеросклероз, застойная сердечная недостаточность

Резюме

В представленном обзоре обсуждаются кардиоренальные взаимоотношения у больных на заместительной почечной терапии (ЗПТ), которые рассматриваются как отдельный тип кардиоренального синдрома (КРС) – диализный КРС, где под ренальным компонентом подразумеваются комплекс метаболических и эндокринных нарушений, осложняющих терминальную уремию, остаточная функция почек и собственно диализная терапия. В обзоре анализируется ассоциированная с ЗПТ кардиальная дисфункция и обсуждаются патогенетические механизмы кардиоренальных взаимоотношений у больных на ЗПТ: снижение эффективности диализа, утрата остаточной функции почек, биосовместимость диализных мембран, окислительный стресс и хроническое воспаление, белково-энергетическая недостаточность и диализная кахексия, влияние артерио-венозной фистулы. Среди причин прогрессирующей ишемии миокарда у диализных больных выделяют синдром "оглушения миокарда", интрадиализную гипотензию, уремическое поражение мелких ветвей коронарных артерий.

Профилактика диализного КРС включает выбор оптимального метода ЗПТ (гемодиализ или перитонеальный диализ), стандартизацию диализного режима с контролем остаточной функции почек и интрадиализной гипотензии, применение биосовместимых мембран и растворов, лечение белково-энергетической недостаточности, контроль уровня фосфата, кальция, паратиреоидного гормона, фактора роста фибробластов-23, С-реактивного протеина и фактора некроза опухоли-альфа, индекса массы тела, альбумина, гемоглобина. Также приводятся данные по использованию кардиопротективной фармакотерапии, ангиопластики и имплантации водителя ритма.

Адрес для переписки: Шутов Евгений Викторович. ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ
e-mail: shutov_e_v@mail.ru

Corresponding author: prof. Evgeny Shutov
e-mail: shutov_e_v@mail.ru

Abstract

In the review authors discuss cardiorenal interactions in patients on renal replacement therapy (RRT), which are considered as a separate type of cardiorenal syndrome (CRS). Frequency and severity of CRS in patients on dialysis correlate with the number of years of the dialysis treatment; they depend on the quality of dialysis and the level of residual renal function. The RRT-associated cardiac pathology includes left ventricular hypertrophy, ischemic cardiomyopathy, congestive heart failure, coronary atherosclerosis and calcinosis, severe arrhythmias. The article analyzes the role of such components as malnutrition and dialysis-induced cachexia, membrane biocompatibility, oxidative stress and inflammation, arterio-venous hemodialysis fistula, and a decrease in residual renal function in the development of dialysis-induced CRS. The review examines the mechanisms of progressive myocardial ischemia induced by dialysis: myocardial stunning, hemodialysis-induced hypotension, uremic disease of small blood vessel.

Prevention of dialysis-induced CRS includes a choice of the optimal RRT method (peritoneal dialysis or hemodialysis), control of dialysis regime, residual renal function, biocompatibility of membrane, inflammatory markers, body mass index, serum level albumin, phosphate, calcium, parathyroid hormone, fibroblast growth factor-23. Electrocardiogram, ultrasonic monitoring and coronary angiography reveals indications for conservative cardio-protective therapy and angioplasty interventions, including coronary artery bypass surgery and cardiac pacemaker implantation, in patients with dialysis-induced CRS.

Key words: *hemodialysis, peritoneal dialysis, cardiorenal syndrome, residual renal function, arterio-venous hemodialysis fistula, malnutrition, oxidative stress, hemodialysis-induced hypotension, coronary atherosclerosis, congestive heart failure*

Под кардиоренальным синдромом (КРС) подразумевается взаимообусловленное поражение сердца и почек, при котором нарушение функции одного из этих органов осложняется дисфункцией другого, что ведёт к формированию "порочного круга" с постепенной декомпенсацией кардиоренальной системы [1, 2]. Согласно классификации С. Ronco выделяют 5 клинических типов КРС [1]:

- **Тип I:** резкое ухудшение сократительной сердечной функции, приводящее к острому почечному повреждению.
- **Тип II:** хроническая сердечная дисфункция, вызывающая ухудшение функции почек и приводящая к хроническому поражению почек – хронической болезни почек (ХБП).
- **Тип III:** резкое снижение фильтрационной функции почек, приводящее к острой сердечной дисфункции (острой сердечной недостаточности).
- **Тип IV:** хроническое заболевание почек, вызывающее сердечную перегрузку, приводящую к прогрессирующей хронической сердечной дисфункции.
- **Тип V:** состояние, отражающее системное поражение (например, сепсис, васкулит), вызывающее как сердечную, так и почечную дисфункции.

Взаимовлияние снижения скорости клубочковой фильтрации и нарушения сократительной функции сердца друг на друга прослеживается уже на ранних стадиях хронической болезни почек (ХБП) и усугубляется по мере нарастания почечной недостаточности. Однако существующая классификация КРС не учитывает популяцию больных на заместительной почечной терапии (ЗПТ), где влияние собственно диализного лечения само по себе действует дополнительные механизмы патогенеза сердечной патологии. Так, прогрессирование кардиальной дисфункции с уменьшением фракции

выброса отражается на эффективности гемодиализа (ГА), а снижение интенсивности диализного режима и постепенная утрата остаточной функции почек ускоряют темпы прогрессирования атеросклероза и кардиомиопатии.

Таким образом, кардиоренальные взаимоотношения у больных на ЗПТ, отражающие прогрессирование и повреждение миокарда у диализных больных, могут рассматриваться как отдельный тип КРС, где под ренальным компонентом подразумеваются комплекс метаболических и эндокринных нарушений, осложняющих терминальную уремию, остаточная функция почек и диализная терапия.

Кардиоренальные взаимоотношения у больных на диализе: эпидемиология и патогенетические особенности

К особенностям кардиальной дисфункции у больных на ЗПТ относятся её распространённость и тяжесть [3]. Частота гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) увеличивается с нарастанием стадии ХБП, достигая 90% в 4-5 стадии ХБП [4]. Распространённость и тяжесть кардиальной патологии как коронарогенной, так и не связанной с ИБС, особенно быстро увеличивается в диализной стадии почечной недостаточности, коррелируя с диализным "стажем". У 75-80% больных ХБП 5Д стадии развивается вторичная кардиомиопатия с высоким риском формирования застойной хронической сердечной недостаточности (ХСН), острого коронарного синдрома, сложных нарушений ритма и проводимости. Также у больных на ЗПТ отмечена ассоциация прогрессирующего атеросклероза с активацией воспалительных реакций и высокой частотой белково-энергетической недостаточности (БЭН) [5]. Так, БЭН

диагностируется у 20-50% больных с додиализными стадиями ХБП, а у пациентов, находящихся на регулярном ГД и постоянном ПД, её частота возрастает до 50-80%.

К патогенетическим механизмам, вызывающим прогрессирующее ухудшение кардиальной функции у больных на ЗПТ, относят бионесовместимость диализных мембран и растворов, синдром неэффективного диализа, БЭН, диализную гипотензию и быстрое снижение у больных на ЗПТ остаточной функции почек с последующей её полной утратой, артерио-венозная фистула (АВФ) с избыточным сбросом.

Нарушения биосовместимости диализных мембран, активация окислительного стресса и воспаления

Основным отличием больных ХБП на ЗПТ является более высокий уровень уремии и воздействие собственно диализной процедуры. Так, несмотря на успехи современной гемодиализной терапии, одной из нерешенных проблем по-прежнему остается бионесовместимость гемодиализных мембран. В настоящее время материал мембраны диализатора рассматривается как ключевой индуктор активации клеток крови наряду с контаминацией диализных растворов эндотоксинами. Контакт крови с мембраной приводит к провоспалительному, прооксидантному стрессу и тромбообразованию с повышением уровня биомаркеров окислительного стресса, воспалительных и противовоспалительных цитокинов (IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, IL-12 и IL-18), белков острой фазы (С-реактивный белок, фибриноген) [6]. Другими последствиями бионесовместимости являются активация комплемента [7] и тромбоцитов [8].

Считается, что окислительные события, вызванные экстракорпоральным лечением, влияют и на сопутствующую патологию. Хроническое воспаление, помимо сердечно-сосудистой дисфункции, способствует усугублению ренальной анемии, снижая чувствительность к эритропоэтин-стимулирующему агенту и сокращая продолжительность жизни эритроцитов [9, 10]. Активация лейкоцитов крови и окислительный стресс вызывают повреждение эритроцитов, которое, в свою очередь, поддерживается механическими повреждениями. Повторная активация лейкоцитов при контакте с бионесовместимыми диализными мембранами индуцирует лейкопению [11, 12] и расценивается как основная причина дефектного клеточного иммунного ответа у пациентов на ГД, связанного с изменением фенотипа лимфоцитов (переход из фенотипа Th1 в Th2) и избыточным синтезом провоспалительных цитокинов [6]. Выделение пирогенов и активных медиаторов воспаления (гистамин и брадикинин), обусловленное применением бионесовместимых мембран, способствует повышению

температуры и развитию интрадиализной гипотензии [13], которая, в свою очередь, является одним из ключевых факторов снижения остаточной функции почек у больных на регулярном ГД [14].

У пациентов с терминальной уремией накопление продуктов окислительного стресса достигает наивысшего уровня. Под воздействием перекисдирующих агентов окисляются ненасыщенные липиды [15, 16, 17], эндогенными прооксидантами повреждаются плазменные белки с образованием побочных продуктов гликирования [18, 19, 20]. Малые реакционно-способные карбонилы и более крупные посттрансляционные уремически модифицированные белки образуют множество медиаторов воспаления, отражающих уремическую токсичность, мало зависящую от метода диализной терапии [21]. Однако все современные диффузионные, конвективные или смешанные методы не обеспечивают эффективное удаление из крови средних и высокомолекулярных растворенных веществ, модифицированных воздействием активных форм кислорода (АФК) и реакционно-способных карбонилов [22, 23, 24].

Окислительный стресс играет ключевую роль в развитии кардиальной дисфункции у больных на ЗПТ. При терминальной уремии баланс между оксидом азота (NO) и АФК сдвигается в сторону последних за счет увеличения производства АФК и снижения доступности NO [25]. Провоспалительные цитокины, такие, как IL-1 β , IL-6, TNF- α способны стимулировать синтез ренина и секрецию норадреналина [26, 27]. IL-6 индуцирует повышение активности рецепторов AT-1 и опосредованной ангиотензином II продукции АФК в культивируемых клетках гладкой мускулатуры крысы, поддерживая связь между воспалением, активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС) и окислительным стрессом [28]. Перегрузка объемом на ЗПТ и венозный стаз также являются дополнительными источниками воспалительных медиаторов [29, 30]. Так, из-за внутрисосудистой перегрузки сосудистой эндотелий может быть основным источником продукции цитокинов в ответ на биомеханический стресс [31]. Таким образом, указанные данные подтверждают потенциальную роль циркулирующих в крови клеточных предшественников АФК и/или локальных (местных) агонистов синтеза АФК в развитии КРС у диализных больных.

Дисбаланс между РААС, симпатической нервной системой и активностью воспаления ускоряет формирование КРС в условиях диализной терапии. Поэтому с целью профилактики и замедления прогрессирования кардиальной патологии при лечении ГД разрабатываются высокоочищенные диализные растворы и синтетические диализные мембраны, снижающие риск окислительного стресса и других проявлений, вызванных низкой биосовместимостью мембран. Например, мембраны диализаторов из регенерированной целлюлозы, взаимодействующие

с гидроксильными группами β -D-глюкозы компонентов крови, вызывают активацию системы комплемента и лейкопению. Для улучшения биосовместимости мембран такого типа используется химическая модификация гидроксильных групп путем ацетилирования с получением триацетатной целлюлозы или присоединением цепей D- α -токоферол полиэтиленгликоль-1000 сукцината, эстерифицированной формы α -токоферола. Также поскольку при ХБП выражен дефицит антиоксидантов за счёт их постоянной трансмембранной потери при лечении ГД и ПД, витамины С, Е и глутатион используются в качестве пероральных добавок для нормализации их уровня в крови и влияния на аномальную генерацию АФК у пациентов на ГД [25].

Белково-энергетическая недостаточность и диализная кахексия

Среди факторов, влияющих на прогрессирование сердечно-сосудистой патологии и формирование КРС у больных на диализе, следует выделить БЭН (malnutrition) [32, 33]. Прогрессирующая нестабильность артериального давления с ГЛЖ и диастолической дисфункцией, ацидозом, атеросклерозом коронарных сосудов, а также нарастающая гипоальбуминемия и тяжёлая анемия рано приводят к синдрому неэффективного ГД и утрате остаточной функции почек, что, в свою очередь, усугубляет гипергидратацию с перегрузкой миокарда и его ишемией, окислительным стрессом, дилатацией камер сердца.

К причинам БЭН у диализных больных относятся белковый гиперкатаболизм со снижением синтеза альбумина и незаменимых аминокислот и последующими их потерями (больше на ПД), дефицит L-карнитина, анорексия с депрессией, хроническое воспаление с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов [34]. Важную роль в развитии БЭН играет уремический гиперпаратиреоз с дефицитом анаболических гормонов (инсулина, эритропоэтина). Прогрессирование БЭН фиксируется при мониторинге антропометрии (ИМТ, ОМП, КЖСТ), уровня альбумина, лимфоцитов, TNF- α , трансферрина и СРБ крови.

В далеко зашедшей стадии диализного КРС прогрессирование БЭН приводит к формированию МΙΑ-синдрома (Malnutrition, Inflammation, Atherosclerosis), который проявляется ишемической кардиомиопатией с аритмиями и стенозирующим атеросклерозом с диффузной кальцификацией артерий и клапанов сердца, развитием резистентной к лечению анемии и гипоальбуминемии [35].

Диализная кахексия при МΙΑ-синдроме формируется при снижении ИМТ менее 15 кг/м² с гипоальбуминемией (<30 г/л) и проявляется тяжёлыми нарушениями сердечно-сосудистой, эндокринной и иммунной систем [36]. Она характерна для

поздней стадии КРС, когда диализную кахексию усугубляет кахексия при ХСН. Сформировавшаяся застойная ХСН усиливает БЭН за счёт ацидоза с дополнительным гиперкатаболизмом, окислительного стресса, синдрома нарушенного всасывания и гипоальбуминемии, полипрагмазии. У таких пациентов наблюдаются трудно контролируемая гипертензия с рецидивами интрадиализной гипотензии, ишемическая кардиомиопатия с аритмиями, распространённый коронарный атеросклероз и кальциноз, тяжёлый гиперпаратиреоз, энцефалопатия. Высокий риск развития деменции, присоединения инфекционных осложнений с исходом в бактериальный сепсис. Успех борьбы с анорексией, гипоальбуминемией, инфекционными осложнениями, энцефалопатией возможен только при комплексном подходе с коррекцией депрессии, иммунодефицита (антицитокиновые, антибиотики), анемии, дефицита аминокислот и L-карнитина, зондовом (парентеральном) питании, инфузии белковых препаратов. При тяжёлой кахексии эффективно выполнение трансплантации почки.

Влияние снижения остаточной функции почек на прогрессирование сердечно-сосудистой патологии у больных на ЗПТ

Сохранение остаточной функции почек у диализных больных улучшает выживаемость и прогноз. Так, по данным Нидерландского совместного исследования NECOSAD у 740 пациентов на ГД увеличение остаточной функции почек (Kt/V на 1 единицу) ассоциировалось со снижением относительного риска смерти на 66% [37]. По данным проспективного анализа W. Van der Wal и соавт. (2011), включающего 1800 диализных больных (1191 пациент находились на лечении на ГД и 609 – на постоянном ПД), после утраты остаточной функции почек наблюдалось 1,5-кратное повышение риска смерти в сравнении с больными с сохранённой остаточной почечной функцией [38]. Y. Obi и соавт. (2016) установили, что более высокая и стабильная остаточная функция почек (КФ) ассоциировалась с лучшей выживаемостью пациентов через год после начала регулярного ГД. При этом наблюдалась обратная зависимость между смертностью и остаточной функцией почек – клиренсом мочевины и объёмом суточной мочи [39]. В ряде других многоцентровых исследований [40, 41] было показано, что у пациентов, получавших постоянный ПД, остаточная функция является независимым предиктором выживаемости. Канадско-американское исследование (CANUSA), включившее 601 пациента на постоянном ПД, показало, что с выживаемостью больных коррелируют не перитонеальный клиренс креатинина и перитонеальная ультрафильтрация (УФ), а остаточная функция почек [42]. Исследование остаточной функции почек у больных на ПД показало снижение относительного

риска смерти на 36% при увеличении суточного объема мочи на 250 мл.

Сохранность остаточной функции почек обеспечивает лучший контроль гипергидратации, дисэлектролитемии, активности воспаления и клиренса связанных с белками низкомолекулярных токсинов и средних молекул. Даже небольшой объем остаточной функции снижает уровень растворенных в плазме уремических токсинов, β_2 -микроглобулина [43, 44, 45].

Механизмы влияния остаточной функции почек на кардиальную смертность и прогрессирование сердечно-сосудистой патологии у диализных больных в первую очередь связаны с лучшим контролем гидратации. Как на регулярном ГД, так и на постоянном ПД, больные ХБП с некорригированной гипергидратацией подвергаются высокому риску развития сердечно-сосудистых осложнений – объем/натрий-зависимой гипертензии, гипертрофии миокарда левого желудочка, аритмии и застойной сердечной недостаточности [46, 47, 48]. У больных на интермиттирующем ГД при УФ наблюдается постинфарктное нарушение сократительной функции миокарда ("оглушение миокарда") даже в отсутствие ангиографически значимой коронарной болезни [49], а в долгосрочной перспективе хроническая дисфункция левого желудочка из-за повторяющейся во время УФ ишемии является одной из причин прогрессирования ХСН у больных на ГД [50]. Сохранная остаточная функция почек у пациентов на регулярном ГД позволяет снизить объемы УФ во время сеанса диализа, приводя к уменьшению риска рецидивирующей ишемии миокарда или падения систолического давления во время процедуры (интрадиализной гипотензии) [50, 51, 52, 53]. У пациентов на постоянном ПД поддержание остаточной функции почек и значимого диуреза ослабляет повреждающее воздействие декстрозы на перитонеальную мембрану, уменьшает гипергликемию, риск ожирения и диабета.

Наличие остаточной функции почек связано не только с лучшей выживаемостью, но и с влиянием на гормональные, минерально-костные и нутритивные нарушения и улучшение качества жизни пациентов на ГД и ПД, что подтвердило исследование CHOICE (2010) [54]. Более высокое качество жизни у больных с диурезом более 250 мл в сутки связано также с меньшими ограничениями в диете и приеме жидкости, ассоциируется с лучшим нутритивным статусом пациентов [55], более эффективным контролем гиперфосфатемии, ренальной остеодистрофии и анемии, зависящими от синтеза эритропоэтина и активных форм витамина D₃ сморщенными почками [56, 57]. Ряд данных показали ассоциацию между наличием остаточной функцией почек и уменьшением продукции воспалительных маркеров: С-реактивного белка и интерлейкина-6 [58, 59].

Проблемы коррекции КРС у больных на ЗПТ

Ультрафильтрация и интрадиализная гипотензия

У пациентов в терминальной стадии ХБП удаление жидкости достигается посредством экстракорпоральной УФ при ГД или внутрикорпоральной УФ при постоянном ПД. В отличие от интермиттирующего ГД, постоянный ПД не ассоциируется с "оглушенным" миокардом, что во многом объясняет более медленное прогрессирование ХСН у пациентов, получающих лечение ПД [60]. Однако результаты клинических исследований об указанных преимуществах ПД противоречивы. V.V. Panday и соавт. при ретроспективном анализе 139 пациентов с ХБП 5 ст. и сопутствующей ХСН не нашли различий в двухлетней смертности, сердечных исходах и частоте госпитализаций у больных на ПД и ГД [61]. В исследовании с использованием Национальной базы данных Тайваня с участием более 35000 пациентов I. Wang и соавт. (2013) показали, что у больных терминальной ХПН и сопутствующей ХСН лечение ПД ассоциировалось с более низкой выживаемостью [62]. Следует отметить, что полученные данные могли быть связаны с трудностями управления гидратацией на ПД, полной утратой остаточной функции почек и/или отражать недостатки и ограничения проведенного анализа. При анализе реестра в Ломбардии F. Locatelli и соавт. показали, что величина риска сердечно-сосудистых заболеваний в группах, получавших лечение ГД, по сравнению с группой на лечении ПД, достоверно не различалась [63]. А недавние исследования на основе национального реестра Тайваня (2016), включающие более 45000 пациентов с терминальной ХПН, показали, что риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, получающих ГД, на 29% выше, чем у пациентов, получающих ПД [64].

Развитие интрадиализной гипотензии на регулярном ГД обусловлено уремической полинейропатией и ХСН, когда в ответ на диализную УФ сосудистое русло заполняется неадекватно медленно, вызывая гиповолемию и гипотензию. При этом диализный КРС с гипотензией часто осложняется тромбозом сосудистого доступа, вследствие чего быстро формируется синдром недодиализа с гиперкатаболизмом, а присоединение к интрадиализной гипотензии кровопотери, синусовой тахикардии существенно увеличивает риск развития острого коронарного синдрома, ОНМК [65]. У больных с диабетической нефропатией нередко развивается тяжелая рефрактерная к консервативной терапии интрадиализная гипотензия, угрожающая ишемией органов-мишеней. При лечении интрадиализной гипотензии использование вазопрессоров и альфа-адреномиметиков небезопасно, поэтому рекомендуется применение

контролируемой УФ с мониторингом "сухого веса" при помощи биомпедансометрии, перевод больного на ПД или ежедневный (ночной) ГД.

Стенозирующий атеросклероз

Для МПА-синдрома характерно быстрое стенозирование магистральных артерий вследствие прогрессирования атеросклероза в сочетании с кальцинозом. Часто формируется ишемическая болезнь почек с неконтролируемой ренин-зависимой гипертензией, стенозирующий атеросклероз мозговых артерий с риском ОНМК, ишемическая окклюзионная энтеропатия с развитием синдрома malabsorption, усугубляющим БЭН и анемию.

Для диализного КРС с развёрнутой БЭН типична ИБС с нестабильной стенокардией и повышением в крови СРБ, коррелирующим с уровнем ЛПНП [66, 67]. Гиперпаратиреоз ассоциирован с прогрессирующей кальцификацией коронарных артерий, усиливающей атеросклероз [68, 69]. Типичен стеноз проксимальной части коронарной артерии, который обуславливает высокую летальность у больных на диализе [70]. Трудности ранней диагностики инфаркта миокарда при диализном КРС связаны с уремической полинейропатией, дисэлектролитемией, кальцинатами в миокарде и коронарным кальцинозом. При коронарографии у 60% больных ХБП 5 ст., поступающих на лечение регулярным ГД в Японии, выявляется малосимптомный стеноз одной коронарной артерии, а у ряда больных – нескольких коронарных артерий (multivessel disease).

Профилактика острого коронарного синдрома возможна путём влияния на факторы риска его развития на ГД: интрадиализную гипотензию, синусовую тахикардию, кровопотерю и анемию. Снижение кардиальной смертности достигается применением ингибиторов АПФ [71]. Нитраты и бета-адреноблокаторы хуже переносятся при диализном КРС из-за нестабильности гемодинамики. Эффективность статинов на регулярном ГД окончательно не доказана, а частота побочных эффектов выше, чем на ранних стадиях ХБП [72]. Кардиопротективный эффект препаратов эритропоэтина не может быть полностью реализован в связи с более частыми побочными эффектами его высоких доз. При консервативной терапии ИБС на гемодиализе наблюдается крайне низкая выживаемость после перенесённого острого инфаркта миокарда (к концу 1-го года 41%, через 2 года – 27%, через 3 года – 10%), что связано с интолерантностью уремического миокарда к ишемии – ремоделированием мелких коронарных артерий (small vessel disease), а также с феноменом "оглушения миокарда" на ГД. При коронарной ангиопластике у больных с диализным КРС острая послеоперационная летальность более чем в 3,5 раза выше среднестатистической, а отдалённая выживаемость после стентирования существенно выше, чем при консервативной терапии [73].

Прогрессирующая застойная ХСН с низким сердечным выбросом

Застойная ХСН у больных на ГД проявляется усугублением хронической гиперволемии с декомпенсацией по обоим кругам кровообращения при значительном снижении фракции выброса и невозможностью проведения эффективного ГД, развитием критической прогрессирующей гипонатриемии с высоким риском отёка мозга. 3-х летняя выживаемость больных застойной ХСН на регулярном ГД не превышает 20%, а самая частая причина смерти этой группы больных на ГД – внезапная кардиальная смерть [74]. Эти исходы в большей степени зависят не от тяжести ИБС, а от величины скорректированного QT-интервала и QT-дисперсии и обусловлены сложными нарушениями ритма в рамках диализного malnutrition (гиперкатаболизм, ацидоз, дисбаланс калия, натрия и кальция в диализирующем растворе, гипомagneмиемия) [75]. Применение кардиопротекторов, антиаритмиков и вазопрессоров даёт лишь кратковременный эффект; более эффективны реперфузия миокарда, искусственный водитель ритма, имплантированный кардиовертер-дефибрилятор [74, 75]. Использование препаратов эритропоэтина и железа необходимо, в связи с тяжёлой анемией у абсолютного большинства больных с ХСН на диализе, однако при лечении эритропоэтином необходимо учитывать дозозависимость, риски тромбозов и артериальной гипертензии.

ПД может быть методом выбора в лечении пациентов с застойной ХСН, обеспечивая эффективную УФ и экскрецию натрия в необходимых объёмах, особенно при использовании раствора икодекстрина. У пациентов с КРС и тяжёлым асцитом использование ПД может приводить к снижению внутрибрюшного давления. К преимуществам ПД у больных застойной ХСН относятся: непрерывная "мягкая" УФ с минимальным воздействием на гемодинамический статус и уменьшение симптомов перегрузки объёмом; снижение веса и коррекция гиперволемии; увеличение фракции выброса левого желудочка; эффект "просеивания" натрия и возможность лучшего контроля над гипернатриемией; удаление острофазовых белков и средних молекул, отсутствие провоспалительной активации цитокинов; снижение внутрибрюшного давления у пациентов с тяжёлым асцитом и улучшение качества жизни; лучший контроль за уровнем калия сыворотки крови с возможностью использования блокаторов рецепторов альдостерона и ингибиторов АПФ. При отсутствии эффекта должна использоваться трансплантация сердца, изолированная или в комбинации с почкой.

Гиперпаратиреоз

Гиперпаратиреоз, часто наблюдающийся у больных на ЗПТ, прогностически неблагоприятен [76]. Повышение сывороточного фактора роста

фибробластов-23 (FGF-23) с формированием резистентности к нему предшествует минеральностным нарушениям (МКН). Гиперфосфатемия и степень повышения паратиреоидного гормона нарастают с увеличением стадии ХБП и коррелируют с кардиальной смертностью [77]. Кальциноз сердечных клапанов ведёт к формированию приобретённых пороков сердца (что усугубляет ХСН) и повышает риск развития инфекционного эндокардита. При диализном КРС в связи с угрозой кальцификации мягких тканей (включая кальцификацию кожи с сепсисом) активные метаболиты витамина D противопоказаны. Целесообразно использование безкальциевых фосфатбиндеров: севеламер, лантана карбонат [78]. Севеламер корригирует гиперфосфатемию и уменьшает в 1,5 раза смертность у диализных больных, замедляя коронарную кальцификацию, снижая в крови уровень атерогенных липидов, FGF-23, провоспалительных цитокинов [79]. Приём железосодержащих фосфат-биндеров эффективно снижает уровень фосфатов в крови, но часто осложняется диареей и может усугубить нутритивные нарушения при БЭН [80]. Тотальная паратиреоидэктомия у больных с диализной кахексией эффективно влияет на МКН и прогрессирование ХСН, но связана с риском острых послеоперационных осложнений [81]. Альтернатива паратиреоидэктомии – назначение кальцимиметиков. Цинакальцет при длительном применении снижает потребность в паратиреоидэктомии, замедляет кальцификацию артерий и клапанов сердца, уменьшает сердечно-сосудистую смертность [82, 83].

Иммунодефицит

При диализном КРС тяжело протекает как инфекция, вызванная тромбозом склерозированной АВФ, так и инфекция, не связанная с сосудистым доступом [84]. Особенно велика распространённость стафилококковых и атипичных пневмоний [85]. К факторам риска пневмонии при диализном КРС с *malnutrition* относятся иммунодефицит с активацией оппортунистических инфекций и носительством стафилококка в носоглотке, ХСН с хронической гипергидратацией и гипоксией ткани легких, гидроторакс, кальцификация легочной ткани при гиперпаратиреозе, синдром обструктивного ночного апноэ, эпоэтин-резистентная анемия.

Среди возбудителей острой пневмонии на диализе, помимо стафилококка, условно-патогенные бактерии (*E. Coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, листерии, легионеллы), патогенные грибы (аспергиллы, кандиды, криптококк, возбудитель мукормикоза). При диализном КРС крайне высока смертность от пневмонии, вызванной ассоциацией вируса гриппа со стафилококком, суперинфекцией пневмоцистами у больных МПА-синдромом, инфицированных цитомегаловирусом [86]. При далеко

зашедшей стадии КРС у больных диабетом типичны гнойные осложнения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей и диабетической стопы с высокой летальностью от гангрены и сепсиса. Факторами риска развития при диализном КРС инфекционного эндокардита (ИЭ) являются инфекция сосудистого доступа, кальциноз клапанов при тяжелом гиперпаратиреозе, а также их миксоматозная дегенерация, тромботические наложения, тяжёлая анемия [87].

Антибактериальная терапия проводится после удаления инфицированной фистулы с формированием новой АВФ или с переводом на ПД [88]. Лечение антибиотиками широкого спектра начинают немедленно и корригируют после получения результатов посева крови. Антибактериальная терапия неэффективна при застойной ХСН, рецидивирующей тромбоэмболии, при грибковом эндокардите, при часто обнаруживаемом у гемодиализных больных поражении трёхстворчатого клапана, клапана лёгочной артерии. В этих случаях необходима операция протезирования поражённого клапана [87, 89].

Эпоэтин-резистентная анемия

Анемия у больных ХБП индуцирует эксцентрическую ГЛЖ и усугубляет ишемию миокарда, тем самым повышая сердечно-сосудистую смертность при диализном КРС [90, 91]. Препараты эритропоэтина повышают качество жизни диализных больных. Однако при диализном КРС снижающий летальность эффект эритропоэтина не доказан, не согласован наиболее результативный и безопасный уровень целевого Hb. Так, при рекомендуемом сегодня целевом уровне Hb 11-12 г/дл не достаточно стимулируются неоангиогенез и стволовые эндотелиальные клетки.

В рамках МПА-синдрома (под влиянием хронического воспаления, ацидоза, нарушения всасывания железа при *malabsorption*, дефицита вит. В₁₂ и фолиевой кислоты), а также вследствие синдрома неэффективного ГД и гиперпаратиреоза часто присоединяется резистентная анемия, требующая применение необычно высоких доз эритропоэтина [92]. Поскольку такая терапия часто осложняется трудно контролируемой гипертензией и тромбозами, при использовании высоких доз эритропоэтина рекомендуется комбинированная антигипертензивная терапия, полная коррекция дефицита железа, вит. В₁₂ и метаболического ацидоза, контроль системы коагуляции [93]. Для преодоления резистентности к эпоэтину большое значение имеют интенсификация режима ГД, коррекция гиперпаратиреоза, влияние на синдром хронического воспаления (антицитокиновые препараты и др.). При критически низком уровне гемоглобина могут использоваться гемотрансфузии.

Влияние артерио-венозной фистулы

У диализных больных взаимосвязь между ХСН и недавним формированием АВФ можно предположить, если сердечный выброс снижен незначительно и отсутствуют другие причины прогрессирования сердечной недостаточности (тяжелая ИБС, кардиомиопатия) и легочная гипертензия.

После формирования АВФ отмечается быстрое снижение периферического сосудистого сопротивления, что приводит к компенсаторному увеличению сердечного выброса, возможно развитие острой декомпенсации ХСН. Вследствие увеличения притока крови к сердцу происходит увеличение диастолического размера левого желудочка (ЛЖ), повышается легочное давление [94]. В последующем прогрессирующая гипертрофия миокарда и дилатация полостей сердца обуславливают диастолическую дисфункцию ЛЖ и развитие застойной ХСН [95]. Легочная гипертензия, обнаруживаемая у 40-50% пациентов на ГД [96], присоединяется вскоре после создания АВФ и связана с величиной артерио-венозного шунта [97]. Предполагается, что недостаточная легочная вазодилатация в ответ на вызванное АВФ увеличение скорости кровотока, обусловлено снижением синтеза NO в эндотелии или накоплением уремических ингибиторов NO, например таких, как асимметричный диметил-аргинин [98].

У всех пациентов на регулярном ГД АВФ с большим сбросом следует рассматривать как фактор, усугубляющий развитие ИБС и ХСН. С другой стороны, нормализация кровотока в АВФ может привести к замедлению прогрессирования сердечно-сосудистой патологии. При периферическом синдроме "обкрадывания" кровообращение и перфузия в конечности дистальнее фистулы резко снижены вследствие шунтового перераспределения кровотока. Менее известен синдром коронарного "обкрадывания", где левосторонняя АВФ, шунтируя левую внутреннюю грудную артерию, уменьшает коронарный кровоток, что может привести к ишемии миокарда, риск которой во время сеанса ГД особенно велик [99].

После формирования АВФ увеличение ОЦК, направленное на поддержание более высокого сердечного выброса, может осложниться тяжелой (рефрактерной) гипертензией. У ряда диализных пациентов, "зависимых" от преднагрузки (конечно-диастолического давления) к междиализной гипертензии присоединяется трудно контролируемая интрадиализная гипотензия, проявляющаяся в первые 15-20 мин сеанса ГД даже при умеренных объемах УФ. Среди других осложнений прогностически неблагоприятен бактериальный эндокардит вследствие инфицирования фистулы с исходом в прогрессирующую ХСН и тромбоэмболический синдром.

Таким образом, АВФ, являясь по существу ятрогенной сосудистой аномалией, формируемой для лечения ГД, может способствовать кардиальной

смертности. Отрицательное влияние АВФ на сердечно-сосудистую смертность прямо пропорционально скорости потока крови в фистуле и коррелирует с тяжестью исходной сердечно-сосудистой патологии. Так, у пациентов с фракцией выброса ЛЖ ниже 40% и значительной легочной гипертензией не должна использоваться АВФ. Поэтому операции формирования АВФ должна предшествовать оценка сердечной деятельности (ЭКГ и Эхо-КГ-мониторинг) с привлечением при необходимости кардиолога.

Планировать создание АВФ рекомендуется за 2-3 месяца до предполагаемого начала ГД. Неразумно формирование АВФ за год или более до начала ГД и при уровне Hb >12 г/дл вследствие высокого риска тромбоза фистулы. Целевые показатели скорости кровотока в фистуле должны составлять 400-600 мл/мин; при скорости кровотока более 800 мл/мин целесообразно выполнение хирургического пособия для уменьшения сброса тока крови из артерии в вену. Для мониторинга состояния АВФ используются УЗДГ, венография и артериография (фистулография).

У пациентов с рефрактерной ХСН, ИБС с нестабильной стенокардией, синдромом коронарного или периферического "обкрадывания" и тяжелой легочной гипертензией показано лигирование АВФ с переводом на ПАПД. При эндокардите после удаления инфицированной АВФ рекомендован временный перевод больного с ГД на ПАПД или на низкотоковый диализ, повышающий эффективность антибактериальной терапии, с последующим протезированием сердечных клапанов. Также ПД может использоваться на время формирования и созревания стандартной АВФ вместо АВФ с избыточным сбросом.

Заключение

Представляется важным дальнейшее изучение кардиоренальных взаимоотношений у больных на ЗПТ с выделением отдельного типа КРС – "диализного", отражающего прогрессирование кардиальной дисфункции при диализном лечении. В то же время, анализ особенностей диализного КРС требует разработки комплексного подхода к его лечению и профилактике.

Авторы не имеют конфликта интересов

The authors declare no conflict of interests

Список литературы

1. Ronco C. Cardioresenal syndromes: definition and classification. Contrib. Nephrol. 2010; 164: 33-8.
2. Кобалава Ж.А., Ефремовцева М.А., Виллевадьде С.В. Кардиоренальные синдромы. Клиническая нефрология. 2011; 6: 9-15.

- Kobalava Zb.D., Efremovceva M.A., Villevalde S.V. Kardioresnalye sindromy. Klinicheskaya nefrologiya. 2011; 6: 9-15.
3. Vanholder R., Massy Z., Argiles A. *et al.* Chronic kidney disease as a cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20(6): 1048-56.
 4. Zoccali C. Cardiorenal risk as a new frontier of nephrology: research needs and areas for intervention. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17 Suppl 11: 50-4.
 5. London G.M., Marchais S.J., Guerin A.P. *et al.* Inflammation, arteriosclerosis, and cardiovascular therapy in hemodialysis patients. *Kidney Int Suppl.* 2003; 84: S88-93.
 6. Libetta C., Sepe V., Esposito P. *et al.* Oxidative stress and inflammation: implications in uremia and hemodialysis. *Clin Biochem.* 2011; 44(14-15): 1189-98.
 7. Mares J., Richtrova P., Hricinova A. *et al.* Proteomic profiling of blood-dialyzer interactome reveals involvement of lectin complement pathway in hemodialysis-induced inflammatory response. *Proteomics Clin Appl.* 2010; 4(10-11): 829-38.
 8. Brunini T.M., Mendes-Ribeiro A.C., Ellory J.C., Mann G.E. Platelet nitric oxide synthesis in uremia and malnutrition: a role for L-arginine supplementation in vascular protection? *Cardiovasc Res.* 2007; 73(2): 359-67.
 9. Locatelli F., Del Vecchio L., Pozzoni P., Andrulli S. Dialysis adequacy and response to erythropoiesis-stimulating agents: what is the evidence base? *Semin Nephrol.* 2006; 26(4): 269-74.
 10. Elliott J., Mishler D., Agarwal R. Hyporesponsiveness to erythropoietin: causes and management. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2009; 16(2): 94-100.
 11. Van der Steen A. Research on dialyzers with improved biocompatibility. *Clin Nephrol.* 1986; 26 Suppl 1: S39-42.
 12. Rousseau Y., Carreno M.P., Poinet J.L. *et al.* Dissociation between complement activation, integrin expression and neutropenia during hemodialysis. *Biomaterials.* 1999; 20(20): 1959-67.
 13. Del Vecchio L., Locatelli F., Carini M. What we know about oxidative stress in patients with chronic kidney disease on dialysis – clinical effects, potential treatment, and prevention. *Semin Dial.* 2011; 24(1): 56-64.
 14. Jansen M.A., Hart A.A., Korevaar J.C. *et al.* Predictors of the rate of decline of residual renal function in incident dialysis patients. *Kidney Int.* 2002; 62(3): 1046-53.
 15. Ikizler T.A., Morrow J.D., Roberts L.J. *et al.* Plasma F2-isoprostane levels are elevated in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 2002; 58(3): 190-7.
 16. Ferraro B., Galli F., Frei B. *et al.* Peroxynitrite-induced oxidation of plasma lipids is enhanced in stable hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2003; 63(6): 2207-13.
 17. Muller C., Eisenbrand G., Gradinger M. *et al.* Effects of hemodialysis, dialyser type and iron infusion on oxidative stress in uremic patients. *Free Radic Res.* 2004; 38(10): 1093-100.
 18. Galli F., Benedetti S., Floridi A. *et al.* Glycooxidation and inflammatory markers in patients on treatment with PMMA-based protein-leaking dialyzers. *Kidney Int.* 2005; 67(2): 750-9.
 19. Piroddi M., Palmese A., Pilolli F. *et al.* Plasma nitroproteome of kidney disease patients. *Amino Acids.* 2011; 40(2): 653-67.
 20. Thornalley P.J., Rabbani N. Protein damage in diabetes and uremia – identifying hot-spots of proteome damage where minimal modification is amplified to marked pathophysiological effect. *Free Radic Res.* 2011; 45(1): 89-100.
 21. Vanholder R., Baurmeister U., Brunet P. *et al.* A bench to bedside view of uremic toxins. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19(5): 863-70.
 22. Vanholder R., Schepers E., Meert N., Lameire N. What is uremia? Retention versus oxidation. *Blood Purif.* 2006; 24(1): 33-8.
 23. De Smet R., Dhondt A., Elout S. *et al.* Effect of the superflux cellulose triacetate dialyser membrane on the removal of non-protein-bound and protein-bound uraemic solutes. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22(7): 2006-12.
 24. Thomas G., Jaber B.L. Convective therapies for removal of middle molecular weight uremic toxins in end-stage renal disease: a review of the evidence. *Semin Dial.* 2009; 22(6): 610-4.
 25. Galli F., Piroddi M., Annetti C. *et al.* Oxidative stress and reactive oxygen species. *Contrib Nephrol.* 2005; 149: 240-60.
 26. Sanchez-Lozada L.G., Tapia E., Johnson R.J. *et al.* Glomerular hemodynamic changes associated with arteriolar lesions and tubulointerstitial inflammation. *Kidney Int Suppl.* 2003; 86: S9-14.
 27. Nijima A., Hori T., Aou S., Oomura Y. The effects of interleukin-1 β on the activity of adrenal, splenic and renal sympathetic nerves in the rat. *J Auton Nerv Syst.* 1991; 36(3): 183-92.
 28. Wassmann S., Stumpf M., Streblow K. *et al.* Interleukin-6 induces oxidative stress and endothelial dysfunction by overexpression of the angiotensin II type 1 receptor. *Circ Res.* 2004; 94(4): 534-41.
 29. Tsutamoto T., Hisanaga T., Wada A. *et al.* Interleukin-6 spillover in the peripheral circulation increases with the severity of heart failure, and the high plasma level of interleukin-6 is an important prognostic predictor in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 31(2): 391-8.
 30. Anker S.D., Egerer K.R., Volk H.D. *et al.* Elevated soluble CD14 receptors and altered cytokines in chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 1997; 79: 1426-30.
 31. Kawai M., Naruse K., Komatsu S. *et al.* Mechanical stress-dependent secretion of interleukin-6 by endothelial cells after portal vein embolization: clinical and experimental studies. *J Hepatol.* 2002; 37(2): 240-6.
 32. Gama-Axelsson T., Heimbürger D., Stevinkel P. *et al.* Serum albumin as predictor of nutritional status in patients with ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7(9): 1446-53.
 33. Carrero J.J., Avesani C.M. Pros and cons of body mass index as a nutritional and risk assessment tool in dialysis patients. *Semin Dial.* 2015; 28(1): 48-58.
 34. Kovesdy C.P. Malnutrition in Dialysis patients – the need for intervention despite uncertain benefits. *Semin Dial.* 2016; 29(1): 28-34.
 35. 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(5): 864-81.
 36. De Roij van Zijdenwijn C.L., ter Wee P.M., Chapdelaine I. *et al.* A comparison of 8 nutrition-related tests to predict mortality in haemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2015; 25(5): 412-19.
 37. Termorshuizen F., Dekker F.W., van Manen J.G. *et al.* Relative contribution of residual renal function and different measures of adequacy to survival in hemodialysis patients: an analysis of the Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NE-COSAD)-2. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15(4): 1061-70.
 38. Van der Wal W.M., Noordzij M., Dekker F.W. *et al.* Full

loss of residual renal function causes higher mortality in dialysis patients; findings from a marginal structural model. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26(9): 2978-83.

39. *Obi Y., Streja E., Rhee C. et al.* Incremental hemodialysis, residual kidney function, and mortality risk in incident dialysis patients: A Cohort Study. *Am J Kidney Dis*. 2016; 68(2): 256-65.

40. *Diaz-Buxo J.A., Lowrie E.G., Lew N.L. et al.* Associates of mortality among peritoneal dialysis patients with special reference to peritoneal transport rates and solute clearance. *Am J Kidney Dis*. 1999; 33(3): 523-34.

41. *Rocco M., Soucie J.M., Pastan S., McClellan W.M.* Peritoneal dialysis adequacy and risk of death. *Kidney Int*. 2000; 58(1): 446-57.

42. *Bargman J.M., Thorpe K.E., Churchill D.N., Group CPDS* Relative contribution of re-sidual renal function and peritoneal clearance to adequacy of dialysis: a reanalysis of the CANUSA study. *J Am Soc Nephrol*. 2001; 12(10): 2158-62.

43. *Kabanda A., Jadoul M., Pochet J.M. et al.* Determinants of the serum concentrations of low molecular weight proteins in patients on maintenance hemodialysis. *Kidney Int*. 1994; 45(6): 1689-96.

44. *Stompór T., Sulowicz W., Anyśzek T. et al.* Dialysis adequacy, residual renal function and serum concentrations of selected low molecular weight proteins in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Med Sci Monit*. 2003; 9(11): CR500-504.

45. *Delaney M.P., Stevens P.E., Al Hasani M. et al.* Relationship of serum cystatin C to peritoneal and renal clearance measures in peritoneal dialysis: a cross-sectional study. *Am J Kidney Dis*. 2008; 51(2): 278-84.

46. *Gunal A.I., Kirciman E., Guler M., Yavuzkier M., Celiker H.* Should the preservation of residual renal function cost volume overload and its consequence left ventricular hypertrophy in new hemodialysis patients? *Ren Fail*. 2004; 26(4): 405-409.

47. *Voroneanu L., Cusai C., Hogas S. et al.* The relationship between chronic volume overload and elevated blood pressure in hemodialysis patients: Use of bioimpedance provides a different perspective from echocardiography and biomarker methodologies. *International Urology and Nephrology*. 2010; 42(3): 789-97.

48. *Hassan K., Hassan S., Amwar S. et al.* Predictors of left ventricular hypertrophy and their cutoffs in peritoneal dialysis patients. *Int Heart J*. 2015; 56(2): 186-91.

49. *McIntyre C.W., Burton J.O., Selby N.M. et al.* Hemodialysis-induced cardiac dysfunction is associated with an acute reduction in global and segmental myocardial blood flow. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3(1): 19-26.

50. *Burton J.O., Jefferies H.J., Selby N.M., McIntyre C.W.* Hemodialysis-induced repetitive myocardial injury results in global and segmental reduction in systolic cardiac function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4(12): 1925-31.

51. *Burton J.O., Jefferies H.J., Selby N.M., McIntyre C.W.* Hemodialysis-induced cardiac injury: determinants and associated outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4(5): 914-20.

52. *Dorairajan S., Chockalingam A., Misra M.* Myocardial stunning in hemodialysis: what is the overall message? *Hemodial Int*. 2010; 14(4): 447-50.

53. *McIntyre C.W.* Haemodialysis-induced myocardial

stunning in chronic kidney disease – a new aspect of cardiovascular disease. *Blood Purif*. 2010; 29(2): 105-10.

54. *Shafi T., Jaar B.G., Plantinga L.C. et al.* Association of residual urine output with mor-tality, quality of life, and inflammation in incident hemodialysis patients: the Choices for healthy outcomes in caring for end-stage renal disease (CHOICE) Study. *Am J Kidney Dis*. 2010; 56(2): 348-58.

55. *Suda T., Hiroshige K., Ohta T. et al.* The contribution of residual renal function to overall nutritional status in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2000; 15(3): 396-401.

56. *Vilar E., Wellsted D., Chandna S.M., Greenwood R.N., Farrington K.* Residual renal function improves outcome in incremental haemodialysis despite reduced dialysis dose. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24(8): 2502-10.

57. *Penne E.L., van der Weerd N.C., Grooteman M.P. et al.* Role of residual renal function in phosphate control and anemia management in chronic hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6(2): 281-9.

58. *Wang A.Y., Wang M., Woo J. et al.* Inflammation, residual kidney function, and cardiac hypertrophy are interrelated and combine adversely to enhance mortality and cardiovascular death risk of peritoneal dialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2004; 15(8): 2186-94.

59. *Palomo-Piñón S., Mora-Villalpando C.J., Del Carmen Prado-Urbe M. et al.* Inflammation and myocardial damage markers influence loss of residual renal function in peritoneal dialysis patients. *Arch Med Res*. 2014; 45(6): 484-8.

60. *Selby N.M., McIntyre C.W.* Peritoneal dialysis is not associated with myocardial stunning. *Perit Dial Int*. 2011; 31(1): 27-33.

61. *Panday V.B., Tong Z.P., Ng P.L. et al.* Dialysis modality and 2-year outcomes in patients with ischemic cardiomyopathy and end-stage renal disease. *Int J Cardiol*. 2014; 176(3): 1097-9.

62. *Wang I.K., Kung P.T., Kuo W.Y. et al.* Impact of dialysis modality on the survival of end-stage renal disease patients with or without cardiovascular disease. *J Nephrol*. 2013; 26(2): 331-41.

63. *Locatelli F., Marcelli D., Conte F. et al.* Survival and development of cardiovascular disease by modality of treatment in patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2001; 12(11): 2411-7.

64. *Wang I.K., Lu C.Y., Lin C.L. et al.* Comparison of the risk of de novo cardiovascular disease between hemodialysis and peritoneal dialysis patients with end-stage renal disease. *Int J Cardiol*. 2016; 218: 219-24.

65. *Строков А.Г., Гуревич К.Я., Денисов А.Ю.* Лечение пациентов хронической болезнью почек 5-й стадии методом гемодиализа. В: *Нефрология. Клинические рекомендации*. Под ред. Е.М. Шилова, А.В. Смирнов, Н.А. Козловская. М.: "Гэотар-Медиа". 2016: 633-55.

Strokov A.G., Gurevich K.Ya., Denison A.Yu. Lechenie patsientov khronicheskoyi boleznyu почек 5-i stadii metodom gemodializa. V: *Nefrologiya. Klinicheskie rekomendatsii*. Pod red. E.M. Shilov, A.V. Smirnov, N.L. Kozlovskaya. M.: "Geotar-Media". 2016: 633-55.

66. *Stevinkel P.* C-reactive protein: does it promote vascular disease? *Nephrol. Dial. Transplant*. 2006; 21(10): 2718-20.

67. *Amann K., Ritz C., Adamczak M., Ritz E.* Why is coronary heart disease of uraemic patients so frequent and so devastating? *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18(4): 631-40.

68. Goodman W., Goldin J., Kuizon B.D. et al. Coronary-artery calcification in young adults with ESRD who are undergoing dialysis. *New Engl J Med.* 2000; 342(20): 1478-83.
69. Barreto D.V., Barreto F.C., Carvalho A.B. et al. Coronary calcification in hemodialysis patients: the contribution of traditional and uremia-related risk factors. *Kidney Int.* 2005; 67(4): 1576-82.
70. Charytan D., Kuntz R.E., Mauri L., DeFilippi C. Distribution of coronary artery disease and relation to mortality in asymptomatic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2007; 49(3): 409-16.
71. McCullough P.A., Sandberg K.P., Yee J., Hudson M.P. Mortality benefit of angiotensin-converting enzyme inhibitors after cardiac events in patients with ESRD. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2002; 3(3): 188-91.
72. Baber U., Toto R.D., de Lemos J.A. Statins and cardiovascular risk reduction in patients with chronic kidney disease and ESRD. *Am Heart Dis.* 2007; 153(4): 471-7.
73. Liu J.Y., Birkmeyer N.J., Sanders J.H. et al. Risks of morbidity and mortality in dialysis patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Circulation.* 2000; 102(24): 2973-7.
74. US Renal Data System USRDS 2009 Annual Data Report: Atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda, MD, 2009.
75. Bauer A., Watanabe M.A., Barthel P. et al. QRS duration and late mortality in unselected postinfarction patients of the revascularization era. *Eur Heart J.* 2006; 27(4): 427-33.
76. Block G.A., Klassen P.S., Lazarus J.M. et al. Mineral metabolism, mortality and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15(8): 2208-18.
77. National Institute for Health and Clinical Excellence (UK). Hyperphosphataemia in chronic kidney disease. Management of hyperphosphataemia in patients with stage 4 or 5 chronic kidney disease. NICE clinical guideline 157; March 2013.
78. Sprague S.M. A comparative review of the efficacy and safety of established phosphate binder: calcium, sevelamer, and lanthanum carbonate. *Curr Med Res Opin.* 2007; 23(12): 3167-75.
79. Patel L., Bernard L.M., Elder G.J. Sevelamer versus calcium-based binders for treatment of hyperphosphatemia in CKD: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016; 11(2): 232-44.
80. Floege J., Covic A.C., Ketteler M. et al. A phase III study of the efficacy and safety of a novel iron-based phosphate binder in dialysis patients. *Kidney Int.* 2014; 86(3): 638-47.
81. Komaba H., Taniguchi M., Wada A. et al. Parathyroidectomy and survival among Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2015; 88(2): 350-9.
82. Chertow G.M., Block G.A., Correa-Rotter R. et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *New Engl J Med.* 2012; 387(26): 2482-94.
83. Wheeler D.C., London G.M., Parfrey P.S. et al. Effects of cinacalcet on atherosclerotic and nonatherosclerotic cardiovascular events in patients receiving hemodialysis: the evaluation of cinacalcet HCL therapy to lower cardiovascular events (EVOLVE). *J Am Heart Assoc.* 2014; 3(6): e001363.
84. Лентиню А.Р., Лихи А.А. Инфекции у диализных больных. В: Руководство по диализу. Ред. Джон Т. Даугирдас, Питер Дж. Блейк, Тодд С. Инг. Пер. с англ. под ред. А.Ю. Денисова и В.Ю. Шило. Третье издание. М.: Центр анализа. – Тверь: ООО "Издательство Триада". 2003: 547-575.
- Лентиню А.Р., Лихи А.А. Инфекции у диализных больных. В: Руководство по диализу. Ред. Джон Т. Даугирдас, Питер Дж. Блейк, Тодд С. Инг. Пер. с англ. под ред. А.Ю. Денисова и В.Ю. Шило. Третье издание. М.: Тсентр диализа. – Тверь: ООО "Издательство Триада". 2003: 547-575.
85. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и соавт. Российское респираторное общество (РРО). Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. Пульмонология. 2014; (4): 13-48.
- Чубчалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. et al. Russian Respiratory Society. Interregional association on clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. Clinical guidelines on diagnosis, treatment and prevention of severe community acquired pneumonia in adults. Russian Pulmonology. 2014; (4): 13-48. (In Russ.)
86. Chung D.R., Hub K. Novel pandemic influenza A (H1N1) and community associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015; 13(2): 197-207.
87. Moreillon P., Que Y.A. Infective endocarditis. *Lancet.* 2004; 363(9403): 139-49.
88. Fowler V.G., Miro J.M., Hoen B. et al. *Staphylococcus aureus* endocarditis: a consequence of medical progress. *JAMA.* 2005; 293(24): 3012-21.
89. Николаев А.Ю. Инфекционный эндокардит на гемодиализе. В: А.Ю. Николаев, Ю.С. Милованов. Лечение почечной недостаточности. Руководство для врачей. 2-издание. М.: МИА. 2011: 463-4.
- Николаев А.Ю. Инфекционный эндокардит на гемодиализе. В: А.Ю. Николаев, Ю.С. Милованов. Лечение почечной недостаточности. Руководство для врачей. 2-издание. М.: МИА. 2011: 463-4.
90. Езеконьж Ж.А., McAlister F.A., Armstrong P.W. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12065 patients with new-onset heart failure. *Circulation.* 2003; 107(2): 223-5.
91. Philipp S., Ollmann H., Schimke T. et al. The impact of anemia and kidney function in congestive heart failure and preserved systolic function. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20(5): 915-9.
92. Шило В.Ю., Земченков А.Ю., Гуревич К.Я. и соавт. Диагностика и лечение анемии при хронической болезни почек. В: Нефрология. Клинические рекомендации. Под ред. Е.М. Шилов, А.В. Смирнов, Н.Л. Козловская. М.: "Гэотар-Медиа". 2016: 664-87.
- Шило В.Ю., Земченков А.Ю., Гуревич К.Я. и соавт. Диагностика и лечение анемии при хронической болезни почек. В: Нефрология. Клинические рекомендации. Под ред. Е.М. Шилов, А.В. Смирнов, Н.Л. Козловская. М.: "Гэотар-Медиа". 2016: 664-87.
93. Fishbane S. Erythropoiesis-stimulating agent treatment with full anemia correction: a new perspective. *Kidney Int.* 2009; 75(4): 358-65.

94. *Nakboul F, Yigla M, Gilman R. et al.* The pathogenesis of pulmonary hypertension in haemodialysis patients via arteriovenous access. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20(8): 1686-1692.

95. *Von Bibra H, Castro L, Autenrieth G. et al.* The effects of arteriovenous shunts on cardiac function in renal dialysis patients – an echocardiographic evaluation. *Clin Nephrol.* 1978; 9(5): 205-209.

96. *Yigla M, Nakboul F, Sabag A. et al.* Pulmonary hypertension in patients with end-stage renal disease. *Chest.* 2003; 123(5): 1577-1582.

97. *Clarkson M.R, Giblin L, Brown A. et al.* Reversal of pulmonary hypertension after ligation of a brachiocephalic arteriovenous fistula. *Am J Kidney Dis.* 2002; 40(3): E8.

98. *Yigla M, Abassi Z, Reisner S.A, Nakboul F.* Pulmonary hypertension in hemodialysis patients: an unrecognized threat. *Semin Dial.* 2006; 19(5): 353-357.

99. *Crowley S.D, Butterly D.W., Peter R.H., Schwab S.J.* Coronary steal from a left inter-nal mammary artery coronary artery bypass graft by a left upper extremity arteriovenous hemodialysis fistula. *Am J Kidney Dis.* 2002; 40(4): 852-855.

Дата получения статьи: 16.07.2018

Дата принятия к печати: 28.08.2018

Submitted: 16.07.2018

Accepted: 28.08.2018

Маркеры эндотелиальной дисфункции у пациентов с аллогенным почечным трансплантатом в поздний послеоперационный период

Л.А. Рогозина^{1,2}, И.Л. Давыдкин¹, Е.В. Парабина²

¹ Кафедра госпитальной терапии с курсом трансфузиологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, 443099 Самара, ул. Чапаевская, 89, Россия

² Отделение нефрологии клиник ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, 443079 Самара, пр. Карла Маркса, 165Б, Россия

Markers of endothelial dysfunction in patients at long-term period after kidney transplantation

L.A. Rogozina^{1,2}, I.L. Davydkin¹, E.V. Parabina²

¹ Chair of hospital therapy with the transfusiology course, FSBEI HPE Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya Str., Samara 443099, Russian Federation

² Nephrology department, Clinics of FSBEI HPE Samara State Medical University, 265-B Karla Marksa Ave., Samara 443079, Russian Federation

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, почечный трансплантат, скорость клубочковой фильтрации

Резюме

Цель исследования: провести анализ состояния функции эндотелия у пациентов с аллогенным почечным трансплантатом в поздний послеоперационный период.

Материалы и методы: в исследование включено 79 человек, перенесших первичную трупную аллотрансплантацию почки. Все пациенты были стратифицированы на две группы. В первой группе показатель скорости клубочковой фильтрации (СКФ) был менее 60 мл/мин ($n=52$), во второй группе – равен и более 60 мл/мин ($n=27$). В работе исследовалась гемомикроциркуляция методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с определением резерва капиллярного кровотока (РКК). Производилась оценка показателя уровня эндотелина-I (ЭТ-I), уровня ингибитора активатора плазминогена-I (PAI-I), фактора Виллебранда (vWF), С-реактивного белка (СРБ).

Результаты: в группе пациентов с показателем СКФ ниже 60 мл/мин. выявлено статистически значимое повышение уровня эндотелина-I (ЭТ-I) – $U(10;14)=35, p=0,04$, С-реактивного белка (СРБ) – $U(52;27)=445, p=0,03$, ингибитора активатора плазминогена-I (PAI-I) – $U(52;27)=56, p=0,004$, фактора Виллебранда – $U(17;9)=39,5, p=0,05$, снижение резервного капиллярного кровотока – $U(22;24)=111, p=0,001$. Кроме показателей СРБ и ЭТ-I для всех маркеров выявлена значимая корреляция между показателями дисфункции эндотелия и СКФ.

Заключение: полученные результаты свидетельствуют о значимом повышении показателей дисфункции эндотелия у пациентов после аллогенной почечной трансплантации почки в позднем послеоперационном периоде с показателями СКФ менее 60 мл/мин.

Адрес для переписки: Рогозина Лариса Александровна
e-mail: larisarogozina@rambler.ru

Corresponding author: Larisa A. Rogozina
e-mail: larisarogozina@rambler.ru

Abstract

Aim: to study the function of endothelium in patients at the late period after kidney transplantation.

Materials and methods: 79 kidney transplant recipients were included into the study. The levels of endothelin-I, C-reactive protein, inhibitor of activator of plasminogen-I, von Willebrand factor and capillary flow reserve estimated by laser Doppler flowmetry method were measured the in the group of patients with the glomerular filtration rate (GFR) below 60 ml/min and equal or higher than 60 ml/min. The GFR level was calculated by CKD-EPI method.

Results: a statistically significant increase in the levels of endothelin-I ($U(10;14)=35, p=0.04$), C-reactive protein ($U(52;27)=445, p=0.03$), plasminogen activator inhibitor-1 ($U(52;27)=56, p=0.004$), the von Willebrand factor ($U(17;9)=39.5, p=0.05$) and decreased level of capillary flow reserve ($U(22;24)=111, p=0.001$) were detected in the group of patients with the GRF below 60 ml/min compared to the second group. We found a significant correlation between the level of plasminogen activator inhibitor-1, von Willebrand factor, capillary flow reserve and glomerular filtration rate.

Conclusion: at long-term after kidney transplantation, patients with GFR below 60 ml/min more often have endothelial dysfunction that those with higher GFR.

Key words: renal allograft dysfunction, endothelial dysfunction, glomerular filtration rate

Введение

В настоящее время трансплантация почки – наиболее эффективный метод лечения терминальной почечной недостаточности. После трансплантации почки уменьшается уровень уремии, нормализуется гемодинамика, корригируется анемия, но может сохраняться нарушение функции сосудистого эндотелия [1]. По данным Каабака М.М. с соавторами [2] пусковым моментом в развитии дисфункции эндотелия является сам процесс пересадки органа, главным образом первоначальная травма – ишемия и реперфузия, что приводит к началу изменений в донорском органе. Нарушение функции эндотелия выделяют как один из важнейших механизмов прогрессирования гломерулярных поражений почек [3, 4]. Это мнение подтверждено и другими учеными [5]. Выраженная активация иммунной системы с активацией провоспалительных механизмов являются дополнительными факторами повреждения эндотелия. Одним из методов оценки выраженности эндотелиальной дисфункции является оценка содержания в крови факторов, уровень которых коррелирует со степенью его повреждения [6]. Взаимосвязь дисфункции эндотелия с состоянием работы почек изучается в настоящее время чаще у пациентов с нативными почками. Известна работа Бобковой И.Н. (2007), где признаки дисфункции эндотелия выявлены у больных с прогрессирующими формами хронического гломерулонефрита и почечной недостаточностью [7]. Эти данные согласуются с результатами другой работы, где показано, что выраженность эндотелиальной дисфункции возрастает по мере прогрессирования ХБП [8]. Остается недостаточно изученным вопрос взаимосвязи дисфункции эндотелия и прогрессирования почечной недостаточности в группе пациентов с почечным трансплантатом в период более 6 месяцев после трансплантации.

Цель исследования

Провести анализ состояния функции эндотелия у пациентов с аллогенным почечным трансплантатом в поздний послеоперационный период.

Материалы и методы

В исследование включено 79 человек, перенесших первичную трупную аллотрансплантацию почки, в период с января 2011 г. по август 2014 г. Мужчины составили 45,6% всех наблюдений, женщины 54,4%. Основными заболеваниями, приведшими к терминальной почечной недостаточности, являлись хронический гломерулонефрит неуточненной морфологической формы ($n=68$); мочекаменная болезнь ($n=5$); аномалии развития мочеполовой системы и дисфункции мочевого пузыря, приведшие к рефлюкс нефропатии ($n=4$); синдром Альпорта ($n=2$). Средний возраст посмертных доноров составил 41,5 год (от 19 до 64 лет), основной причиной смерти явились: черепно-мозговая травма 55% и острое нарушение мозгового кровообращения – 45%. Медиана периода голодовой ишемии составила 17,7 часов, диапазон – 12,5–23 часа. Все пациенты получали трехкомпонентную базисную иммуносупрессивную терапию: такролимус в пролонгированной форме, в соответствии с рекомендуемыми целевыми концентрациями препарата в крови на данный период (6–5 нг/мл), а также микофеноловую кислоту в дозе 720 мг в сутки, метилпреднизолон 2 мг в сутки. Сопутствующую терапию принимали все пациенты – препараты группы ингибиторов АПФ (эналаприл в дозе 10 мг в сутки), антагонисты кальция (амлодипин 5 мг в сутки), группу статинов (аторвастатин 20 мг в сутки). В качестве критерия оценки функционального состояния трансплантата учитывался показатель СКФ. Все пациенты были разделены на две группы. В первой группе показатель СКФ был менее 60 мл/мин ($n=52$), во второй группе – равен и более 60 мл/мин ($n=27$).

Расчет СКФ производился по формуле СКД-ЕРІ с использованием почечного калькулятора [2, 7, 9]. Критериями не-включения в исследование были наличие сахарного диабета, наличие онкопатологии любой локализации, текущие инфекционные заболевания в стадии обострения и наличие значимого атеросклеротического поражения, острого отторжения, тромботических осложнений, чрезмерно высоких концентраций такролимуса, а также – наличие в послеоперационном анамнезе хирургических осложнений. Кроме общеклинического обследования, принятого в нефрологическом стационаре, для определения общей концентрации эндотелина-1 использовался набор "Antigen ET ELISA", концентрация в плазме крови в норме 0,1-1 фмоль/мл. или не выявляется. Для определения общей концентрации ингибитор активатора плазминогена-1 использовался набор "Antigen PAI-1 ELISA". Диапазон нормальных значений концентрации PAI-1 определен как 7-43 нг/мл. Для определения показателей фактора Виллебранда использовался метод иммунофлюоресценции компании ROCHE, в норме данный показатель составляет от 50 до 150%. Определение СРБ проводилось на анализаторе "Hitachi-902" фирмы "Roch-Diagnostics", производства Японии с помощью коммерческого набора реактивов фирмы "Roch-Diagnostics" (Швейцария), в норме данный показатель составляет до 5 мг/л.

Исследовалась гемомикроциркуляция методом лазерной доплеровской флоуметрии на лазерном анализаторе капиллярного кровотока ЛАКК-02 производства НПП "Лазма" (г. Москва) с проведением окклюзионной пробы. Область исследования – зона Захарьина-Геда, в точке, расположенной по срединной линии на 4 см проксимальнее шиловидных отростков локтевой и лучевой костей на задней (наружной) поверхности предплечья. Общее время проведения пробы – 11 минут, из них 5 минут – регистрация исходного кровотока, затем 3-х минутная окклюзия и в течение последующих 3 минут регистрировалось восстановление кровотока после окклюзии. В данном исследовании определялся показатель резерва кровотока (РКК), отражающий состояние механизмов регуляции микроциркуляции: эндотелиальной, нейрогенной и миогенной природы, в норме данный показатель составляет от 300% и выше. Проба проводится путем пережатия на 3 минуты плеча манжетой тонометра (давление 220-255 мм рт.ст.), что приводит к стимулированию выработки организмом вазодилататоров вследствие компенсационной реакции на остановку кровотока. В период окклюзии происходит накопление вазоактивных веществ, а в период декомпрессии развивается реактивная гиперемия с максимальным заполнением кровью расширенных микрососудов. Для расчета средних значений изменений числовых параметров перфузии использовался математический аппарат обработки случайных процессов программного обеспечения АДФ.

С целью оценки различия по анализируемому признаку применялся критерий Манна-Уитни (U). Для анализа корреляционной связи между признаками применялся непараметрический показатель – коэффициент корреляции Спирмена (Rs). Результаты считались достоверными при вероятности ошибки $p \leq 0,05$. Статистическая обработка проводилась с помощью программы SPSS 15.0.

Результаты

Группы пациентов сопоставимы по возрасту и полу. Соотношение мужчин и женщин составило 44% к 56% и 48% к 52% в 1 и 2 группах соответственно (таблица 1).

Таблица 1 | Table 1

Сравнительная характеристика групп по полу и возрасту

Age and sex distribution of patients

Показатель	1 группа (n=52)	2 группа (n=27)
Мужчины	23 (44%)	13 (48%)
Женщины	29 (56%)	14 (52%)
Возраст, годы	39,4 ± 11,7	41,6 ± 8,5

При анализе клинических значений группы также сопоставимы по показателям протеинурии в первой группе $0,45 \pm 0,09$ г/л, во второй группе $0,51 \pm 0,06$ г/л и уровню артериального давления (АД). Среднее значение АД в первой группе 145 и 87 мм рт.ст, во второй группе среднее значение АД 132 и 82 мм рт.ст.

При анализе различия по уровню СРБ в группе 1 – медиана 1,9 (1,1; 6,2) мг/л, в группе 2 – медиана 0,9 (0,7; 2,3) мг/л, различия между группами

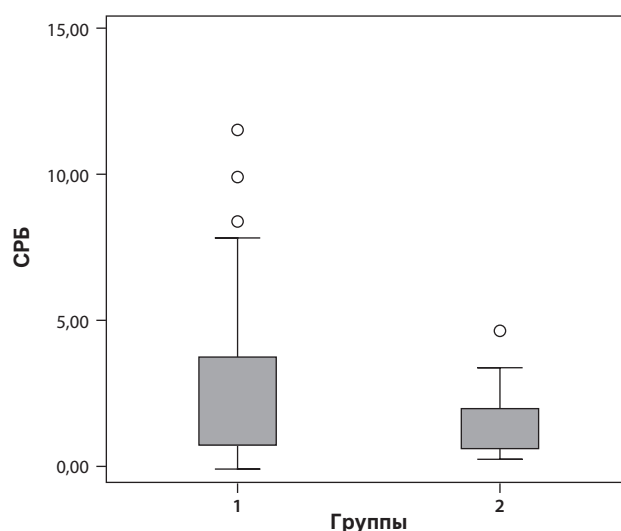


Рис. 1. Распределение показателя С-реактивного белка (СРБ) в группах. U (52;27)=445, $p=0,03$.

Fig. 1. Distribution of C-reactive protein between groups. U (52;27)=445, $p=0.03$.

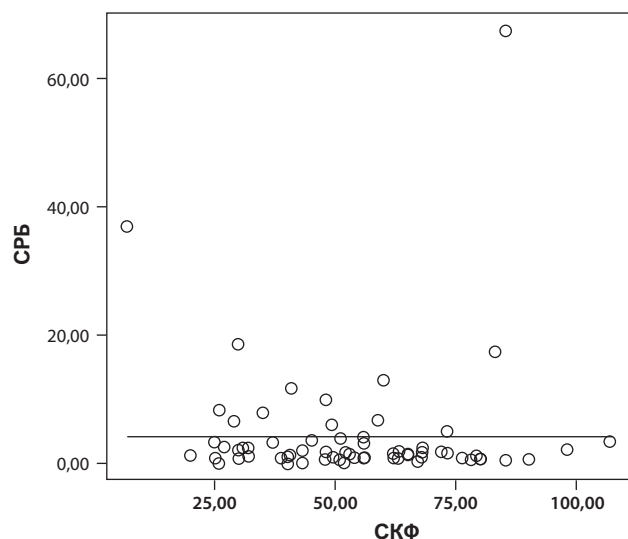


Рис. 2. Корреляционная взаимосвязь между показателями скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и уровнем С-реактивного белка (СРБ). $R_s = -0,192$, $p = 0,1$.

Fig. 2. between C-reactive protein level and glomerular filtration rate. $R_s = -0,192$, $p = 0,1$.

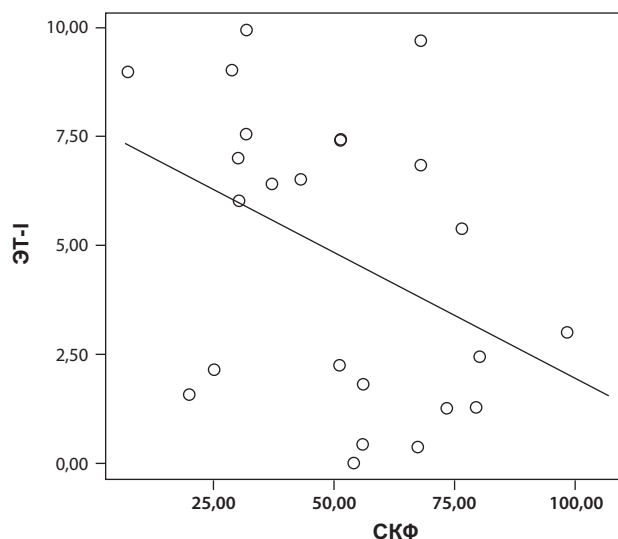


Рис. 4. Корреляционная взаимосвязь между показателями скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и эндотелином-1 (ЭТ-1). $R_s = -0,358$, $p = 0,09$.

Fig. 4. Correlation between the endothelin-1 (ET-1) and glomerular filtration rate. $R_s = -0,358$, $p = 0,09$.

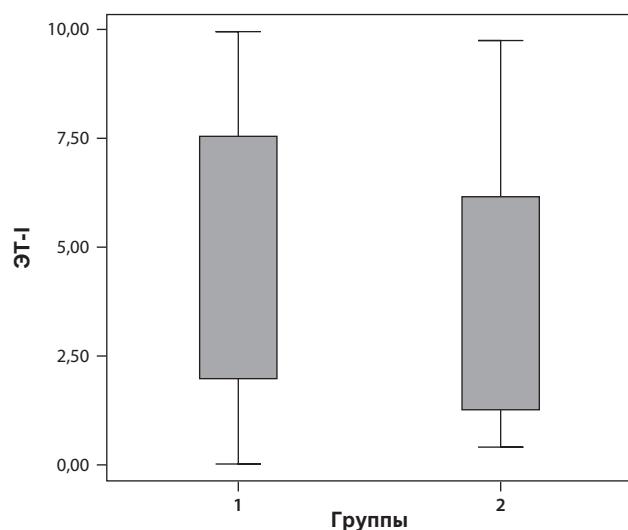


Рис. 3. Распределение показателя эндотелин-1 (ЭТ-1) в группах. $U(10;14) = 35$, $p = 0,04$.

Fig. 3. Distribution of endothelin-1 (ET-1) between groups. $U(10;14) = 35$, $p = 0,04$.

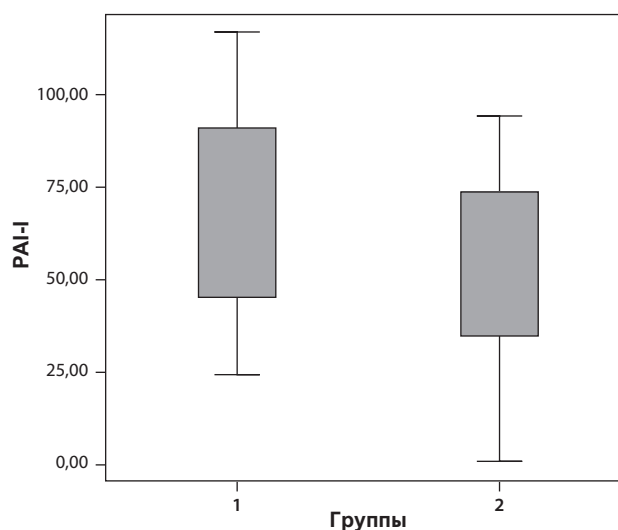


Рис. 5. Распределение показателя уровня ингибитора активатора плазминогена-1 (РАИ-1) в группах. $U(52;27) = 56$, $p = 0,004$.

Fig. 5. Distribution of inhibitor of activator of plasminogen-1 (PAI-1) between groups. $U(52;27) = 56$, $p = 0,004$.

статистически значимое: критерий Манна-Уитни $U(52;27) = 445$, $p = 0,03$ (рис. 1).

При анализе взаимосвязи показателей СКФ и уровня СРБ статистически значимой линейной корреляционной связи не выявлено, $R_s = -0,192$, $p = 0,1$ (рис. 2).

При анализе достоверности различия по уровню эндотелина-1 в группах распределение представлено следующим образом: в группе 1 – медиана 6,8 (6; 9) фмоль/мл., в группе 2 – медиана 2,4 (1,3; 6,8) фмоль/мл., различия между группами по признаку уровня ЭТ-1 было статистически

значимым: критерий Манна-Уитни $U(10;14) = 35$, $p = 0,04$ (рис. 3).

При анализе взаимосвязи показателей СКФ и уровня ЭТ-1 статистически значимой корреляционной связи не выявлено. $R_s = -0,358$, $p = 0,09$ (рис. 4).

При анализе различия по уровню РАИ-1 в группе 1 – медиана 85,6 (58,8; 98,9) нг/мл, в группе 2 – медиана 48,7 (33,4; 73) нг/мл, различия между группами статистически значимое: критерий Манна-Уитни $U(52;27) = 56$, $p = 0,004$ (рис. 5).

При анализе взаимосвязи показателей СКФ и уровня РАИ-1 выявлена слабая отрицательная

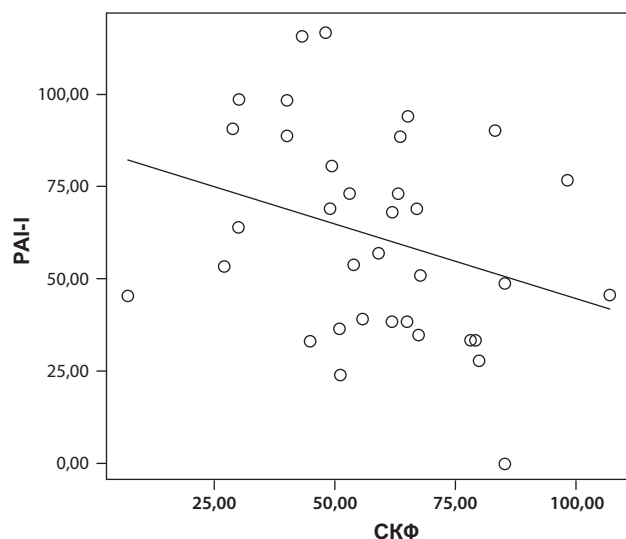


Рис. 6. Корреляционная взаимосвязь между показателями скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и ингибитора активатора плазминогена – I (PAI-I). $R_s = -0,476$, $p = 0,01$.

Fig. 6. Correlations between inhibitor of activator of plasminogen-I (PAI-I) and glomerular filtration rate. $R_s = -0,476$, $p = 0,01$.

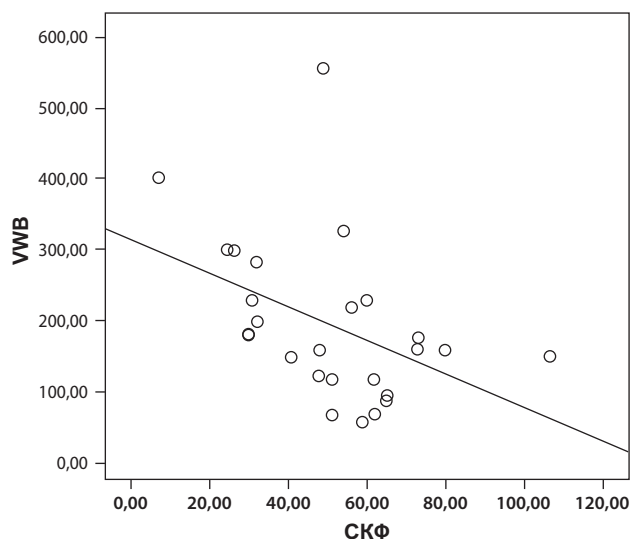


Рис. 8. Корреляционная взаимосвязь между показателями скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и значением показателя фактора Виллебранда (vWB). $R_s = -0,545$, $p = 0,004$.

Fig. 8. Correlations between von Willebrand factor (vWB) and glomerular filtration rate. $R_s = -0,545$, $p = 0,004$.

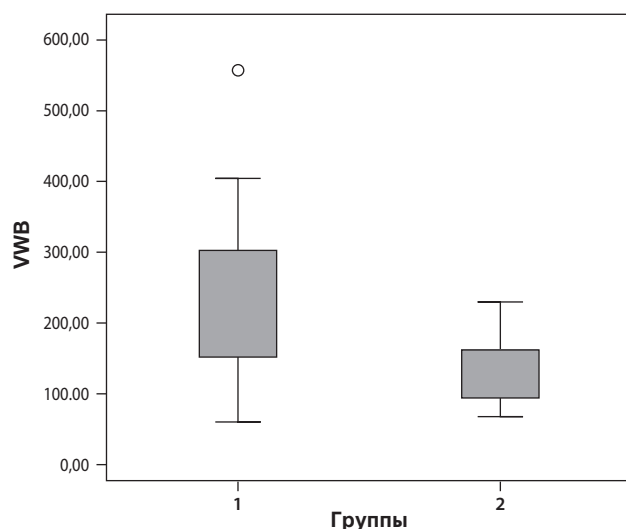


Рис. 7. Распределение показателя фактора Виллебранда (vWF) в группах. $U(17;9) = 39,5$, $p = 0,05$.

Fig. 7. Distribution of von Willebrand factor (vWF) between groups. $U(17;9) = 39,5$, $p = 0,05$.

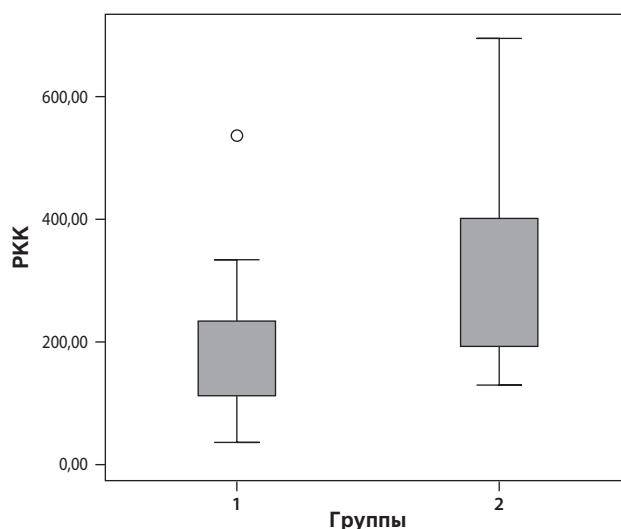


Рис. 9. Распределение показателей резерва капиллярного кровотока (РКК) в группах. $U(22;24) = 111$, $p = 0,001$.

Fig. 9. Distribution of capillary flow reserve between groups. $U(22;24) = 111$, $p = 0,001$.

статистически значимая корреляционная связь, $R_s = -0,476$, $p = 0,01$ (рис. 6).

При анализе показателя фактора Виллебранда в группах распределение представлено следующим образом: в группе 1 – медиана 227,3% (151; 300), в группе 2 – медиана 138,7% (94,2; 162), различия между группами по данному признаку было статистически значимым: критерий Манна-Уитни $U(17;9) = 39,5$, $p = 0,05$ (рис. 7).

При анализе взаимосвязи показателей СКФ и уровня фактора Виллебранда выявлена средняя

статистически значимая отрицательная корреляционная связь, $R_s = -0,545$, $p = 0,004$ (рис. 8).

При анализе различия по РКК в группе 1 – медиана 177,4% (109,2; 230,3), в группе 2 – медиана 323,4% (192,7; 397,1), различия между группами статистически значимое: критерий Манна-Уитни $U(22;24) = 111$, $p = 0,001$ (рис. 9).

При анализе взаимосвязи показателей СКФ и РКК выявлена высокая положительная статистически значимая корреляционная связь, $R_s = 0,767$, $p = 0,001$ (рис. 10).

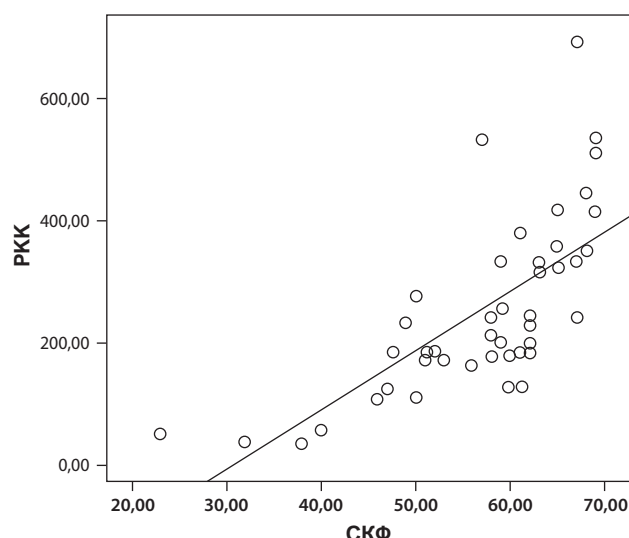


Рис. 10. Корреляционная взаимосвязь между показателями скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и резерва капиллярного кровотока (РКК). $R_s=0,767$, $p=0,001$.

Fig. 10. Correlations between capillary flow reserve and glomerular filtration rate. $R_s=0.767$, $p=0.001$.

Обсуждение

По данным Метоп с соавт. (2013) высокий риск дисфункции трансплантата ассоциируется с низкой СКФ. Результаты настоящего исследования согласуются с данными исследований, где выявлена взаимосвязь между уровнем высокочувствительного СРБ и выраженностью дисфункции эндотелия, определяемой с помощью оценки изменения диаметра плечевой артерии по стандартной методике у пациентов после трансплантации почки [5]. Наши результаты согласуются с данными отечественных ученых. Так, в исследованиях Смирнова А. В. с соавт. (2002), одним из факторов прогрессирования ХБП в нативных почках является нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации [10]. Эндотелий-зависимая вазоконстрикция, в основном, связана с выработкой ЭТ-1, синтез которого стимулируется растяжением сосудистой стенки, гипоксией тканей, тяжелой гипоксией тканей, ангиотензином-II, аргинином, вазопрессинном, брадикинином, инсулином, глюкокортикоидами, тромбоксаном A2, повышением внеклеточного калия, факторами роста (эндотоксином или интерлейкином-1, трансформирующим фактором роста b1) [10, 11]. Трансплантация почки приводит к выраженной активации иммунной системы с активацией провоспалительных механизмов. Эндотелий синтезирует несколько биологически активных веществ каждый из которых играет важную роль в развитии воспалительного процесса (РАI-I, Е-селектин, эндотелин, фактор Виллебранда и др.) [1, 4]. Это обусловлено как участием в регуляции процесса воспаления, так и непосредственным воздействием на сосудистый тонус, гемореологию и тромбообразование, участием

в защите целостности сосудистой стенки, развитии процесса атерогенеза и многими другими функциями эндотелиальной клетки [12]. Эндотелиальные клетки сосудов в норме обладают высокой антиагрегационной, антикоагулянтной и фибринолитической активностью, т. е. обеспечивают баланс антикоагулянтного (простациклин, оксид азота, тромбомодулин, тканевый активатор плазминогена) и прокоагулянтного потенциала (эндогенного ингибитора тканевого плазминогена РАI-1, фактор Виллебранда). Несмотря на это, при дальнейшем исследовании прокоагуляционные свойства эндотелиальной активации могут быть оценены по изменению баланса активатора тканевого плазминогена и РАI-1. При анализе уровня показателя РАI-1, фактора Виллебранда нами получена достоверная разница между группами с различными показателями СКФ, а также выявлена линейная слабая и средняя отрицательная взаимосвязь уровня данных показателей и СКФ. В связи с наличием пула эндотелиальных клеток в капиллярных клубочках, регуляция сосудистого тонуса в почках существенно зависит от функционального состояния эндотелия [13]. Сосудистый эндотелий играет важную роль в процессах свертывания крови, регуляции сосудистого тонуса и артериального давления, фильтрационной функции почек, сократительной способности миокарда, метаболического обеспечения мозга и т.д. Изменения микроциркуляции несут ценную диагностическую и прогностическую информацию в комплексе клинических данных [6]. При анализе результатов АДФ-грамм нами было выявлено более низкие значения резерва капиллярного кровотока при низких значениях СКФ. Более высокие показатели перфузии у больных 2 группы могут быть связаны как с ослаблением артериолярного сосудистого тонуса, которое приводит к увеличению объема крови в артериолах, так и с явлениями застоя крови в веноулярном звене. При данных состояниях также отмечается увеличение числа функционирующих капилляров. Между величиной резерва капиллярного кровотока и СКФ выявлена высокая положительная корреляционная взаимосвязь. Мы полагаем, что эндотелиальная дисфункция имеет важное значение в развитии и прогрессировании хронической почечной недостаточности у реципиентов почечного трансплантата в позднем послеоперационном периоде, однако этот вопрос требует дальнейшего исследования.

Выводы

1. Группа пациентов после аллогенной трансплантации почки в позднем послеоперационном периоде с показателями СКФ менее 60 мл/мин. характеризовалась статистически значимыми более высокими значениями маркеров дисфункции эндотелия ЭТ-1, РАI-1, фактора Виллебранда, СРБ и снижением резерва капиллярного кровотока.

2. Выраженность эндотелиальной дисфункции, проявляющейся увеличением выработки PAI-1, фактора Виллебранда и снижением статистически значимо коррелирует с показателем СКФ.
3. При изучении резерва капиллярного кровотока выявлена наиболее сильная корреляционная связь с показателем СКФ.
4. Полученные результаты свидетельствуют о важном значении дисфункции эндотелия у пациентов после аллогенной почечной трансплантации почки в позднем послеоперационном периоде с показателями СКФ менее 60 мл/мин.

Авторы не имеют конфликта интересов

The authors declare no conflict of interests

Список литературы

1. Oflaz H, A. Turkmen, F. Turgut et al., "Changes in endothelial function before and after renal transplantation", Transplant International, vol. 19, no. 4, pp. 333-337, 2006. View at Publisher • View at Google Scholar • View at Scopus.
2. Каабак М.М., Горайнов В.А., Дьяченко И.В. Использование плазмафереза для коррекции реперфузионной травмы при пересадке почки. // Нефрология и диализ. 2001.- №3 (3): С.345-353.
3. Kaabak M.M., Goryaynov V.A., Dyachenko I.V. Ispolzovanie plazmafereza dlya korrektsii reperfuzionnoy travmy pri peresadke pochki. // Nefrologiya i dializ. 2001.- №3 (3): S.345-353.
4. Kang, D.H. Role of microvascular endothelium in progressive renal disease/Kang D.H., Kanellis J., Hugo C. et al. // J. Am. Soc. Nephrol. 2002. № 13: 806-816.
5. O'Riordan, E, Chen, J., Brodsky, S et al. Endothelial cell dysfunction: the syndrome in mankind. Kidney Int. 2005. №67: 1654-1657.
6. Memon L1, Spasojevic-Kalimanovska V, Bogavac-Stanojevic N, Kotur-Stevuljevic J, Simic-Ogrizovic S, Giga V, Dopsaj V, Jelic-Ivanovic Z, Spasic S. Assessment of endothelial dysfunction: the role of symmetrical dimethylarginine and proinflammatory markers in chronic kidney disease and renal transplant recipients. Disease Markers. Volume 35 (2013), Issue 3: 173-180.
7. Давыдкин И.Л. Основы клинической гемостазиологии/ И.Л. Давыдкин, В.А. Кондурцев, Т.Ю. Степанова, С.А. Бобылев // Монография.- Самара: "Офорт". 2009. 436 с.
8. Davydkin I.L. Osnovy klinicheskoy gemostazologii/ I.L. Davydkin, V.A. Kondurcev, T.Yu. Stepanova, S.A. Bobylev // Monografiya.- Samara: "Ofort". 2009. 436 s.
9. Бобкова И.Н., Козловская Л.В., Рамеева А.С. и др. Клиническое значение определения в моче маркеров эндотелиальной дисфункции и факторов ангиогенеза в оценке тубулоинтерстициального фиброза при хроническом гломерулонефрите. 2007. Терапевт архив № 6: 10-15.
10. Bobkova I.N., Kozlovskaya L.V., Rameeva A.S. i dr. Klinicheskoe znachenie opredeleniya v moche markerov endotelialnoy disfunktsii i faktorov angiogeneza v ocenke tubulointerstitsialnogo fibroza pri khronicheskom glomerulonefrite. 2007. Terapevt arkhiv № 6: 10-15.
11. Рогозина Л.А., Давыдкин И.Л., Исхаков Э.Н. Эндотелиальная дисфункция у больных с аллогенным почечным трансплантатом // Известия Самарского научного центра Российской академии наук, Самара, 2014, №5(4): 1048-1055.
12. Rogozina L.A., Davydkin I.L., Iskhakov E.N. Endotelialnaya disfunktsiya u bolnykh s allogennym pochechnym transplantatom // Izvestiya Samarskogo nauchnogo centra Rossiyskoy akademii nauk, Samara, 2014, №5(4): 1048-1055.
13. Levey, A.S. Cardiovascular disease in chronic renal disease. /A.S.Levey, G.Eknoyan// Nephrol Dial Transplant 1999. Vol.14: 828-833.
14. Смирнов А. В., Хроническая болезнь почек: на пути к единству представлений/ А.В. Смирнов, А.М. Есаян, И.Г. Каюков // Нефрология: 2002, № 6 (4): 11-17.
15. Smirnov A. V., Khronicheskaya bolezniy pochek: na puti k edinstvu predstavleniy/ A.V. Smirnov, A.M. Esayan, I.G. Kayukov // Nefrologiya: 2002, № 6 (4): 11-17.
16. Смирнов А.В. Уровень эндотелина-1 и реактивность сосудов микроциркуляторного русла кожи у больных на ранних стадиях хронической болезни почек. /А.В. Смирнов, Н.Н. Петрищев, И.Ю. Панина и др. //Терапевтический архив: 2011, №6: С.13-15.
17. Smirnov A.V. Uroven endotelina-1 i reaktivnost sosudov mikrocirkulyatornogo rusla kozhi u bolnykh na rannikh stadiyakh khronicheskoy bolezni pochek. /A.V. Smirnov, N.N. Petrishev, I.Yu. Panina i dr. //Terapevticheskiy arkhiv: 2011. №6: S.13-15.
18. Goligorsky, M.S. Clinical assessment of endothelial dysfunction: combine and rule/ M.S. Goligorsky // Curr Opin Nephrol Hypertens. 2006. №15: 617-624.
19. Шамаева Е.Н., Томилина Н.А. / Отдаленные результаты трансплантации почки у больных сахарным диабетом 1 типа с терминальной хронической почечной недостаточностью // Е.Н. Шамаева, Н.А. Томилина // Нефрология и диализ. 2007, №3: 328-334.
20. Shamaeva E.N., Tomilina N.A. / Otdalennye rezultaty transplantatsii pochki u bolnykh sakharnym diabetom 1 tipa s terminalnoy khronicheskoy pochechnoy nedostatochnostyu // E.N. Shamaeva, N.A. Tomilina // Nefrologiya i dializ. 2007. — №3 (3): 328-334.

Дата получения статьи: 13.06.2018

Дата принятия к печати: 02.08.2018

Submitted: 13.06.2018

Accepted: 02.08.2018

Особенности периоперационного ведения пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, нуждающихся в хирургической коррекции кардиоваскулярной патологии

**М.Б. Ярустовский, М.В. Абрамян, А.О. Солдаткина, Р.М. Муратов,
О.Л. Бокерия, З.Ф. Кудзоева, Е.В. Комардина, Е.И. Назарова**

**Отделение гравитационной хирургии крови и эндоскопии с дневным стационаром
нефрологического профиля ФГБУ "НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева" Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Рублевское шоссе 135, Москва, Россия**

Features of perioperative management in patients with end-stage renal disease (ESRD) requiring surgical correction of cardiovascular pathology

**M.B. Yaroustovsky, M.V. Abramyan, A.O. Soldatkina, R.M. Muratov,
O.L. Bockeria, Z.F. Kudzoeva, E.V. Komardina, E.I. Nazarova**

**Department of Detoxication and Endoscopy with Daycare Center of Nephrological Profile of A.N. Bakulev
NMRCSS of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rublevskoye shosse, 135**

Ключевые слова: терминальная стадия хронической болезни почек, программный гемодиализ, периоперационное ведение, кардиохирургия

Резюме

Цель работы: описание особенностей периоперационного ведения больных с терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП), нуждающихся в кардиохирургических вмешательствах.

Материалы и методы: за период с 2014 по 2017 год в НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева оказана кардиохирургическая помощь 20 пациентам с терминальной стадией ХБП в возрасте от 23 до 69 лет. Длительность пребывания на программном гемодиализе (ПГА) составила от 2 месяцев до 12 лет. У 75% пациентов наблюдалась ишемическая болезнь сердца (ИБС), у остальных – клапанная патология, обусловленная развитием инфекционного эндокардита (ИЭ).

Результаты: у больных ИБС стентирование коронарных артерий (КА) было выполнено в 14 случаях, шунтирование КА – в 4 случаях, транслюминальная баллонная ангиопластика (ТЛАПА) – в одном случае. Пяти больным были выполнены кардиохирургические вмешательства в условиях искусственного кровообращения (ИК) по поводу изолированной клапанной патологии. Предоперационная подготовка включала в себя коррекцию анемии, гипоальбуминемии, гидробаланса, нарушений водно-электролитного баланса, нормализацию артериального давления и проведение процедур заместительной почечной терапии (ЗПТ). Больным, подвергающимся "открытым" кардиохирургическим вмешательствам, выполнялась комбинированная анестезия. Анестезиологическая тактика была направлена на поддержание сердечного выброса, параметров центральной гемодинамики, волемического статуса, пациентам с анурией интраоперационно выполнялась ультрафильтрация. В послеоперационном периоде ЗПТ больным после "открытых" кардиохирургических вмешательств выполнялась со вторых послеоперационных суток, тогда как пациентам после эндоваскулярных вмешательств – в первые часы после операции. За время наблюдения летальных исходов не было.

Адрес для переписки: профессор, Ярустовский Михаил Борисович
e-mail: mbyar@yandex.ru

Corresponding author: prof. Yaroustovsky Michael
e-mail: mbyar@yandex.ru

Заключение: ведение больных, нуждающихся в ЗПТ и кардиохирургических вмешательствах, представляет собой сложную и неоднозначную задачу, но не должно рассматриваться как противопоказание к проведению оперативного вмешательства.

Abstract

Aim of the study: to describe the features of perioperative management in patients with the end-stage renal disease who require surgical correction of cardiovascular pathology.

Materials and methods: 20 patients with the ESRD at the age of 23 to 69 who received heart surgery assistance in the A.N. Bakulev Cardio-surgery center (NMRCSS) in years 2014 to 2017. The duration of program hemodialysis was from 2 months to 12 years. Three thirds 75 % of the patients had ischemic heart disease (IHD); other had heart valve pathology due to the progression of infective endocarditis (IE).

Results: stenting of coronary arteries (CA) was performed in 14 of ischemic hard disease (IHD) patients; bypass grafting of CA was performed in 4 cases, transluminal balloon angioplasty (TBA) was performed in one case. Five patients underwent heart surgery interventions involving cardiopulmonary bypass (CB) in regard to the isolated valve pathology. Preoperative preparation procedures included correction of anemia, hypoalbuminemia, water balance, fluid and electrolyte balance disorders, normalization of arterial pressure and procedures of renal replacement therapy (RRT). "Open" heart surgery interventions were performed with combined anesthesia. Anesthesia tactics was aimed to maintaining of heart ejection, central hemodynamic parameters and volume status; ultrafiltration was applied to the patients with anuria. In the post-operative period patients underwent RRT after "open" heart surgery interventions, beginning from the second post-operative day, while patients after endovascular interventions – within the first hours after the operation. Nobody died during the observation.

Conclusion: treatment of patients with the ESRD on program hemodialysis who need cardiac surgical interventions is a complex and difficult problem. However, the ESRD should not be considered as a contraindication for surgical intervention.

Key words: end-stage of chronic kidney disease, program hemodialysis, perioperative surveillance, cardiosurgery

Введение

За последние десятилетия качество оказания медицинской помощи больным, нуждающимся в ЗПТ, значительно улучшилось, что привело к увеличению числа пациентов с длительным диализным стажем, росту когорты пожилых пациентов и больных с сопутствующей внепочечной патологией. Как и в общей популяции, так и среди пациентов, находящихся на ПГД, проблема заболеваний сердца и сосудов стоит на первом месте [1]. Прослеживается четкая взаимосвязь между ХБП и развитием сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [2, 3]. Известно, что ремоделирование сердца и сосудов начинается задолго до начала ЗПТ и отмечается более чем у половины больных с 3-й стадией ХБП. В результате, многие пациенты с данной патологией не доживают до начала ПГД [4]. Смертность больных с терминальной почечной недостаточностью в 7-8 раз выше, чем в общей популяции и в 40% случаев обусловлена ИБС [5].

При стойкой утрате функции почек дополнительными факторами, оказывающими отрицательное воздействие на сердечно-сосудистую систему (ССС), являются хроническое состояние субуремии, нарушения фосфорно-кальциевого и липидного обмена, водно-электролитный дисбаланс, гипергидратация, анемия, артериальная гипертензия (АГ), эпизоды интрадиализной гипотензии, гемодиализ-индуцированная ишемия миокарда, легочная гипертензия и влияние постоянного артерио-венозного сброса

крови, усиливающего нагрузку на правые отделы сердца и легочную гемодинамику [6, 7].

Часто предшествующая диализному этапу АГ в большинстве случаев поддается коррекции с началом ПГД за счет устранения факторов гипергидратации и электролитных нарушений с задержкой натрия [8]. Однако хроническая уремическая интоксикация продолжает поддерживать генерализованную эндотелиальную дисфункцию и развитие гипертрофии миокарда [9]. Кроме того, при уремии происходит ремоделирование стенки артерий, в результате чего повышается ригидность сосудов, нарушаются их демпфирующие свойства, повышается постнагрузка на левый желудочек с развитием его гипертрофии и ухудшением перфузии миокарда. Как следствие, развивается диастолическая, а впоследствии и систолическая дисфункция левого желудочка [10].

По данным коронарографии (КГ) у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности атеросклеротическое поражение КА с сужением просвета сосуда >50% выявляется в 37-58% случаев, а частота кальцификации клапанов сердца в 20-47% [11-13]. У пациентов с ХБП и ангиографически интактными КА отмечается более высокая частота смерти (24,7%) и инфаркта миокарда (5,2%) в сравнении с пациентами с интактными КА и нормальной функцией почек (3,9% и 0,7%, соответственно) [14, 15].

Многочисленными исследованиями доказан значительный вклад почечной остеодистрофии в повышение риска смерти от сердечно-сосудистых

причин. Гиперфосфатемия потенцирует развитие эктопической кальцификации сосудов, мягких тканей и клапанных структур сердца [16, 17]. Кальцификация внутренней оболочки артерий приводит к ее стенозирующему поражению и способствует развитию стенокардии и инфаркта миокарда, в свою очередь, кальцификация средней оболочки повышает жесткость сосудов, вызывает увеличение пульсового давления, что в итоге приводит к гипертрофии левого желудочка и декомпенсации сердечной деятельности [18].

Данные электро- и эхокардиографии (ЭхоКГ), радиоизотопной вентрикулографии, позитронно-эмиссионной томографии и изучение концентраций маркеров повреждения миокарда подтверждают неизбежное ишемическое повреждение миокарда и последующее нарушение его сократительной способности во время эпизодов интрадиализной гипотонии, которая возникает из-за несоответствия компенсаторных механизмов резкому уменьшению внутрисосудистого объема крови на фоне ультрафильтрации [19-21].

Инфекционные осложнения, в том числе ИЭ, являются второй основной причиной смерти у пациентов, находящихся на ПГД. Предрасположенность к ИЭ у данной группы пациентов связана с высокой частотой кальцификации клапанов сердца и коррелирует с длительностью диализной терапии. Так, в одном из исследований было установлено увеличение частоты ИЭ за 7-летний период наблюдения с 6,7 до 20% [22]. Также существует взаимосвязь между частотой бактериемии и типом сосудистого доступа: 66,7% при использовании постоянного центрального венозного катетера (ЦВК), 21,7% при артериовенозных протезах, 11,6% при нативной артериовенозной фистуле (АВФ) [23]. Эпидемиологической особенностью ИЭ у пациентов, находящихся на ПГД, является увеличение до 80% грамположительной флоры [24]. Наиболее часто подвержены инфекции митральный (63%) и аортальный (17%) клапаны, в меньшей степени (5%) трикуспидальный клапан [25].

Учитывая вышесказанное, предполагается, что больные с ХБП, особенно терминальной стадией, находятся в группе высокого риска заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Однако в реальной клинической практике эти пациенты редко направляются на инвазивное и неинвазивное обследование, в частности на выполнение диагностической КГ. При выявлении поражения КА в этой группе пациентов операция реваскуляризации миокарда выполняется реже, чем в общей популяции [26-28]. При этом известно, что показатель госпитальной летальности у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) варьирует от 2% среди пациентов с нормальной функцией почек до 6%, 4%, 21%, 30% у пациентов с мягкой, умеренной, тяжелой и требующей диализа ХБП, соответственно [29].

Таким образом, актуальность вопроса определения оптимальной тактики ведения пациентов с ХБП

с целью снижения риска развития ССЗ не вызывает сомнений.

Целью настоящего исследования явилось описание особенностей ведения периоперационного периода у больных с ХБП, находящихся на ПГД и нуждающихся в кардиохирургическом вмешательстве.

Материалы и методы

В период с 2014 по 2017 год в НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева оказана кардиохирургическая помощь 20 пациентам с терминальной стадией ХБП. Все пациенты в возрасте от 23 до 69 лет находились на ПГД по 12-13,5 часов в неделю. Длительность диализного стажа составила от 2 месяцев до 12 лет.

Причинами развития 5 стадии ХБП были морфологически неуточненный хронический гломерулонефрит, диабетическая нефропатия, хронический пиелонефрит, поликистоз почек, мультифокальный атеросклероз, рак почки.

Среди патологии системы кровообращения чаще встречалась ИБС с атеросклеротическим поражением КА – у 15 пациентов, из которых за указанный период наблюдения четыре пациента поступали на повторные операции реваскуляризации миокарда (19 операций). Пациенты с ИБС были лицами мужского пола, имели высокий класс стенокардии, инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе и сопутствующие аритмии встречались соответственно в 50% и 25% случаев в группе КШ, в 100% и 0% – в группе ТЛБАП и в 42,85% и 35,71% – в группе ЧКВ. Реваскуляризация миокарда в анамнезе наблюдалась у 7 пациентов из группы ЧКВ и у одного – из группы КШ. Фракция выброса левого желудочка (ФВ_{ЛЖ}) находилась в пределах от 40,75% до 59,25% среди больных в группе КШ, 47% – в группе ТЛБАП и группе ЧКВ – 45,5% до 57,75%. Сердечная недостаточность (СН) с II функциональным классом (ФК по NYHA) наблюдалась у 3 пациентов в группе ЧКВ, с III ФК – в 71,4 % случаев в группе ЧКВ и в 100% случаев в группе КШ и ТЛБАП, с IV ФК – у 1 пациента в группе ЧКВ (табл. 2). Рассчитанные величины представлены в виде медианы, межквартильных отклонений (25th-75th) и в процентах. Всем пациентам с ИБС выполнялась диагностическая КГ, после получения результатов которой по каждому пациенту проводился консилиум "сердечной команды" (heart team) в составе кардиолога, кардиохирурга и эндоваскулярного специалиста для определения дальнейшей тактики. Данные КГ представлены в таблице 1. При наличии пограничных стенозов КА проводилось измерение фракционного резерва кровотока (FFR) по стандартной методике для определения разницы давления до и после суженного участка артерии в условиях максимального кровотока. Значение FFR менее 0,8 принималось за критическое для принятия решения о проведении реваскуляризации миокарда.

В пяти случаях наблюдалась клапанная патология, обусловленная развитием ИЭ нативных клапанов в трех случаях и протезов клапанов – в двух. Пациенты с клапанной патологией были преимущественно лицами мужского пола – 60% ($n=3$), имели СН с III ФК в 60% ($n=3$), с IV ФК – в 40% ($n=2$), аритмии в анамнезе – в 20% ($n=1$) (табл. 2).

У многих пациентов имелась сопутствующая экстракардиальная патология: хронический вирусный гепатит С – в 3 случаях, сахарный диабет – в 7, перенесенное ОНМК по ишемическому типу – в 2, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки – в 4, подагра, желчно-каменная болезнь и хроническая обструктивная болезнь легких – в 1 случае соответственно.

В дооперационном периоде анемия легкой степени тяжести была выявлена у 15 пациентов, средней степени – у 7 пациентов, тяжелой – у 1 пациента.

Таблица 1 | Table 1

Характеристика пациентов по данным коронарографии
Characteristics of patients according to coronary angiography

Параметр	КШ ($n=4$)	ЧКВ ($n=14$)	ТЛАБАП
Количество пораженных сосудов	2-25% ($n=1$) 4-75% ($n=3$)	1-42,85% ($n=6$) 2-21,42% ($n=3$) 3-14,28% ($n=2$) 4-21,42% ($n=3$)	1
Поражение ствола ЛКА	75% ($n=3$)	42,85% ($n=6$)	0%
Множественное поражение коронарных артерий	50% ($n=2$)	35,71% ($n=5$)	0%
Количество реваскуляризованных сосудов	1-25% ($n=1$) 2-50% ($n=2$) 4-25% ($n=1$)	1-57,14% ($n=8$) 2-35,71% ($n=5$) 3-7,14% ($n=1$)	1
Полная реваскуляризация	50% ($n=2$)	50% ($n=7$)	0%

КШ – коронарное шунтирование

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ТЛАБАП – транслюминальная баллонная ангиопластика

Таблица 2 | Table 2

Клиническая характеристика пациентов по типу выполненного оперативного вмешательства

Clinical characteristics of patients by type of surgery

Параметр	КШ ($n=4$)	ЧКВ ($n=14$)	Клапанная патология ($n=5$)	ТЛАБАП ($n=1$)
Пол мужской %	100% ($n=4$)	100% ($n=14$)	60% ($n=3$)	100% ($n=1$)
ИМТ	29 (26,45-31,5)	29,8 (28,25-30,6)	27,04 (22,9-29,8)	31,25
ИМ в анамнезе %	50% ($n=2$)	42,85% ($n=6$)	0%	100% ($n=1$)
ФВ левого желудочка %	50 (40,75-59,25)	52 (45,5-57,75)	62,5 (54-70,75)	47
Стенокардия, ФК 1	0%	0%	0%	0%
Стенокардия, ФК 2	0%	21,42% ($n=3$)	40% ($n=2$)	0%
Стенокардия, ФК 3	100% ($n=4$)	78,57% ($n=11$)	0%	100%
Реваскуляризация в анамнезе	25% ($n=1$)	50% ($n=7$)	0%	0%
Аритмии %	25% ($n=1$)	35,71% ($n=5$)	20% ($n=1$)	0%
СН, ФК 1 (по NYHA) %	0%	0%	0%	0%
СН, ФК 2 (по NYHA) %	0%	21,42% ($n=3$)	0%	0%
СН, ФК 3 (по NYHA) %	100% ($n=4$)	71,42% ($n=10$)	60% ($n=3$)	100% ($n=1$)
СН, ФК 4 (по NYHA) %	0%	7,14% ($n=1$)	40% ($n=2$)	0%
Креатинин мкмоль/л	1015 (886-1031)	675 (570-894,5)	667 (541-768,75)	688
Мочевина ммоль/л	17 (15-19,25)	18,5 (16-22,5)	20,7 (16,35-22,7)	14,6
Фосфор ммоль/л	1,46 (1,16-1,61)	1,54 (1,3-1,85)	1,43 (1,39-1,48)	1,45
Кальций ммоль/л	2,28 (2,16-2,37)	2,29 (2,12-2,38)	2,3 (2,29-2,31)	2,43
Калий (до операции) ммоль/л	5 (4,72-5,45)	5,15 (4,72-5,77)	4,95 (4,85-5,02)	4,2
Калий (после операции) ммоль/л	5,1 (4,8-5,5)	5,15 (5-5,47)	5,55 (5,12-5,95)	4,5
Гемоглобин (до операции) г/л	111 (106,2-113,2)	112,5 (105,5-119,7)	107,5 (96-119,25)	95
Гемоглобин (после операции) г/л	85 (80-88,7)	109,5 (103-117,2)	87 (82,7-90,7)	97
Альбумин (до операции) г/л	35,5 (34-36,2)	38 (36-38,7)	37,5 (36,7-38)	32
Альбумин (после операции) г/л	29 (27,2-30,2)	37 (35,2-38)	29,5 (28,2-30,2)	31

КШ – коронарное шунтирование; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство;

ТЛАБАП – транслюминальная баллонная ангиопластика; ИМТ – индекс массы тела;

ИМ – инфаркт миокарда; СН – сердечная недостаточность

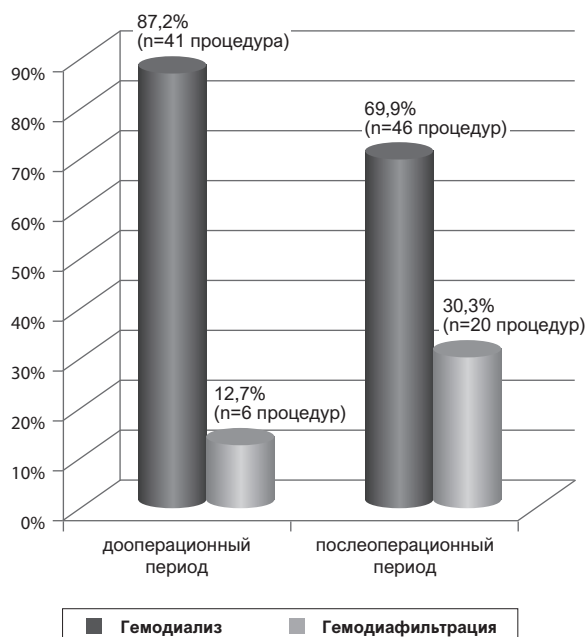


Рис. 1. ЗПТ в дооперационном и послеоперационном периоде

Fig. 1. RRT in the preoperative and postoperative period

Нарушения фосфорно-кальциевого обмена с развитием вторичного гиперпаратиреоза (уровень паратгормона >350 пг/мл) наблюдался у 13, гиперкальциемии – у 3, гиперфосфатемии – у 8 больных. Анурия наблюдалась у 9 пациентов. Додиализный уровень мочевины находился в пределах 10–33 ммоль/л, креатинина – 400–1100 мкмоль/л. Эпизодов нарушений ритма в связи с высоким додизализным уровнем калия не было. На предоперационном этапе ЗПТ ($n=47$) проводилась методом интермиттирующего низко/высокопоточного гемодиализа (ГД) или гемодиализации (ГДФ) на аппаратах Fresenius 4008S или Fresenius 5008S с использованием низко/высокопоточных диализаторов, гемофильтров (рис. 1). Во всех случаях применялся бикарбонатный диализат.

В качестве системного антикоагулянта во время проведения экстракорпоральных процедур методом постоянной непрерывной инфузии у 91,6% пациентов применялся нефракционированный гепарин. Контроль за адекватностью антикоагуляции осуществлялся клиническими методами и лабораторной оценкой свертываемости крови с использованием активированного времени свертывания (АСТ), поддерживаемого в рамках 150–200 сек. Среди альтернативных антикоагулянтов в связи с наличием аллергических реакций на гепарин в 2 случаях использовалась арикстра 2,5 мг однократным болюсом в начале процедуры.

В 90% ($n=18$) случаев процедуры проводились с использованием нативной АВФ, скорость кровотока по которой составляла 280–350 мл/мин. У 2 пациентов на время "созревания" нативной АВФ в качестве

сосудистого доступа использовались двухпросветные ЦБК (ARROW 12 Fr, $Q_{bl}=230$ –240 мл/мин), установленные по методу Сельдингера во внутреннюю яремную вену справа.

Результаты

Период пребывания больных в стационаре составил в дооперационном периоде от 2 до 10 суток, а в п/о периоде от 2 до 20 суток. Увеличение длительности госпитализации наблюдалось у пациентов с клапанной патологией в связи с потребностью в более тщательной предоперационной подготовке, а также у пациентов с возникшими в послеоперационном периоде осложнениями.

Предоперационная подготовка включала в себя коррекцию анемии, гипоальбуминемии, нарушений водно-электролитного баланса, нормализацию артериального давления, гидробаланс поддерживался в состоянии нормоволемии. Коррекция анемии во всех случаях проводилась препаратами рекомбинантного эритропоэтина (рекомон, эральфон). К "открытым" кардиохирургическим операциям допускались пациенты с Hb не менее 110 г/л. В настоящем исследовании трансфузия эритроцитарной массы потребовалась одному пациенту в связи с анемией средней степени тяжести (Hb 76 г/л) и выполнялась во время сеанса гемодиализа. Потребность в применении парентеральных форм железа возникла у 7 пациентов (венофер 100 мг). Коррекция гипоальбуминемии проводилась пяти больным трансфузией 20% альбумина (100–200 мл) во время процедур гемодиализа до стабилизации сыровоточного альбумина на уровне >35 г/л. Гидробаланс пациентов корректировался с учетом сухого веса, остаточной водовыделительной функции почек, а также типа оперативного вмешательства. Так, например, пациентам, планируемыми к проведению операций реваскуляризации миокарда методом ЧКВ, допускалась прибавка к "сухому весу" в объеме 200–500 мл для профилактики обкрадывания коронарного русла во время развития возможных эпизодов гипотонии в интраоперационном периоде. В рамках предоперационной подготовки всем пациентам проводился ПГД. Последняя процедура выполнялась за сутки до операции.

Оперативные вмешательства в большинстве случаев выполнялись плановом порядке, в одном случае в связи с развившемся ОКС – экстренно. Больным, подвергающимся "открытым" кардиохирургическим вмешательствам, выполнялась комбинированная анестезия. Препаратами выбора для индукции в анестезию среди наркотических анальгетиков был фентанил в дозе 5–10 мкг/кг, среди гипнотиков – пропофол – 0,5 мг/кг или реланиум 0,1 мг/кг, из миорелаксантов – эсмерон – 0,9 мг/кг или ардуан 0,1 мг/кг. Поддержание анестезии проводилось применением севофлюрана 1–2,0 об. %, фентанила в дозе 1–5 мкг/кг/ч, пропофола – 2 мг/кг/ч

или дормикума – 0,1 мг/кг/ч, эсмерона – 0,3 мг/кг/ч или ардуана – 0,02 мг/кг/ч. Во время интраоперационного периода проводилась контролируемая инфузионная терапия с учетом "сухого веса" пациента, объема остаточной мочи, показателей центрального венозного давления (ЦВД), кислотно-щелочного (КЩС) и электролитного состава крови.

Больным с ИБС реваскуляризация миокарда выполнялась преимущественно эндоваскулярно – стентированием КА в 14 случаях, шунтирование КА применялось в 4 случаях. Из них четверым пациентам за наблюдаемый срок потребовалась повторная реваскуляризация миокарда из-за развития рестенозов в стентированных сосудах либо в ранее интактном коронарном русле. В группе КШ у 50% пациентов операции выполнялись на работающем сердце без применения ИК (мининвазивная реваскуляризация миокарда), у остальных – в условиях ИК. В одном случае была выполнена ТЛБАП без стентирования КА в связи с тем, что кальциноз сосуда был выражен настолько, что многократные попытки дилатации зоны сужения и проведения в нее стента так и не увенчались успехом. Пяти пациентам были выполнены кардиохирургические вмешательства в условиях ИК по поводу изолированной клапанной патологии, которая во всех случаях была обусловлена ИЭ либо нативных ($n=3$), либо уже протезированных клапанов ($n=2$). Двоим пациентам было произведено протезирование аортального клапана (ПАК) с шовной пластикой митрального клапана (ПМК), двухклапанное протезирование (ПМК и ПАК), ПМК с протезированием корня аорты и имплантацией устьев КА, ПАК – по одному случаю соответственно. Среднее время ИК составило $135,2 \pm 26,7$ минут, пережатия аорты $93,7 \pm 19,1$ минут. Операции выполнялись в условиях умеренной гипотермии ($28-30^\circ\text{C}$) и фармакохолодовой кардиopleгии. Скорость перфузии крови в среднем составила $2-2,5$ л/мин/м². Среднее перфузионное давление поддерживалось на уровне $65-70$ мм рт.ст. Интраоперационное проведение ультрафильтрации в объеме $1500-3000$ мл на этапе согревания потребовалось троим пациентам без сохранения диуреза.

В ОРИТ послеоперационный период проходил только у пациентов, перенесших "открытые" кардиохирургические вмешательства. Длительность нахождения больных в ОРИТ составила от 10 часов до 3 суток, где пациентам проводился постоянный инвазивный мониторинг артериального давления, ЦВД, ежедневно выполнялась рентгенография органов грудной клетки и ультразвуковое исследование плевральных полостей, 2 раза в сутки выполнялось ЭхоКГ исследование с контролем конечно-диастолического объема левого желудочка ($\text{КДО}_{\text{ЛЖ}}$), сократительной способности миокарда, ФВ_{ЛЖ}, функции клапанного аппарата сердца, сепарации листков перикарда. Также выполнялся ежедневный контроль биохимических показателей, общего анализа крови

и системы гемостаза. У пациентов после "открытых" кардиохирургических вмешательств средние уровни гемоглобина и альбумина были значительно ниже, чем у пациентов из группы ЧКВ (табл. 2). Уровень среднего артериального давления составил $70-80$ мм рт.ст., частоты сердечных сокращений – $70-100$ ударов в минуту. Уровень ЦВД до проведения ЗПТ находился в пределах $8-16$ мм рт.ст. Во избежание нарушений сердечного ритма пациентам после "открытых" кардиохирургических вмешательств интраоперационно устанавливался электрокардиостимулятор. Все пациенты после коррекции клапанной патологии нуждались в инотропной и/или вазопрессорной поддержке, при этом доза адреналина находилась в пределах $0,05-0,07$ мкг/кг/мин, а норадреналина – $0,05-0,1$ мкг/кг/мин. В группе пациентов после реваскуляризации миокарда потребность в кардиотонической и/или вазопрессорной поддержке возникла только у осложненных пациентов (нарушение ритма сердца, ОКС, кровотечение).

Пациенты после эндоваскулярных вмешательств сразу поступали в отделение гемодиализа, где им проводилась ГДФ с целью нормализации водно-электролитного баланса и элиминации рентген-контрастных препаратов. Больные после "открытых" кардиохирургических вмешательств, начиная со вторых послеоперационных суток, переводились на ежедневную ЗПТ в режиме ГДФ до $6-8$ часов (рис. 1). В первые послеоперационные сутки проведение ЗПТ потребовалось одному пациенту в связи с медикаментозно не корригуемой гиперкалиемией ($7,8$ ммоль/л). Объем ультрафильтрации проводился с учетом внутривенной инфузии и энтерального питания, показателей ЦВД и $\text{КДО}_{\text{ЛЖ}}$.

Среди послеоперационных осложнений в группе КШ в одном случае отмечалось нарушение ритма сердца, потребовавшее электроимпульсной терапии, в другом – развитие гидроторакса, в группе ЧКВ у одного пациента – развитие ОКС с последующей асистолией желудочков, у другого – развитие кровотечения тяжелой степени из сосудистого доступа для проведения ЧКВ, в группе коррекции клапанной патологии – развитие и сохранение гемоторакса в течение 6 суток, поддерживающего анемию среднетяжелой степени. Все осложнения были своевременно диагностированы и купированы адекватной терапией. За время наблюдения летальных исходов не было.

Обсуждение

Хирургическая коррекция кардиоваскулярной патологии у больных, находящихся на додиализном этапе ХБП, безусловно, способствует улучшению кровообращения и функции почек и может замедлить темп прогрессирования ХБП [30, 31]. У больных же с 5 стадией ХБП выполнение кардиохирургических вмешательств связано, в первую очередь,

с необходимостью выполнения операций по жизненным показаниям, с улучшением выживаемости в целом и профилактикой внезапных сердечно-сосудистых катастроф. До недавнего времени данной категории пациентов врачи зачастую отказывали в осуществлении оперативной коррекции заболеваний сердца и сосудов ввиду сложности и отсутствия опыта ведения, технических условий для проведения ЗПТ, наличия тяжелой сочетанной патологии. В последнее время большинство противопоказаний для кардиохирургических вмешательств у таких больных стало носить относительный характер.

На сегодняшний день имеются данные, свидетельствующие о преимуществе АКШ в долгосрочном прогнозе в сравнении с результатами ЧКВ у пациентов с ИБС, находящихся на ПГД. В ближайшем послеоперационном периоде с более благоприятным исходом связывают многососудистое стентирование [32, 33]. Решение о методе реваскуляризации миокарда по результатам КГ должно осуществляться междисциплинарным консилиумом в составе кардиолога, сердечно-сосудистого и эндоваскулярного хирургов, а также нефролога. Пациенты после операций реваскуляризации миокарда требуют более пристального внимания к подбору "сухого веса" ввиду вероятности "обкрадывания" коронарного русла на фоне интрадиализной гипотензии с развитием эпизодов стенокардии. Поддержание постоянства внутрисосудистого объема на фоне ультрафильтрации является существенной мерой профилактики подобных осложнений во время процедур гемодиализа.

Предпочтительным временем для выполнения плановых хирургических вмешательств у пациентов с терминальной ХБП является следующий день после проведения сеанса гемодиализа ввиду стабилизации водных секторов и устранения остаточного действия антикоагулянтов [34]. Все пациенты с 5 стадией ХБП нуждаются в более внимательном подходе к оценке водно-электролитного баланса на любых этапах периоперационного ведения, т.к. могут находиться как в состоянии гипергидратации перед проведением очередного сеанса гемодиализа, так и в состоянии гиповолемии после процедур ПГД [35]. Учитывая сниженную скорость клубочковой фильтрации у пациентов с ХБП 5 стадии для снижения риска клинической передозировки необходима корректировка доз анестезиологических препаратов. Так, например, рекомендуется снижать дозы барбитуратов и бензодиазепинов на 30-50% и учитывать, что при тяжелой уремии снижается клиренс фентанила, а состояние ацидоза потенцирует удлинение действия всех миорелаксантов [36-38]. Известно, что при снижении концентрации гемоглобина ниже 110 г/л и гематокрита ниже 33% увеличивается частота послеоперационных осложнений, поэтому в предоперационном периоде следует тщательно корректировать анемию препаратами эритропоэтина, железа, трансфузией эритроцитарной массы, а в случае предполагаемых

кровопотерь заранее заготавливать донорскую кровь [39]. Также уремия может сопровождаться повышенной склонностью к кровотечениям ввиду снижения агрегационных и адгезивных свойств тромбоцитов на фоне нарушенного выделения из эндотелия сосудов фактора фон Виллебранда [40]. Поэтому при проведении антикоагуляции во время экстракорпоральных процедур необходимо помнить о возрастающем риске кровотечений на фоне приема двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов после реваскуляризации миокарда, а также антикоагулянтной терапии варфарином у пациентов после имплантации механических клапанов сердца [41]. Такие больные нуждаются в более частом лабораторном контроле показателей свертывающей системы крови, а также в проведении гастропротективной терапии, особенно учитывая дополнительное раздражающее действие мочевины на слизистые оболочки и наличие язвенных поражений ЖКТ в анамнезе. Пациенты с терминальной ХБП адаптированы к хронической задержке натрия и нарастающей в междиализный период гиперкалиемии. Однако у них возможно развитие острой гиперкалиемии на фоне приема некоторых лекарственных препаратов (калий-сберегающие диуретики, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, нестероидные противовоспалительные препараты, бета-блокаторы, аминокислоты, циклоспорин и др.), поэтому следует ограничивать назначение калий-содержащих инфузионных растворов у данной группы пациентов [42].

Несмотря на имеющиеся вышеописанные трудности, терминальная стадия ХБП не должна рассматриваться как противопоказание к хирургической коррекции заболеваний сердца и сосудов [43]. Выявление сердечно-сосудистой патологии, требующей оперативного лечения, своевременное направление в кардиохирургический стационар, тщательное ведение до- и периоперационного периодов, ответственность в работе всех специалистов — являются ключевыми аспектами достижения успеха в лечении и улучшении качества жизни пациентов на ПГД.

Авторы не имеют конфликта интересов

The authors declare no conflict of interests

Список литературы

1. Foley R.N., Parfrey P.S., Sarnak M.J. Clinical Epidemiology of Cardiovascular Disease in Chronic Renal Disease. *Am. J. Kidney Dis.* 1998. 32(5 Suppl. 3): 112-119.
 2. Go A.S., Chertow G.M., Fan D. et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N. Engl. J. Med.* 2004. 351(13): 1296-1305.
 3. Гарсиа-Донауэ Ж.А., Руилопе Л.М. Кардио-васкулярно-ренальные связи в кардиоренальном континууме. *Нефрология.* 2013. 17(1): 11-41.
- J.A.Garcia-Donaire, L.M. Ruilope. Cardiovascular and

- renal links along the cardiorenal continuum. *Nephrology*. 2013. 17(1): 11-41.
4. K. Eckardt, A. Scherbag, C. Macdougall et al. Left Ventricular Geometry Predicts Cardiovascular Outcomes Associated with Anemia Correction in CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. 20(12): 2651-2660. doi: 10.1681/ASN.2009060631.
 5. Migliori M., Cantaluppi V., Scatena A. et al. Antiplatelet agents in hemodialysis. *J. Nephrol.* 2017. 30(3): 373-83. doi: 10.1007/s40620-016-0367-5.
 6. T. Shoji, Y. Tsubakihara, M. Fujii et al. Hemodialysis-associated hypotension as an independent risk factor for two-year mortality in hemodialysis patients. *Kidney International*. 2004. 66(3): 1212-1220. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00812.x.
 7. J. K. Inrig, E. Z. Oddone, V. Hasselblad et al. Association of intradialytic blood pressure changes with hospitalization and mortality rates in prevalent ESRD patients. *Kidney International*. 2007. 71(5): 454-461. doi: 10.1038/sj.ki.5002077.
 8. Ravera M., Re M., Deferrari L. et al. Importance of blood pressure control in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2006. 17(4 Suppl. 2): 98-103. doi: 10.1681/ASN.2005121319.
 9. Foley R.N., Parfrey P.S. Cardiac disease in chronic uremia. *Adv. Ren. Replace. Ther.* 1997. 4(3): 234-248.
 10. Blacher J., Guerin A.P., Pannier B. et al. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension*. 2001. 38(4): 938-942.
 11. Fishbane S. Cardiovascular risk evaluation before kidney transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. 16(4): 843-5. doi: 10.1681/ASN.2005020189.
 12. Ohtake T, Kobayashi S, Moriya H. et al. High prevalence of occult coronary artery stenosis in patients with chronic kidney disease at the initiation of renal replacement therapy: an angiographic examination. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. 16(4): 1141-8. doi: 10.1681/ASN.2004090765.
 13. Hayashi T, Obi Y, Kimura T. et al. Cardiac troponin T predicts occult coronary artery stenosis in patients with chronic kidney disease at the start of renal replacement therapy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008. 23(9): 2936-42. doi: 10.1093/ndt/gfn181.
 14. Sarnak M.J., Levey A.S., Schoolwerth A.C. et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2003. 108(17): 2154-69. doi: 10.1161/01.CIR.0000095676.90936.80.
 15. Aminu K.B., Alruhaimi M., Ashuntantang G.E. et al. Complications of chronic kidney disease: current state, knowledge gaps, and strategy for action. *Kidney International Supplements*. 2017. 7(2): 122-129. doi: 10.1016/j.kisu.2017.07.007.
 16. Giachelli C. Vascular calcification mechanisms. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004. 15(12): 2959-2964. doi: 10.1097/01.ASN.0000145894.57533.C4.
 17. Томилиная Н.А., Волгина Г.В., Бикбов Б.Т. Кальцификация клапанов сердца у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью. *Росс. кардиологический журнал*. 2003. 2: 23-29.
 - Tomilina N.A., Volgina G.V., Bikbov B.T. Kalcifikacija klapanov serdca u bolnykh s terminalnoy khronicheskoy pochechnoy nedostatochnostyu. *Ross. kardiologicheskij zhurnal*. 2003. 2: 23-29.
 18. Национальные рекомендации по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек. Российское диализное общество. *Нефрология и диализ*. 2011. 13 (1): 33-51.
 - Nacionalnye rekomendacii po mineralnym i kostnym narusheniyam pri khronicheskoy bolezni pochek. Rossiyskoe dializnoe obshchestvo. *Nefrologiya i dializ*. 2011. 13 (1): 33-51.
 19. Selby N.M., McIntyre C.W. The acute cardiac effects of dialysis. *Semin. Dial.* 2007. 20(3): 220-228. doi: 10.1111/j.1525-139X.2007.00281.x.
 20. Nette R.W., van den Dorpel M.A., Krepel H.P. et al. Hypotension during hemodialysis results from an impairment of arteriolar tone and left ventricular function. *Clin. Nephrol.* 2005. 63(4): 276-283.
 21. McIntyre C.W., Burton J.O., Selby N.M. et al. Haemodialysis induced cardiac dysfunction is associated with an acute reduction in global and segmental myocardial blood flow. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. 3(1): 19-26. doi: 10.2215/CJN.03170707.
 22. Cabell S., Jollis JG, Peterson GE et al. Changing patient characteristics and the effect on mortality in endocarditis. *Arch. Intern. Med.* 2002. 162(1): 90-94.
 23. Kamalakannan D., Pai R., Johnson L. et al. Epidemiology and Clinical Outcomes of Infective Endocarditis in Hemodialysis Patients. *Ann. Thorac. Surg.* 2007. 83(6): 2081-2086. doi: 10.1016/j.athoracsur.2007.02.033.
 24. Dancer S. Importance of the environment in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* acquisition: the case for hospital cleaning. *Lancet Infect. Dis.* 2008. 8(2):101-113. doi: 10.1016/S1473-3099(07)70241-4.
 25. Baroudi S., Qazi R., Krista L. et al. Infective endocarditis in hemodialysis patients: 16-year experience at one institution. *NDT Plus*. 2008. 1(4): 253-256. doi: 10.1093/ndtplus/sfn026.
 26. Reddan D. N., Szczech L. A., Tuttle R. H. et al. Chronic Kidney Disease, Mortality, and Treatment Strategies among Patients with Clinically Significant Coronary Artery Disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003. 14 (9): 2373-2380.
 27. Bangalore S., Guo Y., Samadashvili Z. et al. Revascularization in Patients With Multivessel Coronary Artery Disease and Chronic Kidney Disease: Everolimus-Eluting Stents Versus Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015. 66(11): 1209-1220. doi: 10.1016/j.jacc.2015.06.1334.
 28. Krishnaswami A., McCulloch C.E., Tanadrous M. et al. Coronary artery bypass grafting and percutaneous coronary intervention in patients with end-stage renal disease. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2015. 47(5): 193-8. doi: 10.1093/ejcts/ezv104.
 29. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K., van der Velde M. et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010. 375(9731): 2073-81. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60674-5.
 30. Thakur CV, Worley S, Arrigain S. et al. Influence of renal dysfunction on mortality after cardiac surgery: modifying effect of preoperative renal function. *Kidney Int.* 2005. 67(3): 1112-1119. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00177.x.
 31. Khosla N., Soroko S.B., Chertow G.M. et al. Preexisting chronic kidney disease: a potential for improved outcomes from

acute kidney injury. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2009. 4(12): 1914–1919. doi: 10.2215/CJN.01690309.

32. Parikh D. S., Swaminathan M., Archer L. E. et al. Perioperative outcomes among patients with end-stage renal disease following coronary artery bypass surgery in the USA. Nephrol. Dial. Transplant. 2010. 25(7): 2275–2283. doi: 10.1093/ndt/gfp781.

33. Shroff G.R., Solid C.A., Herzog C.A. Long-term survival and repeat coronary revascularization in dialysis patients after surgical and percutaneous coronary revascularization with drug-eluting and bare metal stents in the United States. Circulation. 2013. 127(18): 1861–9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001264.

34. Meersch M., Schmidt C., Zarbock A. Patient with chronic renal failure undergoing surgery. Current opinion in anaesthesiology. 2016. 29(3): 413–20. doi: 10.1097/ACO.0000000000000329.

35. Liang N.L., Yuo T.H., Al-Khoury G.E. et al. High mortality rates after both open surgical and endovascular thoracic aortic interventions in patients with end-stage renal disease. J. Vasc. Surg. 2017. 66(4): 991–996. doi: 10.1016/j.jvs.2016.12.144.

36. Brenjens T.E., Chadha R. Anesthesia for the Patient with Concomitant Hepatic and Renal Impairment. Anesthesiol. Clin. 2016. 34(4): 645–658. doi: 10.1016/j.anclin.2016.06.002.

37. Karambelkar A., Kasekar R., Palersky P.M. Perioperative Pharmacologic Management of Patients with End Stage Renal Disease. Semin Dial. 2015. 28(4): 392–396. doi: 10.1111/sdi.12384.

38. Tsubokawa T. Pharmacokinetics of anesthesia related drugs in patients with chronic kidney disease. Masui. 2013. 62(11): 1293–303.

39. Levey A.S., de Jong P.E., Coresh J. et al. The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. Kidney Int. 2011. 80(1): 17–28. doi: 10.1038/ki.2010.483.

40. Porter C.J., Moppett I.K., Juurlink I. et al. Acute and chronic kidney disease in elderly patients with hip fracture: prevalence, risk factors and outcome with development and validation of a risk prediction model for acute kidney injury. BMC Nephrol. 2017. 18(1): 20. doi: 10.1186/s12882-017-0437-5.

41. Vazquez E., Sanchez-Perales C., Ortega S. et al. Bleeding risk of anti-thrombotic treatment in 21 patients on haemodialysis. J. Cardiovasc. Pharmacol. 2017. 69 (4): 192–7. doi: 10.1097/FJC.0000000000000460.

42. Fukushima S., Fujita T., Kobayashi J. Chronic Kidney Disease; Tips and Pitfall of Perioperative Management. Kyobu Geka. 2017. 70(8): 585–589.

43. Ярустовский М.Б., Ступченко О.С., Абрамян М.В. и др. Особенности ведения пациентов с хронической почечной недостаточностью при хирургической коррекции кардиоваскулярной патологии. Анестезиология и реаниматология. 2010. 5: 37–41.

Yarustovskiy M.B., Stupchenko O.S., Abramyan M.V. et al. Osobennosti vedeniya pacientov s khronicheskoy pochechnoy nedostatochnostyu pri khirurgicheskoy korrekcii kardiovaskulyarnoy patologii. Anesteziologiya i reanimatologiya. 2010. 5: 37–41.

Дата получения статьи: 26.07.2018

Дата принятия к печати: 18.08.2018

Submitted: 26.07.2018

Accepted: 18.08.2018

Результаты изучения мнения пациентов об организации медицинской помощи в центрах диализного лечения

А.И. Ибрагимов¹, А.А. Загоруйченко¹, М.Р. Акчурин², О.Н. Котенко³, Е.В. Харитонов⁴

¹ ФГБНУ "Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко",
105064, г. Москва, ул. Воронцово Поле, д. 12, стр. 1

² Медицинский центр высоких технологий Поликлиника №1,
141411, г. Москва, ул. Родионовская, д. 3, корп. 1

³ ГБУЗ "Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения Москвы",
123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3

⁴ ООО "Гемодиализный центр Красноярск"
660022, Красноярский край, г. Красноярск, ул. им. И.С. Никитина, д. 1 г

The results of studying patients' opinions on the organization of medical care in the centers of dialysis treatment

A.I. Ibragimov¹, A.A. Zagoruychenko¹, M.R. Akchurin², O.N. Kotenko³, E.V. Kharitonova⁴

¹ "Semashko National Research Institute of Public Health"
Vorontsovo pole str. 12-1, Moscow, 105064, Russia

² Medical Center of High technologies, Polyclinics N1, Rodionovskaya str. 3-1, Moscow, 141411, Russia

³ City hospital N 52 of Moscow Health Departement, Pekhotnaya str.3, Moscow, 123182, Russia

⁴ LTD "Krasnoyarsk Dialysis Center", Nikitina str., 1g, Krasnoyarsk, 660022, Russia

Ключевые слова: центры диализного лечения, социологическая оценка, анкетирование, удовлетворенность пациентов

Резюме

Цель настоящего исследования – сравнительный анализ удовлетворенности пациентов результатами лечения в территориальном центре диализа.

Материалы и методы. На основании имеющейся информации о данной проблеме была разработана анкета, характеризующая мнение пациентов об организации медицинской помощи в диализном центре.

В ходе исследования применялись следующие методы: изучение и обобщение опыта, аналитический, статистический, социологический (опрос/интервью).

Результаты. Отмечена положительная динамика удовлетворенности пациентов работой центра и условиями пребывания при получении процедур диализа и была получена высокая оценка по ряду факторов, отражающих качество и уровень медицинского обслуживания в центре, также оценка удовлетворенности отношения к работе среднего и врачебного медицинского персонала, работы регистратуры, гардероба, возможности просмотра телепередач, состояния туалетов, наличия помещений для отдыха после диализа, доступности информационного обеспечения материалами, выделенной парковки, качества одежды для пациентов.

Заключение. В статье определены отдельные направления повышения доступности и качества организации гемодиализной помощи в Красноярском крае, влияющие на уровень медицинского обслуживания в центре диализа в зависимости от транспортной доступности и других показателей.

Адрес для переписки: Ибрагимов Анис Исмаилович
e-mail: otdel-77@mail.ru

Corresponding author: Anis I. Ibragimov
e-mail: otdel-77@mail.ru

Abstract

The purpose of this study is a comparative analysis of patients' satisfaction with the results of treatment at a regional dialysis center.

Materials and methods. Based on the available information on this problem, a questionnaire was developed that characterizes the patients' opinion on the organization of medical care in the dialysis center.

In the course of the research, the following methods were used: study and generalization of experience, analytical, statistical, sociological (questionary/interview).

Results. Positive dynamics of patients' satisfaction with the work of the center and the conditions of stay and during the dialysis procedures were noted. A high score was awarded for a number of factors reflecting the quality and the level of medical services in the center, also an assessment of the satisfaction of attitudes towards the work of the and medical staff, the work of the registry, cloak room, availability of TV set, quality of toilets, availability of rest rooms after dialysis, information support with printed materials, allocated parking, quality of clothes for patients.

Conclusion. The article outlines some directions for increasing the availability and quality of hemodialysis care in the Krasnoyarsk region, affecting the level of medical care in the dialysis center, depending on transport availability and other indicators.

Key words: dialysis treatment centers, sociological evaluation, questioning, patient satisfaction

Введение

В настоящий момент одной из важнейших задач, поставленных перед системой здравоохранения, является повышение доступности и качества медицинской помощи, в том числе при лечении в центрах амбулаторного диализа [1, 2, 4]. Цель настоящего исследования – сравнительный анализ удовлетворенности пациентов результатами лечения в территориальном центре диализа.

Материалы и методы

В ходе исследования применялись следующие методы: изучение и обобщение опыта, аналитический, статистический, социологический (опрос/интервью). На основании имеющейся информации о данной проблеме была разработана анкета, характеризующая мнение пациентов об организации медицинской помощи в диализном центре. В результате в данной публикации определены отдельные направления повышения доступности и качества организации медицинской помощи больным с хронической почечной недостаточностью в терминальной стадии, находящимся на программном диализе.

Результаты

Проведенный анализ выявил определенные направления совершенствования деятельности центра диализного лечения [3, 5]. В ходе анкетирования в 2012 году были получены ответы на основные вопросы, связанные с качеством жизни пациентов и удовлетворенностью опрошенных результатами лечения. В данном опросе приняли участие 148 пациентов центра диализного лечения в Красноярском крае, среди которых 58% составили женщины, 42% – мужчины. Большинство

респондентов были городскими жителями (83%), из сельской местности на лечении были только 17% пациентов.

Среди изучаемой группы пациентов по возрастному составу преобладали лица в возрасте от 61 до 81 года – 34%, лица в возрасте от 51 до 60 лет – 20%, от 41 до 50 лет – 22%, от 31 до 40 лет – 16%, от 20 до 30 лет – 8%. По уровню дохода 53% респондентов отнесли себя к группе со средним достатком, 27% человек считают себя бедными, 10% – очень бедными, 10% – не высказали своего мнения по данному вопросу.

По социальной категории 41% опрошенных составили пенсионеры, 18% – безработные, 13% – работающие, в том числе 8% опрошенных каждый день ходят на работу, 5% – имеют частичную занятость; 7% – неработающие 21% – дали другой ответ. 61% респондентов состоят в браке, 17% – не вступали в брак, 6% – разведены, 9% – овдовевшие, 7% – не высказали своего мнения. 75% респондентов считают себя по жизни оптимистами, что является положительным фактом при оценке качества жизни пациентов.

Анализ распределения ответов на вопрос "Пришлось ли Вам преодолевать какие-либо трудности организационного плана, чтобы попасть на лечение в данное учреждение?" показал, что 76% респондентов не испытывали никаких трудностей, 10% – трудности были, но не существенные, 7% – да, очень существенные, 7% – воздержались от ответа на данный вопрос.

При изучении отношения санитарок к пациентам 26% респондентов оценили внимательность, заинтересованность, доброжелательность, бескорыстие как "очень высоко", 42% – "высоко", 21% – "средне", 11% – "низко". При оценке мнения пациентов об отношении к работе среднего медицинского персонала 46% опрошенных оценили их профессиональные навыки как "высоко", 28% – "очень высоко",

Таблица 1 | Table 1

Результаты изучения мнения пациентов об удовлетворенности условиями пребывания и качестве организации медицинской помощи в ходе опроса в диализном центре в 2012 г.

The results of studying the patients' opinion on satisfaction with the conditions of stay and the quality of the organization of medical care during a survey in the dialysis center in 2012

Показатели	Оценка условий пребывания и качества медицинского обслуживания в Центре				
	Очень высоко (5)	Высоко (4)	Средне (3)	Низко (2)	Очень низко (1)
	%	%	%	%	%
1. Работа регистратуры гардероба, состояние туалетов, возможность просмотра телепередач, наличие помещений для отдыха после диализа	36	42	16	6	-
2. Оценка работы младшего медицинского персонала (санитарок)	26	42	21	11	-
3. Отношение к работе врачебного медицинского персонала	28	46	18	8	-
4. Отношение к работе среднего медицинского персонала	28	43	22	7	-
5. Результаты лечения в центре диализа	22	52	19	-	-

18% – "средне", 8% – "как плохо". 72% пациентов считали условия пребывания в центре диализа комфортными, 20% – средними, остальные 8% – плохими (табл. 1).

При оценке условий пребывания в центре 42% высоко оценили работу регистратуры, гардероба, состояние туалетов, возможность просмотра телепередач, наличие помещений для отдыха после диализа, 36% – "очень высоко", 16% – "средне", 6% – "плохо". Анализ ответов на вопрос об оценке работы врачей центра диализа показал, что 71% респондентов довольны профессионализмом, нормальным отношением к делу, адекватностью методов лечения и др., 22% отмечали в целом нормальное медицинское обслуживание, заинтересованность в результатах и в желании помочь пациенту, 7% – недовольны медицинским обслуживанием.

Результатами лечения в целом довольны 74% опрошенных, и только 19% оценили их как в среднем нормальное, 7% – не высказали своего мнения по данному вопросу. Работой центра диализа удовлетворены 87% пациентов, из которых социальную нагрузку (помощь семье, выполнение бытовых обязанностей, участие в каких-либо общественных мероприятиях) несут 69% опрошенных. При этом 58% респондентов предпочитают активный отдых (поездки, прогулки), так как стало позволять самочувствие после лечения в центре, что ранее не могли себе позволить.

Дополнительно через 2 месяца с целью сравнительной оценки удовлетворенности диализной терапией было проведено персональное интервьюирование, в результате которого выявили, что удовлетворены работой центра 96,4% пациентов, 93,6% опрошенных устраивает 3-х разовая кратность

процедуры и 94,2% отмечают улучшение самочувствия по сравнению с предыдущими двукратными приемами процедуры.

Таким образом, оценка выявила высокий уровень удовлетворенности работой диализного центра. Лишь 5 человек из 140 отметили, что возникали конфликты с работниками центра, при этом 2 из них для решения проблем обращались к руководству центра, остальные решали проблемы сами.

На основе изучения мнений пациентов определялся индекс удовлетворенности пациентов, учитывающий информацию о восприятии пациентом предоставляемых медицинских услуг. В ходе исследования были выявлены основные 5 факторов, влияющих на качество медицинской помощи: организационные условия пребывания пациентов в центре, информационное обеспечение, транспортная доступность, отношение персонала и социально-психологические особенности пациентов (рис. 1).

Относительно индексов удовлетворенности установлено, что:

- индекс удовлетворенности информационным обеспечением – 85.
- индекс удовлетворенности процедурой диализа – 90.
- индекс удовлетворенности организацией помощи – 85.
- индекс удовлетворенности отношением персонала – 92.

Для проведения сравнительного анализа деятельности центра в 2017 году опросом был охвачен 281 пациент старше 18 лет, среди респондентов изучаемой группы преобладали лица мужского пола (54%). Среди опрошенных 11,2% составили пациенты в возрасте от 71 и старше, 23,8% – от 61 до 70 лет,

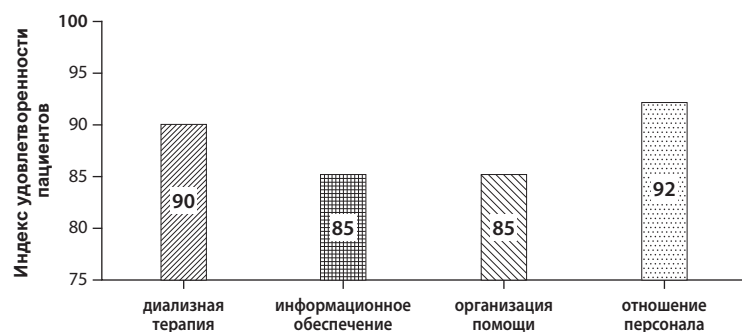


Рис. 1. Индекс удовлетворенности пациентов работой данного центра в 2012 году

Fig. 1. The patient satisfaction index for this center in 2012

25,9% – лица в возрасте от 51 до 60 лет, в возрасте от 41 до 50 лет – 17,3%, от 31 до 40 лет – 13,4%, лица молодого возраста – составляли 8,4% респондентов. Все респонденты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Пациентов просили оценить значимость факторов, влияющих

на уровень медицинского обслуживания по сравнению с 2012 годом.

Результаты проведенного исследования показали, что 67,6% опрошенных удовлетворены уровнем комфортности в центрах диализного лечения, частично удовлетворены – 32,4% пациентов. При этом число респондентов, положительно оценивающих уровень медицинского обслуживания в диализных центрах, за 5 лет увеличилось с 72,0% до 81,4 % от всех опрошенных, что является важной характеристикой при оценке уровня качества жизни пациентов.

По месту жительства наблюдалось следующее распределение: больше всего ответов дали респонденты Красноярска (67,6% опрошенных), Сосновоборска (2,4% пациентов), Дивногорска (1,4% опрошенных), Заозерного (0,3%), Шарыпово (1%), Канска (0,7%), Лесосибирска (0,7%), Ачинска (0,3%), Кодаинска (0,3%), 12,8% респондентов проживали в сельской местности.

Таблица 2 | Table 2

Результаты изучения мнения пациентов об удовлетворенности условиями пребывания и качестве организации медицинской помощи в ходе опроса в данном центре диализа в 2016 г.

The results of studying patients' opinions about satisfaction with the conditions of stay and the quality of the organization of medical care during a survey in this dialysis center in 2016

Показатели	Оценка условий пребывания и качества медицинского обслуживания в Центре				
	Очень хорошо (5)	Хорошо (4)	Не хорошо, не плохо (3)	Плохо (2)	Неудовлетворительно (1)
	%	%	%	%	%
1. Работа регистратуры	59,4	36,2	4,4	-	-
2. Работа гардероба	40,5	44,8	11,3	-	3,4
3. Условия хранения личных вещей	36,6	43	11,6	5,7	3,1
4. Доступность информационных материалов (руководство по питанию, лечение анемии, правила ухода за артериовенозной фистулой и пр.)	37,3	49,4	9,5	1,9	1,9
5. Состояние санитарных комнат (туалет)	50,5	41,2	6,4	1,9	-
6. Зону ожидания	39,5	48,0	8,8	3,7	-
7. Возможность просмотра телевидения во время диализа, чтения книг, бесплатного пользования сетью Интернет	42,7	41,6	9,1	3,4	3,2
8. Качество одежды для пациентов (размер, материал из которого она изготовлена)	37,7	49,4	10,3	1,6	1
9. Наличие буфета	45,9	45,5	4,9	2,3	1,4
10. Режим работы Центра	47,6	44,4	5,3	1,3	1,4
11. Выделенная парковка для автомобилей пациентов	42,3	37,3	14,6	5,8	-
12. Транспортная доступность	28,1	48,7	10,6	12,6	-

На вопрос о доступности информационных материалов, предусматривающих руководство по питанию, лечению анемии, правилам ухода за артериовенозной фистулой 86,7% пациентов ответили положительно, при этом о хорошей организации работы и высоком уровне медицинского обслуживания в центре свидетельствует тот факт, что у 72,9% пациентов не возникло конфликтов при лечении в центре.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что в целом респонденты "хорошо" и "очень хорошо" оценили уровень медицинского обслуживания в диализном центре, большинство удовлетворены работой регистратуры (59,4%), состоянием санитарных комнат (50,5%), режимом работы центра (47,6%), наличием буфета (45,9%), возможностью просмотра телевизора во время диализа, чтения книг, бесплатного пользования сетью Интернет (42,7%), выделенную парковку для автомобилей пациентов (42,3%) (табл. 2).

Характеризуя транспортную доступность, анализ распределения оценки респондентами режима работы и месторасположения центра показал, что 28,1% опрошенных "очень удобно" добираться до центра, 48,7% – "удобно", 10,6% – "не хорошо, не плохо", 12,6 % – были не очень удовлетворены транспортной доступностью центров.

В итоге было выявлено, что среди респондентов большинство высказали пожелания об изменении транспортной схемы, совершенствовании лекарственного обеспечения, о возможности получения дорогостоящих препаратов на месте. По результатам настоящего исследования также определилась положительная динамика удовлетворенности пациентов работой центра и условиями пребывания при получении процедур диализа и была получена высокая оценка по ряду факторов, отражающих качество и уровень медицинского обслуживания в центре.

Выводы

Таким образом, мониторинг удовлетворенности пациентов результатами лечения позволяет определить основные направления совершенствования доступности и качества гемодиализной помощи на уровне отдельной медицинской организации, а также помогает принять соответствующие управленческие решения для повышения уровня качества медицинского обслуживания в центре диализа.

Авторы не имеют конфликта интересов

The authors declare no conflict of interests

Список литературы

1. *Ибрагимов А.И., Загоруйченко А.А., Акчуринов М.Р., Котенко О.Н.* Социологическая оценка изучения мнения пациентов об организации медицинской помощи в центрах диализного лечения // Роль здравоохранения в охране общественного здоровья: Мат. междунаучно-практ. конф., Москва. // Бюлл. Национального НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко, 2017. Вып. 4 С.50-55.
2. *Ибрагимов А.И., Загоруйченко А.А., Акчуринов М.Р., Котенко О.Н.* Sociologicheskaja ocenka izucheniya mnenija pacientov ob organizacii medicinskoj pomoshhi v centrakh dializnogo lechenija // Rol' zdorvoohranenija v ohrane obshhestvennogo zdorov'ja: Mat. mezhd. nauchno-prakt. konf., Moskva. // Bjull. Nacional'nogo NII obshhestvennogo zdorov'ja im. N.A. Semashko, 2017. Vyp. 4 S.50-55.
3. *Давгирдас Д.Т. и др. (ред.)* Руководство по гемодиализу. Тверь; 2003.
4. *Давгирдас Д.Т. и др. (ред.)* Rukovodstvo po gemodializu. Tver'; 2003.
5. *Решетников А.В., Ефименко С.А.* Проведение медико-социологического мониторинга; ГЕОТАР-Медиа – Москва, 2010. – 160 с.
6. *Решетников А.В., Ефименко С.А.* Provedenie mediko-sociologicheskogo monitoringa; GJeOTAR-Media – Moskva, 2010. – 160 s.
7. *Серебренников В.С., Данцигер А.Г., Разумов В.В.* Потребность и обеспеченность диализным лечением населения Юга Кузбасса. Эффективные технологии организации медицинской помощи. Новокузнецк, 2004; С.30-32.
8. *Серебренников В.С., Данцигер А.Г., Разумов В.В.* Potrebnost' i obespechennost' dializnym lecheniem naselenija Juga Kuzbassa. Jeffektivnye tehnologii organizacii medicinskoj pomoshhi. Novokuzneck, 2004; S.30-32.
9. *М.Б. Шаманский, Н.Б. Найвгозина, В.Ю. Шило* Оптимизация управления гемодиализной помощью населению с использованием медицинской информационной системы // Вестник Росздравнадзора. Вып. 4 (2010) С.59-63.
10. *М.Б. Шаманский, Н.Б. Найвгозина, В.Ю. Шило* Optimizacija upravljenija gemodializnoj pomoshh'ju naseleniju s ispol'zovaniem medicinskoj informacionnoj sistemy // Vestnik Roszdravnadzora. Vyp. 4 (2010) S.59-63.

Дата получения статьи: 06.05.2018

Дата принятия к печати: 10.09.2018

Submitted: 06.05.2018

Accepted: 10.09.2018

АА амилоидоз как междисциплинарная проблема – три случая редких заболеваний, осложнившихся системным АА амилоидозом

Е.В. Захарова¹, В.В. Бедин¹, Е.В. Шутов¹, П.Н. Никитин¹, С.В. Головинский²,
И.А. Милосердов², М.С. Симонова², О.А. Воробьева³

¹ ГБУЗ "Городская клиническая больница имени С.П. Боткина" Департамента
здравоохранения г. Москвы, Россия, Москва, 125284, 2-ой Боткинский проезд, дом 5

² ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии
и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова" Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Россия, Москва, 123182, Щукинская ул., дом 1

³ ООО "Национальный Центр Клинической Морфологической Диагностики",
Россия, Санкт-Петербург, 192283, ул. Олеко Дундича, дом 8, корп. 2

AA amyloidosis as a multidisciplinary problem – report of three cases of rare diseases, complicated by systemic AA amyloidosis

E.V. Zakharova¹, V.V. Bedin¹, E.V. Shutov¹, P.N. Nikitin¹, S.V. Golovinsky²,
I.A. Miloserdov², M.S. Simonova², O.A. Vorobyova³

¹ S.P. Botkin City Clinical Hospital, Russian Federation, Moscow, 125284, 2-nd Botkin drive, 5

² V.I. Shumakov National Research Center of Transplantology and Artificial Organs,
Russian Federation, Moscow, 123182, Schukinskaya str. 1

³ National Centre of Clinical Morphological Diagnostics,
Russian Federation, Saint-Petersburg, 192283, Oleko Dundich str. 2

Ключевые слова: АА амилоидоз, почки, болезнь Кастлемана, склерозирующая ангиоматозная нодулярная транс-
формация селезенки, муковисцидоз

Резюме

Введение: белком-предшественником АА амилоида является острофазовый белок – сывороточный А-протеин. Спектр заболеваний, осложняющихся развитием АА амилоидоза, достаточно широк, в ряде случаев причиной являются редкие заболевания, диагностика которых представляет значительные трудности.

Клинические примеры: мы представляем три случая системного АА амилоидоза, иллюстрирующие трудности диагностики состояний, лежащих в основе этой патологии. Причиной развития АА амилоидоза послужил воспалительный ответ, сопровождающий в первом случае болезнь Кастлемана, во втором случае склерозирующую ангиоматозную нодулярную трансформацию селезенки, и в третьем случае – муковисцидоз. Во всех случаях основное заболевание характеризовалось многолетним течением с персистирующим хроническим воспалением, важным признаком которого служило, помимо клинических симптомов, значительное повышение уровня СРБ. Диагноз АА амилоидоза, базировавшийся на постепенном формировании нефротического синдрома с прогрессирующей почечной недостаточностью, был подтвержден морфологически. Необратимый характер поражения почек потребовал применения программного гемодиализа, но поскольку хирургическое лечение

Адрес для переписки: Елена Викторовна Захарова
e-mail: helena.zakharova@gmail.com

Corresponding author: Elena V Zakharova
e-mail: helena.zakharova@gmail.com

основного заболевания позволило устранить причину хронического воспаления, а поражение других органов не привело к их функциональной недостаточности, стало возможным выполнение трансплантации почки.

Заключение: развитие нефротического синдрома и нарушение функции почек у пациентов с признаками хронического воспаления как известной, так и неуточненной природы, формирует высокий индекс подозрения в отношении АА амилоидоза. Морфологическая верификация диагноза АА амилоидоза необходима для осуществления направленного диагностического поиска его причин, но даже в отсутствие своевременной морфологической диагностики клиническое суждение в ряде случаев позволяет правильно определить тактику ведения больных. Этиологическая разнородность хронических воспалительных процессов, лежащих в основе АА амилоидоза, требует мультидисциплинарного подхода с участием представителей различных терапевтических и хирургических специальностей. Редкость некоторых заболеваний, осложняющихся развитием АА амилоидоза, создает значительные диагностические трудности, и только совместная работа хирургов и интернистов может обеспечить адекватную диагностику и успешное поэтапное лечение.

Abstract

Introduction: AA amyloid precursor is serum amyloid A protein, produced in response to the cytokine stimulation. The broad spectrum of the diseases with quite different etiology and pathogenesis may be eventually complicated by AA amyloidosis, in some cases these are rare diseases, presenting difficulties for diagnostics.

Case presentation: we present three cases of systemic AA amyloidosis, illustrating the difficulties in diagnostics of the underlying diseases. AA amyloidosis complicated prolonged chronic inflammation in patients with Castleman's disease, sclerosing angiomatoid nodular transformation of spleen (SANT), and cystic fibrosis. In all cases the disease had a prolonged course with persistent chronic inflammation, presenting with non-specific clinical features and highly elevated C-reactive protein level. AA amyloidosis diagnostics based on the gradual development of nephrotic syndrome with impaired kidney function was confirmed by histology. End stage of renal disease demanded hemodialysis, however, surgical removal of the source of inflammation and absence of other organs dysfunction gives an opportunity to offer kidney transplantation.

Conclusions: nephrotic syndrome and impaired kidney function in patients with signs and symptoms of chronic inflammation, regardless of its known or unknown origin, provide the high suspicion index for AA amyloidosis. Pathology confirmation is crucial; however even in the absence of timely pathology diagnostics clinical judgment in some cases gives a guidance for work-up and treatment. Different etiology of chronic inflammatory conditions, leading to AA amyloidosis, demands multidisciplinary approach. Rarity of the described conditions leads to the substantial difficulties for diagnostics; therefore only collaboration between the representatives of different specialties ensures adequate diagnostics and successful treatment.

Key words: AA amyloidosis, kidneys, Castleman's disease, sclerosing angiomatoid nodular transformation, cystic fibrosis

Список сокращений

АД	Артериальное давление	АА	Амилоид из А-протеина
БК	Болезнь Кастлемана	АароАI	Амилоид из аполипопротеина А I
БМII	Болезнь минимальных изменений	АароАII	Амилоид из аполипопротеина А II
ВГЧ	Вирус герпеса человека	АароАIV	Амилоид из аполипопротеина А IV
ВИЧ	Вирус иммунодефицита человека	AFib	Амилоид из α-цепей фибриногена
ВЭБ	Вирус Эпштейн-Барр	АН	Амилоид из тяжелых цепей
ГД	Гемодиализ	AL	Амилоид из легких цепей
ДНК	Дезоксирибонуклеиновая кислота	ALECT2	Хемотаксический фактор лейкоцитов-2
КТ	Компьютерная томография	ALys	Амилоид из лизоцима
Кр	Креатинин	ATTR	Амилоид из транстиретина
Л	Лейкоциты	СРБ	С-реактивный белок
ЛПЗ	Лимфолиферативное заболевание	C1q	C1q компонент комплемента
МН	Мембранозная нефропатия	C3	C3 компонент комплемента
МПЗ	Миелолиферативное заболевание	CALR	Кальретикулин

<i>MPT</i>	<i>Магнитно-резонансная томография</i>	<i>CD</i>	<i>Кластер дифференцировки</i>
<i>НС</i>	<i>Нефротический синдром</i>	<i>CFTR</i>	<i>Трансмембранный регулятор проводимости муковисцидоза</i>
<i>ОБ</i>	<i>Общий белок</i>	<i>EBNA</i>	<i>Ядерный антиген вируса Эпштейн-Барр</i>
<i>ОПП</i>	<i>Острое почечное повреждение</i>	<i>EBV</i>	<i>Вирус Эпштейн-Барр</i>
<i>ПУ</i>	<i>Протеинурия</i>	<i>FITS</i>	<i>Флюоресцеин изотиоцианат</i>
<i>ПЦР</i>	<i>Полимеразная цепная реакция</i>	<i>Jak2</i>	<i>Янус-киназа 2</i>
<i>СОЭ</i>	<i>Скорость оседания эритроцитов</i>	<i>Hb</i>	<i>Гемоглобин</i>
<i>СПИД</i>	<i>Синдром приобретенного иммунодефицита</i>	<i>He⁺E</i>	<i>Гематоксилин-эозин</i>
<i>Тр</i>	<i>Тромбоциты</i>	<i>IgA</i>	<i>Иммуноглобулин А</i>
<i>УЗИ</i>	<i>Ультразвуковое исследование</i>	<i>IgG</i>	<i>Иммуноглобулин G</i>
<i>ФСТС</i>	<i>Фокально-сегментарный гломерулосклероз</i>	<i>IgM</i>	<i>Иммуноглобулин М</i>
<i>ХБП</i>	<i>Хроническая болезнь почек</i>	<i>MPL</i>	<i>Миелопролиферативная лейкемия</i>
<i>ЦМВ</i>	<i>Цитомегаловирус</i>	<i>mTOR</i>	<i>Мишень рапамицина у млекопитающих</i>
<i>ЧДД</i>	<i>Частота дыхательных движений</i>	<i>PAS</i>	<i>Реактив Шиффа</i>
<i>ЧСС</i>	<i>Частота сердечных сокращений</i>	<i>SANT</i>	<i>Склерозирующая ангиоматозная нодулярная трансформация</i>
<i>ЭГДС</i>	<i>Эзофагогастродуоденоскопия</i>	<i>VCA</i>	<i>Капсидный антиген вируса Эпштейн-Барр</i>
<i>ЭКГ</i>	<i>Электрокардиограмма</i>		
<i>Эхо-КГ</i>	<i>Эхокардиография</i>		

Введение

Современная классификация амилоидоза построена на основании химического состава амилоидных фибрилл и белков-предшественников амилоида [1]. В настоящее время известен 31 тип амилоидоза, поражение почек наиболее характерно для AL, AN, AA, ALECT2 и еще нескольких вариантов семейного амилоидоза [1-3]. Информация о типах амилоидоза, характеризующихся поражением почек, суммирована в Таблице 1.

Белком-предшественником АА амилоида является сывороточный А-протеин, острофазовый белок, вырабатываемый печенью в ответ на цитокиновую стимуляцию. Спектр заболеваний, осложняющихся развитием АА амилоидоза, достаточно широк, эти заболевания разнородны по своей этиологии и патогенезу и по формальным признакам относятся к сфере деятельности представителей самых различных специальностей как терапевтического, так и хирургического профиля [4-6]. В целом ряде случаев причиной развития АА амилоидоза являются редкие заболевания, диагностика которых

Таблица 1 | Table 1

Амилоидоз с поражением почек

Types of amyloidosis with kidney involvement

Белок-предшественник	Фибриллярный белок	Клинические ассоциации	Частота поражения почек
Легкие цепи иммуноглобулинов	AL	Плазмоклеточные заболевания, системный амилоидоз	70%
Тяжелые цепи иммуноглобулинов	AN	Плазмоклеточные заболевания, системный амилоидоз	-
Сывороточный А-протеин	AA	Воспалительные заболевания, системный амилоидоз	90%
Хемотаксический фактор лейкоцитов-2	ALECT2	Амилоидоз почек и печени неуточненный как семейный или приобретенный	преимущественно
Транстретин	ATTR	Семейный системный амилоидоз	часто
Аполипопротеин А I	ApoAI	Семейный системный амилоидоз	иногда
Аполипопротеин А II	ApoAII	Семейный амилоидоз почек	преимущественно
Аполипопротеин А IV	ApoAIV	Приобретенный системный амилоидоз	преимущественно
α-цепи фибриногена	AFib	Семейный амилоидоз почек	преимущественно
Лизоцим	ALys	Семейный амилоидоз почек	преимущественно

представляет значительные трудности. Наиболее полный список заболеваний, основанный имеющейся в доступной литературе информации, приведен в Таблице 2.

Мы представляем три случая системного АА амилоидоза с поражением почек, иллюстрирующих трудности диагностики и дифференциальной диагностики заболеваний, лежащих в основе этой патологии.

Случай 1. Больной Г., 39 лет

История заболевания: в 2004 г. появилась ночная потливость, слабость, субфебрилитет. Не обследовался, симптоматика регрессировала самостоятельно.

Через 4 года при случайном обследовании выявлена легкая анемия, тромбоцитоз (Таблица 3). При УЗИ обнаружено объемное образование забрюшинного пространства размерами 42×49 мм, подтвержденное при КТ и МРТ, располагающееся спереди от брюшной аорты, позади от тела поджелудочной железы, и выраженные диффузные изменения печени. Выполнена биопсия образования, получена фиброзная ткань с инфильтрацией лимфоидными элементами. Обсуждался диагноз лимфогранулематоза, при трепанобиопсии костного мозга морфологических признаков лимфопролиферативного заболевания (ЛПЗ) не выявлено.

Еще через год отмечено нарастание тромбоцитоза без прогрессирования анемии (Таблица 3). При КТ с внутривенным контрастированием размеры образования, прилежащего к телу поджелудочной железы, 52×41×43 мм; контуры буферистые, структура однородная, накопление контрастного препарата равномерное. Повторная трепанобиопсия костного мозга — множественные отдельно лежащие плазмочиты и небольшие их скопления. Иммунохимическое исследование белков сыворотки и мочи — олигоклональная гаммапатия (Скаффа) на фоне поликлональной гипергаммаглобулинемии. Предпринята попытка биопсии забрюшинного образования лапароскопическим доступом, не удавшаяся в связи с техническими трудностями. Выполнена верхняя срединная лапаротомия, попытка удаления забрюшинного образования, которая также не удалась. Осуществлена лишь повторная биопсия забрюшинного образования, при гистологическом исследовании элементов опухолевого роста не обнаружено. При иммунофенотипировании выявлены изменения реактивного характера. Заподозрена болезнь Кастлемана, рекомендована консультация гематолога (не осуществлена).

Спустя еще 6 лет возобновились ночные поты, слабость, появилось онемение стоп, потерял в весе до 17 кг в течение

Таблица 2 | Table 2

Заболевания, осложняющиеся развитием АА амилоидоза

Diseases, associated with AA amyloidosis

Неинфекционные заболевания с хроническим воспалением	Инфекции
Артриты Ревматоидный артрит Анкилозирующий спондилит Ювенильный ревматоидный артрит Синдром Стилла взрослых Псориатический артрит Подagra Заболевания кишечника Болезнь Крона Неспецифический язвенный колит Системные заболевания Болезнь Бехчета Узелковый полиартериит Гигантоклеточный артериит Артериит Такаясу Ревматическая полимиалгия Прочие заболевания Саркоидоз Синусный гистиоцитоз с массивной лимфаденопатией (Болезнь Роза-Дорфмана) Синдром Шницлера Периодическая лихорадка с афтозным стоматитом, фарингитом и аденитом Рецидивирующий идиопатический перикардит SAPHO-синдром (синовит, акне, пустулез, гиперостоз, остеоит) Ожирение	Хронические инфекции Остеомиелит Бронхэктазы Туберкулез Хронический пиелонефрит Лепра Пролежни Болезнь Уиппла Заболевания, предрасполагающие к хроническим инфекциям Муковисцидоз Буллезный эпидермолит Применение в/в наркотиков Еюно-подвздошный анастомоз Параплегия Иммунодефицитные состояния, предрасполагающие к хроническим инфекциям Гипогаммаглобулинемия Х-сцепленная гипогаммаглобулинемия Циклическая нейтропения ВИЧ-инфекция/СПИД Различные другие иммунодефициты
Наследственные аутовоспалительные синдромы	Новообразования
Семейная средиземноморская лихорадка Периодический синдром, ассоциированный с рецептором TNF Синдром периодической лихорадки, ассоциированный с криофилином Гипер-IgD-синдром Другие моногенные аутовоспалительные заболевания	Гематологические заболевания Болезнь Кастлемана Лимфома Ходжкина Макроглобулинемия Вальденстрема Волосатоклеточный лейкоз взрослых Солитарные опухоли Гепатома Почечная карцинома Аденокарцинома легких Аденокарциномы желудка и кишечника Мезотелиома

двух месяцев. Сохранялась легкая анемия, выраженный тромбоцитоз, выявлено значительное повышение уровня СРБ, умеренная протеинурия (Таблица 3). При КТ обнаружены измененные парааортальные и паракавазные лимфатические узлы. Вновь заподозрено ЛПЗ, к гематологу не обратился.

Еще через год наросла слабость, появились боли в эпигастрии, запоры, отеки нижних конечностей, сохранялась анемия, тромбоцитоз, выявлено нарастание протеинурии и повышение креатинина крови (Таблица 3). УЗИ — гепатомегалия, диффузные изменения паренхимы печени и поджелудочной железы; объемное образование на уровне

Таблица 3 | Table 3

Лабораторные данные больного Г.

Laboratory findings, Case 1

Дата	Нб г/л (120-140)	Тр $\times 10^9$ /л (150-400)	Л $\times 10^9$ /л (4.0-9.0)	ПУ г/л (<0,1)	ОБ г/л (63-84)	Кр мкмоль/л (60-127)	СРБ мг/л (0-6)
2004	-	-	-	-	-	-	-
2008	90	558	-	нет	85	104	-
2009	107	740	9,6	нет	-	-	-
2015	105	555	-	0,3	84	81	192
10.2016	97	506	10,8	1,9	65	277	-
12.2016	80	1059	13,6	7,7	60	706	142
01.2017	89	395	7,7	6,7	51	1068-581	13,2
03.2018	120	283	-	2,8	62	650	5,0

Нб, гемоглобин; Тр, тромбоциты; Л, лейкоциты; ПУ, протеинурия; ОБ, общий белок; Кр, креатинин; СРБ, С-реактивный белок
Hb, hemoglobin; Tr, platelets; L, white blood cells; PU, proteinuria; OB, total protein; Cr, creatinine; CRP, C-reactive protein

эпигастрия, гипоксическое, с неровным четким контуром, аваскулярное; увеличение размеров почек с выраженными изменениями паренхимы. Повторное иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи – поликлональная гипегаммаглобулинемия, массивная клубочковая протеинурия, моноклональной секреции не найдено. КТ с пероральным контрастированием – лимфоаденопатия лимфатических узлов в области сальниковой сумки и брюшинного пространства; гепатоспленомегалия; диффузные изменения почек. Очередная трепанобиопсия костного мозга – вторичные изменения.

Еще через 2 месяца (спустя 12 лет после первых клинических проявлений) пациент был госпитализирован в ГКБ имени С.П. Боткина.

При поступлении состояние тяжелое, жалобы на выраженную слабость, головокружение в положении стоя, судороги икроножных мышц, онемение стоп и кистей. Кожные покровы с серовато-желтым оттенком, чистые, отеков нет. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Суставы на вид не изменены. ЧДД 18 в 1 мин. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца умеренно приглушены, ритм правильный, ЧСС 80 уд. в мин, АД 130/70 мм рт.ст. Живот увеличен в объеме, мягкий, безболезненный. Печень выступает на 6 см из-под реберной дуги, край плотный, безболезненный. Селезенка не пальпируется. Почки не пальпируются, диурез до 2 л/сутки, моча обычного цвета.

При обследовании выявлена анемия средней тяжести, дефицит железа, выраженный тромбоцитоз, значительное повышение уровня СРБ, нефротический синдром (НС) и прогрессирующая почечная недостаточность (Таблица 3). Скрининг на ВИЧ, сывороточные гепатиты и сифилис – результаты отрицательные. ЭКГ, Эхо-КТ, КТ органов грудной клетки – без значимой патологии; ЭГДС – варикозно расширенные вены пищевода 1-2 степени; колоноскопия – без существенных особенностей. Взята биопсия двенадцатиперстной и толстой кишки на амилоид.

Клиническое суждение: наиболее вероятным представлялся диагноз болезни Кастлемана, осложнившейся

АА амилоидозом с преимущественным поражением почек и печени.

Лечение: после предоперационной подготовки выполнена операция – лапаротомия, удаление объемного образования брюшинного пространства (Рис. 1, 2). Интраоперационно выполнена пункционная биопсия печени и резекция участка сальника.

В послеоперационном периоде в связи с нарастанием почечной недостаточности начаты процедуры гемодиализа (ГД).

Гистологическое исследование операционного и биопсийного материала.

1) Световая микроскопия выполнена на парафиновых срезах с готовых парафиновых блоков с использованием окрасок Н&Е и Конго-красным.

Брюшинное образование и лимфатические узлы (Рис. 2-5): конгломерат лимфатических узлов с резко выраженной гиперплазией, с выходом лимфоидной ткани за пределы капсулы, с выраженным перинодулярным десмопластическим компонентом. Обилие лимфоидных фолликулов с развитыми светлыми герминативными



Рис. 1. Конгломерат лимфатических узлов, ход операции
Fig. 1. Lymph nodes conglomerate, surgery

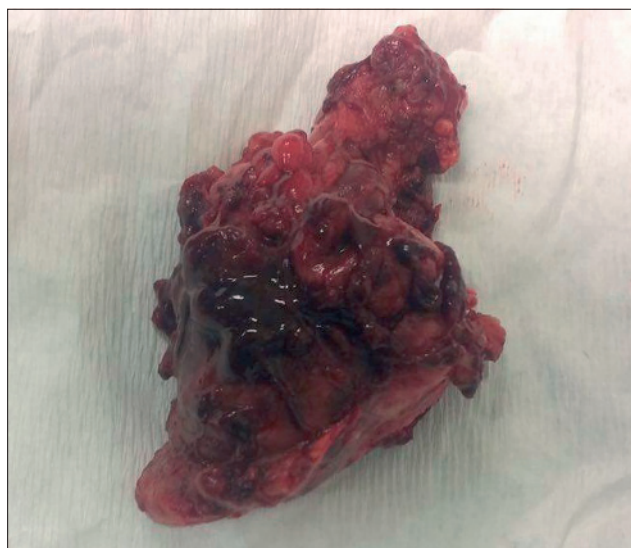


Рис. 2. Удаленный конгломерат лимфатических узлов, макропрепарат

Fig. 2. Lymph nodes conglomerate, unfixed gross specimen

центрами, содержащими аморфный слабо-эозинофильный материал. Клеточный состав гиперплазированной лимфоидной ткани представлен преимущественно плазматическими клетками с обильной цитоплазмой и радиально организованным хроматином в эксцентрично расположенном ядре; многочисленные плазматические клетки с гомогенной крупной эозинофильной глобулой в цитоплазме — тельца Рассела, с тенденцией к локализации в зонах герминативных фолликулярных центров. Диффузное массивное отложение Конго-позитивного гомогенного бесклеточного материала с двойным лучепреломлением в поляризованном свете — амилоида — в межфолликулярных зонах и в светлых герминативных центрах фолликулов. Стенки артериол и артерий малого калибра резко утолщены за счет гипертрофии мышечного слоя и отложения амилоида.

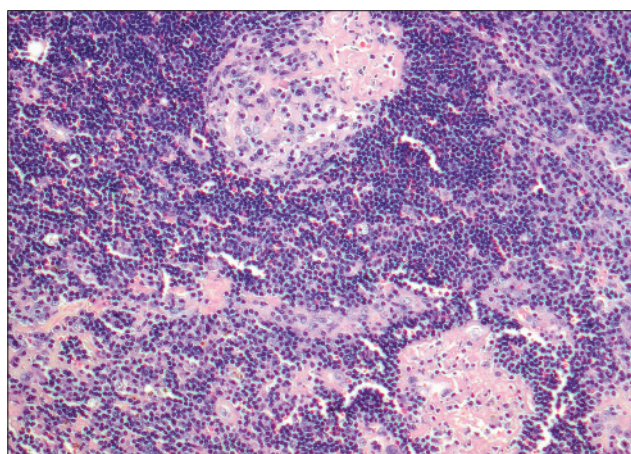


Рис. 3. Конгломерат лимфатических узлов, гиперплазированная измененная лимфоидная ткань. Гематоксилин-эозин $\times 100$

Fig. 3. Lymph nodes conglomerate, atypical lymphoid tissue. H&E $\times 100$

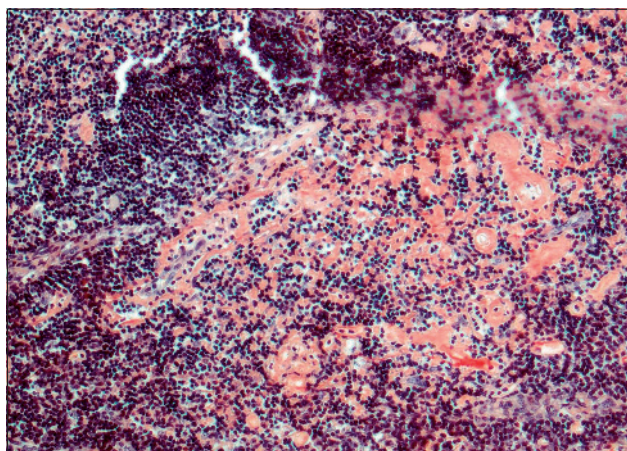


Рис. 4. Конгломерат лимфатических узлов, отложение амилоида. Конго красный $\times 100$

Fig. 4. Lymph nodes conglomerate, amyloid deposition. Congo red $\times 100$

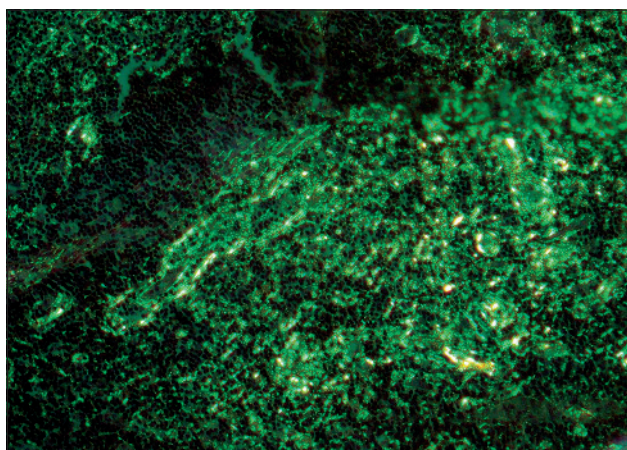


Рис. 5. Конгломерат лимфатических узлов, отложение амилоида. Конго красный в поляризованном свете $\times 100$

Fig. 5. Lymph nodes conglomerate, amyloid deposition. Congo red polarized $\times 100$

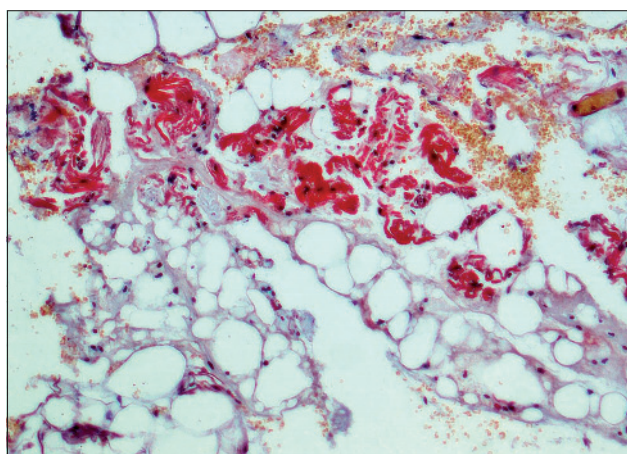


Рис. 6. Сальник, отложение амилоида. Конго красный $\times 100$

Fig. 6. Omentum, amyloid deposition. Congo red $\times 100$

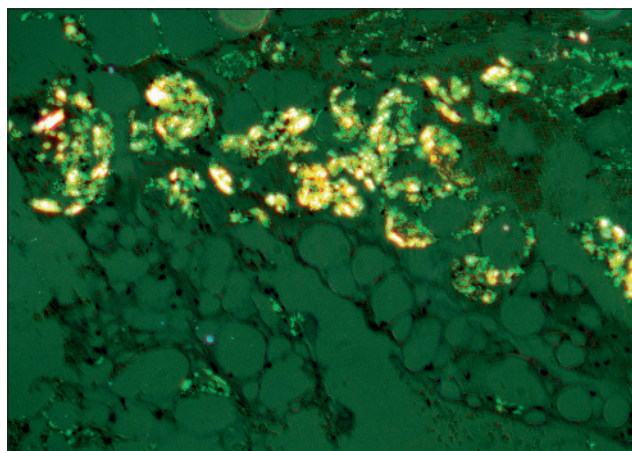


Рис. 7. Сальник, отложение амилоида.
Конго красный в поляризованном свете $\times 100$
Fig. 7. Omentum, amyloid deposition.
Congo red polarized $\times 100$

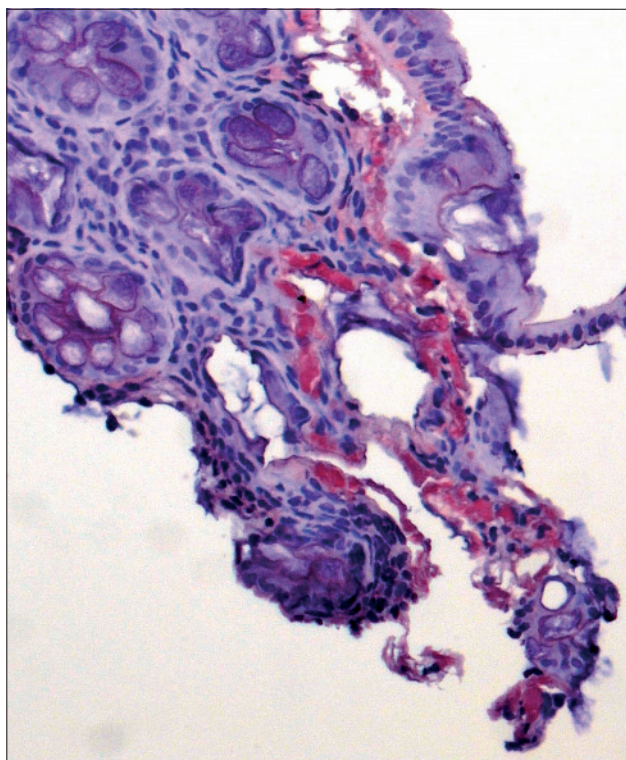


Рис. 10. Толстая кишка, отложение амилоида.
Конго красный $\times 200$
Fig. 10. Colon, amyloid deposition.
Congo red $\times 200$

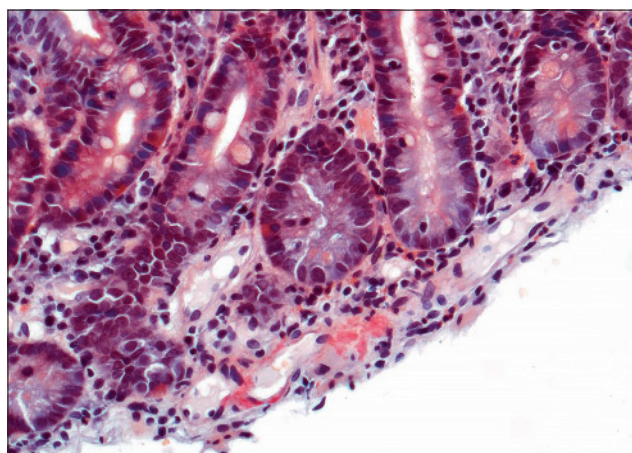


Рис. 8. Двенадцатиперстная кишка, отложение амилоида.
Конго красный $\times 200$
Fig. 8. Duodenum, amyloid deposition.
Congo red $\times 200$

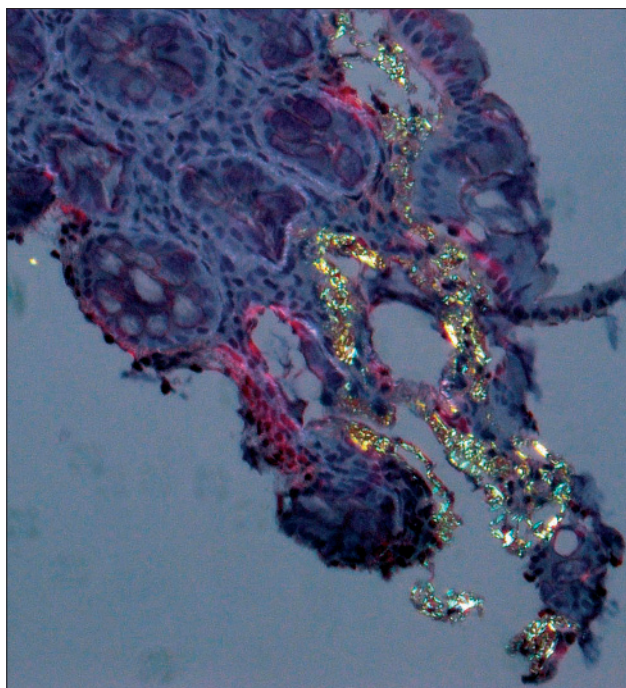


Рис. 11. Толстая кишка, отложение амилоида.
Конго красный в поляризованном свете $\times 200$
Fig. 11. Colon, amyloid deposition.
Congo red polarized $\times 200$

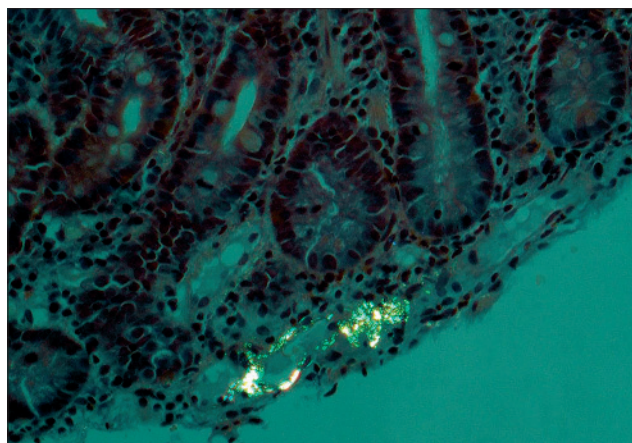


Рис. 9. Двенадцатиперстная кишка,
отложение амилоида.
Конго красный в поляризованном свете $\times 200$
Fig. 9. Duodenum, amyloid deposition.
Congo red polarized $\times 200$

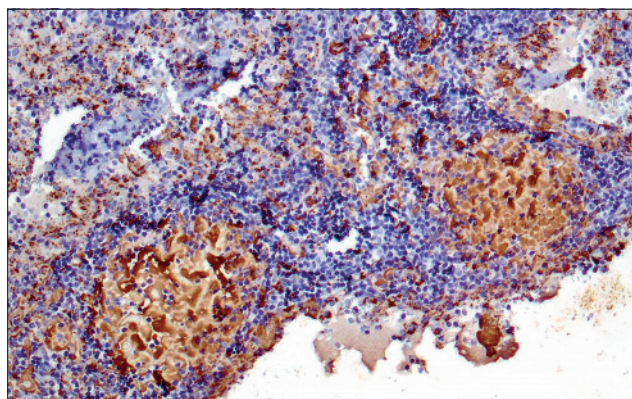


Рис. 12. Конгломерат лимфатических узлов, экспрессия АА компонента в проекции отложений амилоида. Иммунопериоксидазный метод $\times 100$
Fig. 12. Lymph nodes conglomerate, expression of A-component in the areas of amyloid deposition. Immunoperoxidase $\times 100$

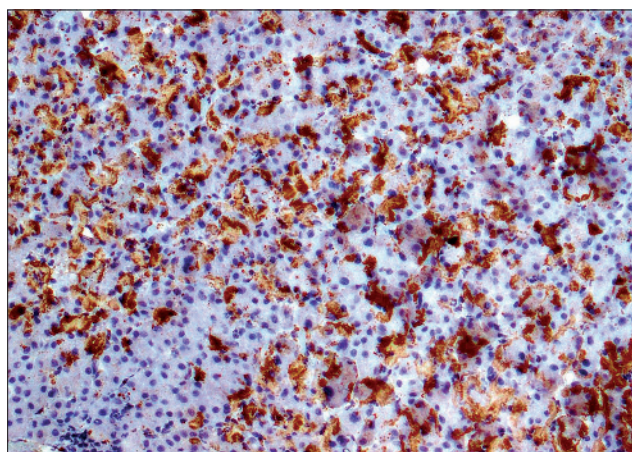


Рис. 13. Печень, экспрессия АА компонента в проекции
отложений амилоида. Иммунопероксидазный метод $\times 100$
Fig. 13. Liver, expression of A-component in the areas of
amyloid deposition. Immunoperoxidase $\times 100$

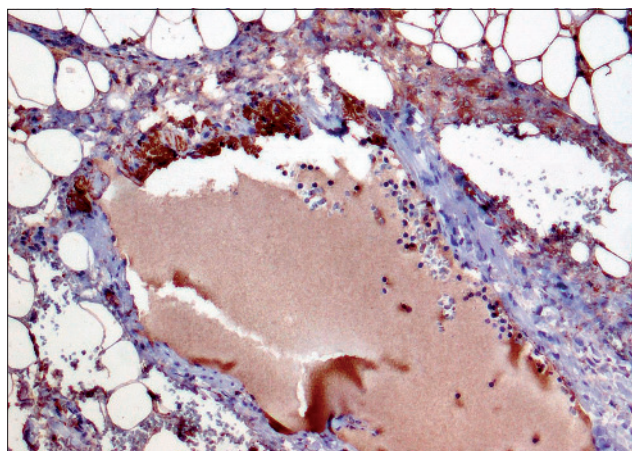


Рис. 14. Сальник, экспрессия АА компонента в проекции отложения амилоида. Иммунопероксидазный метод $\times 100$
Fig. 14. Omentum, expression of A-component in the areas of amyloid deposition. Immunoperoxidase $\times 100$

Печень: дольково-балочное строение нарушено за счет диффузно-очагового неравномерного выраженного отложения амилоида в портальных трактах, центрах долек, синусоидальных и перисинусоидальных пространствах. Стенки артерий мелкого и среднего калибров значительно утолщены за счет диффузного трансмурального отложения амилоида. Стенки центральных вен резко утолщены за счет массивного отложения амилоида.

Сальник (Рис. 6, 7): жировая ткань с диффузным неравномерным выраженным отложением амилоида в перипеллюлярных пространствах и стенках артериол и артерий всех калибров.

Двенадцатиперстная кишка (Рис. 8, 9): в собственной пластинке слизистой оболочки и стенках артериол мелкоочаговое незначительное отложение амилоида.

Толстая кишка (Рис. 10, 11): вдоль базальной мембраны эпителия, в собственной пластинке слизистой оболочки и стенках артериол мультифокальное умеренное отложение амилоида.

2) Иммуногистохимическое исследование выполнено на парафиновых срезах иммунопероксидазным методом с использованием антител к А-компоненту амилоида. Во всех вышеуказанных участках отложения амилоида диффузная гранулярная выраженная +++ экспрессия А-компонента амилоида (Рис. 12-14).

Заключение: болезнь Кастлемана, плазмоцитарный тип, с поражением забрюшинных лимфатических узлов. АА-амилоидоз с поражением гиперплазированных забрюшинных лимфатических узлов, печени, сальника, толстой и двенадцатиперстной кишки.

Клинический диагноз

Основное заболевание: болезнь Кастлемана, плазмоцитарный тип, с поражением забрюшинных лимфатических узлов. Состояние после удаления конгломерата лимфатических узлов забрюшинного пространства.

Осложнения: АА амилоидоз с поражением почек, гиперплазированных забрюшинных лимфатических узлов, печени, селезенки, толстой кишки, двенадцатиперстной кишки, периферической нервной системы. Нефротический синдром. ХБП 5Д. Портальная гипертензия. Полинейропатия. Анемия средней степени тяжести.

Дальнейшее лечение и наблюдение: с марта 2017 года до настоящего времени пациент получает лечение программным ГД в амбулаторном диализном центре и наблюдается амбулаторно в ГКБ имени С.П. Боткина. Состояние удовлетворительное, прибавил в весе, вернулся к работе. Остаточный диурез до 700 мл/сутки, анемия компенсирована, тромбоциты и СРБ в норме (Таблица 3). Планируется трансплантация почки.

Случай 2. Больная Х., 42 лет

История заболевания: В 2007 г. при диспансеризации выявлен бессимптомный тромбоцитоз, в дальнейшем постепенно нарастающий. Через 4 года присоединился субфебрилитет, анемии не было, тромбоцитоз продолжал нарастать, выявлено повышение уровня СРБ (Таблица 4). Еще через два года развилось желудочно-кишечное кровотечение с выраженной анемией, выявлен эрозивный

Таблица 4 | Table 4

Лабораторные данные больной Х.

Laboratory findings, Case 2

Дата	Нб г/л (120-140)	Тр $\times 10^9/\Lambda$ (150-400)	$\Lambda \times 10^9/\Lambda$ (4.0-9.0)	СОЭ мм/ч (2-15)	ПУ г/л (<0,1)	ОБ г/л (65-85)	Кр мкмоль/л (53-97)	СРБ мг/л (0-6)
2007	139	452	6,7	5	нет	66	92	-
2011	146	985	6,7	10	нет	68	86	22
03.2013	70	1099	11.4	45	нет	70	78	24
05.2013	87	1281	12,1	25	0,03	71	89	-
01.2015	93	199	3,7	90	0,79	77	77	37
11.2015	91	223	3,3	105	1,76	55	60	35
03.2016	86	254	3,8	71	3,6	58	188	73
06.2016	61	173	4,5	75	6,0	54	417	190
06.2016	106	236	4,4	70	3,4	57	463	186
07.2016	94	220	7,5	72	-	53	783	139
05.2017	119	239	11,3	10	-	77	330	1.2

Нб, гемоглобин; Тр, тромбоциты; Λ , лейкоциты; СОЭ, скорость оседания эритроцитов; ПУ, протеинурия; ОБ, общий белок; Кр, креатинин; СРБ, С-реактивный белок

Hb, hemoglobin; Tr, platelets; Λ , white blood cells; COЭ, erythrocyte sedimentation rate; PIV, proteinuria; OB, total protein; Kp, creatinine; CRP, C-reactive protein

гастродуоденит. Получала ингибиторы протонной помпы и препараты железа внутрь, анемия субкомпенсирована, однако тромбоцитоз продолжал нарастать. При УЗИ выявлена спленомегалия (площадь селезенки 87,5 мм²) и объемное образование селезенки 68х65х68 мм. Выполнена трепанобиопсия костного мозга, выявлено повышение количества мегакариоцитов с чертами атипичии. Диагностирована эссенциальная тромбоцитемия, в мае 2013 г. начата терапия интерфероном-а. Температура быстро нормализовалась, количество тромбоцитов снизилось до нормы, но сохранялись анемия и повышение уровня СРБ, впервые выявлена небольшая протеинурия (Таблица 4).

Через 2,5 года от начала терапии интерфероном-а, количество тромбоцитов оставалось нормальным, появились отеки нижних конечностей, выявлено нарастание протеинурии, интерферон отменен. Креатинин крови оставался в норме. При УЗИ обнаружено увеличение размеров образования селезенки до 85х73 мм.

Еще через 4 месяца сформировался НС, впервые отмечено повышение уровня креатинина крови (Таблица 4). Выполнена биопсия почки, выявлен амилоидоз. При иммунохимическом исследовании сыворотки крови и мочи моноклональной секреции не найдено.

Еще через 2 месяца (спустя 9 лет после первых клинических проявлений) пациентка была госпитализирована в ГКБ имени С.П. Боткина.

При поступлении: состояние тяжелое, температура тела 37,1°C, жалобы на слабость, отеки, боли в левом подреберье. Пониженного питания, кожа бледная, отеки нижних конечностей. Периферические лимфатические узлы не пальпируются, суставы на вид не изменены. ЧДД 17 в 1 мин, дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. ЧСС 78 1 мин, ритм правильный, АД 110/70 мм рт.ст. Живот мягкий, чувствительный в левом подреберье, пальпируется увеличенная плотная

селезенка, печень не увеличена. Диурез 900 мл/сутки, моча обычного цвета.

При обследовании выявлены НС и тяжелая анемия, тромбоциты в норме, уровень СРБ резко повышен, отмечено дальнейшее нарастание креатинина крови (Таблица 4). Рентгенография грудной клетки, ЭКГ, Эхо-КТ, ЭГДС, колоноскопия – без существенной патологии. УЗИ и КТ органов брюшной полости – выраженная спленомегалия, массивное гипозхогенное образование селезенки.

Клиническое суждение: наиболее вероятным представлялся диагноз миелопролиферативного заболевания, осложнившегося хроническим абсцессом селезенки с развитием АА амилоидоза с преимущественным поражением почек.

Лечение: после коррекции анемии выполнена операция – спленэктомия. Удаленная селезенка размерами 160х120х90 мм с плотным округлым серо-желтым образованием до 90 мм в диаметре (Рис. 15).



Рис. 15. Селезенка, нодулярное образование. Макропрепарат, формалиновая фиксация

Fig. 15. Spleen, nodular mass, formalin-fixed gross specimen

В послеоперационном периоде отмечено быстрое нарастание креатинина крови, начато лечение ГД.

Гистологическое исследование операционного и биопсийного материала.

Селезенка (Рис. 16-18)

1) Световая микроскопия: исследование выполнено с готовых парафиновых блоков с использованием PAS-реакции и окраски Конго-красным. Солитарное неопуховидное сосудистое образование селезенки, представленное сосудистыми пространствами щелевидной, округлой и неправильной формы, окруженными концентрическими массивными коллагеновыми волокнами. Сосуды расположены в плотной фиброзной строме с миофибробластами и скоплениями плазматических клеток, лимфоцитов и гемосидерофагов. В строме и стенках сосудистых структур образования массивное диффузное неравномерное отложение Конго-положительного гомогенного бесклеточного материала с двойным лучепреломлением в поляризованном свете — амилоида. Окружающая сохранившаяся ткань селезенки субтотально замещена отложениями амилоида.

2) Иммуногистохимическое исследование: выполнено на парафиновых срезах с использованием антител к А-компоненту амилоида, CD8, CD31, CD34, CD68, CD163, IgG4, виментину, десмину, α-актину, гладкомышечному антигену и нейрон-специфичной энлазе. В участках отложения амилоида диффузная выраженная (3+) экспрессия А-компонента амилоида. CD8+: единичные Т-лимфоциты стромы. CD31+: экспрессия диффузная выраженная равномерная в эндотелии сосудов (артерий, артериол, венул, капилляров несинусоидного типа), в немногочисленных макрофагах стромальной инфильтрации; CD34+: экспрессия диффузная выраженная равномерная в эндотелии всех сосудов (артерий, артериол, венул, капилляров несинусоидного типа), в немногочисленных макрофагах стромальной инфильтрации; CD68+: немногочисленные клетки стромальной инфильтрации; CD163+: экспрессия диффузная выраженная в клетках стромальной инфильтрации; виментин+: экспрессия диффузная выраженная равномерная в эндотелии сосудов и клетках стромы; α-актин+: экспрессия диффузная выраженная равномерная в гладкомышечных клетках стенок артерий, артериол и венул; гладкомышечный антиген+: экспрессия диффузная выраженная равномерная в гладкомышечных клетках стенок артерий, артериол и венул; нейрон-специфичная энлаза+: экспрессия очаговая, умеренная в клетках стромальной инфильтрации. Ложнопозитивная мелкогранулярная сливная экспрессия IgG4 в участках отложения амилоида; десмин — отрицательно.

Почка (Рис. 19-22)

1) Световая микроскопия: исследование выполнено с готового парафинового блока, с использованием окраски Конго-красным. 42 клубочка, из них полностью склерозированы 3 клубочка, в 7 клубочках — сегментарный склероз с грубыми сращениями с капсулой клубочков. Оставшиеся клубочки резко увеличены, с одноконтурной капиллярной стенкой; без признаков эндокапиллярной и мезангиальной гиперклеточности; без формирования полулуний;

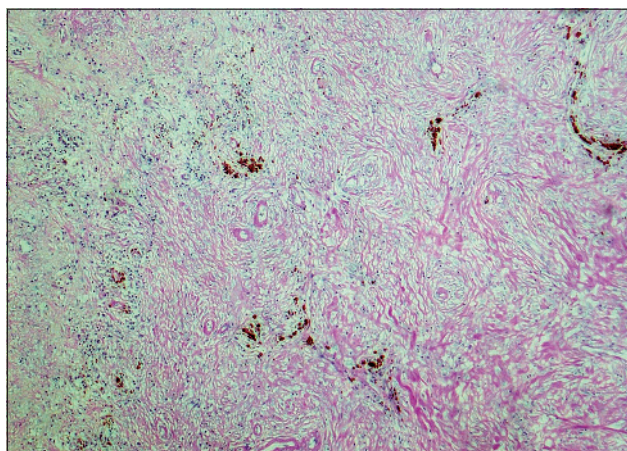


Рис. 16. Селезенка, нодулярное образование — склерозирующая ангиоматоидная нодулярная трансформация. PAS ×100

Fig. 16. Spleen, nodular mass — sclerosing angiomatoid nodular transformation. PAS ×100

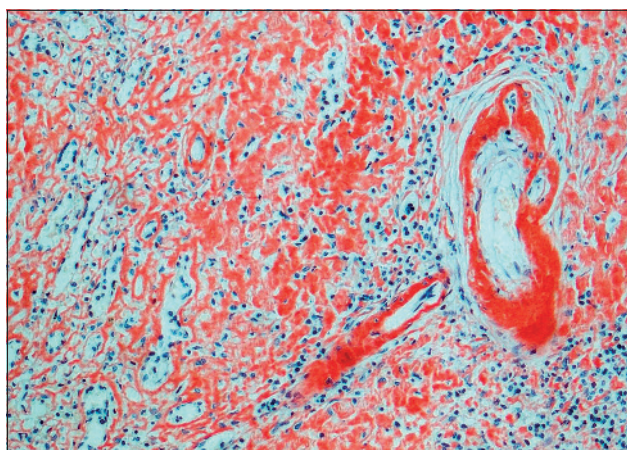


Рис. 17. Селезенка, субтотальное замещение амилоидом. Конго красный ×100

Fig. 17. Splenic tissue sub-totally substituted by amyloid. Congo red ×100

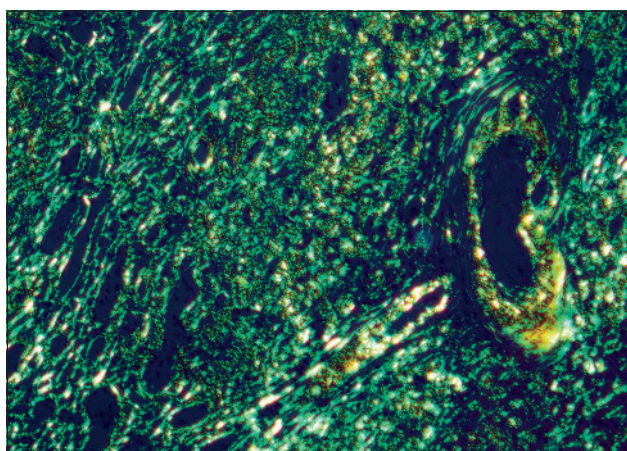


Рис. 18. Селезенка, субтотальное замещение амилоидом. Конго красный в поляризованном свете ×100

Fig. 18. Splenic tissue sub-totally substituted by amyloid. Congo red polarized ×100

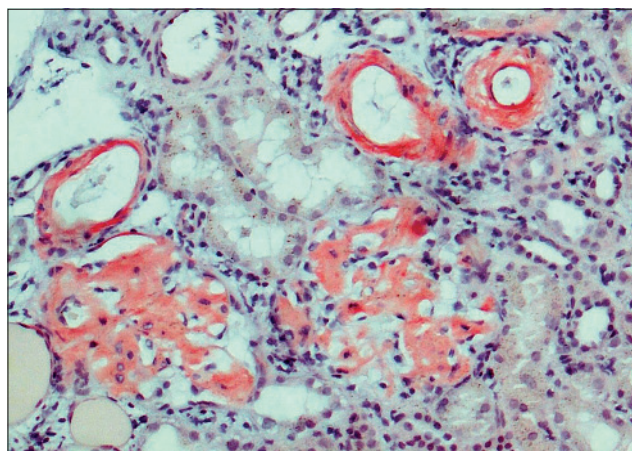


Рис. 19. Почка, массивное отложение амилоида в клубочках и сосудах. Конго красный $\times 100$

Fig. 19. Kidney, massive deposition of amyloid in the glomeruli and vessels. Congo red $\times 100$

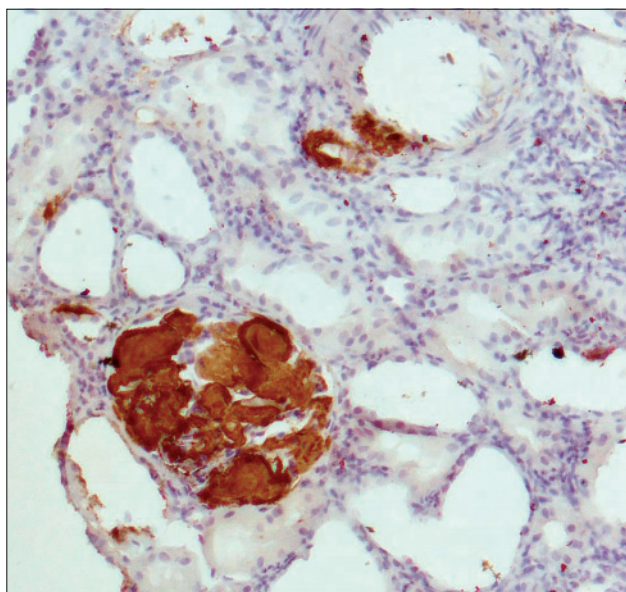


Рис. 21. Почка, экспрессия АА компонента в проекции отложений амилоида в клубочке и стенке сосуда.

Иммунопероксидазный метод $\times 100$

Fig. 21. Kidney, expression of A-component in the areas of amyloid deposition in the glomerulus and vessel wall. Immunoperoxidase $\times 100$

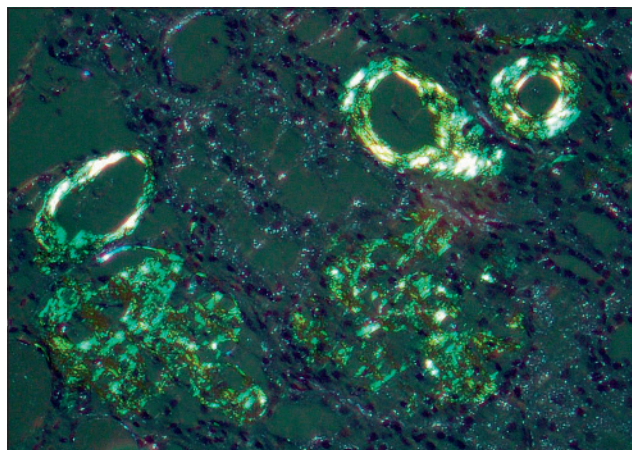


Рис. 20. Почка, массивное отложение амилоида в клубочках и сосудах.

Конго красный в поляризованном свете $\times 100$

Fig. 20. Kidney, massive deposition of amyloid in the glomeruli and vessels. Congo red polarized $\times 100$

с диффузным выраженным расширением мезангиального, субэндо- и субитермального пространства за счет накопления амилоида. В интерстиции и вдоль тубулярных базальных мембран мультифокальное умеренное отложение амилоида. Стенки артериол и артерий мелкого калибра коркового и мозгового слоев резко утолщены за счет трансмурального отложения амилоида, с резким сужением просвета сосудов.

2) Иммунофлуоресцентное исследование: выполнено на парафиновых срезах с использованием FITC-конъюгированных антител к человеческим IgA, IgG, IgM, C3, C1q, фибрину, легким цепям kappa и lambda. В участках отложения амилоида неспецифическая экспрессия IgG+++, kappa++, lambda+. В цилиндрах экспрессия kappa++ и lambda++.

3) Иммуногистохимическое исследование: выполнено на парафиновых срезах с использованием антител

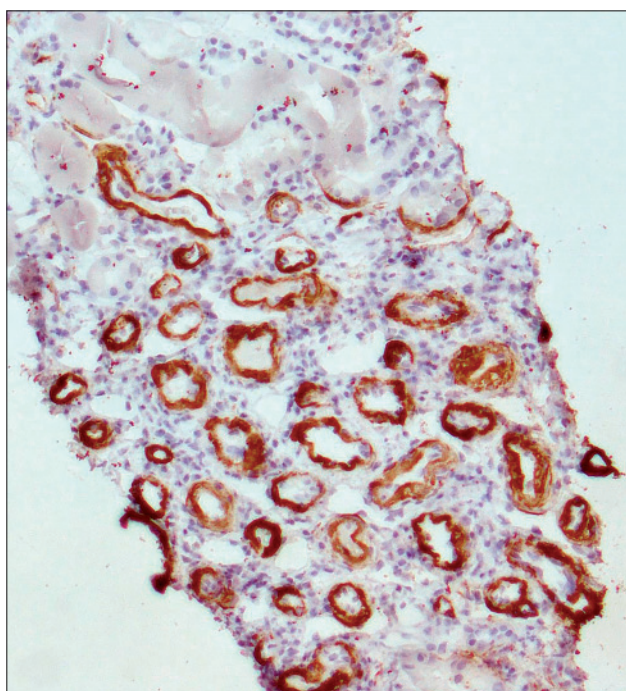


Рис. 22. Почка, экспрессия АА компонента в проекции отложений амилоида в канальцах и стенке сосудов.

Иммунопероксидазный метод $\times 100$

Fig. 22. Kidney, expression of A-component in the areas of amyloid deposition in the tubular basement membranes and vessel walls. Immunoperoxidase $\times 100$

к А-компоненту амилоида. В участках отложения амилоида диффузная выраженная +++ экспрессия А-компонента амилоида.

Заключение: склерозирующая ангиоматоидная нодулярная трансформация селезенки (SANT). АА амилоидоз селезенки с субтотальным замещением белой и красной пульпы, диффузным массивным депонированием в SANT. АА амилоидоз почек с тяжелым поражением клубочков, артериол и мелких артерий, с умеренным поражением канальцев и интерстиция

Костный мозг.

Пересмотр трепанобиопсии костного мозга от 2013 г.: увеличение клеток гранулоцитарного ростка. Эритроидный росток со скоплениями нормобластических эритробластов. Выраженная пролиферация мегакариоцитов, элементы мегакариоцитарного ростка расположены интраклубулярно — рассеяно и в виде небольших скоплений. Мегакариоциты с полиморфными чертами атипии — клетки различного размера с гипо- и гиперсегментированными нормохромными ядрами, преимущественно крупные и гигантские формы с гиперсегментированными нормохромными ядрами, значительное количество безъядерных форм, некоторые мегакариоциты с признаками эмбриоплеза. Мелкие лимфоидные и зрелые плазматические клетки рассеяны интерстициально.

Заключение: миелопролиферативное заболевание.

Дальнейшее обследование: ПЦР выявила 1% клеток с мутацией V617F гена JAK2; мутации гена CALR и мутации W515L/K гена MPL не обнаружены. Выявлены антитела к вирусу Эпштейн-Барр: anti-EBV IgG-EBNA >600 Ед/мл и IgG-VCA >750 Ед/мл; anti-EBV IgM-VCA в норме; ПЦР ДНК EBV — отрицательная.

Клинический диагноз

Основное заболевание:

1) Эссенциальная тромбоцитемия, состояние после интерферонотерапии

2) Склерозирующая ангиоматоидная нодулярная трансформация селезенки, состояние после спленэктомии

Осложнения: АА амилоидоз с поражением селезенки, почек. Нефротический синдром. ХБП 5Д. Анемия тяжелой степени

Дальнейшее лечение и наблюдение: с августа 2016 года до настоящего времени пациентка получает лечение программным ГД в амбулаторном диализном центре и наблюдается амбулаторно в ГКБ имени С.П. Боткина. Состояние удовлетворительное, прибавила в весе, вернулась к работе. Анемия субкомпенсирована, тромбоциты и СРБ в норме (Таблица 4). Планируется трансплантация почки.

Случай 3. Больной Б., 22 лет

История заболевания: с раннего детства многократные бронхиты с лихорадкой, послабление стула, диагностирован муковисцидоз, генотип N1303K/E92K (муковисцидоз с панкреатической недостаточностью), выявлено инфицирование *Burkholderia cepacia* complex. Получал ингаляционные муколитики, заместительную ферментную терапию, периодически антибиотики.

В возрасте 19 лет диагностирована терминальная стадия поражения легких. Через год (в январе 2016 г.) в НМИЦТиПО им. академика В.П. Шумакова выполнена АВО-идентичная двусторонняя последовательная трансплантация легких. Индукционная иммуносупрессия включала интраоперационное болюсное введение метил-преднизолона и базиликсимаба с последующим назначением метил-преднизолона и такролимуса внутрь, проводилась также антибактериальная и противовирусная терапия. В раннем послеоперационном периоде перенес ОПП, получал лечение ГД с последующим восстановлением функции почек. Лечился и наблюдался в НМИЦТиПО им. академика В.П. Шумакова

Спустя месяц после трансплантации легких развилась артериальная гипертензия и появилась неврологическая симптоматика, диагностирован синдром задней обратимой энцефалопатии. Такролимус был отменен, назначена микофеноловая кислота, получал также гипотензивную и нефропротективную терапию и противосудорожные препараты, неврологическая симптоматика регрессировала, АД стабилизировалось, однако через несколько дней развился эпизод острого отторжения легочных трансплантатов, купированный болюсным введением метил-преднизолона. В раннем и отдаленном послеоперационном периоде отмечались эпизоды диареи 1-2 раза в месяц, расцениваемые как проявление основного заболевания и побочное действие микофеноловой кислоты. Выявлена протеинурия 3-7 г/л, функция почек оставалась удовлетворительной.

Через 4 месяца после трансплантации легких в связи с высоким риском отторжения трансплантатов назначен эверолимус с поддержанием базовой концентрации 4-8 нг/мл, функция легочных трансплантатов оставалась удовлетворительной.

Через 15 месяцев применения эверолимуса появились массивные отеки, выявлен НС (протеинурия 19 г/сутки, альбумин крови 18 г/л), нарушение функции почек (креатинин крови 250 мкмоль/л). Формирование НС расценено как следствие применения эверолимуса, препарат отменен, увеличена доза метил-преднизолона. В дальнейшем иммуносупрессивная терапия проводилась комбинацией метил-преднизолона 20 мг/сутки и микофеноловой кислоты 1440 мг/сутки. Сопутствующая терапия включала валганцикловир, диуретики, блокаторы рецепторов ангиотензина II, гастропротекторы, гепатопротекторы, кетоаналоги аминокислот. НС персистировал.

Еще через 2 месяца после погрешности в диете развилась диарея, лихорадка до 40°C. Пациент был экстренно госпитализирован в ГКБ имени С.П. Боткина.

При поступлении: состояние тяжелое, жалобы на слабость, частый жидкий стул, ознобы. Кожа бледная, чистая. Истощен, выраженная атрофия мышц. Лицо лунообразное, одутловатое, массивные отеки голеней и стоп. В легких везикулярное дыхание, проводится во все отделы, в нижних отделах с обеих сторон небольшое количество незвучных мелкопузырчатых влажных хрипов. Сердечные тоны ясные, ритм правильный, ЧСС 80 в мин. АД 130/80 мм рт.ст. Язык суховат, слегка обложен

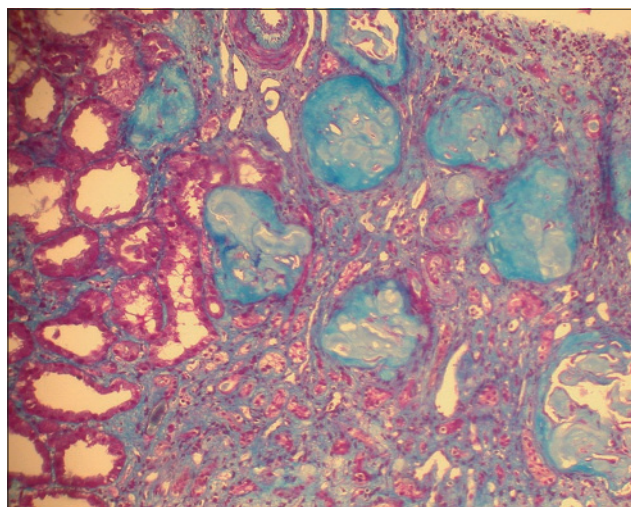


Рис. 23. Почка, гиалиноз клубочков. Массон ×100

Fig. 23. Kidney, glomerular hyalinosis. Masson ×100

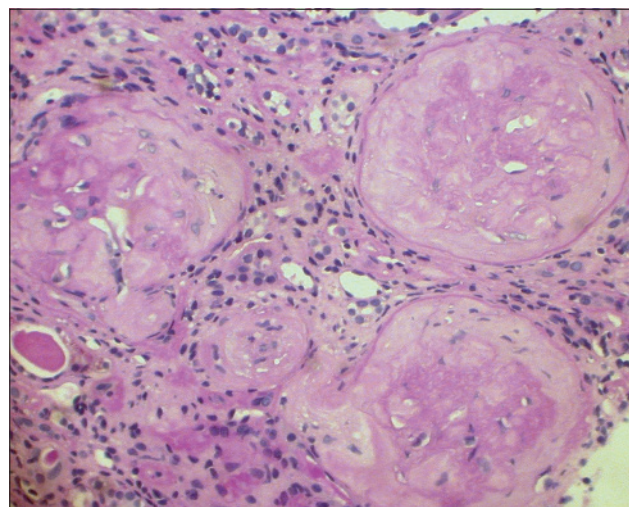


Рис. 24. Почка, массивное отложение бесклеточных гомогенных масс в клубочках. Гематоксилин-эозин ×100

Fig. 24. Kidney, massive deposition of the homogenous acellular masses. H&E ×100

желтым налетом. Живот при пальпации мягкий, умеренно безболезненный по ходу толстой кишки. Перистальтика активная. Печень перкуторно не увеличена, селезенка не пальпируется. Почки не пальпируются. Диурез до 1000 мл/сутки, моча обычного цвета. Стул жидкий, многократный.

При обследовании выявлены тяжелая анемия (Hb 57 г/л), дефицит железа, тромбоцитоз до 591×10^9 /л, нейтропения ($12,13 \times 10^9$ /л, нейтрофилы 14,4%), развернутый НС (протеинурия 7,5 г/сутки, общий белок крови 32 г/л, альбумин 8,2 г/л), повышение креатинина крови 219 мкмоль/л и уровня СРБ до 3 норм, выраженный иммунодефицит со снижением уровня IgG до 0,46 г/л (норма 7,6-18,8 г/л). ПЦР ДНК ЦМВ – отрицательная. Посев крови на аэробы, анаэробы и грибы стерил. Кал на токсины А и токсины В *Clostridium difficile* отрицательный. ЭКГ и обзорная рентгенография брюшной полости без патологии. Рентгенография органов грудной клетки – в средних легочных полях с обеих сторон тени металлических швов, в нижнем легочном поле справа на уровне переднего отрезка 5 ребра тень металлической скобки. В среднем, нижнем легочных полях справа линейные участки уплотнения легочной ткани, вероятнее всего, за счет спаек, пневмомофиброза. В легких свежих очагово-инфильтративных теней не выявлено. УЗИ почек и органов брюшной полости – гепатомегалия; диффузные изменения печени, поджелудочной железы; диффузные изменения почек; свободная жидкость в малом тазу.

Клиническое суждение: фебрильная нейтропения рассматривалась в рамках длительного применения микофеноловой кислоты и валганцикловира. Наиболее вероятной причиной НС представлялось развитие АА амилоидоза с преимущественным поражением почек на фоне многолетней хронической легочной инфекции у пациента с муковисцидозом.

Лечение: микофеноловая кислота и валганцикло-
вир отменены, назначены антибиотики, ферментные

препараты, инфузионная терапия. Состояние улучшилось, температура тела нормализовалась, стул кашицеобразный 2-3 раза в сутки, лейкоциты крови нормализовались, анемия субкомпенсирована, креатинин крови снизился до 150 мкмоль/л.

Дальнейшее обследование: до настоящего времени пациент наблюдается в НМИЦТиЮ им. В.И. Шумакова. В декабре 2017 года (через 2 года после трансплантации легких) выполнена пункционная биопсия почки.

Гистологическое исследование биопсийного материала

1) Световая микроскопия (Рис. 23-25): исследование выполнено с использованием окрасок Н&Е, Массон, PAS, Конго красный. 26 клубочков, 9 из них гиалинизованы; в мезангии и капиллярных петлях оставшихся клубочков, а также в гиалинизованных клубочках выявляется отложение гомогенных масс, окрашиваемых в розовый цвет, при окраске Конго-красным в оранжевый цвет – амилоида. Атрофия канальцев до 50%, в просвете многих атрофированных канальцев белковые цилиндры. По ходу базальных мембран в части канальцев выявляется отложение амилоида. Диффузно-очаговый склероз интерстиции до 50%; рыхлая диффузно-очаговая воспалительная инфильтрация в зонах склероза. В 2 мелких артериях мышечного типа и артериолах отмечается отложение амилоида, гиалиноз артериол, в стенках многих артериол выявляется отложение амилоида

2) Иммунофлюоресцентное исследование: выполнено на парафиновых срезах с использованием FITC-конъюгированных антител к человеческим IgA, IgG, IgM, C3, C4d, фибрину. C4d отрицательно; неспецифическая экспрессия: IgG в стенках капилляров клубочков++, в интерстиции+, IgM в интерстиции+, IgA в клубочках ++, в просвете канальцев+, C3с в стенках канальцев и в интерстиции++, фибрин в интерстиции++.

Заключение: амилоидоз почек с исходом в нефросклероз.

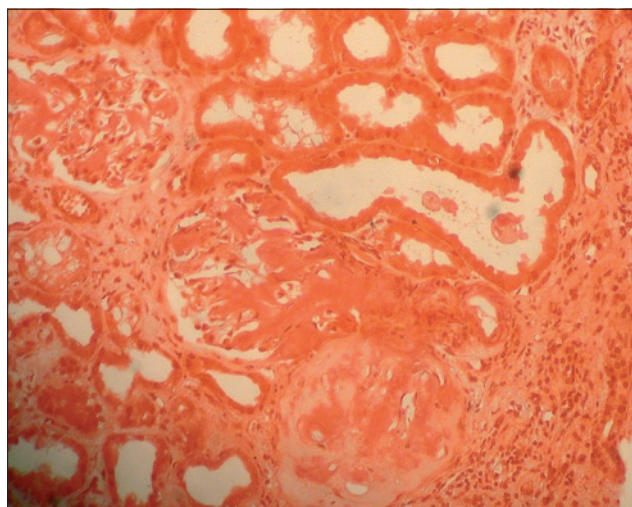


Рис. 25. Почка, массивное отложение амилоида.
Конго красный $\times 100$

Fig. 25. Kidney, massive amyloid deposition.
Congo red $\times 100$

Клинический диагноз

Основное заболевание:

Муковисцидоз с панкреатической недостаточностью

Генетический диагноз: N1303K / E92K

Микробиологический диагноз:

Хроническое инфицирование дыхательных путей
Burkholderia cepacia complex

Фон: наличие трансплантированных легких от января 2016 г. (ABO-идентичная последовательная трансплантация). Длительная иммуносупрессивная и противовирусная терапия.

Осложнения: АА амилоидоз с поражением почек. Нефротический синдром, ХБП 4. Хронический панкреатит, хроническая панкреатическая недостаточность. Анемия тяжелой степени, субкомпенсация.

Дальнейшее лечение и наблюдение: иммуносупрессивная терапия осуществляется в режиме монотерапии метил-преднизолоном в дозе 20 мг/сутки. В связи с персистирующим тяжелым НС и бесперспективностью консервативного лечения выполнена эмболизация почечных артерий, проводилось лечение прогормональным ГД. 09.08.2018 г. пациенту произведена успешная трансплантация почки от родственного донора.

Обсуждение

Болезнь Кастлемана (БК) или ангиофоликулярная гиперплазия лимфатических узлов – атипичное ЛПЗ незлокачественной природы, в ряде случаев ассоциированное с инфекцией ВГЧ 8 типа или с ВИЧ. Заболевание характеризуется системным воспалительным ответом с гиперпродукцией интерлейкина-6 и длительным течением с неспецифической симптоматикой хронического воспаления. БК была впервые описана в 1956 году [7] и относится к разряду редких заболеваний – заболеваемость оценивают как 21-25 случаев на миллион пациенто-лет

[8]. Выделяют различные варианты БК, преобладает гиалиново-васкулярный тип, описаны также плазмноклеточный тип и смешанные варианты; типичная локализация – грудная полость, брюшная полость, забрюшинное пространство и полость таза (70%, 15% и 15%, соответственно) [9]. Золотым стандартом лечения БК является хирургическое удаление гиперплазированных лимфатических узлов. АА амилоидоз, наряду с хронической анемией – наиболее частые осложнения БК, традиционно атрибутируемые к системному воспалению [10-13].

В приведенном **Случае 1** клинико-лабораторная симптоматика в виде ночной потливости, слабости, потери веса, хронической анемии с тромбоцитозом и повышения уровня СРБ до 20-30 норм подтверждает персистирующий воспалительный процесс на фоне длительно существовавшего образования забрюшинного пространства. Появление гепатомегалии и диффузных изменений печени через 5 лет, протеинурии через 10 лет и формирование НС с развитием почечной недостаточности через 12 лет после первых клинических проявлений свидетельствуют о постепенном прогрессировании амилоидоза печени и почек. Диагноз БК, хотя и был заподозрен уже через 5 лет после дебюта заболевания, не был своевременно подтвержден из-за недостаточной информативности неоднократных биопсийных исследований. Пациент не является ВИЧ-инфицированным, исследование на ВГЧ не было выполнено по техническим причинам.

Оперативное удаление образования забрюшинного пространства позволило не только подтвердить диагноз БК, но и явилось излечивающим в отношении хронического воспалительного процесса, что подтверждается существенным улучшением состояния пациента, нормализацией острофазовых показателей и полной компенсацией анемии. Необратимый характер поражения почек (пациент остается диализ-зависимым) свидетельствует о длительности и тяжести их амилоидного повреждения, амилоидоз печени и желудочно-кишечного тракта ни функционально, ни морфологически не является столь же значимым и не служит препятствием для выполнения трансплантации почки, тем более что причина развития амилоидоза устранена хирургически.

Склерозирующая ангиоматозная нодулярная трансформация (Sclerosing angiomatoid nodular transformation/SANT) селезенки, впервые описанная в 2004 [14] является редким заболеванием, к настоящему времени в доступной нам литературе представлено 134 случая этой патологии. Этиология и патогенез SANT недостаточно изучены, данная патология рассматривается как специфическая трансформация красной пульпы селезенки по типу воспалительного псевдотумора. Заболевание чаще всего поражает женщин среднего возраста и характеризуется длительным относительно доброкачественным течением, спленэктомия обеспечивает излечение

[15-18]. Морфологические изменения представляют собой множественные ангиоматозные узлы, при иммуногистохимическом исследовании выделяют три варианта: с поражением капилляров (CD31+, CD34+, CD8-); мелких вен (CD31+, CD34-, CD8-); и синусоидов (CD31+, CD34-, CD8+) [13, 16]. Развитие SANT ассоциируется с различными патологическими состояниями, включая ВЭБ-инфекцию, миелодиспластический синдром и идиопатический миелофиброз [14-18]. Случаи ассоциации SANT с эссенциальной тромбоцитемией и/или с какой-либо почечной патологией до настоящего времени не описаны.

Миелопролиферативные заболевания (МПЗ) нередко осложняются поражениями почек, описаны случаи таких вторичных вариантов как мембранозная нефропатия (МН), фокальный-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), болезнь минимальных изменений (БМИ), а также специфическая МПЗ-ассоциированная гломерулопатия и AL амилоидоз [19-21]. Случаи АА амилоидоза при МПЗ до настоящего времени в доступной нам литературе не описаны.

Терапия интерфероном может вызывать развитие БМИ и коллабирующего ФСГС с формированием НС [20], сообщений о выявлении АА амилоидоза у пациентов, получавших интерферон, нам найти не удалось.

Первым проявлением заболевания в описанном нами Случае 2 был тромбоцитоз. Можно предположить, что к этому времени у пациентки уже имел место амилоидоз, и тромбоцитоз являлся его осложнением, однако никаких клинических проявлений амилоидоза в это время не наблюдалось, и никаких заболевания, которые могли бы послужить причиной развития АА амилоидоза, в анамнезе не было. С другой стороны, к этому времени могла уже иметься SANT, и тромбоцитоз мог быть следствием хронического воспаления, свойственного этой патологии, однако это предположение не согласуется с отсутствием на тот момент ускорения СОЭ, а исследование костного мозга и генетические маркеры подтверждают диагноз эссенциальной тромбоцитемии. Кроме того, возможно наличие ранее не описанной ассоциации МПЗ с АА амилоидозом с поражением почек и селезенки, имитировавшим SANT, однако морфологическое исследование подтвердило наличие как SANT, так и амилоидоза селезенки. И, наконец, нельзя исключить сочетание SANT and IgG4-ассоциированной болезни, описанное в литературе [22]. Но у пациентки отсутствовали проявления, характерные для IgG4-ассоциированной болезни, а экспрессия IgG4 в участках отложения амилоида являлась ложноположительной.

Таким образом, мы полагаем, что в описываемом случае действительно имело место сочетание эссенциальной тромбоцитемии и SANT, хотя причинно-следственная связь остается не вполне ясной. Крайне

высокие титры anti-EBV антител класса IgG свидетельствуют в пользу хронической ВЭБ-инфекции, возможно сыгравшей роль пускового механизма в развитии как SANT так и МПЗ, и успешно леченной интерфероном. АА амилоидоз, осложняющий множество хронических воспалительных состояний [4-6], с высокой долей вероятности ассоциирован в данном случае именно с SANT, мы впервые описали эту ассоциацию в 2017 году на примере данного случая [23]. Длительный субфебрилитет, значительное повышение уровня СРБ и исчезновение этих симптомов после хирургического удаления псевдотумора подтверждают эту взаимосвязь. Механизм развития АА амилоидоза по всей видимости аналогичен таковому при БК [10-13]. Необратимый характер поражения почек (пациентка остается диализ-зависимой) обусловлен длительностью и тяжестью амилоидного поражения. Признаков амилоидоза других жизненно-важных органов, в том числе сердца, не выявлено, причина развития амилоидоза устранена хирургически, противопоказаний к выполнению трансплантации почки нет.

Муковисцидоз – наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутацией гена трансмембранного регулятора проводимости муковисцидоза (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator/CFTR). В настоящее время в мире зарегистрировано около 70000 больных муковисцидозом. CFTR участвует в транспорте ионов хлора через клеточные мембраны, в результате мутации снижается секреция ионов хлора и выпячивается реабсорбция ионов натрия и воды через мембраны эпителиальных клеток. Это, в свою очередь, приводит к нарушению функции эпителия с увеличением вязкости секрета дыхательных путей, поджелудочной железы, желудочно-кишечного тракта, потовых желез и других экзокринных тканей. На этом фоне вскоре после рождения развивается хронический панкреатит и хроническая диарея, другими наиболее частым осложнением является хроническая легочная инфекция. Поражение легких – главная причина развития осложнений и смертности пациентов при этом заболевании (более 90% случаев) [24-26], одним из осложнений хронического воспалительного бронхолегочного процесса может быть развитие АА амилоидоза с поражением почек и других органов [27].

Трансплантация легких является единственным методом лечения терминального поражения легких у пациентов с муковисцидозом [28, 29]. Вместе с тем, применяемая после трансплантации легких иммуносупрессивная и сопроводительная терапия может вызывать целый ряд побочных эффектов, в том числе и поражение почек. В частности, применение mTOR ингибиторов может сопровождаться развитием протеинурии и нефротоксическими эффектами [30].

В Случае 3 течение заболевания, манифестировавшего в раннем детстве, закономерно привело

к формированию хронического гнойно-обструктивного бронхита, диффузных бронхоэктазов и диффузного пневмосклероза, прогрессивное течение которых было обусловлено тяжелой инфекцией *Burkholderia cepacia complex*. Терминальная стадия поражения легких развилась на 20-м году жизни, и с высокой долей вероятности можно предполагать, что к моменту выполнения трансплантации легких у пациента, с рождения страдавшего хронической бронхо-легочной инфекцией, уже имел место АА амилоидоз почек без явных клинических проявлений. Тем не менее, формирование НС расценивалось поначалу как побочный эффект применения mTOR ингибиторов, хотя протеинурия была выявлена еще до их назначения. Отсутствие регресса НС спустя несколько месяцев после отмены mTOR ингибиторов послужило основанием для пересмотра диагностической концепции в пользу АА амилоидоза, биопсия почки подтвердила этот диагноз. Тяжесть НС, клинические и лабораторные признаки выраженной почечной недостаточности и морфологические признаки амилоидного сморщивания почек, выявленные уже после двусторонней пневмонэктомии, то есть хирургического устранения причины АА амилоидоза, не оставляли возможности для консервативной терапии и явились обоснованием для перевода пациента в ренопривное состояние путем эмболизации почечных артерий и начала лечения ГД. Признаков амилоидного поражения других жизненно-важных органов не выявлено, что открывает возможность для выполнения трансплантации почки.

Заключение

Во всех трех описанных случаях основное заболевание характеризовалось многолетним течением с персистирующим хроническим воспалением, важным признаком которого служило, помимо клинических симптомов, значительное повышение уровня СРБ. Диагноз АА амилоидоза, базировавшийся на постепенном формировании нефротического синдрома с прогрессирующей почечной недостаточностью, был подтвержден морфологически.

Редкость патологии в первом и втором случаях затрудняла диагностику основного заболевания, в конечном итоге диагноз был подтвержден в Случае 1 и установлен в Случае 2 лишь после хирургического удаления атипичных незлокачественных образований (конгломерата лимфатических узлов и селезенки, соответственно) с гистологическим исследованием. К моменту установления основного диагноза у обоих пациентов имелась развернутая картина АА амилоидоза с преимущественным и необратимым поражением почек. Тем не менее, в обоих случаях хирургическое вмешательство явилось излечивающим в отношении основного заболевания, обеспечило, наряду с лечением гемодиализом, значительное

улучшение состояния больных, купировало хронический воспалительный процесс и дало возможность для выполнения трансплантации почки.

В третьем случае основной диагноз был установлен своевременно, однако сам характер заболевания и его осложнений не позволял купировать воспалительный процесс, послуживший причиной развития АА амилоидоза с преимущественным и необратимым поражением почек. Поздняя диагностика АА амилоидоза была обусловлена объективными диагностическими трудностями в условиях применения после трансплантации легких нескольких режимов иммуносупрессивной терапии, в том числе и с использованием mTOR ингибиторов. Морфологическое подтверждение диагноза АА амилоидоза почек с исходом в амилоидное сморщивание послужило основанием для перевода пациента в ренопривное состояние, а ранее выполненное хирургическое устранение причины АА амилоидоза дает возможность осуществления трансплантации почки.

Выводы

Развитие нефротического синдрома и нарушение функции почек у пациентов с признаками хронического воспаления (как известной, так и неуточненной природы) формирует высокий индекс подозрения в отношении АА амилоидоза. Морфологическая верификация диагноза АА амилоидоза необходима для осуществления направленного диагностического поиска его причин, но даже в отсутствии своевременной морфологической диагностики амилоидоза клиническое суждение в ряде случаев позволяет правильно определить лечебную тактику. Этиологическая разнородность хронических воспалительных процессов, лежащих в основе развития АА амилоидоза, требует мультидисциплинарного подхода с участием представителей различных терапевтических и хирургических специальностей. Редкость некоторых заболеваний, осложняющихся развитием АА амилоидоза, создает значительные диагностические трудности, и только совместная работа хирургов и интернистов, как показывают приведенные нами клинические примеры, может обеспечить адекватную диагностику и успешное поэтапное лечение столь сложной категории больных.

Авторы выражают благодарность А.М. Ковригиной, Козловской А.В., С.С. Лебедеву, Н.П. Можейко, О.Б. Муравьеву, Е.А. Никитину, О.В. Паклиной, В.В. Рамееву, Е.С. Столяревич и М.М. Тавобилову за неоценимую помощь в обследовании и лечении пациентов

Авторы не имеют конфликта интересов

The authors declare no conflict of interests

Список литературы

1. Sipe J.D., Benson M.D., Buxbaum J.N., Ikeda S., Merlini G., Saraiva M.J., Westermarck P. Nomenclature 2014: amyloid fibril proteins and clinical classification of the amyloidosis. *Amyloid*. 2014; 21(4): 221-224. doi: 10.3109/13506129.2014.964858
2. Said S.M., Sethi S., Valeri A.M., Leung N., Cornell L.D., Fidler M.E., Herrera Hernandez L., Vrana J.A., Theis J.D., Quint P.S., Dogan A., Nasr S.H. Renal amyloidosis: origin and clinicopathologic correlations of 474 recent cases. *Clin J Am soc Nephrol*. 2013;8: 1515-1523
3. Picken M.M., Dogan A. Amyloidosis of the Kidney, the Lower Urinary and Genital Tract (Male and female) and the Breast. In *Amyloid and Related Disorders*. Ed Picken M.M., Herrera G.A., Dogan A. Humana Press (Springer) 2015: 369-390
4. Lachmann H.J., Goodman H.J.B., Gilbertson A.J., Gallimore J.R., Sabin S.A., Gillmore J.D., Hawkins P.N. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med*. 2007;356: 2361-2371
5. Obici L., Merlini G. AA amyloidosis: Basic knowledge, unmet needs and future treatments. *Swiss medical weekly*. 2012;31: 142. DOI: 10.4414/smww.2012.13580
6. Ombrello A.K., Aksentjevich I. AA Amyloidosis. In *Amyloid and Related Disorders*. Ed Picken M.M., Herrera G.A., Dogan A. Humana Press (Springer) 2015: 31-54
7. Castleman B., Iverson L., Menendez V.P. Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resembling thymoma. *Cancer*. 1956;4:822-830
8. Munshi N., Mehra M., van de Velde H., Desai A., Potluri R., Vermeulen J. Use of a claims database to characterize and estimate the incidence rate for Castleman disease. *Leuk Lymphoma*. 2015;56: 1252-1260
9. Cronin D.M., Warnke R.A. Castleman disease: an update on classification and the spectrum of associated lesions. *Adv Anat Pathol*. 2009;16: 236-246
10. Lachmann H.J., Gilbertson J.A., Gillmore J.D., Hawkins P.N., Pepys M.B. Unicentric Castleman's disease complicated by systemic AA amyloidosis: a curable disease. *Q J Med*. 2002; 95 (4): 211-218
11. El Karoui K., Vuiblet V., Dion D. et al. Renal involvement in Castleman disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26(2): 599-609
12. Gaduputi V., Tariq H., Badipatla K., Ibimoyan A. Systemic Reactive Amyloidosis Associated with Castleman's Disease. *Case Rep Gastroenterol*. 2013;7(3): 476-481. doi: 10.1159/00035682
13. Curioni S., D'Amico M., Quartagano R., Martino S., Dell'Antonio G., Cusi D. Castleman's disease with nephrotic syndrome, amyloidosis and autoimmune manifestations. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16(7): 1475-1478
14. Martel M., Cheuk W., Lombardi L., Lifschitz-Mercer B., Chan J.K., Rosai J. Sclerosing angiomatoid nodular transformation (SANT): report of 25 cases of a distinctive benign splenic lesion. *Am J Surg Pathol*. 2004; 28: 1268-1279
15. Wang T.-B., Hu B.-G., Liu D.-W., Gao Z.H., Shi H.P., Dong W.G. Sclerosing angiomatoid nodular transformation of the spleen: A case report and literature review. *Oncology Letters*. 2016;12: 928-932
16. Nagai Y., Satoh D., Matsukawa H., Shiozaki S. Sclerosing angiomatoid nodular transformation of the spleen presenting rapid growth after adrenalectomy: Report of a case. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2017;30: 108-111
17. Önder S., Kosemehmetoglu K., Himmetoglu C., Firat P., Uner A. Sclerosing angiomatoid nodular transformation (SANT) of spleen: a case report describing cytology, histology, immunoprofile and differential diagnosis. *Cytology*. 2012;23:129-132
18. Kashivagi S., Kumasaka T., Bunsei N., Fukumura Y., Yamasaki S., Abe K. Detection of Epstein-Barr virus-encoded small RNA-expressed myofibroblasts and IgG4-producing plasma cells in sclerosing angiomatoid nodular transformation of the spleen. *Virchows Arch*. 2008; 453:275-282
19. Said S.M., Leung N., Sethi S., Cornell L.D., Fidler M.E., Grande J.P., Herrmann S., Tefferi A., D'Agati V.D., Nasr S.H. Myeloproliferative neoplasms cause glomerulopathy. *Kidney International*. 2011;80: 753-759
20. Jhaveri K.D., Shah H.H., Calderon K., Campenot E.S., Radhakrishnan J. Glomerular diseases seen with cancer and chemotherapy: a narrative review. *Kidney International*. 2013;84: 34-44
21. Pallante A.J., Leung N., Kyle R.A., Tefferi A., Russell S.J., Habermann T.M., Lacy M.Q., Hayman S.R., Al-Kali A., Reeder C., Dispenzieri A., Gertz M.A., Buadi F.K., Hooke C.C., Dingli D., Pardanani A. Concomitant Myeloproliferative Disorders and Amyloidosis. *Blood*. 2016;128: 54-80
22. Kim H.H., Hur Y.H., Koh Y.S., Kim J.C., Kim H.J., Kim J.W. Sclerosing angiomatoid nodular transformation of the spleen related to IgG4-associated disease: report of a case. *Surg Today*. 2013;43: 930-936
23. Zakharova E.V., Shutov E.V., Vorobyova O.A., Nikitin E.A. AA amyloidosis in a patient with essential thrombocythemia and sclerosing angiomatoid nodular transformation of the spleen. *J Onco-Nephrol*. 2017;1(3): 13-17. DOI: 10.5301/jo-n.5000028
24. O'Sullivan B.P., Freedman S.D. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2009;373(9678): 1891-904 doi:10.1016/s0140-6736(09)60327-5. PMID 19403164.
25. Hodson M., Geddes D., Bush A. Eds. *Cystic fibrosis*. 2012 (3rd ed.). London, Hodder Arnold. 486 pages. ISBN 978-1-4441-1369-3
26. Mitchell R.S., Kumar V., Robbins S.L., Abbas A.K., Fausto N. *ROBBINS Basic Pathology*. 2007. Saunders/Elsevier. 946 pages. ISBN 1-4160-2973-7.
27. Mc Laughlin A.M., Crotty T.B., Egan J.J., Watson A.J., Gallagher C.G. Amyloidosis in cystic fibrosis: a case series. *J Cyst Fibros*. 2006;5:59-61
28. Gottlieb J., Ballmann M., VonMallinckrodt C., Staab D., Smaczny C., Simon A., Welte T., Wagner T.O. Lung transplantation in cystic fibrosis – a position paper. *Pneumologie*. 2009;63(8):451-460
29. Braun A.T., Merlo C.A. Cystic fibrosis lung transplantation. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2011;17(6): 467-472
30. Kaplan B., Qazi Y., Wellen J.R. Strategies for the management of adverse events associated with mTOR inhibitors. *Transplantation Reviews*. 2014; 28: 126-133

Дата получения статьи: 08.08.2018

Дата принятия к печати: 25.08.2018

Submitted: 08.08.2018

Accepted: 25.08.2018

Семейный транстиретиновый амилоидоз: мини-обзор и описание трех случаев среди членов одной семьи

Е.Н. Никитина¹, О.А. Воробьева²

¹ ГАУ РО "Областной консультативно-диагностический центр",

34400 ул. Пушкинская, д. 127, Ростов-на-Дону, Россия

² ООО "Национальный центр клинической морфологической диагностики",

192283 ул. Олеко Дундича, д. 8, корп. 2, Санкт-Петербург, Россия

The transthyretin amyloidosis: mini review and description of three cases among members of the same family

E.N. Nikitina¹, O.A. Vorobyeva²

¹ Regional Advisory and Diagnostic Center,

127 Pushkinskay Str, Rostov-on-Don 344000, Russian Federation

² National Center for Clinical Morphological Diagnostics,

8 Oleko Dundich Str, Build 2, Saint Petersburg 192283, Russian Federation

Ключевые слова: амилоидоз, семейная транстиретиновая амилоидная полинейропатия, транстиретин, протеинурия

Резюме

Транстиретиновый амилоидоз (ATTR) редкое системное прогрессирующее аутосомно-доминантное заболевание, вызванное внеклеточным отложением нерастворимых амилоидных фибрилл, образованных мутированными молекулами транстиретина (TTR), в периферических и вегетативных нервах, сердце и других органах. Развитие ATTR связано с по меньшей мере со 100 различными мутациями молекулы TTR, замещение метионина на валин в положении 30 является наиболее распространенной мутацией. Клинические различия, связанные с экологическими и генетическими факторами, существуют в пределах одной и той же мутации. Основными проявлениями ATTR являются прогрессирующая сенсомоторная и автономная полинейропатия, поражение различных органов и систем с многообразием клинических симптомов. Вовлечение почек проявляется нарушением функции и протеинурией. Микроальбуминурия может быть первым симптомом поражения почек, даже до наступления признаков невропатии. Поскольку TTR синтезируется главным образом в печени, трансплантация печени долгое время считалась основным методом лечения; в настоящее время появились новые возможности лекарственной терапии.

Трудности диагностики заключаются в отсутствии патогномоничных признаков заболевания, клинической вариабельности и недостаточной осведомленности врачей о данном заболевании. Несвоевременность постановки диагноза значительно ухудшает прогноз и качество жизни пациентов. В данной статье мы представляем литературные данные и клиническое наблюдение семейного транстиретинового амилоидоза с вовлечением почек у трех родственников.

Abstract

Transthyretin amyloidosis (ATTR) is a rare, progressing autosomal-dominant, systemic disease caused by the extracellular deposition of insoluble amyloid fibrils formed by mutated transthyretin (TTR) in various organs and tissues of the body: peripheral and autonomic nerves, heart and other organs.

The development of ATTR is associated with at least 100 different transthyretin mutations, the substitution of methionine for valine at position 30 is the most common ATTR-associated mutation. Patients with the same mutation demonstrate a variety of clinical manifestations depending on the

Адрес для переписки: Никитина Елена Николаевна

e-mail: md.nikitina@gmail.com

Corresponding author: Nikitina E.N.

e-mail: md.nikitina@gmail.com

differences in environmental and genetic factors. The main clinical features of ATTR are progressive sensor-motor and autonomous polyneuropathy, damage of various organs and systems with a variety of clinical manifestations. Involvement of kidneys is manifested by impaired function and proteinuria. Microalbuminuria may be the first symptom of kidney damage, even before the onset of neuropathy. Since TTR is synthesized mainly in liver, liver transplantation has been considered as the main method of treatment for a long time. However new possibilities of drug therapy are now available.

The absence of pathognomonic symptoms, clinical variability and unawareness of doctors about this disease lead to difficulties in diagnostics. Untimely diagnosis significantly worsens the prognosis and life quality.

Here we present some literature data and clinical observation of familial TTR amyloidosis with kidney involvement found in three member of the same family.

Key words: amyloidosis, transthyretin, transthyretin familial amyloid polyneuropathy, proteinuria

Введение

Амилоидозы представляют собой гетерогенную группу заболеваний с различными клиническими проявлениями, характеризующимися отложением в тканях нерастворимых, патологических фибриллярных белков, нарушающих нормальную структуру и функцию ткани. В настоящее время идентифицированы около 30 различных амилоидогенных белков-предшественников. В случае наследственного транстиретинового амилоидоза белком предшественником является мутированный фибриллярный транстиретин (TTR). Транстиретин – транспортный тетрамерный белок, переносящий тироксин и ретинол, синтезирующийся преимущественно в печени (95%) [1, 2, 3].

Наследственный транстиретиновый амилоидоз (ATTR) аутосомно-доминантное заболевание с прогрессирующим течением, в основе которого лежит мутация в гене, кодирующем синтез молекулы транстиретина. ATTR характеризуется внеклеточным отложением образующихся из транстиретина амилоидных фибрилл в периферических и автономных нервах, сердце и других органах, в том числе почках [3, 4].

Болезнь была впервые описана Андраде у жителей северной Португалии недалеко от деревни Повиа де Варзим и впоследствии пациенты с этим заболеванием были выявлены во всем мире [5]. Кроме Португалии, где распространенность составляет 1/1000, наиболее важными эндемичными районами в мире являются Япония, север Швеции, Бразилия [6].

Генетика

На сегодняшний день известны 120 различных одиночных и двойных мутаций и делеций в гене транстиретина; большинство этих мутаций являются амилоидогенными, менее десяти считаются непатогенными [6]. Мутации приводят к замещениям аминокислот в белковой молекуле с последующим неправильным сворачиванием третичной структуры белка в β -сплассированную листообразную конфигурацию

("сплассированный" белок), способствуя тем самым образованию нерастворимых фибрилл амилоида. Первой открытой патогенетической мутацией TTR была точечная мутация Val30Met (замена метионина валином в позиции 30). Это самая частая и распространенная по всему миру мутация, зачастую единственная, определяемая в эндемичных зонах [4, 6, 7].

Транстиретиновый амилоидоз (ATTR) обладает аутосомно-доминантным типом наследования с вариабельной пенетрантностью гена. У носителей мутации обнаруживается циркулирующий патологический вариант белка еще в период эмбрионального развития, но при этом отложения амилоида или клинические симптомы, связанные с заболеванием, отсутствуют вплоть до взрослого возраста. Развитие амилоидоза, вероятно, контролируется биохимическими факторами старения [3, 5, 8]. Пенетрантность гена отличается в зависимости от страны и типа мутации [8]. Существуют некоторые сведения, что женщины передают своим потомкам более тяжелые формы заболевания, чем мужчины-носители пенетрирующих генов [9]. Поскольку пенетрантность гена является неполной, его носители могут доживать до совершеннолетия без симптомов заболевания, но при этом их дети могут иметь клинические проявления болезни в более раннем возрасте. Генетическое ожидание или "феномен антиципации" (более ранние клинические проявления заболевания с более тяжелой формой течения в последующих поколениях) наблюдается в эндемичных регионах. [10, 11].

Клиника

Возраст дебюта заболевания чрезвычайно изменчив, от молодого до старческого (между вторым и девятым десятилетиями жизни), с большими вариациями в разных популяциях и странах. Португалия и Япония – регионы с традиционно ранним дебютом (средний возраст 33 года), тогда как шведские пациенты с ATTR характеризуются более поздним средним возрастом начала болезни (56 лет) [9, 10]. Сложности при постановке диагноза заключается в том, что клинические проявления не обязательно одинаковы среди носителей одной и той же мутации

и могут изменяться даже у членов одной семьи [11, 12]. На клинический фенотип также влияют генетические, эпигенетические и экологические факторы. Распределение амилоида и характер поражения органов и систем зависит от типа мутации. Выделяют три основных клинических фенотипа заболевания:

- семейная амилоидная (транстиретиновая) полинейропатия (ТТР-САП);
- семейная амилоидная (транстиретиновая) кардиомиопатия (ТТР-САК);
- семейный лептоменингеальный (транстиретиновый) амилоидоз [2, 3].

Типичные клинические симптомы, связанные с ATTR-амилоидоза, представлены на рисунке 1.

Лидирующим клиническим проявлением является периферическая полинейропатия, так называемая транстиретиновая семейная амилоидная полинейропатия (ТТР-САП). Клинический полиморфизм поражения периферической нервной системы связан с системным отложением амилоида.

При ТТР-САП депозиты амилоида повреждают периферическую нервную систему, откладываясь в эпиневррии, а также в периневрии, эндоневрии и кровеносных сосудах, приводя к прогрессирующей аксональной дегенерации. [12]. Симптомы невропатии обычно начинаются с дистальных отделов нижних конечностей, с покалывающих и/или жгущих ощущений, нарушений температурной

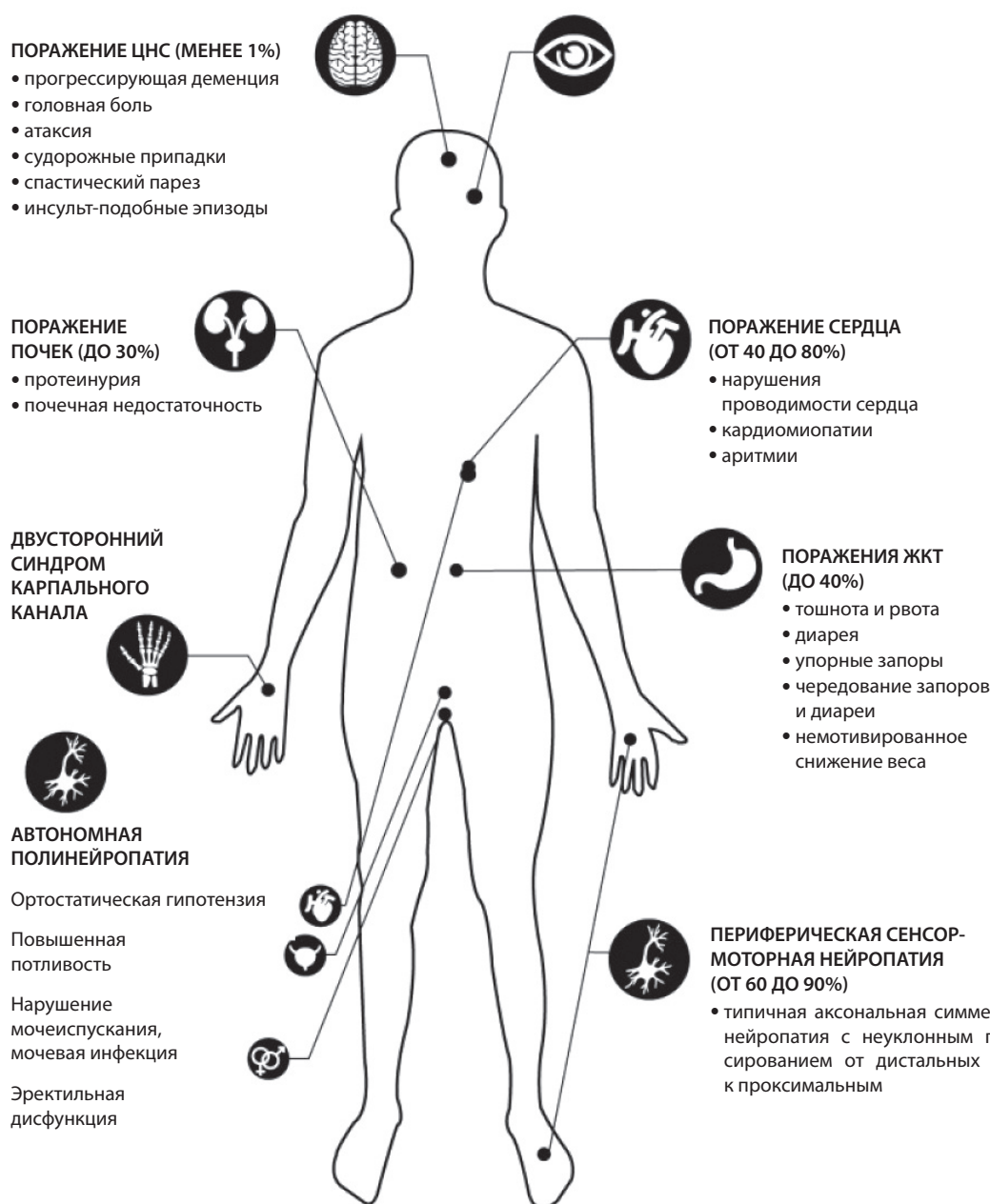


Рис. 1. Типичные клинические симптомы ATTR амилоидоза [12]. Адаптировано с согласия автора MD Isabel Conceição

Fig. 1. Typical clinical symptoms ATTR amyloidosis [12]. Adapted with the consent of the author MD Isabel Conceição

Таблица 1 / Table 1

Особенности клинического течения заболевания в зависимости от возраста дебюта [2, 8]

Particular qualities of the clinical course of the disease, depending on the age of the debut [2, 8]

Ранний дебют	Поздний дебют
• вегетативные симптомы могут предшествовать нейропатии • часто наблюдаются симптомы со стороны верхних отделов ЖКТ (тошнота, рвота) • поражение вегетативной нервной системы встречается у 65,1% пациентов	• может включать парестезию ног с легкими симптомами вегетативной дисфункции • симптомы со стороны ЖКТ не предшествуют нейропатии • наблюдаются симптомы поражения нижних отделов ЖКТ (поносы и/или запоры) • поражения вегетативной нервной системы наблюдается у 16% пациентов • часто встречаются симптомы поражения сердца (кардиомегалия, утолщение МЖП)
средняя продолжительность заболевания от дебюта до наступления смерти 10 лет	средняя продолжительность заболевания от дебюта до наступления смерти 7,3 года. Основная причина смерти ХСН
	• среди пациентов преобладают мужчины • отмечается низкая пенетрантность • преимущественно спорадические случаи

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт. МЖП – межжелудочковая перегородка. ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

чувствительности, указывающих на вовлечение тонких нервных волокон [10, 12]. Парестезии могут неуклонно прогрессировать от дистальных отделов с распространением на проксимальные, затем присоединяются нарушения чувствительности и моторный дефицит. В дальнейшем, поражение распространяется на вегетативную нервную систему, приводя к развитию ортостатической гипотензии, тазовым нарушениям, импотенции, желудочно-кишечным расстройствам, обусловленным поражением интрамуральных сплетений, блуждающего нерва и автономных ганглиев [2, 13]. Прогрессирование заболевания сопряжено с появлением трудностей при ходьбе и сохранении равновесия, выраженным мышечным истощением в нижних и верхних конечностях, и обусловлено вовлечением в патологический процесс толстых миелинизированных волокон нервов. Однако, в случаях семейной амилоидной

полинейропатии возможно поражение не только периферической нервной системы, но и сердца (рестриктивная кардиомиопатия), почек (протеинурия с последующим развитием почечной недостаточности), глаз (помутнение стекловидного тела, вторичная глаукома), а также центральной нервной системы (когнитивные нарушения, ишемический или геморрагический инсульт, эпилептические припадки, гидроцефалия) [13, 14]. Нефропатия, как правило, встречается у пациентов на поздних стадиях нейропатии, нарушениями ритма сердца, в семьях с низкой пенетрантностью гена. Однако, микроальбуминурия может быть первым признаком заболевания даже до появления невропатии. [14].

Существует классификация ATTR по времени возникновения (Таблица 1), поскольку это зачастую определяет клиническое течение заболевания – ранним считается дебют в возрасте до 50 лет



Схема 1. Комбинация клинических симптомов, подозрительных в отношении транстретиновой семейной амилоидной полинейропатии [12]. Адаптировано с согласия автора MD Isabel Conceição

Scheme 1. Combination of clinical symptoms that may warn of a diagnosis of transthyretin familial amyloid polyneuropathy [12]. Adapted with the consent of the author MD Isabel Conceição

и характеризуется прогрессирующей полинейропатией, а поздним считается дебют в возрасте старше 50 лет, где преобладают симптомы со стороны сердца.

Течение АТТР-полинейропатии при позднем дебюте может быть более тяжелым и быстрее приводить к нетрудоспособности, чем при заболевании с ранним дебютом.

Возникновение прогрессирующей периферической сенсомоторной полинейропатии и, по крайней мере, наличие одного из следующих симптомов, должно наводить на мысль о возможности транстиретиновой семейной амилоидной полинейропатии (ТТР-САП): семейный анамнез нейропатии, аритмии, диарея, запоры, чередующиеся эпизоды запоров и диарей, необъяснимая потеря веса, двусторонний туннельный синдром, почечная недостаточность, протеинурия или помутнение стекловидного тела (Схема 1). Быстрое прогрессирование заболевания и отсутствие ответа на лечение ГКС и иммуноглобулином являются дополнительными признаками в пользу ТТР-САП. [11, 13].

Особую сложность представляет диагностика спорадических случаев, и в этой ситуации следует обращать особое внимание на пациентов, имеющих прогрессирующую аксональную полинейропатию с нарушением преимущественно температурной и болевой чувствительности, а также на пациентов с вегетативной дисфункцией, непреднамеренным выраженным снижением массы тела, двусторонним синдромом карпального канала и признаками вовлечения сердца (аритмии, нарушения проводимости, гипертрофия межжелудочковой перегородки (МЖП) [8, 13].

Диагностика

Правильный диагноз имеет жизненно важное значение для определения прогноза, лечения и соответствующего генетического консультирования пациента и членов семьи. Диагноз может быть подтвержден путем биопсии пораженной ткани или органа с использованием гистохимической окраски Конго-красным, иммуногистохимического типирования, генетического тестирования. С целью диагностики проводят биопсии слюнной железы, эндоскопическую биопсию слизистой оболочки желудка, нефробиопсию, аспирационную биопсию подкожно-жировой клетчатки передней брюшной стенки. Окраска Конго-красным выявляет конгофильные бесклеточные гомогенные белковые депозиты, а одновременное исследование этой окраски в поляризационном свете демонстрирует свойство двойного лучепреломления амилоида, подтверждая истинный характер конгофильности депозитов. Для дальнейшего уточнения состава амилоида применяется иммуногистохимический метод, включающий иммунофлюоресцентное и иммунопероксидазное

исследования, лазерная микродиссекция, протеомика и масс-спектрометрия [14]. Ограничения информативности биопсии обусловлены часто неоднородным распределением амилоидных отложений, что иногда требует проведения повторных биопсий для подтверждения или исключения диагноза.

Генетическое тестирование является важным компонентом для подтверждения диагноза АТТР, поскольку позволяет идентифицировать конкретную мутацию транстиретина. Предсимптоматическое тестирование родственников, не имеющих клинических проявлений теперь широко доступно и может быть выполнено по просьбе пациента с соответствующим генетическим консультированием и последующим наблюдением [14, 15].

Вопросы терапии

Долгое время АТТР считался неизлечимым заболеванием. В 1990 г. впервые при данном заболевании была проведена трансплантация печени. Результаты трансплантации печени зависят от вида мутации гена ТТТ, возраста больного и стадии заболевания [16]. За последние годы возможности терапии значительно расширились, и трансплантация печени больше не является единственным вариантом терапии. По данным ряда экспериментов *in vitro* различные нестероидные противовоспалительные препараты могут стабилизировать тетрамерный ТТТ [11, 17].

К препаратам, используемым для патогенетической терапии и замедляющим прогрессирование периферического неврологического дефицита, относятся тафамидис и дифлунизал, которые обеспечивают стабилизацию молекулы транстиретина, препятствуют ее распаду на амилоидогенные мономеры. Дифлунизал имеет ограниченное применение в Европе в связи с рядом серьезных побочных эффектов. Препарат относится к группе НПВС, ингибирует образование амилоидогенных фибрилл ТТТ "дикого" и мутантного типов, тем самым замедляя скорость амилоидогенеза [18]. Проводятся исследования, направленные на изучение безопасности дифлунизала при длительном применении [18]. Тафамидис – низкомолекулярное соединение, селективный стабилизатор тетрамера ТТТ используется для лечения взрослых пациентов с целью замедления развития неврологических нарушений. В клинических исследованиях у пациентов на фоне приема препарата отмечалось менее выраженное неврологическое ухудшение по сравнению с больными, которым терапию Тафамидисом начали позднее. Влияние препарата на отдаленные результаты, функцию сердца и симптомы со стороны глаз требуют дальнейшего изучения [19]. Также, в настоящее время разработаны стратегии генотерапии АТТР с целью подавления экспрессии мутантного гена ТТТ. Это ингибирование экспрессии матричной РНК мутантного ТТТ рибозинами, короткими интерферирующими РНК или

анти-смысловыми олигонуклеотидами. Вторая стратегия направлена на репарацию мутантного гена TTR с помощью химерных РНК/ДНК олигонуклеотидов. Симптоматическая терапия может включать лечение сенсомоторной полинейропатии, профилактику и лечение трофических нарушений, физиотерапию, лечение проявлений автономной дисфункции со стороны пищеварительной системы (диареи), ортостатической гипотензии, поражения сердца [2, 20].

Клиническое наблюдение

Больная У, 34 года (старшая из сестер)

Пациентка обратилась в 2017 г. с жалобами на приступы головной боли продолжительностью до 2 дней, сопровождающуюся тошнотой, купируемую приемом анальгетиков.

На момент осмотра состояние удовлетворительное, нормостенического телосложения. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, обычной окраски, отеков нет. Тоны сердца ритмичные, АД 90/60 мм рт.ст., ЧСС 66 уд/мин. Периферические лимфатические узлы не пальпируются, печень и селезенка не увеличены. По данным неврологического статуса – признаки периферической полинейропатии.

Из анамнеза известно, что головные боли беспокоят с подросткового возраста, чаще возникали на фоне стрессовых ситуаций. С 2009 г. отметила нарастание интенсивности и кратности приступов головной боли. В 2010 г. выполнено МРТ ГМ – изменений структур ГМ не выявлено. Осмотрена неврологом, установлен диагноз "Мигрень без ауры". Принимала обезболивающие препараты. В марте 2014 г. заметила изменение походки, шаткость при ходьбе, онемение в правом бедре; консультирована неврологом, установлен диагноз "Преходящее нарушение мозгового кровообращения в вертебро-базилярном бассейне". Неврологические симптомы регрессировали спустя 2 недели. При обследовании: гемоглобин 145 г/л, тромбоциты 269×10^9 , СОЭ 12 мм/ч, лейкоцитарная формула без особенностей; микрогематурия до 14-16 в п/зр; протеинурия 0,02 г/л; антитела к двуспиральной ДНК, фосфолипидам, β_2 -гликопротеину отрицательные; электролиты, уровень общего белка и печеночных ферментов в норме, креатинин 69 мкмоль/л. Осмотрена нефрологом, изменения мочевого осадка расценены как проявления анальгетической нефропатии, рекомендовано воздержаться от приема анальгетиков, динамическое наблюдение. В течение 2015-2016 гг. периодические отмечала нарушение температурной чувствительности кожи правой стопы, эпизоды ортостатической гипотензии, постепенное прогрессирование нарушения походки по типу "неустойчивости". В апреле 2017 г. остро возникло головокружение с тошнотой, рвотой, снижением слуха справа, шаткость и нестабильность

походки. Госпитализирована в неврологический стационар с диагнозом "ОНМК по ишемическому типу в вертебро-базилярном бассейне". По данным МРТ головного мозга – признаков геморрагических изменений нет; МРТ шейного отдела выявило очаг миелопатии на уровне сегмента С6 справа. При обследовании обращало на себя внимание умеренное нарастание уровня разовой и суточной протеинурии до 0,98 г/л и 1,3 г/сут, соответственно, микрогематурия 10-12 в п/зр; показатели общеклинического и биохимического анализов крови без отклонений; креатинин 72 мкмоль/л; общий белок 71 г/л. Повторно осмотрена нефрологом в связи с нарастанием протеинурии. По данным УЗИ размеры почек в норме: 119×46 мм, 116×49 мм, паренхима до 18-20 мм. УЗИ органов брюшной полости структурных изменений не выявило. Выполнена стимуляционная электронейромиография с исследованием двигательных и чувствительных волокон срединных, локтевых, глубоких малоберцовых, большеберцовых и икроножных нервов. Выявлены признаки локального нарушения проведения возбуждения по правому среднему нерву на уровне лучезапястного сустава (синдром карпального канала), по правому малоберцовому нерву на уровне голеностопного сустава; аксонального сенсомоторного поражения нервов верхних и нижних конечностей.

Особое внимание обращал на себя семейный анамнез. Младшая сестра пациентки имеет сходную неврологическую симптоматику. По линии матери в каждом поколении женщины страдали интенсивными головными болями. Мать пациентки много лет беспокоили головные боли; в возрасте 42 лет развились неврологические нарушения с клинической картиной ОНМК; в 2008 г. в возрасте 44 лет развился нефротический синдром, гистологический диагноз по материалу нефробиопсии "Амилоидоз почек, не-АА; вероятно, AL-амилоидоз"; в возрасте 48 лет наступила смерть от ОНМК. Учитывая вероятный семейный характер гломерулопатии и прогрессирующее нарастание уровня протеинурии, с целью верификации почечного поражения пациентке была выполнена пункционная биопсия почки. Морфологическое исследование проводилось в ООО "Национальный центр клинической морфологической диагностики" г. Санкт-Петербурга.

Светооптическое исследование выполнено с использованием следующих окрасок: гематоксилин-эозин, PAS-реакция, трихром по Массону, импегнация солями серебра по Джонсу, Конго-красный. В материале нефробиопсии 50 клубочков, из них полностью склерозированы 3 (6%) клубочка. Клубочки умеренно увеличены, с одноконтурной капиллярной стенкой; без признаков мезангиальной и эндокapиллярной гиперклеточности; без сегментарного склероза и формирования полулуний. Диффузное сегментарное незначительное расширение мезангиального, субэндо-и субэпителиального пространств клубочков

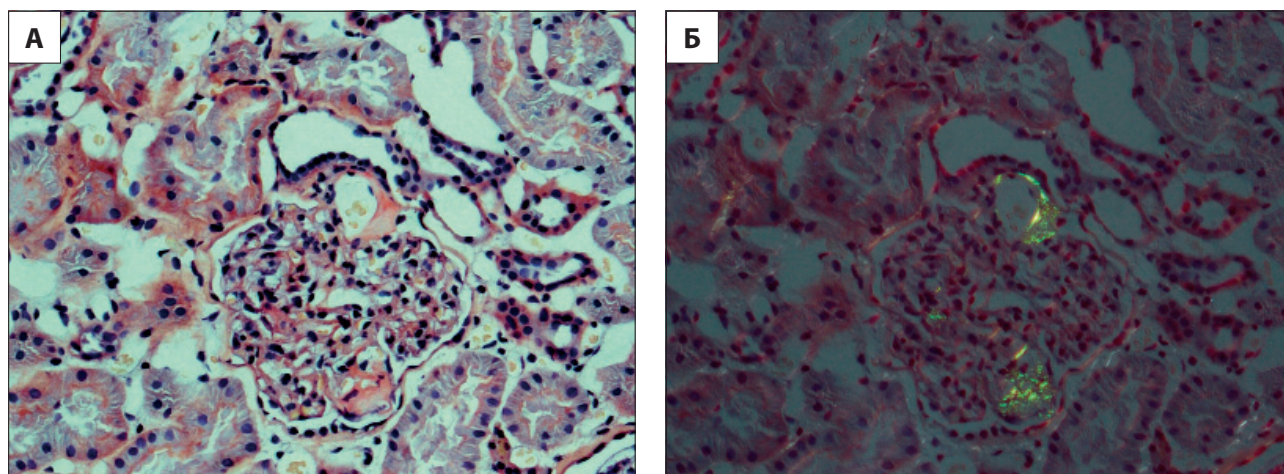


Рис. 2 (а, б). Биопсия почки. Амилоидоз почек: а) незначительное отложение Конго-позитивного материала в клубочках и стенках артериол; окраска Конго-красным; увеличение $\times 200$; б) двойное лучепреломление Конго-позитивного амилоида в поляризованном свете; окраска Конго-красным с поляризацией; увеличение $\times 200$

Fig. 2 (a, b). Renal biopsy. Renal amyloidosis: a) mild deposition of Congo-positive material in glomeruli and arterioles; Congo-red color; magnification $\times 200$; b) double refraction of Congo-positive amyloid in polarized light; Congo-red color with polarization; magnification $\times 200$

за счет накопления амилоида – Конго-позитивного бесклеточного гомогенного материала с двойным лучепреломлением в поляризованном свете; с формированием единичных мелких "коронеподобных" структур в субэпителиальном пространстве клубочков. ГБМ визуально не утолщена; равномерно импергнирована солями серебра. Цитоплазма эпителия канальцев мелкозернистая с сохранной щеточной каймой. Просветы канальцев свободны от содержимого, цилиндров нет, мелкоочаговое минимальное отложение амилоида в интерстиции и вдоль тубулярных базальных мембран. Признаков атрофии канальцев и интерстициального фиброза нет.

Иммунофлюоресцентное исследование выполнено на криостатных срезах прямым методом с использованием FITC конъюгированных антител к человеческим IgA, IgG, IgM, C3, C1q, фибрину, легким цепям λ и κ – со всеми реагентами результат отрицательный. Иммуногистохимическое исследование выполнено на парафиновых срезах иммунопероксидазным методом с использованием антител к А-компоненту амилоида – результат отрицательный.

Гистологическое заключение: Амилоидоз почек (AA-, AL-), без дальнейшего уточнения; с незначительным поражением клубочков, артериол и артерий мелкого калибра, с минимальным поражением канальцев и интерстиция; полный гломерулосклероз (6%); без тубуло-интерстициального фиброза и артериолосклероза (Рис. 2 а, б).

Комментарий:

- Методы иммунофлюоресценции и иммуногистохимии позволяют исключить наиболее частые варианты амилоидоза – "AA" и "AL".
- Семейный характер заболевания свидетельствует в пользу генетически-детерминированного амилоидоза;

учитывая сочетанное поражение ЦНС, ПНС и почек, из известных на сегодняшний день амилоидозов этой группы наиболее вероятны два – ATTR (transthyretin) и AGel (gelsolin).

- Для вероятностного дифференциального диагноза ATTR и AGel необходима оценка состояния роговицы и миокарда.
- Представляется важным и целесообразным обследование сестры пациентки и ретроспективное повторное исследование материала нефробиопсии матери.
- Остальные генетически-детерминированные варианты маловероятны: AFib, AАpoAI, AАpoAII, ALu γ – как правило, не поражают нервную систему; ACys – как правило, не поражает ткань почки.

Учитывая полученные результаты морфологического исследования, проведено дополнительное обследование. Пациентка осмотрена окулистом – роговица и стекловидное тело без патологических изменений. Выполнено ЭхоКГ – размеры полостей сердца не увеличены, гипертрофии левого желудочка не выявлено, глобальная сократительная и диастолическая функции миокарда ЛЖ сохранены. Для обследования приглашена младшая сестра.

Пациентка К., 32 года (младшая сестра)

На момент осмотра жалобы на ноющие и пульсирующие интенсивные головные боли в затылочной и височных областях, сопровождающиеся тошнотой, рвотой, онемением правой половины лица, языка и тела, слабостью в правой половине тела, нарушением речи по типу "каши во рту".

Из анамнеза известно, что головные боли беспокоят более 15 лет. В течение последних 5 лет (с момента беременности) присоединились приступы по типу "мигренозной ауры" в течении часа до начала

головной боли в виде онемения и слабости в правой половине тела, лица и языка. Много лет наблюдается неврологом с диагнозом "мигрень".

При осмотре общее состояние удовлетворительное, нормостенического телосложения. Кожные покровы чистые, нормальной окраски. Периферические лимфатические узлы не увеличены. АД 110/70 мм рт.ст. Отеков нет. Печень и селезенка не увеличены. Тоны сердца ритмичные.

По результатам обследования: гемоглобин 145 г/л, тромбоциты 199×10^9 , СОЭ 18 мм/ч; общий белок 63 г/л, альбумин 39 г/л, креатинин 69 мкмоль/л, холестерин общий 7,6 ммоль/л, электролиты и остальные биохимические показатели крови в норме; разовая и суточная протеинурия 1,51 г/л и 1,93 г/сут, соответственно; в ОАМ микрогематурия до 4-5 в п/зр. УЗИ почек: размеры в норме 120×56 мм и 113×50 мм, паренхима 20 мм. ЭхоКГ: полости сердца не расширены; глобальная сократительная и диастолическая функции левого желудочка в норме; функция клапанного аппарата сердца в норме; гипертрофии миокарда левого желудочка не выявлено. При осмотре окулистом – патологии не выявлено. Для подтверждения диагноза выполнена нефробиопсия. Морфологическое исследование выполнено так же в ООО "Национальный центр клинической морфологической диагностики" г. Санкт-Петербурга, с использованием световой и иммунофлюоресцентной микроскопии с применением стандартных гистологических окрасок, аналогично исследованию пациентки У.

Гистологическое заключение: Амилоидоз почек (AA-, AL-), без дальнейшего уточнения, с умеренным поражением клубочков, незначительным поражением артериол и минимальным поражением канальцев и интерстиция; полный гломерулосклероз (4%); без тубуло-интерстициального фиброза и артериолосклероза (Рис. 3 а, б).

Комментарий: Семейный характер заболевания свидетельствует в пользу генетически-детерминированного амилоидоза; учитывая сочетанное поражение ЦНС, ПНС и почек, из известных на сегодняшний день амилоидозов этой группы наиболее вероятны два – ATTR (transthyretin) и AGel (gelsolin).

Учитывая результаты гистологического исследования нефробиопсий сестер, было выполнено ретроспективное исследование материала нефробиопсии матери (от 2008 г.).

Пациентка Р. 48 лет (мать пациенток)

Гистологическое заключение по результатам ретроспективного исследования: Амилоидоз почек (AA-, AL-), без дальнейшего уточнения, с тяжелым поражением клубочков, артериол и артерий, с умеренным поражением канальцев и интерстиция; полный гломерулосклероз (25%); без тубуло-интерстициального фиброза (Рис. 4 а, б). Комментарий был аналогичен вышеприведенному о наибольшей

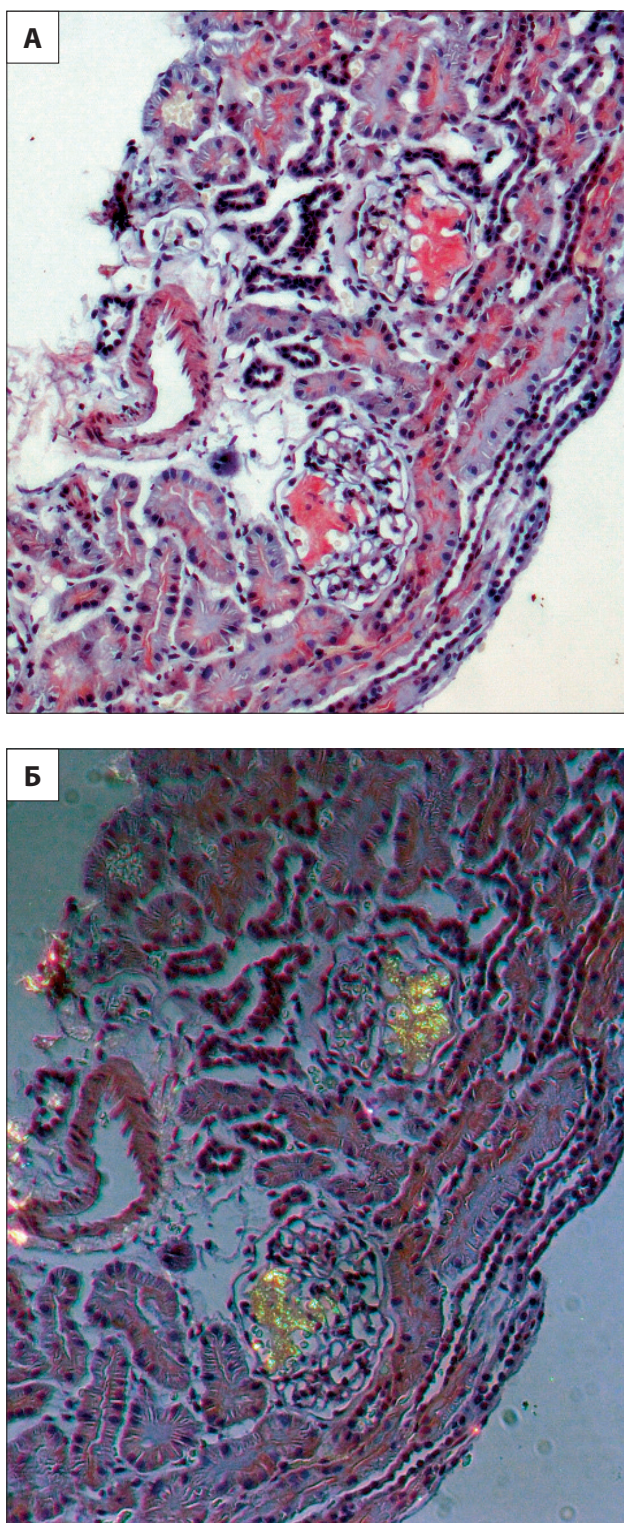


Рис. 3 (а, б). Амилоидоз почек: а) умеренное отложение Конго-позитивного материала в клубочках; окраска Конго-красным; увеличение $\times 100$; б) двойное лучепреломление Конго-позитивного материала в поляризованном свете; окраска Конго-красным с поляризацией; увеличение $\times 100$

Fig. 3 (a, b). Renal amyloidosis: a) moderate deposition of Congo-positive material in glomeruli; Congo-red color; magnification $\times 100$; b) double refraction of Congo-positive material in polarized light; Congo-red color with polarization; magnification $\times 100$

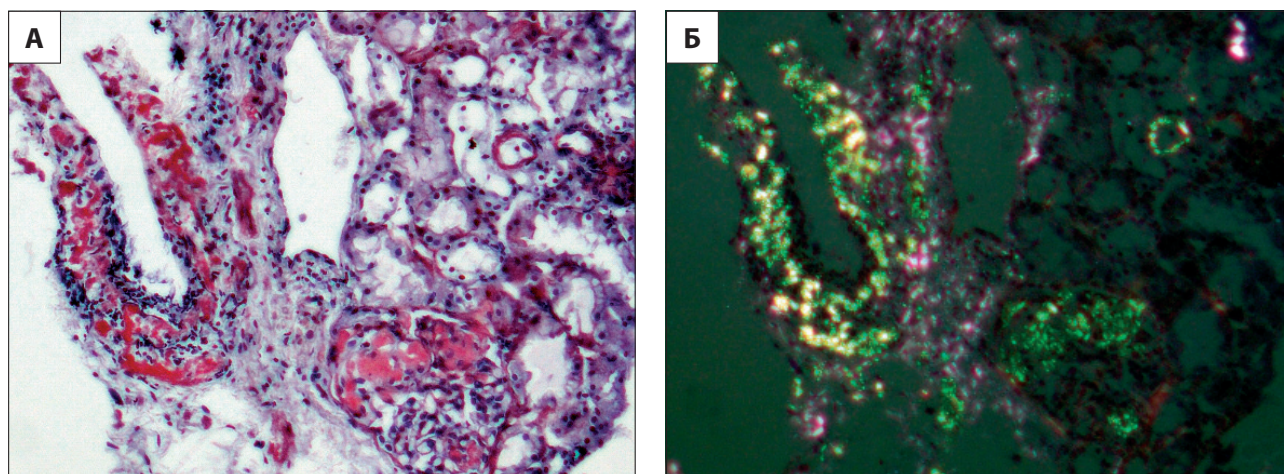


Рис. 4 (а, б). Амилоидоз почек: а) выраженное отложение Конго-позитивного материала в клубочках, стенках артериол и артерий среднего калибра; окраска Конго-красным; увеличение $\times 100$; б) двойное лучепреломление Конго-позитивного материала в поляризованном свете; окраска Конго-красным с поляризацией; увеличение $\times 100$

Fig. 4 (a, b). Renal amyloidosis: a) prominent eposition of Congo-positive material in glomeruli, arterioles and medium-caliber arteries; Congo-red color; magnification $\times 100$; b) double refraction of Congo-positive amyloid in polarized light; Congo-red color with polarization; magnification $\times 100$

вероятности вариантов амилоидоза ATTR (transthyretin) и AGel (gelsolin).

На материале трех нефробиопсий (матери и обеих дочерей) было выполнено отсроченное иммуногистохимическое исследование антителами к транстиретину (TTR, или Prealbumin).

В биопсийном материале матери (пациентка Р), старшей дочери (пациентка У) и младшей дочери (пациентка К) выявлена экспрессия TTR +++, ++, и +++/++ соответственно (Рис. 5 а, б, Рис. 6 а, б, Рис. 7).

Гистологическое заключение (окончательное): Наследственный транстиретин-ассоциированный амилоидоз почек (ATTR).

Комментарий:

Мать: Учитывая особенности семейного анамнеза и мозговой механизм смерти пациентки, наиболее вероятной причиной смерти явился транстиретин-ассоциированный амилоидоз сосудов головного мозга с нарушением мозгового кровообращения.

Дочери: Учитывая особенности семейного анамнеза и клинических проявлений, наиболее прогностически значимыми являются транстиретин-ассоциированная амилоидная полинейропатия (TTR-CAPI).

В 2018 г. обоим сестрам проведено генетическое исследование, обнаружена мутация в кодирующих последовательностях гена TTR Ala45Thr, ранее описанная как патогенная, являющаяся причиной

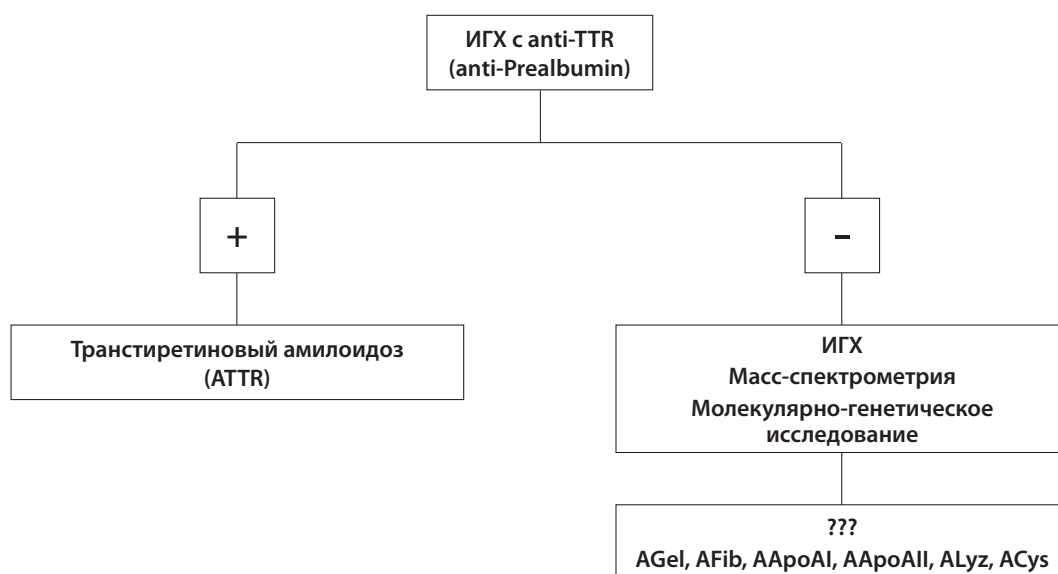


Схема 2. Дальнейший диагностический алгоритм верификации типа амилоидоза

Scheme 2. Further diagnostic algorithm identifying the type amyloid

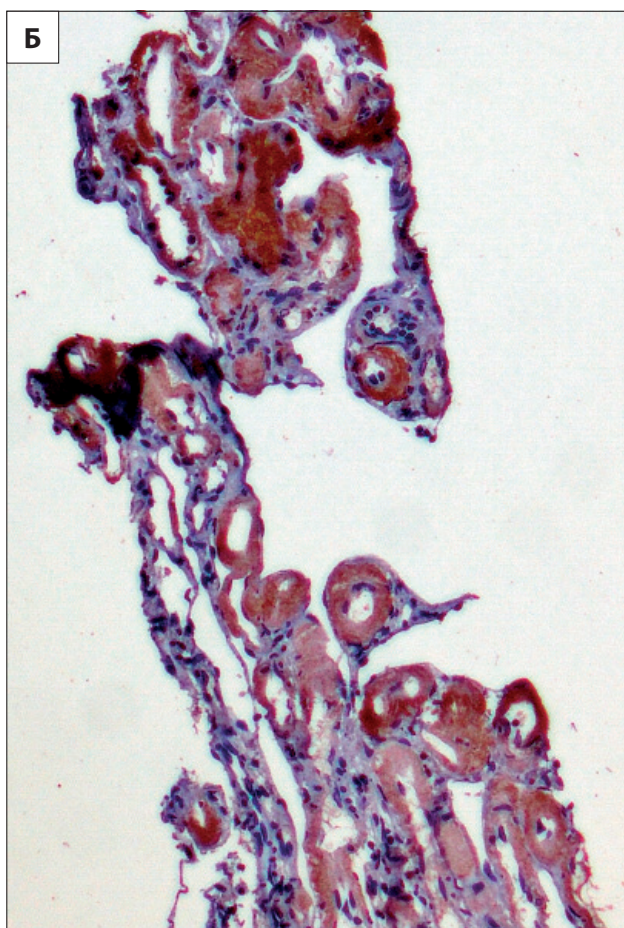
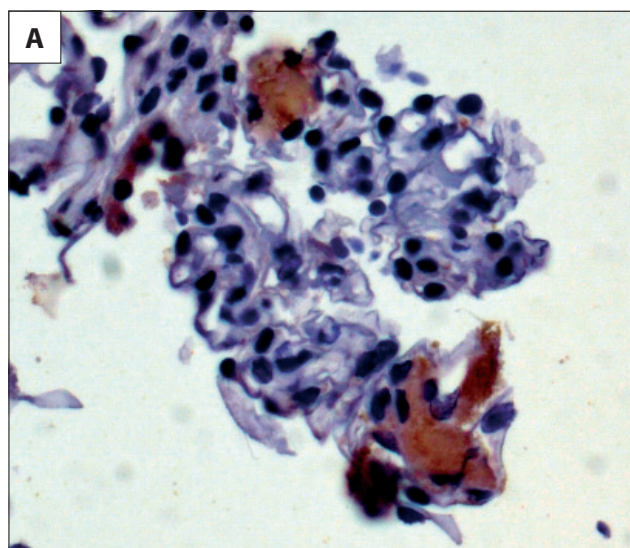


Рис. 5 (а, б). Транстретиновый амилоидоз почек (ATTR). Выраженная экспрессия транстретина в участках отложения амилоида: а) в клубочке; б) в тубулярных базальных мембранах, стенках артериол и мелких артерий. Иммунопероксидазная реакция с антителами к Transthyretin (Prealbumin); увеличения $\times 400$ (а), $\times 100$ (б).

Fig. 5 (a, b). Renal transthyretin amyloidosis. Prominent expression of transthyretin in the areas of amyloid deposits: a) in glomeruli b) in tubular basal membranes, arterioles and small arteries. Immunoperoxidase reaction which antibodies of Transthyretin (Prealbumin); magnification $\times 400$ (a), $\times 100$ (b)

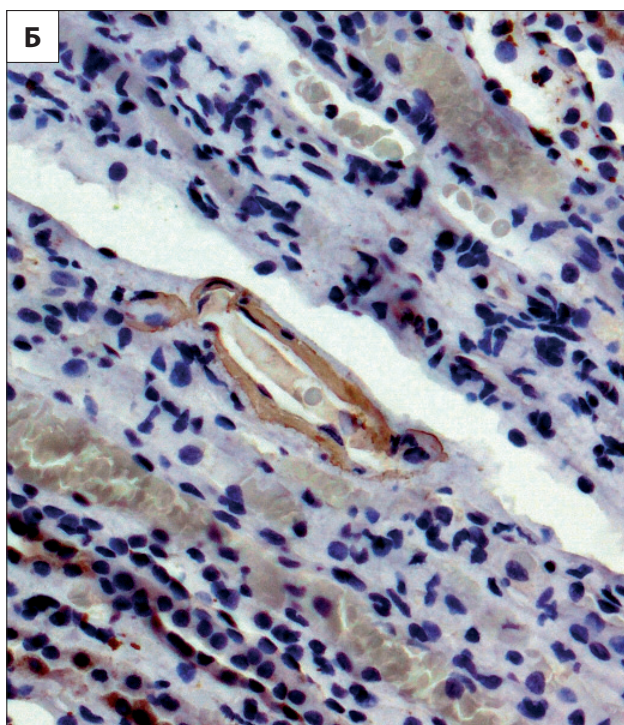
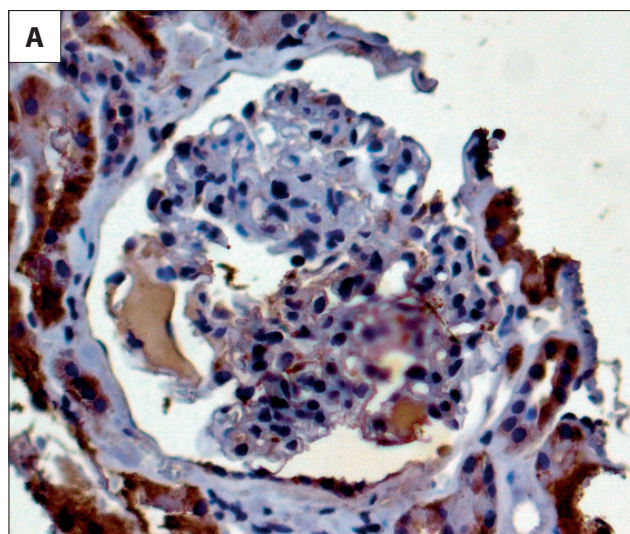


Рис. 6 (а, б). Транстретиновый амилоидоз почек (ATTR). Умеренная экспрессия транстретина в участках отложения амилоида: а) в клубочке; б) в тубулярной базальной мембране. Иммунопероксидазная реакция с антителами к Transthyretin (Prealbumin); увеличения $\times 400$ (а), $\times 200$ (б)

Fig. 6 (a,b). Renal transthyretin amyloidosis. Moderate expression of transthyretin in the areas of amyloid deposits: a) in glomeruli b) in tubular basal membranes. Immunoperoxidase reaction which antibodies of Transthyretin (Prealbumin); magnification $\times 400$ (a), $\times 200$ (b)

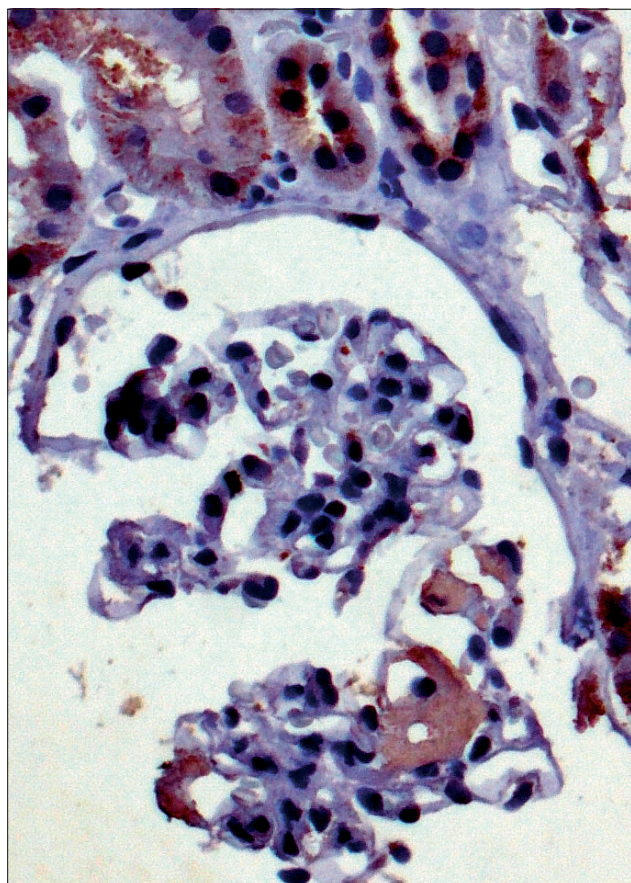


Рис. 7. Транстиретиновый амилоидоз почек (ATTR).
Умеренная экспрессия транстиретина в участках отложения амилоида в клубочке. Иммунопероксидазная реакция с антителами к Transthyretin (Prealbumin); увеличение $\times 400$

Fig. 7. Renal transthyretin amyloidosis. Moderate expression of transthyretin in the areas of amyloid deposit in glomeruli. Immunoperoxidase reaction which antibodies of Transthyretin (Prealbumin); magnification $\times 400$

развития ATTR. Так же проведено генетическое исследование членов семьи, у младшего брата пациенток выявлена аналогичная мутация, клиническое обследование не проводилось. При дальнейшем наблюдении у старшей из сестер отмечается прогрессирование неврологической симптоматики с выраженным нарушением походки; в 2018 г. появились эпизоды нарушения мочеиспускания, нарастание суточной протеинурии до субнефротического уровня 2,8 г/сут. У младшей из сестер – без значимой динамики.

Заключение

Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует широкое разнообразие клинических проявлений и мультисистемный характер поражения при транстиретиновом амилоидозе, что часто приводит к ошибочным диагнозам и диагностическим задержкам. Необходимость тщательного изучения семейного анамнеза, внимание к системным проявлениям

заболевания и определенное упорство в диагностическом поиске порой играют решающее значение в постановке диагноза. Раннее выявление заболевания с проведением генетического консультирования имеет важное значение для своевременного начала терапии и улучшения прогноза, качества и продолжительности жизни пациентов.

Авторы не имеют конфликта интересов

The authors declare no conflict of interests

Список литературы

1. Е.В. Захарова, А.В. Хрыкина, Е.П. Проскурнева. Случай первичного амилоидоза: трудности диагностики и лечения. Нефрология и диализ. 2002; Т4; №1: 54-6
E.V. Zakharova, A.V. Khrystina, E.P. Proskurneva, Sluchay pervichnogo amiloidoza: trudnosti diagnostiki i lecheniya. Nefrologiya i dializ. 2002. T4; №1: 54-6
2. Зинovieва О.Е., Умари Д.А., Солоха О.А., Амилоидная невропатия у пациента с транстиретиновым семейным амилоидозом. Неврологический журнал. 2016. Т21; №5:305-312
Zinoveva O. E., Umari D.A., Solokha O.A., Amiloidnaya nevropatiya u pacienta s transtiretinovym semeynym amiloidozom. Nevrologicheskij zhurnal. 2016. T 21; № 5: 305-312
3. Westermarck P, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Amyloid fibril protein nomenclature. Amyloid. 2002;9:197-200.
4. Гудкова А.Я., Полякова А.А., Амелин А.В. Не VAL30MET-транстиретиновая амилоидная кардиомиопатия. Обзор сведений литературы и клиническое наблюдение. Российский кардиологический журнал. 2018. №2:121-128
Gudkova A. Ya, Polyakova A. A., Amelin A. V., Ne VAL-30MET-transtiretinovaya amiloidnaya kardiomiopatiya. Obzor svedeniy literatury i klinicheskoe nablyudenie. Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal. 2018. № 2:121-128
5. Andrade C. A. Peculiar form of peripheral neuropathy. Familial atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. Brain. 1952;75:408-427
6. Haleakala AD, Gilmore JD, Hawkins PN. System amyloidosis. Lancet. 2016;387: 2641-54.
7. Blancas-Mejia LM, Ramirez-Alvarado M. Systemic amyloidosis. Annu Rev Biochem. 2013;82:745-774.
8. Sousa A, Coelho T, Barros J, Sequeiros J. Genetic epidemiology of familial amyloidotic polyneuropathy (FAP)-type I in Povo do Varzim and Vila do Conde (north of Portugal). Am J Med Genet. 1995;60(6):512-521.
9. Hawkins PN, Ando Y, Dispenzeri A, Gonzalez-Duarte A, Adams D, Subramanian OB. Evolving landscape in the management of transthyretin amyloidosis. Annals of medicine. 2015;47(8):625-638
10. Morie A. Gertz MD, MACP Hereditary ATTR Amyloidosis: Burden of Illness and Diagnostic Challenges The American journal of managed care® Supplement. 2017. VOL. 23, NO. 7:107-112
11. Yukio Ando, Teresa Coelho, John L Berk, Márcia Waddington Cruz. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis

for clinicians. Orphanet J Rare Dis. 8; 2013

12. *Isabel Conceição, Alejandra González-Duarte, Laura Obici, Hartmut H.-J. Schmidt and all.* "Red-flag" symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. J Peripher Nerv Syst. 2016 Mar; 21(1): 5-13

13. *Schmidt H., Cruz M.W., Botteman M. F., Carter J.A.* Global epidemiology of transthyretin hereditary amyloid polyneuropathy: a systematic review. Amyloid. 2017; 24 (1): 111-112

14. *Lui'sa Lobato, Ana Rocha.* Transthyretin amyloidosis and kidney; Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2012; 1337-1346

15. *Ikedo S.I., Yanagisawa N., Hongo M., Ito N. Vagus.* Nerve and celiac ganglion lesions in generalized amyloidosis: a correlative study of familial amyloid polyneuropathy and AL-amyloidosis. Journal of the neurological sciences. 1987; 79(1): 129-139

16. *Holmgren G1, Ericzon BG, Groth CG.* Clinical improvement and amyloid regression after liver transplantation in hereditary transthyretin amyloidosis. Lancet. 1993 May 1; 341(8853): 1113-6.

17. *David Adams.* Recent advances in the treatment of familial amyloid polyneuropathy, therapeutic. Advances in Neurological Disorders. 2013 Mar; 6(2): 129-139.

18. *Hanna M.* Novel drugs targeting transthyretin amyloidosis. Curr Heart Fail Rep. 2014; 11(1): 50-57

19. *Berk J., Dyck P., Obici L., Zeldenrust S., Sekijima Y., Yamashita T., et al.* (2011) The diflunisal trial: update on study drug tolerance and disease progression. Amyloid 18(Suppl. 1): 191-192

20. *Coelho T., Maia L., Martins da Silva A., Waddington Cruz M.,* Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. Neurology. 2012; 79: 785-792

Дата получения статьи: 27.07.2018

Дата принятия к печати: 16.08.2018

Submitted: 27.07.2018

Accepted: 16.08.2018

Лобулярная гломерулопатия: всегда ли мембранопротролиферативный гломерулонефрит?

Э.К. Петросян^{1,2}, Е.В. Пушкарева¹, Б.Л. Кушнир², П.Е. Повилайтите³, П.В. Шумилов^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997 Москва, ул. Островитянова д. 1, Россия

² ОСП Российская детская клиническая больница, ФГБОУ ВО Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, 119571 Москва, Ленинский пр-т, д. 117, Россия

³ Государственное учреждение здравоохранения Ростовской области "Патологоанатомическое бюро", 344015 г. Ростов-на-Дону, Благодатная, 170а, Россия

Lobular glomerulopathy: is it always membranoproliferative glomerulo-nephritis?

E.K. Petrosyan^{1,2}, E.V. Pushkareva¹, B.L. Kushnir², P.E. Povilaitite³, P.V. Shumilov^{1,2}

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova str., Moscow 117997, Russian Federation

² Russian Children's Clinical Hospital, 117 Leninsky Prospect, Moscow 119571, Russian Federation

³ Rostov Region patoloanatomical Bureau, 170a Blagodatnaya, Rostov-on-Don 344015, Russian Federation

Ключевые слова: мембранопротролиферативный гломерулонефрит, фибронектиновая и фибриллярная/иммунотактоидная гломерулопатии

Резюме

Мембранопротролиферативный гломерулонефрит – термин, объединяющий ряд гломерулопатий, сходных по светооптической картине, но различающихся по этиологии, патогенезу, иммуногистохимическим и ультраструктурным диагностическим критериям. Данную морфологическую форму можно рассматривать как весьма неоднородную группу заболеваний. В данной статье представлен клинический случай девочки 16 лет. Дебют заболевания в возрасте 2,5 лет с изолированного мочевого синдрома (протеинурия). С тринадцатилетнего возраста наблюдалась с диагнозом хронического мембранопротролиферативный гломерулонефрит, установленным по данным световой микроскопии. Однако повторная нефробиопсия, проведенная в нашей клинике с использованием комплексного морфологического исследования, позволила выявить редкую гистологическую форму – фибронектиновую гломерулопатию. Гломерулопатия с фибронектиновыми отложениями является редким наследственным заболеванием почек, характеризующимся обширным отложением фибронектина в клубочках, особенно в мезангиальных областях и субэндотелиальных зонах. Относится к группе гломерулопатий с организованными (фибрилярными) депозитами. Дифференциальная диагностика проводится между фибриллярной и иммунотактоидной гломерулопатиями, амилоидозом. Сочетание данных электронной микроскопии и иммуногистохимического исследования позволяет уточнить характер повреждения почечной ткани. Разработанных методов лечения фибронектиновой гломерулопатии нет. Прогностически болезнь известна как медленно прогрессирующая, приводящая в большинстве случаев к почечной недостаточности.

Адрес для переписки: Петросян Эдита Константиновна
e-mail: Ed3565@yandex.ru

Corresponding author: Edita Petrosyan
e-mail: Ed3565@yandex.ru

Abstract

Membranoproliferative glomerulonephritis is a term that is used for a number of glomerulopathies, which have similar light microscopy pictures, but differ in etiology, pathogenesis, immunohistochemical and ultrastructural changes in the renal parenchyma. Here we present a clinical case of a 16-year-old girl who had proteinuria when she 2.5 years old. She was diagnosed with chronic membranoproliferative glomerulonephritis with light microscopy at the age of 13. However, with later nephrobiopsy performed in our clinic with the use of a three-component morphological study allowed us to establish a rare histological manifestation of the disease, fibronectin glomerulopathy. Glomerulopathy with fibronectin deposits is a rare hereditary kidney disease, characterized by extensive deposition of fibronectin in the glomeruli, especially in mesangial regions and subendothelial zones. Refers to the group of glomerulopathies with the formation of microfibrils. Differential diagnosis between the fibrillary and immunotactoid glomerulopathies is necessary. The combination of electron microscopy and immunohistochemical data makes it possible to clarify the nature of the damage of renal tissue. So far, there are reliable methods for treatment of fibronectin glomerulopathy. The disease was reported as slowly progressing, leading to kidney failure in the most cases.

Key words: *membranoproliferative glomerulonephritis, fibronectin and fibrillar / immunotactoid glomerulopathies*

Введение

Мембрано-пролиферативный гломерулонефрит (МПГН) – морфологический паттерн, объединяющий группу гломерулопатий, имеющих сходную морфологическую картину при световой микроскопии, но различающихся по этиологии, патогенезу, иммуногистохимическим и ультраструктурным изменениям почечной паренхимы. Данную морфологическую форму можно рассматривать как весьма неоднородную группу заболеваний. Среди патогенетических механизмов выделяют иммунокомплексный вариант развития МПГН, комплемент-зависимый, обусловленный либо дисфункцией системы комплемента – "болезнь плотных депозитов", либо чрезмерной активацией системы комплемента. Однако выделяют также иммуноглобулин- и комплемент-негативный МПГН, этиологией которого является первичное поражение эндотелиоцитов (ТМА, ТТП, АФС, синдром злокачественной гипертензии, радиационный нефрит, парапротеинемии и др), с последующей репаративной фазой в форме пролиферативных изменений в клубочке. При электронной микроскопии в этих случаях не выявляются электронно-плотные депозиты [1].

Клинический случай

В отделение нефрологии Российской детской клинической больницы поступила девочка 16 лет с диагнозом хронический гломерулонефрит, морфологически – мембрано-пролиферативный. Со слов родителей, наследственность по патологии почек в семье не отягощена.

Из анамнеза заболевания известно, что в 2,5 года перенесла двухстороннюю пневмонию, после чего в общих анализах мочи периодически стала фиксироваться минимальная протеинурия (0,3-0,5 г/л). При плановом обследовании в возрасте 13 лет изолированная протеинурия до 1,5 г/сут. По месту жительства

проведена нефробиопсия с гистологическим исследованием нефробиоптата, по результатам которой выявлен мембранопролиферативный гломерулонефрит. На основании установленной морфологической формы гломерулонефрита девочке была назначена иммуносупрессивная терапия: сочетание стероидов с цитостатиками (циклофосфамид); антиагрегантная, нефропротективная и симптоматическая терапия. В дальнейшем вследствие неэффективности проведенного лечения в терапию был добавлен препарат майфортрик (микофеноловая кислота) в дозе 1260 мг/сут. Однако на фоне приема майфортика сохранялась активность основного заболевания и более того, девочка жаловалась на ухудшение общего соматического состояния.

При поступлении состояние девочки расценивалось как относительно удовлетворительное, ее рост, вес, артериальное давление составляли 158 см, 44 кг, 140/90 мм рт.ст., соответственно, суточная протеинурия до 811 мг/сут, в общих анализах мочи белок 0,98-1,24 г/л, измененные эритроциты 1-3 в п/зр. Также девочке проведены общий и биохимический анализы крови, коагулограмма – показатели в пределах референсных значений, в иммунограмме – уровень С3 и С4 компонентов комплемента составлял 118 мг/дл (N 79-152 мг/дл) и 25 мг/л (N 10-25 мг/дл), соответственно. В протеинограмме отмечались повышение α_2 -глобулина (14%) и гипогаммаглобулинемия (10%). Уровень СКФ по формуле Шварца – 130 мл/мин/1,73 м². УЗИ почек – без патологии.

Девочке произведена повторная пункционная нефробиопсия с последующим морфологическим исследованием биоптата (световая микроскопия, иммуногистохимическое исследование, электронная микроскопия). По данным световой микроскопии и иммуногистохимии: в пределах исследованного материала картина диффузной лобулярной гломерулопатии с массивными мезангиальными и субэндотелиальными фуксинофильными депозитами. Иммунофлюоресцентное исследование

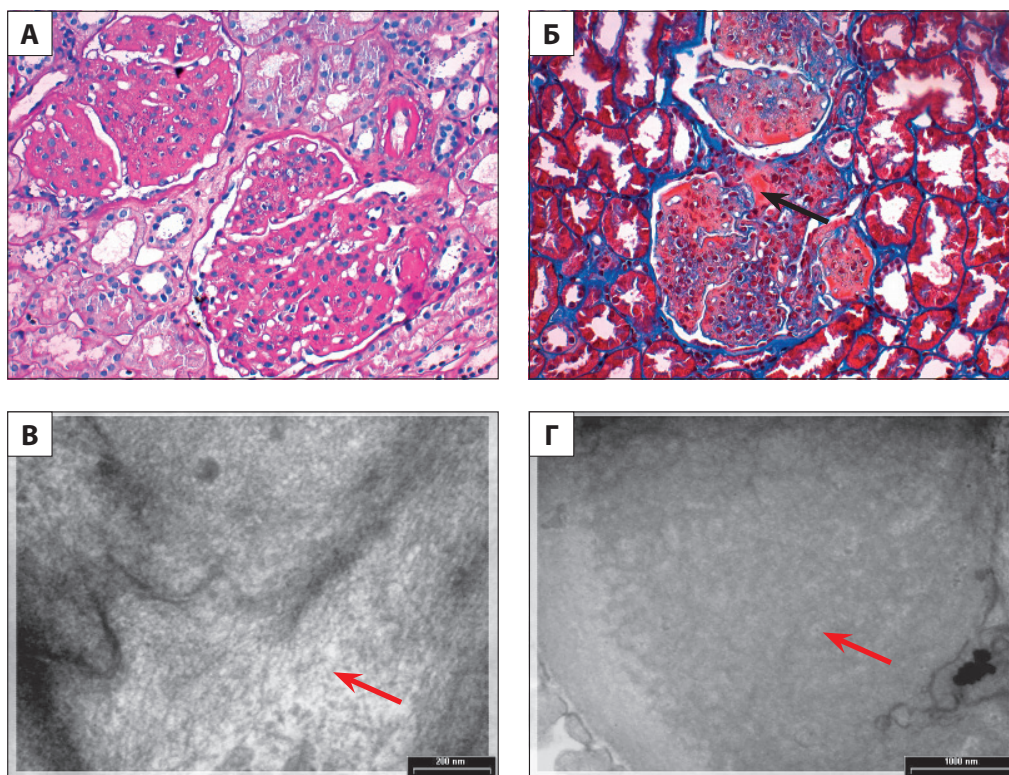


Рис. 1. Данные световой (увеличение 1:400) и электронной микроскопии

А – клубочки выражено увеличены в размерах, имеют дольчатый вид за счёт резкого расширения PAS-позитивного мезангиального матрикса с менее выраженной мезангиальной гиперклеточностью.

Стенки капиллярных петель выражено утолщены. **Б** – при окраске трихромом по Массону в мезангии и субэндотелиально определяются крупные фуксинофильные депозиты.

В – фибриллы, несколько сходные с амилоидными. Увел. 75 000.

Г – ячеистая структура отложений фибрилл. Увел. 18 000.

Fig. 1. Light and electron microscopy data

A – glomeruli are markedly enlarged in size, have a lobate appearance due to a sharp expansion of the PAS-positive mesangial matrix with less pronounced mesangial hypercellularity. The walls of the capillary loops are thickened, without reliable two-contouring, PAS-positive. **B** – when coloring with Masson trichrome in mesangium and subendothelial large fuchsinophilic deposits are determined.

C – fibrils, somewhat similar to amyloid. $\times 75\,000$. **D** – cell structure of fibril deposits. $\times 18\,000$.

нефробиоптата было негативным (IgA, IgM, IgG, C3, C1q, Карра, Lambda, Fibrinogen – отрицательно). Отмечаются тяжёлые инсудативные изменения артериол по типу гипертонического артериологипернефроза. При электронной микроскопии в клубочках парамезангиальные зоны заполнены массивными депозитами довольно высокой электронной плотности. Депозиты состоят из коротких прямых фибрилл, на поперечных срезах отчетливого просветления в центре (характерно для микротрубочек) не просматривается, как и отчетливой поперечной исчерченности. Толщина фибрилл колеблется от 8 до 12 нм (промеры затруднены в связи с малыми размерами). Микрофибриллы образуют разнонаправленные пучки, в связи с чем в некоторых местах на малом увеличении депозиты имеют ячеистую структуру (рис. 1). По данным электронной микроскопии: картина соответствует гломерулопатии с организованными депозитами. По ультраструктурным признакам фибриллярные отложения наиболее сходными с таковыми при

фибрилярной/иммунотактоидной и фибронектиновой нефропатии.

Таким образом, на основании данных световой микроскопии, иммуногистохимического исследования и электронной микроскопии у девочки была предположена фибронектиновая нефропатия (сочетание лобулярной нефропатии, PAS-позитивного мезангиального матрикса, иммунонегативная иммуногистохимия и наличие депозитов, состоящих из фибрилл по данным электронной микроскопии).

Дискуссия

В представленном случае у пациентки дебют гломерулонефрита с изолированной протеинурией отмечался в возрасте 2,5 лет после перенесенной двусторонней пневмонии. Наличие инфекции как триггера или причины гломерулонефрита наблюдается достаточно часто, однако столь латентное течение заболевания не совсем укладывалось в клинические

характеристики идиопатического и, тем более, постинфекционного нефрита. Более того, обращал на себя внимание характер мочевого синдрома, проявляющийся в виде изолированной протеинурии, что может быть маркером у детей не только воспаления, но и дисплазии почек. Тем не менее, в течение 10 лет у девочки сохранялась и носила нарастающий характер протеинурия, что и послужило поводом для проведения полного нефрологического обследования, включающего также проведение нефробиопсии с гистологическим исследованием нефробиоптата. На основании полученного заключения гистологического исследования в виде наличия у пациентки мембранопролиферативного гломерулонефрита, по данным световой микроскопии, больной была назначена иммуносупрессивная терапия, которая оказалось неэффективной. Более того, на фоне приема иммуносупрессантов отмечалось ухудшение общего соматического состояния: у девочки отмечались слабость, плохой аппетит, быстрое утомление. Повторная нефробиопсия с расширенным гистологическим исследованием, включающая в себя, наряду со световой микроскопией, иммуногистохимическую и электронную микроскопию позволило обнаружить истинную причину мочевого синдрома и отказаться от иммуносупрессивной терапии.

Фибронектиновая гломерулопатия – это редкое заболевание с недостаточно изученными этиологией и патогенезом [2, 3]. В 1980 г. Burgin M. и соавт. описали семейный случай нефропатий, проявляющихся в зрелом возрасте протеинурией и гематурией со сходными морфологическими изменениями характеризующиеся субэндотелиальным, трансмембранным и мезангиальным отложением фибриллярных структур, видимых с помощью электронной микроскопии [4]. В последующем Strom E.H. и соавторы пересмотрели данные почечной гистологии в семействе, описанную Burgin и соавт. в мезангиальном и субэндотелиальном пространствах были выделены однородные PAS-положительные отложения, которые проявляли сильную иммунореактивность к фибронектину [5]. Электронная микроскопия из 2 образцов показала конгломератные участки фибрилл с диаметром от 14 до 16 нм во внутримышечных и субэндотелиальных областях. Эти фибриллярные отложения не соответствовали амилоиду, также и не было выявлено отложения иммуноглобулинов. Mazzucco G. и соавт. описали итальянскую семью (мать и дочь) с медленно прогрессирующим нефротическим синдромом [6]. Протеинурия была впервые обнаружена в возрасте 25 и 11 лет, соответственно. Гистологическое исследование нефробиоптатов обеих пациенток обнаружило сходные гломерулярные изменения, включая заметное расширение мезангиального матрикса, нерегулярное утолщение базальной мембраны и наличие мезангиальных и субэндотелиальных отложений. Электронная микроскопия выявила крупные гломерулярные электроноплотные отложения, содержащие

12-нм фибриллы. В 1995 году Assmann KJ с соавт. показали наличие обширных отложений в мезангии и субэндотелиальном пространстве с сильной иммунной реактивностью к фибронектину у отца и сына с протеинурией (у отца протеинурия и артериальная гипертензия были выявлены в 30-летнем возрасте, у сына протеинурия в 18 лет) [7]. Они назвали болезнь "семейным гломерулонефритом с фибронектиновыми отложениями". Впоследствии в литературе появились описания других подобных случаев в разных возрастных категориях – от 3 до 88 лет. Niimi K. и соавт. сообщил о 3-летнем японском мальчике с протеинурией, микрогематурией и гипертензией, с сохраненной почечной функцией, с отложениями фибронектина по данным биопсии [8].

Современные исследования доказывают, что данное заболевание генетически-гетерогенное с аутосомно-доминантным типом наследования, однако описаны также спорадические случаи [9]. В 1998 г. Vollmer M. и соавт. у пациентов с гломерулопатией наблюдаемых Burgin и соавт. обнаружили связь с геном *GFND1* расположенной в хромосоме 1q32 [10]. В 2008 году Castelletti F. и соавт. обнаружили связь фибронектиновой гломерулопатии с геном *FN1* на хромосоме 2q34. Выявленные миссенс-мутации W1925R, L1974R и Y973C отвечали за области фибронектина, которые играют ключевую роль в фибрилlogenезе и взаимодействии клеток [11]. Таким образом, в настоящее время известно наличие мутации в двух генах с аутосомно-доминантным типом передачи ответственных за развитие фибронектиновой нефропатии. Отличительной особенностью этих двух мутаций является размер фибронектиновых фибрилл. У пациентов с мутацией в гене *GFND1* фибронектиновые фибриллы достигают 16-18 нм, тогда как при мутации в гене *FN1* размер фибрилл не более 12 нм.

Фибронектин – это адгезивный, многофункциональный высокомолекулярный гликопротеин, участвующий в различных физиологических процессах, таких как миграция клеток, адгезия, регуляция клеточного цикла и дифференцировка клеток, связывание гепарина, взаимодействие клеток через интегрины. Функциональные исследования показали при данных мутациях более низкое связывание фибронектина с гепарином, эндотелиальными клетками и подоцитами, что приводит к нарушению реорганизации цитоскелета эндотелиальных клеток и подоцитов [12].

Клиническими проявлениями фибронектиновой гломерулопатии являются протеинурия, микрогематурия, артериальная гипертензия и почечная недостаточность, в ряде случаев с тенденцией к быстрому прогрессированию [13]. По данным зарубежной литературы, встречается у взрослых пациентов приблизительно в 1% всех диагностических биопсий почек. Дифференциальный диагноз массивных фибриллярных отложений следует проводить с амилоидозом, криоглобулинемией, парапротениемией,

иммунотактоидной гломерулопатией и фибриллярным гломерулонефритом. Отрицательная окраска Конго-красным исключает амилоидоз, хаотичная ориентация фибрилл и негативная иммуногистохимия нефробиоптата не типична для иммунотактоидной гломерулопатии и криоглобулинемии [2, 14].

Для фибронектиновой гломерулопатии не разработаны стандартные протоколы специфической терапии. В настоящее время медикаментозное воздействие нацелено на ренопротекцию и антипротеинурическое, антигипертензивное воздействие [14].

Прогноз данной патологии точно определить не представляется возможным в связи с отсутствием "исторического контроля" пациентов с данной патологией.

В нашем случае наличие фибрилл размером от 8 до 12 нм, предполагает аутосомно-доминантную фибронектиновую нефропатию с мутацией в гене *FN1*. Однако мы не выявили наследственную отягощенность, что предполагает либо наличие спорадического случая, либо недостаточное обследование у родителей.

Заключение

На сегодняшний день морфологическая характеристика гломерулопатий имеет очень важное значение, т.к. именно она играет решающую роль в определении дальнейшей тактики ведения. Приведенный клинический случай иллюстрирует необходимость трехкомпонентного подхода к морфологическому обследованию (световая микроскопия, иммуногистохимическое исследование, электронная микроскопия), который позволяет адекватно оценить патологический процесс, происходящий в ткани почек, принять решение о необходимости иммуносупрессивной терапии. Данный случай позволяет сделать вывод, что под маской мембранопролиферативного гломерулонефрита может скрываться редкая генетически-детерминированная патология с невоспалительным характером повреждения, для распознавания которой необходимо обязательное проведение электронной микроскопии. Необходимость формирования у клиницистов-нефрологов "настроенности" на этот диагноз очевидна, особенно при первичном обследовании пациента, у которого поражение почек дебютирует с нефротическим синдромом, сочетающимся с гематурией и почечной недостаточностью.

Авторы не имеют конфликта интересов

The authors declare no conflict of interests

Список литературы

1. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Сиповский В.Г., Трофименко П.П., Пирожков И.А., Каюков И.Г., Лебедев К.И. Клинические рекомендации по диагностике, лечению

и прогнозу мембранопролиферативного гломерулонефрита. *Нефрология* 2014; Т.18: 82-93.

Smirnov AV, Dobronravov VA, Sipovsky VG, Trofimenko PP, Pirozhkov IA, Kayukov IG, Lebedev KI. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike, lecheniu i prognozu membrano-proliferativnogo glomerulonephrita. *Nephrologia* 2014; Т.18: 82-93.

2. Rosenstock J.L., Markowitz G.S., Valeri A.M., Sacchi G., Appel G.B., D'Agati V.D. Fibrillary and immunotactoid glomerulonephritis: Distinct entities with different clinical and pathologic features. *Kidney Int.* 2003; 63(4):1450-1461.

3. Brady H.R. Fibrillary glomerulopathy (Nephrology Forum). *Kidney Int.* 1998; 53(5):1421-1429.

4. Burgin, M., Hofmann, E., Reutter, F. W., Gurtler, B. A., Matter, L., Briner, J., Gloor, F. Familial glomerulopathy with giant fibrillar deposits. *Virchows Arch. A Path. Anat. Histol.* 1980; 388: 313-326.

5. Strom, E. H., Fanfi, G., Krapf, R., Abt, A. B., Mazzecco, G., Monga, G., Gloor, F., Neuweiler, J., Riess, R., Stosiek, P., Hebert, L. A., Sedmak, D. D., Gudat, F., Mihatsch, M. J. c: a newly recognized hereditary disease. *Kidney Int.* 1995; 48: 163-170.

6. Mazzecco, G., Maran, E., Rollino, C., Monga, G. Glomerulonephritis with organized deposits: a mesangiopathic, not immuno complex-mediated disease? *Hum. Path.* 1992; 23: 63-68.

7. Assmann, K. J. M., Koene, R. A. P., Wetzel, J. F. M. Familial glomerulonephritis characterized by massive deposits of fibronectin. *Am. J. Kidney Dis.* 1995; 25: 781-791.

8. Niimi, K., Tsuru, N., Uesugi, N., Takebayashi, S. Fibronectin glomerulopathy with nephrotic syndrome in a 3-year-old male. *Pediat. Nephrol.* 2002;17: 363-366.

9. Mandal SN, Shrivastava S, Piras R, Gowrishankar S. Fibronectin glomerulopathy – A sporadic case with unusual clinical manifestation. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2017; 28(6):1416-1420.

10. Vollmer, M., Krapf, R., Hildebrandt, F. Exclusion of the uteroglobin gene as a candidate for fibronectin glomerulopathy (GFND). (Letter) *Nephrol. Dial. Transplant* 1998; 13: 2417-2418.

11. Castelletti, F., Donadelli, R., Banterla, F., Hildebrandt, F., Zipfel, P. F., Bresin, E., Otto, E., Skerka, C., Renieri, A., Todeschini, M., Caprioli, J., Caruso, M. R., Artuso, R., Remuzzi, G., Noris, M. Mutations in FN1 cause glomerulopathy with fibronectin deposits. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 2008; 105: 2538-2543.

12. Tuttle, S. E., Sharma, H. M., Bay, W., Hebert, L. A. Unique familial lobular glomerulopathy. *Arch. Path. Lab. Med.* 1987; 726-731.

13. Cheng G, Wang Z, Yuan W, Dou Y, Liu D, Xiao J, et al. Fibronectin glomerulopathy in a 88 year old male with acute kidney injury on chronic kidney disease: A case report and a review of the literature. *Nefrologia.* 2017; 37:93-96.

14. Chen H, Bao H, Xu F, Zhu X, Zhu M, He Q, et al. Clinical and morphological features of fibronectin glomerulopathy: A report of ten patients from a single institution. *Clin Nephrol* 2015; 83: 93-99.

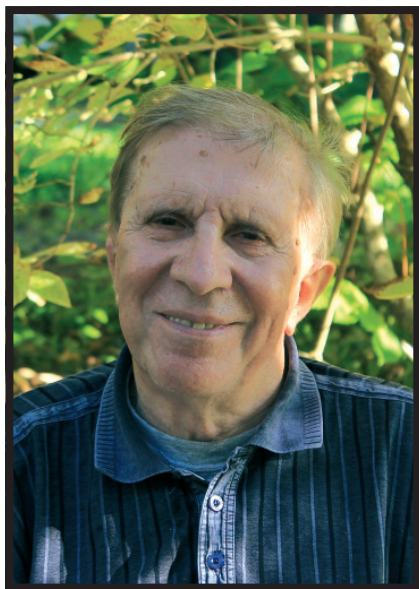
Дата получения статьи: 02.05.2018

Дата принятия к печати: 21.08.2018

Submitted: 02.05.2018

Accepted: 21.08.2018

Сергей Иванович Рябов



С прискорбием сообщаем, что 14.08.2018 года, на 88 году жизни скоропостижно скончался выдающийся российский нефролог, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАЕН, Заслуженный деятель науки РСФСР, Почетный доктор Гданьской медицинской Академии – Сергей Иванович Рябов. Родился Сергей Иванович 26 ноября 1930 года в Санкт-Петербурге. Окончив в 1954 году 1-й Ленинградский медицинский институт им. акад. И.П. Павлова (ныне Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова), он всю свою жизнь посвятил бескорыстному служению *alma mater* и медицине. Сергей Иванович – автор более 300 научных работ и более 30 монографий, но для потомков его жизнь лучше всего будет понятной с позиции: "Судите о них не по словам их, а по делам их". Сергея Ивановича знали не только как талантливого педагога и учёного, но и как блестящего организатора и человека неумной трудоспособности, он неустанно работал до последнего дня жизни.

Сергей Иванович один из ярких представителей школы Георгия Фёдоровича Ланга, традиции которого он свято чтит. До защиты докторской диссертации Сергей Иванович занимался гематологией и педагогикой, а после её успешной защиты в 1967 году ему поручили организовать кафедру внутренних болезней стоматологического факультета 1 АМИ, с чем он блестяще справился. Параллельно с гематологией Сергей Иванович занялся проблемами детоксикации (в том числе и экстракорпоральной) и ишемической болезни сердца, в результа-

те чего в Ленинграде стал функционировать первый центр детоксикационной терапии и второй центр лечения больных с острым инфарктом миокарда.

В 1970 году ректорат 1 АМИ предложил Сергею Ивановичу занять должность заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней, с тем условием, чтобы он реорганизовал учебный процесс на кафедре и создал в городе нефрологическую службу, что было задумано его предшественником профессором Арнольдом Яковлевичем Ярошевским. По воле судьбы ему пришлось с головой окунуться в работу по реализации масштабных планов института и города, но он не спавал и с поставленными задачами успешно справился, в институте кардинально обновилась работа кафедр пропедевтики внутренних болезней, а в Ленинграде возникла первая в стране единая нефрологическая служба города. Для реализации поставленных задач Сергей Иванович сплотил коллектив кафедры, наладил дружеские отношения и продуктивную творческую работу со многими отечественными и зарубежными учёными, сотрудники кафедры соработничали с нефрологами Москвы, Ленинграда, Киева, Львова, Праги, Гданьска, Берлина, Эрфурта. Многие начинания Сергея Ивановича в нефрологии имени выраженную практическую направленность и в последующем были внедрены в работу нефрологической службы и медико-социальной экспертизы страны.

Занимаясь строительством нового нефрологического корпуса, Сергей Иванович начал активно создавать современную лабораторно-клиническую базу нефрологии, в чём неоценимую услугу ему оказывали нефрологи кафедры и клиники академика Евгения Михайловича Тареева, института трансплантологии, возглавляемого профессором Валерием Ивановичем Шумаковым, лаборатория физиологии почек и водно-солевого обмена института эволюционной физиологии в лице профессора Юрия Викторовича Наточина. Были созданы лаборатория комплексного функционального исследования почек; биохимическая и клиническая лаборатории; лаборатория световой, иммунофлюоресцентной и электронной микроскопии почечных биоптатов; отдел рентгенологического, ультразвукового и радиоизотопного исследования почек; лаборатория клинической иммунологии; лаборатория обмена железа и функции эритрона. Созданы научные группы по исследованию нарушений кальций-фосфорного, углеводного и липидного обмена при хронической почечной недостаточности; разработке диетического питания и безбелкового хлеба; энтеро- и гемосорбции больных с ХПН; адекватности гемодиализной терапии, качества жизни и реабилитации диализных больных.

В 1973 году в клинике открыли отделение гемодиализа со строгим разграничением потоков больных с хронической и острой почечной недостаточностью, и у пациентов, идущим на диализ, стали формировать артериовенозные фистулы. Врачи отделения гемодиализа освоили и стали применять на практике методики гемодиализации и гемокарбоперфузии на отечественных сорбентах СКН. В 1977 году приказом комитета по здравоохранению в Ленинграде учреждён первый в стране городской консультативный нефрологический центр с межрайонными кабинетами в поликлиниках города, нефрологи городского нефроцентра взяли под наблюдение более 50 тыс. больных, страдающих заболеваниями почек. В 1983 году при городском нефроцентре стала функционировать отборочная комиссия по началу гемодиализа у больных с ХПН. В это же время вступил в строй новый нефрологический корпус с двумя отделениями нефрологии, всеми необходимыми лабораториями, оснащёнными современным оборудованием, а больные с ХПН стали получать бикарбонатный гемодиализ. С открытием нефрологического корпуса и центра амбулаторной нефрологии в городе кардинально изменилось лечение нефрологических больных, эта высокоспециализированная медицинская помощь стала реально доступна для его населения. Стали активно применяться методики иммуносупрессивной терапии гломерулярных поражений почек.

В 1996 году Сергей Иванович возглавил первый открытый в стране научно-исследовательский институт нефрологии, а в 1997 году он стал главным редактором нового журнала "Нефрология". Сергей Иванович уделял должное внимание научным исследованиям, проводимым на кафедре. Под его руководством было защищено 84 кандидатских и 15 докторских диссертаций. Он многие годы был председателем учёного совета института по защите докторских диссертаций.

Соболезнуя семье Сергея Ивановича, его многочисленные ученики отдадут дань уважения своему учителю и говорят: "Мы выходим из школы великого нефролога Сергея Ивановича Рябова, мы будем чтить его память и множить его лучшие начинания".

Коллектив нефрологов Санкт-Петербурга



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 2018 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 15.01.2018 по 24.04.2018
2	Болезни почек, почечная недостаточность и заместительная почечная терапия	ПК сертиф.	нефрологи	с 22.01.2018 по 20.03.2018
3	Ключевые вопросы диагностики и лечения болезней почек	ПК	нефрологи, терапевты, педиатры, урологи, врачи лечебного профиля ЛПУ	с 12.03.2018 по 24.03.2018
4	Актуальные вопросы нефрологии и диализа	ПК сертиф.	нефрологи	с 02.04.2018 по 28.04.2018
5	Нефрология	ПП	анестезиологи-реаниматологи, терапевты, педиатры, урологи, хирурги	с 10.09.2018 по 17.12.2018
6	Болезни почек, почечная недостаточность и заместительная почечная терапия	ПК сертиф.	нефрологи	с 17.09.2018 по 12.11.2018
7	Ключевые вопросы диагностики и лечения болезней почек	ПК	нефрологи, терапевты, педиатры, урологи, врачи лечебного профиля ЛПУ	с 15.10.2018 по 27.10.2018
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 20.03.2018 по 20.10.2018
9	Диализные методы заместительной почечной терапии при хронической болезни почек 5 стадии	ПК (для среднего мед. персонала)	сестринское дело	с 12.11.2018 по 08.12.2018

10	Костно-минеральные нарушения при хронической болезни почек	ПК	нефрологи, терапевты, педиатры, урологи, врачи лечебного профиля ЛПУ, эндокринологи	с 02.04.2018 по 07.04.2018
11	Костно-минеральные нарушения при хронической болезни почек	ПК	нефрологи, терапевты, педиатры, урологи, врачи лечебного профиля ЛПУ, эндокринологи	с 26.11.2018 по 01.12.2018
12	Гломерулонефриты: актуальные вопросы диагностики и лечения	ПК	нефрологи, терапевты, педиатры, урологи, врачи лечебного профиля ЛПУ	с 26.03.2018 по 31.03.2018
13	Гломерулонефриты: актуальные вопросы диагностики и лечения	ПК	нефрологи, терапевты, педиатры, урологи, врачи лечебного профиля ЛПУ	с 19.11.2018 по 24.11.2018
Всего: циклов – 13 , в т.ч. сертификационных – 3				

По заявкам кафедры организует **выездные циклы** в лечебных учреждениях городов России, тематика, сроки и продолжительность которых планируются по согласованию с приглашающей стороной.

Кафедра проводит **первичную специализацию по нефрологии** в рамках:

- 1) обучения в ординатуре в течение 2 лет (после окончания интернатуры по терапии или при наличии стажа работы по терапии не менее 1 года;
- 2) цикла профессиональной переподготовки продолжительностью 3,5 месяца, (после окончания интернатуры или ординатуры по терапии, педиатрии, хирургии, анестезиологии-реаниматологии, урологии).

*Обучение врачей ЛПУ системы Министерства здравоохранения и социального развития бесплатное.
По окончании циклов выдаются документы государственного образца.*

Заявки на обучение (включая выездные циклы) принимаются по адресу:

123182, Москва, ул. Пехотная, 3. Городская клиническая больница № 52.

Кафедра нефрологии ФПДО МГМСУ

Контактный тел./факс: 8-499-196-10-11, 8-499-196-19-51 **E-mail:** kafedra.nefrolog@yandex.ru

Информация для авторов

Журнал "Нефрология и диализ" адресован клиницистам-практикам и специалистам-исследователям в области нефрологии. В журнале публикуются обзоры и лекции по широкому кругу вопросов нефрологии и диализа, оригинальные статьи, краткие сообщения и заметки из практики, а также информация о планирующихся и состоявшихся конференциях, симпозиумах и съездах. Все рукописи рецензируются не менее, чем двумя экспертами-специалистами. Принятые к публикации статьи публикуются бесплатно. По результатам рецензирования и последующего рассмотрения редколлегией авторам направляется мотивированное заключение.

Редакция оставляет за собой право редактирования рукописей.

Рукописи принимаются к рассмотрению только при условии их оформления по следующим правилам, сформулированными в соответствии с требованиями международной базы научных изданий SCOPUS.

1. Журнал по желанию авторов публикует рукописи на русском или на английском языке. Название, список авторов и их адреса, подробный реферат, список ключевых слов, названия таблиц и рисунков, подписи к ним и список цитируемых источников должны быть представлены и на русском, и на английском языке.
2. На первой странице указываются название статьи на русском и английском языках, фамилии авторов на русском и английском языках с инициалами (инициалы должны стоять перед фамилиями), названия и адреса учреждений всех авторов (на русском и английском языках), а также телефон и адрес электронной почты контактного лица.

Пример оформления первой страницы рукописи

Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью методами перитонеального диализа и трансплантации почки в Российской Федерации в 1998-2011 г.

(Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии. Часть вторая)

Б.Т. Бикбов^{1,2,3}, Н.А. Томилина^{1,2,3}

¹ Отделение нефрологических проблем трансплантации почки ФБГУ "ФНЦ Трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 123182 Москва, Щукинская ул., д. 1, Москва, Россия

² Кафедра нефрологии ФПДО 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.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 150 до 250 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 всех авторов, полное название статьи, название журнала, год издания, том, номер, номера первой и последней страниц, DOI (если имеется);
- для диссертаций и авторефератов – фамилия и инициалы автора, докторская или кандидатская, полное название работы, год и место издания.
- для русскоязычных изданий ссылки необходимо продублировать в латинской транслитерации, для чего рекомендуется воспользоваться бесплатным он-лайн сервисом в интернете <http://translit.ru>, выбрав при этом опцию BSI (British). В случае, если российское издание переводится на английский язык или публикует краткие названия и рефераты статей на английском языке, следует продублировать русскоязычную ссылку ссылкой на английский перевод (см. ниже пункт 3).

Примеры оформления списка литературы

1. *Захарова Е.В.* Прогнозирование исходов системной красной волчанки и системных васкулитов с экстра-ренальными и почечными проявлениями. Дисс. на соискание уч. степени. канд. мед. наук. 2005. М. 165 с.
Zakharova E.V. Prognozirovaniye iskhodov sistemnoi krasnoi volchanki i sistemnykh vaskulitov s ekstra-renal'nymi i pochechnymi proyavleniyami. Diss. na soiskaniye 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: Uchebnoye posobie dlya poslevuzovskogo obrazovaniya. Pod red. E.M. Shilova. M.: GEO-TARMEDIA, 2007. 683 s.
3. *Томилина Н.А., Бирюкова Л.С., Фролова Н.Ф., Столяревич Е.С., Волгина Г.В., Фролов А.В., Тырин В.В.* 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., Stoyarevich E.S., Volgina G.V., A.V. frolov, Tyrin V.V. 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., Alam A., Busbridge M., Raff U., Zimmermann J., Heuschmann P.U., Wanner C., Schramm L.* Hepcidin-25 in diabetic chronic kidney disease is predictive for mortality and progression to end stage renal disease. PLoS One. 2015. 10(4): e0123072. DOI: 10.1371/journal.pone.0123072
7. Статья представляется в редакцию по электронной почте nephro-dial@yandex.ru в виде файла формата *.doc, *.docx или *.rtf (через полтора интервала 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.

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, Шукшинская ул., д. 1, Москва, Россия

² Кафедра нефрологии ФПДО ФГБУ ФГОУ "Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова", 127473 Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, Россия

³ ГБУЗ "ГКБ № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы", Московский городской нефрологический центр, 123182 Москва, ул. Пехотная, д. 3/2, Москва, Россия

Адрес для переписки: Борис Тахирович Бикбов, e-mail: boris.bikbov@gmail.com

Renal replacement therapy for ESRD patients with CAPD and kidney transplantation
in Russian Federation, 1998-2011

Report of Russian RRT Registry. Part 2

B.T. Bikbov^{1,2,3}, N.A. Tomilina^{1,2,3}

¹ Department of Nephrology Issues of Transplanted Kidney, Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, 1 Shchukinskaya Str. 123182, Moscow, Russian Federation

² Chair of Nephrology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20 Delegatskaya Str., bld. 1, Moscow, Russian Federation

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

Corresponding author: Dr. Boris Bikbov, e-mail: boris.bikbov@gmail.com

TYPES OF PUBLICATIONS

Reviews of up to 40 pages including Tables, Figures, Figure Legends and References;

Original articles of up to 25 pages;

Short communications and Letters to Editor of up to 5 pages;

Case reports of up to 10 pages.

MANUSCRIPT SHOULD CONTAIN

ABSTRACT (in Russian and in English) of 150-250 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 all authors, title of the paper, title of the journal, year, volume, issue, first and last pages, DOI, if available.

Theses, dissertations, or thesis synopses: family name and initials of the author, type of the thesis, title, year and city.

Russian-language titles need to be accompanied by a Romanized (transliterated) title. For the purposes of transliteration the free on-line services <http://translit.ru> with the option BSI ("British Standard Institution") is recommended. If an English translation of a Russian publication is available, or if a Russian-language article has an English title and abstract, it is sufficient to provide only the English title in the references without a transliterated Russian-language title (see example 3 below).

Examples:

1. *Захарова Е.В.* Прогнозирование исходов системной красной волчанки и системных васкулитов с экстраренальными и почечными проявлениями. Дисс. на соискание уч. степени. канд. мед. наук. 2005. М. 165 с.

Zakharova E.V. Prognozirovaniye iskhodov sistemnoi krasnoi volchanki i sistemnykh vaskulitov s ekstrakrenal'nymi i pochechnymi proyavleniyami. Diss. na soiskanie uch. stepeni. kand. med. nauk. 2005. M. 165 s.

2. Нефрология: Учебное пособие для послевузовского образования. Под ред. Е.М. Шиловой. М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2007. 683 с.

Nefrologiya: Uchebnoye posobie dlya poslevuzovskogo obrazovaniya. Pod red. E.M. Shilova. M.: GEOTARMEDIA, 2007. 683 s.

3. *Томилина Н.А. Бирюкова А.С. Фролова Н.Ф. Столяревич Е.С. Волгина Г.В. Фролов А.В. Тырин В.В.* Клинико-морфологическая характеристика и прогноз разных гистоморфологических вариантов 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., Stoyarevich E.S., Volgina G.V., A.V. frolov, Tyrin V.V.* 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., Alam A., Busbridge M., Raff U., Zimmermann J., Heuschmann P.U., Wanner C., Schramm L.* Hepcidin-25 in diabetic chronic kidney disease is predictive for mortality and progression to end stage renal disease. PLoS One. 2015. 10(4): e0123072. DOI: 10.1371/journal.pone.0123072

The manuscript should be sent via e-mail: nephro-dial@yandex.ru as a single file in the format *.doc, *.docx or *.rtf (spacing of one and a half lines, font 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.



Российское Диализное Общество аффилировано к ISN более 10 лет.

Члены РДО входят в региональную команду (RB ISN) по регионы "Новые Независимые Государства и Россия". В работе ISN участвуют представители Армении, Азербайджана, Беларуси, Грузии, Казахстана, Киргизии, России, Таджикистана, Туркмении, Украины и Узбекистана.

Состав региональной команды по ННГ&России:

Со-председатели

Александр Земченков (Россия)

Ирма Чохонелидзе (Грузия)

Члены команды

Мехман Агаев (Азербайджан)

Антон Андрусев (Россия)

Борис Бикбов (Россия)

Ольга Воробьева (Россия)

Абдузаппар Ганпов (Казахстан)

Тинатин Давитая (Грузия)

Елена Захарова (Россия)

Мира Исаева (Киргизия)

Кайрат Кабулбаев (Казахстан)

Михаил Каган (Россия)

Олег Калачик (Беларусь)

Наталья Козловская (Россия)

Николай Колесник (Украина)

Кирилл Комиссаров (Беларусь)

Галина Орлова (Россия)

Ашот Саркисян (Армения)

Наталья Степанова (Украина)

Наталья Томилина (Россия)

Светлана Фомина (Украина)

Евгений Шилов (Россия)

Советники

Артур Коэн (США)

Норбер Лемер (Бельгия)

Ашгар Растегар (США)

РДО организует работу ключевых программ ISN на территории Российской Федерации, наиболее эффективно работают программы CME (программа постоянного медицинского образования), EAP (программа нефрологических посольств) и SRC (программа центров-побратимов).

Даты подачи заявок в ISN на программы SRC, Fellowship и Clinical Research – с 1 января по 1 мая и 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 1 раз в два года, состоится 12-15 апреля 2019 года в Мельбурне.

Российское Диализное Общество приглашает всех членов РДО активно участвовать в программах ISN. Если вам нужна помощь по вопросам оформления заявок на участие в программах ISN, обращайтесь по адресу rosdialysis@mail.ru к координатору программ CME и EAP Захаровой Е.В.

Программы ISN:

- CME
- EAP
- SRC
- Fellowship
- Clinical Research

Председатель РДО
А.М. Андрусев

[illegible]

[illegible]