

Российское диализное общество

Творческое объединение детских нефрологов

Нефрология и диализ

Т. 20 № 4 • 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. Столярович
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".

346 Страница РДО

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

349 Фетальный гидронефроз: принципы ведения пациентов
в постнатальном периоде
Обзор литературы
М.Ю. Каган, Н.Н. Бервина, И.П. Цымбалова,
Е.Ю. Беляшова, А.С. Кузнецов

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

357 Анализ выживаемости пожилых и ослабленных пациентов,
принимаемых на диализ, и внешняя валидация шкалы REIN
А.Ю. Земченков, А.Б. Сабодаш, А.М. Омельченко,
Н.Н. Кулаева, Д.С. Садовская, А.Ш. Румянцев

366 Коррекция гиперфосфатемии у пациентов на гемодиализе:
опыт одного центра и анализ возможностей
А.Б. Сабодаш, К.А. Салихова, О.В. Макарова,
Г.А. Земченков, Н.С. Казанцева, А.Ю. Земченков,
А.Ш. Румянцев

378 Эффективность затрат на парикальцитол у пациентов
на гемодиализе с вторичным гиперпаратиреозом
А.В. Рудакова

385 Субпопуляции Т- и В-лимфоцитов у пациентов
с терминальной стадией хронической болезни почек
Б.Т. Джумабаева, Л.С. Бирюкова, Н.М. Капранов,
И.В. Гальцева, Ю.О. Давыдова, Н.В. Пурло, Л.Р. Карапетян

ШКОЛА НЕФРОЛОГА

394 Терапевтический плазмообмен в интенсивной терапии
и интенсивной нефрологии
М.С. Ветшева, К.Э. Лосс, О.Л. Подкорытова,
Е.В. Лебедев, И.А. Столбова, И.Н. Назарова,
Н.Я. Ткаченко, Р.А. Тарнопольский, И.И. Яковлева

ISSN 1680-4422

- 404 НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ
Клинические наблюдения болезни
Фабри-Андерсона
Т.В. Дудина, А.Г. Столяр, А.Ф. Томилов
- 411 Лечение хронического вирусного гепатита С
комбинацией препаратов "софосбувир-ледипасвир"
у пациентки с диализ-зависимой хронической
болезнью почек
А. Асанбек к., Г.Т. Каратаева
- 416 ТЕЗИСЫ XII ОБЩЕРОССИЙСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ
"РДО – 20 ЛЕТ"
- 416 Хроническая болезнь почек
- 439 Острое почечное повреждение
- 441 Гемодиализ
- 460 Перитонеальный диализ
- 463 Аллотрансплантация почки
- 468 ИНФОРМАЦИЯ
- 470 Информация для авторов
- 476 Страница ISN

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 26.12.18

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".

346 Russian Dialysis Society page

REVIEWS AND LECTURES

349 Fetal hydronephrosis: principles of management of patients in the postnatal period

A review

M.Yu. Kagan, N.N. Bervina, I.P. Cymbalova,

E.Yu. Belyashova, A.S. Kuznetsov

ORIGINAL ARTICLES

357 Survival analysis for older and frail patients starting dialysis and external validation of the REIN scale

A.Yu. Zemchenkov, A.B. Sabodash, A.M. Omelchenko,

N.N. Kulaeva, D.S. Sadovskaya, A.Sh. Rumyantsev

366 Hyperphosphatemia correction in hemodialysis patients. A single center study and perspective analysis

A.B. Sabodash, K.A. Salikhova, O.V. Makarova,

G.A. Zemchenkov, N.S. Kazantseva, A.Yu. Zemchenkov,

A.Sh. Rumyantsev

378 Cost-effectiveness of paricalcitol in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism

A.V. Rudakova

385 Subpopulations of T- and B-lymphocytes in patients with end-stage chronic kidney diseases

B.T. Dzhumabaeva, L.S. Biryukova, N.M. Kapranov,

I.V. Galtseva, Yu.O. Davydova, N.B. Purlo, L.R. Karapetyan

EDUCATIONAL MATERIALS

394 Therapeutic plasma exchange in intensive care and intensive nephrology

M. S. Vetsheva, K.E. Loss, O.L. Podkorytova, E.V. Lebedkov,

I.A. Stolbova, I.N. Nazarova, N.Y. Tkachenko,

R.A. Tarnopolskiy, I.I. Yakovleva

- 404** CASE REPORT
Clinical observations of Fabry-Anderson disease
T.V. Dudina, A.G. Stolyar, A.F. Tomilov
- 411** Treatment of chronic viral hepatitis C
with "sofosbuvir-ledipasvir" combination in patients
with dialysis-dependent chronic kidney disease
A. Asanbek k., G.T. Karataeva
- 416** "RDS – 20 YEARS" – ABSTRACTS OF THE XII RUSSIAN
DIALYSIS SOCIETY CONFERENCE
- 416** Chronic kidney disease
- 439** Acute kidney injury
- 441** Hemodialysis
- 460** Chronic ambulatory peritoneal dialysis – CAPD
- 463** Kidney allotransplantation
- 468** ANNOUNCEMENTS
- 470** FOR AUTHORS
- 476** ISN page

Nephrology and Dialysis (N&D) is a peer-reviewed journal indexed by the Russian Science Citation Index (RSCI) on the platform of Web of Science™. 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

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

Редакция поздравляет всех с Новым Годом и счастлива поделиться с вами радостным событием в жизни нашего журнала – 17 октября 2018 г. мы получили сообщение о том, что журнал "Нефрология и Диализ" успешно прошел длительный процесс регистрации и рецензирования, включен в международную базу данных Scopus, и с конца января 2019 г. его содержание начнет индексироваться. Это важный этап в развитии журнала. Индексация в международной базе данных дает значительные преимущества авторам публикаций, но и ко многому нас обязывает: качество предлагаемых к публикации работ и процесс их рецензирования должны быть на высоте. В наступившем Новом Году ждем от вас новые статьи, обзоры, лекции, случаи и дискуссионные материалы. Желаем вам здоровья, радости и новых профессиональных успехов!

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

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



ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ "РОССИЙСКОЕ ДИАЛИЗНОЕ ОБЩЕСТВО"

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

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

1. Фамилия _____ Имя _____ Отчество _____

2. Почтовый адрес для рассылки журнала:

Почтовый индекс

Республика(область, край) _____

Город _____

Улица _____

Дом _____

Телефон: код города (_____) тел. _____

3. Контактные данные:

Мобильный телефон: _____

E-mail: _____

4. Название учреждения _____

отделение _____

5. Специальность:

☐ нефролог ☐ терапевт ☐ эндокринолог

☐ хирург ☐ кардиолог ☐ реаниматолог

прочее _____

5.1. Специализация:

☐ консервативная нефрология ☐ общая хирургия ☐ урология

☐ гемодиализ ☐ сосудистая хирургия ☐ анестезиология

☐ перитонеальный диализ ☐ хирургия диализного доступа ☐ эндокринология

☐ трансплантация

прочее _____

6. Должность:

☐ главный специалист по нефрологии ☐ зав. кафедрой

☐ доцент ☐ научный сотрудник ☐ зав. отделением

☐ врач ☐ ординатор ☐ аспирант

прочее _____

7. Ученое звание _____

8. Я желаю получать:

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

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

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



Фетальный гидронефроз: принципы ведения пациентов в постнатальном периоде

Обзор литературы

М.Ю. Каган¹, Н.Н. Бервина¹, И.П. Цымбалова², Е.Ю. Беяшова², А.С. Кузнецов³

¹ ГБУЗ "Областная детская клиническая больница",
460006, ул. Рыбаковская, 3, г. Оренбург, Российская Федерация

² ГАУЗ "Оренбургская областная клиническая больница №2",
460018, ул. Невельская, 24, г. Оренбург, Российская Федерация

³ ГБУЗ "Городская клиническая больница №5",
460052, ул. Салмышская, 13, г. Оренбург, Российская Федерация

Fetal hydronephrosis: principles of management of patients in the postnatal period

A review

M.Yu. Kagan¹, N.N. Bervina¹, I.P. Cymbalova², E.Yu. Belyashova², A.S. Kuznetsov³

¹ Orenburg regional clinical children's hospital, 3 Rybakovskaya str., Orenburg, 460006, Russian Federation

² Orenburg regional clinical hospital No. 2, 24 Nevel'skaya str., Orenburg, 460018, Russian Federation

³ City Clinical Hospital No. 5, 13 Salmyshskaya str., Orenburg, 460052, Russian Federation

Ключевые слова: гидронефроз, пренатальный диагноз, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, обструктивная уропатия

Резюме

Введение: в эпоху, предшествовавшую внедрению в антенатальном периоде ультразвуковых диагностических исследований, большинство врождённых аномалий органов мочевой системы диагностировалось только при развитии клинических симптомов и осложнений. С конца 70-х годов прошлого века во всём мире пренатальный ультразвуковой скрининг стал важным этапом обследования беременных женщин. Фетальный гидронефроз (ФГ) является наиболее частой врождённой аномалией мочеполовых органов.

Актуальность: выявление ФГ заставляет предположить возможность врождённой обструкции мочевыводящих путей. ФГ может быть обусловлен целым рядом причин. В большинстве случаев ФГ не имеет клинического значения и является не более, чем просто невинной находкой при ультразвуковом исследовании плода. ФГ лёгкой степени обычно проходит спонтанно, в то время как ФГ умеренной и тяжёлой степени часто бывает проявлением врождённой аномалии почек и мочевыводящих путей. В этой ситуации приходится исключать широкий спектр возможных заболеваний, включая обструкцию пиело-уретерального соединения, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, клапан задней уретры, уретероцеле и другие.

Цель обзора: в течение последнего десятилетия большое количество исследований было посвящено изучению и разработке наиболее рациональных диагностических и лечебных подходов к таким пациентам. Данный обзор посвящён современным принципам ведения детей с ФГ в постнатальном периоде.

Адрес для переписки: Михаил Юдович Каган
e-mail: mkagan@mail.ru

Corresponding author: Dr. Mikhail Kagan
e-mail: mkaganorenburg@yahoo.com

Abstract

Introduction: before the development and widespread of antenatal ultrasound, most of urologic anomalies were diagnosed only when they were symptomatic or complicated. Since the late 1970s, prenatal screening with ultrasound has become a routine component of care for pregnant women worldwide. Fetal hydronephrosis (FH) is the most common urogenital anomaly detected, suggesting that an obstructive process may be potentially present.

Relevance: FH represents a spectrum, with most cases being a trivial and inconsequential finding on fetal ultrasound. Mild FH will often resolve spontaneously, whereas moderate to severe FH is frequently associated with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. The differential diagnosis of FH is quite broad. It includes ureteropelvic junction obstruction, vesicoureteral reflux, posterior urethral valves, ureterocele or other anomalies.

Purpose of review: over the last decade, recommendations for postnatal evaluation of these abnormalities have been under intense investigation. A large cohort studies have resulted in significant changes in current principles of care. The aim of this review is to provide an overview of the management of children with FH.

Key words: *hydronephrosis, prenatal diagnosis, vesicoureteral reflux, obstructive uropathy*

Термин фетальный гидронефроз (ФГ) – расширение почечной лоханки у плода – был предложен 40 лет назад после того, как в экономически развитых странах в качестве дородового скрининга во втором триместре беременности начало широко использоваться ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних органов плода [1]. ФГ обнаруживается при УЗИ-скрининге беременных в 1-5% случаев и является одной из самых частых аномалий, диагностируемых антенатально [1, 2]. Дети, у которых выявляется эта аномалия, в постнатальном периоде подвергаются целому ряду диагностических процедур, включая УЗИ, микционную цистоуретрографию (МЦУГ), диуретическую ренографию (ДР), внутривенную урографию и магнитно-резонансную урографию (МРУ). Многие из этих исследований являются инвазивными, требуют анестезии и сопровождаются лучевой нагрузкой [1]. Диагноз ФГ вызывает значительное беспокойство у родителей и ставит врача перед нелёгким выбором рациональной тактики ведения ребёнка после его рождения [2]. ФГ может быть физиологическим, транзиторным, доброкачественным состоянием, не имеющим никаких последствий, или может быть проявлением обструкции мочевой системы – наиболее часто обструкции пиелоуретерального сегмента и/или пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР), что в англоязычной литературе относится к синдрому САКУТ (congenital anomalies of the kidney and urinary tract), объединяющим в одну группу различные врождённые аномалии почек и мочевыводящих путей [3]. Степень ФГ значительно варьирует – от выраженного расширения лоханки до небольших изменений, едва заметных только опытному специалисту. Основным критерием диагностики ФГ является измерение передне-заднего диаметра лоханки (ПЗДЛ) при поперечном ультразвуковом сканировании почки плода. Большинство экспертов и Обществом Фетальной Урологии в настоящее время рекомендуется диагностировать ФГ во втором триместре беременности (16-27 недель гестации) при ПЗДЛ ≥ 4 мм и/или

≥ 7 мм в третьем триместре (≥ 28 недель гестации) [1, 2]. Для определения тяжести ФГ наиболее широко используется классификация, предложенная в 1993 г Обществом Фетальной Урологии и повторно одобренная в 2010 году Консенсусом Общества Фетальной Урологии [2]. Эта классификация по результатам УЗИ выделяет пять степеней расширения верхних отделов мочевыводящего тракта у плода: степень 0 – нормальный центральный эхо-сигнал с отсутствием дилатации, степень 1 – визуализация расширенной лоханки, степень 2 – расширение лоханки и некоторых чашечек, степень 3 – расширение лоханки и всех групп чашечек и степень 4 – наличие истончения почечной паренхимы при тотальной дилатации чашечно-лоханочной системы [4]. ФГ важно оценивать не только по степени его непосредственной тяжести, но и в комплексе с состоянием нижних мочевых путей и контралатеральной почки. Наличие двухстороннего ФГ заставляет предположить клапан задней уретры, ПМР, двухстороннюю обструкцию пиело-уретерального сегмента, уретральную аплазию, синдром prune belly и т.д. Сочетание ФГ с гидроуретером повышает вероятность ПМР, обструкции уретеро-везикального сегмента или клапана задней уретры. Наличие утолщения стенки мочевого пузыря с неполным его опорожнением и расширенной уретрой очень характерно для клапана задней уретры. Олигогидрамнион и повышение эхогенности почечной паренхимы, или её истончение заставляют заподозрить нарушение функции почек [5].

За последние десятилетия были разработаны новые диагностические подходы для оценки значимости ФГ в постнатальном периоде. Тем не менее, до сих пор остаётся целый ряд дискуссионных вопросов в плане определения рациональной тактики ведения таких пациентов. Для того, чтобы принять решение о необходимости назначения инвазивных диагностических исследований и о показаниях к хирургическому вмешательству врачу приходится оценивать совокупность многих факторов – таких,

как причина ФГ, наличие и упорство абдоминального болевого синдрома, эпизоды инфекции мочевых путей (ИМП), наличие гематурии и т.д. Однако самым важным показанием для хирургического вмешательства является снижение функции конкретной гидронефротически-трансформированной почки и/или суммарной функции почек при двухстороннем ФГ или наличие ФГ единственной почки. Принимая во внимание возможные риски и опасности, необходимо помнить и о том, что результаты целого ряда исследований доказывают, что в 70-80% случаев ФГ в постнатальном периоде постепенно спонтанно улучшается и даже совсем проходит [6]. Скорость подобного улучшения зависит от степени расширения лоханки и может происходить в сроки от 12 до 48 месяцев жизни и даже позже. Механизм такого спонтанного разрешения ФГ остаётся неясным. Улучшение перистальтики лоханки и проксимальных отделов мочеточника вследствие созревания гладкой мускулатуры является наиболее логичным объяснением этого феномена. Возможно ли предсказать у конкретного ребёнка подобный доброкачественный исход ФГ? Вероятность этого обратно пропорциональна тяжести ФГ. И хотя описаны случаи спонтанного выздоровления при значительном расширении лоханки, наиболее часто это встречается при ФГ 1-2 степени по классификации Общества Фетальной Урологии. С другой стороны, даже небольшая степень ФГ может упорно сохраняться в течение многих лет. Такие дети требуют длительного мониторинга, и значимость подобной ситуации остаётся неясной. У детей с 3-4 степенью ФГ трудно предсказать вероятность спонтанного разрешения болезни. Напротив, у них вполне возможно развитие событий по негативному сценарию и только тщательные повторные обследования позволяют определить рациональную тактику ведения таких пациентов [6].

Основной целью постнатального наблюдения детей с ФГ, с одной стороны, является идентификация пациентов со значительной степенью синдрома САКУТ, но, с другой стороны, особое внимание надо уделять тому, чтобы новорождённые с физиологическим и/или клинически незначимым расширением почечной лоханки не подвергались ненужным диагностическим тестам, а их родители – излишнему беспокойству. Обследование таких новорождённых включает объективный осмотр и визуализационную диагностику. К сожалению, не существует какого-либо одного универсального теста, который бы позволил с большой точностью отличить опасные варианты ФГ от безопасных [3, 7]. В постнатальном периоде все применяющиеся методы обследования детей с ФГ призваны оценить два момента: 1) анатомию почек и мочевыводящих путей, 2) суммарную функцию почек и отдельную функцию каждой почки [6].

При определении набора диагностических процедур, необходимых конкретному ребёнку с ФГ,

принимается во внимание наличие определённых прогностических факторов (двухстороннее вовлечение, степень и персистирование гидронефроза). Почки плода начинают вырабатывать мочу уже между пятой и девятой неделями гестации, поэтому редко возникает необходимость оперировать обструктивную почку в первые дни и недели жизни так, как после рождения ребёнка прибавка нескольких дополнительных дней или недель наблюдения с целью уточнения диагноза вряд ли дополнительно негативно повлияет на отдалённый прогноз. Нельзя забывать и о том, что анестезия в неонатальном периоде сопровождается дополнительными рисками. Единственным важным исключением являются пациенты с клапаном задней уретры, которые требуют немедленного вмешательства для того, чтобы облегчить инфравезикальную обструкцию и сохранить в максимальной степени функцию почек и мочевого пузыря [8].

Физический осмотр новорожденного может выявить следующие отклонения, характерные для ФГ, ассоциированного с синдромом САКУТ: 1) наличие пальпируемых образований в животе, представленных увеличенной почкой вследствие обструктивной уropатии, или мультикистозной дисплазии, 2) пальпируемый мочевой пузырь у мальчика, особенно после мочеиспускания, позволяет заподозрить клапан задней уретры, 3) дефект мышц передней брюшной стенки и отсутствие яичек в мошонке у мальчика – доказывает синдром "prune-belly", 4) аномалии наружного уха повышает риск синдрома САКУТ, 5) единственная пупочная артерия, выявляемая при осмотре пуповины, повышает вероятность синдрома САКУТ, особенно ПМР, 6) аномалии в области спины и/или нижних конечностей позволяют заподозрить нейрогенный мочевой пузырь, который может привести к расширению мочеточников и гидронефрозу [9].

Постнатальное обследование новорожденного с ФГ начинается с ультразвукового исследования (УЗИ). Сроки проведения УЗИ и необходимость других диагностических тестов зависят от тяжести ФГ и от того, имеется ли потенциально более опасные варианты болезни такие как двухстороннее вовлечение или гидронефроз единственной почки [9].

УЗИ способно выявить большинство вариантов синдрома САКУТ, ассоциированных с ФГ, не подвергая при этом ребёнка воздействию ионизирующей радиации [10, 11]. Необходимость и сроки проведения этого исследования зависят от тяжести ФГ. Обычный подход заключается в следующем: постнатальное УЗИ выполняется во всех случаях, когда при антенатальном исследовании в третьем триместре беременности размер лоханки достигает в диаметре более 10 мм. При меньших размерах лоханки наличие синдрома САКУТ маловероятно. Принято не проводить УЗИ в первые 2-3 дня после рождения, так как гидронефроз может быть не выявлен

из-за низкого диуреза в этот период. Тем не менее, новорождённые с двухсторонним гидронефрозом и с гидронефрозом единственной почки требуют проведения ургентного УЗИ в первые 48 часов после рождения, так как у них высока вероятность серьёзной обструкции, требующей раннего вмешательства. УЗИ является вполне достаточной методикой для определения тяжести гидронефроза, уровня обструкции и сопутствующих структурных аномалий мочевой системы. Например, расширение мочеточника свидетельствует об обструкции дистальнее пиело-уретерального сегмента или о сочетании обструкции пиелоуретерального сегмента с ПМР. УЗИ хорошо визуализирует сопутствующую каликозкстазию и определяет наличие истончения почечной паренхимы. Этот метод исследования удобно использовать и для наблюдения в динамике, так как увеличение или уменьшение степени дилатации мочевой системы хорошо коррелирует с динамикой тяжести обструкции. Тем не менее, УЗИ не способно надёжно оценить функцию почек в той мере, в какой это позволяет сделать ренография [10, 11].

Микционная цистоуретрография (МЦУГ) – важный метод постнатального обследования при ФГ. МЦУГ абсолютно необходима для ургентной диагностики обструкции выхода из мочевого пузыря, особенно – клапана задней уретры и важна для диагностики ПМР, мегауретера, уретероцеле и т.д. После обструкции пиело-уретерального сегмента ПМР является второй по частоте причиной сохранения гидронефроза при постнатальном УЗИ. Он встречается у 7-35% таких новорожденных [12]. Выявление ПМР у пациентов с ФГ имеет клиническое значение в связи с риском развития инфекции мочевых путей (ИМП). В публикации Coelho et al. у 44% пациентов с ПМР в первые 2 года жизни развивается эпизод ИМП с лихорадкой. При этом дополнительным фактором риска был женский пол [12]. В связи с тем, что ПЗДА при УЗИ является слабым предиктором ПМР, МЦУГ выполняется большинству новорожденных с персистирующим постнатальным гидронефрозом. При проведении МЦУГ в мочевой пузырь вводится мочевой катетер с последующей инстилляцией контрастного вещества. В процессе наполнения мочевого пузыря и последующего мочеиспускания проводится флюороскопия. Дети раннего возраста обычно хорошо переносят эту процедуру. Флюороскопия минимизирует лучевую нагрузку, тем не менее гонады и, особенно, яичники у девочек подвергаются определённому радиационному воздействию [8].

Несмотря на то, что большинство авторов рекомендуют рутинное использование МЦУГ при ФГ, S. You et al. считают, что при изолированном расширении лоханки маловероятно наличие значительной степени ПМР. Высокие степени ПМР сопровождаются не только расширением лоханки, но и дилатацией мочеточника, поэтому эти авторы

рекомендуют проводить МЦУГ только тем детям с ФГ, у которых при УЗИ выявляется расширение мочеточника [13]. Наиболее детальных показаний к МЦУГ придерживаются S. Visuri et al., которые выполняют это исследование детям с ФГ при наличии одного из следующих признаков: 1) видимый мочеточник при УЗИ, 2) ПЗДА после рождения ≥ 10 мм, 3) сочетание ФГ с уменьшением размера почки, 4) двухсторонний ФГ [14].

Диуретическая ренография (ДР) – радиоизотопное сканирование почек с назначением диуретиков, обычно фуросемида, позволяет оценить отдельно для каждой почки несколько важных параметров: почечный кровоток, степень накопления изотопа в паренхиме, что в зависимости от применяемого радиофарм-препарата будет коррелировать со скоростью клубочковой фильтрации или уровнем канальцевой секреции и дренажную функцию (наличие обструкции и её степень). В то же время, необходимо понимать, что ДР не подходит для исследования целого ряда других почечных функций – таких, как концентрационная способность, участие почек в регуляции кислотно-основного состояния, гормональные функции почек и т.д. [15].

ДР достаточно хорошо позволяет оценить степень обструкции и применяется у младенцев с 4-ой и иногда с 3-ей степенью гидронефроза после исключения ПМР [16]. При этом исследовании необходима катетеризация мочевого пузыря для того, чтобы в ходе процедуры снизить вероятность любого дополнительного повышения гидростатического давления, которое может распространиться на мочеточники и почки. Необходимо наличие венозного доступа для введения радиоизотопа и диуретика. При ФГ предпочтительным является радиоизотоп – меркаптоацетилтриглицерин технеция-99m- (МАГ3), который накапливается корковым веществом почек в основном за счёт секреции проксимальными канальцами, последовательно попадая в дистальные почечные каналы, лоханку и мочевыводящие пути [15]. Исследование состоит из двух фаз: 1) начальная фаза – после внутривенного введения через 2-3 минуты измеряется накопление радиофарм-препарата в почечной паренхиме. При этом отдельно исследуется функция каждой почки по отношению к суммарной функции почек. Считается, что показатель функции одной почки более 40% от суммарной или снижение функции одной почки менее, чем на 5 процентов от функции контралатеральной почки у пациентов с односторонним гидронефрозом (наиболее частая клиническая ситуация) позволяют выбрать тактику консервативного наблюдения за пациентом, которая в этом случае считается оптимальной и безопасной. В последующем это исследование может проводиться повторно, и сравнение в динамике раздельной функции почек позволяет установить, остаётся ли функция гидронефротической почки стабильной или прогрес-

сивно снижается. Подобное нарастающее снижение функции будет свидетельствовать о вероятности более значительной обструкции, чем казалось ранее и о возможной необходимости хирургического вмешательства [16]; 2) вторая фаза – во вторую фазу на пике накопления почкой радиофармпрепарата внутривенно вводится фуросемид и измеряется уровень экскреции изотопа, так называемый "эвакуаторный" сегмент ренограммы. Протекание этой фазы при наличии обструкции позволяет оценить её степень. В нормальной здоровой почке назначение фуросемида приводит к быстрому полному выведению изотопа. При расширении мочевыводящих путей быстрое выведение изотопа после назначения диуретика (быстрее 15 минут) свидетельствует о том, что обструкция отсутствует. Задержка выведения более, чем на 20 минут доказывает наличие обструктивной уропатии. Однако задержка выведения должна интерпретироваться с определённой осторожностью [15, 16]. Например, в одной из публикаций под наблюдением находились 39 младенцев с антенатальным односторонним гидронефрозом, у 24 из которых диуретическая ренография продемонстрировала наличие обструкции. При этом у этих детей в первую фазу ренографии функция гидронефротически-трансформированных почек не имела тенденции к снижению, что доказывало отсутствие обструкции [15]. Эти результаты отчасти могут быть объяснены низким уровнем скорости клубочковой фильтрации у новорождённых, что делает их рефрактерными к введению диуретика. Результат исследования при скорости выведения изотопа от 15 до 20 минут расценивается как промежуточный. Целый ряд дополнительных факторов может оказать влияние на результаты ДР. Это и степень гидратации ребёнка, и функционирование катетера мочевого пузыря, и время введения диуретика, и аккуратность врача при выделении на дисплее контура почечной ткани при наличии выраженного гидронефроза [15].

Магнитно-резонансная урография (МРУ) у детей в последнее время считается наиболее часто используемым методом визуализационной диагностики при врождённых уропатиях, таких как обструкция пиело-уретерального сегмента [17, 18]. МРУ наиболее полезна в тех случаях, когда обструктивная уропатия сочетается с аномалией положения почек или их ротацией, а также – при единственной почке. МРУ способна более точно оценить анатомию, что необходимо для правильного выбора хирургического доступа (например, ретроперитонеальный или трансперитонеальный). Недостатком МРУ в детском возрасте является необходимость либо общей анестезии, либо существенной медикаментозной седации. Однако многие центры научились применять МРУ у новорождённых без анестезии и седации при тугом пеленании ребёнка, заснувшего после кормления. Другим недостатком МРУ является необходимость использования гадолиния в качестве контрастного

агента, что возможно только при нормальной функции почек (перед исследованием необходимо измерить сывороточный креатинин), так как имеется целый ряд публикаций, демонстрирующих развитие необратимого ренального фиброза при применении этого препарата у пациентов с почечной недостаточностью. Появившиеся в последнее время новые технологии МРУ позволяют определять степень обструкции и избежать диуретической ренографии [17, 18].

В середине XX века внутривенная урография была основным и чуть ли не единственным методом выявления гидронефроза в постнатальном периоде. Эта диагностическая процедура применялась для оценки анатомической структуры мочевыводящих путей, экскреторной функции почек и степени обструкции. После внедрения в рутинную практику УЗИ, МРУ и радиоизотопных методов исследования, которые в совокупности дают больше информации без значительной лучевой нагрузки, внутривенная урография в экономически развитых странах при ФГ стала использоваться редко. Однако она до сих пор остаётся одним из наиболее доступных способов визуализации мочевой системы в странах с ограниченными ресурсами, где не обеспечена повсеместная доступность вышеперечисленных современных методик [19]. Круг показаний к внутривенной урографии в экономически развитых странах в настоящее время значительно сузился. Тем не менее, этот метод продолжает оставаться важной диагностической опцией при определённых ситуациях – таких, как подозрение на эктопию мочеточника, дивертикулы чашечек, уrolитиаз, травма почек и мочеточника. Из-за недостаточной концентрационной функции почек новорождённого, внутривенная урография обычно выполняется после 4-6 недель жизни. В связи с потенциальной нефротоксичностью рентгеноконтрастных веществ перед исследованием необходимо определить уровень креатинина крови и обеспечить достаточный уровень гидратации [19].

У детей с ФГ отмечается более высокая заболеваемость ИМП, чем в общей педиатрической популяции [20]. В связи с этим, продолжает обсуждаться необходимость длительного приёма антибиотиков в профилактической дозе [20, 21]. Предполагается, что такой подход позволит предотвратить ИМП и его последствия для незрелой почки маленького ребёнка. Некоторые авторы рекомендуют проводить профилактику антибиотиками всем детям, у которых гидронефроз сохраняется в постнатальном периоде, в то время как другие предлагают делать это только в тяжёлых случаях [20, 21]. В первые три месяца жизни рекомендуется пероральный приём амоксициллина в дозе 25 мг/кг 1 раз в день. У детей в возрасте старше 3-х месяцев могут применяться перорально триметоприм (2 мг/кг 1 раз в день), или препарат нитрофуранового ряда (1-2 мг/кг 1 раз

в день) [20]. Основываясь на данных доказательной медицины L.S. Baskin et al. предлагают, чтобы профилактическая доза антибиотика (амоксциллин 25 мг/кг через рот 1 раз в день) у детей с высокой степенью ФГ (степень IV по классификации Общества Фетальной Урологии или диаметр лоханки >10 мм в третьем триместре беременности) назначалась сразу после рождения до тех пор, пока не будут исключены ПМР или обструктивная уропатия. В своей практике эти авторы обычно не назначают профилактику антибиотиками детям с низкой степенью ФГ (I, II и III степени по классификации Общества Фетальной Урологии или с диаметром лоханки <10 мм) [22]. Эти рекомендации основаны на анализе результатов 21 исследования [23], в которых были сделаны следующие заключения: у пациентов с низкой степенью гидронефроза ($n=2181$ с гидронефрозом I-II степени) не было различий в уровне ИМП среди тех, кто получал, и тех, кто не получал профилактическую дозу антибиотиков (2,2 против 2,8%); напротив, у пациентов с высокой степенью гидронефроза ($n=507$ с гидронефрозом III-IV степени) те, кто получал профилактику антибиотиками имели более низкий уровень ИМП по сравнению с теми, кто не получал такого лечения (14,6 против 28,9%) [23]. В своей практике L.S. Baskin et al. не назначают профилактическую дозу антибиотиков пациентам с III степенью гидронефроза, если отсутствует семейная история ИМП, ПМР или других уропатий [22].

Циркумцизия у мальчиков с ФГ уменьшает риск ИМП [24]. Многомерный анализ данных, полученных от 5560 новорождённых мальчиков с гидронефрозом, зарегистрированных в employer-based patient data в США, циркумцизия снижала риск ИМП (6,1 против 16,2%). Из данных статистики следует, что циркумцизия, проведённая 10 пациентам с ФГ, предотвращала один случай ИМП [24]. Большинство авторов полагает, что у младенцев мужского пола с ФГ необходимость циркумцизии должна обсуждаться, особенно при тяжёлом гидронефрозе, таком как при синдроме prune belly, или клапане задней уретры [24].

Новорождённым с упорным постнатальным гидронефрозом в степени от умеренной до тяжёлой (диаметр лоханки после рождения более 10 мм) необходимо проведение МЦУГ для выявления ПМР. ПМР является причиной приблизительно 9% случаев ФГ и встречается более часто и в более тяжёлой степени у детей с персистирующим постнатальным гидронефрозом (от 13 до 30%) [25]. Это было показано в проспективном исследовании 106 плодов с диаметром лоханки ≥ 5 мм [25]. После рождения всем этим детям было проведено несколько УЗИ на пятый и седьмой дни жизни и в течение третьей недели жизни. Были получены следующие данные: из 103 новорождённых у 53 было нормальное постнатальное УЗИ (диаметр лоханки ≤ 7 мм без при-

знаков расширения чашечек или мочеточников, без почечной дисплазии и без других ренальных аномалий). ПМР был выявлен только у трёх пациентов из этой группы и у всех этих пациентов он был I степени. У 50 детей отмечались изменения при постнатальном УЗИ. У 13 были признаки расширения чашечек или мочеточника при нормальном диаметре лоханки (≤ 7 мм). Из них у одного ребёнка был выявлен ПМР IV степени. У 37 пациентов отмечался упорный гидронефроз (диаметр лоханки >7 мм), из них у 5 пациентов был выявлен ПМР (в трёх случаях IV и V степени, в 2 случаях II степени).

Дети, у которых при МЦУГ был выявлен ПМР, должны получать профилактическую дозу антибиотиков до тех пор, пока не будет обсуждена и принята дальнейшая терапевтическая тактика. Если МЦУГ не выявит ПМР, приём антибиотиков должен быть прекращён [22, 25].

Детям с сохраняющимся постнатальным гидронефрозом тяжёлой степени (диаметр лоханки после рождения ≥ 15 мм) при отсутствии ПМР должна проводиться диуретическая ренография для выявления возможной обструкции и оценки её тяжести. Диуретическая ренография может быть отложена и выполнена после шестой недели жизни, так как хирургическое вмешательство у таких детей редко бывает необходимо до достижения этого возраста. Обсуждается целесообразность использования и польза от приёма профилактических доз антибиотиков у пациентов с тяжёлым гидронефрозом без ПМР. Baskin LS et al. считают, что в случае гидронефроза IV степени по классификации Общества Фетальной Урологии или при диаметре лоханки ≥ 15 мм ребёнок должен получать антибиотики в профилактической дозе до выполнения хирургической коррекции или до того момента, когда спонтанно снизится степень тяжести гидронефроза (диаметр лоханки <15 мм) [22]. Объясняя подобный подход, авторы напоминают о том, что до эпохи появления пренатального УЗИ, уросепсис был одним из основных проявлений обструкции пиелоуретерального сегмента.

Детям с умеренным постнатальным гидронефрозом (диаметр лоханки 10-15 мм) и отсутствием ПМР выполняются повторные УЗИ до достижения возраста 4-6 месяцев. Большинство случаев постнатального гидронефроза лёгкой и умеренной степени тяжести спонтанно проходят к возрасту 18 месяцев [26]. Если степень гидронефроза нарастает при последовательных УЗИ, ребёнку может быть назначена диуретическая ренография для того, чтобы определить наличие обструкции и её степень. Однако у небольшой части пациентов гидронефроз может ухудшиться после начального улучшения. В ретроспективном обзоре, в 4 из 394 случаев гидронефроза (1 процент), которые наблюдались консервативно, отмечалось ухудшение после начального спонтанного улучшения при УЗИ [27]. У всех этих четырёх

пациентов имелись клинические проявления, такие как: абдоминальная боль и макрогематурия в среднем в возрасте 40 месяцев (от 22 до 60 месяцев). У них была диагностирована интермиттирующая обструкция пиело-уретерального сегмента, требовавшая пиелопластики. Поэтому, если сохраняется персистирующее расширение лоханки к возрасту трёх месяцев, L.S. Baskin et al. продолжают мониторировать степень гидронефроза при УЗИ в 1 год и, если необходимо, между тремя и пятью годами. При наличии клинических симптомов или заметном увеличении степени дилатации, может возникнуть необходимость в проведении динамической ренографии для определения наличия обструкции и её степени [22].

Дети с нормальным постнатальным УЗИ или гидронефрозом лёгкой степени (диаметр лоханки ≤ 10 мм без признаков расширения чашечек, без расширения мочеточника, без ренальной дисплазии и аномалий) не требуют дальнейшего наблюдения. Это было подтверждено одним исследованием, в котором из 103 наблюдавшихся пациентов с ФГ и нормальным постнатальным УЗИ 49 детей прошли обследование в возрасте 2 лет и у всех отмечалась нормальная ренография. Ещё у 3 детей из этого исследования, отказавшихся от ренографии, в этом возрасте были нормальные результаты УЗИ [22].

Можно выделить абсолютные и относительные показания для хирургического лечения ФГ в постнатальном периоде. К абсолютным показаниям относятся следующие: повторяющийся абдоминальный болевой синдром или боль в пояснице в сочетании с увеличением степени гидронефроза или изначально с его значительной степенью; наличие камня в гидронефротической почке; развитие пиелонефрита и снижение функции накопления изотопа в гидронефротической почке при радионуклидном исследовании [28]. Увеличение степени гидронефроза в динамике или ухудшение дренажной функции почки при исследовании с MAG3 некоторые авторы также относят к абсолютным показаниям, хотя при сохранной функции накопления радиофарм-препарата большинство специалистов расценивают подобные проявления в качестве относительных показаний к операции [28]. В случаях персистирования дилатации лоханки в течение нескольких лет при отсутствии отрицательной динамики ПЗДЛ и при нормальной функции гидронефротической почки показания для хирургии являются относительными и должны обсуждаться с родителями. Нередко альтернатива продолжения мониторингования с применением инвазивных диагностических методик, включая сканирование с использованием MAG3, мотивирует родителей в пользу оперативного лечения [29].

Авторы не имеют конфликта интересов

The authors declare no conflict of interests

Список литературы

1. Mallik M, Watson AR. Antenatally detected urinary tract abnormalities: more detection but less action. *Pediatr Nephrol*. 2008 Jun;23(6):897-904
2. Nguyen HT, Herndon CD, Cooper C, Gatti J, Kirsch A, Kokorowski P, Lee R, Perez-Brayfield M, Metcalfe P, Yerkes E, Cendron M, Campbell JB. The Society for Fetal Urology consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis. *J Pediatr Urol*. 2010 Jun;6(3):212-31
3. Josephson S. Antenatally detected pelvi-ureteric junction obstruction: concerns about conservative management. *BJU Int* 2000; 85(7):973.
4. Braga LH, McGrath M, Farrokhlyar F, Jegatheeswaran K, Lorenzo AJ. Associations of Initial Society for Fetal Urology Grades and Urinary Tract Dilation Risk Groups with Clinical Outcomes in Patients with Isolated Prenatal Hydronephrosis. *J Urol*. 2017 Mar;197(3 Pt 2):831-837
5. Braga LH, Ruzhynsky V, Pemberton J, Farrokhlyar F, Demaria J, Lorenzo AJ (2014) Evaluating practice patterns in postnatal management of antenatal hydronephrosis: a national survey of Canadian pediatric urologists and nephrologists. *Urology*. 2014 Apr;83(4):909-14
6. Lee RS, Cendron M, Kinnamoon DD, Nguyen HT. Antenatal hydronephrosis as a predictor of postnatal outcome: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2006 Aug;118(2):586-93
7. Ransley PG, Dhillon HK, Gordon I, Duffy PG, Dillon MJ, Barratt TM. The postnatal management of hydronephrosis diagnosed by prenatal ultrasound. *J Urol*. 1990 Aug;144(2 Pt 2):584-7
8. Shamshirsaz AA, Ravangard SF, Egan JF, Prabulos AM, Shamshirsaz AA, Ferrer EA, Makari JH, Leftwich HK, Herbst KW, Billstrom RA, Sadowski A, Gurrum P, Campbell WA. Fetal hydronephrosis as a predictor of neonatal urologic outcomes. *J Ultrasound Med*. 2012;31(6):947-54
9. Oliveira EA, Oliveira MC, Mak RH. Evaluation and management of hydronephrosis in the neonate. *Curr Opin Pediatr*. 2016 Apr;28(2):195-201
10. Dias CS, Silva JM, Pereira AK, Marino VS, Silva LA, Coelho AM, Costa FP, Quirino IG, Simões E Silva AC, Oliveira EA. Diagnostic accuracy of renal pelvic dilatation for detecting surgically managed ureteropelvic junction obstruction. *J Urol*. 2013 Aug;190(2):661-6
11. Coplen DE, Austin PF, Yan Y, Marino VS, Dicke JM. The magnitude of fetal renal pelvic dilatation can identify obstructive postnatal hydronephrosis, and direct postnatal evaluation and management. *J Urol*. 2006 Aug;176(2):724-7
12. Coelho GM, Bouzada MC, Lemos GS, Pereira AK, Lima BP, Oliveira EA. Risk factors for urinary tract infection in children with prenatal renal pelvic dilatation. *J Urol*. 2008 Jan;179(1):284-9.
13. You SK, Kim JC, Park WH, Lee SM, Cho HH. Prediction of High-grade Vesicoureteral Reflux in Children Younger Than 2 Years Using Renal Sonography: A Preliminary Study. *J Ultrasound Med*. 2016 Apr;35(4):761-765.
14. Visuri S, Kivisaari R, Jabnukainen T, Taskinen S. Postnatal imaging of prenatally detected hydronephrosis-when is voiding cystourethrogram necessary? *Pediatr Nephrol*. 2018 Oct;33(10):1751-1757.

15. *Mendichovszky I, Solar BT, Smeulders N, Easty M, Biassoni L.* Nuclear Medicine in Pediatric Nephro-Urology: An Overview. *Semin Nucl Med.* 2017 May;47(3):204-228
16. *Gordon I.* Diuretic renography in infants with prenatal unilateral hydronephrosis: an explanation for the controversy about poor drainage. *BJU Int.* 2001 Apr;87(6):551-5
17. *de Bruyn R, Marks SD.* Postnatal investigation of fetal renal disease. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2008 Jun;13(3):133-41
18. *Grattan-Smith JD, Little SB, Jones RA.* MR urography evaluation of obstructive uropathy. *Pediatr Radiol.* 2008 Jan;38 Suppl 1:S49-69
19. *Riccabona M.* Obstructive diseases of the urinary tract in children: lessons from the last 15 years. *Pediatr Radiol.* 2010;40:947-955.
20. *Silay MS, Undre S, Nambiar AK, Dogan HS, Kovara R, Nijman RJM, Stein R, Tekgul S, Radmayr C.* Role of antibiotic prophylaxis in antenatal hydronephrosis: A systematic review from the European Association of Urology/European Society for Paediatric Urology Guidelines Panel. *J Pediatr Urol.* 2017 Jun;13(3):306-315
21. *Visuri S, Jahnukainen T, Taskinen S.* Incidence of urinary tract infections in infants with antenatally diagnosed hydronephrosis-A retrospective single center study. *J Pediatr Surg.* 2017 Sep;52(9):1503-1506.
22. *Baskin LS.* Postnatal management of fetal hydronephrosis. *UpToDate* 2018. Topic 6105 Version 30.0
23. *Braga LH, Mijovic H, Farrokhyar F, Pemberton J, DeMaria J, Lorenzo AJ.* Antibiotic prophylaxis for urinary tract infections in antenatal hydronephrosis. *Pediatrics.* 2013 Jan;131(1):e251-61.
24. *Ellison JS, Dy GW, Fu BC, Holt SK, Gore JL, Mergerian PA.* Neonatal circumcision and urinary tract infections in infants with hydronephrosis. *Pediatrics* 2018; 142(1)
25. *Lidefelt KJ, Ek S, Mihocsa L.* Is screening for vesicoureteral reflux mandatory in infants with antenatal renal pelvis dilatation? *Acta Paediatr.* 2006 Dec;95(12):1653-6.
26. *Mami C, Paolata A, Palmara A, Marrone T, Berte LF, Marseglia L, Arena F, Manganaro R.* Outcome and management of isolated moderate renal pelvis dilatation detected at postnatal screening. *Pediatr Nephrol.* 2009 Oct;24(10):2005-8.
27. *Matsui F, Shimada K, Matsumoto F, Takano S.* Late recurrence of symptomatic hydronephrosis in patients with prenatally detected hydronephrosis and spontaneous improvement. *J Urol.* 2008 Jul;180(1):322-5.
28. *Radulović M1, Beatović S, Janković M, Šobić-Šaranović D, Artiko V, Ajdinović B.* Diuresis renography and ultrasonography in children with antenatally detected hydronephrosis can support diagnoses and suggest related surgery treatment. *Hell J Nucl Med.* 2017 Sep-Dec;20 Suppl:25-36.
29. *Sarin YK.* Is it Always Necessary to Treat an Asymptomatic Hydronephrosis Due to Ureteropelvic Junction Obstruction? *Indian J Pediatr.* 2017 Jul;84(7):531-539.

Дата получения статьи: 06.09.2018

Дата принятия к печати: 29.10.2018

Submitted: 06.09.2018

Accepted: 29.10.2018

Анализ выживаемости пожилых и ослабленных пациентов, принимаемых на диализ, и внешняя валидация шкалы REIN

А.Ю. Земченков^{1,2,3}, А.Б. Сабодаш³, А.М. Омельченко¹, Н.Н. Кулаева²,
Д.С. Садовская¹, А.Ш. Румянцев^{4,5}

¹ СПб ГБУЗ "Городская Мариинская больница" – Городской нефрологический центр, 191104, Россия, Санкт-Петербург, Литейный пр., 56

² Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова, кафедра внутренних болезней и нефрологии, 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

³ Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова, кафедра нефрологии и диализа, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

⁴ Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

⁵ Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9

Survival analysis for older and frail patients starting dialysis and external validation of the REIN scale

A.Yu. Zemchenkov^{1,2,3}, A.B. Sabodash³, A.M. Omelchenko¹, N.N. Kulaeva²,
D.S. Sadovskaya¹, A.Sh. Rumyantsev^{3,4}

¹ City Mariinsky hospital – City nephrology center, 191104, 56 Liteiny pr., St.-Petersburg, Russia

² I.I. Mechnikov North-West State medical university, 191015, 41 Kirochnaya str., St.-Petersburg, Russia

³ I.P. Pavlov First St.-Petersburg State medical university, 197022, 6-8 Lev Tolstoy str., St.-Petersburg, Russia

⁴ Saint-Petersburg state University, 199034, 7-9 Universitetskaya Emb., St.-Petersburg, Russia

Ключевые слова: *старт диализа, коморбидность, астения, выживаемость*

Резюме

Цель: лица пожилого и старческого возраста часто характеризуются высокой коморбидностью, при этом продвигаются к 5-й стадии ХБП, как правило, в течение довольно продолжительного периода. Эти два обстоятельства обуславливают значительное влияние субъективных факторов на принятие решения о сроках старта заместительной почечной терапии. Ко времени принятия решения о диализе ухудшение соматического и ментального статуса может поднять вопрос о целесообразности заместительной почечной терапии с точки зрения ближайшего прогноза. Для объективизации выбора активной тактики лечения предлагается использовать шкалу REIN.

Методы: на основе данных городского регистра пациентов на ЗПТ мы провели внешнее подтверждение шкалы REIN в неотобранной российской популяции диализных пациентов.

Результаты: до уровня 11 баллов фактическая летальность практически совпадала с предсказанной; выше этого уровня отмечался резкий рост летальности, достигавшей 100% при оценке выше 18 баллов. При сравнении выживаемости в группах с балльными оценками 0-11 баллов, 12-16 баллов и >16 баллов получено драматическое расхождение кривых выживаемости, но уровни предсказанных шкалой рисков трехмесячной летальности для 6 и 11 баллов существенно выше, чем в нашей группе

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

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

с оценками 0-11 баллов, а для остальных групп выживаемость, наоборот, существенно ниже предсказанной. При оценке операционных характеристик метода получена ROC-кривая с C-статистикой 0,793 (95%ДИ 0,692-0,894). Трехмесячная летальность в группе низкого риска (<12 баллов) составила 4,4%, в группе среднего риска (12-16 баллов) – 42,9%, в группе высокого риска – 100%.

Выводы: шкала REIN может служить инструментом оценки перспектив лечения диализом у пациентов пожилого возраста с выраженной коморбидностью и помочь в принятии решения о начале диализа у пожилых коморбидных пациентов или отказе от него. Возможно, требуется учет дополнительных факторов для повышения предсказательной ценности метода.

Abstract

Aim: many old and frail patients with CKD reveal significant comorbidity, although progress to the stage 5 for a more prolonged period. This ambiguity makes the decisions concerning dialysis start in these patients rather subjective. By the time of dialysis start, decision-taking the worsening of patient's somatic and mental condition can arise the question about reasonableness of renal replacement therapy considering nearest prognosis. The scale system REIN has been proposed for short-term prognosis for older patients starting dialysis.

Methods: we performed the external validation of the REIN scale in unselected Russian population from city renal replacement therapy register.

Results: up to score 11 actual mortality coincided with predicted by REIN. We found rapid growth of mortality with further elevation of the scale up to score 18 where the mortality was 100%. The survival in groups with scale below 12, with 12-16 and >16 dramatically diverged, but predicted risks for score 6 and 11 were higher than actual mortality in our group with scores up to 11, while for others the survival was significantly lower than predicted. C-statistic in ROC analysis was 0.793 (95%CI 0.692-0.894). Three-month mortality in low-risk group (score <12) was 4.4%, in medium risk group (12-16) it was 42.9%, in high risk group (>16) it was 100%.

Conclusion: REIN scale is a useful tool for the perspective of treatment evaluation in older and frail patients; it can help in decision-making while starting dialysis or refusal of renal replacement therapy in favor of comprehensive conservative treatment. Perhaps, additional factors should be included in model to improve its prognostic value.

Key words: dialysis start, comorbidity, frailty, survival

Вступление

Значительная часть пожилых пациентов с ХБП5 достигают потребности в заместительной почечной терапии с развившейся серьезной коморбидностью и на фоне медленных темпов снижения остаточной функции почек. Как и многие международные, Российские рекомендации по гемодиализу и гемодиализу [1] подчеркивают, что “диализ следует начинать при:

- (1) развитии признаков уремии – серозитов, ацидоза, электролитных нарушений, зуда,
- (2) невозможности консервативными методами обеспечить адекватный контроль статуса гидратации,
- (3) прогрессивном ухудшении нутриционного статуса
- (4) развитии когнитивных расстройств”.

“Такие симптомы часто (но не во всех случаях) наблюдаются при снижении СКФ до 5-10 мл/мин/1,73 м².”

Таким образом, в диапазоне снижения СКФ от 10 до 5 мл/мин/1,73 м², которое может занять много месяцев (особенно у пожилых пациентов), принятие решения о начале диализа должно основываться на наборе клинических параметров и признаков. В этих условиях ухудшение соматического и мен-

тального статуса, не связанные непосредственно с уремией, может способствовать преждевременному началу диализа. Определение оптимального времени старта ГД находилось в фокусе внимания в течение последних лет; обзор разработанных в мире инструментов для оценки прогноза, помогающих в принятии решения о начале диализа, а также шкала рисков START, разработанная на российской популяции пациентов, представлены в нашей недавней публикации [2].

Наибольшая неопределенность в этом вопросе остается в отношении пожилых пациентов. В последние два десятилетия наблюдалась тенденция к старту диализа при все более высокой СКФ [3]. Однако оказалось, что раннее начало не улучшает пациент-ориентированные исходы, приводя лишь к (возможно) необоснованным затратам [4]. Мета-анализ наблюдательных исследований показал, что более высокая расчетная СКФ (рСКФ) на старте ГД связана с худшей выживаемостью независимо от характеристик пациентов [5], причем результаты в различных популяциях были неоднородны [6]. Sood et al. показали, что связанные с пациентом факторы составляют >95% объясненной вариации рСКФ, при которой начинается диализ [7]. Оценка конкурирующих рисков (возникновение потребно-

сти в диализе, сердечно-сосудистые события, смерть) для пациентов на поздних стадиях ХБП стала темой очередной Согласительной конференции KDIGOⁱ.

В недавно опубликованных Европейских клинических рекомендациях по лечению пожилых пациентов с хронической болезнью почек стадии 3Б и выше [8] (опубликован также перевод рекомендаций на русский язык [9] и вспомогательные материалы по применению использованных в рекомендациях шкал [10]) представлены подтвержденные на большом материале шкалы, оценивающие конкурирующие риски неблагоприятных исходов:

- риск прогрессирования продвинутых стадий ХБП до почечной недостаточности, требующей ЗПТⁱⁱ (модель KFRE – Kidney Failure Risk Equation; оригинальное описание Tangri N. et al., 2011 [11]; мета-анализ 31 когорты из 30 стран – 721 357 участников: Tangri N. et al. [12]);
- риск летального исхода до достижения потребности в ЗПТ – шкала Bansal [13].

Оценка соотношения этих рисков по предложенному алгоритму поможет определить, готовить

i http://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-Dialysis-Initiation-Scope-of-Work_Public-Review.pdf

ii Калькуляторы on-line: по 4 переменным (исходная СКФ, возраст, пол, отношение альбумин/креатинин) https://qxmd.com/calculate/calculator_308/kidneyfailure-risk-equation-4-variable; по 8 переменным (исходная СКФ, возраст, пол, отношение альбумин/креатинин, альбумин, фосфаты, бикарбонаты и кальций в сыворотке) https://qxmd.com/calculate/calculator_125/kidneyfailure-risk-equation-8-variable

Таблица 1 | Table 1

Шкала REIN: балльная оценка прогностических факторов ранней летальности у диализных пациентов старших возрастных групп [14]

REIN score: Scores evaluation for early mortality prognostic factors in older ages group [14]

фактор (и его уровни)	баллы	
Мужской пол (v. женского)		1
Возраст, лет	75-80	0
	80-85	0
	85-90	2
	>95	3
Сердечная недостаточность	нет	0
	I-II	2
	III-IV	4
Болезни периферических сосудов	нет или I-II	0
	III-IV	1
Аритмия (v. без аритмии)		1
Опухоли (v. без опухолей)		2
Тяжелые расстройства поведения		2
Мобильность	самостоятельно передвигается	0
	нуждается в помощи	4
	полностью зависим	9
Альбумин крови, г/л	<25	5
	25-30	3
	30-35	2
	≥35	0

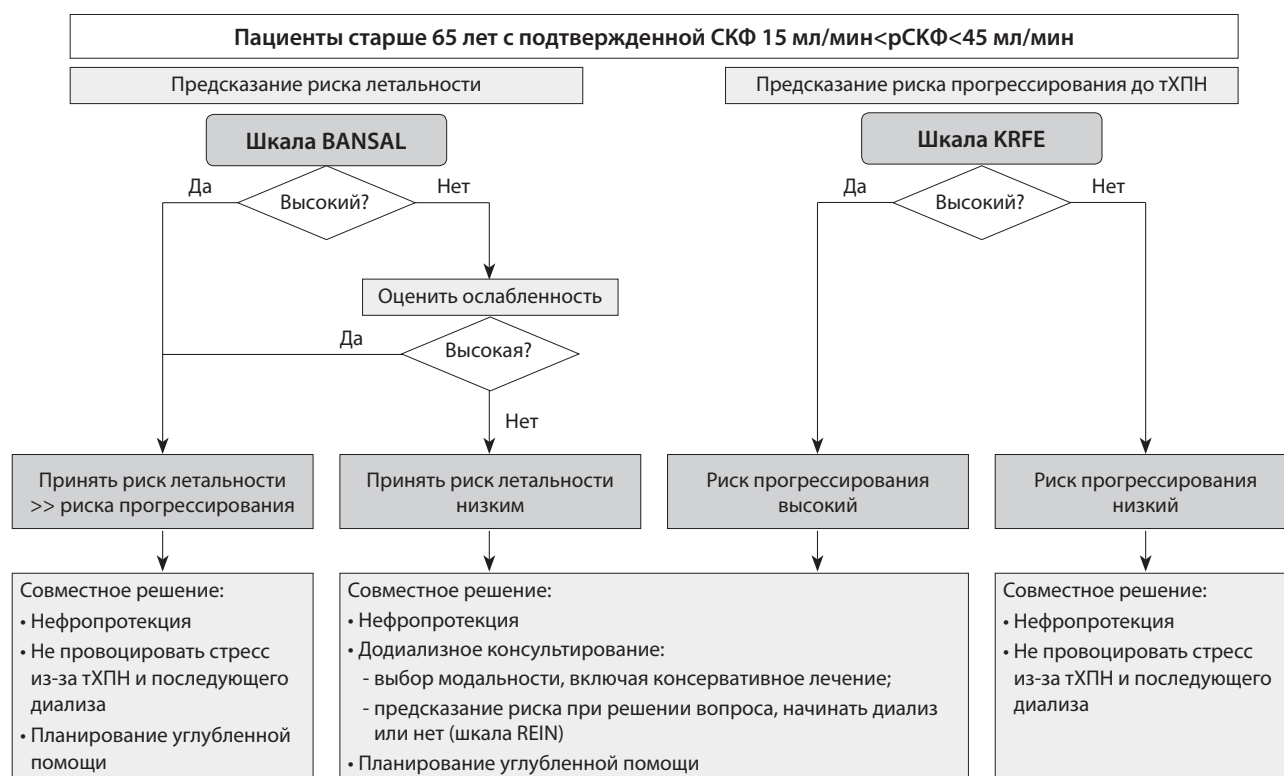


Рис. 1. Алгоритм принятия решения в отношении пациентов на продвинутых стадиях ХБП

Fig. 1. Algorithm of decision-taking at advanced CKD stages

ли пациента к диализу (если вероятность в его потребности велика) или сосредоточиться на нефропротективной терапии и гериатрических аспектах помощи (Рис. 1).

Для оценки целесообразности выбора активной тактики лечения (подготовку и начало диализа) Рекомендации предлагают также использовать шкалу REIN [14], созданную для оценки ближайших перспектив после начала лечения диализом пациентов старшего возраста. Она построена на анализе базы данных Французского национального регистра, включающего почти 25 тысяч пациентов старше 75 лет, начавших диализ в 2005-2012 годах. Около 10% умерли в течение первых трех месяцев диализа, пятая часть из которых – отказавшись от его продолжения. В окончательную модель множественной регрессии вошли 9 факторов, связанные с ранней летальностью. Относительные риски смерти для каждого уровня из включенных в модель факторов и определили число присвоенных уровню фактора баллов (Таблица 1).

Результаты оценки предполагают выявление одного из трех уровней риска смерти в ближайшем периоде диализа:

1. Низкий (0-20%) – менее 12 баллов. После скринингового гериатрического обследования совместно с пациентом принять решение о начале стандартного диализа.
2. Промежуточный (20-40%) – 12-16 баллов. После всестороннего гериатрического обследования и коррекции коморбидных состояний может быть начат адаптированный диализ.
3. Высокий (>40%) – более 16 баллов. Разумным решением является паллиативная помощь.

Распределение результатов балльной оценки в группе разработки шкалы REIN и соответствующая каждому баллу летальность представлена на Рисунке 2.

Детальное описание оригинальной шкалы [14] представлено в недавней нашей публикации [10].

В настоящем исследовании мы проводили внешнюю валидацию шкалы REIN на группе пациентов из Санкт-Петербургского городского регистра.

Материалы и методы

На основе данных городского регистра пациентов на ЗПТ мы провели внешнее подтверждение шкалы REIN в неотобранной российской популяции диализных пациентов. В Санкт-Петербургский регистр с 2009 года включаются все вновь принятые на гемодиализ или на перитонеальный диализ пациенты. Детально методы и результаты наблюдения в реги-

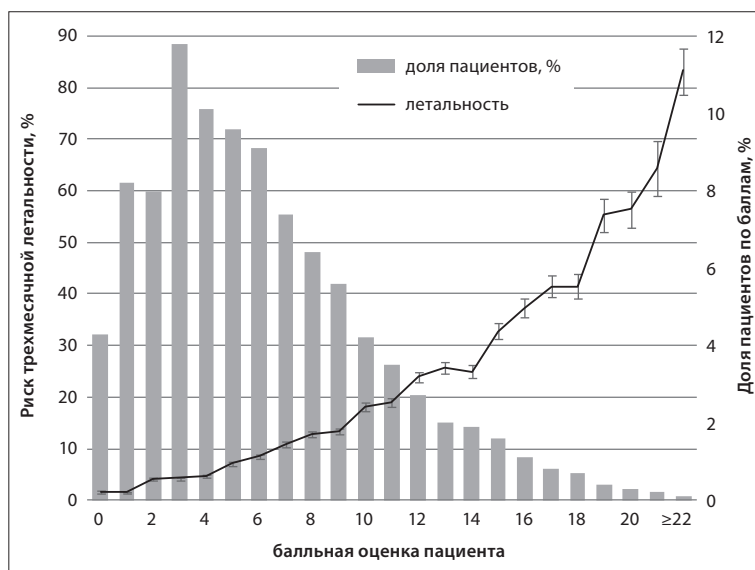


Рис. 2. Распределение балльных оценок в группе разработки исследования REIN и связанные с ними риски (график построен для наглядности по данным, представленным в публикации [14])

Fig. 2. The distribution of REIN scores in developmental group and associated risks (figure is built from original publication data [14])

стре описаны ранее [15]. За прошедшее пятилетие (2012-2017 гг.) существенно вырос средний возраст принимаемых на диализ пациентов (в СПб – с 54 ± 17 до 59 ± 17 лет) и доля пациентов старше 75 лет (с 8,7% до 17,3%). Как и при разработке шкалы REIN, пациенты с острым повреждением почек (без исходной продвинутой ХБП) были исключены. Зарегистрировано начало гемодиализа у 323 пациентов старше 70 лет, из них 201 пациент на момент старта был старше 75 лет. Средний возраст в этой группе составил 79 ± 4 года, женщин было 53%, мужчины и женщины не различались по возрасту. Распространенность сахарного диабета (23 пациента с диабетической нефропатией и 5 пациентов с сахарным диабетом с иными основными диагнозами – всего 13,9%) не отличалась от таковой у более молодых лиц. Чаще встречались онкологические заболевания (6 пациентов – 3%) и эпизоды ОПП на старте диализа (11 пациентов – 5,5%). Самой частой причиной ХБП были сосудистые болезни (первичный нефросклероз и ишемическая болезнь почек) – всего 24,9%, у мужчин – чаще (29,1% vs. 18,2%). Доля гломерулонефрита (редко подтвержденного морфологически) составила 9,5%, доля интерстициальных болезней – 13,4% (у женщин два последних диагноза чаще: 15,2% vs. 8,2% и 19,4% vs. 6,2% соответственно); реже встречались мочекаменная болезнь (8%) и доброкачественная гиперплазия предстательной железы (1,5%).

За время наблюдения умерли 63 пациента (31%), из них в течение первого года – 38 пациентов (18,9%), в течение первых трех месяцев – 29 пациентов (14,4%). В соответствии с целями настоящего исследования цензурировано 138 случаев. Медианы

Таблица 2 | Table 2

Основной диагноз пациентов старше 75 лет к началу заместительной почечной терапии

The diagnosis in older (>75 y) patients starting dialysis

Диагноз	умершие до 3 мес	умершие после 3 мес	продолжающие лечение более 3 мес	Всего	Доля в общей группе
гипертоническая болезнь	4	7	27	38	18,9%
ишемическая болезнь почек	1	4	7	12	6,0%
сахарный диабет II типа		5	18	23	11,4%
хронический гломерулонефрит		2	17	19	9,5%
мочекаменная болезнь		5	11	16	8,0%
интерстициальный нефрит	1	3	23	27	13,4%
поликистоз	2	1	7	10	5,0%
доброкачественная гиперплазия предстательной железы			3	3	1,5%
васкулит	1		3	4	2,0%
подагра			3	3	1,5%
миеломная болезнь	1		2	3	1,5%
амилоидоз почек		1	1	2	1,0%
лейкоз	1	1	1	3	1,5%
контраст-индуцированная нефропатия			1	1	0,5%
ОПП на ХБП	9		2	11	5,5%
не установлен	9	5	12	26	12,9%
Всего	29	34	138	201	100,0%

(интерквартильный размах – ИР) длительности диализа у умерших и продолжающих лечение составили 5 (0,5-28) и 21 (12-45) месяцев соответственно. В числе умерших учтены 5 пациентов в возрасте 86 ± 5 лет, которые после лечения с медианой срока 16 мес (ИР 0,5-34 мес) отказались от продолжения диализа. Продолжающие лечение на старте диализа не отличались по возрасту от умерших за время наблюдения: 78 ± 3 vs. 79 ± 4 лет ($p=0,055$).

Структура группы по основному диагнозу, установленному к началу заместительной почечной терапии, представлена в Таблице 2.

Информация о начале и окончании лечения диализом в Санкт-Петербурге собиралась по ежемесячным отчетам диализных центров, направляемых в городскую нефрологический центр в соответствии с распоряжениями комитета по здравоохранениюⁱⁱⁱ и уточнялась по базам данных системы обязательного медицинского страхования.

Для всех пациентов были собраны доступные данные в отношении момента старта диализа. Мы проводили статистический анализ при помощи пакета статистических программ SPSS, версия 20.0, IBM Corp., US. Непрерывные величины описывали средней величиной и стандартным отклонением

ⁱⁱⁱ Распоряжение Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга от 4 мая 2010 г. № 240-р "Об утверждении порядка оказания специализированной медицинской помощи гражданам, нуждающимся в проведении заместительной почечной терапии". www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=SPB;n=101867

Распоряжение комитета по здравоохранению Правительство Санкт-Петербурга от 16 февраля 2016 г. № 57-р "О маршрутизации взрослого населения, нуждающегося в заместительной почечной терапии". www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=SPB;n=170451

(при нормальном распределении) или медианой и интерквартильным размахом (при распределении, отличающемся от нормального). Категориальные величины представлены долями и частотами. Для обработки пропущенных значений использована множественная импутация данных. Операционные характеристики метода предсказания трехмесячной летальности по шкале REIN (площадь под кривой чувствительности-специфичности метода) были получены сопоставлением предсказанных и фактических исходов. Мы оценили связь между шкалой риска

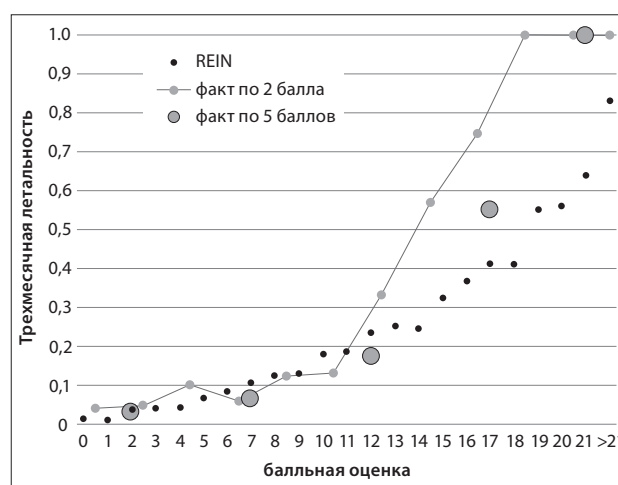


Рис. 3. Сопоставление предсказанных шкалой REIN рисков летальности и фактической летальности в зависимости от результатов балльной оценки

Fig. 3. Comparison of the risks predicted by REIN and actual mortality by scoring results

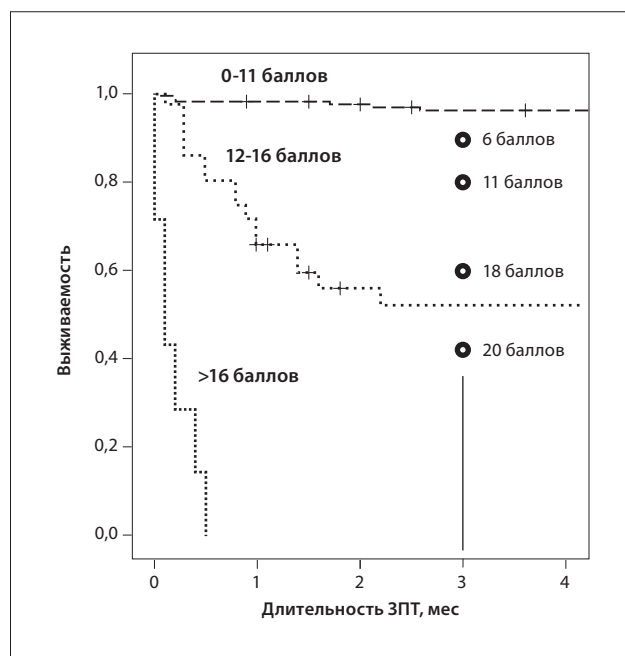


Рис. 4. Выживаемость пациентов регистра, сгруппированных по категориям шкалы REIN (низкий – 0-11 баллов; средний – 12-16 баллов; высокий – более 16 баллов). Для сравнения для трёхмесячного интервала представлены риски, полученные при разработке шкалы REIN [14] – отдельные точки, соответствующие трёхмесячной выживаемости для различных балльных оценок.

Fig. 4. Survival by REIN score group: low (<12), medium (12-16) and high risk (>16). For comparison – three-month survival by four score level for patients from development group of REIN study (separate dots).

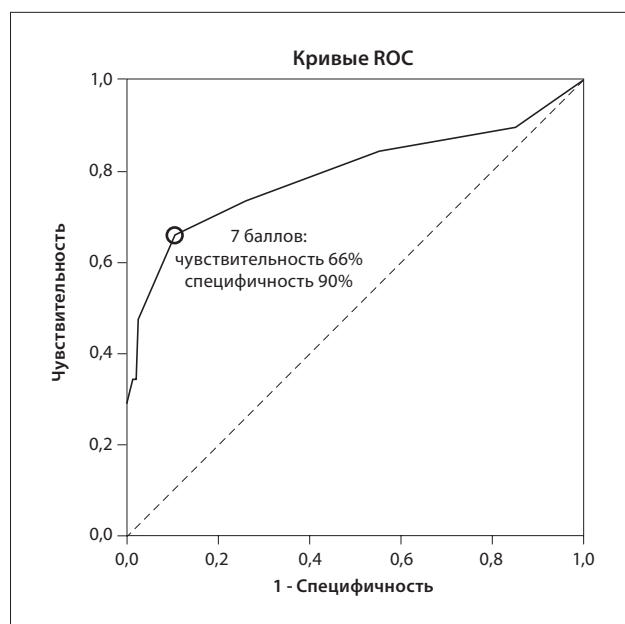


Рис. 5. Операционные характеристики метода предсказания трёхмесячной летальности по шкале REIN в группе пациентов Санкт-Петербургского регистра заместительной почечной терапии. Отмечена точка отсечения при максимальной эффективности метода – 7 баллов.

Fig. 5. Operational characteristics of prediction model REIN for older patients from Saint-Petersburg RRT register.

и фактической летальностью, анализируя чувствительность и специфичность и оптимальные точки отсечения. С-статистику на уровне 0,7-0,8 можно расценивать как приемлемую, а на уровне 0,8-0,9 – как отличную [16].

Результаты

Результаты сопоставления рисков летальности, предсказанных шкалой REIN, с фактической трёхмесячной летальностью в зависимости от балльных оценок у 201 пациента на старте диализа представлены на Рисунке 3.

В связи с небольшим числом наблюдений (201 пациент, 63 исхода, в том числе, в течение первых трех месяцев – 29 пациентов) пациенты со смежными балльными оценками сгруппированы по балльным оценкам по два (0-1, 2-3 и т.д.) и по пять баллов (0-4, 5-9 и т.д.). До уровня 11 баллов фактическая летальность практически совпадала с предсказанной; выше этого уровня отмечался резкий рост летальности, достигавший 100% при оценке по шкале выше 18 баллов.

Аналогично, при сравнении выживаемости в группах с балльными оценками 0-11 баллов, 12-16 баллов и более 16 баллов получено драматическое расхождение кривых выживаемости (Рис. 4), но представленные на том же графике уровни предсказанных шкалой REIN рисков трёхмесячной летальности для 6 и 11 баллов существенно выше, чем в нашей группе с оценками 0-11 баллов, а для остальных групп выживаемость, наоборот, существенно ниже предсказанной.

При оценке операционных характеристик метода получена ROC-кривая с С-статистикой 0,793 (95%ДИ 0,692-0,894) (Рис. 5).

Трёхмесячная летальность в группе низкого риска (менее 12 баллов) составила 4,4%, в группе среднего риска (12-16 баллов) – 42,9%, в группе высокого риска – 100%.

Обсуждение

На материале Санкт-Петербургского городского регистра мы провели внешнюю валидацию шкалы REIN, предсказывающую трёхмесячную летальность среди пациентов старше 75 лет, принимаемых на диализ. С одной стороны, получена С-статистика не ниже, чем в оригинальном описании метода (0,75; 95%ДИ 0,74-0,76 [14]) и в исследовании, посвященном внешней валидации на материале регистра Фландрии (0,74; 95%ДИ 0,70-0,77 [17]). Это указывает на возможность использования шкалы в процессе принятия решения о рациональном продолжении ведения пациента старшего возраста, достигшего потребности в заместительной почечной терапии: о начале диализа или проведении индивидуальной консервативной терапии. С другой стороны, форма

ROC-кривой (Рис. 5) и соотнесение фактической летальности с предсказанной (Рис. 3) позволяют предположить, что не на всем диапазоне шкалы мы получаем адекватные оценки. Для пациентов низкого риска по шкале REIN (не выше 11 баллов) фактическая летальность почти совпадала с предсказанной. Для пациентов среднего и высокого риска летальность существенно превышала прогнозные оценки, а при уровне выше 18 баллов летальность достигала 100% (в группе разработки шкалы летальность при высших баллах составляла чуть более 80%). Точка отсечения в ROC-анализе (превышение 7 баллов) характеризует максимальную эффективность метода в разграничении выживающих и умерших в короткие сроки, но не может служить основанием для принятия решения о заместительной почечной терапии или отказу от нее, поскольку как в оригинальной для метода популяции, так и в нашей группе этот уровень связан с благоприятным прогнозом.

При разработке шкалы в первичную модель были включены пол, градация возраста от 75 по 5 лет, наличие диабета, сердечной недостаточности (0 – I-II – III-IV по NYHA), болезнь периферических сосудов, ИБС, ЦВБ, аритмия, ХНБЛ, рак, цирроз печени, тяжелые расстройства поведения, мобильность, альбуминемия (ниже 25 и выше с градацией по 5 г/л), ИМТ из которых значимыми оказались и были включены в шкалу только 9 (Таблица 1). Рассмотренные параметры легко доступны при оценке пациента, расчет прост – шкалу можно включить в процесс принятия решения о дальнейшей тактике (с учетом пациент-ориентированного и пациент-центричного подхода). За прошедшее пять лет в Санкт-Петербурге на пять лет вырос средний возраст принимаемых на диализ пациентов (до 59 лет) и почти на 9% – доля пациентов старше 75 лет (до 17,3%). В то же время, в подобном исследовании по валидации шкалы во Фландрии доля диализных пациентов старше 75 лет в общей диализной популяции была в 2 раза выше, чем у нас, а средний возраст в ней составил 75 лет. В группе пожилых пациентов во многих наблюдательных и регистровых исследованиях выживаемость крайне низка, но, с другой стороны, летальность определяется скорее быстро нарастающей с возрастом коморбидностью, чем возрастом *per se* [19, 20]. В предложенной шкале REIN различные аспекты коморбидности вносят значимо больший вклад, чем возраст, который добавляет лишь 1 или 2 балла пациентам старше 85 или 90 лет, соответственно.

Перспективным представляется количественный подход к учету коморбидности, так как ее распространенность и выраженность расширяются, а доля отказа от продолжения диализа в качестве причины смерти диализных пациентов достигла 20% [17]. При этом следует учитывать, что указанный исход неоднороден, а общепризнанная классификация его отсутствует [18].

Использование такой взвешенной шкалы открывает возможность совместного с пациентом и его близкими принятия решения о выборе метода лечения, формируя реалистичные ожидания. Процесс состоит из трех стадий: подробного информирования пациента, выявление его/ее предпочтений и ценностей и помощь в принятии решения [21]. Следует учитывать, что многие пациенты и даже врачи не готовы к восприятию и интерпретации относительных рисков и других статистических выкладок; Peeters P et al [17] предлагают помочь пациентам визуализацией доли выживающих к определенному сроку пациентов. Но оценки одинаковых абсолютных рисков могут быть различны в восприятии разных пациентов. Даже 50% риск смерти в течение 3 месяцев может оказаться приемлемым для одного пациента, ожидающего важных семейных событий, а 15% риск смерти в течение 6 месяцев заставит отвергнуть диализ пациенту с очень низким качеством жизни из-за тяжелой коморбидности или по другим обстоятельствам.

С учетом накопленного материала различных исследований и публикации Европейских рекомендаций по лечению пожилых пациентов с продвинутыми стадиями ХБП [9, 10] целесообразно внести соответствующий фрагмент в Российские рекомендации по лечению пациентов с ХБП гемодиализом и гемодиализацией [1].

В русскоязычной литературе с термином *frailty* (не привязанном в английском языке к возрасту) обычно сопоставляется понятие "*старческая астения*". В отношении пациентов с продвинутыми стадиями ХБП и высокой коморбидностью такая астения может быть и не связана именно со старческим возрастом (по ВОЗ – 75-90 лет). Возможно, термин "ослабленный" лучше будет соответствовать понятию *frailty* в этом аспекте [10].

Положительной стороной нашего исследования является валидация шкалы в неотобранной российской популяции, отличающейся от оригинальной выборки [22].

Ограничением исследования является факт включения в исследование только фактически начавших диализа пациентов; на данном этапе мы ничего не знаем о судьбе отказавшихся от диализа (не принятых на диализ) пациентов со схожими характеристиками. Число пациентов в нашем исследовании невелико, и для принятия/адаптации шкалы для российской популяции желательно расширение исследования по регионам.

Выводы

Шкала REIN может служить инструментом оценки перспектив лечения диализом у пациентов пожилого возраста с выраженной коморбидностью и помочь в принятии решения о начале заместительной почечной терапии у пожилых коморбид-

ных пациентов или отказе от него. В исследованной популяции оценки верхней половина шкалы несколько занижали фактическую летальность; возможно, требуется учет дополнительных факторов для повышения предсказательной ценности метода

Авторы не имеют конфликта интересов

The authors declare no conflict of interests

Список литературы

1. *Строков АГ, Гуревич КЯ, Ильин АП и соавт.* Лечение пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии (ХБП 5) методами гемодиализа и гемodiaфильтрации. Клинические рекомендации. Нефрология. 2017; 21(3):92-111.
2. *Strokov GA, Gurevich KYa, Ilyin AP et al.* Treatment of patients with chronic kidney disease stage 5 by hemodialysis and hemodiafiltration. Clinical Guidelines. Russian Dialysis Society Working Group. Nephrology (in Rus). 2017; 21(3):92-111. [In Russ] doi: 10.24884/1561-6274-2017-3-92-111.
3. *Земченков А.Ю., Герасимчук Р.П., Сабодаш А.Б. и соавт.* Определение сроков начала гемодиализа: разработка и подтверждение шкалы START. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2018;20(2):47-60. doi.org/10.15825/1995-1191-2018-2-47-60.
4. *Zemchenkov A.Y., Gerasimchuk R.P., Sabodash A.B. et al.* Dialysis start timing: development and validation of START scoring scale. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2018;20(2):47-60. (In Russ). doi.org/10.15825/1995-1191-2018-2-47-60
5. *O'Hare AM, Wong SP, Yu MK et al.* Trends in the Timing and Clinical Context of Maintenance Dialysis Initiation. J Am Soc Nephrol. 2015;26(8):1975-81. doi: 10.1681/ASN.2013050531.
6. *Higuchi S, Nakaya I, Yoshikawa K et al.* Potential Benefit Associated With Delaying Initiation of Hemodialysis in a Japanese Cohort. Kidney Int Reports. 2017; 2(4):594-602. doi:10.1016/j.ekir.2017.01.015.
7. *Susantitaphong P, Altamimi S, Ashkar M et al.* GFR at initiation of dialysis and mortality in CKD: A meta-analysis. Am J Kidney Dis. 2012; 59(6): 829-840. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.01.015.
8. *Lin X, Zeng XZ, Ai J.* The Glomerular Filtration Rate (GFR) at Dialysis Initiation and Mortality in Chronic Kidney Disease (CKD) in East Asian Populations: A Meta-analysis. Intern Med. 2016;55(21):3097-3104. doi: 10.2169/internalmedicine.55.6520.
9. *Sood MM, Manns B, Dart A et al;* Canadian Kidney Knowledge Translation and Generation Network (CANN-NET). Variation in the level of eGFR at dialysis initiation across dialysis facilities and geographic regions. Clin J Am Soc Nephrol. 2014; 9(10): 1747-1756. doi: 10.2215/CJN.12321213.
10. *Farrington K, Covic A, Aucella F et al;* ERBP guideline development group. Clinical Practice Guideline on management of older patients with chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR <45 mL/min/1.73 m²). Nephrol Dial Transplant. 2016;31(suppl 2):ii1-ii66. doi: 10.1093/ndt/gfw356
11. *Клинические рекомендации по лечению пожилых пациентов с хронической болезнью почек стадии 3Б и выше (pCKФ <45 мл/мин/1,73 м²). Перевод с англ.* Нефрология и диализ. 2017; 19(1):207-220. doi:10.28996/1680-4422-2017-1-207-220.
12. *Clinical Practice Guideline on management of older patients with chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR <45 mL/min/1.73 m²). Translation into Russ.* Nephrology and Dialysis. (In Russ). 2017; 19(1):207-220. doi:10.28996/1680-4422-2017-1-207-220.
13. *Земченков А.Ю.* Использование балльных шкал, предложенных в Клинических рекомендациях European Renal Best Practice для оценки прогноза у пожилых и ослабленных пациентов на поздних стадиях ХБП. Нефрология и диализ, 2017. 19(1): 221-225.
14. *A.Yu. Zemchenkov.* The use of scores suggested by European Renal Best Practice for prognosis evaluation for frail patients with CKD 3B and higher. Nephrology and Dialysis (in Russ). 2017; 19(1):221-225.
15. *Tangri N, Stevens LA, Griffith J et al.* A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. JAMA 2011;305(15):1553-9. doi: 10.1001/jama.2011.451.
16. *Tangri N, Grams ME, Levey AS et al.* Multinational Assessment of Accuracy of Equations for Predicting Risk of Kidney Failure: A Meta-analysis. JAMA. 2016;315(2):164-74. doi: 10.1001/jama.2015.18202.
17. *Bansal N., Katz R., De Boer I.H. et al.* Development and validation of a model to predict 5-year risk of death without ESRD among older adults with CKD. Clin J Am Soc Nephrol. 2015;10(3):363-71. doi: 10.2215/CJN.04650514.
18. *Couchoud C.G., Benscart J.B., Aldigier J.C et al.* Development of a risk stratification algorithm to improve patient-centered care and decision making for incident elderly patients with end-stage renal disease. Kidney Int. 2015;88(5):1178-86. doi: 10.1038/ki.2015.245.
19. *Земченков А.Ю., Вишневский К.А., Сабодаш А.Б. и соавт.* Сроки начала и другие факторы на старте диализа, влияющие на выживаемость: Санкт-Петербургский регистр пациентов на заместительной почечной терапии. Нефрология и диализ, 2017; 19(2): 255-270.
20. *Zemchenkov A.Yu. Vishnevskij K.A. Sabodash A.B. i soavt.* Sroki nachala i drugie faktory na starte dializa, vliyayushchie na vyzhivaemost': Sankt-Peterburgskij registr pacientov na zamestitel'noj pochechnoj terapii. Nefrologiya i dializ, 2017; 19(2): 255-270.
21. *Floege J, Gillespie LA, Kronenberg F et al.* Development and validation of a predictive mortality risk score from a European hemodialysis cohort. Kidney Int. 2015;87(5):996-1008. doi: 10.1038/ki.2014.419.
22. *Peeters P, Van Biesen W, Veyts N et al.* External Validation of a risk stratification model to assist shared decision making for patients starting renal replacement therapy. BMC Nephrol. 2016; 17:41. doi: 10.1186/s12882-016-0253-3.
23. *Murphy E, Germain MJ, Cairns H et al.* International variation in classification of dialysis withdrawal: a systematic review. Nephrol Dial Transplant. 2014 Mar;29(3):625-35. doi: 10.1093/ndt/gft458.
24. *Reindl-Schwaighofer R, Kainz A, Kammer M et al.* Survival analysis of conservative vs. dialysis treatment of elderly pa-

tients with CKD stage 5. PLoS One. 2017;12(7):e0181345. doi: 10.1371/journal.pone.0181345.

20. *van Loon IN, Goto NA, Boereboom FTJ et al.* Frailty Screening Tools for Elderly Patients Incident to Dialysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12(9):1480-1488. doi: 10.2215/CJN.11801116.

21. *Winterbottom AE, Gavaruzzi T, Mooney A et al.* Patient Acceptability of the Yorkshire Dialysis Decision Aid (YoDDA) Booklet: A Prospective Non-Randomized Comparison Study Across 6 Predialysis Services. Perit Dial Int. 2016;36(4):374-81. doi: 10.3747/pdi.2014.00274.

22. *Bikbov B, Bieber B, Andrusen A et al.* Hemodialysis practice patterns in the Russia Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS), with international comparisons. Hemodial Int. 2017;21(3):393-408. doi: 10.1111/hdi.12503.

Дата получения статьи: 25.08.2018

Дата принятия к печати: 07.11.2018

Submitted: 25.08.2018

Accepted: 07.11.2018

Коррекция гиперфосфатемии у пациентов на гемодиализе: опыт одного центра и анализ возможностей

А.Б. Сабодаш^{1,2}, К.А. Салихова², О.В. Макарова², Г.А. Земченков², Н.С. Казанцева²,
А.Ю. Земченков^{1,3}, А.Ш. Румянцев^{4,5}

¹ Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова, кафедра нефрологии и диализа,
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

² ББраун Авитум Руссланд Клиникс; 193318, ул.Бадаева, 1, к.1, Санкт-Петербург, Россия;

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

⁴ Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней,
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

⁵ Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии,
199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9

Hyperphosphatemia correction in hemodialysis patients. A single center study and perspective analysis

A.B. Sabodash^{1,2}, K.A. Salikhova², O.V. Makarova², G.A. Zemchenkov², N.S. Kazantseva²,
A.Yu. Zemchenkov^{1,3}, A.Sh. Romyantsev^{4,5}

¹ I.P. Pavlov First St.-Petersburg State medical university, 197022, 6-8 Lev Tolstoy str., St.-Petersburg, Russia

² BBraun Avitum Russland Clinics, 193318, 1-1, Badaeva str., Saint-Petersburg, Russia;

³ I.I. Mechnikov North-West State medical university, 191015, 41 Kirochnaya str., St.-Petersburg, Russia

⁴ I.P. Pavlov First St.-Petersburg State medical university, Department of propedeutic of internal diseases,
197022, 6-8 Lev Tolstoy str., St.-Petersburg, Russia

⁵ Saint-Petersburg state University, 199034, 7-9 Universitetskaya Emb., St.-Petersburg, Russia

Ключевые слова: гиперфосфатемия, гемодиализ, выживаемость, фосфат-связывающие препараты, гиперпаратиреоз

Резюме

Цель: гиперфосфатемия остается одним из наиболее значимых показателей, определяющих риск смерти у диализных больных; при этом ее коррекция является сложной задачей: возможности и ограничения различных методов ещё предстоит уточнять в реальной практике.

Методы: среди превалянтных пациентов гемодиализа, собранных во вновь открытом диализном центре, оценены уровни фосфатемии и ее динамика на протяжении до двух лет на фоне реализации доступных мер борьбы с гиперфосфатемией. Через 5 лет от начала исследования проведена оценка выживаемости и выявлены влияющие на неё факторы.

Результаты: доля пациентов с фосфатемией в целевом диапазоне ($0,9 \div 1,78$ ммоль/л); повышалась от исходной 27,1% до 60,3%. В ходе коррекции гиперфосфатемии пациенты разделились на группы: стабильной фосфатемии в целевом диапазоне (53% пациентов), фосфатемии в целевом диапазоне с понижающим трендом $-0,62 \pm 0,20$ ммоль/л/год (10%), с гиперфосфатемией с повышающим трендом $0,19 \pm 0,25$ ммоль/л/год (17%) и гиперфосфатемией с понижающим трендом $-0,33 \pm 0,18$ ммоль/л/год (20%). В регрессионной модели Кокса с одной переменной – категорией фосфатемии – третья группа характеризовалась относительным риском смерти (ОР)=3,39; $p=0,002$, а группа с высокой, но снижающейся фосфатемией не отличалась по выживаемости от первой (ОР=1,24; $p=0,67$, 95%ДИ

Адрес для переписки: Земченков Александр Юрьевич

Тел.: +7 (812) 275-73-36 e-mail: kletk@inbox.ru

Corresponding author: Zemchenkov Alexander

e-mail: kletk@inbox.ru

0,47÷1,26). В модели множественной регрессии помимо категории фосфатемии (ОР 3,52; $p=0,003$ для высокой резистентной гиперфосфатемии) значимыми оказались возраст, уровень ПТГ <150 пг/мл и тренд на повышение ПТГ. Распределение по категориям фосфатемии значимо ($\chi^2=27,4$; $p=0,01$) определялось оценкой податливости диетическому консультированию.

Заключение: в коррекции гиперфосфатемии эффективны диетические ограничения, включая отказ от полуфабрикатов с фосфатными добавками, некоторые модификации режима диализа (удлинение и/или учащение сеансов, физическая активность во время сеанса, коррекция ацидоза), фосфат-связывающие препараты и коррекция гиперпаратиреоза.

Abstract

Aim: hyperphosphatemia remains one of the most significant risk factor for mortality of dialysis patient. Its correction is a difficult problem: the capabilities and limitations of different methods are still subject to clarification in real-world practice.

Methods: among prevalent patients gathered in a newly organized dialysis center, we assessed the baseline phosphate levels and trends of its changes over the period up to two years while applying all available phosphate lowering measures. After 5 years of follow-up, we evaluated the survival rate and significant risk factors.

Results: the fraction of patients with phosphate level within target range (0.9÷1.78 mmol/l) increased from 27.1% to 60.3%. Patients were divided into four groups by phosphate levels: (1) stable patients in target range (53%); (2) within target range with a trend of decreasing -0.62 ± 0.20 mmol/l/year (10%), (3) hyperphosphatemia with a trend of increasing 0.19 ± 0.25 mmol/l/year (17%) and (4) hyperphosphatemia with a trend of decreasing -0.33 ± 0.18 mmol/l/year (20%). In univariate Cox regression model (phosphatemia category) the third group had mortality relative risk $RR=3.39$; $p=0.002$, while the fourth group did not show a difference from first group (reference): $RR=1.24$; $p=0.67$, 95%CI 0.47÷1.26. In multivariable model (beside phosphatemia category: $RR=3.52$; $p=0.003$ for third group) the significant factors included PTH <150 pg/ml, increasing PTH trend and age. The distribution of patient's phosphatemia category significantly depended upon their compliance with dietary consultation ($\chi^2=27.4$; $p=0.01$).

Conclusion: the effective measures for hyperphosphatemia correction include low-phosphate diet (with exclusion of inorganic phosphate additives), some dialysis regimen modification (prolong and/or frequent sessions, physical activity during session, acidosis correction), phosphate binders and hyperparathyroidism correction.

Key words: hyperphosphatemia, hemodialysis, survival, phosphate binders, hyperparathyroidism

Этические, организационные и финансовые ограничения часто не позволяют провести испытания, прямо отвечающие на заинтересовавший исследователя вопрос. Одним из альтернативных вариантов аналитики, невольно обходящим существующие ограничения, называют "натуральный эксперимент": в результате внешних обстоятельств непреодолимой силы пациенты разделяются или объединяются в группы, которые никогда не были бы созданы волей исследователя из-за упомянутых ограничений.

В Санкт-Петербурге до 2013 года крупнейший район города, ограниченный Невой, не обладал диализной службой, и все пациенты с терминальной почечной недостаточностью, проживающие там, получали заместительную почечную терапию в восьми других центрах. Открытие относительно крупного Невского нефрологического центра позволило за ограниченный срок собрать разнородных по практике лечения и его непосредственным результатам пациентов.

Одной из характеристик этой собранной по району проживания группы был высокий уровень фосфатемии. Мы поставили задачу добиться уровня

фосфатемии в целевом диапазоне (0,9-1,78 ммоль/л) у доли пациентов не ниже установленной ключевыми критериями качества (принятыми в крупной международной диализной сети и в Рекомендациях по критериям качества диализа Российского диализного общества [1]), и в ходе этой работы оценить возможности и ограничения различных методов коррекции гиперфосфатемии, её результаты и отсроченные исходы.

Методы

В исследование включены все пациенты, переведенные во вновь созданный диализный центр из других центров. Рутинное обследование в соответствии со стандартами диализной помощи включало, среди прочего, ежемесячный контроль уровня фосфатов, кальция, обеспеченной дозы диализа (по двухпульсовому Kt/V по формуле Daugirdas-II), альбумина, ежеквартальное (и чаще – по показаниям) – паратгормона, СРБ, параметров обмена железа. Compliance диетологическому консультированию оценивалась лечащими врачами с использованием трехдневных пищевых дневников. Учитывалась те-

рапия доступными на тот период фосфат-связывающими (кальция карбонат, севеламер, алюминия гидроксид) и антигиперпаратиреонидными (альфа-кальцидол, цинакальцет) препаратами, проведенные в ходе наблюдения или ранее паратиреоидэктомии и малоинвазивные вмешательства на паращитовидных железах.

Целевым диапазоном фосфатемии считали уровни от 0,9 до 1,78 ммоль/л; минимально приемлемая доля пациентов в целевом диапазоне – 55%.

Мы проводили статистический анализ при помощи пакета статистических программ SPSS, версия 20.0, IBM Corp., US. Непрерывные величины описывали средней величиной и стандартным отклонением (при нормальном распределении) или медианой и интерквартильным размахом (при распределении, отличающемся от нормального). Категориальные величины представлены долями и частотами. Выживаемость от момента включения в исследование оценивали по методу Каплан-Мейера, влияющие факторы оценивали в регрессионных моделях Кокса.

Результаты

Во вновь созданном центре диализа проанализирована история достижения целевых значений фосфатемии. За 2,5 года работы в исследование включены 197 пациентов. Ко времени первичной оценки результатов мероприятий по достижению целевого диапазона фосфатемии у установленной доли пациентов среднее время наблюдения составило 19 ± 9 мес. На втором этапе через 5 лет от начала исследования проведена оценка выживаемости. Доля пациентов с фосфатемией в целевом диапазоне повышалась от исходной 27,1% до 60,3% к концу первого этапа исследования; доля гиперфосфатемии за этот период снизилась с 61% до 32,6% (оба изменения – $p < 0,001$).

По исходным уровням и индивидуальной динамике фосфатемии 147 пациентов (75% от общей популяции) распределились на 4 категории (Рис. 1); 50 пациентов остались вне классификации из-за резко отклоняющихся соотношений параметров или из-за недостатка ключевых данных.

Первая группа (на графиках и таблицах обозначена как NN) характеризовалась удержанием фосфатемии в целевом диапазоне (у половины пациентов – после начальной фазы коррекции) со сред-

ним уровнем фосфатемии за время наблюдения в диапазоне 1,13-1,78 ммоль/л и клинически незначимым трендом фосфатемии от -0,36 до +0,18 ммоль/л/год. Связь между средним уровнем фосфатов и его трендом статистически незначима (Рис. 1). Вторая группа (LL) характеризовалась средними значениями фосфатов в пределах 1,13-1,60 ммоль/л и более выраженным понижающим трендом фосфатемии от -1 ммоль/л/год до -0,36 ммоль/л/год. Связь между этими параметрами не достигла статистической значимости (возможно, из-за малочисленности группы). У пациентов третьей (HH) и четвертой (HL) группы средний уровень фосфатов за время наблюдения превышал 1,78 ммоль/л с тенденцией к повышению в третьей группе (0,0-0,7 ммоль/л/год и с тенденцией к снижению в четвертой группе (-0,96÷-0,06 ммоль/л/год). В последних двух группах связь между средним уровнем фосфатов и трендом фосфатемии была значимой (коэффициент детерминации 26 и 19% соответственно), но противоположной по направленности: чем выше был уровень фосфатемии, тем быстрее он менялся (Рис. 1).

За время наблюдения 78 пациентов первой группы (NN – 53% от общего числа классифицированных) демонстрировали стабильную (после первичной коррекции) фосфатемию в целевом диапазоне; доля высоких значений в ежемесячном наблюдении составила $18 \pm 14\%$. В помесечном наблюдении 5-95% диапазон годовых трендов уровня фосфатов составил от -0,37 до +0,13 ммоль/л/год

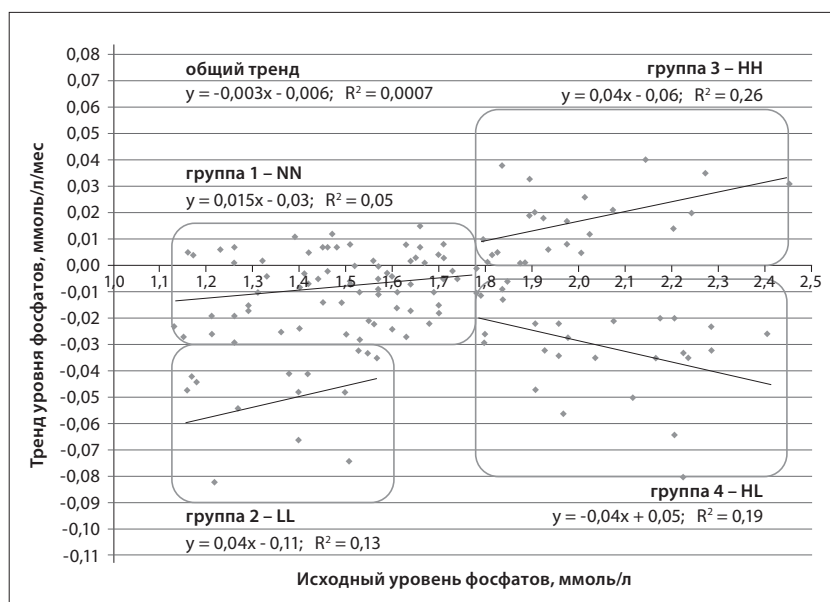


Рис. 1. Распределение пациентов по средним уровням фосфатемии и дальнейшей её динамике. На графике представлены 4 группы с характерными соотношениями средних значений фосфатемии и её помесечного тренда за время наблюдения (описание – в тексте), а также параметры линейной регрессии между указанными параметрами в каждой группе и коэффициент детерминации R^2 как мера объясненной дисперсии.

Fig. 1. The distribution of patients according to mean phosphate levels and its trends. The graphs represent four patients' groups with distinctive relations between mean phosphate levels and its trends (description – see text) as well as linear regression analysis parameters in each group and coefficient of determination (R^2) as measure of explained dispersion.

Таблица 1 | Table 1

Параметры МКН-ХБП и их динамика по категориям фосфатемии MBD-CKD parameters by phosphatemia category				
за время наблюдения на I этапе	1 группа (NN) (N=78)	2 группа (LL) (N=15)	3 группа (HH) (N=25)	4 группа (HL) (N=29)
фосфатемия				
Средний уровень фосфатов, ммоль/л #	1,49±0,18	1,37±0,15	1,99±0,18	2,03±0,19
Тренд уровня фосфатов ##				
ммоль/л/месяц	-0,009±0,018 *	-0,052±0,017 *	-0,016±0,021 *	-0,027±0,015 *
ммоль/л/год	-0,11±0,22 *	-0,62±0,20 *	0,19±0,25 *	-0,33±0,18 *
доля проб крови с гиперфосфатемией ###	18±14%	15±11%	67±16%	69±19%
# – различия между всеми группами статистически значимы, кроме пары 3 – 4; ## – различия между всеми группами статистически значимы; ### – различия между всеми группами статистически значимы, кроме пар 1 – 2, 3 – 4; * – тренды отличаются от 0.				
кальциемия				
Средний уровень кальция плазмы, ммоль/л #	2,17±0,17	2,12±0,19	2,24±0,10	2,27±0,09
Тренд кальция плазмы ##				
ммоль/л/месяц	0,002±0,010 *	0,014±0,034	-0,002±0,123	-0,001±0,011
ммоль/л/год	0,03±0,12 *	0,17±0,20	0,02±0,15	-0,01±0,13
доля проб крови				
с гиперкальциемией	3±12%	3±6%	4±8%	3±5%
с гипокальциемией #	30±30%	37±36%	18±19%	13±18%
# – различия между всеми группами статистически значимы, кроме пар 1 – 2; 3 – 4; ## – различия между всеми группами статистически не значимы; * – тренды отличаются от 0.				
уровни ПТГ				
Средний ПТГ, пг/мл #	382±227	392±204	365±162	395±168
Тренд ПТГ, ммоль/л/мес #	-9±22 *	-21±55	-21±35 *	-10±36
доля пациентов с ПТГ				
<150 пг/мл #	8%	13%	8%	0%
>600 пг/мл #	9%	13%	8%	14%
150-600 пг/мл	83%	74%	84%	86%
# – различия между всеми группами статистически не значимы в Т-тесте и в тесте Краскала-Уоллеса, $p=0,83$; распределение уровней ПТГ не отличается от нормального (в тесте Колмогорова-Смирнова, $p=0,09$); * – тренды отличаются от 0.				

(в среднем $-0,11\pm0,22$ ммоль/л/год, отличие от 0 – $p<0,001$) при коэффициенте вариации значений фосфатов у каждого пациента (CV) $21\pm7\%$ (подробнее смотри Таблицу 1).

Вторая группа в 15 пациентов (10% – LL) при стабильно низких значениях фосфатемии (доля высоких значений $15\pm11\%$) за время наблюдения демонстрировала ее дальнейшее снижение, в основном, в пределах целевого диапазона; (годовой тренд $+0,1\div-0,17$ ммоль/л/год, в среднем $-0,62\pm0,20$) при CV фосфатемии у каждого пациента $32\pm10\%$.

Третья группа в 25 пациентов (17% – HH) с постоянно высокой фосфатемией (доля высоких значений – $67\pm16\%$), несмотря на предпринимаемые попытки коррекции, демонстрировали рост фосфатемии (90% годовых трендов – в диапазоне $-0,07\div+0,92$ ммоль/л за год, в среднем $0,19\pm0,25$) при CV фосфатов у каждого пациента $18\pm3\%$.

У четвертой группы в 29 пациентов (20% – HL) фосфатемия при средних значениях $2,03\pm0,19$ ммоль/л; (доля высоких значений –

$69\pm19\%$) снижалась (90% годовых трендов – в диапазоне $0,72\div-0,078$ ммоль/л/год, в среднем $-0,33\pm0,18$) при CV значений фосфатов у одного пациента $19\pm6\%$.

Через 5 лет от начала исследования оценена выживаемость пациентов по группам фосфатемии (Рис. 2). В регрессионной модели Кокса с одной категориальной переменной – категорией фосфатемии – (статистическая значимость модели $\chi^2=9,60$; $p=0,022$) только третья категория фосфатемии (высокой и резистентной) оказалась связана со значимо повышенным риском смерти в сравнении с первой категорией (стабильная фосфатемия в целевом диапазоне) – относительный риск (ОР) = 3,39; $p=0,002$. Обращает на себя внимание тот факт, что четвертая группа (высокая фосфатемия с нисходящим трендом) не отличалась по относительному риску (ОР) смерти от первой группы (ОР=1,24; $p=0,67$, 95%ДИ $0,47\div1,26$).

При включении в множественную регрессионную модель Кокса категории фосфатемии, пола, воз-

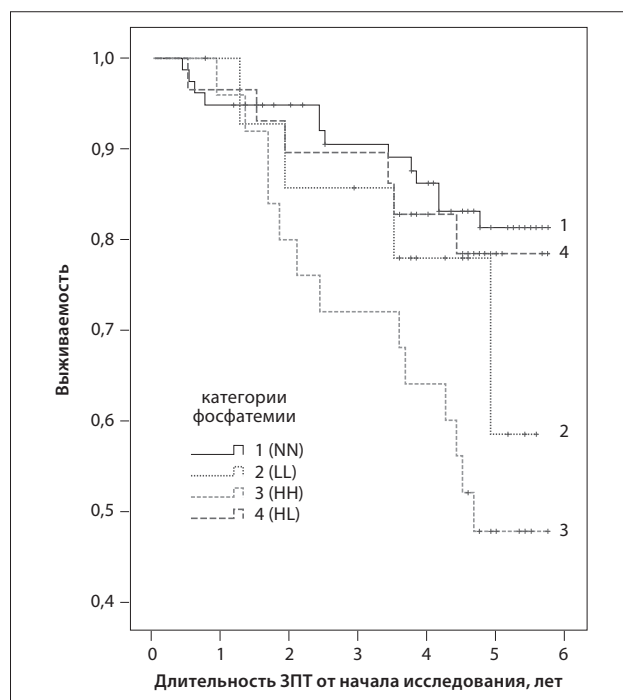


Рис. 2. Выживаемость пациентов от начала исследования по категориям фосфатемии

Fig. 2. The survival of patients with different phosphatemia category (from the time point of study start)

раста, длительности ЗПТ до начала исследования, характеристики комплаентности пациента, среднего уровня альбумина, кальция, доли проб крови с гиперкальциемией, категории среднего уровня ПТГ по KDIGO, тренда ПТГ после последовательного исключения (по Вальду) в модели остались значимые параметры: категория фосфатемии, средний уровень кальция, категория среднего уровня ПТГ (по KDIGO) и тренд уровня ПТГ (Таблица 2).

Из категорий фосфатемии только постоянно повышенный уровень с тенденцией к росту (HH) был

связан с риском смерти (выше в 3,5 раза – близкий к таковому в модели с одной переменной). Из категорий ПТГ по KDIGO с повышенным риском смерти был связан только уровень ниже 150 пг/мл.

Распределение по категориям фосфатемии значимо ($\chi^2=27,4; p=0,01$) определялось оценкой податливости диетическому консультированию, оцененному лечащими врачами: в третьей категории 56% пациентов имели низкую/очень низкую податливость против 19-20% в первой и второй категории; самую меньшую долю таких пациентов включала четвертая группа. Важно отметить, что на фоне диетических вмешательств не отмечены низкие уровни альбуминемии или нисходящие тренды альбуминемии (Таблица 3).

Категории пациентов значимо не различались по частоте применения цинакальцета (в целом 19%) за исключением вдвое большей, чем у других частоты в третьей группе (28%) и альфакальцитрола (73%), парикальцитол применялся у 12% третьей группы – вдвое чаще, чем в остальных. 15 пациентов (9%) перенесли паратиреоидэктомию (равномерное распределение числа операций по всем категориям, кроме 4-й, где операции не выполнялись), 5 получали серии инъекций парикальцитрола в паращитовидные железы. В результате терапии уровни ПТГ не различались между категориями фосфатемии в тесте Краскала-Уоллеса ($p=0,83$) и при попарном сравнении (Манна-Уитни): общая медиана 367 (интерквартильный размах – ИР – 265÷464) пг/мл; в целом, 83% пациентов находились в целевом диапазоне KDIGO, имелась лишь тенденция к более частому превышению целевых значений ПТГ во 2-ой и 4-й категориях (9 и 8% vs. 13 и 14% в первой и третьей; $p=0,08$) при не различающемся числе вмешательств (1,16 на пациента в 3-й категории и 1,17 – среди остальных). Число вмешательств было достоверно больше во второй категории (1,39 в расчете на пациента и 1,13 среди остальных; $p=0,05$).

Таблица 2 | Table 2

Модель множественной регрессии Кокса: относительный риск смерти в группе prevalentных пациентов ($n=147$)

Multivariable Cox regression analysis: relative risk for death in the prevalent patient group

	B	SD	Вальд	ст. св.	p	Exp(B)	95% ДИ для Exp(B)
возраст	0,026	0,013	4,047	1	0,044	1,027	1,001 - 1,054
категория фосфатемии							
(референтная – NN)			9,307	3	0,025		
(LL)	0,398	0,605	0,432	1	0,511	1,488	0,455 - 4,873
(HH)	1,259	0,418	9,056	1	0,003	3,523	1,551 - 7,999
(HL)	0,555	0,518	1,149	1	0,284	1,743	0,631 - 4,811
категория ПТГ по KDIGO							
(референтная: ПТГ > 600 пг/мл)			10,610	2	0,005		
<150 пг/мл	2,763	0,941	8,625	1	0,003	15,855	2,507 - 100,259
150-600 пг/мл	1,039	0,743	1,955	1	0,162	2,828	0,659 - 12,141
тренд ПТГ	-0,013	0,005	6,333	1	0,012	0,987	0,977 - 0,997

Первоначально включенные переменные: категории фосфатемии, пол, возраст, длительность ЗПТ до начала исследования, комплаентность пациента, средний уровень альбумина, кальция, доля проб крови с гиперкальциемией, категория среднего уровня ПТГ по KDIGO, тренд ПТГ

Таблица 3 | Table 3

Распределение пациентов по податливости диетическим вмешательствам и уровни альбумина по категориям фосфатемии
The distribution dietary compliance levels, albumin levels and its trend among phosphatemia category

	категории по фосфатемии				
	1 (NN)	2 (LL)	3 (HH)	4 (HL)	все
податливость					
очень низкая	6,4%	6,7%	8,0%	6,9%	6,8%
низкая	12,8%	13,3%	48,0%	10,3%	18,4%
средняя	25,6%	20,0%	28,0%	31,0%	26,5%
оптимальная	55,1%	60,0%	16,0%	51,7%	48,3%
все	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
средний альбумин, г/л	39,6±3,4	38,7±4,0	40,0±2,3	40,9±1,8 *	39,8±3,1
годовой тренд альбумина **	-0,18±2,36	1,57±5,53	0,80±3,12	0,32±3,26	0,25±3,12

* – отличие 4 группы от 1 и 2, $p<0,05$
** – тренды не отличаются от 0 и не различаются между собой

* – отличие 4 группы от 1 и 2, $p < 0,05$

** – тренды не отличаются от 0 и не различаются между собой

Фосфатемия была связана с уровнем альбумина при уровне последнего до 39 г/л ($r=0,27$; $p=0,03$), но не выше ($r=0,04$; $p=0,7$). Только при сниженном (<39 г/л) уровне альбумина фосфатемия была выше в подгруппе с пограничными показателями адекватности ($1,87 \pm 0,27$ и $1,60 \pm 0,38$ ммоль/л; $n=11$) в сравнении с подгруппой с целевыми значениями ($1,76 \pm 0,27$ и $1,75 \pm 0,38$ ммоль/л; $n=136$).

Обсуждение

Гиперфосфатемия остается одним из наиболее значимых показателей, определяющих риск смерти у диализных больных. При этом ее коррекция является сложной задачей.

В крупном проспективном исследовании COSMOS (почти 7 тысяч гемодиализных пациентов, случайно отобранных для наблюдения в 20 европейских странах) именно фосфатемия сильнее других параметров минеральных и костных нарушений (МКН-ХБП) была связана с рисками летальности, причем, риски быстро росли при превышении уровня фосфатов 1,6 ммоль/л (и такие пациенты составили почти 50%), тогда как риски смерти начинали расти при кальциемии выше 2,35 ммоль/л (и таких пациентов было не более трети); связь рисков смерти с уровнем паратгормона отслеживалась лишь при превышении уровня 800 пг/мл (и таких пациентов было не более 10%) [2]. В нашем проспективном исследовании не столько средний уровень фосфатемии, сколько отсутствие положительной динамики отрицательно сказывалось на выживаемости (Таблица 2).

Имеются многочисленные свидетельства негативных последствий гиперфосфатемии, продемонстрированных *in vitro*: активация апоптоза сосудистых гладкомышечных и эндотелиальных клеток, усиление продукции активных радикалов кислорода, снижение биодоступности оксида азота, уменьшение синтеза аннексина-АII и эндотелий-зависимой

релаксации сосудов, переключение фенотипа сосудистых гладкомышечных клеток на остеохондрогенный тип и подавление остеокластогенеза [3]. Клинически эти эффекты реализуются в эндотелиальную дисфункцию и сосудистую кальцификацию, гипертрофию левого желудочка, сердечную недостаточность, ускоренное прогрессирование атеросклероза и клапанных поражений. Важно отметить, что токсичность фосфатов реализуется не в идеальных "чистых" условиях, когда на перегрузку фосфатами и гиперфосфатемии можно было бы ответить тактикой ограничения поступления фосфатов и восстановлением нормофосфатемии. В естественных (а не в модельных) условиях эндотелиальная дисфункция обусловлена не только гиперфосфатемией, но и отклонениями в уровнях кальциемии, воспалением, метаболическим ацидозом, дефицитом белка Klotho и, возможно, другими, пока не идентифицированными факторами, что требует комплексного многоцелевого подхода [4]. С учетом важности сердечно-сосудистого компонента МКН-ХБП, одной из таких целей могли бы стать мероприятия по снижению склонности к кальцификации [5]. В норме кальций и фосфаты вместе с рядом кофакторов (главным образом, фетуином-А) образуют аморфные первичные кальций-белковые наночастицы, склонные спонтанно трансформироваться во вторичные с кристаллической структурой, являющиеся центрами дальнейшего осаждения фосфата кальция. Разработаны, хотя и не стали пока рутинными, методы оценки осаждаемой фракции фетуина-А или времени перехода половины первичных кальций-белковых частиц во вторичные в стандартизованных условиях. Клинические исследования подтвердили тесную связь результатов этих тестов с общей летальностью, тяжестью коронарной кальцификации, темпам утраты функции трансплантата и жесткостью аорты [5, 6]. Имеются первые данные о том, что некоторые диализные технологии способны снижать эту склонность и улучшать результаты [7, 8].

Какими средствами борьбы с гиперфосфатемией мы располагаем?

Они включают в себя, по крайней мере, четыре группы мероприятий:

- диета;
- диализ;
- фосфат-связывающие препараты;
- коррекция гиперпаратиреоза.

Диета. Главными источниками фосфатов являются белки и технологические добавки к полуфабрикатам/готовым продуктам питания. Поскольку фосфаты тесно связаны с белками, исключить их из белковых продуктов не представляется возможным без особой обработки (которой подвергаются соевый белок в процессе производства: Supro-760 и его российский дериват Суперпротеин). В доступной литературе содержится информация о соотношении фосфатов и белка в широком списке продуктов, что позволяет выбирать относительно обедненные фосфатами продукты [9]. Следует, впрочем, учитывать два обстоятельства. С одной стороны, фосфаты в продуктах растительного происхождения тесно связаны с фитатами, и существенная фракция фосфатов не всасывается из кишечника в связи с отсутствием у человека соответствующих ферментов. С другой стороны, растительные белки считаются менее биологически ценными для человека. Решением могло бы стать более широкое применение биологически ценных соевых белков; мета-анализ рандомизированных исследований продемонстрировал способность такого вмешательства снизить фосфатемию на $0,8$ ($95\% \text{ДИ } 0,5 \div 1,1$) ммоль/л, по крайней мере, у преддиализных пациентов [10]; хотя многие предположительные эффекты соевых белков на вполне исследованы до сих пор [11], российские работы с Супро-760 проводились еще 15-20 лет назад [12]. Более дорогой (но в связи с появлением генерических препаратов быстро в настоящее время дешевоющий) способ компенсировать ограничения потребления белков – применение лекарственного комплекса незаменимых аминокислот и их кетоаналогов; терапия рассчитана только на преддиализные стадии ХБП, где продемонстрировала свою эффективность [13], в том числе, и в российских исследованиях [14, 15], но не имеет обоснования в применении к диализным пациентам.

Возможно, более важным в реальной практике источником нагрузки фосфатами являются содержащиеся в обработанных продуктах питания (полуфабрикатах, готовых консервированных блюдах) технологические добавки солей фосфатов в качестве разрыхлителя, эмульгатора, улучшителя вкуса, наполнителя, а также для коррекции кислотности, поддержки цвета, стабилизации белков, консервирования, укорочения времени приготовления, защиты при заморозке. Большинство этих оснований для применения, таким образом, связано с созданием/сохранением товарного вида продуктов или

удешевлением массового производства полуфабрикатов/готовых блюд, поэтому нельзя рассчитывать, что пищевая промышленность откажется от их применения, что создает реальную проблему как в развивающихся, так и в развитых странах, как среди диализных пациентов, так и в здоровой популяции [16]. Различные мясные полуфабрикаты содержат фактически в среднем на 50-100 мг фосфатов на 100 г продукта, чем можно было ожидать, исходя из состава, что практически удваивает содержание фосфатов [17]. Необходимые ограничения в диете затруднены ограниченным доступом к выбору здорового питания по экономическим и поведенческим причинам, а также из-за отсутствия достаточной информации на этикетках продуктов [18]. В нашем исследовании соблюдение рекомендаций по диетическому консультированию в группе высокой резистентной фосфатемии было вдвое хуже, чем в других. В 2017 году опубликовано первое рандомизированное исследование по исключению из диеты фосфатных добавок [19]. За три месяца питания продуктами без фосфатных добавок у пациентов с исходной гиперфосфатемией ($>1,78$ ммоль/л) в группе вмешательства фосфаты снизились с $2,32 \pm 0,45$ до $1,61 \pm 0,42$ ммоль/л, при этом 70% (!) пациентов перешло в группу нормофосфатемии ($<1,78$ ммоль/л) против 20% контрольной группы. Интересно, что в лечебной группе наметилась тенденция к снижению ПТГ, а в контрольной – к повышению. Таблица проведенных замен продуктов питания представлена в электронном приложении 1 к публикации. Иронией над опасениями в том, что ограничение фосфатов способно привести к ухудшению нутриционного статуса, прозвучало отмеченное статистически значимое *повышение* альбумина в лечебной группе при значимом снижении в контрольной. В целом, пищевые добавки могут формировать до 50% поступления фосфатов с пищей – до 400-500 мг/сутки. Следует помнить, что реальные возможности фосфат-биндеров часто ограничены связыванием 200-300 мг фосфатов в сутки [20].

Дополнительными факторами, влияющими на поступление фосфатов, являются способ приготовления пищи (варка – снижает количество фосфатов на 35-50% [21]), фосфаты в назначаемых медикаментах (до 111 мг/сутки [22]) и мультивитаминах (до 150 мг/сутки [23]).

Диализ является главным путем выведения фосфатов из организма пациента с ХБП5Д. Ограничения этого пути известны давно и не связаны с мощностью диализа: поскольку фосфат – преимущественно внутриклеточный анион, первоначальное снижение концентрации фосфатов в крови происходит быстро – вдвое-втрое за первый час сеанса диализа, но так же быстро по окончании сеанса происходит восстановление уровня (за 2-3 часа $\approx$ до 80% от исходного) [24]. Крупнейшее РКИ, посвященное ГДФ (ESHOL) показало, что уровни фосфатов не изме-

нились на фоне ГДФ за три года и не различались в группах ГД и ГДФ, хотя два другие подобные исследования (CONTRAST и Turkish On-line HDF) продемонстрировали минимальную разницу: 1,54 vs. 1,60 ммоль/л ($p=0,02$) и 1,52 vs. 1,54 vs. 1,46 ммоль/л ($p=0,03$), соответственно [25]. Надежным методом увеличения выведения фосфатов остается только удлинение/увеличение частоты сеансов, а еженочный продолжительный диализ позволял отменять фосфат-биндеры у 75% пациентов [18]. В нашем небольшом наблюдении перевод на режим диализа 4 раза в неделю позволил достичь целевого уровня фосфатемии ($<1,78$ ммоль/л) у 11 пациентов из 13, среди причин перевода которых на четырехразовый диализ была гиперфосфатемия [26]. После коррекции ацидоза увеличением уровня бикарбоната диализирующего раствора с 31 ± 1 до 33 ± 1 ммоль/л достигнуто значимое снижение исходной гиперфосфатемии (от $1,98 \pm 0,59$ до $1,74 \pm 0,56$ ммоль/л, $<0,001$) [27]. Дополнительной возможностью улучшить межсекторальное перемещение фосфатов за счет улучшения кровотока в плохо перфузируемых в покое мышечных масс является физическая нагрузка в ходе сеанса гемодиализа: среднее различие в динамике в сравнении с контрольной группой составило 0,3 ммоль/л ($p=0,049$) [28].

Гиперпаратиреоз приводит к ускорению обмена костной ткани и ускоренному выходу из неё фосфатов. В случае, если выведение (почками)/утилизация (в кость) этих фосфатов нарушена, они накапливаются, в том числе, в крови, что затрудняет борьбу с гиперфосфатемией. На фоне избыточного потребления фосфатов с пищей этот эффект отчетливо не проявляется, однако при разделении большой группы пациентов на подгруппы с разным уровнем потребления белков (а значит и фосфатов) в каждой из них частота гиперфосфатемии у пациентов с ПТГ >600 пг/мл примерно втрое превышала таковой в референтной подгруппе с ПТГ 150-300 пг/мл. Справедливо и обратное: в каждой из подгрупп по уровням ПТГ (с границами подгрупп 150, 300 и 600 пг/мл) риски гиперфосфатемии были связаны с уровнями потребления белка. В общей группе связь между риском гиперфосфатемии и выраженностью гиперпаратиреоза или с потреблением белка не выявлялась [29]. Связь действует и в противоположном направлении: снижение уровня фосфатов в результате диетических ограничений и применения фосфат-биндеров приводит к снижению уровня паратгормона, но только у быстро ответивших на вмешательство пациентов [30].

Фосфат-связывающие препараты представлены в настоящее время несколькими группами.

Исторически первыми в 1970-х годах были соли (гидроксид) алюминия – весьма эффективный фосфат-связывающий препарат, по-видимому, не всасывающийся из кишечника в клинически значимых количествах. Однако его несомненная токсичность при

поступлении *через диализирующий раствор* (в эпоху отсутствия специальной очистки воды для диализа), выражавшаяся в тяжелой энцефалопатии (диализная деменция с центральными судорогами), выраженной микроцитарной анемии и в блокаде минерализации кости из-за отложения во фронте минерализации, навсегда наложила тревожный отпечаток и на энтеральное применение, хотя никогда убедительных свидетельств токсичности пероральных форм получено не было [31]. Считается, что всасывание алюминия может увеличиться при совместном применении с витамином D, выше у детей, чем взрослых, а низкий уровень ПТГ будет способствовать отложению алюминия именно в медленно движущийся фронт минерализации, а не по всей костной ткани, как при гиперпаратиреозе. Таким образом, витамин D, низкий уровень ПТГ и младший возраст может увеличить токсичность алюминия, хотя этому прямых свидетельств и нет. По регистровым данным, 10-15% пациентов с ХБП5Д в Германии, Италии, Испании и около 30% в Австралии принимают лицензированные в качестве ФСП препараты гидроксид алюминия¹ [31]. Тем не менее, опасения в не исключённой токсичности подтолкнули к широкому использованию кальций-содержащих фосфат-биндеров, столь же дешевых и достаточно эффективных. Их использование росло до середины 1980-х, пока не пришло понимание высоких рисков, связанных с метастатической (внекостной) кальцификацией, в первую очередь, сосудистой [32]. Это, в свою очередь, вызвало к жизни не содержащие кальция фосфат-биндеры на основе магния, полимерного сорбента севеламера, ионов металлов лантана (несущего в себе неопределенного значения риски накопления лантана в скелете), а в самые последние годы – железа (связанного с известными, хоть и малыми рисками накопления его в организме). Несмотря на многообещающие указания на возможность тормозить сосудистую кальцификацию препаратами магния, риск гипермагниемии и необходимость регулярно контролировать содержание магния в крови ограничивают его применение [33]. В наблюдательном исследовании COSMOS [34] в моделях, скорректированных на большое число параметров (до 24), показано снижение рисков общей и сердечно-сосудистой летальности на 29 и 22% в результате применения ФСП в качестве монотерапии и в различных комбинациях (кроме монотерапии гидроксидом алюминия). В более строгом сетевом мета-анализе рандомизированных сравнительных испытаний продемонстрировано лишь преимущество не содержащего кальций севеламера над кальций-содержащими ФСП [35]. Кроме того, соотношение цена-эффективность в терминах стоимости

¹ www.medicines.org.uk/emc/product/824/smpc – electronic Medicines Compendium (eMC), содержит описания лекарств, лицензированных в Объединенном Королевстве; www.drugs.com/dosage/aluminum-hydroxide.html – всемирный ресурс лицензированных лекарственных средств

скорректированного на качество года жизни (QALY) для севеламера и лантана не всегда оказывается ниже порога готовности общества платить [36]. Все это обосновывает дальнейшие разработки "идеального" ФСП: он должен обладать высокой фосфат-связывающей способностью в широком диапазоне pH желудочно-кишечного тракта при низком объеме таблеток, минимальной системной абсорбцией и хорошим профилем безопасности.

В качестве ФСП, основанных на железе, оценивались гидроксикарбонат магния-железа (fermagate) [37] и комплекс Fe(III) оксида/гидроксида с крахмалом и сахарозой (Lenziaren – SBR759) [38]; в настоящее время эти исследования приостановлены, несмотря на высокую эффективность, из-за неблагоприятного профиля безопасности [39]. Один из прошедших регистрацию препаратов – цитрат железа – характеризуется быстрым освобождением ионов железа с избыточным его всасыванием и ростом уровня ферритина иногда выше 2000 мкг/л, хотя у части пациентов препарат помогает снижать потребность во внутривенном железе и эритропоэтине [39].

Возможно, оптимальным приближением к "идеальному" ФСП в настоящее время является комплекс β-железа (III) оксигидроксида, сахарозы и крахмала (Ferric (III) oxyhydroxide sacharose-dextrane complex). Сложное наименование (МНН) отражает усилия разработчиков прочно связать ионы железа с не-всасываемым в кишечнике комплексом полисахарида, оставляя при этом их максимально доступными для связывания фосфатов. Комплекс на 33% (по массе) состоит из полинуклеарного (много-ядерного) железа оксигидроксида, 30% сахарозы и 28% крахмала (10% – воды). Комплекс, содержа в себе 21% железа, сорбирует на себе фосфаты при pH в диапазоне 2,5–8,0 (то есть, на всем протяжении ЖКТ), освобождая не более 0,35% железа даже в условиях медленного пассажа пищи; это дает в результате самую высокую удельную связывающую способность среди известных ФСП: 1 таблетка (500 мг) обеспечивает связывание 130 мг фосфата. Понижая вместе с фосфатами и уровень ПТГ, как и кальций-содержащие ФСП, Вельфоро понижает также и уровень FGF-23, что в эксперименте сопровождалось замедлением сосудистой кальцификации (клинические данные пока не представлены). В регистрационных исследованиях II–III фаз продемонстрирована дозо-зависимая эффективность (до 2,5 г в сутки) при сопоставимости эффекта РА-21 (будущего Вельфоро) 1,0–1,5 г/сут и севеламера 4,8 г/сут (0,41 ммоль/л снижения фосфатов). Этот эффект достигался значительно меньшим числом таблеток: 3,1 vs. 8,1 таб/сут и 3,3 vs. 8,7 таб/сут на 24-ой и 52-ой неделях, соответственно. Эффект был получен независимо от возраста, пола, массы тела, национальности и вида диализа (ГД или ПД), а также от предшествующего использования ФСП.

К 24-ой неделе отмечено статистически, но не клинически значимое повышение насыщения трансферрина железом (+4,6% vs. +0,6%) и гемоглобина (+1,6 г/л vs. -1,1 г/л). Уровень ферритина поднимался в большей степени в обеих группах в случае параллельного применения внутривенного железа. Данные свидетельствуют о минимальной абсорбции железа из препарата. Вельфоро и севеламер схоже воздействовали на другие параметры МКН-ХБП: ПТГ снизился на 77 и 41 пг/мл, хотя только для Вельфоро это снижение сохранилось через год (что ставит под вопрос приверженность пациентов лечению севеламером), уровни кальция не изменились, динамика FGF-23 была близкой – снижение на 47 и 70 мкг/л; не исключено, что эта динамика вносит свой вклад в снижение сердечно-сосудистой летальности.

Регистрационные исследования проводятся в строгих ограничениях по жесткому протоколу, который нереализуем в реальной широкой практике. Поэтому помимо контролируемых рандомизированных исследований крайне интересны результаты использования новых препаратов в повседневной практике. В одном из них в ретроспективный анализ включены 1029 пациентов крупной диализной сети с США через 1–3 месяца после перевода на Вельфоро с других ФСП (севеламера и ацетата кальция, лантана карбоната); половина пациентов прослежена в течение 4–6 месяцев. От исходной доли в 14% доля пациентов с уровнем фосфатов <1,78 ммоль/л в течение 1–3 месяцев возросла почти вдвое – до 26%, как и в подгруппе пролеченных 4–6 месяцев – с 16% до 31%. Снижение среднего уровня фосфатемии оказалось меньшим, чем в регистрационных исследованиях – на 0,13 ммоль/л. При этом количество принимаемых таблеток ФСП снизилось с 8,2 до 3,7 в сутки (для подгруппы с 4–6-месячным наблюдением ($n=424$) – от 8,4 до 4 таблеток в сутки). Картина практически не отличалась для подгрупп, переведенных с севеламера ($n=629$) и с ацетата кальция ($n=242$). Количество таблеток ожидаемо не изменилось только для переведенных с лантана карбоната ($n=72$), хотя и здесь доля пациентов без гиперфосфатемии снизилась почти вдвое. Уровень гемоглобина не изменился (109 г/л), хотя снизилась доля пациентов, получающих внутривенное железо (на 9%), и использованные дозы эритропоэтина (на 5%); уровень ферритина достоверно не изменился, а насыщение трансферрина железом возросло от 34,1% на 1,4%. Не изменились уровни альбумина, расчетное потребление белка и доза диализа. Практически идентичная картина характеризовала подгруппу, прослеженную 4–6 месяцев. Представляется, что главной находкой исследования является улучшение коррекции фосфатемии в неотобранной популяции диализных пациентов при резком снижении числа принимаемых таблеток ФСП, что улучшает перспективу долгосроч-

ного стабильного приема препарата. Аналогичное соотношение доз и эффекта получено также в фазе расширения регистрационного исследования III фазы [40]. А фармакоэкономический анализ представляет Вельфоро как наименее затратную схему лечения гиперфосфатемии в Российской Федерации [41].

Дополнительным направлением в медикаментозной коррекции гиперфосфатемии являются препараты, разными путями блокирующие всасывание фосфатов через кишечную стенку. Давно известный никотинамид ингибирует натрий-фосфатный котранспортер 2b в тонком кишечнике; требуются довольно большие дозы – 500-1000 мг/сут и более. Частыми побочными эффектами являются тромбоцитопения (17%) и диарея (8%). Все это приводит к тому, что (по данным мета-анализа 12 исследований [42]) надежный эффект получают только в коротких (8 недель) исследованиях (снижение фосфатов на 0,34; 95%ДИ 0,22÷0,46 ммоль/л), но не при продолжительности исследований 12 и 24 недели – на 0,19 (-0,01÷0,40) ммоль/л и 0,02 (-0,21÷0,23) ммоль/л соответственно. Малая молекула – ингибитор третьей изоформы натрий-водородного насоса (Тепаранор) вызывает снижение абсорбции натрия и фосфатов в кишечнике [43]. Её роль в качестве монотерапии или в комбинации ещё совсем не ясна.

Таким образом, не вызывает сомнения, что гиперфосфатемия является наиболее опасным компонентом МКН-ХБП и – одновременно – часто самым резистентным, требующим применения всех доступных ресурсов для коррекции: ограничение фосфатов в диете (с *исключением* неорганических фосфатных добавок), интенсификация диализной программы (преимущественно – время и кратность), доступная коррекция гиперпаратиреоза (хотя здесь существуют элементы и обратной связи) и медикаментозные средства, снижающие всасывание фосфатов в кишечнике. Параллельно идет поиск дополнительных эффективных критериев коррекции МКН-ХБП, в частности, оценка плазмы пациента на предмет склонности к кальцификации.

В нашем наблюдении уровни фосфатемии и их индивидуальная динамика существенно разнятся между группами и значимо связаны с комплаентностью пациентов диетическим ограничениям, гиперпаратиреозом, альбуминемией, сроками лечения, что требует индивидуализации подходов к коррекции гиперфосфатемии.

Конфликт интересов: Земченков А.Ю. получил гонорары за лекции от компаний Фрезениус-Каб, Санофи, Сотекс

Conflict of interests: Zemchenkov A.Yu. received honoraria for lectures from Fresenius-Kabi, Sanofi, Sotex

Список литературы

1. Андрусов А.М., Бевзенко А.Ю., Вишневецкий К.А. и соавт. Рекомендации Российского Диализного общества по оценке качества оказания медицинской помощи при подготовке к началу заместительной почечной терапии и проведении лечения диализными методами взрослых пациентов с ХБП V стадии. Нефрология и диализ. 2015; 17(1):10-19.
2. Andusev A.M., Berzenko A.Y., Vishnevskii K.A. et al. Russian Dialysis Society Clinical Practice Guidelines on the healthcare quality evaluation while preparing for dialysis and during dialysis treatment in adults with CKD5D. Nephrology and Dialysis (in Russ). 2015; 17(1):10-19.
3. Fernández-Martín JL, Martínez-Cambor P, Dionisi MP et al. Improvement of mineral and bone metabolism markers is associated with better survival in HD patients: the COSMOS study. NDT 2015;30(9):1542-51. doi: 10.1093/ndt/gfv099.
4. Vervloet MG, Sezer S, Massy ZA, et al. The role of phosphate in kidney disease. Nat Rev Nephrol. 2017;13(1):27-38. doi: 10.1038/nrneph.2016.164.
5. Vervloet MG, van Ballegooijen AJ. Prevention and treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease. Kidney Int. 2018;93(5):1060-1072. doi: 10.1016/j.kint.2017.11.036.
6. Pasch A. Novel assessments of systemic calcification propensity. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2016;25(4):278-84. doi: 10.1097/MNH.0000000000000237.
7. Lorenz G, Steubl D, Kemmner S et al. Worsening calcification propensity precedes all-cause and cardiovascular mortality in haemodialyzed patients. Sci Rep. 2017;7(1):13368. doi: 10.1038/s41598-017-12859-6.
8. Lorenz G, Mayer CC, Bachmann Q et al. Acetate-free, citrate-acidified bicarbonate dialysis improves serum calcification propensity-a preliminary study. Nephrol Dial Transplant. 2018 May 30. doi: 10.1093/ndt/gfy134.
9. Dekker M, Pasch A, van der Sande F et al. High-Flux Hemodialysis and High-Volume Hemodiafiltration Improve Serum Calcification Propensity. PLoS One. 2016;11(4):e0151508. doi: 10.1371/journal.pone.0151508.
10. Ермоленко ВМ, Филатова НН. Возможности диетического контроля гиперфосфатемии при ХБП (Обзор литературы). Нефрология и диализ. 2014; 16(2): 228-235.
11. Ermolenko VM, Filatova NN. Possibility of dietary control of hyperphosphatemia in CKD. Review. Nephrology and Dialysis (in Russ). 2014; 16(2):228-235.
12. Zhang J, Liu J, Su J, Tian F. The effects of soy protein on chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Clin Nutr. 2014;68(9):987-93. doi: 10.1038/ejcn.2014.112.
13. Rafieian-Kopaei M, Beigrezadei S, Nasri H, Kafeshani M. Soy Protein and Chronic Kidney Disease: An Updated Review. Int J Prev Med. 2017;8:105. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_244_17
14. Рябов СИ, Кучер АГ, Григорьева НД и соавт. Эффекты различных вариантов малобелковой диеты на прогрессирование хронической почечной недостаточности и показатели нутриционного статуса на преддиализной стадии. Тер. архив. 2001; 73(6):10-5.
15. Riabov SI, Kucher AG, Grigor'eva ND et al. Effects of

different variants of low-protein diet on progression of chronic renal failure and indices of nutritional status in predialysis stage. *Ter Arkh* (in Russ). 2001;73(6):10-5.

13. *Piccoli GB, Capizzi I, Vigotti FN et al.* Low protein diets in patients with chronic kidney disease: a bridge between mainstream and complementary-alternative medicines. *BMC Nephrol*. 2016;17(1):76. doi: 10.1186/s12882-016-0275-x.

14. *Serpik VG, Kulikov A.* Budget Impact Evaluation of Treatment with a Low Protein Diet and Ketoanalogues of Essential Aminoacids for Predialysis Patients in Russian Federation. *Value Health*. 2014;17(7):A467. doi: 10.1016/j.jval.2014.08.1315.

15. *Zemchenkov A, Konakova IN.* Efficacy of the Essential Amino Acids and Keto-Analogues on the CKD progression rate in real practice in Russia - city nephrology registry data for outpatient clinic. *BMC Nephrol*. 2016;17(1):62. DOI: 10.1186/s12882-016-0281-z

16. *Piccoli GB, Moio MR, Fois A et al.* The Diet and Haemodialysis Dyad: Three Eras, Four Open Questions and Four Paradoxes. A Narrative Review, Towards a Personalized, Patient-Centered Approach. *Nutrients*. 2017;9(4). pii: E372. doi: 10.3390/nu9040372.

17. *Sullivan CM, Leon JB, Sehgal AR.* Phosphorus-containing food additives and the accuracy of nutrient databases: implications for renal patients. *J Ren Nutr*. 2007;17(5):350-4.

18. *Copland M, Komenda P, Weinhandl ED et al.* Intensive Hemodialysis, Mineral and Bone Disorder, and Phosphate Binder Use. *Am J Kidney Dis*. 2016;68(5S1):S24-S32. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.05.024.

19. *de Fornasari ML, Dos Santos Sens YA.* Replacing Phosphorus-Containing Food Additives With Foods Without Additives Reduces Phosphatemia in End-Stage Renal Disease Patients: A Randomized Clinical Trial. *J Ren Nutr*. 2017;27(2):97-105. doi: 10.1053/j.jrn.2016.08.009.

20. *Carrigan A1, Klinger A1, Choquette SS et al.* Contribution of food additives to sodium and phosphorus content of diets rich in processed foods. *J Ren Nutr*. 2014;24(1):13-9, 19e1. doi: 10.1053/j.jrn.2013.09.003.

21. *Jones WL.* Demineralization of a wide variety of foods for the renal patient. *J Ren Nutr*. 2001;11:90-96.

22. *Nelson SM, Sarabia SR, Christilaw E et al.* Phosphate-containing prescription medications contribute to the daily phosphate intake in a third of hemodialysis patients. *J Ren Nutr*. 2017;27:91-96. doi: 10.1053/j.jrn.2016.09.007.

23. *Sherman RA, Ravella S, Kapoian T.* A dearth of data: the problem of phosphorus in prescription medications. *Kidney Int*. 2015;87:1097-1099. doi: 10.1038/ki.2015.67.

24. *DeSoi CA, Umans JG.* Phosphate kinetics during high-flux hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 1993 Nov;4(5):1214-8.

25. *Земченков А.Ю., Герасимчук Р.П., Сабодаш А.Б.* Гемодиализация: внимание на объем (обзор литературы). *Нефрология и диализ*. 2014. 16(1): 128-138.

Zemchenkov A, Gerasimchuk RP, Sabodash AB. Hemodiafiltration: attention on the volume. Review. *Nephrology and Dialysis*. (in Russ) 2014; 16(1): 128-138.

26. *Земченков А.Ю., Герасимчук Р.П.* Результаты перевода пациентов на четырехразовый гемодиализ. *Нефрология и диализ*. 2018; тезисы XII Общероссийской конференции "РДО – 20 лет"; 18-20 октября 2018.

Zemchenkov A, Gerasimchuk RP. The results of the patients transfer to dialysis four times per week. *Nephrology and Dialysis*. 2018; XII All-Russia conference "RDS – 20 years"; October 18-20, 2018.

27. *Vishnevskii K, Volkova O, Zemchenkov A et al.* Correction of acidosis reduces the hyperphosphatemia severity in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2017; 32 (suppl_3): iii618. doi: 10.1093/ndt/gfx175.MP516.

28. *Вишневский КА, Земченков АЮ, Комашина АВ и соавт.* Физические нагрузки во время сеанса гемодиализа: комплаентность и эффекты. *Нефрология и диализ*. 2009; 11(4):302-309.

Vishnevskiy KA, Zemchenkov A, Komoshnaya AV et al. Intradialytic physical training: compliance and effects. *Nephrology and Dialysis* (In Russ). 2009; 11(4):302-309.

29. *Streja E, Lau WL, Goldstein L et al.* Hyperphosphatemia is a combined function of high serum PTH and high dietary protein intake in dialysis patients. *Kidney Int Suppl* (2011). 2013;3(5):462-468.

30. *Chen L, He JX, Chen YY et al.* Intensified treatment of hyperphosphatemia associated with reduction in parathyroid hormone in patients on maintenance hemodialysis. *Ren Fail*. 2018 Nov;40(1):15-21. doi: 10.1080/0886022X.2017.1419966.

31. *Mudge DW, Johnson DW, Hawley CM, et al.* Do aluminum-based phosphate binders continue to have a role in contemporary nephrology practice? *BMC Nephrol*. 2011;12:20.

32. *Liu L, Wang Y, Chen H, et al.* The effects of non-calcium-based phosphate binders versus calcium-based phosphate binders on cardiovascular calcification and bone remodeling among dialysis patients: a meta-analysis of randomized trials. *Ren Fail*. 2014;36:1244-52. doi: 10.3109/0886022X.2014.938544.

33. *Hutchison AJ, Wilkie M.* Use of magnesium as a drug in chronic kidney disease. *Clin Kidney J*. 2012;5(Suppl 1):i62-i70.

34. *Cannata-Andía JB, Fernández-Martín JL, Locatelli F et al.* Use of phosphate-binding agents is associated with a lower risk of mortality. *Kidney Int*. 2013;84(5):998-1008. doi: 10.1038/ki.2013.185.

35. *Sekercioglu N, Thabane L, Díaz-Martínez JP et al.* Comparative Effectiveness of Phosphate Binders in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(6):e0156891. doi:10.1371/journal.pone.0156891

36. *Habbous S, Przech S, Martin J et al.* Cost-Effectiveness of First-Line Sevelamer and Lanthanum versus Calcium-Based Binders for Hyperphosphatemia of Chronic Kidney Disease. *Value Health*. 2018;21(3):318-325. doi: 10.1016/j.jval.2017.08.3020.

37. *McIntyre CW, Pai P, Warnick G et al.* Iron-magnesium hydroxycarbonate (fermagate): a novel non-calcium-containing phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia in chronic hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(2):401-9. doi: 10.2215/CJN.02630608.

38. *Fukagawa M, Kasuga H, Joseph D et al.* Efficacy and safety of SBR759, a novel calcium-free, iron (III)-based phosphate binder, versus placebo in chronic kidney disease stage V Japanese patients on maintenance renal replacement therapy. *Clin Exp Nephrol*. 2014;18(1):135-43. doi: 10.1007/s10157-013-0815-7.

39. *Sprague SM, Floege J.* Sucroferric oxyhydroxide for the treatment of hyperphosphatemia. *Expert Opin Pharmacother*.

2018;19(10):1137-1148. doi: 10.1080/14656566.2018.1491548.

40. *Flogge J, Covic AC, Ketteler M et al.* Long-term effects of the iron-based phosphate binder, sucroferric oxyhydroxide, in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(6):1037-46. doi: 10.1093/ndt/gfv006.

41. *Куликов А.Ю.* Гиперфосфатемия у больных с хронической болезнью почек: фармакоэкономический анализ текущей фосфат-связывающей лекарственной терапии в Российской Федерации. Современная организация лекарственного обеспечения. 2018; 5(2):49-58.

Kulikov A.Yu. Hyperphosphatemia in patients with chronic kidney disease: pharmacoeconomic analysis of current phosphate-binding drug therapy in the Russian Federation. *Modern Organization of Drug Supply (In Russ).* 2018; 5(2):49-58. doi: 10.30809/solo.2.2018.5

42. *Liu X, Yang R, Dai B et al.* Nicotinic acid and related compounds: A meta-analysis of their use for hyperphosphatemia in dialysis patients. *Medicine (Baltimore).* 2018 Mar;97(12):e0117. doi: 10.1097/MD.00000000000010117.

43. *Block GA, Rosenbaum DP, Leonsson-Zachrisson M et al.* Effect of tenapanor on serum phosphate in patients receiving hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:1933–42. doi: 10.1681/ASN.2016080855.

Дата получения статьи: 08.11.2018

Дата принятия к печати: 30.11.2018

Submitted: 08.11.2018

Accepted: 30.11.2018

Эффективность затрат на парикальцитол у пациентов на гемодиализе с вторичным гиперпаратиреозом

А.В. Рудакова

Кафедра управления и экономики фармации Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета, Санкт-Петербург, 197022, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А

Cost-effectiveness of paricalcitol in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism

A.V. Rudakova

Chair of management and economy of pharmacy, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, 197022, Russian Federation, St.-Petersburg, 14A Professora Popova Str.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, гиперпаратиреоз, парикальцитол, эффективность затрат

Резюме

Целью исследования являлась оценка эффективности затрат на внутривенно вводимый парикальцитол по сравнению с неселективными активаторами рецепторов витамина D (ВДРА) у пациентов на гемодиализе с хронической болезнью почек (ХБП) и вторичным гиперпаратиреозом без гиперкальциемии и гиперфосфатемии в РФ.

Пациенты и методы: проведен анализ данных пациентов на гемодиализе с уровнем паратиреоидного гормона, превышающим 300 пг/мл, несмотря на стандартную терапию, включавшую ограничение потребления фосфора и прием фосфат-связывающих препаратов, без гиперкальциемии и гиперфосфатемии.

Использовано марковское моделирование на основе данных клинических исследований и эпидемиологических данных по РФ с учетом тарифов ОМС по Санкт-Петербургу. Оценка проводилась с позиции системы здравоохранения с использованием 15-летнего временного горизонта. Затраты и продолжительность жизни дисконтировали на 3,5% в год.

Результат: в соответствии с результатами моделирования, терапия парикальцитолом может обеспечить увеличение средней продолжительности жизни по сравнению с неселективными ВДРА на 0,683 года (без дисконтирования). Эффективность дополнительных затрат на парикальцитол, с учетом сделанных допущений, составит 1820,7 тыс. руб./QALY и 1234,0 тыс. руб./дополнительный год жизни. На результаты оценки эффективности затрат существенное влияние оказывает тяжесть вторичного гиперпаратиреоза, влияющая на дозу парикальцитолола, назначаемую пациентам.

Выводы: терапия парикальцитолом пациентов на гемодиализе с ХБП и вторичным гиперпаратиреозом без гиперкальциемии и гиперфосфатемии может рассматриваться, с учетом сделанных допущений, в качестве экономически приемлемого для российской системы здравоохранения нововведения.

Abstract

The objective of this study was to determine the cost effectiveness of intravenous paricalcitol versus non-selective vitamin D receptor agonists (VDRA) in patients with chronic kidney disease (CKD) and a secondary hyperparathyroidism, although without hypercalcemia and hyperphosphatemia in Russian Federation.

Адрес для переписки: Алла Всеволодовна Рудакова

e-mail: rudakova_a@mail.ru

Corresponding author: Alla Rudakova

e-mail: rudakova_a@mail.ru

Patients and methods: the analysis was carried out for hemodialysis patients with the level of serum parathyroid hormone over 300 pg/ml despite the standard therapy including restriction of phosphorus consumption and phosphate-binding agents, without hypercalcemia and hyperphosphatemia. Markov modeling on the basis of clinical trials and epidemiological data on the Russian Federation taking into account tariffs of compulsory health insurances across St. Petersburg is used. Assessment was carried out from a health care payer perspective with use of the 15-year temporary horizon. Clinical and economic outcomes were discounted at 3.5% a year.

Results: according to results of modeling, paricalcitol can provide the increase in average life expectancy in comparison with non-selective VDRA for 0.683 year (without discounting). The cost effectiveness of paricalcitol, taking into account the made assumptions, will be 1820.7 thousand rubles/QALY and 1234.0 thousand rubles /LYG. The dose of a paricalcitol at therapy of this group of patients has significant effect on results of cost-effectiveness assessment.

Conclusions: paricalcitol in hemodialysis patients with CKD and a secondary hyperparathyroidism without hypercalcemia and hyperphosphatemia can be considered, taking into account assumptions made during modeling, as economically acceptable for the health care system in Russia.

Key words: chronic kidney disease, hyperparathyroidism, paricalcitol, cost-effectiveness

Хроническая болезнь почек (ХБП) представляет собой серьезную проблему здравоохранения во всем мире [1]. Заболеваемость ХБП в мире ежегодно возрастает на 8% [2]. У большинства пациентов с ХБП развиваются сердечно-сосудистые осложнения, а ХБП переходит в терминальные стадии [3]. У пациентов с тяжелой ХБП, находящихся на гемодиализе, увеличен риск переломов, в том числе, шейки бедра, кроме того, нередко развивается кальцификация сосудов, приводящая к увеличению частоты госпитализаций и смертности [4-7]. Экономическое бремя ХБП весьма велико [8].

Гемодиализ — основной вид заместительной почечной терапии (ЗПТ) в Российской Федерации. В соответствии с Регистром Российского диализного общества (РДО), на 31.12.2015 г. в нашей стране на программном гемодиализе находились 75,6% пациентов на ЗПТ.

Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) — часто встречающееся осложнение ХБП, нередко приводящее к клинически значимым заболеваниям костей [9]. ВГПТ развивается вследствие нарушений метаболизма витамина D, кальция и фосфора уже на ранних стадиях ХБП и прогрессирует по мере ухудшения функции почек. Клиническими проявлениями ВГПТ являются боли в костях и переломы, кроме того, он влияет и на другие системы организма, причем наиболее значимым является влияние на сердечно-сосудистую систему [10-12].

В российском эпидемиологическом исследовании, включавшем 1594 пациента в 19 диализных центрах Северо-Западного Федерального округа и Республики Бурятия, было показано, что концентрация паратиреоидного гормона (ПТГ) выше 300 пг/мл обнаружена в 60% случаев, в том числе, выше 600 пг/мл — в 29% случаев [13].

В 2015 г. были опубликованы Рекомендации Ассоциации нефрологов и Научного общества Нефрологов России "Минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек (МКН-ХБП),

в которых указывается, что первоначальный выбор препарата для коррекции ВГПТ, его смена или комбинация определяются показателями фосфорно-кальциевого обмена, профилем безопасности препарата и клиническим вариантом минеральных и костных нарушений¹. При тенденции к нарастанию уровня интактного паратиреоидного гормона в интервале от 300 до 600 пг/мл по результатам 2-х последовательных измерений или его уровне >600 пг/мл необходимо начать медикаментозную терапию. При этом у пациентов с ХБП 3-5 стадий медикаментозная коррекция вторичного гиперпаратиреоза при уровне P и Ca в целевом диапазоне или при гипокальциемии включает пероральный прием неселективных активаторов рецепторов витамина D (ВДРА) (кальцитриол, альфакальцидол) или селективных ВДРА (парикальцитол).

Хотя кальцитриол и альфакальцидол длительное время рассматривались в качестве основных средств терапии ВГПТ, они часто приводят к увеличению концентрации кальция и фосфора в плазме, что может повлечь за собой кальцификацию мягких тканей и сосудов [14].

Парикальцитол обеспечивает снижение уровня паратиреоидного гормона, но при этом оказывает минимальное влияние на уровни кальция и фосфора. Селективность парикальцитола в отношении паращитовидной железы влечет за собой расширение терапевтического окна по сравнению с неселективными ВДРА [15].

Доказательная база в отношении сравнительной эффективности ВДРА весьма противоречива. Так, мета-анализ 8 рандомизированных клинических исследований, включавших 759 пациентов, показал отсутствие статистически значимых различий между парикальцитолом и неселективными ВДРА у пациентов на диализе в отношении достижения целевого уровня интактного паратиреоидного гормона

¹ <http://www.nephro.ru/content/files/recomendations/ckdmbdNationalGuidelines.pdf>

(ОР 1,01; 95%ДИ, 0, 87-1,18; $p=0,85$), частоты гиперкальциемии (ОР 0,95; 95%ДИ 0,74-1,21; $p=0,65$) и гиперфосфатемии (ОР 0,94; 95%ДИ 0,77-1,16; $p=0,58$). Впрочем, данный мета-анализ характеризуется рядом ограничений и спорной трактовкой результатов некоторых исследований, и его авторы подчеркивают необходимость проведения качественного рандомизированного испытания с клиническими конечными точками, которое позволило бы оценить различия между препаратами, в том числе, в отношении смертности пациентов [16].

В ранее проведенном исследовании DOPPS, включавшем 38066 пациентов из 12 стран на гемodialизе, также было показано отсутствие достоверных различий в общей смертности у пациентов, получавших ВДРА внутривенно и перорально, при этом не было выявлено различий между внутривенными формами кальцитриола, доксеркальциферола и парикальцитолола [17]. В связи с отсутствием прямых сравнительных рандомизированных исследований, авторами был сделан вывод о невозможности определения предпочтительного препарата витамина D.

В то же время, в масштабных когортных исследованиях было показано, что частота госпитализации в год при терапии парикальцитолом ниже, чем при терапии препаратами витамина D (кальцитриолом) (2,40 и 2,61, соответственно) [18], а смертность пациентов на 15% ниже при терапии внутривенно вводимым парикальцитолом по сравнению с пероральными препаратами витамина D [19].

Целью настоящего исследования являлась оценка эффективности затрат на внутривенно вводимый парикальцитол по сравнению с неселективными ВДРА у пациентов на гемodialизе с хронической болезнью почек и вторичным гиперпаратиреозом без гиперкальциемии и гиперфосфатемии в РФ.

Материалы и методы

Анализ осуществляли для пациентов на гемodialизе с уровнем паратиреоидного гормона, превышающим 300 пг/мл, несмотря на стандартную терапию, включавшую ограничение потребления фосфора и прием фосфат-связывающих препаратов, без гиперкальциемии и гиперфосфатемии.

Оценку осуществляли на основе результатов клинических исследований [18-19], эпидемиологических данных по РФ [20-21] и тарифов ОМС по Санкт-Петербургуⁱⁱ. Несмотря на наличие выявленного в ряде случаев статистически значимого снижения ПТГ после перевода пациентов с альфа-кальцидола на кальцитриол [22], при моделировании предполагали равную клиническую эффективность препаратов.

Использованная марковская модель (Рис. 1) является модификацией модели, разработанной при проведении анализа эффективности затрат на парикальцитол в Великобритании [23]. Продолжительность цикла – 1 год, временной горизонт исследования – 15 лет.

Модель включала 3 постоянных клинических состояния: ХБП 5 (диализ), ХБП 5 (трансплантация) и смерть, а также 1 временное клиническое состояние (госпитализация).

Анализ проводился с позиции системы здравоохранения, т.е. учитывались только прямые медицинские затраты.

Затраты и продолжительность жизни дисконтировали на 3,5% в год.

В качестве интегрального показателя эффективности терапии использовали количество дополнительных лет жизни с учетом качества (quality-adjusted life years) – QALY. В связи с отсутствием отечественных данных по качеству жизни пациентов,

ii <http://www.spboms.ru>

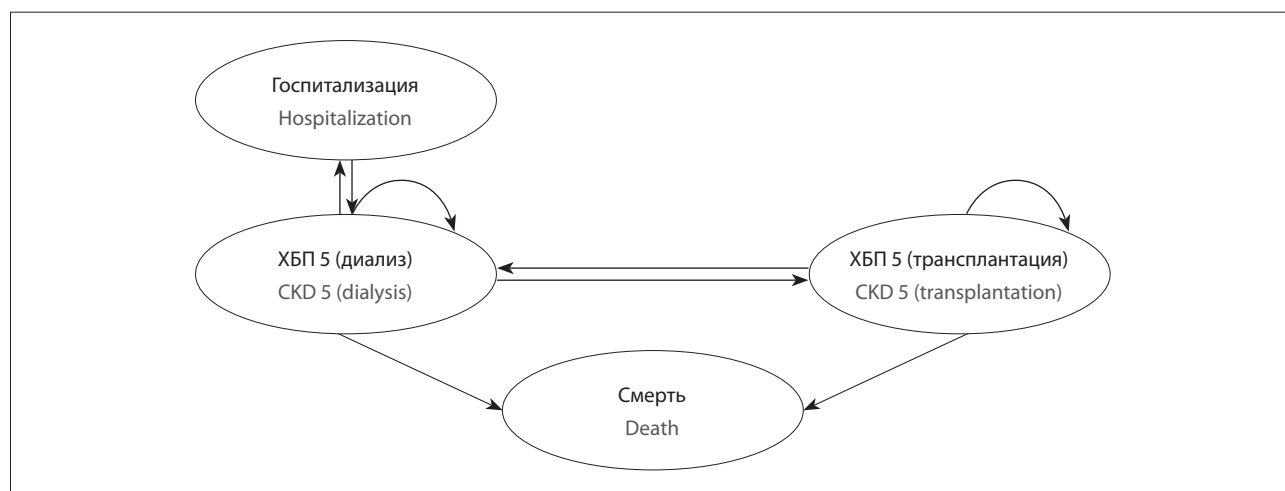


Рис. 1. Модель терапии пациентов с ХБП на диализе

Fig. 1. Model of therapy of dialysis patients with CKD

Таблица 1 | Table 1

Эффективность дополнительных затрат на парикальцитол по сравнению с неселективными ВДРА у пациентов на гемодиализе с ХБП и ВГПТ без гиперкальциемии и гиперфосфатемии (базовый вариант; горизонт – 15 лет; дисконтирование – 3,5% в год)

Incremental cost-effectiveness ratio of paricalcitol vs non-selective VDRA in hemodialysis patients with CKD and secondary hyperparathyroidism without hypercalcemia and hyperphosphatemia (base case; horizon – 15 years; discounting – 3.5% at year)

Параметры	Неселективные ВДРА	Парикальцитол	Различия
Затраты, тыс. руб.	2655,0	3286,8	631,8
Продолжительность жизни с учетом качества, QALY	4,522	4,869	0,347
Продолжительность жизни, лет	6,641	7,153	0,512
Коэффициент "затраты/эффективность", тыс. руб./QALY			1820,7
Коэффициент "затраты/эффективность", тыс. руб./дополнительный год жизни			1234,0

при моделировании данный показатель соответствовал данным для Великобритании: у пациентов на диализе – 0,65, у пациентов после трансплантации почки – 0,84 [24].

Затраты на парикальцитол (Земплар®) рассчитывались на основе зарегистрированной цены с учетом НДС и 10% торговой надбавки. В базовом варианте доза парикальцитола, в соответствии с результатами обсервационного исследования, проведенного в Германии и Австрии, составила 10 мкг/нед. [9]. При проведении анализа чувствительности оценивали также варианты с дозой парикальцитола 15 мкг/нед. [25] и 20 мкг/нед. [26].

Доза перорального кальцитриола и альфакальцидола при расчете была принята равной DDD (1 мкг/сут) ⁱⁱⁱ. Стоимость средней суточной дозы неселективных ВДРА рассчитывалась с учетом структуры их потребления за январь-август 2018 г. в РФ (база данных "Курсор") (альфакальцидол 0,25 мкг № 30 – 33,0% DDDs; альфакальцидол 0,25 мкг № 60 – 32,0% DDDs; альфакальцидол 0,5 мкг № 30 – 2,4% DDDs; альфакальцидол 0,5 мкг № 60 – 2,4% DDDs; альфакальцидол 1 мкг № 30 – 28,9% DDDs; кальцитрол 0,25 мкг № 30 – 1,3% DDDs) и зарегистрированных цен с учетом НДС и 10% торговой надбавки.

В результате в базовом варианте средняя стоимость суточной дозы неселективных ВДРА составила 31,87 руб., парикальцитола – 237,64 руб.

Результаты

При временном горизонте 15 лет, в соответствии с результатами моделирования, средняя продолжительность жизни увеличивается при терапии парикальцитолом на 0,683 года (без дисконтирования). При дисконтировании на 3,5% в год дополнительная продолжительность жизни при терапии парикальцитолом составит 0,512 года и 0,347 QALY. 15-летняя выживаемость составит в среднем 32,4% в группе парикальцитола и 27,2% в группе неселективных ВДРА.

Результаты оценки эффективности затрат представлены в Таблице 1.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ, медицинское вмешательство может рассматриваться как экономически приемлемое, если затраты на 1 QALY не превышают утроенной величины валового внутреннего продукта на душу населения. В РФ, по данным Росстата за 2017 г., величина ВВП на душу населения составила около 627 тыс. руб. Таким образом, порог готовности платить за 1 QALY равен 1,88 млн. руб., и терапия парикальцитолом пациентов на диализе с вторичным гиперпаратиреозом без гиперкальциемии и гиперфосфатемии, при которой инкрементные затраты на 1 QALY составляют 1,82 млн. руб., может рассматриваться в качестве экономически приемлемой.

Поскольку дозы парикальцитола у пациентов на диализе варьируют в клинической практике в достаточно широких пределах [9, 25, 26], в рамках анализа чувствительности результатов к изменению параметров моделирования оценивали эффективность затрат на парикальцитол в дозе 15 мкг/нед и 20 мкг/нед. Анализ показал, что затраты на 1 дополнительный QALY при этом составят 2569,9 тыс. руб. и 3319,1 тыс. руб. соответственно. Таким образом, на результаты фармако-экономической оценки существенное влияние оказывает тяжесть вторичного гиперпаратиреоза, влияющая на назначаемую пациентам дозу парикальцитола.

В настоящее время в российских рекомендациях по коррекции минеральных и костных нарушений при ХБП отмечается, что при:

- ВГПТ, резистентном к терапии препаратами витамина D;
- гиперкальциемии;
- трудно-контролируемой гиперфосфатемии, сопровождающейся повышением щелочной фосфатазы;
- кальцификации сосудов, клапанов сердца, мягких тканей или уремической кальцифилаксии препаратом выбора для коррекции ВГПТ является цинакальцет ^{iv}.

ⁱⁱⁱ <http://www.who.cn>

^{iv} <http://www.nephro.ru/content/files/recomendations/ckdmbdNationalGuidelines.pdf>

Таким образом, парикальцитол и цинакальцет рекомендуется использовать в разных субпопуляциях пациентов, в связи с чем их фармакоэкономическое сравнение между собой некорректно.

Тем не менее, ранее были проведены сравнительные исследования, включавшие пациентов на гемодиализе с ВГПТ, в которых оценивалась сравнительная эффективность активаторов рецепторов витамина D и цинакальцета.

В рандомизированном многоцентровом открытом исследовании IMPACT-SHPT в страте внутривенного введения парикальцитолола (у цинакальцета существует только пероральная форма), доля пациентов с достигнутым уровнем паратиреоидного гормона 150-300 пг/мл через 21-28 недель составила 57,7% в группе парикальцитолола и 32,7% в группе цинакальцета ($p=0,016$). В страте перорального введения парикальцитолола доля пациентов с достигнутым целевым уровнем паратиреоидного гормона составила 54,4% в группе парикальцитолола и 43,4% в группе цинакальцета ($p=0,26$). В целом, по обеим стратам, доля пациентов с достигнутым целевым уровнем паратиреоидного гормона через 21-28 недель в группе парикальцитолола составила 56,0% по сравнению с 38,2% в группе цинакальцета (56,0%) ($p=0,01$). При этом гиперкальциемия при терапии парикальцитололом отмечалась у 7,7% пациентов и 0% при внутривенном и пероральном введении, соответственно, а гипокальциемия – у 46,9% и 54,7% пациентов, получавших цинакальцет во внутривенной и пероральной стратах, соответственно [27].

В открытом рандомизированном многоцентровом исследовании PARADIGM оценивали эффективность активаторов рецепторов витамина D (38,7% пациентов данной группы получали парикальцитол внутривенно) и цинакальцета. В целом, существенных различий в эффективности между сравниваемыми вариантами терапии ни по доле пациентов с достигнутым уровнем ПТГ <300 пг/мл (24% и 30%; $p=0,35$ в группах ВДРА и цинакальцета, соответственно), ни по доле пациентов, у которых было достигнуто снижение ПТГ на 30 и более процентов по сравнению с базовым уровнем (53% и 66%; $p=0,11$ в группах парикальцитолола и цинакальцета, соответственно) выявлено не было [26]. Средняя доза аналогов витамина D в пересчете на парикальцитол

составила 20 мкг/неделю, а средняя доза цинакальцета – 83,1 мг/сут. Однако в исследовании были представлены результаты эффективности только по всей группе активаторов D-рецепторов, отдельных результатов сравнения с группой цинакальцета подгруппы больных, получавших парикальцитол, представлено не было.

Оценка на основе зарегистрированных цен с учетом НДС и 10% торговой надбавки на цинакальцет (Мимпара®, Амджен, втор. уп., вып. к. – ООО "Добролек" – Россия; таб. 30 мг №28 – 11922,25 руб.) и парикальцитол показывает, что терапия парикальцитолом в 2,48 раза дешевле цинакальцета. Если оценить затраты на терапию ВГПТ в расчете на пациента с достигнутым уровнем ПТГ <300 пг/мл и пациента со снижением ПТГ на 30 и более процентов по сравнению с базовым уровнем (хотя различия между группами сравнения и не были в исследовании PARADIGM статистически значимыми), и в этом случае затраты для парикальцитолола будут ниже, чем для цинакальцета, в 1,99 раза (Таблица 2).

Хотя подобный расчет, как отмечалось выше, не может рассматриваться в качестве доказательства экономических преимуществ парикальцитолола по сравнению с цинакальцетом, он позволяет сделать вывод о том, что лекарственная терапия ВГПТ у пациентов без гиперкальциемии и гиперфосфатемии требует меньших затрат, чем у пациентов с наличием указанных нарушений.

Безусловно, результаты любого моделирования нужно трактовать с определенной осторожностью. При интерпретации результатов исследования необходимо учитывать противоречивость доказательной базы, касающейся сравнительной эффективности селективных и неселективных ВДРА. Важно учитывать, что клинические испытания не полностью соответствуют реальной клинической практике. Однако в основу данной модели были положены масштабные когортные исследования (в исследование Dobrez были включены данные по 11443 взрослым пациентам на гемодиализе, а в исследование Teng – по 67399 пациентам) [18, 19], обладающие высокой внешней валидностью. Основным ограничением в данном случае является то, что данные этих исследований отражают клиническую практику не РФ, а США.

Таблица 2 | Table 2

Затраты на лекарственную терапию ВГПТ цинакальцетом и парикальцитолом в течение года
(расчет на основе исследования PARADIGM [26])^{*}
Cost of secondary hyperparathyroidism therapy with cinacalcet and paricalcitol within a year
(calculation on the basis of a trial PARADIGM [26])^{*}

Параметры	Парикальцитол	Цинакальцет
Затраты на лекарственную терапию ВГПТ, тыс. руб./год	173,5	430,5
Затраты на пациента с достигнутым уровнем ПТГ <300 пг/мл, тыс. руб.	722,9	1435,0
Затраты на пациента со снижением уровня ПТГ на 30 и более процентов по сравнению с базовым уровнем, тыс. руб.	327,4	652,3

^{*} – При расчете было сделано допущение о равной эффективности парикальцитолола и других активаторов рецепторов витамина D

Заключение

Проведенное исследование показало, что, с учетом сделанных допущений, терапия парикальцитолом пациентов на гемодиализе с ХБП и вторичным гиперпаратиреозом без гиперкальциемии и гиперфосфатемии может рассматриваться в качестве экономически приемлемого для российской системы здравоохранения вмешательства.

Конфликт интересов: исследование проводилось при финансовой поддержке Abbvie

Conflict of interests: this research was performed with financial support of Abbvie-company

Список литературы

1. Levey A.S., Eckardt K.U., Tsukamoto Y., et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005. 67(6): 2089-100.
2. Alebiosu C.O., Ayodele O.E. The global burden of chronic kidney disease and the way forward. *Ethn Dis.* 2005. 15(3): 418-23.
3. Dirks J.H., de Zeeuw D., Agarnal S.K., et al. International Society of Nephrology Commission for the Global Advancement of Nephrology Study Group 2004. Prevention of chronic kidney and vascular disease: toward global health equity--the Bellagio 2004 Declaration. *Kidney Int. Suppl.* 2005; 98: S1-6.
4. Stehman-Breen C.O., Sherrard D.J., Alem A.M. et al. Risk factors for hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2000. 58: 2200-2205.
5. Mazhar A.R., Johnson R.J., Gillen D. et al. Risk factors and mortality associated with calciphylaxis in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2001. 60: 324-332.
6. Ahmed S., O'Neill K.D., Hood A.F., Evan A.P., Moe S.M. Calciphylaxis is associated with hyperphosphatemia and increased osteopontin expression by vascular smooth muscle cells. *Am. J. Kidney Dis.* 2001. 37: 1267-1276.
7. Ganesh S.K., Stack A.G., Levin N.W., Hulbert-Shearon T., Port F.K. Association of elevated serum PO₄, Ca₂-PO₄ product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001. 12: 2131-2138.
8. Zandi-Nejad K., Brenner B.M. Strategies to retard the progression of chronic kidney disease. *Med. Clin. North Am.* 2005. 89 (3): 489-509.
9. Obermüller N., Rosenkranz A., Müller H.-W., et al. Long-Term Therapy Outcomes When Treating Chronic Kidney Disease Patients with Paricalcitol in German and Austrian Clinical Practice (TOP Study). *Int. J. Mol. Sci.* 2017. 18: 2057.
10. Block G.A., Port F.K. Re-evaluation of risks associated with hyperphosphataemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: recommendations for a change in management. *Am. J. Kidney Dis.* 2000. 35: 1226-1237.
11. Goodman W.G., Goldin J., Kuizon B.D., et al. Coronary artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N. Engl. J. Med.* 2000. 342: 1478-83.
12. Block G.A., Hulbert-Shearon T.E., Levin N.W., et al. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic HD patients: a national study. *Am. J. Kidney Dis.* 1998. 31: 607-617.
13. Новокшионов К.Ю., Карелина Ю.В., Земченков А.Ю. и др. Результаты скрининга на маркеры минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек среди диализных пациентов Северо-Западного Федерального Округа. *Нефрология* 2016; 20(1):36-50.
14. Novokshonov K.YU., Karelina YU.V., Zemchenkov A. YU. i dr. Rezul'taty skringinga na markery mineral'nyh i kostnyh narushenij pri hronicheskoy bolezni pochek sredi dializnyh pacientov Severo-Zapadnogo Federal'nogo Okruga. *Nefrologiya* 2016; 20(1):36-50.
15. Goodman W.G. The consequences of uncontrolled secondary hyperparathyroidism and its treatment in chronic kidney disease. *Semin. Dial.* 2004. 17(3): 209-16.
16. Bover J., Egido J., Fernández-Giráldez E et al. Vitamin D, vitamin D receptor and the importance of its activation in patients with chronic kidney disease. *Nefrologia.* 2015. 35(1): 28-41.
17. Xie Y, Su P, Sun Y, et al. Comparative efficacy and safety of paricalcitol versus vitamin D receptor activators for dialysis patients with secondary hyperparathyroidism: a metaanalysis of randomized controlled trials. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):272.
18. Tentori F, Albert JM, Young EW et al. The survival advantage for haemodialysis patients taking vitamin D is questioned: findings from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2009. 24(3):963-72.
19. Dobrez D., Mathes A., Amdahl M. et al. Paricalcitol-treated patients experience improved hospitalization outcomes compared with calcitriol-treated patients in real-world clinical settings. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004. 5: 1174-1181.
20. Teng M., Wolf M., Lowrie E., et al. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N. Engl. J. Med.* 2003. 349: 446-56.
21. Bikbov B., Bieber B., Andrushev A., Tomilina N., Zemchenkov A., Zhao J., Port F., Robinson B., Pisoni R. Hemodialysis practice patterns in the Russia Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS), with international comparisons. *Hemodial Int.* 2017. 21 (3): 393-408.
22. Бикбов Б.Т., Тамилина Н.А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2007 гг. (Аналитический отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии. *Нефрология и диализ* 2009. 11 (3): 144-233.
23. Bikbov B.T., Tomilina N.A. Sostoyanie zamestitel'noj terapii bol'nyh s hronicheskoy pochechnoy nedostatochnost'yu v Rossijskoj Federacii v 1998-2007 gg. (Analiticheskij otchet po dannym Rossijskogo registra zamestitel'noj pochechnoj terapii. *Nefrologiya i dializ* 2009. 11 (3): 144-233.
24. Rauscher S., Lafrance J.-P., Pichette V., et al. Conversion of oral alfacalcidol to oral calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism in chronic hemodialysis patients. *International Urology and Nephrology.* 2017. 49 (2): 325-328.
25. Nuijten M., Andress D.L., Marx S.E., Curry A.S., Sterg R. Cost Effectiveness of Paricalcitol versus a non-selective vitamin D receptor activator for secondary hyperparathyroidism in the UK: a chronic kidney disease markov model. *Clin. Drug Invest.* 2010. 30 (8): 545-57.

24. Roderick P, Nicholson T, Armitage A, *et al.* mAn evaluation of the costs, effectiveness and quality of renal replacement therapy provision in renal satellite units in England and Wales. *Health Technol Assess.* 2005. 9 (24): 1-178.

25. Zawierucha J, Małyszko J, Małyszko J, *et al.* Treatment of secondary hyperparathyroidism with paricalcitol with or without cinacalcet in hemodialysis patients. *Polish archives of internal medicine* 2017. 127 (12): 840-845.

26. Wetmore J, Gurevich K, Sprague S, *et al.* A Randomized Trial of Cinacalcet versus Vitamin D. Analogs as Monotherapy in Secondary Hyperparathyroidism (PARADIGM). *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015. 10: 1031-1040.

27. Ketteler M, Martin KJ, Wolf M, *et al.* Paricalcitol versus cinacalcet plus low-dose vitamin D therapy for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients receiving haemodialysis: results of the IMPACT SHPT study. *Nephrol Dial Transplant.* 2012. 27(8): 3270-8.

Дата получения статьи: 02.11.2018

Дата принятия к печати: 24.11.2018

Submitted: 02.11.2018

Accepted: 24.11.2018

Субпопуляции Т- и В-лимфоцитов у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек

Б.Т. Джумабаева, Л.С. Бирюкова, Н.М. Капранов, И.В. Гальцева,
Ю.О. Давыдова, Н.В. Пурло, Л.Р. Карапетян

ФГБУ национальный медицинский исследовательский центр Гематологии МЗ РФ, Москва, Россия

Subpopulations of T- and B-lymphocytes in patients with end-stage chronic kidney diseases

B.T. Dzhumabaeva, L.S. Biryukova, N.M. Kapranov, I.V. Galtseva,
Yu.O. Davydova, N.B. Purlo, L.R. Karapetyan

National medical research center of Hematology, Moscow, Russian Federation

Ключевые слова: хроническая болезнь почек (ХБП), гемодиализ, субпопуляция Т-лимфоцитов, В1, В2, В-клетки памяти

Резюме

Пациенты с терминальной стадией хронической болезни почек подвержены инфекционным осложнениям, что обусловлено подавлением иммунной системы.

Цель исследования: определение изменений субпопуляций Т- и В-клеточного иммунитета в зависимости от длительности заместительной почечной терапии у пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии (ХБП 5).

Материалы и методы: в исследование включен 21 диализ-зависимый пациент с ХБП 5, без инфекционных осложнений. Медиана возраста 43 года, муж – 15, жен – 6. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от длительности получаемого планового гемодиализа (ПГД). В 1-ю группу включены пациенты, находившиеся на ПГД от 1 до 2 лет ($n=6$); во 2-ю группу – от 2 до 3 лет ($n=8$); в 3-ю – 3 и более лет ($n=7$). Группу контроля составили 20 здоровых доноров крови. Относительное и абсолютное количество субпопуляций Т- и В-лимфоцитов определялись в образцах пре-диализной периферической крови пациентов и у здоровых доноров крови методом проточной цитометрии (BD FACSCanto II).

Результаты: у пациентов, находившихся на ПГД до 3 лет не выявлены изменения в Т- и В-клеточном иммунитете. У пациентов при продолжительном ГД (3 и более лет) количество CD3+, CD4+, CD8+ лимфоцитов, НК-клетки, популяции В-клеток, а также соотношение CD4/CD8 не отличались от контрольной группы, но выявлено снижение абсолютного количества наивных CD4+, доли эффекторных CD4+ клеток памяти и количества Т-регуляторных клеток, а также количество наивных CD8+ клеток. Доли CD4+ и CD8+ клеток центр памяти и количества терминальных эффекторных CD4+ клеток повышались.

Заключение: полученные данные позволяют лучше понять патогенетические механизмы изменения клеточного иммунитета при гемодиализе у пациентов с ХБП 5, в перспективе корректировать вероятные изменения и определить тактику терапевтического ведения.

Abstract

Patients with end-stage chronic kidney diseases are prone to infectious complications due to suppression of the immune system.

Адрес для переписки: Джумабаева Болдурыз Толгонбаевна
e-mail: bola.blood@yandex.ru

Corresponding author: Boldukyz T. Djumabaeva
e-mail: bola.blood@yandex.ru

The aim of the study was to identify changes in subpopulations of T- and B-cells depending on the duration of renal replacement therapy in patients with chronic kidney disease stage 5 (CKD-5).

Materials and methods: twenty-one hemodialysis patients with CKD-5 and without infectious complications were studied (median age 43, m/f ratio was 15/6). The patients were divided into 3 groups depending on the duration of the hemodialysis. The 1st group included patients who were on hemodialysis from 1 to 2 years ($n=6$); in the 2nd group – from 2 to 3 years ($n=8$); in the 3rd – 3 and more years ($n=7$). The 20 healthy blood donors were used as controls.

The percentage and absolute numbers of T- and B-lymphocytes' subsets were determined in patients' pre-dialysis peripheral blood samples and in blood samples of healthy donors by flow cytometric analysis (BD FACSCanto II).

Results: the changes in subsets of T- and B-cells were not detected in patients who received hemodialysis up to 3 years.

In patients with long-term hemodialysis (3 and more years) the number of CD3+, CD4+, CD8+ lymphocytes, NK-cells, B-cells subsets and the ratio of CD4/CD8 did not differ from the control group. But the absolute number of Naïve CD4+, and the percentage of Effector memory CD4+ cells, and the total number of Treg cells and of Naïve CD8+ cells were decreased. The percentage number of the Central memory CD4+ and CD8+ cells and the total number of the Terminal effector CD4+ cells were increased.

Conclusion: the data obtained allow us to better understand the pathogenesis of cellular immunity changes in patients with CKD-5. This could help to correct such changes and therapeutic tactics in the future

Key words: chronic kidney disease, hemodialysis, T-lymphocyte subsets, B1, B2, B-cell memory

Сокращения

ХБП 5 – хроническая болезнь почек в 5 (терминальной) стадии;

ЗПТ – заместительной почечной терапии;

ГД – гемодиализ

NV (Naïve cell) – наивные клетки;

CM (Central memory) – центральные клетки памяти;

TM (Transitory memory cells) – транзиторные клетки памяти;

EM (Effector memory cells) – эффекторные клетки памяти;

TE (Terminal effector) – терминальные эффекторные клетки;

Treg (T-regulatory cells) – регуляторные Т-клетки

НК-клетки (Natural killer cells) – естественные (натуральные) киллеры

Хроническая болезнь почек 5 стадии характеризуется системным воспалением и иммунной недостаточностью, которая обусловлена:

- а) снижением количества гранулоцитов, моноцитов и фагоцитарной функции макрофагов [1, 2, 3, 4];
- б) уменьшением количества антиген-презентирующих дендритных клеток [5];
- в) уменьшением количества В-клеток, производящих антитела [1, 6, 7];
- а) изменением Т-клеточного иммунитета.

Т-клетки представляют основной компонент адаптивной иммунной системы и играют центральную роль в клеточном иммунитете. По данным ряда авторов, у пациентов с ХБП 5 наблюдалось снижение соотношения CD4/CD8, увеличение Th1/Th2 и истощение наивных и центральных CD4 и CD8 клеток памяти [8, 9, 10]. По результатам исследований других авторов, отмечено уменьшение популяции

наивных CD4+ и CD8+ клеток, а также эффекторных CD8-клеток памяти, но не выявлено снижение клеток центральной памяти [11]. У пациентов с наличием инфекционных осложнений отмечено снижение абсолютного количества CD3+ лимфоцитов, хелперов и супрессоров, а у пациентов без инфекций наблюдалось снижение CD3+ лимфоцитов, хелперов, в то время как CD8+ и НКТ лимфоциты оставались без изменений [4]. Причина таких разноречивых данных не ясна. Влияние длительности проводимой заместительной почечной терапии на изменение Т- и В-субпопуляций лимфоцитов в литературе не освещена.

Целью настоящего исследования было определение количественного изменения субпопуляций Т- и В-лимфоцитов у пациентов с ХБП 5 в зависимости от длительности заместительной почечной терапии.

Материалы и методы

В исследование включен 21 пациент с ХБП 5 без инфекционных осложнений. Медиана возраста 43 года, мужчин – 15, женщин – 6. В зависимости от длительности получаемой плановой заместительной почечной терапии (ЗПТ) пациенты были разделены на 3 группы. В 1-ю группу включены пациенты, находившиеся на программном гемодиализе (ГД) от 1 до 2 лет ($n=6$); во 2-ю группу – от 2 до 3 лет ($n=8$); в 3-ю – 3 и более лет ($n=7$). Контрольную группу составили 20 здоровых доноров крови.

Методом проточной цитометрии (BD FACS-Canto II) у диализ-зависимых пациентов ХБП5 и у здоровых доноров крови определяли относительное и абсолютное количество CD3+, CD4+, CD8+ Т-лимфоцитов, наивных (NV) Т-клеток, Т-клеток центральной памяти (СМ), транзиторных Т-клеток памяти (ТМ), эффекторных Т-клеток памяти (ЕМ), терминальных эффекторных Т-клеток (ТЕ), регуляторных Т-клеток (Treg), NK-клеток, наивных В-клеток (B1, B2) и В-клеток памяти.

Сравнение между показателями пациентов и контрольной группой проводили с помощью критерия Крускала-Уоллиса с поправкой на множественные сравнения. Значимыми признавались отличия при $p < 0,05$.

Результаты

Абсолютное количество лейкоцитов у пациентов соответствовало контрольной группе и не зависело от продолжительности ЗПТ во всех группах. Доля и абсолютное количество CD3+, CD4+, CD8+, как у всей совокупности пациентов, так и в группах, отличающихся по продолжительности ЗПТ, не отличались достоверно от показателей контрольной группы (Рис. 1, 2, 3). Изменений в соотношении CD4 и CD8 (иммунорегуляторный индекс) не выявлено.

Общее количество наивных CD4+ клеток у пациентов было таким же, как в контрольной группе, но их абсолютное количество в 3-й группе было статистически значимо ниже (Рис. 2б). Доля СМ CD4+ клеток у пациентов была значимо выше

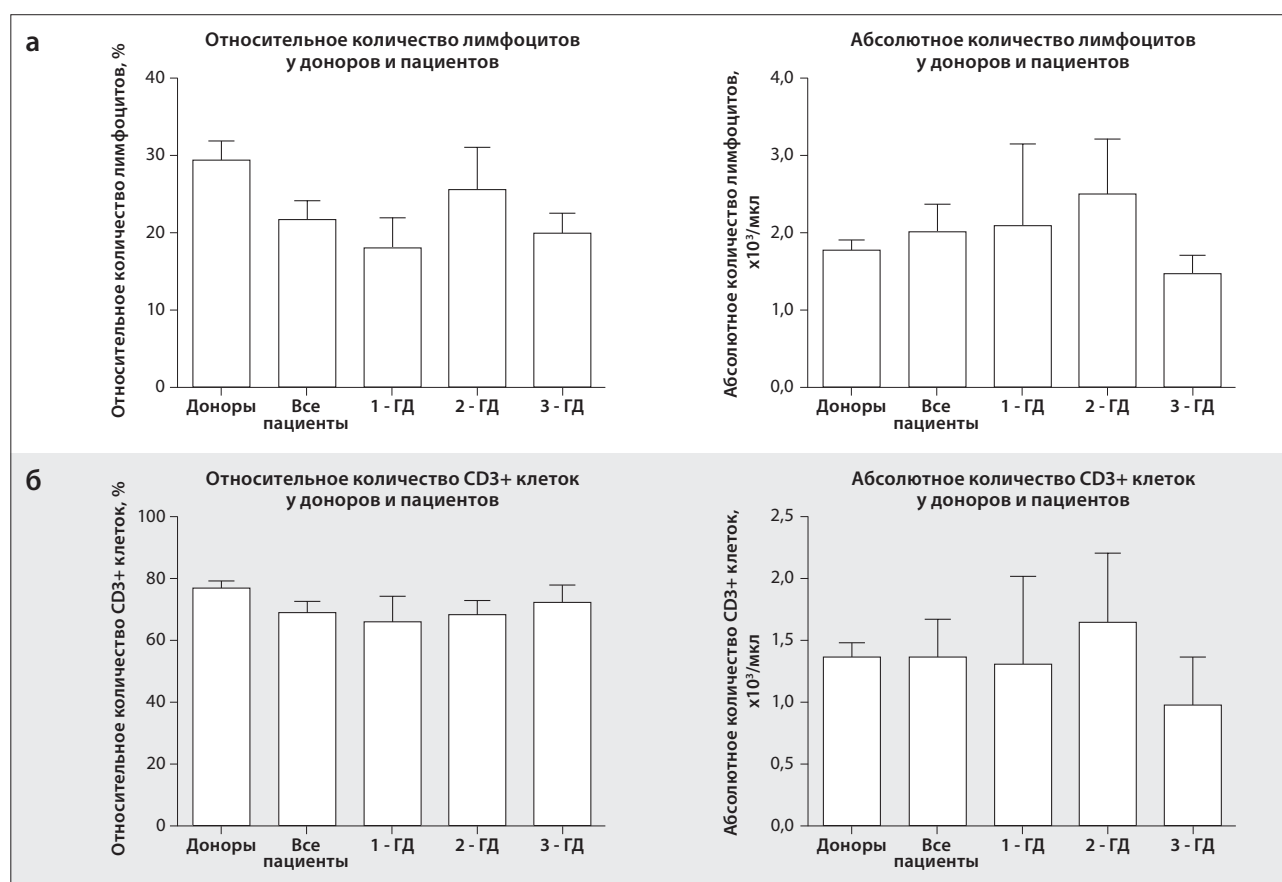


Рис. 1. Относительное и абсолютное количество лейкоцитов, CD3+ клеток

По оси абсцисс: доноры крови – контрольная группа; все пациенты – общее количество пациентов; 1-я группа – пациенты, находившиеся на ГД от 1 до 2 лет; 2-я группа – пациенты, находившиеся на ГД от 2 до 3 лет; 3-я группа – пациенты, находившиеся на ГД от 3 и более лет.

Fig. 1. Relative and absolute number of leukocytes, CD3+ cells

X-line: blood Donors – control group; all patients – the total number of patients; 1st group – patients on hemodialysis (HD) from 1 to 2 years; 2nd group – patients on HD from 2 to 3 years; 3d group – patients from 3 and more years of HD.

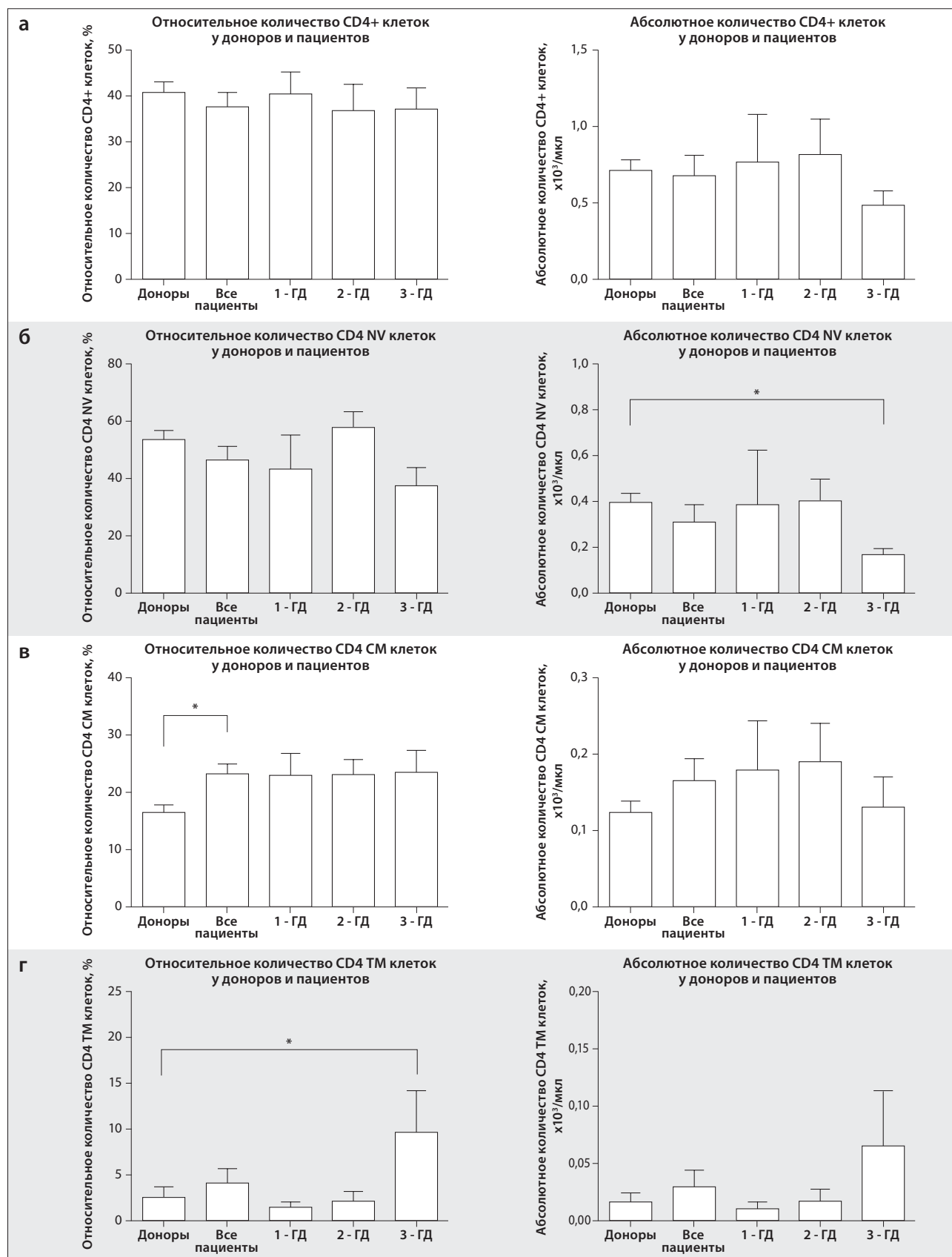


Рис. 2 (а-г). Относительное и абсолютное количество субпопуляции CD4+ Т-лимфоцитов

* – между сравниваемыми группами $p=0,05$; ** – между сравниваемыми группами $p=0,01$

Fig. 2. Relative and absolute number of CD4+ T-lymphocytes subpopulation

* – between comparing groups $p=0,05$; ** – between comparing groups $p=0,01$

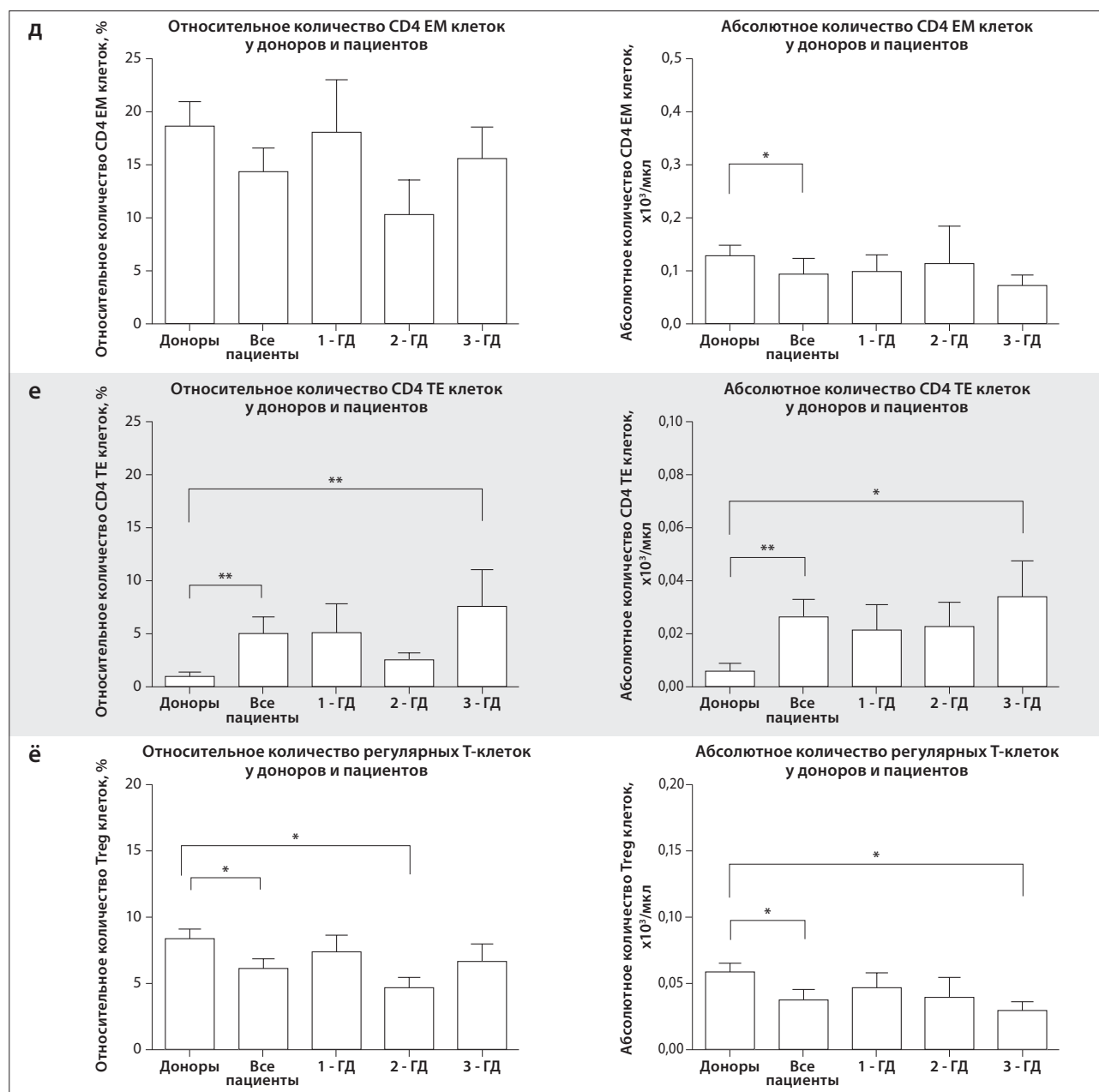


Рис. 2 (д–ё). Относительное и абсолютное количество субпопуляции CD4+ Т-лимфоцитов

* – между сравниваемыми группами $p=0,05$; ** – между сравниваемыми группами $p=0,01$

Fig. 2. Relative and absolute number of CD4+ T-lymphocytes subpopulation

* – between comparing groups $p=0,05$; ** – between comparing groups $p=0,01$

($p<0,05$), чем в контрольной группе, но абсолютное их количество не отличалось от данных контрольной группы (Рис. 2в). Доля ТМ CD4+ клеток у пациентов 3 группы была значимо выше, чем в контрольной группе. Отличий в абсолютном количестве ТМ CD4+ обнаружено не было (Рис. 2г). Относительное количество эффекторных клеток памяти CD4+ у пациентов не отличалось от контрольной группы, при этом их абсолютное количество в 1-й группе было значимо ниже контрольной группы (Рис. 2а). Доля и абсолютное количество ТЕ CD4+ клеток у всей совокупности пациентов, а также в группе с наиболее продолжительной ЗПТ,

были значимо выше, чем в контрольной группе (Рис. 2е).

Доля и абсолютное количество Тreg клеток были значимо ниже в общей и в 3-й группе пациентов по сравнению с контрольной группой (Рис. 2ё).

Количество наивных CD8+ клеток было снижено в общей группе и в 3-й группе пациентов по сравнению с контрольной группой (Рис. 3б). Доля СМ CD8+ была значимо выше в общем количестве пациентов и в 3-й группе (Рис. 3в). Не было обнаружено значимых отличий в количестве ТМ, ЕМ и ТЕ CD8+ клеток у пациентов от контрольной группы.

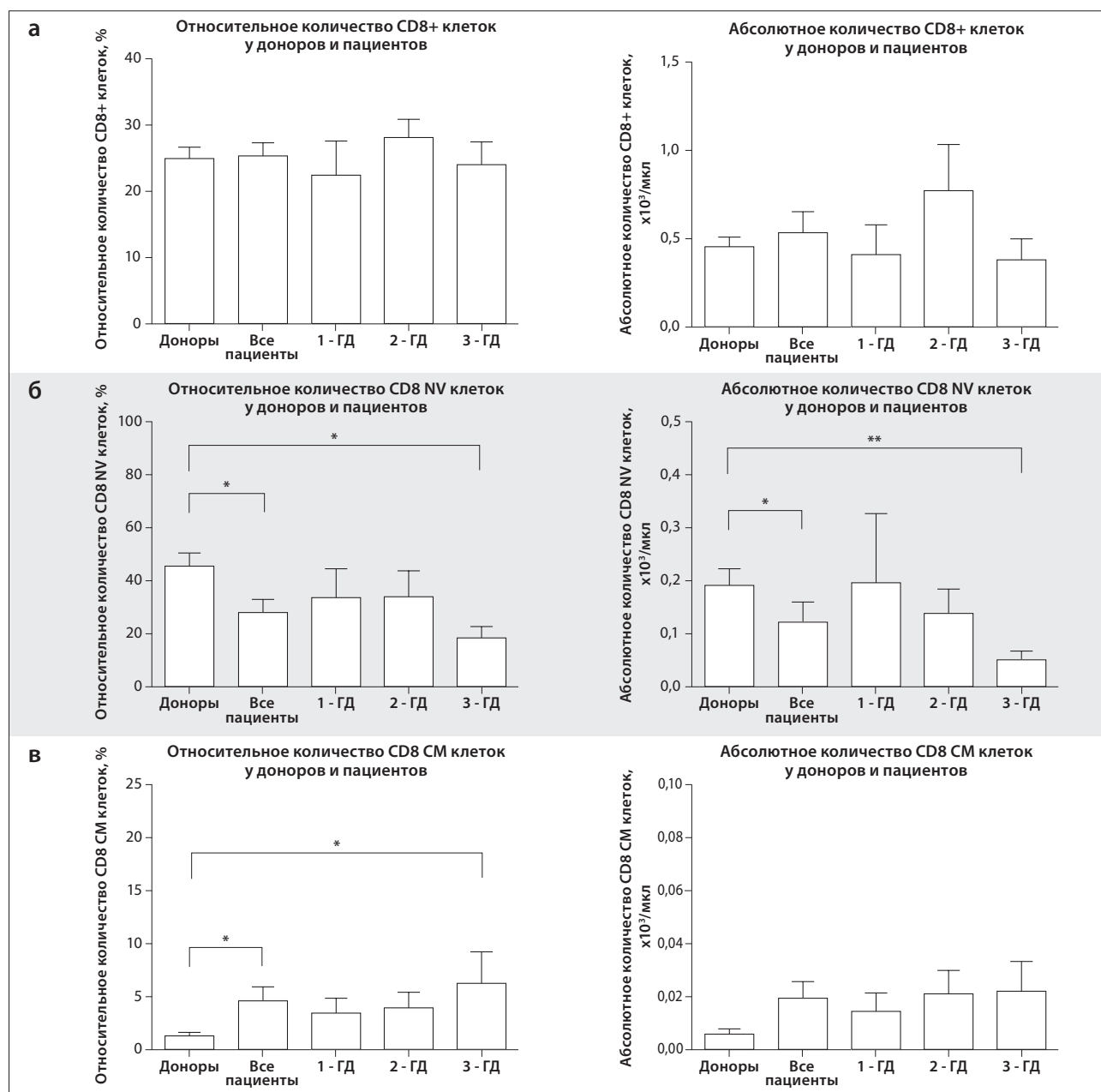


Рис. 3. Относительное и абсолютное количество субпопуляции CD8+ T-лимфоцитов

* – между сравниваемыми группами $p=0,05$; ** – между сравниваемыми группами $p=0,01$

Fig. 3. Relative and absolute number of CD8+ T-lymphocytes subpopulation

* – between comparing groups $p=0,05$; ** – between comparing groups $p=0,01$

Количество NK T-клеток во всей совокупности пациентов и в отдельных группах оставалось без изменений (Рис. 4). Количества В-клеток памяти и В1- и В2-клеток, также оставались без изменений во всех трех группах (Рис. 5).

Таким образом, количество лимфоцитов, CD3+, CD4+, CD8+, NK-клетки, В-клеток памяти и В1- и В2-клеток у пациентов с ХБП 5 соответствует показателям контрольной группы и от продолжительности ЗПТ не зависит, соотношение CD4/CD8 клеток также остается без изменений.

Однако отмечены изменения в соотношении субпопуляций клеток при продолжительной ЗПТ.

Абсолютное количество NV CD4+ и количество NV CD8+, Treg ниже в 3-й группе пациентов, а доля CM CD4+ и количество CM CD8+ во всех группах и ТМ CD4+, ТЕ CD4+ в 3-й группе пациентов превышала показатели контрольной группы.

Обсуждение

Прогрессивное снижение почечной функции при ХБП связано с изменением клеточного иммунитета, которое известно, как уремический иммунный дефицит. Ключевой функцией иммунной системы является обнаружение, разрушение

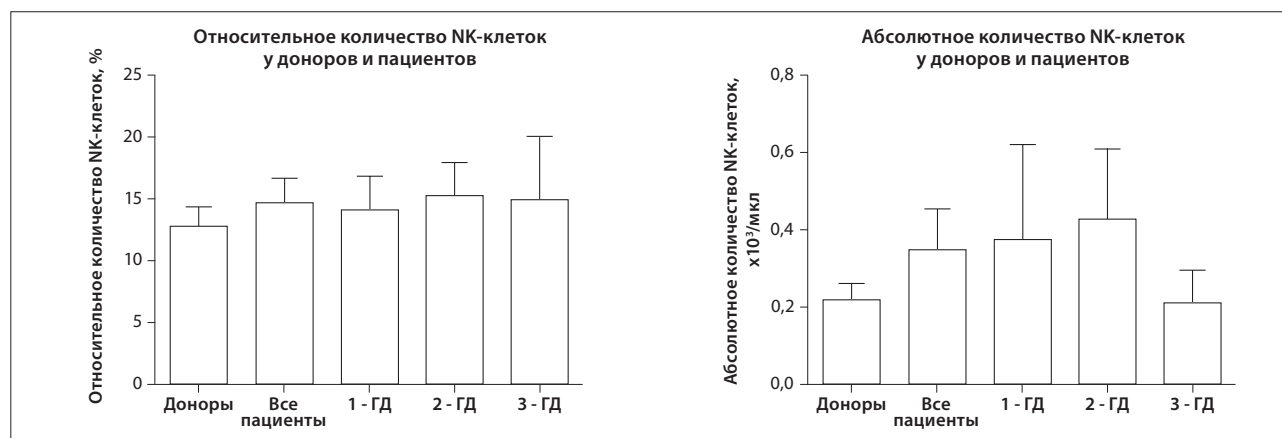


Рис. 4. Относительное и абсолютное количество NK T-клетки

Fig. 4. Relative and absolute number of NK T-cells

вторгшегося микроба, опухолевых клеток и участие в восстановлении ткани, поврежденной инфекционным, токсическим, ишемическими и ауто-иммунными процессами. Иммунная защита осуществляется врожденной и адаптивной иммунной системой. Врожденная иммунная система включает циркулирующие моноциты и их тканевые аналоги, макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки, естественные киллеры, тучные клетки, эозинофилы, базофилы. Адаптивные иммунные клетки включают Т- и В-лимфоциты.

В уремической среде наблюдается изменение как количественного состава субпопуляций Т-клеток, так и их функциональных способностей. В наше исследование были включены диализ-зависимые пациенты с ХБП 5 без признаков инфекции. Изменения в количественном содержании лимфоцитов, CD3+, CD4+, CD8+, NK-клеток, В-клеток памяти и В1- и В2-клеток, иммунорегуляторном индексе при продолжительной ЗПТ не было выявлено. Не продолжительная (до 3-х лет) ЗПТ не привела к значимым изменениям иммунной системы. Но после продолжительной ЗПТ (3 и более лет) обнаружено снижение абсолютного количества наивных CD4+ и CD8+ клеток и повышение доли центральных CD4+ и CD8+ клеток памяти, ТМ CD4+ и абсолютного количества ЕМ CD4+ по сравнению с показателями контрольной группы. Наивные и центральные Т-клетки памяти играют решающую роль в организации иммунного ответа на воздействие de novo и повторное воздействие патогенов. Уменьшение количества наивных клеток при продолжительной ЗПТ может быть обусловлено как истощением компенсаторных механизмов, направленных на поддержание постоянного количества клеток, так и увеличением апоптоза клеток [12]. Известна отрицательная корреляция между тяжестью азотемии, оксидативным стрессом, гиперфосфатемией, перегрузкой железом, воспалением и количеством наивных Т-клеток [11].

Наивные Т-клетки, встречая антиген, активируются и дифференцируются до стадии Т-клеток памяти, а затем и до эффекторных Т-клеток. Повышение доли СМ CD4+ и ТМ CD4+ на 3 год ГД параллельно со снижением в этот же период наивных клеток, возможно, поддерживает общее количество CD4+ клеток. Эффекторные Т-клетки выполняют свою функцию через секрецию цитокинов и разрушение клеток-мишеней. После завершения специфической иммунной реакции популяция эффекторных Т-клеток сокращается, следовательно, снижение абсолютного количества эффекторных CD4+ клеток памяти в нашей работе, вероятно, обусловлено указанным механизмом, что требует дальнейшего исследования. Механизм повышения количества терминальных эффекторных CD4+ клеток, наблюдавшегося у пациентов с продолжительной ЗПТ (3 и более лет), остается неясным.

Регуляторные Т-клетки (клетки Treg) играют центральную роль в поддержании иммунологической толерантности, ограничивают воспалительный ответ на чужеродный антиген и подавляют Т-клеточную активацию после завершения иммунной реакции, а также угнетают аутореактивные Т-клетки, которые избегают негативной селекции в тимусе. Активированные Treg подавляют пролиферацию и эффекторные функции В-лимфоцитов, моноцитов, и других Т-клеток.

При терминальной стадии ХБП снижается не только количество регуляторных клеток, но и их способность ингибировать пролиферацию CD4+ клеток, что приводит к снижению их противовоспалительной способности [13, 14]. Нами определено, что количество Treg в первые годы ЗПТ соответствует контрольной группе и только со второго года проведения гемодиализа начинается снижение их количества, при этом общее количество хелперов и супрессоров, а также популяция В-клеток оставались без особой динамики и соответствовали контрольной группе.

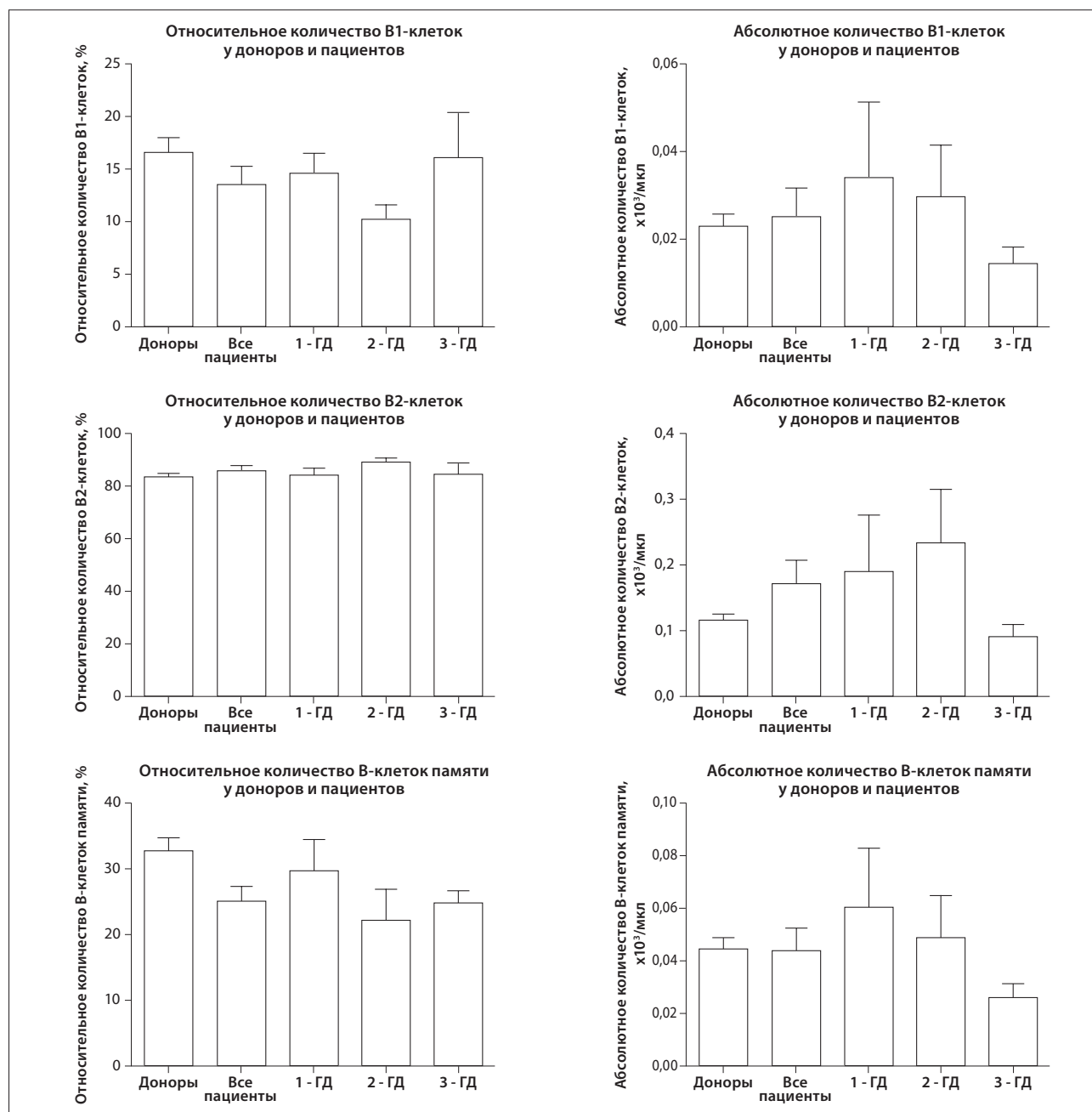


Рис. 5. Относительное и абсолютное количество субпопуляции В-лимфоцитов

Fig. 5. Relative and absolute number of B-lymphocyte subpopulation

Заключение

У диализ-зависимых пациентов с ХБП 5 без инфекционных осложнений не наблюдается количественных изменений CD3+, CD4+, CD8+, NK T-клеток, популяции В-клеток, а также изменений соотношения CD4/CD8. При продолжительном гемодиализе (3 и более лет) снижается абсолютное количество NV CD4+ и количество NV CD8+ клеток, а также уменьшается доля EM CD4+ и количество Т-регуляторных клеток, в то время как доля CM CD4+ и CD8+, и количество TE CD4+ клеток повышаются.

Авторы не имеют конфликта интересов

The authors declare no conflict of interests

Список литературы

1. Girndt M, Sester M, Sester U, Kaul H, Kohler H. Molecular aspects of T- and B-cell function in uremia. *Kidney Int Suppl.* 2001;78:206-211. Review. Doi:10.1046/j.1523-1755.2001.59780206.
2. Alexiewicz JM, Smogorzewski M, Fadda GZ, Massry SG. Impaired phagocytosis in dialysis patients: studies on mechanisms. *Am J Nephrol.* 1991;11(2):102-111 Doi:10.1159/000168284

3. Massry S, Smogorzewski M. Dysfunction of polymorphonuclear leukocytes in uremia: role of parathyroid hormone. *Kidney Int.* 2001;78:195-196. Doi:10.1046/j.1523-1755.2001.59780195.x
4. Степанова Е.Н., Синюхин В.Н., Сивков А.В., Арзуманов С.В., Коробова Т.А. Показатели иммунитета у больных с терминальной стадией почечной недостаточности и уремический токсин пара-крезол (обзор литературы и собственные исследования). *Экспериментальная клиническая урология.* 2016; 1:112-119.
Stepanova E. N., Sinyukhin V. N., Sivkov A. V., Arzumanyan S. V., Korobova T. A. Immunity Indices in patients with end-stage renal failure and uremic toxin para-cresol (literature review and own research). *Experimental and clinical urology.* 2016; 1: 112-119
5. Agrawal S, Gollapudi P, Elahimehr R, Pabl MV, Vaziri ND. Effects of end-stage renal disease and haemodialysis on dendritic cell subsets and basal and LPS-stimulated cytokine production. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(3):737-46. doi: 10.1093/ndt/gfp580.
6. Beaman M, Michael J, MacLennan IC, Adu D. T-cell-independent and T-cell-dependent antibody responses in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 1989;4:216-221.
7. Pabl MV, Gollapudi S, Sepassi L, Gollapudi P, Elahimehr R, Vaziri ND. Effect of end-stage renal disease on B-lymphocyte subpopulations, IL-7, BAFF and BAFF receptor expression. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(1):205-12. doi: 10.1093/ndt/gfp397.
8. Meier P, Dayer E, Blanc E, Wauters JP. Early T cell activation correlates with expression of apoptosis markers in patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(1):204-212.
9. Matsumoto Y, Shinzato T, Amano I, et al. Relationship between susceptibility to apoptosis and Fas expression in peripheral blood T cells from uremic patients: a possible mechanism for lymphopenia in chronic renal failure. *Biochem Biophys Res Commun.* 1995;215(1):98-105. Doi:10.1006/bbrc.1995.2438
10. Moser B, Roth G, Brunner M, et al. Aberrant T cell activation and heightened apoptotic turnover in end-stage renal failure patients: a comparative evaluation between non-dialysis, haemodialysis, and peritoneal dialysis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;308(3):581-585.
11. Yoon J, Gollapudi S, Pabl M, Vaziri N. Naïve and Central Memory T-cell lymphopenia in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2006;70(2):371-376 Doi:10.1038/sj.ki.5001550
12. Nosratola D, Vaziri, Madeleine V Pabl, Albert Crum, and Keith Norris. Effect of uremia on structure and function of immune system. *J Ren Nutr.* 2012; 22(1): 149-156. doi: 10.1053/j.jrn.2011.10.020
13. Hendriks TK, van Gurp EA, Mol WM, Schoordijk W, Senogobind VD, Ijzermans JN, Weimar W, Baan CC. End-stage renal failure and regulatory activities of CD4+CD25bright+FoxP3+ T-cells. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(6):1969-1978. doi: 10.1093/ndt/gfp005
14. Mansouri L, Nopp A, Jacobson SH, Hylander B, Lundahl J. Hemodialysis Patients Display a Declined Proportion of Th2 and Regulatory T Cells in Parallel with a High Interferon- γ Profile. *Nephron.* 2017;136(3):254-260. doi: 10.1159/000471814.

Дата получения статьи: 03.10.2018

Дата принятия к печати: 17.11.2018

Submitted: 03.10.2018

Accepted: 17.11.2018

Терапевтический плазмообмен в интенсивной терапии и интенсивной нефрологии

М.С. Ветшева¹, К.Э. Лосс², О.Л. Подкорытова², Е.В. Лебедьков², И.А. Столбова²,
И.Н. Назарова², Н.Я. Ткаченко², Р.А. Тарнопольский², И.И. Яковлева²

¹ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ, кафедра анестезиологии и реаниматологии, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, Россия

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

Therapeutic plasma exchange in intensive care and intensive nephrology

M. S. Vetsheva¹, K.E. Loss², O.L. Podkorytova², E.V. Lebedkov², I.A. Stolbova², I.N. Nazarova²,
N.Y. Tkachenko², R.A. Tarnopolskiy², I.I. Yakovleva²

¹ chair of intensive care and anesthesiology, I.M. Sechenov First Moscow Medical University, Str. Trubetskaya, 8, b. 2, 119991 Moscow, Russian Federation

² Moscow City Hospital № 52, 3/2 Pekhotnaya Str, 123182 Moscow, Russian Federation

Ключевые слова: терапевтический плазмообмен, аутоантитела, иммуноглобулины, факторы свертывания, сепсис, полиорганная недостаточность

Резюме

Терапевтический плазмообмен (ПО) – это процедура, которая представляет собой процесс удаления большого объема плазмы с последующим замещением, при этом происходит удаление различных биологически активных веществ, которые оказывают патологическое воздействие на организм пациента. Плазмообмен при некоторых заболеваниях является одним из звеньев патогенетической терапии (АНКА-ассоциированный системный васкулит, антифосфолипидный синдром, синдром Гудпасчера, тромботическая микроангиопатия и др.), удаляя циркулирующие иммунные комплексы, повреждающие ткани и органы-мишени, восстанавливает нарушенную систему свертывания крови. В 2016 году вышли последние практические рекомендации американского общества афереза, в котором ведущие специалисты в области аферезной терапии на основании анализа многочисленных клинических исследований, дают врачам всех специальностей, занимающихся экстракорпоральной детоксикацией, четкие рекомендации по применению аферезных технологий. Также разработаны 4 категории показаний и противопоказаний, оценивающих пользу проведения процедур афереза для конкретной нозологии. Внесен ряд новых заболеваний, таких как атопический (нейро) дерматит (атопическая экзема), кардиальная неонатальная волчанка, энцефалопатия Хашимото, HELLP синдром, при которых ПО является одним из ведущих лечебных мероприятий наряду с цитостатической и глюкокортикостероидной терапией. Однако остается ряд заболеваний, при котором использование ПО остается спорным, как например сепсис, это заставляет проводить дальнейшие исследования в этом направлении.

Abstract

Therapeutic plasma exchange (PE) is a procedure of removing and replacing a large volume of plasma with various biologically active substances that have a pathological effect on the patient. Plasma

Адрес для переписки: Ольга Львовна Подкорытова
e-mail: o-podkorytova@yandex.ru

Corresponding author: Olga L. Podkorytova
e-mail: o-podkorytova@yandex.ru

exchange in some diseases is one of the components of pathogenetic therapy (ANCA-associated systemic vasculitis, antiphospholipid syndrome, Goodpasture's syndrome, thrombotic microangiopathy, etc.). PE removes circulating immune complexes damaging tissues and organs and restores the coagulation system. In the practical recommendations of the American Apheresis Society (2016) leading experts in the field of apheresis therapy, based on an analysis of numerous clinical studies, gave clear recommendations to use the apheresis technologies for extracorporeal detoxification. Also 4 categories of indications and contraindications, assessing the benefits of carrying out apheresis procedures for a specific nosology were specified. A number of new diseases have been introduced, such as atopic (neuro) dermatitis (atopic eczema), cardiac neonatal lupus, Hashimoto encephalopathy, HELLP syndrome, in which PE is one of the leading therapeutic approaches as well as cytotoxic and glucocorticosteroid therapy. However, the use of plasma exchange in the treatment of some diseases remains controversial, for example, sepsis. So further research is needed.

Key words: *therapeutic plasma exchange, autoantibodies, immunoglobulins, coagulation factors, sepsis, multiorgan failure*

Плазмаферез – термин, которым обозначают процедуры экстракорпорального разделения компонентов крови с последующей фильтрацией плазмы. Фильтрацию плазмы из цельной крови осуществляется двумя способами: центрифугирование или плазмообмен через полупроницаемую мембрану.

При центрифугировании происходит разделение крови на клеточные элементы и плазму, после чего плазму удаляют, а клеточные элементы реинфузируют пациенту, смешивая с донорской плазмой или другим замещающим раствором [1].

Терапевтический плазмообмен (ПО) – это процедура, которая представляет собой процесс забора большого объема плазмы с последующим замещением. Удаление плазмы может достигать значительного объема и, если не проводится одновременное её замещение, то развивается гиповолемия и сосудистый коллапс. При ПО происходит разделение компонентов крови путем фильтрации через высокопроницаемую мембрану. Кровь через поры в мембране разделяется на клеточные и неклеточные компоненты, при этом происходит удаление крупномолекулярных веществ, таких как антитела, иммунные комплексы, криоглобулины, легкие цепи, эндотоксины, липопротеины, содержащие холестерин, при этом сохраняются клеточные элементы крови. Удаленная плазма замещается донорской плазмой или раствором альбумина (как правило, это 5% раствор). Плазмаферез удаляет меньшее количество плазмы, обычно менее 15% от объема крови пациента, и поэтому не требует замены удаленной плазмы. В процессе ПО из-за разбавления плазмы замещающей жидкостью удаляемые вещества полностью не элиминируются. При каждом обмене от 1 до 1,5 литров плазмы, удаляется только 60%-70% патологического вещества, присутствующего в плазме к моменту начала ПО. Эффективность процедуры зависит от объема плазмы (ОП), удаленной по отношению к общему объему циркулирующей плазмы (ОЦП), от распределения патогенного вещества между внутрисосудистым и внесосудистым пространствами, а также скорости образования и распределения патологического субстрата между

секторами. За один объем плазмы удаляется лишь 65% патологических веществ из внутрисосудистого пространства. При обработке 1,5 ОП удаляется около 75%, а при замещении двух ОП удаляется около 85% патологического субстрата [2]. Перераспределение веществ большой молекулярной массы между внесосудистым и внутрисосудистым пространством будет происходить относительно медленно (от 1% до 3% в час). Таким образом, для удаления патологической субстанции может потребоваться несколько последовательно проведенных плазмообменов с интервалом от 24 до 48 часов. Если ресинтез патологического вещества происходит медленно (т.е. медленно формирующееся антитело), то понадобится, по меньшей мере, 5 процедур ПО в течение 7-10 дней для удаления 90% первоначального объема патологической субстанции. Если скорость синтеза высокая (то есть, быстро формируя антитело, компоненты комплемента), то могут потребоваться дополнительные процедуры. При некоторых аутоиммунных заболеваниях скорость образования аутоантител может значительно превышать общее количество иммуноглобулинов. Это характерно для синдрома Гудпасчера, при котором отмечается быстрый рост антител к гломерулярной базальной мембране (анти-ГБМ) после проведенного ПО. Таким образом, абсолютное снижение на 70% патогенных аутоантител требует, по меньшей мере, 3 ОП и гораздо более интенсивный график лечения и применяется при отсутствии эффекта от иммуносупрессивной терапии [3].

Механизм действия плазмообмена основан на объемном удалении и замене плазмы, при котором удаляются патологические вещества, такие как иммуноглобулины, иммунные комплексы и цитокины. Предполагалось, что удаление этих веществ представляют собой основной механизм действия ПО. Однако это не объясняет отсроченное действие плазмообмена в некоторых случаях. Дополнительные исследования свидетельствуют о том, что ПО может обладать иммуномодулирующим эффектом после удаления иммуноглобулинов. При исследовании *in vitro* выявлен эффект ПО на Т-клетки,

при котором отмечен сдвиг в балансе Th1/Th2 со сдвигом к Th2/Th3, что в свою очередь приводило к подавлению выработки IL-2 и IFN [4]. Процедура ПО является неселективной, поэтому одновременно происходит удаление как нормальных, так и патологических компонентов плазмы. Например, при использовании в качестве замещающего раствора – раствор альбумина снижается активность многих факторов свертываемости и выявляются патологические сдвиги в коагулограмме. Значительно снижается концентрация факторов V (FV), FVII, FVIII, FIX, FX и VWF [5, 6, 7]. Восстановление нормальной активности FVIII, FIX и фактора Виллебранда происходит не ранее чем через 4 часа после процедуры ПО, в то время как остальные факторы свертывания крови восстанавливают свою активность только через 24 часа после процедуры, например фибриноген достигает 66 % уровня от исходного только через 72 часа после процедуры [8].

Плазмообмен был впервые использован в 1952 году у больных с множественной миеломой с целью уменьшения гипервязкости крови. В 1970-х годах ПО стал применяться как метод лечения неврологических заболеваний [9, 10].

Впервые в 1982 году Совет Американской медицинской ассоциации по научным вопросам принял решение о систематизации показаний к плазмообмену и способам его проведения. Была создана экспертная группа из 10 специалистов по разным клиническим направлениям для анализа имеющихся на тот период времени данных об эффективности ПО.

Полученные результаты позволили выделить 4 категории показаний/противопоказаний для каждой конкретной нозологии, где использовался данный метод экстракорпоральной гемокоррекции:

- I. Состояния, когда аферез – это первая линия терапии (монотерапия или в сочетании с другим лечением).
- II. Вторая линия терапии – либо как самостоятельное лечение, либо в сочетании с другими режимами лечения.
- III. Оптимальная роль аферезной терапии не установлена. Принятие решений должно быть индивидуальным.
- IV. Нарушения, в которых опубликованные доказательства демонстрируют или предполагают, что аферез является неэффективным или вредным.

С 1982 года по настоящее время уже выпущено несколько руководств по аферезной терапии, где на сегодняшний день имеются четко прописанные положения по плазмообмену. Последнее руководство американского общества афереза издано в 2016 году [11]. В этом руководстве представлены три обязательных условия для адекватного проведения ПО, чтобы плазмообмен был обоснованным методом лечения, необходимо соблюдать как минимум одно из этих условий:

- I. удаляемое вещество имеет более высокую молекулярную массу (≥ 15000 d), которое не может быть удалено другими методами экстракорпоральной детоксикации (гемофильтрация или диализ с высоким потоком).
- II. экзогенное отравляющее вещество, требующее быстрого выведения из организма, что невозможно при общепринятой терапии.
- III. длительно циркулирующее в организме пациента патологическое вещество с длительным периодом полувыведения может с успехом удалено при ПО, что соответственно уменьшит повреждающее действие на органы и ткани.

Примером последнего положения может служить удаление аутоантител. Естественный период полувыведения иммуноглобулина G (IgG) составляет приблизительно 21 день, а иммуносупрессивная терапия не может немедленно приостановить их выработку, что может оказаться фатальным у больных с АНКА-ассоциированным васкулитом (ААВ) [12].

Терапевтический эффект ПО достигается путем восстановления реологии крови (снижение вязкости), улучшение микроциркуляции, нормализации функции эндотелия сосудов, эритроцитов, тромбоцитов, повышения оксигенации тканей, снижения активности аутоантител. Основными показаниями к плазмообмену в практике интенсивного терапевта, могут являться – атопический (нейро-) дерматит (атопическая экзема), синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), АНКА-ассоциированный системный васкулит с поражением почек, легких, кожи, ЦНС, системы крови (гранулематоз Вегенера), синдром Гудпасчера, системная красная волчанка, эритропоэтическая порфирия, энцефалопатия Хашимото (чувствительная к стероидам энцефалопатия), острая печеночная недостаточность, HELLP синдром, тромботическая микроангиопатия (ТМА), тромботическая тромбоцитопеническая пурпура ТТП (болезнь Мошковиц), атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС), антифосфолипидный синдром (АФС) и как его крайне тяжелая форма – катастрофический АФС (КАФС), сепсис [12].

Острая печеночная недостаточность

Острая печеночная недостаточность (ОПЧН) – острое повреждение печени возникает под действием гепатотоксических веществ, аутоиммунного гепатита, в критических состояниях, при неопластической инфильтрации, острым синдромом Бадда-Киари. Смертность достигает 50-90% вследствие острых метаболических нарушений, печеночной энцефалопатии и тяжелой коагулопатии. Системы поддержки печени включают клеточные и неклеточные методы терапии, такие как ПО, альбуминовый диализ, MARS (система рециркуляции молекуляр-

ных адсорбентов), фракционированное разделение и адсорбция плазмы, селективная плазменно-обменная терапия. Другие новые перспективные подходы включают трансплантацию гепатоцитов и тканевую инженерию [13, 14]. ПО при ОПЧН удаляет связанные с альбумином токсины, а также несвязанные токсины, включая ароматические аминокислоты, аммиак, эндотоксин, индолы, меркаптаны, фенолы и другие факторы, которые могут быть причиной печеночной комы, гиперкинетического синдрома и снижения системного сосудистого сопротивления. ПО также может восстанавливать гемостаз, обеспечивая факторы коагуляции и удаление активированных факторов свертывания крови, тканевого активатора плазминогена, продуктов разложения фибрина и фибриногена. У некоторых пациентов может восстанавливаться функция печени при лечении ПО. У других пациентов в процессе лечения требуется трансплантация печени, и в этом случае ПО является подготовкой к данной операции. Недавнее рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) у пациентов с ОПЧН и печеночной энцефалопатией показало, что терапия MARS и ПО/MARS эквивалентны в отношении клинических исходов (30-дневная смертность). В 2014 году Li сообщил, что комбинированное использование ПО, гемоперфузии и обычной непрерывной вено-венозной гемофильтрации удаляли токсичные метаболиты, особенно билирубин, более эффективно, чем другое лечение без ПО [15]. Высокообъемный плазмообмен (ВОПО) – использовался для лечения ОПЧН у 183 пациентов. Это исследование показало статистически значимую общую выживаемость (58,7% при ВОПО) по сравнению со стандартным лечением (47,8%) ($P < 0,001$) [16].

В качестве замещающего раствора предпочтение отдается плазме из-за умеренной или тяжелой коагулопатии; однако использование альбумина также приемлемо.

Объем замещения: ПО: 1-1,5 ОП; ВОПО – целевая доза 15% идеальной массы тела. Частота: ежедневно до тех пор, пока не будет выполнена трансплантация печени или восстановление функции. Биохимический ответ на фоне проведения плазмообмена следует оценивать на следующий день (или через 12 часов или более после ПО).

Синдром Гийена-Барре

Синдром Гийена-Барре (СГБ) – это острая аутоиммунная воспалительная полирадикулонейропатия, проявляющаяся вялыми парезами, нарушениями чувствительности, вегетативными расстройствами.

СГБ является острой прогрессирующей паралитической болезнью, затрагивающей как моторные, так и сенсорные периферические нервы. В патогенезе СГБ играет огромную роль аутоиммунный компонент. Предшествующее инфекционное забо-

левание, такое как *Campylobacter*, предполагает выработку кросс-реактивных антител против различных ганглиозидов, включая GM1, GD1a, GalNAc-GD1a, GD1b, GQ1b, GD3 и GT1a, особенно в подтипах синдрома AMAN и Miller Fisher [17]. Осложнения сохраняются у 20% пациентов, причем около половины из них остаются инвалидами. Смертность оценивается в 3% [18]. Проведение сеансов плазмообмена благоприятно воздействует на течение болезни, и несколько основных РКИ подтвердили его эффективность при СГБ [19].

Режим проведения ПО: 1-1,5 ОП. Частота: ежедневно. Замещающий раствор – плазма и возможен альбумин. Длительность лечения обычно составляет 5-6 ПО, хотя некоторым пациентам может потребоваться дополнительное лечение ПО [20].

Криоглобулинемия

Криоглобулины – это иммуноглобулины, которые обратимо осаждаются при низких температурах. Агреганты криоглобулинов могут осаждаться в сосудах мелкого калибра и повреждать стенку сосуда путем активации системы комплемента. Это чаще всего происходит на коже нижних конечностей из-за воздействия более низких температур. Криоглобулинемия связана с широким спектром заболеваний, включая лимфопролиферативные заболевания, аутоиммунные нарушения и вирусные инфекции (например, гепатит В и С). Эти расстройства приводят к пролиферации В-клеток, возможно, из-за увеличения BAFF (В-клеточный фактор) или связаны с IgG HCV. Клиническая картина заболевания включает: геморрагические высыпания различные по форме и размерам, вплоть до некроза, артралгию и полинейропатию [21, 22, 23]. Плазмообмен эффективно удаляет криоглобулины, что подтверждают многочисленные РКИ, уменьшение клинических проявлений болезни отмечается у 70-80% пациентов, получавших ПО [24, 25, 26]. ПО может проводиться либо самостоятельно, либо в сочетании с иммуносупрессивной терапией и используется как в краткосрочном, так и в долгосрочном плане лечения.

Техника проведения ПО при криоглобулинемии имеет свои особенности. Рекомендуют проводить ПО в теплом помещении, согревая замещающий раствор, кровопроводящие магистрали, что препятствует осаждению криоглобулинов внутри сосудов.

Режим проведения ПО: 1-1,5 ОП. Частота: каждые 1-3 дня. Замещающий раствор: плазма, альбумин. Длительность терапии: 3-8 процедур, после которых проводится оценка клинического состояния больного и решается вопрос о необходимости проведения поддерживающих процедур ПО.

HELLP syndrome (Hemolysis, Elevated Liver Enzymes and Low Platelets) – Гемолиз, Повышение Печеночных Ферментов, и Низкие Тромбоциты

HELLP – это перипортальный тромбоз, микроангиопатический синдром с развитием гемолиза, тромбоцитопении и дисфункции печени. Он развивается обычно в 3 триместре беременности, но возможно его развитие и в послеродовом периоде (в 1,0-4% случаев). В 70-80% случаев HELLP сопровождается преэклампсией, артериальной гипертонией, протеинурией. Необходимо проводить дифференциальный диагноз с тромботической тромбоцитопенической пурпурой (ТТП), системной красной волчанкой, аГУС и серповидно-клеточной анемией. В отличие от ТТП, при HELLP синдроме фактор ADAMTS-13 остается низким, но в пределах 20-50%. Патогенез остается неясным – считается, что это результат эндотелиальной дисфункции и воспалительного ответа, которые приводят к тромботической микроангиопатии. Диагноз основан на наличии тромботической микроангиопатии – повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ), непрямого билирубина, тромбоцитопении, наличие шизоцитов в периферическом мазке крови и повышение печеночных ферментов [27, 28, 29].

Режим проведения процедуры ПО: 1-1,5 ОП. Частота: Ежедневно. Замещающий раствор: Плазма. Длительность лечения: ПО в послеродовом HELLP обычно проводят до тех пор, пока количество тромбоцитов не будет $>100 \times 10^9/\text{л}$ или нормализуется уровень ЛДГ.

Тромботическая микроангиопатия (ТМА)

Тромботическая микроангиопатия (ТМА) – это процесс, обусловленный развитием тромбоза артериол ассоциированный с набуханием интимы и фибриноидным некрозом стенки сосуда. В настоящее время классифицируются различные варианты ТМА в зависимости от этиологии этого синдрома.

Антифосфолипидный синдром

Антифосфолипидный синдром (АФС) является аутоиммунным гиперкоагуляционным состоянием, характеризующимся одним или несколькими эпизодами венозного и/или артериального тромбоза, и/или акушерскими осложнениями у больных с выявленными лабораторными признаками АФС – волчаночным антикоагулянтом, антителами к кардиолипину (АКА) и/или антителами к β_2 -гликопротеину I (анти- β_2 GPI). Катастрофический АФС (КАФС) определяется как остро возникшие множественные тромбозы микроциркулярного русла, по меньшей мере в трех органах, в течение нескольких дней или недель, у пациентов с антифосфоли-

пидными антителами [30, 31]. Наиболее часто подвержены тромбозам мелкие сосуды почек, легких, мозга, сердца и кожи, хотя может произойти тромбоз и крупных сосудов. Общие проявления КАФС включают почечную недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром, легочную эмболию, энцефалопатию, инсульт, сердечную недостаточность, инфаркт миокарда и некроз кожи.

Терапевтический подход имеет три четкие цели: лечение органных нарушений, предотвращение и контроль продолжающегося тромбоза и подавление избыточного производства цитокинов. Антикоагуляция с гепарином служит для ингибирования сгустка и стимулирования фибринолиза. Показано введение глюкокортикостероидов (ГКС) в обычной дозе 1000 мг метил-преднизолон в течение 3-5 дней для контроля аутоиммунного воспаления [32]. Лечебная тактика АФС состоит в сочетании антикоагулянтной терапии, ГКС с проведением ПО и введением иммуноглобулинов. ТРЕ начинают при АФС, когда отсутствует ответ на антикоагулянты и ГКС. ТРЕ может быть терапией первой линии у больных с тяжелыми проявлениями (КАФС) и микроангиопатической гемолитической анемией [33]. Иммуноглобулины следует вводить после ПО, чтобы избежать их удаления во время процедуры.

Режим проведения ПО: 1-1,5 ОП. Частота: ежедневно или через день. Замещающий раствор: только плазма или в сочетании с альбумином (альбумин используется редко). Длительность лечения: ПО проводят в течение одной-трех недель. Клиническая картина заболевания определяют продолжительность ПО [34, 35].

Атипичный гемолитико-уремический синдром

Известно, что атипичный гемолитический уремический синдром (аГУС) в основном обусловлен генетическими мутациями комплемента, которые ведут к неконтролируемой активации альтернативного пути комплемента, что приводит к повреждению эндотелиальных клеток.

В настоящее время нет четких рекомендаций для использования плазматерапии при аГУС. Хотя плазма содержит дефицитные факторы коагуляции, которые отсутствуют или их недостаточно у пациентов с аГУС. В международной литературе продолжают споры в отношении применения ПО при данной патологии [36]. Наибольшая серия случаев включала девять пациентов с аГУС. Этим пациентам проводилось до 8 сеансов ПО. Из них у 5 достигнута полная ремиссия, у двоих частичная, один пациент умер и один переведен на программный гемодиализ. Авторы не находят никакой разницы в инфузии плазмы по сравнению с ПО [11]. Однако есть работы, где описано использование инфузии плазмы и проведение ПО. Плазменный обмен и/или введение плазмы прово-

дили эмпирически и применяли как первую линию борьбы с аГУСом [37, 38, 39]. ПО обычно проводили ежедневно, используя 1-2 ОП за сеанс у взрослых и 50-100 мл/кг у детей.

Как правило, ПО проводят ежедневно в начале заболевания, затем продолжительность и частота лечения определяются клинической картиной. Теоретическое преимущество плазмообмена над инфузией плазмы особенно актуально у детей, так как в детском возрасте имеет место риск быстрого прогрессирования почечной недостаточности [40]. Инфузия плазмы проводится ежедневно, но ее введение может быть ограничено нарушением функции почек и артериальной гипертонией. Положительный эффект от проводимого ПО будет проявляться в регрессе гемолитической анемии, тогда доза и частота ПО могут быть уменьшены до недельных или двухнедельных интервалов. Различные пациенты реагируют на плазма-терапию по-разному, некоторым требуется ежедневная трансфузия плазмы в течение длительного времени. Ряд исследований показали хорошую корреляцию генотипа-фенотипа в ответе пациента на введение плазмы. Например, пациенты с аномалиями в растворимых регуляторах, таких как Н-фактор, лучше реагируют на ПО, чем пациенты с аномалиями в трансмембранном регуляторе CD46 [41]. Клинический прогноз больного с аГУС остается серьезным. Летальность в начале заболевания достигает 25% и у 50 % выживших не восстанавливается функция почек [42].

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) – это тяжелое, редко встречающееся заболевание, характеризующееся следующими основными синдромами: микроангиопатической гемолитической анемией, тромбоцитопенией, неврологическими нарушениями и лихорадкой [G. Neid, 1994].

В основе заболевания лежит резкое повышение агрегации тромбоцитов с образованием тромбоцитарных (или гиалиновых) тромбов, состоящих из тромбоцитов и фактора фон Виллебранда, в мелких сосудах большинства органов, что определяет клиническую картину заболевания и тяжесть полиорганной дисфункции. В первую очередь поражаются головной мозг, почки, сердце, лёгкие. У больных ТТП выявлен дефицит металлопротеазы, уменьшающей размеры мультимеров фактора фон Виллебранда посредством их расщепления. В 1998 году у взрослых пациентов с приобретённой ТТП были обнаружены аутоантитела класса IgG, ингибирующие активность металлопротеазы. В 2001 году металлопротеаза была очищена и идентифицирована как ADAMTS-13 (**A** Disintegrin **A**nd **M**etalloprotease with **T**hrombo **S**pondin type 1 motif). Описаны единичные случаи

выявления антител к ADAMTS-13 класса IgA/IgM. При наследственной ТТП дефицит ADAMTS-13 вызван мутацией гена ADAMTS-13, известно более 80 мутаций.

Поскольку ТТП – это смертельное заболевание, характеризующееся стремительным развитием полиорганной недостаточности в течение ближайших 48 часов, а патогенез связан с тяжелыми нарушениями в системе гемостаза, основным методом лечения является плазмотерапия и кортикостероиды.

Плазмообмен с замещением плазмы значительно улучшает прогноз болезни (ремиссии на фоне ПО достигают 70-80%). Одна из гипотез заключается в том, что при ПО удаляются анти-ADAMTS-13 (аутоантитела) при замене активности протеазы ADAMTS-13.

Режим проведения ПО: 1-1,5 ОП. Частота: ежедневно. Замещающий раствор: Плазма. Продолжительность и прекращение/количество процедур – ПО обычно проводят ежедневно до тех пор, пока количество тромбоцитов не станет $>150 \times 10^9/\text{л}$, а уровень АДГ не снизится почти до нормы.

АНКА-ассоциированные системные васкулиты

Системные васкулиты, ассоциированные (ААВ) с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНКА), это группа заболеваний, характеризующихся хроническим мало-иммунным воспалением стенки мелких и средних сосудов, полиморфной клинической картиной с частым вовлечением легких и почек и наличием циркулирующих аутоантител к цитоплазме нейтрофилов (с-АНКА, р-АНКА).

Основными показаниями к ПО при ААВ являются экстраренальные проявления – это поражение легких с угрозой развития легочного кровотечения, цереброваскулит и быстро прогрессирующий гломерулонефрит (БПГН). Наличие аутоантител АНКА указывает на гуморальный компонент в патогенезе болезни, таким образом ПО является одним из основных компонентов терапии ААВ. ПО применяют при всех формах ААВ, в том числе при PR3-АНКА и MPO-АНКА.

Роль ПО у пациентов с ААВ с имеющимися нарушениями функции почек была показана в исследовании МЕРЕХ (Европейская группа исследования васкулитов). В этом проспективном исследовании 137 пациентов с первоначальным диагнозом ААВ с креатинином плазмы $>5,7$ мг/дл, получавшие стандартную терапию кортикостероидами и циклофосфамидом, были разделены на две группы. Пациентам первой группы со стандартной терапией проводили сеансы ТРЕ, а больные из второй группы получали дополнительно к стандартному лечению пульс-терапию метилпреднизолоном (1000 мг/сут 3 дня). Средний исходный уровень

креатинина составил 8,3 мг/дл и 69% больных нуждались в гемодиализе. Из группы больных, которые получали ПО (7 сеансов в течение 14 дней), у 54% пациентов восстановилась функция почек; во второй группе произошло восстановление функции почек лишь в 29% случаев. Высокая смертность (около 25%) наблюдалась в обеих группах в течение всего исследования [43]. МЕРЕХ было самым большим исследованием, в которое входило 387 пациентов с показателями креатинина от 3,2 до 13,5 мг/дл. Добавление ПО к стандартной иммуносупрессии оказало влияние на восстановление функции почек и снижение летальности [11, 12].

В октябре 2018 года окончено рандомизированное исследование PEXIVAS (Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis). Исследование включало в два раза больше пациентов ($n=704$), по сравнению с РКИ МЕРЕХ. Это больные с PR3-АНКА, с МРО-АНКА, имевшие в 98% случаев почечную недостаточность и у 27% больных альвеолярное повреждение. В качестве патогенетической терапии 15% пациентов получали ритуксимаб, 85% циклофосфамид.

Все больные находились на терапии метилпреднизолоном и далее были разделены на две группы: с ПО (7 сеансов в течение 14 дней) и вторая группа без ПО. Дизайн исследования включал оценку проводимой терапии, в том числе ПО, исход заболевания и развития вторичных инфекционных осложнений. В группе пациентов, получавших ПО, летальность составила 28% по совокупности всех причин, в то время как у пациентов без ПО летальность составила по тем же оценочным категориям 31%. Полученные результаты были статистически не достоверны и сомнительны в отношении применения ПО у данной категории больных. Это предварительные данные, требующие более детального изучения [44]. В случае развития у пациентов с ААВ угрожающих жизни осложнений, таких как геморрагический альвеолит с развитием кровохарканья и/или легочного кровотечения, цереброваскулит с клиникой нарастания неврологического дефицита ПО является обязательным показанием в комплексной терапии.

Режим проведения ПО: объем плазмы – 1-1,5 (максимально до 3,0) ОП. Частота: ежедневно или через день. Замещающий раствор: альбумин; плазма. Длительность лечения: ежедневно при тяжелых формах ААВ, затем каждые 2-3 дня, в общей сложности 6-9 процедур.

Синдром Гудпасчера

Синдром Гудпасчера – это заболевание, обусловленное наличием специфических антител к базальной мембране капилляров клубочков и/или альвеол. Соответственно, основными клиническими проявлениями заболевания будут поражение легких (дыха-

тельная недостаточность, кровохарканье, легочное кровотечение) и быстро прогрессирующий гломерулонефрит с острым почечным повреждением. В патогенезе этого аутоиммунного заболевания ключевую роль играет антителный механизм повреждения почек и легких, что служит обоснованием для проведения плазмообмена, целью которого будет удаление антител из организма больного.

Режим проведения ПО: объем плазмы – 1,5-3,0 ОП. Частота: ежедневно или через день. Замещающий раствор: плазма. Длительность лечения: 10-20 дней. При наличии тяжелого легочного поражения – до его полного разрешения [11].

Сепсис с полиорганной недостаточностью

Сепсис является системным воспалительным ответом на инфекцию, при которой множественные медиаторы воспаления вызывают повреждение тканей и, как следствие, полиорганную дисфункцию/недостаточность (ПОН). Это состояние сопровождается развитием диссеминированной внутрисосудистой коагулопатии и относительной иммуносупрессии. Сепсис – это наиболее распространенная причина смерти в отделениях интенсивной терапии, достигающая от 28 до 50% случаев, а при развитии шока – 70% и выше. Частота сепсиса усугубляется появлением резистентных бактерий.

К факторам риска относятся возраст, хронические заболевания, снижение иммунитета, длительно стоящие центральные венозные катетеры и другие устройства, нарушающие естественный защитный барьер. Сепсис – сложный процесс, состоящий из активации множества систем защиты организма. Цитокины и другие медиаторы сепсиса включают фактор некроза опухоли (ФНО), интерлейкины, лейкотриены, простагландины, эндотоксин и являются частью воспалительного каскада. Коагулопатия, микрососудистая окклюзия и тканевая ишемия связаны с нарушениями баланса фактора ADAMTS-13 и мультипликаторов фактора фон Виллебранда [45].

Лечение сепсиса включает – противомикробные средства, санация источника инфекции, гемодинамическая поддержка, инфузионная терапия и вазопрессоры, механическая вентиляция легких, иммуномодулирующая терапия. Обычно при сепсисе применяются различные методы экстракорпоральной детоксикации, включающие в себя продолжительную гемофильтрацию, сорбцию эндотоксина, экстракорпоральную мембранную оксигенацию. Применение ПО в комплексной терапии сепсиса в течение многих лет остаётся спорным.

Обоснование проведения ПО при сепсисе: плазмообмен при сепсисе проводится для уменьшения органной дисфункции путем удаления воспалительных и анти-фибринолитических медиаторов и выполнения антикоагулянтов и фактора ADAMTS-13, таким образом, происходит прерывание воспали-

тельного каскада и восстанавливается система гемостаза [11]. Многие исследования, посвященные применению ПО при сепсисе, выявили увеличение выживаемости до 60-87% по сравнению с контрольной группой с выживаемостью 20-40%. При применении ПО отмечалась стабилизация гемодинамики.

В крупнейшем рандомизированном контролируемом исследовании ПО проводили однократно, при отсутствии положительного эффекта ПО повторяли на следующий день. Авторы обнаружили, что 28-дневная летальность составила 33% (с применением ПО) и 53,8% в контрольной группе ($P<0,05$) [46]. В исследовании Reeves 1999 года использовали ПО у 22 взрослых пациентов и 8 детей. Хотя не было выявлено разницы в летальности в группах с ПО и без таковой, отмечали снижение острофазовых маркеров воспаления, таких как СЗ, С-РБ, гаптоглобин и альфа1-антитрипсин [47]. Кратность проведения сеансов ТРЕ различается в представленных ниже исследованиях: Busund в своем исследовании 2002 года рекомендует ограничиться 1-2 процедурами плазмообмена, Nguyen с коллегами выполнял до 14 сеансов ПО [46, 48]. Рекомендованный режим ПО при сепсисе: объем плазмы – 1-1,5 ОП. Частота: ежедневно. Замещающий раствор: плазма.

Таким образом, ПО еще не является частью международных руководящих принципов лечения сепсиса [49], однако, по мнению экспертов (2005 год), в вопросах лечения сепсиса имеется указание, что всем пациентам должно быть проведено экстракорпоральное очищение крови [50]. В руководстве 2016 года по использованию терапевтического афереза в клинической практике ПО с точки зрения доказательной медицины у больных с сепсисом рассматривается как уровень III 2B (слабая рекомендация, доказательство умеренного качества) [11]. Учитывая неоднозначность выводов в рекомендациях различного срока давности, вопрос о применении ПО при сепсисе остается открытым для дальнейших исследований.

Плазмотерапия может и должна активно применяться в интенсивной терапии для лечения самой тяжелой категории пациентов с ПОН, развившейся на фоне различных заболеваний, при которых плазмообмен является жизнесохраняющей процедурой.

Авторы не имеют конфликта интересов

The authors declare no conflict of interests

Список литературы

1. Burgstaler EA: Current instrumentation for apheresis. In: McLeod BC, Szczepiorkowski ZM, Weinstein R, Winters JL, eds. Apheresis: Principles and Practice. 3rd Ed. Bethesda, MD: AABB Press. 2010.95-130.
2. Goto H, Matsuo H, Nakane S. Plasmapheresis affects Thelper type-1/T helper type-2 balance of circulating peripheral lymphocytes. Ther Apher. 2001.5:494-496.
3. Kaplan AA: Therapeutic plasma exchange for the treatment of rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN). Ther Apher. I, 1997. 255-259.
4. De Luca G, Lugaresi A, Iarlori C. Prednisone and plasma exchange improve suppressor cell function in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. J Neuroimmunol. 1999.95:190-194.
5. Flaum MA, Cuneo RA, Appelbaum FR. The hemostatic imbalance of plasma-exchange transfusion. Blood. 1979.54:694-702.
6. Orlin JB, Berkman EM: Partial plasma exchange using albumin replacement: Removal and recovery of normal plasma constituents. Blood. 1980.56:1055-1059.
7. Chirnside A, Urbaniak SJ, Prowse CV. Coagulation abnormalities following intensive plasma exchange on the cell separator. II. Effects on factors I, II, V, VII, VIII, IX, X and antithrombin III. Br J Haematol. 1981. 48:627-634.
8. Flaum MA, Cuneo RA, Appelbaum FR. The hemostatic imbalance of plasma-exchange transfusion. Blood. 1979.54:694-702.
9. Clark WF, Stewart AK, Rock GA. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: A randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 2005.143:777-784.
10. Cohen S, Freeman T: Metabolic heterogeneity of human gamma globulin. Biochem J. 1960.76:475-487
11. Joseph Schwartz, Anand Padmanabhan, Nicole Aquil, Rasheed A. Balogun, Laura Connelly-Smith, Meghan Delaney, Nancy M. Dunbar, Volker Witt, Yanyun Wu, and Beth H. Shaz: Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. Journal of Clinical Apheresis DOI 10.1002/jca. 31:149-162 (2016) American Society for Apheresis.
12. Kaplan A.A., MD. Therapeutic Plasma Exchange: Core Curriculum 2008. American Journal of Kidney Diseases. 2008.52(6):1180-1196.
13. Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. N Engl J Med. 2013.369:2525-2534.
14. Huang YK, Tan DM, Xie YT, Fan XG, Huang Y, Liu ZB, Li SL. Randomized controlled study of plasma exchange combined with molecular adsorbent re-circulating system for the treatment of liver failure complicated with hepatic encephalopathy. Hepatogastroenterology 2012.59:1323-1326.
15. Li M-Q, Li J-Q, Shi Z-X, Xu J-Y, Zhang Z, Lu F, Li L, Xu YJ, Mo X, Lu B, Wang X-M, Ma L-L, Zhang X-J, Cheng S-L. Efficacy of various combined blood purification techniques for treating patients with non-viral acute liver failure. Cell Biochem Biophys. 2014.68:571-575.
16. Larsen FS, Schmidt LE, Bernsmeier C, Rasmussen A, Isoniemi H, Patel VC, Triantafyllou E, Bernal W, Auszinger G, Shawcross D, Egejsen M, Bjerring PN, Clemmesen JO, Hockersstedt K, Frederiksen HJ, Hansen BA, Antoniadou CG, Wendon J. High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: an open randomised controlled trial. J Hepatol. 2016.64:69-78.
17. Agrawal S, Peake D, Whitehouse WP. Management of children with Guillain-Barre syndrome. Arch Dis Child Educ

Pract Ed. 2007;92:161-168.

18. *Alsbeeklee A, Hussain Z, Sultan B, Katirji B.* Guillain-Barre syndrome: incidence and mortality rates in US hospitals. *Neurology*. 2008;70:1608-1613.

19. *Oczko-Walker M, Manousakis G, Wang S, Malter JS, Wacławik AJ.* Plasma exchange after initial intravenous immunoglobulin treatment in Guillain-Barre syndrome: critical reassessment of effectiveness and cost-efficiency. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2010;12:55-61.

20. *Raphael JC, Chevret S, Hughes RA, Annane D.* Plasma exchange for Guillain-Barre syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;7:CD001798.

21. *Ghetie D, Mehraban N, Sibley CH.* Cold hard facts of cryoglobulinemia: updates on clinical features and treatment advances. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015. 41:93-108.

22. *Sneller MV, Hu Z, Langford CA.* A randomized controlled trial of rituximab following failure of antiviral therapy for hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:835-842.

23. *Terrier B, Krastinova E, Marie I, Launay D, Lacraz A, Belenotti P, de Saint-Martin L, Quemeneur T, Huart A, Bonnet F, Le Guenno G, Kahn JE, Hinschberger O, Rullier P, Diot E, Lazaro E, Bridoux F, Zenone T, Carrat F, Hermine O, Leger JM, Mariette X, Senet P, Plaisier E, Cacoub P.* Management of noninfectious mixed cryoglobulinemia vasculitis: data from 242 cases included in the CryoVas survey. *Blood*. 2012;119:5996-6004.

24. *Rockx MA, Clark WF.* Plasma exchange for treating cryoglobulinemia: a descriptive analysis. *Transfus Apher Sci*. 2010;42:247-251.

25. *De Vita S, Quartuccio L, Isola M, Mazzaro C, Scaini P, Lenzi M, Campanini M, Naclerio C, Tavoni A, Pieterogrande M, Ferri C, Mascia MT, Masolini P, Zabotti A, Maset M, Roccatello D, Zignego AL, Pioltelli PK, Gabrielli A, Filippini D, Perrella O, Migliarese S, Galli M, Bombardieri S, Monti G.* A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:843-853.

26. *Stefanutti C, Vivensio A, DiGiamcomo S, Labbadia G, Mazzaro F, D'Alessandri G, Ferraro PM, Masala C.* Immunoabsorption apheresis and immunosuppressive drug therapy in the treatment of complicated HCV-related cryoglobulinemia. *J Clin Apher*. 2009;24:241-246.

27. *Erkurt MA, Berber I, Berktaş HB, Kuku I, Kaya E, Koroglu M, Nizam I, Bakırhan EA, Özgül M.* A life-saving therapy in Class I HELLP syndrome: therapeutic plasma exchange. *Transfus Apher Sci*. 2015;52:194-198.

28. *Martin JN.* Milestones in the quest for best management of patients with HELLP syndrome (microangiopathic hemolytic anemia, hepatic dysfunction, thrombocytopenia). *Int J Gynaecol Obstet*. 2013;121:202-207.

29. *Simetka O, Klat J, Gumelec J, Doležalkova E, Salounova D, Kacerovsky M.* Early identification of women with HELLP syndrome who need plasma exchange after delivery. *Transfus Apher Sci*. 2015;52:54-59.

30. *Cervera R, Espinosa G.* Update on the catastrophic antiphospholipid syndrome and the "CAPS Registry". *Semin Thromb Hemost*. 2012;38:333-338.

31. *Berman H, Rodríguez-Pintó I, Cervera R, Morel N, Costedoat-Chalumeau N, Erkan D, Shoenfeld Y, Espinosa G.* Cata-

strophic Antiphospholipid Syndrome (CAPS) Registry Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). Rituximab use in the catastrophic antiphospholipid syndrome: descriptive analysis of the CAPS registry patients receiving rituximab. *Autoimmun Rev*. 2013;12:1085-1090.

32. *Marson P, Bagatella P, Bortolati M, Tison T, De Silvestro G, Fabris F, Pengo V, Ruffatti A.* Plasma exchange for the management of the catastrophic antiphospholipid syndrome: importance of the type of fluid replacement. *J Intern Med*. 2008;264:201-203.

33. *Cervera R, Espinosa G.* Update on the catastrophic antiphospholipid syndrome and the "CAPS Registry". *Semin Thromb Hemost*. 2012;38:333-338.

34. *Espinosa G, Rodríguez-Pintó I, Gómez-Puerta JA, Pons-Estel G, Cervera R.* Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (CAPS) Registry Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). Relapsing catastrophic antiphospholipid syndrome potential role of microangiopathic hemolytic anemia in disease relapses. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;42:417-423.

35. *Uthman I, Shamseddine A, Taber A.* The role of therapeutic plasma exchange in the catastrophic antiphospholipid syndrome. *Transfus Apher Sci*. 2005;33:11-17.

36. *Adamski J.* Thrombotic microangiopathy and indications for therapeutic plasma exchange. *Hematology* 2014 (1): 444-449.

37. *Barz D, Budde U, Hellstern P.* Therapeutic plasma exchange and plasma infusion in thrombotic microvascular syndromes. *Thrombosis Research*. 2002;107 (1):23-27.

38. *Loirat C, Noris M, Fremeaux-Bacchi.* Complement and the atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatric Nephrology*. 2008. 23:1957-1972.

39. *Von Bayre H.* Plasmapheresis in thrombotic microangiopathy-associated syndromes: review of outcome data derived from clinical trials and open studies. *Therapeutic Apheresis*. 2002;6: 320-328.

40. *Ariceta G, Besbas N, Johnson S, Karpman D, Landau D, Licht C, Loirat C, Pecoraro C, Taylor C.M., Van de Kar N, Vandewalle J, Zimmerhackl L.B.* Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatric Nephrology*. 2009. 24:687-696.

41. *Caprioli J, Noris M, Brioschi S, Pianetti G, Castelletti F, Bettinaglio P, Mele C, Bresin E, Cassis L, Gamba S, Porrati F, Buccioni S, Monteferrante G, Fang C.J, Liszewski M.K., Kavanagh D., Atkinson J.P. & Remuzzi G.* Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood*. 2006;108:1267-1279.

42. *Kaplan AA.* Therapeutic apheresis for cancer related hemolytic uremic syndrome. *Ther Apher*. 2000;4:201-206.

43. *Jayne D.R., Gaskin G., Rasmussen N., Abramowicz D., Ferrario F., Guillevin L., Mirapeix E., Savage C.O., Sinico R.A. & Stegeman C.A.* Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2007;18:2180-2188.

44. *Walsh M, Merkel PA, Jayne D.* The Effects of Plasma Exchange and Reduced-Dose Glucocorticoids during Remission-Induction for Treatment of Severe ANCA-Associated vasculitis [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70 (10).

45. *Martin K, Borgel D, Lerolle N, Feys HB, Trinquart L, Vanboorelbeke K, Deckmyn H, Legendre P, Diehl JL, Baruch D*: Decreased ADAMTS-13 (a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats) is associated with a poor prognosis in sepsis-induced organ failure. *Crit Care Med*. 2007;35:2375-82.

46. *Busund R, Koukline V, Utrobin U, Nedashkovsky E*: Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: a prospective, randomized, controlled trial. *Intensive Care Med*. 2002;28:1434-9.

47. *Reeves JH, Butt WW, Shann F, Layton JE, Stewart A, Waring PM, Presneill JJ*: Continuous plasma filtration in sepsis syndrome. Plasmafiltration in sepsis study group. *Crit Care Med*. 1999;27:2096-104.

48. *Nguyen TC, Han YY, Kiss JE, Hall MW, Hassett AC, Jaffe R, Orr RA, Janosky J, Carcillo JA*. Intensive plasma exchange increases a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin motifs-13 activity and reverses organ dysfunction in children with thrombocytopenia-associated multiple organ failure. *Crit Care Med*. 2008;36:2878-2887.

49. *Surviving Sepsis Campaign, Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Moreno R*. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013;41:580-637.

50. *Bellomo R, Honoré PM, Matson J, Ronco C, Winchester J*: Extracorporeal blood treatment (EBT) methods in SIRS/Sepsis. *Int J Artif Organs*. 2005;28:450-458.

Дата получения статьи: 26.11.2018

Дата принятия к печати: 08.12.2018

Submitted: 26.11.2018

Accepted: 08.12.2018

Клинические наблюдения болезни Фабри-Андерсона

Т.В. Дудина¹, А.Г. Столяр², А.Ф. Томилов²

¹ ООО "Уральский Медицинский Центр" Диализная клиника, 620102, Волгоградская ул., д. 189, корп. 11, Екатеринбург, Россия

² ГБУЗ Свердловской области "Областная клиническая больница № 1", 620102, Волгоградская ул., д. 185, Екатеринбург, Россия

Clinical observations of Fabry-Anderson disease

T.V. Dudina¹, A.G. Stolyar², A.F. Tomilov²

¹ LLC "Ural Medical Center" Dialysis Clinic, 620102, Volgogradskaya str., 189, b.11, Yekaterinburg, Russia

² Regional Clinical Hospital of the Sverdlovsk Region "Regional Clinical Hospital No. 1", 620102, Volgogradskaya str., 185, Yekaterinburg, Russia

Ключевые слова: болезнь Фабри-Андерсона, α -галактозидаза-А, ген GLA, фермент-заместительная терапия

Резюме

Болезнь Фабри-Андерсона – орфанное (очень редкое) наследственное X-сцепленное заболевание, относящееся к лизосомальным болезням накопления, при котором наблюдается дефицит фермента α -галактозидазы-А, что приводит к отложению сфинголипидов в тканях жизненно важных органов. Заболевание диагностируется с помощью определения уровня фермента α -галактозидазы-А в крови, а также выявления мутации гена GLA, ответственного за продукцию α -галактозидазы-А. Заболевание проявляется поражением головного мозга, периферической нервной системы, сердца, почек, что непосредственно влияет как на раннюю инвалидизацию, так и смертность в молодом возрасте. Прогноз для жизни данных пациентов улучшился в связи с появлением ферменто-заместительной терапии. В статье приведены 5 клинических наблюдений пациентов с болезнью Фабри-Андерсона. Все наблюдаемые пациенты – мужчины, на момент постановки диагноза болезни Фабри-Андерсона их возраст составлял от 19 до 42 лет (средний возраст 30 лет). У всех пациентов было выявлено поражение сердца и почек, из них двое получают в настоящее время заместительную почечную терапию гемодиализом. Все пациенты получают ферменто-заместительную терапию, ФЗТ. Приведено подробное описание анамнеза, особенности клинических проявлений заболевания, процесса диагностики и лечения наблюдаемых пациентов.

Abstract

Fabry-Anderson disease is an orphan (very rare) hereditary X-linked disease related to lysosomal storage diseases, in which there is a deficiency of the enzyme α -galactosidase-A, which leads to the accumulation of sphingolipids in the tissues of vital organs. The disease is diagnosed by determining the level of α -galactosidase-A in the blood, as well as by identifying the mutation of the GLA gene responsible for the production of α -galactosidase-A. The disease is manifested by the defeat of vital organs: the brain, peripheral nervous system, the kidney, which directly affects both the early disability and mortality of these patients. The prognosis for the life of these patients improved with the advent of enzyme replacement therapy. The article presents 5 clinical observations of patients with Fabry-Anderson's disease. All observed patients are male at the time of diagnosis of Fabry-Anderson's disease from 19 to 42 years old (average age 30 years). Kidney and heart damage were found in all patients, two of them receive renal replacement

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

Corresponding author: Dr. Aleksey Stolyar
e-mail: ambr375@mail.ru

therapy with hemodialysis. All patients receive enzyme replacement therapy. The detailed description of anamnesis, features of clinical manifestations of the disease, process of diagnostics and treatment of the observed patients is given.

Key words: *Fabry-Anderson disease, α -galactosidase-A, gene-GLA, enzyme-replacement therapy*

Введение

Болезнь Фабри-Андерсона (БФА) была описана независимым образом двумя врачами: Йоханнесом Фабри (Дортмунд, Германия) и Уильямом Андерсоном (Лондон, Англия) в 1898 году [1, 2]. Генетическая природа БФА была открыта позднее. В основе данного заболевания лежит мутация гена GLA, кодирующего выработку лизосомального фермента α -галактозидазы-A (α -GAL-A), расщепляющего белково-углеводные соединения, в результате чего происходит накопление сфинголипидов в лизосомах, поэтому данное заболевание относится к так называемым лизосомным болезням накопления [3, 4]. Сфинголипиды, накапливающиеся в лизосомах, называются глоботриосилцерамидами – вниманию авторов: в национальных клинических рекомендациях по болезни Фабри используется следующее написание – **глоботриаозилцерамиды** (или церамидтригексозидами). Сокращенно данные вещества, как правило, обозначаются Lyso-Gb-3. Сфинголипиды откладываются в стенках сосудов жизненно важных органов, а также по ходу нервных стволов, что вызывает основные клинические проявления заболевания: сердечно-сосудистые катастрофы, почечную недостаточность, а также болевые "кризы Фабри" [1]. Ген GLA находится на X-хромосоме, поэтому БФА является сцепленным с полом заболеванием: болеют мужчины, а женщины являются носителями мутантного гена. Тем не менее, иногда болезнь проявляется клинически и у женщин, несмотря на наличие второй "здоровой" X-хромосомы (эффект lyonизации – "ослабления" X-хромосомы) [1].

БФА относится к орфанным заболеваниям. Современная ферментная диагностика (определение активности фермента α -галактозидазы A флуориметрическим или масс-спектрометрическим методом) и генетическая диагностика (секвенирование ДНК гена GLA) позволяют диагностировать БФА [5]. Для оценки эффективности ферменто-заместительной терапии (ФЗТ) нередко прибегают к определению содержания Lyso-Gb-3 в плазме крови [6, 7]. Одним из путей выявления БФА является проведение скрининговых диагностических исследований в популяциях повышенного риска, к которым относится, в частности, популяция пациентов, получающих заместительную почечную терапию [7, 8]. После появления ФЗТ прогноз для пациентов с БФА принципиально улучшился [9, 10, 11]. ФЗТ проводится двумя препаратами – альфа-галактозидаза и бета-галактозидаза, которые предотвращают сердечно-со-

судистые катастрофы, прогрессирование почечной недостаточности, снижают выраженность болевых "кризов Фабри". Доказательств преимуществ, либо недостатков одного препарата перед другим в настоящее время не выявлено [9].

В связи с редкостью БФА, а также ее низкой выявляемостью данное заболевание до сих пор недостаточно известно как врачам широкой практики, так и узким специалистам, и, таким образом, описание каждого отдельного клинического наблюдения БФА представляет практический интерес для врачей многих специальностей.

Нашей целью явилось описание клинических наблюдений пациентов с БФА.

Материалы и методы

Для подтверждения диагноза БФА использовались определения уровня фермента α -галактозидазы A (танDEMная масс-спектрометрия) и генетическая диагностика (секвенирование ДНК гена GLA). Прибегали также к определению уровня Lyso-Gb-3 в плазме крови (высокоэффективная жидкостная хроматография).

Всем пациентам проводилось клиническое обследование, позволяющее выявить органные изменения, характерные для БФА:

- протеинурия (альбинурия) – для пациентов без терминальной ХПН;
- креатинин сыворотки – для пациентов, не получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ);
- скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанная методом СКД-ЕР1 (для пациентов, не получающих ЗПТ);
- электрокардиография (ЭКГ) и эхокардиография (Эхо-КГ);
- осмотр офтальмолога;
- магнито-резонансная томография (МРТ) головного мозга;
- электронейромиография (ЭНМГ) верхних и нижних конечностей;
- УЗИ органов брюшной полости и почек и, по необходимости, другие.

Описание клинических наблюдений

Клиническое наблюдение 1

Пациент Д., 1994 г.р. – первый пациент на Урале с диагностированной БФА. Родился в неблагополучной семье. Родители пациента рано умерли по не-

Таблица 1 | Table 1

Динамика показателей функции почек пациента Д. после начала ФЗТ в сопоставлении со значением Lyso-Gb-3
Dynamics of renal function of patient D. after the onset of LFT in comparison with the value of Lyso-Gb-3

Показатели	Август 2015 (до ФЗТ)	Сентябрь 2015	Апрель 2016	Октябрь 2016	Апрель 2017	Октябрь 2017	Апрель 2018
Суточная протеинурия, г/сут	2,2	Старт ФЗТ	2,4	2,5	1,1	2,0	1,25
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	69		68	68	65	59	63
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин, CKD-EPI	97,8		104	100	115	118	111
Lyso-Gb-3, нг/мл (норма <1,8)	-		-	21,8	32,77	21,73	22,51

известным причинам (пациент Д. категорически отказывается что-либо о них рассказывать). Считает себя больным приблизительно с 7 лет, когда его стали беспокоить боли и ощущение жжения в кистях и стопах, в локтевых суставах. Сам связывал боли с изменениями погоды, с дождем и снегом.

С целью обезболивания принимал нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) без выраженного обезболивающего эффекта. Во время приступов предпочитал лежать в постели по несколько дней. У пациента отмечалось также отсутствие потоотделения (ангидроз).

Следует отметить, что у пациента наблюдались задержка роста и деформации скелета в виде диспропорционального развития лопаток и стоп, что возможно также относится к проявлениям БФА. Кроме того, у пациента Д. имеются лицевые дисморфии, характерные для больных с БФА: широкая переносица, относительное увеличение надбровных дуг. Отмечается наличие ангиокератомы в области пупка, что также характерно для БФА.

До 18 летнего возраста пациента Д. консультировали множество специалистов (терапевт, ревматолог, ортопед, невролог и другие) с целью постановки диагноза. Предполагались разнообразные нозологии: полиартрит, синдром Рейно, артралгии, синдром соединительнотканной дисплазии, полинейропатия. С 2008 г. (с 14 лет) состоял под наблюдением психиатра с диагнозом резидуальная церебральная органическая недостаточность с лёгкими когнитивными нарушениями; синдром эмоционально-волевой неустойчивости.

В возрасте 16 лет (2010 г.) была выявлена протеинурия, которая постепенно нарастала (0,066-0,5-1,0 г/л) и диффузные изменения паренхимы почек (по УЗИ), которые до поры до времени практически никак не трактовались.

В 18 лет (2013 г.) обратился к ревматологу, который предположил, что у пациента имеется генетическая патология и направил его на консультацию к генетику. Пациент был обследован в Медико-генетическом центре РАМН. Выявлено снижение активности фермента α -GAL-A в лейкоцитах крови до 0,1 нМ/мг/час (N=26,2-93,8 нМ/мг/час) и обнаружена мутация с.128G>T (Gly43Val) в гене GLA в гомозиготном состоянии.

В 2014 году пациенту Д. была проведена диагностическая биопсия почки в "Клинике имени ак. Е.М. Тареева" 1 ММУ им И.М. Сеченова. Заключение морфолога было следующим: картина укладывается в морфологию болезни Фабри (вакуолизация подоцитов).

Данные инструментальных исследований позволили дополнительно выявить следующие изменения со стороны внутренних органов у пациента Д.

- ЭКГ: синусовый ритм 62 в минуту, нарушение внутрижелудочковой проводимости.
- Эхо-КГ: небольшое утолщение створок митрального клапана, регургитация 1 степени, размеры сердца не увеличены.
- УЗИ органов брюшной полости и почек продемонстрированы умеренно выраженные диффузные изменения паренхимы почек.
- По данным МРТ головного мозга: неспецифические очаги в белом веществе, вероятно, сосудистого генеза, внутренняя открытая гидроцефалия 3 степени в стадии компенсации.

С сентября 2015 года пациент получает ФЗТ препаратом агалсидаза-альфа в дозе 0,2 мг/кг 1 раз в 2 недели.

Динамика показателей функции почек в сопоставлении со значением Lyso-Gb-3 пациента Д. после начала ФЗТ представлена в Таблице 1. Как видно из таблицы, у пациента остается стабильной функция почек и наблюдается снижение значения экскреции белка с мочой за сутки через 2,5 года после начала ФЗТ.

Через 1,5 года после начала ФЗТ пациент Д. субъективно стал отмечать уменьшение выраженности болевых кризов Фабри, что согласуется с данными ЭНМГ: если до начала ФЗТ выявлялись признаки аксональной нейропатии малоберцового нерва справа и признаки сенсорной нейропатии нижних конечностей, то через 1,5 года после начала ФЗТ нарушения проведения по моторным и сенсорным волокнам верхних и нижних конечностей выявлено не было.

Клиническое наблюдение 2

Пациент К., 1988 г.р., является двоюродным братом пациента Д. Приблизительно с 7 лет у пациента К. появились боли в руках и ногах (кисти,

стопы, голени) жгучего характера. Пациент К. настолько привык к этим болевым ощущениям, что не придавал им какого-либо значения и по поводу них к врачам не обращался, как и не обращал внимания на мелкоточечную, красного цвета сыпь на животе, бедрах и ягодицах (Рис. 1).

От службы в армии пациент К. был освобожден по состоянию здоровья: фиксировались изменения на ЭКГ, но соответствующие данные были утеряны. Приблизительно с 20 лет отмечается артериальная гипертензия (точно значения АД пациент не помнит). Пациент К. работал на вредном производстве составителем огнеупорных смесей ("1-я сетка вредности на производстве").

В 28 лет (февраль 2017 года) пациент К. переносит острый ишемический неврит зрительного нерва слева с почти полной потерей зрения. В связи с тем, что появляются данные о больном с БФА в семье, проходит обследование в Тареевской клинике г. Москвы. При обследовании выявлено снижение активности фермента α -GAL-A (0,24 при нормальном диапазоне – 0,8-5 мкмоль/л/ч). Диагноз БФА подтвердился и при генетическом исследовании: выявлена мутация гена GLA Gly43Val c.128G>T (такая же как у пациента Д.) в гомозиготном состоянии. Уровень lyso-Gb3 при этом у пациента К. оказался очень высоким (84,9 нг/мл при норме $\leq 1,8$ нг/мл).

При дальнейшем обследовании пациента К. офтальмолог констатировал на правом глазу Vortex-кератопатию (вихревидные помутнения в передних слоях роговицы – один из патогномоничных признаков БФА), при остроте зрения 1,0, а на левом глазу частичную атрофию зрительного нерва, как последствие острой ишемии глаза (февраль 2017), при остроте зрения 0,03, не корригирующуюся, относительно афферентный зрачковый рефлекс. Диск зрительного нерва монотонно-бледный, артерии резко сужены, местами окклюзированы, вены умеренно полнокровны, в макуле множественные патологические рефлекс (эпиретинальный фиброз).



Рис. 1. Ангиокератомы в области пупка у пациента К

Fig. 1. Angiokeratomas in the navel of patient K

Таблица 2 | Table 2

Динамика уровня Lyso-Gb-3у пациента К. после начала ФЗТ
Dynamics of the level of Lyso-Gb-3u patient K. after the start of enzyme replacement therapy

Показатель	Июнь 2017 (до ФЗТ)	Февраль 2018 (4 мес. от начала лечения)
Lyso-Gb-3, нг/мл (норма <1,8)	84,9	43,9

Со стороны сердечно-сосудистой системы у пациента была по-прежнему констатирована артериальная гипертензия. При проведении Эхо-КГ обнаружена гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ), масса миокарда составила 192 грамма.

Со стороны почек была обнаружена незначительная протеинурия – 0,1 г/сут, а также небольшое снижение СКФ=79 мл/мин (СКД-EPI), соответствующее 2-й стадии хронической болезни почек (ХБП).

Была диагностирована дистальная сенсорная полинейропатия верхних и нижних конечностей с явлениями пароксизмальной акропарестезии, гипестезии кистей и гипертензии стоп по полиневритическому типу на фоне невропатического болевого синдрома. При проведении МРТ головного мозга очаговых изменений не было выявлено, обнаружена аномалия Киари.

С октября 2017 года (то есть, в возрасте 29 лет) пациент К. начал получать ФЗТ агалсидазой-альфа в дозе 0,2 мг/кг 1 раз в 2 недели. К моменту подготовки данной статьи оценить каким-то образом клиническую динамику у пациента К. не представляется возможным. Можем привести только данные по динамике показателя Lyso-Gb-3 на фоне ФЗТ (Таблица 2).

Клиническое наблюдение 3

Пациент Б., 1982 г.р., отмечал с подросткового возраста боли в кистях и стопах, возникающие после физических нагрузок, во время голода, а также в жаркую погоду. Кроме того, с детства замечал отсутствие потоотделения, непереносимость жары и душных помещений. Иногда жаловался на схваткообразные боли в животе после еды.

При обследовании по линии военкомата в 1999 году (в 17 лет), выявлена протеинурия (данные лабораторных анализов не сохранились). В армии не служил. При дальнейшем обследовании выявлена "аплазия левой почки", поставлен на учет нефролога. С 2002 года (в 20 лет) зафиксировано повышение АД до 220/110 мм рт.ст., а также впервые отмечено повышение уровня креатинина сыворотки (значения не известны). В возрасте 23 лет уровень креатинина сыворотки достиг 380 мкмоль/л. Отмечалось медленное прогрессирование ХПН, и в возрасте 31 год (2013 год) при достижении уровня креатинина сыворотки 1000 мкмоль/л пациенту Б. была начата ЗПТ гемодиализом.

Через 7 месяцев после начала ЗПТ на фоне резкого повышения АД до 230/120 мм рт.ст. у пациента Б. развилось острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу. Пациент Б. в течение 3 недель находился в коме, на искусственной вентиляции легких. В это же время развился гемофтальм и отслойка сетчатки левого глаза с полной потерей зрения на левый глаз. После перенесенного ОНМК у пациента Б. развилась вторичная эпилепсия в виде приступов генерализованных судорог различной продолжительности и частоты. Пациенту была назначена противосудорожная терапия (леветирацетам).

В апреле 2015 года (в возрасте 33 года) при скрининговом обследовании среди пациентов, находящихся на гемодиализе, у пациента Б. было выявлено снижение фермента α -GAL-A (1,06 мкмоль/л/час). Далее был проведен генетический анализ, показавший наличие мутации гена GLA с.658C>T в гомозиготном состоянии. Таким образом, у пациента Б. был установлен диагноз БФА. После этого стало понятно развитие тяжелого ишемического инсульта с одновременной потерей зрения на левый глаз с последующей энуклеацией в молодом возрасте, также как понятными стали прочие проявления болезни (гиполипидроз, боли в конечностях, поражение почек, а также ангиокератомы на ладонной поверхности кистей – Рис. 2).

Данные дополнительных обследований позволили также выявить следующие изменения:

- по данным ЭКГ: синусовый ритм 57 в минуту, ГЛЖ;
- по данным Эхо-КГ: ГЛЖ, пролапс обеих створок митрального клапана без нарушения функции;
- по данным УЗИ почек: диффузные изменения паренхимы, простые кисты, кальцинаты паренхимы единственной правой почки, с уменьшением ее размеров;
- по данным ЭНМГ верхних и нижних конечностей: признаки полинейропатии по смешанному типу;

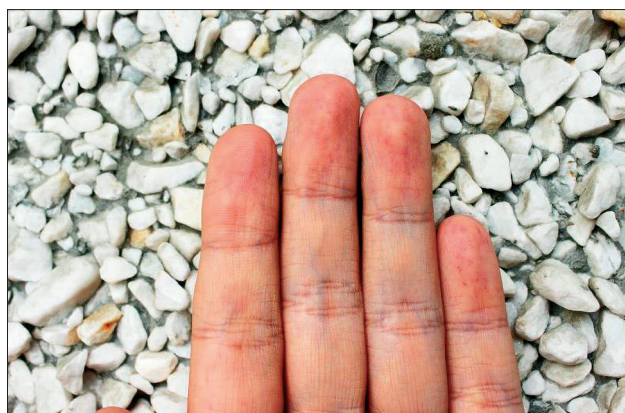


Рис. 2. Ангиокератомы на ладонной поверхности кисти у пациента Б
Fig. 2. Angiokeratomas on the palmar surface of the hand of patient B

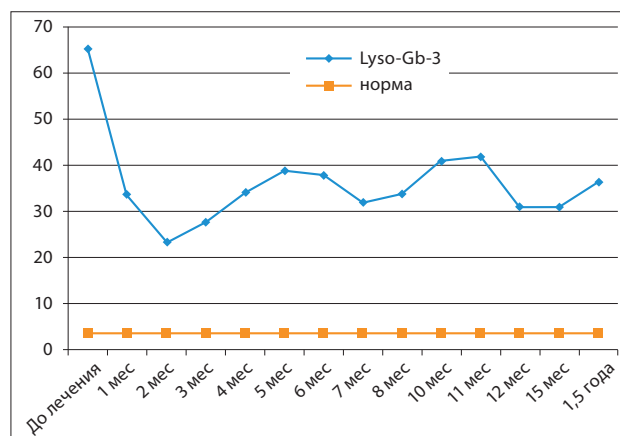


Рис. 3. Динамика значений Lyso-Gb-3 на фоне ФЗТ у пациента Б

Fig. 3. Dynamics of Lyso-Gb-3 values on the background of LFT in patient B

- по данным МРТ головного мозга: кистозно-глиозные изменения в затылочных долях и смешанная гидроцефалия;
- офтальмолог констатировал Vortex-кератопатию и ангиопатию единственного правого глаза.

С июня 2016 года (в 34 года) пациент Б. начал получать ФЗТ препаратом агалсидаза-альфа в стандартной дозе. На данный момент продолжает получать ЗПТ гемодиализом в амбулаторном порядке. Через 1,5 года после начала ФЗТ отмечает некоторое уменьшение болей, ощущения жжения в конечностях. На Рисунке 3 представлена динамика значений Lyso-Gb-3 на фоне ФЗТ.

Клиническое наблюдение 4

Пациент В., 1985 г.р. до 18 лет считал себя здоровым. В 17 лет (2002 год) во время госпитализации в эндокринологическое отделение по поводу ожирения впервые была выявлена протеинурия (0,5 г/сут), при нормальном уровне креатинина сыворотки крови (95 мкмоль/л) и СКФ=101 мл/мин (СКД/ЕР). Вопрос о морфологическом исследовании ткани почки тогда поставлен не был. С 2009 г. (24 года) стал отмечать повышение АД. В 2013 году госпитализирован в отделение нефрологии. Уровень суточной экскреции белка с мочой составлял на тот период 1,5 г/сутки, а уровень креатинина сыворотки крови 160 мкмоль/л, при СКФ=50 мл/мин (СКД/ЕР). Была проведена диагностическая биопсия почки, которая оказалась малоинформативной, так как не содержала достаточного количества почечных клубочков.

С января 2015 года отмечено повышение уровня креатинина сыворотки до 293 мкмоль/л, выраженная протеинурия (3,2 г/л), микрогематурия. В течение года наблюдалось прогрессирование почечной недостаточности, уровень креатинина сыворотки достиг 700 мкмоль/л, в связи с чем с января 2016 года была начата ЗПТ гемодиализом.

Таблица 3 | Table 3

Основные клинические проявления БФА наблюдаемых пациентов
The main clinical manifestations of Fabry-Anderson's disease in the observed patients

Клинические проявления	Пациент Д	Пациент К	Пациент Б	Пациент В	Пациент А
Патология сердечно-сосудистой системы	+	+	+	+	+
Патология почек	+	+	+	+	+
Акропарестезии / Кризы Фабри	+	+	+	-	+
Ангиокератомы / сыпь	+	+	+	-	-
Патология ЦНС	+	-	+	-	+
Боли в животе	+	-	+	-	-
Патология органа зрения, включая Vortex-кератопатию	-	+	+	-	-
Ангидроз / гипогидроз	+	-	+	-	-
Лихорадка	-	-	-	-	+
Нейросенсорная тугоухость	-	-	+	-	-

В июле 2016 года (в возрасте 30 лет) при скрининговом исследовании обнаружено снижение активности фермента α -GAL-A (0,46 мкмоль/л/час) и мутация гена GLA с.644 A>G в гомозиготном состоянии. При обследовании выявлена также умеренная concentricкая ГЛЖ, митральная регургитация 1 степени по данным Эхо-КГ. При проведении МРТ головного мозга обнаружены единичные мелкие очаги повышения МР-сигнала в белом веществе лобных и теменных долей. Каких-либо других проявлений БФА (со стороны кожи, периферической нервной системы, глаз) подтверждено не было.

С сентября 2017 года пациент начал получать ФЗТ α -GAL-A 1 раз в 2 недели (в стандартной дозе). При обследовании семьи пробанда было выявлено ещё 4 члена семьи, несущие мутацию с.644 A>G в гене GLA (мать, брат, две племянницы пробанда).

Клиническое наблюдение 5

Пациент А., 1975 г.р., является родным старшим братом пациента В. В детстве особых проблем со здоровьем не отмечалось. После возвращения из армии (с 20 лет) появились приступы лихорадки с повышением температуры до фебрильных значений, сопровождающиеся болями в конечностях, слабостью, сердцебиением, продолжавшимися в течение нескольких дней. Такие приступы повторялись с частотой 1-2 раза в месяц. Специально по данному поводу не обследовался. С 30-летнего возраста периоды лихорадки стали отмечаться гораздо реже: 1-2 раза в год и переносились пациентом значительно легче. Примерно в 35 лет пациент стал отмечать постоянную артериальную гипертензию с умеренной степенью повышения АД. Пациенту А. был 41 год (2017 год), когда у его младшего брата (пациент В.) была диагностирована БФА. У пациента А также была выявлена мутация гена GLA с.644 A>G в гомозиготном состоянии и снижение активности

фермента α -GAL-A (1,22 мкмоль/л/час при норме >1,89 мкмоль/л/час).

При проведении общеклинического обследования были также выявлены следующие изменения, которые можно было связать с БФА:

- ЭКГ и Эхо-КГ: гипертрофия миокарда левого желудочка,
- незначительная альбуминурия (35,5 мг/сут при норме <30 мг/сут), гиперфилтрация (СКФ=191 мл/мин),
- МРТ: очаговые изменения в белом веществе головного мозга.

Других изменений – со стороны кожи, периферической нервной системы, глаз, характерных для БФА – обнаружено не было.

С января 2018 года (с 43 лет) пациент А. получает ФЗТ α -GAL-A 1 раз в 2 недели (в стандартной дозе).

Обсуждение

Все наблюдаемые нами пациенты с БФА – мужчины возраста от 19 до 42 лет (в среднем 30 лет) на момент постановки диагноза. Двое пациентов были выявлены благодаря проведению скринингового определения уровня фермента α -GAL-A среди популяции пациентов, получающих заместительную почечную терапию гемодиализом. Двое – при обследовании семьи пациентов с БФА. На примере случаев 1/2 и 4/5 отражается роль обследования родственников пациентов в выявлении болезни Фабри. По данным Laney D.A., Fernhoff P.M. (2008) среди обследованных пробандов в среднем было выявлено 5 членов семьи с БФА [15].

В качестве обсуждения полученных нами данных приводим сводную таблицу (Таблица 3) клинических проявлений БФА у наблюдаемых нами пациентов.

Согласно данным Таблицы 4, у всех наблюдаемых нами пациентов имели место поражения почек и сердца (100% наблюдений), а у большей части пациентов также поражение перифериче-

ской нервной системы, проявляющееся акропарестезиями (80% наблюдений), и центральной нервной системы в виде очагов в белом веществе или ОНМК (60% наблюдений). Таким образом, клинические проявления, наблюдавшиеся в данной группе пациентов с БФА, полностью соответствуют данным других авторов [1, 3, 12, 13, 14].

Заключение

Благодаря появлению ферментной и генетической диагностики, пациенты, страдающие болезнью Фабри-Андерсона, легко выявляются при наличии клинической настороженности специалистов и/или данных семейного анамнеза, требуют всестороннего обследования для определения вовлеченности в патологический процесс органов-мишеней и, как правило, назначения ФЗТ с целью предупреждения прогрессирования данной болезни накопления и ее фатальных осложнений.

Авторы благодарят коллектив генетиков КДЦ "Охраны здоровья матери и ребенка" (г. Екатеринбург), а также сотрудников "Клиники имени ак. Е.М. Тареева" 1 ММУ им. И.М. Сеченова (г. Москва).

Авторы не имеют конфликта интересов

The authors declare no conflict of interests

Список литературы

1. Elstein D., Altarescu G., Beck M. Fabry disease. Springer. 2010: 512 p.
2. Волгина С.Я. Болезнь Фабри. Практическая медицина 2012. 7(62): 75-79.
Volgina S.YA. Bolezn' Fabri. Prakticheskaya medicina. 2012; 7(62): 75-79.
3. Germain D.P. Fabry disease. Orphanet Journal of Rare Diseases. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-30>. <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-5-30>. Доступ 06.11.2018.
4. Семенова Н.А. Болезнь Фабри в фокусе. Редкий журнал. 2015. (6): 14-15.
Semenova N.A. Bolezn' Fabri v fokuse. Redkij zhurnal 2015. (6): 14-15.
5. Breunig F., Weidemann F., Beer M. et al. Fabry disease: diagnosis and treatment. Kidney Int Suppl. 2003. (84): 181-185.
6. Rombach S.M., Dekker N., Bouwman M.G., et al. Plasma globotriaosylsphingosine: diagnostic value and relation to clinical manifestation of Fabry disease. Biochim Biophys Acta. 2010. 1802 (9): 741-748.
7. Maruyama H., Takata T., Tsubata Y. et al. Screening of Male Dialysis Patients for Fabry Disease by Plasma Globotriaosylsphingosine. Clin J Am Soc Nephrol. 2013. 8(4): 629-636, doi: 10.2215/CJN.08780812.
8. Linthorst G., Bouwman M., Wijburg F. et al. Screening for Fabry disease in high risk population: a systematic review. J Med Genet. 2010. 47(4): 217-22.
9. Рекомендации по началу и отмене ферментозаместительной терапии у пациентов с болезнью Фабри: согласованное заключение Европейской рабочей группы по болезни Фабри. Редкий журнал. 2015. (6): С. 16-23.
Rekomendacii po nachalu i otmene fermentozamestitel'noj terapii u pacientov s boleznyu Fabri: soglasovannoe zaklyuchenie Evropejskoj rabochej gruppy po bolezni Fabri Redkij zhurnal. 2015. (6): 16-23.
10. Sirrs S.M., Bichet D.G., Casey R. et al. Outcomes of patients treated through the Canadian Fabry disease initiative. Molecular Genetics and Metabolism. 111. 2014. P. 499-506.
11. Моисеев С.В., Новиков П.И., Бровко М.Ю. и др. Отдаленные результаты ферментозаместительной терапии при болезни Фабри. Клин фармакол и тер 2015, 24(3): 34-40.
Moiseev S.V., Novikov P.I., Brovko M.YU. i dr. Otdalennye rezul'taty fermentozamestitel'noj terapii pri bolezni Fabri. Klin farmakol i ter. 2015. 24(3): 34-40.
12. Моисеев С.В., Фомин В.В., Новиков П.И. и др. Поражение почек при болезни Фабри: проблемы диагностики и показания к ферментозаместительной терапии. Клин. Фармакол. и тер. 2015. 25(4): 1-7.
Moiseev S.V., Fomin V.V., Novikov P.I. i dr. Porazhenie pochek pri bolezni Fabri: problemy diagnostiki i pokazaniya k fermentozamestitel'noj terapii. Klin. Farmakol. i ter. 2015. 25(4): 1-7.
13. Моисеев С.В., Намазова-Баранова Л.С., Савостьянова К.В. и др. Болезнь Фабри у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом. Нефрология и диализ. 2017. 19(3): 382-388.
Moiseev S.V., Namažova-Baranova L.S., Savost'yanova K.V. i dr. Bolezn' Fabri u pacientov, poluchayushchih lechenie programmnyy gemodializom. Nefrologiya i dializ. 2017. 19(3): 382-388.
14. Данилов А.Б., Данилов А.Б., Спиринов Н.Н. и др. Болевой синдром – раннее проявление болезни Фабри: новые скрининговые опросники. Manage pain. 2016. (2): 2-7.
Danilov A.B., Danilov A.B., Spirin N.N. i dr. Bolevoj sindrom – rannee proyavlenie bolezni Fabri: novye skringingovye oprosniki. Manage pain. 2016. (2): 2-7.
15. Laney D.A., Fernhoff P.M. Diagnosis of Fabry disease via analysis of family history. J Genet Couns. 2008. 17(1): 79-83. doi: 10.1007/s10897-007-9128-x.

Дата получения статьи: 02.11.2018

Дата принятия к печати: 04.12.2018

Submitted: 02.11.2018

Accepted: 04.12.2018

Лечение хронического вирусного гепатита С комбинацией препаратов "софосбувир-ледипасвир" у пациентки с диализ-зависимой хронической болезнью почек

А. Асанбек к. ^{1,2}, Г.Т. Каратаева ^{1,3}

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

² Центр Гемодиализа ЮРФА, 723500, ул. Монуева 57, г. Ош, Кыргызская Республика

³ Ошская Межобластная Объединенная Клиническая больница, 723504, ул. Верхне-Увамская 12, г. Ош, Кыргызская Республика

Treatment of chronic viral hepatitis C with "sofosbuvir-ledipasvir" combination in patients with dialysis-dependent chronic kidney disease

A. Asanbek k. ^{1,2}, G.T. Karataeva ^{1,3}

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

² Hemodialysis Center YURFA, 723500, 57 Monueva st., Osh, Kyrgyz Republic

³ Osh Interregional United Clinical Hospital, 723504, 12 Verkhne-Uvamskaya st., Osh, Kyrgyz Republic

Ключевые слова: гемодиализ, гепатит С, софосбувир, ледипасвир, системный васкулит

Резюме

Вирусный гепатит С может быть как причиной, так и одним из осложнений хронической болезни почек. С одной стороны, повреждение почек при гепатите С проходит тяжелее и быстрее приводит к терминальной почечной недостаточности. С другой – препараты с почечной элиминацией не применяются или ограничены к применению у пациентов с поражением почек. Результаты исследований по эффективности и безопасности противовирусных препаратов прямого действия стали доступны лишь в последние годы. Данные двух рандомизированных клинических исследований (RUBY-1 и C-SURFER) позволили рекомендовать к применению комбинации препаратов Гразопревил-Элбасвир и Омбитасвир-Паритапревил-Ритонавир у пациентов с вирусным гепатитом С на гемодиализе. Однако из-за высокой стоимости они оказались не доступны для большинства пациентов. Поэтому альтернативой в Кыргызстане стали препараты дженерики, один из которых представляет комбинацию Софосбувира и Ледипасвира. Накопленные к настоящему времени данные позволяют предположить безопасность и эффективность его использования в лечении пациентов с гепатитом С и терминальной почечной недостаточностью.

Цель данной статьи – показать результат безопасного и эффективного применения противовирусного препарата прямого действия Софосбувир-Ледипасвир у пациентки на гемодиализе с системным васкулитом на фоне поддерживающей терапией глюкокортикостероидами.

Abstract

Background: the results of studies on the efficiency and safety of direct-acting antivirals became available only in recent years. Data from two randomized clinical trials (RUBY-1 and C-SURFER) allowed the use of a combination of Grazoprevir-Elbasvir and Ombitasvir-Paritaprevir-Ritonavir in patients with

Адрес для переписки: Асанбек кызы Айперу

Тел.: (996) 773977837 e-mail: iperyipery@gmail.com

Corresponding author: Assanbek kzy Aipery

e-mail: iperyipery@gmail.com

hepatitis C and CKD on hemodialysis. However, because of the high cost and absence of government's medical insurance, they are not available to most patients. Therefore, generic drugs became an alternative in Kyrgyzstan. One of them is a combination of Sofosbuvir and Ledipasvir. The accumulated data from different single-centered studies suggests safety and effectiveness of its use in the treatment of patients with hepatitis C and End Stage Renal Disease.

Aim of this article is to show the result of the safe and effective use of an antiviral drug of direct action in a patient on hemodialysis with systemic vasculitis on the background of maintenance therapy with glucocorticosteroids.

Methods: we report on the 55-year female patient on maintenance hemodialysis with Systemic vasculitis and Hepatitis C, who received combination of direct acting anti-viral drugs such as Sofosbuvir and Ledipasvir.

Results: HCV RNA was negative after 2 weeks of treatment. Therapy was well tolerated without adverse effects. There was no necessity to correct HD or main disease's treatment. Sustained virological response was achieved after 24 weeks.

Conclusion: full dosage of Sofosbuvir-Ledipasvir therapy for hepatitis C patient on HD with systemic vasculitis was effective and safe without discontinuation or severe side effects. However, final conclusion about safety and efficacy of such treatment must be based on prospective multicenter studies.

Key words: hemodialysis, hepatitis C, sofosbuvir, ledipasvir, systemic vasculitis

Сокращения	
АВФ – артерио-венозная фистула	ОПП – острое повреждение почек
АГ – артериальная гипертензия	ПВТ – противовирусная терапия
АД – артериальное давление	ППД – противовирусный препарат прямого действия
БКК – блокаторы кальциевых каналов	ПЦР – полимеразно-цепная реакция
БПГН – быстро прогрессирующий гломерулонефрит	рч-ЭПО – рекомбинантный человеческий эритропоэтин
БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина	СД – сахарный диабет
ВГС – вирусный гепатит С	СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ВГВ – вирусный гепатит В	СОФ – софосбувир
ГД – гемодиализ	ТПН – терминальная почечная недостаточность
ЗПТ – заместительная почечная терапия	УВО – устойчивый вирусологический ответ
иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	ХБП – хроническая болезнь почек
ИФА – иммуноферментный анализ	HCV – Hepatitis C virus
ЛЕД – ледипасвир	KDIGO – Kidney Disease Improving Global Outcomes
	DOPPS – Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study

Введение

Распространенность вирусного гепатита С (ВГС) среди пациентов на гемодиализе (ГД) выше, чем в общей популяции и варьирует от 3% до 75% [1]. Длительное и частое использование сосудистого доступа, необходимого для проведения ГД, ведет к повышенному риску инфицирования через контаминированные инструменты, материалы, магистраль, иглы, поверхности и персонал. Введение рчЭПО в повседневную практику ГД значительно снизило частоту заражения при переливании компонентов крови, однако их необходимость не исчезает ввиду нередких острых кровотечений различной этиологии [2, 3]. Возможность передачи ВГС непосредственно через аппарат Искусственная почка ничтожна мала и текущие рекомендации KDIGO не требуют специального разделения аппаратов [4, 5], при этом рекомендуя уделять боль-

шее внимание соблюдению санитарно-гигиенических норм по предотвращению внутрибольничных инфекций.

Также, согласно рекомендациям KDIGO, все пациенты с хронической болезнью почек (вне зависимости от того, диализ-зависимая ХБП или нет) должны проходить скрининг на наличие ВГС [4]. Первичное тестирование проводится с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) на определение anti-HCV-антител, и при выявлении положительных результатов применяется полимеразно-цепная реакция (ПЦР) для определения степени виремии и генотипа вируса [6]. Повторный скрининг проводится каждые 6 месяцев на программном гемодиализе и перед предполагаемым переводом в другой центр диализа или на другой вид ЗПТ. Наличие положительного теста на anti-HCV-антитела у пациентов на ГД ассоциируется с более высокой смертностью и частотой госпитализаций по сравнению с отрица-

тельными тестами [7]. Однако по данным DOPPS, лишь 1,5% от общего количества ВГС инфицированных пациентов на ГД получали противовирусную терапию (ПВТ) [8]. Причинами этого могут быть высокая стоимость комбинированного лечения, высокая частота побочных эффектов, отсутствие четких рекомендаций для данной категории пациентов [9]. Результаты клинических исследований по безопасности и эффективности лечения ВГС у пациентов с СКФ ≤ 30 мл/мин стали доступны в последние годы с успешным внедрением противовирусных препаратов прямого действия (ППД). Рекомендованные KDIGO комбинации препаратов Гразопревир-Элбасвир (при генотипах 1b, 2d и 4), Глекапревир-Пибрентасвир (при генотипах 2, 3, 5, 6) или Омбитасвир-Паритапревир-Ритонавир (при генотипах 1a и 1b) [4] не доступны в Кыргызстане в настоящее время. Поэтому, применение получил дженерик индийского производства Лисоф. Действующие компоненты этого препарата софосбувир 400 мг (СОФ) и ледипасвир 90 мг (ЛЕД).

СОФ – про-лекарство ингибитор HCV NS5B полимеразы, отличающееся хорошей переносимостью и нечастыми проявлениями лекарственного взаимодействия [10]. Элиминация метаболитов СОФ происходит через почки, и у пациентов на ГД коэффициент выведения за 4 ч составляет ~53 % [11]. На текущий момент доступно лишь ограниченное число исследований по безопасности и режиму дозирования СОФ у пациентов на ГД. В основном это ретроспективные наблюдения за небольшим количеством пациентов [12, 13]. СОФ в комбинации с ЛЕД успешно используется и у реципиентов почечного трансплантата с HCV [14]. Используемые режимы дозирования – 200 мг/сут ежедневно или 400 мг/сут ежедневно [15] или 400 мг/сут 3 раза в неделю в междиализные дни [16] или 400 мг/сут 3 раза в неделю после ГД [17].

Ледипасвир (ЛЕД) – другой представитель ППД, ингибирующий белок NS5A. Выведение ЛЕД происходит через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и лишь 1% выводится почками, что позволяет предположить безопасность применения ЛЕД в популяции пациентов с ХБП. ЛЕД, так же как и СОФ, обладает хорошей переносимостью. Основные описанные побочные эффекты – головные боли и головокружение. Стандартная доза составляет 90 мг в сутки.

Пока остается неясным, насколько безопасно применение ППД у пациентов с системными васкулитами. Описан случай применения комбинации СОФ-ЛЕД для лечения ВГС у пациента без патологии почек, сопровождавшийся развитием криоглобулинемического васкулита и гломерулонефрита с острым повреждением почек (ОПП) [18]. Представляем собственное клиническое наблюдение использования СОФ-ЛЕД у пациентки на программном гемодиализе.

Описание

Пациентка 55 лет, азиатского происхождения, на ГД с диагнозом "Системный васкулит с преимущественным поражением почек по типу быстро прогрессирующего гломерулонефрита. ХБП 5D (Гемодиализ с декабря 2014 г.). Артериальная гипертензия II степени, IV риска. Функционирующая радиоцефальная АВФ слева. Хронический вирусный гепатит С". Согласно данным анамнеза, дебют заболевания проявлялся симптомами воспаления верхних дыхательных путей, артралгии, геморрагических высыпаний на нижних конечностях с резко прогрессирующим ухудшением общего состояния и развитием поражения почек по типу быстро прогрессирующего гломерулонефрита с формированием почечной недостаточности. Такая картина наиболее характерна для осложнения хронического вирусного гепатита С в виде криоглобулинемического васкулита тяжелого течения с поражением кожи, суставов и почек. Однако идентифицировать момент заражения ВГС не удалось, т.к. не сохранились результаты анализов крови до начала ЗПТ и не известно, проводился ли скрининг на ВГС после начала ГД. Под наше кураторство пациентка перешла в июле 2015 г. ВГС обнаружен методом ИФА при плановом контроле больных, поступающих в клинику впервые.

Больная была направлена на консультацию к гепатологу, определены генотип вируса (1-b) и вирусная нагрузка – 320 000 Ме/мл. Гепатологом была выбрана тактика консервативного гепатопротекторного лечения с применением урсодезоксихолевой кислоты в дозе 750 мг/сут и адеметионина в дозе 800 мг/сут в течение месяца. На фоне проводимого лечения у больной жалобы на чувство дискомфорта в правом подреберье и диспепсию нарастали. Было предложено начать ПВТ, но из-за высокой стоимости препаратов больная от этого лечения отказалась. Наблюдение продолжалось, периодически проводились курсы адеметионина.

В ноябре 2017 г. при плановом исследовании у больной обнаружены ухудшение показателей печеночных тестов (Таблица 1).

При ультразвуковом исследовании выявлены признаки хронического гепатита, на фиброскане – F0 по METAVIR. К лечению предложен препарат Лисоф (Софосбувир 400 мг + Ледипасвир 90 мг). С учетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) больной была подобрана схема лечения – Софосбувир-Ледипасвир 1/2 таб. в междиализные дни. Параллельно больная принимала следующие препараты: бисопролол 2,5 мг/сут, амлодипин 10 мг/сут для лечения артериальной гипертензии (АГ), метилпреднизолон 8 мг/сут в качестве поддерживающей терапии васкулита.

ПВТ начата 18 ноября 2017 г. В первые 2 недели отмечались небольшие головные боли. В остальном не наблюдалось каких-либо осложнений. Про-

Таблица 1 | Table 1

Динамика биохимических анализов крови
Dynamics of Blood biochemistry tests

Наименование	5.01.2016	26.10.2016	18.03.2017	13.06.2017	03.10.2017
АЛТ, Е/л	38,5	44,5	45,0	45,2	77,1
АСТ, Е/л	26,4	33,5	33,5	34,3	59,7
Общий белок, г/л	60,7	58,8	64,3	72,7	63,6
Общий билирубин, мкмоль/л	10,54	9,18	6,11	8,52	8,91
Прямой билирубин, мкмоль/л	2,99	3,58	2,56	2,56	3,86
Тимоловая проба, Ед	2,85	1,64	3,83	2,73	1,38

педуры ГД проходили по прежней схеме (12 ч/нед. 3 раза по 4 часа). Параметры диализата: натрий – 141,5 ммоль/л, калий – 2,64 ммоль/л, кальций – 1,186 ммоль/л, хлориды – 115,1 ммоль/л, рН 7,548, глюкоза – 2 ммоль/л.

Первый отрицательный результат ПЦР был достигнут на 2-й неделе лечения, оставаясь неизменным до 12 недель после окончания лечения. ПЦР проводилась с помощью лабораторной диагностики ОТ-ГЕПАТОГЕН-С real-time in-vitro; ООО "ДНК-технология", с аналитической чувствительностью 200 копий/мл.

На 3-й неделе лечения, больная с учетом хорошей переносимости препарата была переведена на полную дозу по 1 таб. в междиализные дни. Коррекции дозы метилпреднизолона не проводилось. Больная отрицала наличие сыпи, фоточувствительности, зуда или каких-либо новых симптомов. Пациентка в течение всего периода ПВТ получала ГД, который продолжается и после окончания ПВТ. Последующие показатели биохимического анализа крови (общий билирубин, прямой билирубин, АЛТ, АСТ, тимоловая проба) в пределах нормы. Достигнут устойчивый вирусологический ответ (УВО) через 24 недели после окончания лечения.

Заключение

Отрицательный результат ПЦР у данной пациентки был достигнут уже на 2-й неделе ПВТ при применении комбинации СОФ-ЛЕД в половинной дозе. Прием препарата не сопровождался какими-либо побочными эффектами. Коррекции лечения основного заболевания или режима ГД не потребовалось.

Конечно, окончательная оценка безопасности и эффективности производится по наблюдению более чем одного случая, дальнейшие проспективные многоцентровые исследования могут помочь изменить текущие представления о ПВТ ВГС пациентов на ГД. Кроме того, с ростом числа излеченных пациентов в центрах с разделением на гепатитные и не-гепатитные залы, встанет вопрос обоснованности перевода и целесообразности разделения в целом.

Авторы не имеют конфликта интересов

The authors declare no conflict of interests

Список литературы

1. Su Y, Norris JL, Zang C, et al. Incidence of hepatitis C virus infection in patients on hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *Hemodial Int.* 2013 Oct;17(4):532-41.
2. Holden RM, Harman GJ, Wang M, et al. Major Bleeding in Hemodialysis Patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN.* 2008;3(1):105-110.
3. Saeed F, Agrawal N, Greenberg E, Holley JL. Lower Gastrointestinal Bleeding in Chronic Hemodialysis Patients. *International Journal of Nephrology.* 2011;2011:272535.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2008;(109):S1-99.
5. Meyrier A, Lindley EJ, Boyle G, et al. How plausible is transmission of hepatitis C virus via the haemodialysis circuit? *NDT Plus.* 2011;4(6):434-436.
6. Moyer VA. Screening for hepatitis C virus infection in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2013; 159: 349-357.
7. Nakayama E, Akiba T, Marumo F, et al. Prognosis of anti-hepatitis C virus antibody-positive patients on regular hemodialysis therapy. *J Am Soc Nephrol.* 2000 Oct;11(10):1896-902.
8. Goodkin DA, Bieber B, Jadoul M, et al. Mortality, Hospitalization, and Quality of Life among Patients with Hepatitis C Infection on Hemodialysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN.* 2017;12(2):287-297.
9. Fabrizi F, Dixit V, Messa P, et al. Antiviral therapy (pegylated interferon and ribavirin) of hepatitis C in dialysis patients: meta-analysis of clinical studies. *J Viral Hepat.* 2014 Oct;21(10):681-9.
10. Kirby BJ, Symonds WT, Kearney BP, et al. Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, and Drug-Interaction Profile of the Hepatitis C Virus NS5B Polymerase Inhibitor Sofosbuvir. *Clin Pharmacokinet* 2015;54:677-690.
11. Sovaldi. 2015. Sofosbuvir. Summary of Product Characteristics, Gilead Sciences, Hayes, UK. Food & Drug Administration. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/204671s004lbl.pdf. Last accessed: January 2016.
12. Akhil MS, Kirushnan B, Martin M, et al. Sofosbuvir-based treatment is safe and effective in Indian hepatitis C patients

on maintenance haemodialysis: A retrospective study. *Nephrology* (Carlton). 2018 May;23(5):446-452.

13. *He YL, Yang SJ, Hu CH, et al.* Safety and efficacy of sofosbuvir-based treatment of acute hepatitis C in end-stage renal disease patients undergoing haemodialysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 Feb;47(4):526-532.

14. *Colombo M, Aghemo A, Liu H, et al.* Treatment With Ledipasvir-Sofosbuvir for 12 or 24 Weeks in Kidney Transplant Recipients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 or 4 Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2017 Jan 17;166(2):109-117.

15. *Aggarwal A, Yoo ER, Perumpail RB, et al.* Sofosbuvir Use in the Setting of End-stage Renal Disease: A Single Center Experience. *J Clin Transl Hepatol.* 2017 Mar 28;5(1):23-26.

16. *Choudhary NS, Kumar A, Bodh V, et al.* Efficacy and safety of sofosbuvir-based regimens in chronic hepatitis C patients on dialysis. *Indian J Gastroenterol.* 2017 Mar;36(2):113-116.

17. *Desnoyer A, Pospai D, Lê M.P., et al.* Sofosbuvir-containing regimen for HCV infection in hemodialysis patients: 400 mg daily or only on the day of hemodialysis, *Journal of Hepatology* (2016) Jul;65(1):40-47.

18. *Khan MQ, Moreno AD, Joseph N, et al.* Relapse of HCV Genotype 1b Infection After Sofosbuvir/Ledipasvir Treatment Presenting as De Novo Cryoglobulinemic Vasculitis. *ACG Case Rep J.* 2017 Feb 1;4:e21.

Дата получения статьи: 26.08.2018

Дата принятия к печати: 11.11.2018

Submitted: 26.08.2018

Accepted: 11.11.2018

ТЕЗИСЫ XII ОБЩЕРОССИЙСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ "РДО – 20 ЛЕТ"

ABSTRACTS OF THE XII RUSSIAN DIALYSIS SOCIETY CONFERENCE "RDS – 20 YEARS"

Хроническая болезнь почек

Гиперкалиемия и ее взаимосвязь со сниженной скоростью клубочковой фильтрации: результаты подгруппового анализа данных (исследование HEKATE)

О.В. Аверков^{1,2}, Н.А. Гурина³ (natalia.gurina@astrazeneca.com), Б.Б. Квасников³

¹ ГКБ № 15 им. О.М. Филатова, Москва, Россия

² РНИМУ имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

³ ООО "АстраЗенека Фармасьютикалз", Москва, Россия

Hyperkalemia alone or associated with reduced glomerular filtration rate: results of subgroup analysis (HEKATE study)

O.V. Averkov^{1,2}, N.A. Gurina³ (natalia.gurina@astrazeneca.com), B.B. Kvasnikov³

¹ O.M. Filatov City Clinical Hospital No. 15, Department of Health, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia

³ AstraZeneca Russia, Moscow, Russia

Цель. Описать особенности распространения гиперкалиемии в российской популяции на основании оценки лабораторной базы данных, а также имеющиеся ассоциации между гиперкалиемией и уровнем расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ).

Материалы и методы. Поперечное ретроспективное исследование лабораторных данных индивидуумов 18 лет и старше, сдавших кровь в лаборатории ИНВИТРО по всей России для анализа электролитного состава крови за период с января 2015 по декабрь 2016 гг. Для формирования основной базы данных критерием включения было наличие в анализе результатов определения уровня калия в сыворотке крови. Наличие данных об уровне креатинина позволило рассчитать величины СКФ (pСКФ) в исследуемой популяции по формуле СКД EPI и описать имеющуюся взаимосвязь между уровнем калиемии и pСКФ. Связь между количественными параметрами описывали с помощью коэффициента Кендалла и расчета от-

ношения шансов с указанием 95% доверительного интервала (ДИ).

Результаты. В основную базу данных было включено 53940 индивидуальных анализов с результатами определения уровня калия в сыворотке крови. Средний возраст обследованных составил для женщин 52,7 года, для мужчин – 56,4 лет ($p < 0,0001$). Доля женщин была значительно большей (55,4%), чем мужчин ($p < 0,0001$). У 74,7% индивидуумов основной базы данных уровень калиемии не превышал 5,5 ммоль/л. Доля индивидуумов с уровнем калия 5,5-5,9 ммоль/л составила 18,3%. В 6,3% случаев уровень гиперкалиемии находился в диапазоне 6,0-6,4 ммоль/л. Уровень калия равный 6,5 ммоль/л наблюдался в 0,7% случаев. Гиперкалиемия выше 6,5 ммоль/л в указанной популяции не встречалась.

Для 42 928 (79,6%) индивидуальных анализов стало возможным рассчитать величину СКФ. В данной подгруппе величина pСКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м², соответствующая нормальной фильтрационной

функции почек, наблюдалась только в 31,8% случаев. Снижение рСКФ в диапазоне 60-89 мл/мин/1,73 м² наблюдалось у 33,8% индивидуумов. Снижение рСКФ ниже 60 мл/мин/м² наблюдалось у 34,4% вошедших в исследование индивидуумов. При этом снижение рСКФ в диапазоне 30-59 мл/мин/1,73 м² встречалось в 12,4% случаев; 15-29 мл/мин/1,73 м² – в 3,9% случаев; рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м² имели 18,1% индивидуумов.

Имеющиеся данные позволили получить информацию о взаимосвязи между уровнем гиперкалиемии и рСКФ. Отрицательная, статистически значимая ($p < 0,001$) ассоциация между значениями рСКФ и уровнем калия в сыворотке крови была установлена при построении регрессионной модели: чем ниже уровень рСКФ, тем выше содержание калия в сыворотке крови. Величина полученного коэффициента Кендалла была мала и составила -0,23, что указывает на возможное наличие других факторов, не учтенных при анализе, но влияющих на данную ассоциацию. В данном подгрупповом анализе также продемонстрировано, что повышение величины рСКФ сопровождается снижением вероятности развития гиперкалиемии. Так, у индивидуумов с рСКФ, на-

ходящейся в диапазоне 60-89 мл/мин/1,73 м², встречаемость уровня калия > 5,5 ммоль/л была ниже, чем у лиц с рСКФ в диапазоне 30-59 мл/мин/1,73 м² или 15-29 мл/мин/1,73 м² (ОШ 0,15; 95%ДИ: 0,14-0,16; ОШ 0,31; 95%ДИ: 0,29-0,33 и ОШ 0,57; 95%ДИ: 0,51-0,64 соответственно).

Проведенная оценка взаимосвязи между уровнями гиперкалиемии и величиной рСКФ показала существование статистически значимой разницы в распределении гиперкалиемии в зависимости от степени снижения рСКФ. Так, частота возникновения гиперкалиемии в диапазоне 6,0-6,4 ммоль/л последовательно снижалась с 19,8% при уровне рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м² до 2,2% при величине рСКФ > 90 мл/мин/1,73 м².

Выводы. В исследуемой подгруппе индивидуумов в 68,2% случаев наблюдалось снижение рСКФ различной степени тяжести. В данной подгруппе была выявлена отрицательная, статистически значимая, ассоциация между рСКФ и гиперкалиемией. Кроме того, результаты данного анализа свидетельствуют о том, что риск возникновения гиперкалиемии увеличивается по мере ухудшения фильтрационной функции почек.

Раннее прогнозирование исхода постдиарейного гемолитико-уремического синдрома у детей

С.В. Байко¹ (baiko@yandex.ru), А.В. Сукало^{1,2}

¹ 1-я кафедра детских болезней Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

² Национальная академия Наук Беларуси, Минск, Беларусь

Early prognosis of the outcome of post-diarrheal hemolytic-uremic syndrome in children

S.V. Baiko¹ (baiko@yandex.ru), A.V. Sukalo^{1,2}

¹ 1st Department of Pediatrics, Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Belarusian National Academy of Sciences, Minsk, Belarus

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) является наиболее частой причиной острой почечной недостаточности у детей раннего возраста с различными исходами заболевания. После перенесенного ГУС у ряда пациентов сохраняются или вновь появляются нарушения со стороны почек в виде протеинурии (ПУ), микроальбуминурии (МАУ), артериальной гипертензии (АГ), снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), которые в последующем, при отсутствии должного контроля, могут прогрессировать до терминальной стадии хронической почечной недостаточности (тХПН).

Цель исследования. Определить частоту и характер последствий перенесенного постдиарей-

ного гемолитико-уремического синдрома у детей (ГУС Д+), выявить факторы риска неблагоприятного исхода и их прогностическую значимость, разработать метод раннего прогнозирования исхода заболевания с помощью математической модели.

Материалы и методы. Исследование включало 124 ребенка, перенесших ГУС Д+ в 2005-2014 гг. с катмнезом не менее 1 года после дебюта заболевания, а также умерших и пришедших к тХПН за этот период времени. Выделены группы с благоприятным – $n=67$, катмнез 4,5 (3,7;6,9) года и неблагоприятным исходом – $n=57$, катмнез 4,5 (3,8; 5,7) года. Неблагоприятные исходы ГУС подразде-

ляли на тяжелые (смерть и тХПН) и умеренно тяжелые – наличие ПУ (>96 мг/м²/сут или соотношении белок/креатинин разовой мочи >200 мг/г) и/или МАУ (>30 мг/сут или соотношении альбумин/креатинин разовой мочи >30 мг/г) и/или АД (при превышении систолического и/или диастолического АД выше 95^{го} перцентиля для данного возраста, пола и длины тела в профиле АД и/или при превышении средних значений АД при суточном мониторинговании АД) и/или снижение расчетной СКФ по *bedside* формуле Шварца <90 мл/мин/1,73 м².

Результаты. Частота развития нежелательных последствий ГУС Д+ выявлена у 46% пациентов (тяжелых: смерть и тХПН – в 5,7%; умеренно тяжелых – в 40,3%: протеинурия – в 12,4%, микроальбуминурия – в 15,8%, артериальная гипертензия – в 36,8% и снижение скорости клубочковой фильтрации – в 9,4%).

Однофакторный статистический анализ групп пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом в катамнезе ГУС Д+ показал, что развитие нежелательных последствий ассоциировано с такими факторами как лейкоцитоз – $18,6$ ($13,6; 24,5$) $\times 10^9$ /л против $13,8$ ($10,5; 17,9$) $\times 10^9$ /л в группе благоприятного исхода ($p < 0,001$) и превышение верхней границы нормы аланинаминотрансферазы (АЛТ) – $3,8$ ($1,6; 6,5$) раза против $1,7$ ($0,7; 3,1$) раза ($p < 0,001$) при поступлении в диализный центр, длительность анурии 9 (5; 14) сут против 3 (0; 8) сут, ($p < 0,001$), наличие

признаков поражения ЦНС в 30,4% (17/57) против 6,0% (4/67), $p < 0,001$, потребность в диализе – 84,2% (48/57) против 59,7% (40/67), $p = 0,005$ и в ИВЛ (35,1% (20/57) против 11,9% (8/67), $p = 0,004$).

С помощью многофакторного регрессионного анализа установлено, что наиболее значимыми прогностическими факторами выступают лейкоцитоз более 20×10^9 /л – отношение шансов, ОШ 5,2 (95% доверительный интервал, ДИ 1,8-16,8), $p = 0,004$ и превышение верхней границы нормы АЛТ более чем в 3,5 раза – ОШ 3,5 (95% ДИ 1,1-11,5) при поступлении в диализный центр, $p = 0,033$, длительность анурии более 8 суток – ОШ 3,6 (95% ДИ 1,1-12,0), $p = 0,033$.

По результатам моделирования рассчитаны прогнозные вероятности при различных комбинациях предикторов исхода. При лейкоцитозе менее 20×10^9 /л и превышении АЛТ верхней границы нормы менее чем в 3,5 раза при поступлении в диализный центр, длительности анурии менее 8 сут. вероятность развития неблагоприятных исходов составляет $16 \pm 5\%$, а при превышении пороговых значений всех трех этих параметров – $93 \pm 4\%$.

Заключение. Выявление ранних предикторов неблагоприятного исхода ГУС Д+ дает возможность оценить вероятность развития долгосрочных негативных последствий и правильно планировать частоту и объем обследований ребенка в последующем.

Эффективность ритуксимаба в снижении протеинурии при идиопатическом мембранозном гломерулонефрите

Л.С. Бирюкова^{1,2} (birylyudmila@yandex.ru), Г.В. Волгина², Н.Ф. Фролова¹,
Е.С. Столяревич^{1,2,3}, И.Л. Сысоева¹, Н.А. Томилина^{1,2,3}

¹ ГБУЗ "Городская клиническая больница № 52 ДЗМ", Москва, Россия

² ФГБОУ "Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова", Москва, Россия

³ ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова" Минздрава России, Москва, Россия

The efficacy of Rituximabin in reducing poteinuria in patients with idiopathic membranous nephropathy

L. Biryukova^{1,2} (birylyudmila@yandex.ru), G. Volgina², N. Frolova¹, E. Stolyarevich^{1,2,3}, I. Sysoeva¹, N. Tomilina^{1,2,3}

¹ Moscow City Hospital, Moscow, Russia

² A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

³ V.I. Shumakov National resesearch medical center for transplantology and arificial organs, Russian Health Ministry, Moscow, Russia

Идиопатическая мембранозная нефропатия (ИМН) является одной из ведущих причин нефротического синдрома (НС) у взрослых. Течение ИМН весьма вариабельно: приблизительно в четверти слу-

чаев развивается спонтанная ремиссия, но у большинства больных персистирует НС, и у половины из них наблюдается прогрессирование заболевания до почечной недостаточности (ХПН). Выражен-

ность и тяжесть протеинурии определяет прогноз ИМН.

При выборе терапии ИМН следует принимать во внимание естественное течение болезни, а также эффективность разных терапевтических подходов с учетом риска прогрессирования до ХПН и возможных токсических проявлений действия лекарственных препаратов.

Применение цитостатиков в сочетании с кортикостероидами (КС) является режимом первой линии терапии ИМН у пациентов с высоким риском прогрессирования, но потенциально обладает значительными токсическими эффектами. Выявление центральной роли IgG-антител в патогенезе ИМН дало основание для использования анти-В-клеточной терапии в лечении ИМН, для чего применяется препарат анти-CD20 моноклональных антител ритуксимаб (RTx).

Цель исследования. Оценить эффективность RTx в снижении протеинурии при ИМН в сравнении с результатами традиционной терапии циклофосфаном (ЦФ) в комбинации с КС.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы материалы наблюдений 47 пациентов с ИМН, 79% из которых были мужчины, средний возраст $56 \pm 10,4$ года.

Длительность НС составляла от 3 до 20 мес.

Критериями включения были морфологически подтвержденная ИМН, протеинурия более 3,5 г/сут, гипопроteinемия и гипоальбуминемия.

Почечные биоптаты оценивались по данным световой микроскопии и иммунофлюоресценции. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле СКД-ЕРІ.

В Таблице 1 представлены основные исходные характеристики пациентов, леченных RTx (группа 1) и комбинацией ЦФ с КС (группа 2).

RTx применен у 22 больных, из которых у 12 имел место НС, резистентный к предшествующей стандартной терапии, а у 10 – был рецидив НС после ремиссии, длившейся 2-9 лет. 25 пациентов лечены КС в сочетании с ЦФ.

Группы пациентов не различались по уровню суточной протеинурии и гипопроteinемии. В то же время пациенты 1 группы (RTx) были старше, длительность НС у них была большей, а СКФ более низкой.

Все пациенты получали ИАПФ в течение не менее 6 месяцев до начала иммуносупрессивной терапии.

RTx у 4 больных был применен как препарат первой линии, у 18 – на фоне НС, резистентного к стандартной терапии, или рецидива НС.

Таблица 1

Основные характеристики групп пациентов с ИМН, леченных RTx (1 гр.) и КС в комбинации с ЦФ (2 гр.)

	RTx (n=22)	КС+ЦФ (n=25)	P
Возраст, годы	56,6±10,3	40,3±11,7	0,05
Длительность наблюдения, мес	29,6±15,6	88,6±83	p<0,0001
Длительность НС, мес	17,7±12	8,7±5,1	p<0,002
СКФ, мл/мин/1,73 м²	58±22	95±34	p<0,0001
Сут протеинурия, г/сут	6,1 (4,5; 12)	7,1 (4,7; 11,6)	nS
Общий белок сыворотки крови, г/л	54±7,8	55,6±7,6	nS
Сыв. альбумин, г/л	28,0±5,2	24±5,7	0,019

Таблица 2

Динамика снижения протеинурии в группах, леченных RTx и ЦФ+КС

Суточная протеинурия (г/сут)	1 группа (RTx)	2 группа (ЦФ+КС)
До терапии	6,1 (4,5; 12,0)	7,1 (4,75; 11,65)
Через 6 мес	4,1 (0,85; 4,37)	2,2 (0,7; 3,75)
Через 12 мес	2,3 (0,37; 4,1)	0,3 (0,09; 1,42)
Через 24 мес	1,64 (0,1; 4,1)	0,29 (0,07; 0,8)

Антитела к рецептору фосфолипазы A2 определены у 14 пациентов, у 12 из которых выявлялся высокий уровень антител. Изменения суточной протеинурии оценивались через 6, 12, 24 месяца после начала терапии.

Полная ремиссия констатировалась при снижении протеинурии менее 0,3 г/сут, частичная ремиссия – при протеинурии менее 3 г/сут.

Результаты. Динамика снижения протеинурии у леченных больных представлена в Таблице 2. В 1 группе уменьшение протеинурии наблюдалось у 18 (81%) больных, из них у 9 (50%) – достигнуты полные ремиссии, а у остальных – частичные. У 4 больных (18%) развилась ХПН, у 1 пациента рецидивировал НС, 1 больной был резистентен к терапии.

В группе, леченной КС+ЦФ, протеинурия значительно снизилась у 20 из 25 (80% больных). Полная ремиссия достигнута у 13 (65%), частичная – у 7 (35%) пациентов. У 7 больных (35%) рецидивировал НС, у 2 (8%) – развилась ХПН, 3 пациента (12%) умерли от сердечно-сосудистых заболеваний.

Лечение RTx переносилось хорошо, серьезных побочных явлений не отмечалось.

Заключение. При ИМН эффективность RTx сопоставима с эффектом терапии КС+ЦФ.

Избыточная масса тела и ожирение – возможный фактор, способствующий развитию нефропатии

С.С. Бобырев (bobyrevsemyon@gmail.com)

Карагандинский государственный медицинский университет, Караганда, Казахстан

Overweight and obesity are possible factors contributing to the development of nephropathy

S.S. Bobyrev (bobyrevsemyon@gmail.com)

Karaganda State Medical University, Karaganda, Kazakhstan

Изучение структуры и причин заболеваемости органов мочеполовой системы (МПС) является одним из приоритетных направлений в современной медицине. По данным ВОЗ, в экономически развитых странах в структуре заболеваемости населения болезни органов МПС занимают 7-е место, составляя 5-6%, а в структуре общей смертности – 1,4-2,2%.

В Казахстане в 2016 году патология МПС составляет 7,5% и заняла третью позицию в структуре общей заболеваемости.

Следует отметить, что также приоритетной социально значимой проблемой медицины во всем мире является наличие избыточного веса и ожирения, которые могут являться причиной развития нефропатий. Это подтверждают ученые Германии, США, Японии, Кореи, России. Отмечено влияние продуцируемых адипоцитами адипонектина, лептина, резистина. В результате запускается целый ряд процессов: воспаление, оксидативный стресс, нарушение метаболизма липидов, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, и т.д. Однако точные механизмы, посредством которых ожирение может ухудшить течение или привести к развитию нефропатии, по-прежнему не установлены.

Это и определяет актуальность нашего исследования, а именно определение молекулярно-клеточных событий на доклинической стадии нефропатии. Одним из этапов нашей работы является изучение распространенности избыточной массы тела среди населения г. Караганда, определение групп включения для проведения дальнейшего исследования.

Цель исследования. Изучить распространенность избыточного веса среди лиц, проживающих в центральном регионе Республики Казахстан.

Материалы и методы исследования. Объект исследования – прикрепленное население в возрасте от 18 до 55 лет, получающее медицинские услуги в медицинском центре Карагандинского государственного медицинского университета и в поликлинике № 3 г. Караганда. Для описания пространственной характеристики и структуры распространенности использовалось эпидемиологическое описательное одноэтапное исследование.

В исследовании приняли участие 7534 человека. Из них 34,3% мужчины и 65,7% – женщины. Для

получения необходимых данных о пациентах, нами был направлен запрос в реестр данных интегрированной медицинской системы, также использовались показатели, полученные в ходе скрининг осмотра. Из реестра были предоставлены следующие данные: индивидуальный идентификационный номер, дата рождения, пол, рост, вес. Расчет индекса массы тела (ИМТ) осуществлялся, используя стандартную формулу, $ИМТ = \text{масса тела} / \text{рост}^2$ (кг/м²). Согласно полученным результатам, пациенты были распределены в группы в зависимости от пола и возраста. Для сравнения интенсивных показателей в совокупностях, отличающихся по составу, использовался метод стандартизации. Чтобы оценить статистически значимые различия в группах сравнения, применялся U критерий Манна-Уитни.

Результаты исследования. Из 7534 исследуемых у 3233 обнаружен избыток массы тела, что составляет 42,9% от общего числа пациентов. Из них 27,3% имеют избыточный вес и 15,6% страдают ожирением. В структуре мужского населения 26,7% имеют индекс массы тела выше 25. Из них 18,5% исследуемых мужского пола имеют избыточный вес и 8,2% – ожирение. В структуре женского населения 43,5% имеют ИМТ выше 25. Из них 26,2% с избыточным весом и 17,3% с ожирением. При оценке статистически значимых различий в группах сравнения выявлено, что уровень значимости различий p больше 0,05 и говорит о статистически незначимых различиях между выборками. У ряда пациентов отмечены повышенное артериальное давление, повышение уровня холестерина, а также сахара крови. Изучение связи между данными показателями не проводилось.

Таким образом, распространенность избыточной массы тела у лиц молодого и среднего возраста довольно высока, что позволяет сделать вывод о наличии у большинства из них состояния преморбидности, способствующего латентному развитию нефропатии. Учитывая, что достаточно значимая доля исследуемых это молодые и активные люди в возрасте от 16 до 30 лет, необходимо проведение своевременных профилактических мероприятий в снижении риска развития и прогрессирования нефропатий.

Ранняя диагностика синдрома Гудпасчера у пожилой больной

А.Р. Болурова¹ (bolurovaar@mail.ru), В.Н. Сердюков¹, Л.В. Бородин², П.В. Корой²

¹ ГБУЗ СК "Городская клиническая больница Скорой медицинской помощи", Ставрополь, Россия

² ФГБОУ ВО "Ставропольский государственный медицинский университет" Минздрава России, Ставрополь, Россия

Early diagnostics of Goodpasture syndrome in an elderly patient

A.R. Bolurova¹ (bolurovaar@mail.ru), V.N. Serdyukov¹, L.V. Borodina², P.V. Koroy²

¹ City Clinical Hospital of Emergency Medical Care, Stavropol, Russia

² Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

Синдром Гудпасчера является редким заболеванием, встречается в любом возрасте, независимо от пола (чаще у молодых мужчин), что затрудняет его диагностику у лиц старшего возраста, особенно у женщин. Вместе с тем прогноз существенно зависит от ранней диагностики и своевременной неотложной терапии.

Представляем случай заболевания у больной Б., 70 лет. В связи с прогрессирующим ухудшением состояния, обусловленным выраженной общей слабостью, одышкой в покое, малопродуктивным кашлем, болями в суставах, появлением мочи красного цвета, обратилась в апреле 2018 года к нефрологу ГБУЗ СК "ГКБ СМП".

Больной себя считает с августа 2017 года, когда после перенесенной ОРЗ, острого бронхита, гипертермии до 38 °С, появился суставной синдром. После нескольких курсов антибактериальной терапии отмечалась положительная динамика, однако с марта 2018 года вновь появились вышеуказанные симптомы, прогрессивно нарастала общая слабость.

При поступлении в нефрологическом отделении общее состояние тяжёлое. Кожные покровы бледные, умеренные отеки кистей, голеней и стоп. Температура тела 37,2 °С. ЧДД 20 в минуту. ЧСС 74 в минуту. АД 160/100 мм рт.ст. Дыхание везикулярное, ослабленное в нижних отделах, крепитация с обеих сторон. Тоны сердца ритмичные, приглушены. Живот мягкий, безболезненный, печень и селезенка не увеличены. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Диурез снижен, моча красного цвета.

При обследовании выявлены анемия (89 г/л), повышение СОЭ до 58 мм/ч, протеинурия до 0,3 г/л, макрогематурия, увеличение креатинина (545 мкмоль/л), мочевины (20 ммоль/л), калия (6,7 мкмоль/л) в крови. По данным рентгенографии органов грудной полости, определялись двусторонняя застойная пневмония, экссудативный плеврит справа. УЗИ почек: правая почка размерами

114×49×52 мм, паренхима 21 мм; левая почка размерами 108×56×62 мм, паренхима 26 мм. Эхогенность паренхимы с обеих сторон повышена, выявляется симптом выделяющихся пирамид.

Установлен предварительный диагноз: ОПП. Быстро прогрессирующий гломерулонефрит. Экстренно начата противокальциемическая, противоотечная терапия, однако сохранялись признаки гипергидратации с угрозой гидростатического отека легких, появилось кровохарканье, нарастала азотемия, олигурия, в связи с чем выполнялась гемодиализная терапия в ежедневном режиме. Несмотря на проводимое лечение состояние прогрессивно ухудшалось, нарастала дыхательная недостаточность, усилились крепитация над лёгких, кровохарканье.

Учитывая жалобы, анамнез, лабораторно-инструментальные данные, с высокой степенью вероятности заподозрен синдром Гудпасчера, по поводу которого начата патогенетическая "пульсовая" терапия метипредом по 500 мг в/в № 6 с последующим переходом на пероральный прием (80-64-40 мг/сут), плазмаферез с плазмозамещением с общим объёмом 7250 мл ежедневно № 14, продолжены ежедневные сеансы гемодиализа. Синдром Гудпасчера был подтвержден наличием в крови антител к клубочковой мембране. К патогенетической терапии добавлен эндоксан по 200 мг в/в ежедневно, 5 дней в неделю (1000 мг в неделю). Суммарная доза эндоксана составила 5,8 г. Проводились коррекция анемии введением эритроцитарной массы, эпостима, ликфера, антигипертензивная терапия, коррекция гипокальциемии. На фоне лечения состояние больной улучшилось с уменьшением признаков геморрагического пневмонита и дыхательной недостаточности, однако сохранялись стойкая олигурия, почечная недостаточность, требующие продолжения заместительной почечной терапии. Больная выписана на амбулаторное лечение с продолжением программного гемодиализа, иммуносупрессивной и симптоматической терапии.

Случай множественной миеломы IgG-lambda с сочетанным парапротеинемическим поражением почек в виде комбинации AL амилоидоза, цилиндр-нефропатии, и проксимальной тубулопатии легких цепей

Л.В. Бородина¹ (dr.borodina@yandex.ru), О.А. Воробьева², Е.В. Захарова³, Я.М. Марченко¹, А.Р. Болурова⁴

¹ ФГБОУ ВО "Ставропольский государственный медицинский университет" МР, Ставрополь, Россия

² ООО "Национальный центр клинической морфологической диагностики", Санкт-Петербург, Россия

³ Московский государственный медико-стоматологический университет им А.И. Евдокимова, Москва, Россия

⁴ СК "Городская клиническая больница скорой медицинской помощи", Ставрополь, Россия

A case of multiple myeloma IgG-lambda with association of paraproteinemic defect of kidneys in the form combined with AL amyloidosis, cylinder-nephropathy and proximal tubulopathy of light range

L.V. Borodina¹ (dr.borodina@yandex.ru), O.A. Vorobyova², E.V. Zakharova³, Y.M. Marchenko¹, A.R. Bolurova⁴

¹ Stavropol state medical university, Stavropol, Russia

² "National center of clinical morphological diagnostics", Saint Petersburg, Russia

³ A.I. Evdokimov Moscow state medico-stomatological university, Moscow, Russia

⁴ City clinical hospital of emergency medical help, Stavropol, Russia

Введение. Первыми проявлениями множественной миеломы в типичных случаях являются оссалгии, остеодеструктивные изменения, анемия, гиперпротеинемия, однако в части случаев первым и/или ведущим признаком является поражение почек. Диагностика в таких ситуациях базируется на морфологическом исследовании почечной ткани. Представляем наблюдение, иллюстрирующее трудности диагностики множественной миеломы с поражением почек.

Описание случая. Больной П., 59 лет. В 2016 г. появились тошнота, боли в эпигастрии, течение нескольких месяцев обследовался гастроэнтерологом, диагностирован гастрит, проводимое лечение без эффекта. Выявлена стойкое снижение артериального давления, госпитализирован в кардиологическое отделение с подозрением на острый инфаркт миокарда, диагноз не подтвержден. Выявлена нарастающая протеинурия, в связи с чем направлен в нефрологическое отделение.

При поступлении состояние тяжелое, жалобы на резко выраженную общую слабость, головокружение, потемнение в глазах в вертикальном положении, тошноту, постоянные тупые боли в эпигастрии, снижение аппетита, потерю в весе, отеки. Адинамичен, в вертикальном положении теряет сознание. Лицо, голени, стопы пастозны. Тоны сердца ритмичные, АД 75/60-80/60 мм рт.ст. Живот умеренно болезнен в эпигастрии. Почки не пальпируются, диурез до 1400 мл/сут.

При обследовании выявлен тромбоцитоз, ускорение СОЭ, креатинин крови 122 мкмоль/л, мочевина 5,4 ммоль/л, общий белок 39,3 г/л, альбумин

15,6 г/л, кортизол в норме. Протеинурия 5,72 г/л, цилиндрурия, глюкозурия, реакция мочи на белок Бенс-Джонса положительная. УЗИ почек: правая 122×485 мм, контур четкий, неровный, волнообразный, паренхима 28 мм, левая почка: 114×54 мм, контур четкий, неровный, волнообразный, паренхима 26 мм, структура диффузно неоднородная, эхогенность паренхимы повышенная.

ЭГДС: слизистая желудка гиперемирована, мелкозернистая, множественные подслизистые геморрагии; слизистая 12-перстной кишки с лимфофолликулярной гиперплазией. Рентгенография черепа и плоских костей – патологии не выявлено. ЭКГ (2015): синусовый ритм с ЧСС 70 в мин. Вертикальное положение электрической оси сердца. Признаки гипертрофии миокарда левого желудочка, вероятно с гемодинамической перегрузкой. Диффузные нарушения процессов реполяризации в миокарде левого желудочка. ЭКГ (2018): синусовый ритм с ЧСС 62 в мин. Нормальное положение электрической оси сердца. Возможны рубцовые изменения миокарда передне-перегородочной области левого желудочка с ишемией около рубцовой зоны.

Эхо-КГ: увеличение полости левого предсердия; выраженная гипертрофия миокарда межжелудочковой перегородки, нарушение диастолической функции левого желудочка по I типу.

При иммунохимическом исследовании сыворотки крови выявлена моноклональная секреция IgGλ. Миелограмма: плазматические клетки – 6,4%.

Выполнена нефробиопсия, при гистологическом исследовании выявлено сочетанное пораже-

ние почек: AL амилоидоз с экспрессией свободных легких цепей λ в проекции амилоидных отложений во всех компартментах почечной ткани, диффузная проксимальная тубулопатия легких цепей λ и диффузная умеренная моноклональная цилиндровая нефропатия λ .

Морфологически доказанное поражение органов-мишеней позволило, несмотря на отсутствие остеодеструкции и умеренную плазматизацию костного мозга, диагностировать множественную миелому PIgG λ с сочетанным парапротеинемическим поражением почек в виде комбинации AL амилоидоза, проксимальной тубулопатии легких цепей и цилиндр-нефропатии, и амилоидозом автономной нервной системы, желудочно-кишечного тракта, надпочечников, сердца.

Проводилась терапия: кортинефф, дексаметазон, эндоксан (суммарная доза 2000 мг), мелфолан (суммарная доза 80 мг), достигнута коррекция артериальной гипотензии, некоторое улучшение самочувствия. Для дальнейшего лечения переведен в гематологическое отделение. Проведено 6 курсов полихимиотерапии в режиме VCD (бортезомиб 2,3 мг п/кожно Д1,

Д4, Д8, Д11; дексаметазон 40 мг в/в капельно Д1-Д4; эндоксан 400 мг в/в капельно Д1, Д8; межкурсовой интервал 21 день). На фоне проведенного лечения отмечается положительная динамика уменьшения выраженности отечного синдрома, улучшения функции почек, увеличения толерантности к физической нагрузке, снижения уровня парапротеинемии. В настоящее время состояние стабильное, сохраняется только умеренно выраженный мочевого синдром.

Выводы. Наличие у пациентов с нефротическим синдромом, экстраренальной симптоматики, в особенности артериальной гипотензии, диспептических расстройств, признаков поражения сердца формирует высокий "индекс подозрения" в отношении амилоидоза и диктует соответствующий алгоритм обследования. Выявление при морфологическом исследовании амилоидоза и/или признаков иного парапротеинемического поражения почек дает основания для проведения химиотерапии по схемам, принятым для лечения множественной миеломы, что позволяет существенно улучшить прогноз этой тяжелой категории больных

Случай быстро прогрессирующего волчаночного нефрита у молодого больного

Л.В. Бородина¹ (dr.borodina@yandex.ru), О.А. Воробьева², П.В. Корой¹, В.Н. Сердюков³

¹ ФГБОУ ВО "Ставропольский государственный медицинский университет" Минздрава России, Ставрополь, Россия

² ООО "Национальный центр клинической морфологической диагностики", Санкт-Петербург, Россия

³ ГБУЗ СК "Городская клиническая больница Скорой медицинской помощи", Ставрополь, Россия

Case of rapidly progressing lupus-nephrite in a young patient

L.V. Borodina¹ (dr.borodina@yandex.ru), O.A. Vorobyeva², P.V. Koroy¹, V.N. Serdyukov³

¹ Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

² National Centre of Clinical Morphological Diagnostics, St.-Petersburg, Russia

³ City Clinical Hospital of Emergency Medical Care, Stavropol, Russia

Системная красная волчанка (СКВ) является одной из причин быстро прогрессирующего нефрита (БПГН), прогноз которого зависит от ранней диагностики и неотложной терапии. У мужчин диагностика СКВ имеет определенные трудности, что связано с более редкой встречаемостью и манифестацией у лиц старшего возраста. При этом мужской пол считается прогностически неблагоприятным фактором риска развития БПГН.

Представляем клинический случай СКВ у пациента С., 23 лет, поступившего в нефрологическое отделение ГБУЗ СК "ГКБ СМП" в феврале 2014 г.

При поступлении предъявлял жалобы на резко выраженную общую слабость, тошноту, рвоту, массивные отеки тела, уменьшение количества мочи до 200 мл в сутки, боли в мышцах, суставах, особенно в мелких суставах кистей. В течение года отмечал наличие болей и припухлости в суставах, мышцах, появление яркой эритемы на лице в виде "бабочки" после пребывания на солнце. В январе 2014 года после переохлаждения появились отеки на лице, повышение АД, рвота, постепенно уменьшалось суточное количество мочи, сочетавшееся с повышением креатинина в крови, в связи с чем был направлен в нефрологическое отделение.

Общее состояние тяжелое, адинамичен. На лице определялась эритема в виде "бабочки". Массивные отеки лица, тела, асцит. Суставы кистей деформированы, цианотичны, на коже рук неоднородные мелкоочечные высыпания. Укорочение перкуторного звука, ослабленное дыхание в нижних отделах легких. ЧДД 21 в минуту. АД 220/125 мм рт.ст. ЧСС=Ps=86 в минуту. Печень увеличена на 5 см, селезенка выступает из-под реберной дуги на 2 см. Почки не пальпируются, симптом поколачивания – слабоположительный с обеих сторон.

В общем анализе крови отмечались тромбоцитопения, повышенная СОЭ. В моче обнаруживались протеинурия до 3,4-4,2 г/л, гиалиновые (30-34), восковидные (2-3), зернистые (2-4) цилиндры, гематурия (16-18), лейкоцитурия (10-12 в поле зрения). Суточная протеинурия составила 6,8 г/л. По данным биохимии крови, наблюдались повышенные значения креатинина (740 мкмоль/л), мочевины (36,8 ммоль/л), калия (6,42 ммоль/л), С-реактивного белка. Выявлены LE-клетки, антитела к двуспиральной ДНК (200 U/e). Волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину, криоглобулины и антитела к БМК не обнаружены. По данным ультразвукового исследования отмечалась гепатоспленомегалия, размеры почек составили 138×69 мм и 128×56 мм соответственно, паренхима почек (32 мм) имела повышенную эхогенность.

Экстренное лечение включало сеансы гемодиализа, "пульсовую" терапию метилпредом по 1000 мг в/в №3, циклофосфаном по 500 мг в/в №5 в течение 2 недель с последующим переходом на поддерживающие дозы. Суммарная доза эндоксана за 45 дней составила 5 г. Использовались плаквенил, диуретики, антигипертензивные препараты, пентоксифиллин. На фоне лечения достигнута положительная клинико-лабораторная динамика с купиро-

ванием клинических симптомов, снижение уровней креатинина до 245 мкмоль/л, увеличение суточного диуреза до 1500 мл.

Рекомендованная поддерживающая терапия не выполнялась, сохранялись переохлаждения, что привело к обострению волчаночного нефрита. Через год выполнена нефробиопсия в СПКК ФГБУ "Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова" МЗ РФ, г. Санкт-Петербурга. Исследование выполнено к.м.н. О.А. Воробьевой, по результатам которого установлен следующий гистологический диагноз: Лупус-нефрит, классы IV-G(A/C)&V, "диффузный эндо- и экстракапиллярный, пролиферативный, склерозирующий и мембранозный гломерулонефрит"; выраженная мезангиальная и эндокапиллярная гиперклеточность, диффузное мембранозное поражение, сегментарный (56%) и полный (20%) гломерулосклероз, фиброзные полулуния (24%), выраженный тубуло-интерстициальный фиброз (50%); тотальный острый канальцевый некроз; с высокой степенью активности (18/таx24) и выраженной хронизации (10/таx12) процесса.

Продолжена иммуносупрессивная, антигипертензивная и симптоматическая терапия. В связи с рефрактерной протеинурией проведена 4-х месячная терапия микофенолатом мофетилом (2 г в сутки) без эффекта, что послужило основанием для назначения метилпреда и эндоксана, на фоне приема которых достигнута положительная клинико-лабораторная динамика. От повторного выполнения нефробиопсии пациент отказался. Через два года после поездки на море возникло выраженное обострение СКВ, лупус-нефрита с повышением креатинина до 1200 мкмоль/л. Выполняются программный гемодиализ, иммуносупрессивная и симптоматическая терапия.

Проблемы лекарственной терапии и хроническая болезнь почек

*Е.В. Волошина (voloshinovaelena@mail.ru), Е.В. Григорьева, К.Н. Сафарова, А.П. Ребров
ФГБОУ ВО "Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского" Минздрава России, Саратов, Россия*

Problems of drug therapy and chronic kidney disease

*E.V. Voloshinova (voloshinovaelena@mail.ru), E.V. Grigorieva, K.N. Safarova, A.P. Rebrov
Rasumovsky Saratov Medical State University, Saratov, Russia*

Актуальность проблемы. Среди причин терминальной почечной недостаточности за последнее десятилетие увеличился вклад лекарственного острого повреждения почек (ОПП). Установлено, что ведущим фактором риска развития лекарственного ОПП является наличие предшествующей хронической болезни почек (ХБП).

Цель исследования. Изучить структуру лекарственного поражения почек (ЛПП) у пациентов, находившихся на лечении в ГУЗ "Областная клиническая больница" (г. Саратов).

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни 201 пациента, находившегося на лечении в нефрологическом от-

делении ГУЗ "Областная клиническая больница" (г. Саратов) в 1989-2017 гг. (101 женщина, 100 мужчин), средний возраст $59,56 \pm 15,13$ лет), с диагностированным поражением почек лекарственного генеза.

Результаты. Хронические формы ЛПП выявлены у 72 (35,8%) пациентов. Постепенное снижение почечных функций отмечено на фоне длительного приема следующих лекарственных препаратов: НПВП – 45 пациентов, диуретиков – 13, противоопухолевых препаратов и противотуберкулезных средств – 6 и 2 больных соответственно, анаболических стероидов – 2 пациента.

Острые формы ЛПП диагностированы у 129 (64,2%) пациентов, из них женщин – 68 (52,7%), мужчин 61 (47,3%), возраст больных от 17 до 86 лет. У 68 (52,7%) пациентов наблюдался неолигурический вариант ОПП. К моменту неблагоприятного лекарственного воздействия у 84 (65,1%) пациентов анамнестически имелась почечная патология: хронический гломерулонефрит, хронический пиелонефрит, вторичный амилоидоз, подагрическая, гипертоническая, миеломная нефропатии. Артериальной гипертензией страдали 40 (31,0%) пациентов, у 23 (17,8%) из них признаки гипертонической нефропатии отсутствовали. Предшествующее ЛПП нарушение функции почек различных стадий отмечено у 16 (12,4%) пациентов.

У 31 (24,0%) больного к развитию острых форм ЛПП привело применение нескольких групп препаратов одновременно, чаще всего комбинация НПВП, ненаркотических анальгетиков (ННА) и антибиотиков. При монотерапии чаще всего поражение почек вызывали НПВП (45,0%), антибактериальные препараты (15,5%), ННА (10,0%). В 6 случаях причиной острого ЛПП явились рентгеноконтрастные препараты. Практически у трети всех пациентов (29,5%) отмечено применение препаратов в высоких дозах. Поводом для назначения препарата в большинстве случаев послужили болевой синдром и инфекционно-воспалительные заболевания. На догоспитальном этапе ЛПП было заподозрено только у 40,3% пациентов, а у 19,4% пациентов

ЛПП было расценено как обострение основного заболевания.

В процессе лечения 48 (37,2%) пациентам были назначены глюкокортикоиды, 42 (31,8%) пациентам проводился острый гемодиализ.

В исходе острого ЛПП у 97 (75,2%) пациентов отмечено полное или частичное восстановление функции почек, у 24 (18,6%) больных был продолжен хронический гемодиализ в связи с полной утратой почечной функции.

За последние 5 лет зарегистрировано 35 случаев лекарственного ОПП, в настоящее время известна судьба 15 больных. Из них к декабрю 2017 года умерло 5 пациентов, 4 из них находились на заместительной почечной терапии (ЗПТ) программным гемодиализом, 1 умер от инфаркта головного мозга на додиализной стадии ХБП. Все умершие пациенты изначально имели предшествующую патологию почек (миеломную, гипертоническую, диабетическую нефропатию), у всех пациентов ЛПП развилось на фоне бесконтрольного использования НПВП, продолжительность жизни после ятрогенного воздействия составила от одного месяца до года. В настоящее время из 10 пациентов 1 больной получает ЗПТ методом перитонеального диализа, 3 имеют стойкое снижение клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м² (3 и 4 стадии ХБП), все четверо имели исходную почечную патологию.

Заключение. Наиболее часто как острые, так и хронические формы ЛПП отмечены на фоне приема НПВП (45% и 62,5% соответственно). У большинства пациентов острые формы ЛПП развивались на фоне предшествующей патологии почек. В ряде случаев лекарственное ОПП "проявило" имевшуюся почечную патологию, анамнестические данные о которой отсутствовали. Исходы ОПП у пациентов с предшествующей почечной патологией следует расценивать как неблагоприятные (смерть, ЗПТ, продвинутые стадии ХБП). Пациенты, получающие потенциально нефротоксические препараты, должны быть обследованы на предмет наличия ХБП, что особенно актуально у пациентов с длительным приемом таких препаратов.

Диагностика идиопатической мембранозной нефропатии

К.А. Кабулбаев^{1,2} (kairatkabulbayev@yahoo.com), А.Е. Наушабаева², А.Б. Канатбаева^{1,2}, С.А. Диканбаева¹

¹ КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан

² НИИ кардиологии и внутренних болезней, Алматы, Казахстан

Diagnostic of Idiopathic Membranous Nephropathy

K. Kabulbayev^{1,2} (kairatkabulbayev@yahoo.com), A. Naushabayeva², A. Kanatbayeva^{1,2}, S. Dikanbayeva¹

¹ Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

² Scientific Institute for Cardiology and Internal Medicine, Almaty, Kazakhstan

Мембранозная нефропатия (МН) является одной из частых причин нефротического синдрома у взрослых. Крайне важно дифференцировать первичную (идиопатическую) и вторичную формы мембранозной нефропатии, так как это определяет дальнейшую тактику лечения.

Новые лабораторные маркеры – антитела к рецептору фосфолипазы A2 (anti-PLA2R) и домен тромбоспондина 1-го типа, содержащий 7A (THSD7A) – требуют оценки в реальной клинической практике.

Цель работы. Дифференцировать первичную и вторичную формы МН.

Материалы и методы. Изучены клиническо-морфологические случаи 25 пациентов с мембранозной нефропатией, среди которых 19 определены как первичные, 6 – вторичные (4 в рамках СКВ, 1 – лекарственный, 1 – ассоциированный с ВГВ). С 2018 г. в начале определять титр anti-PLA2R пациентам с МН.

Результаты. У 4 пациентов, биопсированных в 2018 г., клинически определенных как первич-

ная МН, титр anti-PLA2R был повышенным (1:100 и более). Трудность определения формы МН без лабораторного подтверждения особо был затруднителен у пациента с сахарным диабетом 1 типа с нефротическим синдромом, получавшего несколько лет назад свиной инсулин. Подбор патогенетической терапии (Стероиды + Циклоспорин-А) и достижение полной (у 3 пациентов) и частичной (у 1 пациента, срок терапии 2 мес) ремиссии подтверждают верный путь выбранной терапии. Среди 15 пациентов с первичной МН, которым не проводилось исследование на anti-PLA2R 12, достигли полной ремиссии, 3 – частичной ремиссии с сохранением функции почек.

Заключение. Определение титра anti-PLA2R подтверждает наличие первичной МН и облегчает дифференциальную диагностику первичной и вторичной МН. Широкое внедрение исследования anti-PLA2R в клиническую практику при нефротическом синдроме позволит принимать решение о дальнейшей тактике в случае отсутствия возможности выполнения биопсии почки.

ANCA-ассоциированные васкулиты в практике нефролога

К.А. Кабулбаев^{1,2} (kairatkabulbayev@yahoo.com), А.Е. Наушабаева², А.Б. Канатбаева^{1,2}, Л.П. Мамедова²

¹ КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан

² НИИ кардиологии и внутренних болезней, Алматы, Казахстан

ANCA-associated vasculitis in nephrologist's practice

K. Kabulbayev^{1,2} (kairatkabulbayev@yahoo.com), A. Naushabayeva², A. Kanatbayeva^{1,2}, L. Mamedova²

¹ Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

² Scientific Institute for Cardiology and Internal Medicine, Almaty, Kazakhstan

ANCA-ассоциированные васкулиты (ААВ) – являются сложной клинической задачей как в плане первичной диагностики, так и дальнейшего ведения. Особую актуальность ААВ приобретают в случае вовлечения почек в связи с возможным молниеносным течением поражения почек.

Цель работы. Анализ случаев ААВ в практике нефролога за последние 5 лет.

Материалы и методы. Проанализированы 32 случая ААВ с вовлечением почек в период с 2013 по 2017 гг. в отделении терапии НИИ кардиологии и внутренних болезней. Среди них 20 женщин, 12 мужчин. В возрастной группе 20-44 лет – 8 пациентов, 45-64 лет – 10 пациентов, 65-86 лет – 14 пациентов. Биопсия почки проведена в 13 случаях.

Результаты. За 5 лет анализа случаев ААВ их частота выросла с 3 в 2011 г. до 11 в 2017 г. На основании клинико-лабораторных данных диагностированы гранулематоз с полиангиитом в 25 (78%) случаях, микроскопический полиангиит в 5 (16%) случаях и эозинофильный гранулематоз с полиан-

гиитом в 2 (6%) случаях. В клинической картине поражение верхних дыхательных путей отмечалось у 66% пациентов, нижних дыхательных путей – 53%, снижение слуха – 28%, псевдотумор – 12%, ХСН – 2%, кожная сыпь – 31%, артралгии – 37%, лихорадка – 81%, ANCA-позитивность – 81%. Поражение почек проявлялось изолированной микрогематурией – 31,2%, протеинурией – 3,3%, нефритическим синдромом – 26,6%, нефротическим синдромом – 26,6%, БПГН – 66,6%. Морфологически среди 13 биопсированных пациентов экстракапиллярный гломерулонефрит с фибриноидным некрозом обнаружен у 9 (70%) пациентов, некротизирующий васкулит – у 3, фибропластический гломерулонефрит у 1 пациента.

Почечные исходы зависели от сроков диагностики ААВ и своевременного начала патогенетической терапии, включавшей Циклофосфамид + Метилпреднизолон у 21 пациентов, Ритуксимаб у 3 пациентов. Остальным 8 пациентам патогенетическая терапия не проводилась в связи с поздней диагностикой ААВ и переходом в ТХПН.

Через 6 мес от момента диагностики ААВ установлены следующие стадии ХБП: 2 – у 13 (41%), 3А – у 6 (19%), 3В – у 2 (6%), 4 – у 2 (6%), 5 – 9 (28%) пациентов.

Интересно было проанализировать диагнозы с которыми наблюдались до установки ААВ: внебольничная пневмония – 40%, туберкулез – 12%, тугоухость – 19%, ревматическая лихорадка – 6%, аллергический дерматит – 25%, артрит – 25%, различного рода инфекции – 93%, ИМС (так называемый "хронический пиелонефрит") – 75%.

Заключение. Отмечается тенденция к росту частоты ААВ. Однако следует уточнять, обусловлено

это реальным ростом числа пациентов с ААВ или лучшей диагностикой. Поздняя диагностика ААВ обусловлена отсутствием универсального алгоритма диагностики (специфических симптомов заболевания), низкой осведомленностью врачей общей практики о системных заболеваниях, а также низкой частотой использования вспомогательных лабораторных исследований на с-, р-ANCA.

Поражение почек чаще всего характеризуется наиболее тяжелой клинической формой – БПН (66%). Почечные исходы зависят от сроков диагностики и своевременного начала патогенетической терапии.

Клинико-патологическая характеристика пациентов с IgA-нефропатией и тромботической микроангиопатией

К.С. Комиссаров^{1,2} (kirill_ka@tut.by), М.В. Дмитриева³, Т.А. Летковская⁴, В.С. Пилотович¹

¹ ГУО БелМАПО, Минск, Беларусь

² ГУ РКМЦ, Минск, Беларусь

³ УЗ "ГКПБ", Минск, Беларусь

⁴ ГУО БГМУ, Минск, Беларусь

Clinicopathological characteristic of patients with IgA nephropathy and thrombotic microangiopathy

К. Komissarov^{1,2} (kirill_ka@tut.by), M. Dmitrieva³, T. Letkovskaya⁴, V. Pilotovich¹

¹ SIE "BelMAPO", Minsk, Belarus

² SI "RCMC", Minsk, Belarus

³ SI "CCPB", Minsk, Belarus

⁴ SIE "BSMU", Minsk, Belarus

Актуальность. Тромботическая микроангиопатия (ТМА) – гетерогенный клинический синдром, характеризующийся тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией, микровазкулярным тромбозом концевых артериол и капилляров, множественной дисфункцией органов. До настоящего времени остаются неизученными вопросы распространенности, клинических проявлений и гистологических особенностей ТМА у пациентов с IgA-нефропатией (ИГАН).

Целью явилось изучить удельный вес, особенности клиники, гистопатологических изменений с учетом Оксфордской классификации и результатов иммунофлуоресцентного исследования у пациентов с ИГАН в сочетании с ТМА.

Материалы и методы. Был проведен ретроспективный анализ гистопатологических заключений, выполненных в УЗ "Городское клиническое патологоанатомическое бюро" г. Минска за период с 2015 по 2017 годы. Гистологическое исследование включало выполнение стандартных и гистохимических окрасок, а также иммунофлуоресцентного исследо-

вания для выявления иммуноглобулинов классов G, A, M, фибриногена, компонентов комплемента C3 и C1q, каппа и лямбда легких цепей. Критериями для включения в анализ были: возраст старше 18 лет, информативная нефробиопсия (НБ) с наличием 8 и более клубочков, морфологически подтвержденный диагноз ИГАН с учетом Оксфордской классификации, наличие клинико-лабораторных данных, позволяющих установить основной нефрологический синдром. Анализ данных произведен с использованием программы Statistica, данные представлены в виде медианы и процентилей (25; 75).

Результаты. За трех летний период в центре было проведено 809 гистопатологических исследований, из них на долю нативной почки пришлось 398 (49,1%), при этом диагноз ИГАН был выставлен 91 (22,8%) пациенту. С учетом критериев включения для последующего анализа были отобраны заключения 72 пациентов. Возраст составил 32 (26; 42,50) года, мужчин было 52 (72,2%) человека. Медиана систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления составила 127,5 (120,0; 140,0) мм рт.ст.

Таблица 1

Протеинурия, мг/сут	СКФ, мл/мин	Гистопатологические параметры классификации Оксфорд-MEST					
		M0, N (%)	E0, N (%)	S0, N (%)	T0, N (%)	T1, N (%)	T2, N (%)
810,0 (355,0; 1420,0)	78,5 (59,0; 99,5)	29 (40,3)	49 (68,1)	19 (26,4)	44 (61,1)	22 (30,6)	6 (8,3)

и 80 (80,0; 90,0) мм рт.ст. Основными тремя нефрологическими синдромами были: изолированная протеинурия (ПУ) – 19 (26,4%) человек, нефритический синдром – 18 (25,0%), микрогематурия с ПУ – 14 (19,4%). Лабораторно-гистологические параметры отображены в Таблице 1.

Морфологические признаки ТМА, такие как микротромбы в клубочковых капиллярах и мелких сосудах стромы были выявлены у 3 (4,2%) пациентов возрастом 30, 22 и 29 лет, при этом клинические проявления и системные причины этого синдрома отсутствовали. У 2 пациенток фиксировался нефритический синдром, при этом одна страдала артериальной гипертензией (АГ) тяжелой степени, у другой был изолированный мочевого синдром. Суточная протеинурия (ПУ) находилась в пределах 1300, 2480 и 400 мг, а скорость клубочковой фильтрации (СКФ) составляла 70, 85 и 91 мл/мин соответственно. Оксфорд-MEST в двух случаях соответствовал M1E1S1T1, в одном – M1E0S1T0. У двух пациенток в биоптатах ткани почки были выявлены фиброзно-клеточные полулуния с индексом полулуний 0,11 и 0,44. У всех пациенток при иммунофлуоресцентном исследовании доминирующими были мезангиальные депозиты IgA, а у 1 пациентки,

также, отмечено интраваскулярное свечение данного антитела умеренной степени интенсивности. Депозиция IgG и C3 в мезангии была значительно меньшей интенсивности, чем IgA. Свечение IgM носило неспецифичный характер, C1q было отрицательным.

Заключение. Согласно результатам Первого МГМУ имени И.М. Сеченова, представленным на 54 Конгрессе ERA-EDTA в 2017 году, признаки ТМА могут наблюдаться у каждого четвертого пациента с ИГАН. Наше трехлетнее наблюдение показало более низкую встречаемость (4,2%) этого гистопатологического признака, что возможно объясняется ограничениями выполнения НБ у пациентов с тяжело протекающими формами АГ. Для нашей группы пациентов было характерным женский пол среднего возраста, нефритический синдром, более высокий уровень ПУ по отношению к основной группе, сохранная функция почек и отсутствие злокачественной АГ. К гистопатологическим особенностям можно отнести высокую частоту встречаемости пролиферативных форм (M1, E1), тубулоинтерстициальный склероз, не превышающий 50%, отсутствие признаков системных заболеваний, протекающих с васкулопатией.

Клинические вариации IgA-нефропатии, исходы, результаты лечения

T.C. Кузнецова (kuznecovatatjana@yandex.ru)

ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница, Ульяновск, Россия

Clinical variations in IgA-nephropathy, outcomes, treatment results

T.S. Kuznetsova (kuznecovatatjana@yandex.ru)

Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk, Russia

Актуальность. IgA-нефропатия – наиболее распространенная форма первичного поражения клубочков почек.

Частота выявления IgA-нефропатии колеблется в широких пределах – от 4,7% до 52% и составляет 5 на 100 000 населения в год, варьируя в зависимости от географического региона: в Европе и США на эту форму гломерулонефрита приходится от 39,4 до 60,0 % больных, в Австралии – до 46,5%, в Азии 67,5% (первое место занимает Сингапур 52%), в Японии 46%, в Северной Индии 10,37 %, в Южной Америке 0,7%, в странах Центральной и Южной Африки 2-3,8%.

В детской популяции IgA-нефропатия составляет от 19 до 48,5% от всех гломерулонефритов.

Заболевание чаще выявляется в детском возрасте, а также и у взрослых. Лица мужского пола заболевают чаще. В Японии соотношение среди больных мужчин и женщин составляет 2:1, а в Северной Европе и США 6:1 соответственно.

Наиболее важными проблемами в лечении IgA-нефропатии являются необходимость назначения медикаментозного лечения таким больным после постановки диагноза, допустимость выжидательной тактики в лечении, определение показаний для нефропротективной и иммуносупрессивной терапии,

критерии эффективности лечения и прогноза заболевания.

Цель. Проанализировать частоту встречаемости IgA-нефропатии у больных, госпитализированных в нефрологическое отделение государственного учреждения здравоохранения Ульяновской областной клинической больницы (ГУЗ УОКБ) за 2012-2017 гг. и дать оценку эффективности проводимой терапии при данной нозологии.

Задачи.

1. Выявить частоту встречаемости данной нозологии у пациентов ГУЗ УОКБ.
2. Оценить возрастной и половой состав больных с IgA-нефропатией.
3. Определить показания для проведения патогенетической терапии.
4. Оценить эффективность проводимой терапии.

Материалы и методы исследования. Исследования проведены у 37 пациентов с IgA-нефропатией, поступивших на стационарное лечение в нефрологическое отделение ГУЗ УОКБ. Соотношение по полу среди мужчин и женщин составило 2:1 соответственно (мужчин 25, женщин 12). Средний возраст больных составил 34,5 года.

На стационарном обследовании и лечении диагноз IgA-нефропатии подтверждался клиническими, функциональными данными, а также результатами морфологических исследований биоптата почечной ткани. У всех больных была проведена световая микроскопия, иммуногистохимическое или иммунофлюоресцентное исследование биоптата, в отдельных случаях – электронная микроскопия.

В зависимости от клинико-морфологической формы IgA-нефропатии проводилась нефропротективная и патогенетическая терапия: глюкокортикостероиды (преднизолон, метилпреднизолон в форме пульс-терапии; дозы индивидуальные), цитостатики (циклофосфамид, в форме пульс-терапии от 200 до 1000 мг); циклоспорин А; дозы в зависимости от массы тела пациента и концентрации препарата в крови.

Результаты. Результаты проведенных исследований показали, что клинико-лабораторно IgA-нефропатия была представлена:

1. Изолированным мочевым синдромом: у 8 женщин, у 10 мужчин.
2. Нефротическим синдромом: у 3 женщин, у 14 мужчин.
3. Нефросклерозом: у 1 женщины, у 1 мужчины.

Таким образом, наиболее часто IgA-нефропатия проявлялась изолированным мочевым синдромом у женщин, а у мужчин нефротическим синдромом. Одинаково часто IgA-нефропатия верифицировалась на стадии нефросклероза и у мужчин, и у женщин.

Оценка эффективности комплексного лечения проводилась как на стадии стационарного лечения во время госпитализаций, так и на амбулаторно-поликлиническом этапе.

Всем пациентам проводилась нефропротективная терапия. Пациентам с нефротическим нефритическим синдромом – патогенетическая терапия.

Результаты проведенного лечения показали, что у пациентов, получавших иммуносупрессивную терапию, клинико-лабораторная ремиссия была достигнута у 17 (45,9 % от всех) больных, у 2 из них отмечены рецидивы нефротического синдрома, что потребовало усиления иммуносупрессивной терапии и смены схемы лечения, в результате это также способствовало развитию полной клинико-лабораторной ремиссии. У 2 больных (5,4%), несмотря на проводимую терапию, не удалось добиться развития ремиссии нефротического синдрома, что в итоге привело к развитию терминальной почечной недостаточности. 2 пациента были госпитализированы на стадии терминальной почечной недостаточности.

Заключение.

1. IgA-нефропатия представляет собой часто встречающуюся форму нефропатии.
2. IgA-нефропатия наиболее характерна для лиц мужского пола.
3. Благоприятнее заболевание протекает у женщин.
4. Дебют заболевания чаще отмечается в 25-35 лет.
5. IgA-нефропатия может проявляться различными клинико-лабораторными формами.
6. В основном, при наличии показаний, патогенетическая терапия приводит к развитию клинико-лабораторной ремиссии.

Взаимосвязь уровня α^1 -микроглобулина мочи и почечной дисфункции у пациентов с единственной почкой

Т.В. Лапшаева¹, Г.М. Орлова² (vicgal@yandex.ru)

¹ Иркутский областной консультативно-диагностический центр, Иркутск, Россия

² Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия

Relationship between urine α^1 -microglobulin and renal dysfunction in patients with a single kidney

A.V. Lapshava¹, G.M. Orlova² (vicgal@yandex.ru)

¹ Irkutsk regional diagnostic center, Irkutsk, Russia

² Irkutsk state medical university, Irkutsk, Russia

Актуальность. Функциональное состояние и возможности адаптации единственной почки у пациентов, перенесших нефрэктомия, мало изучены. Для пациентов с единственной почкой (ЕП) особенно актуален поиск маркеров почечной дисфункции на ранних стадиях нефропатии.

Цель. Анализ взаимосвязи α^1 -микроглобулина мочи и почечной дисфункции у пациентов с единственной почкой после нефрэктомии.

Материал и методы исследования. В исследование включено 164 пациента с единственной почкой, оставшейся после нефрэктомии. Большинство составили женщины – 127 (77,4%). Средний возраст пациентов $53,6 \pm 13,4$ лет без существенных различий между мужчинами и женщинами. Нефрэктомия проведена по поводу рака – у 70 (42,7%), гидронефроза – у 27 (16,5%), почечнокаменной болезни – у 45 (27,4%), вторичного нефросклероза вследствие некалькулезного пиелонефрита – у 22 (13,4%) пациентов. Преобладающей патологией единственной почки является пиелонефрит – у 144 (87,8%) пациентов. Оценка функционального состояния единственной почки позволила выделить две группы пациентов: со сниженной ($n=40$) и с нормальной ($n=124$) почечной функцией. Маркером почечной недостаточности считали гиперазотемию (креатинин крови 130 мкмоль/л и выше). Сравнимые группы не различаются по возрастной структуре и длительности послеоперационного периода.

Альфа¹-микроглобулин мочи определялся с использованием автоматического нефелометра Эррей-360 (Beckman Coulter).

Результаты исследования. Уровень α^1 -микроглобулина мочи существенно выше у больных со сниженной почечной функцией по сравнению с больными без гиперазотемии: $3,7 \pm 0,9 \text{ мг/дл}$ про-

тив $1,2 \pm 0,4 \text{ мг/дл}$, $p=0,001$. Повышение уровня α^1 -микроглобулина мочи выявлено у 52,2% пациентов с гиперазотемией и у 20,2% пациентов с нормальной почечной функцией (без признаков активного воспаления в почках и мочевыводительных путях). Корреляционный анализ обнаружил умеренную связь между α^1 -микроглобулином мочи и креатинином крови: $r=0,4$, $p=0,03$, а также между α^1 -микроглобулином и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ): $r=-0,6$, $p=0,03$. По мере снижения СКФ и утяжеления стадии хронической болезни почек (ХБП) концентрация α^1 -микроглобулина мочи увеличивается. Так, у пациентов с ХБП 1 стадии средняя концентрация белка в моче составляет $1 \pm 0,5 \text{ мг/дл}$, а с ХБП 3 стадии $2,3 \pm 0,9 \text{ мг/дл}$, $p=0,001$. Среди пациентов с ХБП 1 стадии α^1 -микроглобулин мочи повышен лишь у 3,5%, а среди пациентов с ХБП 3 стадии доля больных с повышением уровня α^1 -микроглобулина мочи составляет 100%.

Заключение. Полученные результаты позволяют предполагать, что тубуло-интерстициальная дисфункция, маркером которой считается α^1 -микроглобулин мочи, является обязательным компонентом выраженного нефросклероза у пациентов с ЕП. Период, предшествующий появлению гиперазотемии, у части больных (20,2%) характеризуется преобладанием процессов тубуло-интерстициальной дисфункции. Возможно, дальнейшие исследования позволят подтвердить существование т.н. гломерулярного и тубулоинтерстициального вариантов развития почечной недостаточности у пациентов с ЕП. В любом случае для получения полного представления о функциональной способности ЕП необходимо исследование концентрации α^1 -микроглобулина мочи, позволяющее оценить состояние тубуло-интерстиция.

Трудность диагностики множественной миеломы в клинической практике

Н.В. Манченко (elenamanchenko@mail.ru)

Дорожная клиническая больница, Ростов-на-Дону, Россия

Difficulty in diagnosing multiple myeloma in clinical practice

N.V. Manchenko (elenamanchenko@mail.ru)

NUZ Road Clinical Hospital at st. Rostov-on-Main Russian Railways, Rostov-na-Donu, Russia

Актуальность проблемы.

Множественная миелома – злокачественное новообразование из клонольных плазматических клеток, относящееся к В-клеточным лимфоидным опухолям низкой степени злокачественности.

В основе болезни лежит пролиферация одного клона плазматических клеток с гиперпродукцией легких цепей иммуноглобулинов каппа- или лямбда-типов.

Частота множественной миеломы достаточно велика и составляет в среднем 3,0-4,0 на 100 тысяч населения в год. Множественная миелома считается "болезнью пожилого возраста". В среднем встречается только 2% пациентов моложе 40 лет, а средний возраст больных составляет 61 год.

Цель работы.

Диагностика множественной миеломы не вызывает затруднений при сочетании пожилого возраста больного, синдрома ускоренной СОЭ, анемии, диспротеинемии, костных поражений и почечной недостаточности различной степени выраженности.

Однако в клинической практике нередкой становится ситуация, когда у относительно молодых пациентов с впервые возникшей ОПН без существенных клинических проявлений при детальном обследовании выявляется множественная миелома.

Представленный случай с нетипичной клинической картиной у пациентки молодого возраста демонстрирует многообразие дебютных проявлений заболевания.

Материалы клинического случая.

Больная Ш, 41 года обратилась на прием к нефрологу ДКБ на ст. Ростов-Главный с жалобами на общую слабость, снижение аппетита, никтурию до 1 литра, субфебрильную температуру тела.

Из анамнеза: заболела остро, 2 недели назад, когда после переохлаждения появились герпетические высыпания на коже живота. Самостоятельно принимала ацикловир. Через неделю отмечала нарастание общей слабости, присоединение тошноты, снижения аппетита, никтурию, субфебрильную температуру тела.

При обследовании в стационаре выявлены: умеренная анемия (гемоглобин – 98 г/л, эритроциты – $3,4 \times 10^{12}/л$); лейкоцитоз (лейкоциты – $9,7 \times 10^9/л$);

ускорение СОЭ до 60 мм/час; повышение уровня азотистых шлаков: мочевины – 20 мм/л, креатинина – 567 мкм/л; скудный мочевого осадок: белок – 0,47 г/л, лейкоциты – 4-5 в поле зрения, эритроциты – 3-4 в поле зрения; суточная протеинурия негломерулярного уровня – 1,6 г/сутки; в пробе Зимницкого – снижение концентрационной функции почек. Общий белок крови – 85 г/л, альбумины – 53,2 г/л, кальций – 1,12 мм/л, фосфор – 1,8 мм/л, ЩФ – 185 ед. Посевы крови и мочи роста не дали. Антитела ДНК, LE-клетки, антитела к вирусам гепатитов С, В и ВИЧ не обнаружены. Умеренно повышены антитела к вирусу простого герпеса.

По данным инструментального обследования с выполнением рентгенографии органов грудной клетки, фиброгастродуоденоскопии, УЗИ сердца, брюшной полости и почек: объемных образований не выявлено. Патологических изменений в костях черепа и грудной клетки не обнаружено.

Учитывая острое начало заболевания, отягощенный лекарственный анамнез (прием ацикловира), наличие скудного мочевого осадка с умеренной протеинурией негломерулярного уровня, абактериальной лейкоцитурией, анемический синдром, увеличение СОЭ до высоких цифр (60 мм/ч), гиперпротеинемия, неолитическую ОПН с высоким уровнем креатинина, было высказано предположение в пользу острого тубуло-интерстициального нефрита (лекарственной этиологии).

С целью морфологической верификации диагноза и определения показаний к стероидной терапии, была выполнена биопсия почки.

Светооптически: в доставленных биоптатах 16 клубочков, один склерозирован, в 2-х клубочках некроз капилляров с выпадением в мочевое пространство клеточного детрита и белковых масс. Сохранные клубочки обычного размера, без пролиферативных изменений, без признаков склероза капилляров. Интерстиций расширен за счет диффузного отека, умеренного фиброза и диффузно-очаговой лимфо-гистиоцитарной инфильтрации. Признаки выраженной дистрофии эпителия канальцев в виде его уплощения, частичного слущивания, щеточная кайма полностью отсутствует. Канальцы кистозно расширены, в просвете – плотные гиали-

новые и зернистые цилиндры, на отдельных участках – типичная тиреоидизация канальцев. Атрофия, субатрофия канальцев на всем протяжении биоптата (около 20% площади). Стенки артерий значительно утолщены за счет периаартериального фиброза, гипертрофии меди. Окраска на амилоид отрицательна.

Иммунморфологически:

IgA – в клубочках: отрицательно,
в канальцах: мелкие цилиндры

IgG – в клубочках: отрицательно

IgM – в клубочках: отрицательно

Каппа – отрицательно

Lambda – отрицательно

Электронномикроскопически: при электронной микроскопии в клубочках депозитов нет, ультраструктура базальных мембран сохранена, за исключением небольшого субэндотелиального отека. Малые отростки подоцитов очагово распластаны, частично слущены. В интерстиции – резко выраженная вакуолизация тубулярного эпителия, в клетках ядра в состоянии пикноза.

Заключение.

Учитывая клинические данные, картина в наибольшей степени соответствует лекарственно индуцированному тубуло-интерстициальному нефриту с признаками острого тубулярного повреждения.

Учитывая клинико-лабораторные данные, результаты гистологического исследования биоптата почки, больной выставлен диагноз острого тубуло-интерстициального нефрита (лекарственной этиологии) и начата иммуносупрессивная терапия преднизолоном в дозе 30 мг в сутки с незначительной динамикой в виде снижения креатинина крови до 400 мкмоль/л.

При этом сохранялись стойкая анемия, ускоренная СОЭ до 68 мм/час.

Отсутствие положительной клинико-лабораторной динамики на фоне отмены лекарственного агента (ацикловира), приема преднизолона, сохранение стойкой протеинурии в сочетании с анемией и ускоренной СОЭ, позволило заподозрить миеломную болезнь.

Исследование стерильного пунктата выявило плазмоклеточную метаплазию (21,7%); электрофоретическое исследование белков сыворотки крови – обнаружен М-градиент в β_2 -зоне за счет парапротеина G κ ; электрофоретическое исследование белков мочи выявило М-градиент в γ -зоне за счет белка Бенс-Джонса, тип κ 0,4 г/л.

Таким образом, больной выставлен окончательный диагноз: множественная миелома G κ с протеинурией Бенс-Джонса κ -типа.

Вывод.

В представленном клиническом случае сложность диагностики множественной миеломы состояла в дебюте заболевания с синдрома неолитургической ОПН, возникшей на фоне приема ацикловира у пациентки молодого возраста, что позволило предположить лекарственное поражение почек. Гистологическая картина нефробиоптатов имела неоднозначный и неспецифический характер в виде тубуло-интерстициальных изменений.

Данный клинический случай демонстрирует важность продолжения диагностического поиска при выявлении острого почечного повреждения, во всех сомнительных случаях, отсутствии эффекта от проводимой терапии, а метод иммунохимического исследования белков сыворотки крови и мочи должен быть более широко внедрен в повседневную практику.

Анализ клинико-морфологических ассоциаций у пациентов с иммуноглобулин А-нефритом

А.Л. Маханова¹, М.А. Фролова², Н.К. Фонарев², М.А. Алсагарова², Я.А. Лифа², Г.М. Орлова¹ (vicgal@yandex.ru)

¹ Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия

² Иркутская областная клиническая больница, Иркутск, Россия

Analysis of clinical and morphological associations in patients with IgA glomerulonephritis

A.L. Machanova¹, M.A. Frolova², N.K. Fonarev², M.A. Alsagarova², Ya.A. Lifa², G.M. Orlova¹ (vicgal@yandex.ru)

¹ Irkutsk state medical university, Irkutsk, Russia

² Irkutsk regional clinical hospital, Irkutsk, Russia

Актуальность темы. Иммуноглобулин А-нефрит (IgАН) – наиболее распространенная форма хронического гломерулонефрита. Поиск клинико-морфологических ассоциаций актуален в плане инди-

видуализации диагностики заболевания и лечения пациентов.

Цель исследования. Изучить клинико-морфологические ассоциации при IgАН.

Материал и методы исследования. В исследование включено 47 больных с IgAN, подтвержденным морфологическим исследованием почечного биоптата. У всех больных определялись ассоциации между различными клиническими симптомами и морфологическими изменениями. Последние определялись по критериям Оксфордской классификации, 2009.

Результаты исследования. В исследуемой группе мужчин 34 (65%). Медиана возраста больных 35 [23;75] лет без различия между мужчинами и женщинами.

Распределение по клиническим вариантам следующее: латентный (изолированный мочевого синдром) – 14 (29,8%), нефротический – 5 (10,6%), гипертензивный – 8 (17%) и смешанный – 20 (42,5%). Почечная дисфункция (3-5 стадия хронической болезни почек) обнаружена у 22 (46,8%) больных.

По морфологическим признакам больные распределены следующим образом: мезангиальная пролиферация (M1) – 25 (53%), эндотелиальная пролиферация (E1) – 8 (17), сегментарный склероз (S1) – 23 (48,9%), тубулярная атрофия/интерстициальный фиброз (T1-2) – 6 (12,8%) больных. Большинство пациентов имели 3 или 4 морфологических критерия (например, M1E1T1 или M1E1S1T1). У 5 (10,6%) больных обнаружены полулуния. Острый канальцевый некроз (ОКН) определен у 22 (46,8%) больных.

При сопоставлении клинических и морфологических симптомов установлено, что почечная дисфункция с СКФ ниже 60 мл/мин чаще обнаруживается у пациентов с выраженной мезангиальной

пролиферацией (M1) по сравнению с пациентами со слабо выраженной или отсутствующей пролиферацией мезангиальных клеток (M0): 8 (32%) vs 1 (4,5%), $p=0,04$. При M1 существенно возрастает шанс развития почечной дисфункции: ОШ 13,7 при 95%ДИ 1,5 – 121,4.

Выявлена прямая связь между степенью отложения IgA и эритроцитурией: $r=0,34$, $p=0,02$.

Острый канальцевый некроз значимо чаще определяется у больных с 3-4 морфологическими критериями по сравнению с больными с 1-2 критериями: 9 (40,9%) vs 1 (4,5%), $p=0,01$. Больные с ОКН старше больных без ОКН: 40,5 [32;56] лет vs 26 [21;39] лет, $p<0,05$. Расчет ОШ показал, что факторами, ассоциированными с развитием ОКН, являются возраст старше 45 лет (ОШ 5,07 при 95%ДИ 1,16 – 22,2), наличие 3-4 морфологических критериев IgAN (ОШ 16,6 при 95%ДИ 1,89 – 146).

Заключение. Выявлено, что выраженность эритроцитурии прямо связана со степенью отложения IgA. Основным фактором, ассоциированным с нарушением почечной функции, является выраженность мезангиальной пролиферации. Основными факторами, ассоциированными с развитием острого канальцевого некроза, являются возраст больных старше 45 лет и наличие 3 или 4 морфологических критериев IgA – нефрита. Безусловно, полученные результаты имеют предварительный характер. Более точные сведения о клинико-морфологических параллелях можно получить лишь при анализе большого материала с учетом широкого спектра факторов, влияющих на развитие и прогрессирование болезни.

Факторы риска хронической болезни почек и альбуминурия в разных возрастных группах

Г.М. Орлова¹ (vicgal@yandex.ru), В.Г. Шеметова², Е.Б. Васильева³, Н.Ю. Иванова³, Е.Р. Петрович³, Н.Ю. Ромазина⁴, Н.К. Фонарев⁴, Н.В. Ангадаева¹, Э.С. Гомбоева¹

¹ Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия

² Медицинское акционерное некоммерческое объединение "Лечебно-диагностический центр", Ангарск, Россия

³ Иркутский областной госпиталь ветеранов войн, Иркутск, Россия

⁴ Иркутская область "Знак Почета" областная клиническая больница, Иркутск, Россия

Risk factors by chronic kidney disease and albuminuria in different age groups

G.M. Orlova¹ (vicgal@yandex.ru), V.G. Shemetova², E.B. Vasilyeva³, N.Yu. Ivanova³, E.R. Petrovich³, N.U. Romasina⁴, N.K. Fonarev⁴, N.V. Angadaeva¹, E.S. Gomboeva¹

¹ Irkutsk state medical university, Irkutsk, Russia

² Medical non-commercial union "Medical diagnostic center", Angarsk, Russia

³ Irkutsk regional hospital by war veterans, Irkutsk, Russia

⁴ Irkutsk regional clinical hospital, Irkutsk, Russia

Для своевременного выявления хронической болезни почек (ХБП) и начала нефропротективной терапии важное значение имеет учет факторов риска ХБП и определение альбуминурии (АУ) – раннего маркера почечного повреждения.

Цель. Выявление факторов риска ХБП и частоты патологической АУ у лиц разного возраста.

Материал и методы. В исследование включено 518 человек, распределенных на 3 возрастные группы: 20-30 лет (группа 1, $n=114$), 40-60 лет (группа 2, $n=206$) и старше 60 лет (группа 3, $n=198$). Доля мужчин в каждой группе составляет 33-38%. Средний возраст: $23 \pm 1,8$ лет в группе 1; $44,7 \pm 4,6$ лет в группе 2 и $84,9 \pm 5,9$ лет в группе 3. Проведено анкетирование с использованием анкеты Научного общества нефрологов России. Всем респондентам осуществлено исследование мочи с помощью полосок МикроАльбуфан (Лахема, Чехия) для выявления АУ. Патологической АУ считали АУ выше 30 мг/г (альбумин/креатинин мочи). Факторы риска, ассоциированные с развитием АУ, определялись путем расчета отношения шансов (ОШ). Расчет индивидуального риска ХБП произведен по специальной формуле (Нагайцева С.С. и соавт., 2014).

Результаты. Факторы риска ХБП (один или сочетание нескольких) выявлены у 442 (85,3%) респондентов: в группе 1 – у 38,6%, в группе 2 – у 92,2%, в группе 3 – у 99,5%. Патологическая АУ обнаружена у 255 (49,2%) респондентов: в группе 1 – у 48%, в группе 2 – у 34,9%, в группе 3 – у 64,6%.

В молодежной группе с увеличением риска развития АУ ассоциируется два фактора: артериальная гипертензия (АГ) как отягощающий фактор семейного анамнеза (ОШ 4,4, ДИ 1,05-20,4, $p<0,05$) и употребление нестероидных противовоспалительных средств чаще 1 раза в год (ОШ 4,9, ДИ 1,04-25,2, $p<0,05$).

В группах среднего и старшего возраста не удалось обнаружить факторов, ассоциированных с увеличением риска развития АУ. Вероятно, это связано с малочисленностью групп и с выявлением примерно одинаковой частоты определения АУ у пациентов с различными факторами риска ХБП. В группе 2 альбуминурия наиболее часто определяется у лиц с факторами риска: сердечно – сосудистые заболевания у кровных родственников (88,8%), гиперхолестеринемия (36,1%), курение (33,3%), употребление анальгетиков чаще 1 раза в месяц (27,8%), АГ (27,8%). В группе 3 альбуминурия наиболее часто определяется у лиц с факторами риска: АГ (95,3%), низкая физическая активность (78,3%), употребление малого количества воды (67,8%), избыточная масса тела и ожирение (67,1%), гиперхолестеринемия (64%). Расчет индивидуального индекса риска ХБП показал, что высокий риск ХБП определяется у 57,2% лиц среднего возраста и у 89,8% лиц старшего возраста.

Заключение. Установление факторов, ассоциированных с развитием ХБП в разных возрастных группах, позволяет совершенствовать меры профилактики развития и прогрессирования ХБП, индивидуализировать нефропротективные мероприятия.

Результаты эндоваскулярной коррекции стеноза почечной артерии и их предикторы

Д.Ю. Попов¹ (dp.usmu@yandex.ru), С.И. Солодушкин², А.Г. Столяр³

¹ ФГБОУ ВО "УГМУ" Минздрава России, Екатеринбург, Россия

² ФГАОУ ВО "УрФУ им. первого Президента России Б.Н. Ельцина", Екатеринбург, Россия

³ ГБУЗ СО "СОКБ №1", Екатеринбург, Россия

The results of endovascular correction of renal artery stenosis and their predictors

D.Yu. Popov¹ (dp.usmu@yandex.ru), S.I. Solodushkin², A.G. Stolyar³

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

² Ural Federal University, Ekaterinburg, Russia

³ Sverdlovsk Regional Clinical Hospital One, Ekaterinburg, Russia

Актуальность проблемы. Стеноз почечной артерии (СПА) развивается преимущественно при атеросклерозе почечной артерии (ПА), но также и при других заболеваниях (фибромускулярной дисплазии, неспецифическом аортоартериите). СПА приводит к неблагоприятным клиническим исходам: реноваскулярная гипертензия, ишемическая нефропатия, хроническая почечная недостаточность (ХПН), прогрессирование хронической сердечной

недостаточности. Среди пациентов с ХПН 24% имеют СПА, а как причина терминальной почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии, СПА составляет 10-15%. Несмотря на то, что метод эндоваскулярной коррекции стеноза почечной артерии (ЭКСПА) применяется в клинической практике уже более 20 лет, результативность его до настоящего времени недостаточно изучена.

Цель работы. Изучить результативность ЭКСПА с привлечением методов выживаемости и выявить основные предикторы результатов ЭКСПА.

Материалы и методы исследования. Результаты ЭКСПА проанализированы в группе из 121 пациента, которым было выполнено 147 вмешательств (одному пациенту могло быть выполнено два последовательных вмешательства при поражении обеих ПА, либо проводилась повторная ЭКСПА при развитии гемодинамически значимого рестеноза ПА). В рамках данного исследования каждое вмешательство ЭКСПА рассматривалось как отдельный клинический случай. Критериями исключения были: возраст <18 лет, хроническая болезнь почки (ХБП) 5 стадии. Срок наблюдения составил от 3 до 85 мес, в среднем $36,4 \pm 19,2$ мес. ЭКСПА была выполнена 63 мужчинам (42,9%) и 84 женщинам (57,1%) в возрасте от 25 до 82 лет. Средний возраст составил $62,66 \pm 9,98$ лет. Средний уровень креатинина сыворотки (Кр) до ЭКСПА составил 112 ± 31 мкмоль/л. ЭКСПА выполнялась методом баллонной ангиопластики и/или стентирования ПА при диагностировании у пациента гемодинамически значимого СПА ($\geq 70\%$ просвета ПА). Диагноз СПА основывался на данных ультразвуковой доплерографии, КТ-ангиографии. Было выполнено 128 стентирований ПА (87,1%), 8 баллонных ангиопластик (5,4%) и 11 смешанных (баллонная ангиопластика и стентирование) вмешательств (7,5%).

Изучалась выживаемость пациентов и ПА. Под выживаемостью ПА понимали сохранение проходимости ПА после вмешательства; терминальными событиями являлись окклюзия ПА или гемодинамически значимый рестеноз ПА.

Пациенты распределялись по стадиям ХБП следующим образом: стадия 1 – 10 пациентов (6,8%), стадия 2 – 50 пациентов (34,0%), стадия 3А – 40 пациентов (27,2%), стадия 3Б – 39 пациентов (26,5%), стадия 4 – 8 пациентов (5,5%). Оценка стадии ХБП проводилась по скорости клубочковой

фильтрации (СКФ) с использованием формулы СКД-ЕРІ. В 18,4% случаев у пациентов был сахарный диабет (СД) 2 типа. Все пациенты имели артериальную гипертензию (АГ) и были разделены по степени контроля артериального давления (АД) на 3 группы: 1 группа – АГ контролируется на уровне АД $\leq 140/90$ мм рт.ст. – 19 пациентов (12,9%); 2 группа – АГ контролируется на уровне АД $\leq 160/100$ – 86 пациентов (58,5%); 3 группа – АГ не контролируется, уровень АД $>160/100$ на фоне антигипертензивной терапии – 42 пациента (28,6%). Статистический анализ проводили с использованием программного пакета SPSS версии 16.

Результаты. 1-, 3- и 5-летняя выживаемость пациентов составила 98,5%. 1-летняя и 3-летняя выживаемость ПА составила 92%, 5-летняя выживаемость – 87% при среднем времени выживаемости более 84 мес (на момент окончания исследования, 85 мес, выживаемость ПА составила 87%). Средний уровень Кр через 1 год после ЭКСПА значительно уменьшился по сравнению со средним уровнем Кр до ЭКСПА ($p < 0,001$, Wilcoxon) и составил 101 ± 38 мкмоль/л.

Пол, наличие СД 2 типа, уровень холестерина крови до ЭКСПА не выступили значимыми предикторами ($p > 0,05$, Kaplan-Meier) выживаемости ПА. Выявлены следующие значимые предикторы выживаемости ПА: возраст пациента >70 лет, уровень Кр до ЭКСПА ≥ 110 мкмоль/л, уровень СКФ, соответствующий 3Б и 4 стадиям ХБП, 3 группа контроля АД до ЭКСПА ($p < 0,05$, Kaplan-Meier).

Заключение. Эндоваскулярная коррекция стеноза почечной артерии демонстрирует хорошую результативность в отношении выживаемости пациентов, ПА и функции почек. Значимыми предикторами результатов вмешательства являются: возраст пациента >70 лет, уровень креатинина сыворотки до ЭКСПА ≥ 110 мкмоль/л, уровень СКФ, соответствующий 3Б и 4 стадиям ХБП, а также третья группа контроля АД до ЭКСПА.

Метаболический профиль у больных с ХБП С5д и ожирением

А.Ш. Румянцев¹, П.Ю. Филинчук¹, О.М. Соловьева², А.Б. Леготин², М.А. Верховова²

¹ Санкт-Петербургский университет, Санкт-Петербург, Россия

² Городская больница Святой мученицы Елизаветы, Санкт-Петербург, Россия

Metabolic profile in patients with stage 5d chronic kidney disease and obesity

A.Sh. Rumyantsev¹, P.Yu. Filinyuk¹, O.M. Soloveva², A.B. Legotin², M.A. Verkhova²

¹ St.-Petersburg University, St.-Petersburg, Russia

² City clinical hospital of Saint martyr Elizabeth, St.-Petersburg, Russia

Актуальность проблемы. Ожирение считается доказанным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и неблагоприятного прогноза

при большинстве патологических состояний. Однако в ряде исследований, в которые были включены больные на гемодиализе, данное положение

не нашло подтверждения. В связи с этим, была высказана гипотеза об "обратной эпидемиологии" при терминальной почечной недостаточности и предложено определять фенотипы ожирения у диализных пациентов.

Цель работы. Уточнить значимость оценки метаболических индексов у больных с ХБП С5д, имеющих избыточную массу тела.

Материалы и методы исследования. Обследованы 71 пациент с ХБП С5, получающий лечение программным гемодиализом в Елизаветинской больнице Санкт-Петербурга. Из них 37 женщин и 34 мужчины в возрасте 60 (ДИ 48-69) лет. Компонентный состав тела оценивали по данным биоимпедансометрии (анализатор "InBody 120", "Biospace Co. Ltd.", South Korea). При оценке ожирения учитывали долю общей и висцеральной жировой массы. Определяли концентрацию в сыворотке крови глюкозы и инсулина натощак, с последующим расчётом индекса НОМА-IR. Для оценки метаболического профиля рассчитывали следующие индексы: Lipid accumulation product (LAP), Visceral Adiposity Index (VAI), Body Adiposity Index (BAI). Пациенты с сахарным диабетом в исследование не включались

Полученные результаты. Нормальная общая жировая масса была зарегистрирована только у 6 пациентов, тогда как величина индекса массы тела (ИМТ), не превышающая 25 кг/м² – у 37 человек. Доля общей и висцеральной жировой массы по данным биоимпедансометрии составила соответственно у мужчин 28,0 (ДИ 21,5-34,8)% и 11 (ДИ 6,0-15,0)%, у женщин 41,4 (ДИ 33,5-44,6)% и 14,0 (ДИ 8,0-17,5)%, $p < 0,05$. Индекс НОМА-IR более 2,7 был выявлен у 27 человек: 4,6 (ДИ 3,1-10,5). Величина LAP превышала нормальные значения у 47 че-

ловек [81,6 (ДИ 63,7-98,1)], VAI – у 43 человек [2,42 (ДИ 2,18-2,89)], BAI – у всех [41,7 (ДИ 38,4-44,1)]. При проведении логистического регрессионного анализа риск абдоминального ожирения увеличивался при повышении LAP в 1,1 раза $\chi^2=12,504$, $p=0,0004$, VAI в 1,7 раза $\chi^2=21,173$, $p=0,0001$, BAI в 1,3 раза $\chi^2=12,504$, $p=0,0004$.

ИМТ коррелировал с возрастом $R_s=0,376$, $p=0,010$, окружностью талии $R_s=0,757$, $p=0,0001$, окружностью бедер $R_s=0,375$, $p=0,0001$, отношением талия/бедра $R_s=0,675$, $p=0,0001$, общей жировой массой, выраженной как в % от общей массы тела $R_s=0,722$, $p=0,0001$, так и в килограммах $R_s=0,924$, $p=0,0001$, долей висцерального жира $R_s=0,549$, $p=0,0001$, степенью ожирения $R_s=0,465$, $p=0,0001$.

Индекс НОМА-IR коррелировал только с LAP $R_s=0,543$, $p=0,019$, Индекс коморбидности Чарльсон коррелировал с LAP $R_s=0,375$, $p=0,010$; VAI $R_s=0,291$, $p=0,031$; BAI $R_s=0,429$, $p=0,001$.

Заключение. ИМТ – показатель, традиционно используемый для диагностики ожирения. В нашем исследовании он продемонстрировал хорошие возможности, как для диагностики общего ожирения, так и ожирения висцерального. Висцеральное ожирение считается прогностически неблагоприятным фактором. Однако мы не выявили его взаимосвязи с длительностью ГД, частотой сердечно-сосудистых осложнений, индексом коморбидности Чарльсон. Среди метаболических индексов наиболее ценным оказался LAP. Только он коррелировал с показателями инсулинорезистентности и коморбидности. Таким образом, при наличии избыточной массы тела и ожирения у диализных больных следует учитывать величину метаболического индекса LAP.

Функциональное состояние почек при гипертермической интраперитонеальной химиотерапии у больных раком яичника

У.В. Харламова^{1,2} (top120@yandex.ru), А.В. Важенин^{1,2}, А.В. Привалов^{1,2}, Л.Ф. Чернова², В.В. Саевец^{1,2}, А.В. Таратонов²

¹ ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск, Россия

² ГБУЗ "Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины", Челябинск, Россия

Kidneys functional state in hyperthermal intraperitoneal chemotherapy in patients with ovarian cancer

U.V. Kharlamova^{1,2} (top120@yandex.ru), A.V. Vazhenin^{1,2}, A.V. Privalov^{1,2}, L.F. Chernova², V.V. Saevets^{1,2}, A.V. Taratnov²

¹ South Ural state medical university, Chelyabinsk, Russia

² Chelyabinsk Regional Clinical Centre of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia

Актуальность. Ежегодно в мире регистрируется 165 тысяч новых случаев злокачественных новообразований яичников. Стандартным подходом

к лечению рака яичников является хирургическое вмешательство с последующей цикловой полихимиотерапией с адъювантной или лечебной целью.

Основным путем распространения карциномы яичников является интраперитонеальная диссеминация, преобладающая над лимфогенным и гематогенным путями. Учитывая данную особенность метастазирования, разрабатываются новые методы лечения, и, в частности, гипертермическая интраперитонеальная химиотерапия (HIPEC). Большинство авторов оценивают HIPEC как достаточно безопасный метод, по сравнению с системной химиотерапией. Вместе с тем, в ходе HIPEC применяются потенциально нефротоксичные цитостатики, вследствие чего представляется актуальным оценка функционального состояния почек у пациенток с раком яичника, в лечении которых применялась HIPEC.

Цель исследования. Оценить функциональное состояние почек при HIPEC у больных раком яичника.

Материалы и методы. Обследовано 20 пациенток (48,55 [44,50; 57,00] лет) с раком яичника, получавших HIPEC на базе ГБУЗ ЧОКЦО и ЯМ, г. Челябинска. Всем пациенткам проводили комплекс клинично-лабораторных исследований, включавших определение систолического и диастолического артериального давления (САД, ДАД), индекса массы тела (ИМТ), индекса коморбидности Charlson (ИК), концентрации креатинина, общего белка, гемоглобина, мочевины.

Статистическая обработка выполнена с использованием пакета статистических прикладных программ SPSS for Windows. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты. После проведения HIPEC в обследуемой группе пациенток выявлено достоверное нарастание показателей креатинина (76,21 [69,05; 83,65] и 118,60 [78,50; 147,50] мкмоль/л, $p=0,0003$), мочевины (4,52 [3,40; 5,09] и 6,64 [4,70; 8,50] ммоль/л, $p=0,005$), сопровождающееся статистически значимым снижением общего белка (72,80 [69,00; 77,00] и 62,34 [53,00; 67,00] г/л, $p=0,0001$).

На 2 сутки после проведения HIPEC у 9 пациенток (45%) были выявлены признаки острого почечного повреждения I, II стадии. Клинично-лабораторная характеристика пациенток в зависимости от наличия острого почечного повреждения (ОПП) представлена в Таблице 1.

По данным таблицы в группе пациенток с ОПП число случаев ХБП оказалось достоверно выше, чем в группе больных без острого почечного повреждения. Уровень САД, показатель ИК имели тенденцию

Таблица 1

Клинично-лабораторная характеристика пациенток в зависимости от наличия ОПП

Показатели	Наличие ОПП N=9	Отсутствие ОПП N=11	p
Возраст, лет	53 [47; 59]	47 [43; 53]	0,17
Рост, см	164,0 [162,0; 164,0]	166,0 [162,0; 173,0]	0,34
Вес, кг	66,0 [60,0; 76,0]	66,0 [62,0; 73,0]	0,22
ИМТ, кг/см ²	24,81 [21,56; 30,40]	25,18 [23,42; 26,40]	0,45
САД, мм рт.ст.	150,0 [130,0; 168,0]	130,0 [120,0; 140,0]	0,06
ДАД, мм рт.ст.	100,0 [80,0; 100,0]	70,0 [70,0; 90,0]	0,06
ИК, балл	5,0 [4,0; 6,0]	4,0 [3,0; 5,0]	0,06
ХБП, абс., чел	5	1	0,02
Креатинин, мкмоль/л до начала HIPEC	76,50 [71,00; 81,00]	72,42 [66,00; 84,00]	0,47
Мочевина, ммоль/л до начала HIPEC	4,60 [3,78; 4,90]	4,50 [3,40; 5,09]	0,12
Креатинин, мкмоль/л на 2 сутки после проведения HIPEC	152,00 [133,00; 196,00]	83,00 [72,77; 99,00]	0,001
Мочевина, ммоль/л на 2 сутки после проведения HIPEC	8,40 [6,60; 9,70]	4,80 [4,40; 5,80]	0,01

к увеличению в группе с диагностированным острым почечным повреждением.

Наиболее важными из изучаемых факторов, ассоциированных с развитием острого почечного повреждения, оказались наличие ХБП – ОШ 11,25 [0,97; 130,27], уровень САД – ОШ 1,1 [0,97; 1,1], показатель индекса коморбидности Charlson – ОШ 2,16 [0,85; 5,46].

Выводы.

1. После проведения HIPEC в обследуемой группе пациенток выявлено достоверное нарастание показателей креатинина, мочевины, сопровождающееся статистически значимым снижением общего белка
2. На 2 сутки после проведения HIPEC у 9 пациенток (45%) были выявлены признаки острого почечного повреждения I, II стадии
3. Наиболее важными из изучаемых факторов, ассоциированных с развитием острого почечного повреждения, оказались наличие ХБП, уровень САД, показатель индекса коморбидности Charlson.

Морфофункциональное состояние тромбоцитов у беременных женщин с хронической болезнью почек

Е.В. Шестеро¹ (alenca0606@mail.ru), И.А. Василенко¹, И.Г. Никольская², О.Н. Ветчинникова¹

¹ ГБУЗ МО "МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского", Москва, Россия

² ГБУЗ МО "МОНИИАГ", Москва, Россия

Morpho-functional state of platelets in pregnant women with chronic kidney disease

E.V. Shestero¹ (alenca0606@mail.ru), I.A. Vasilenko¹, I.G. Nikolskaya², O.N. Vetchinnikova¹

¹ M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

² Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynaecology, Moscow, Russia

Актуальность проблемы. Изучение адаптивных изменений системы гемостаза у женщин с хронической болезнью почек (ХБП) даже при сохраненной почечной функции в период беременности привлекает внимание специалистов в связи с важнейшей ролью тромбоцитов в генезе геморрагических и тромбоэмболических осложнений, которые часто возникают у данной категории пациенток. При этом изменения в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза часто выявляются еще на доклинической стадии заболевания. Детализация некоторых аспектов патогенеза изменения морфофункционального состояния тромбоцитов открывает пути к повышению эффективности проводимой профилактической терапии у беременных с ХБП. Поэтому поиск информативных и объективных показателей состояния тромбоцитарного гемостаза у женщин с ХБП с использованием современных методологических подходов и компьютерных технологий – задача несомненно важная и актуальная.

Цель исследования. Оценить морфофункциональное состояние тромбоцитов у женщин с хронической болезнью почек (ХБП) при беременности методом витальной компьютерной морфометрии.

Материал и методы исследования. В исследование включены 34 беременных в возрасте 20-35 лет (средний – 31,4±3,9 лет): 16 – страдали хронической болезнью почек 1-3 ст. и 18 – не имели почечной патологии. Контрольную группу составили 20 соматически здоровых женщин репродуктивного возраста.

Морфофункциональное состояние циркулирующих тромбоцитов определяли экспресс-методом витальной компьютерной морфометрии на основе отечественного компьютерного фазово-интерференционного микроскопа "Цитоскан" (КФМ); оценивалось не менее 40 клеток в каждом образце крови.

Результаты. У беременных, страдающих ХБП, определялась четкая тенденция увеличению тромбоцитов с умеренным и высоким уровнем активации

Таблица 1

Размерные показатели тромбоцитов			
Размерный параметр	Контрольная группа	Беременные без ХБП	Беременные с ХБП
Диаметр, мкм	2,6 ± 0,8	2,9 ± 0,9	3,0 ± 0,9
Периметр, мкм	8,2 ± 3,4	8,9 ± 3,7	9,2 ± 3,5
Высота, мкм	1,2 ± 0,5	1,0 ± 0,4	0,9 ± 0,4
Площадь, мкм ²	4,6 ± 2,1	5,2 ± 2,4	6,3 ± 5,0
Объем, мкм ³	1,8 ± 1,3	1,8 ± 1,5	1,9 ± 1,6

на фоне снижения тромбоцитов покоя с дегенеративно-измененными формами: соответственно 45% и 55%, против 40% и 60% у беременных без ХБП, 33% и 67% у практически здоровых женщин. Анализ размерных показателей циркулирующих тромбоцитов у беременных с ХБП выявил тенденцию к снижению высоты и увеличению диаметра, периметра и площади тромбоцитов (Таблица 1); несколько в большей степени подобная тенденция имела место у женщин с ХБП 3 ст.

Прогрессирование беременности до третьего триместра у женщин с ХБП приводило к увеличению тромбоцитов с умеренным и высоким уровнем активации – 51%, против 43% у беременных без ХБП и 35% у женщин в контрольной группе. Регистрировалось также увеличение диаметра, периметра и площади клеток соответственно в среднем на 14, 9 и 26% и снижение фазовой высоты тромбоцитов в среднем на 27%.

Заключение. Беременность у женщин, страдающих ХБП, сопровождается изменением количественных и качественных характеристик тромбоцитов и следовательно перестройкой тромбоцитарного звена системы гемостаза. Компьютерная морфометрия тромбоцитов представляет собой информативный скрининговый экспресс-тест для оперативной оценки особенностей их морфологии и функциональной активности.

Острое почечное повреждение

Острое почечное повреждение в практике нефролога

Е.В. Григорьева (lek133@yandex.ru), Е.В. Волошинова, Ю.В. Шестеркина

ФГБОУ ВО "Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского" Минздрава России, Саратов, Россия

Acute kidney injury in the practice of the nephrologist

E.V. Grigoryeva (lek133@yandex.ru), E.V. Voloshinova, Yu.V. Shesterkina

V.I. Rasumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia

Острое повреждение почек (ОПП) – широко распространенное и потенциально опасное состояние, которое, несмотря на совершенствование медицинских технологий, часто несвоевременно диагностируется и является причиной неблагоприятных исходов.

Цель исследования. Проанализировать структуру ОПП у больных, госпитализированных в нефрологическое отделение.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование было включено 176 пациентов (130 мужчин и 46 женщин) в возрасте от 19 до 85 лет (медиана возраста – 49,5 лет). Все пациенты находились на лечении в нефрологическом отделении ГУЗ "Областная клиническая больница" г. Саратова в 2014–2017 гг.

Результаты. Причины ОПП у обследованных пациентов: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – 70 пациентов (39,8%), токсические нефропатии – 28 пациентов (15,9%), сердечная недостаточность – 16 (9,1%), кардиоренальный синдром – 14 (7,9%), интерстициальный нефрит – 9 (5,1%), гепаторенальный синдром – 6 (3,4%), рабдомиолиз – 6 (3,4%), гломерулярные заболевания – 7 (3,9%), диабетическая нефропатия – 7 (3,9%), миеломная нефропатия – 6 (3,4%), кровотечения – 6 (3,4%), острая коронарная патология – 4 (2,3%), атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – 2 (1,1%); пиелонефрит, бактериальный эндокардит, кардиогенный шок, острый гепатит, опухоль кишечника, тромботическая микроангиопатия, первичный гиперпаратиреоз, IgG4-ассоциированная болезнь – по одному пациенту. У 30 пациентов было сочетание 2-х и более причин. ОПП постренального генеза – 17 пациентов (9,7%). Причины обструкции мочевыводящих путей: мочекаменная болезнь (8 пациентов), доброкачественная гиперплазия предстательной железы (5 пациентов), опухоль мочевого пузыря, обструкция мочеточников и подагрическая нефропатия – по одному пациенту. У трех пациентов отмечен смешанный генез ОПП (ренальный и постренальный), у 22 – ренальный и преренальный. Факторы риска развития ОПП выявлены у 66 пациентов (37,5%), практически у половины –

два и более факторов риска. Наиболее часто встречаемые факторы риска: ХБП – 32 (48,5%) пациента, сахарный диабет – 18 (27,2%), анемия – 34 (51%), возраст старше 75 лет – 12 (18,2%), ХСН – 10 (15%) пациентов. В клинической картине основными проявлениями были: олигоанурия – 133 пациента (75,6%), лихорадка – 70 пациентов (39,8%), отеки – 91 (51,7%), боли в поясничной области – 67 (38,1%), рвота – 57 (32,3%), диарея – 17 (9,7%). Наличие мочевого синдрома отмечено у 148 пациентов (84,1%), из них у большинства умеренная протеинурия и микрогематурия. Повышение уровня креатинина на 26,5 мкмоль/л зарегистрировано у 110 пациентов (62,5%), у 117 пациентов (64,5%) при обследовании выявлен прирост креатинина крови более чем на 50% от исходного уровня. Диагностическая нефробиопсия выполнена 11 пациентам (4 – CAST-нефропатия, 2 – тромботическая микроангиопатия (ТМА), 3 – быстро прогрессирующий гломеруло-нефрит (БПГН), 1 – первичный гиперпаратиреоз, 1 – IgG4-ассоциированная болезнь). Все пациенты получали симптоматическую терапию. Кроме этого, 131 больным (74,4%) назначались антибактериальные препараты, 75 (42,6%) – диуретики, 9 (5,1%) выполнялось дренирование верхних мочевыводящих путей. 118 пациентам (62%) проводилась заместительная почечная терапия гемодиализом. Среднее количество процедур – 5,9. На фоне проведенного лечения полное восстановление почечных функций отмечено у 118 больных (67%), из них 59% – пациенты с ГЛПС, при этом большинство из них не имело факторов риска развития ОПП. У 32 пациентов (18,2%) отмечено частичное восстановление функции почек, 11 пациентов оставались диализ-зависимыми на момент выписки из отделения (развитие ОПП в рамках гепаторенального синдрома, аГУС, БПГН, ТМА, множественной миеломы, пост-ренальной обструкции). Отмечено 15 летальных исходов (8,5%), наиболее частая причина смерти – патология сердечно-сосудистой системы (12 пациентов, 80%), сепсис (2 пациента, 13,3%), кровотечение и отек легких (1 пациент).

Заключение. Проведенное исследование свидетельствует, что причины развития ОПП многообразны. Значительно чаще ОПП возникало на фоне имеющихся заболеваний, в большинстве случаев – исходное наличие ХБП. У половины пациентов отмечалось ОПП 3 стадии, в связи с чем проводилась заместительная почечная терапия. В большинстве случаев к моменту выписки из стационара

наблюдалось полное восстановление азотовыделительной функции почек, преимущественно это пациенты с ГЛПС не имевшие в анамнезе факторов риска развития ОПП. Утрата почечных функций отмечалась у 7% больных при разнообразных клинических ситуациях. Основная причина летального исхода – острая сердечно-сосудистая патология.

Распространенность, факторы риска, исходы острого почечного повреждения

А.М. Нугманова², С.А. Диканбаева¹, З.Е. Жумагулова¹ (ziko-05-09@mail.ru), Х.С. Эшанкулов¹, Б.М. Ауезханов¹

¹ Центр Нефрологии и Экстракорпоральной детоксикации УК № 1, Алматы, Казахстан

² КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан

Prevalence, risk factors, and outcomes of acute kidney injury

A.M. Nugmanova², S.A. Dikanbaeva¹, Z.E. Zhumagulova¹ (ziko-05-09@mail.ru), Eh.S. Eshankulov¹, B.M. Auyezkhanov¹

¹ Center of Nephrology and Extracorporeal Detoxication, Almaty, Kazakhstan

² S.D. Asfendiyarov Kazakhstan-Russian Medical University, Almaty, Kazakhstan

Актуальность. Острое повреждение почек (ОПП) одна из актуальных проблем педиатрической нефрологии. Смена понятия острая почечная недостаточность (ОПН) на ОПП основано на накоплении сведений о том, что даже незначительное транзиторное повышение креатинина сыворотки ассоциируется с резким увеличением летальности, и высоким риском исхода в хроническую болезнь почек (ХБП) у детей. Данные по распространенности патологии у детей достаточно разноречивы. Так по данным Plotz et al. (2008), частота встречаемости ОПП у новорожденных, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН), находится в пределах от 8 до 22 %, диапазон заболеваемости ОПП, по данным Drukker и Guignard (2002), у новорожденных, перенесших реанимационные мероприятия от 6% до 24%.

Многими исследованиями было выявлено, что частота развития ОПП у детей отличается в зависимости от причины (Даминова М.А и соавт., 2013).

Цель работы. Изучить влияние факторов риска на исход острого почечного повреждения у детей.

Материалы и методы исследования. Нами проведено обследование 57 пациентов (22 мальчика, 35 девочек), госпитализированных в центр нефрологии и экстракорпоральной детоксикации университетской клиники. Критериями отбора служило снижение темпов диуреза и/или скорости клубочковой фильтрации. Степень ОПП определялась по предложенной А. Аксан Агикан с соавторами модифицированной педиатрической шкале pRIFLE, так у 7% (4/57) имело место 2 стадия (Injury) ОПП, в 89,5% (51/57) – 3 стадия (Failure), и у 2-х пациентов (3,5%) –

5 стадия (End stage-kidney disease). Дети в возрасте от 0 до 3 лет составили 72% ($n=41$), от 3 до 7 лет – 10,5% ($n=6$), старше 7 лет – 17,5% ($n=10$). Таким образом, у детей раннего возраста повреждение почек развивалось в 2,6 раза чаще.

Полученные результаты. На момент поступления в центр у 93 % пациентов (53/57) уже было диагностировано ОПП. В 10,5 % случаев ОПП было преренальным (6/57), в 84 % – ренальным (48/57), в 5,3% – постренальным (3/57) ($p<0,001$). Во все возрастные периоды преобладало ренальное ОПП. Так, у детей от 0 до 3 лет в 84,5 % случаев регистрировалось ОПП ренального генеза, оно было связано с острой кишечной инфекцией. У детей старше 3-х лет ренальное ОПП развивалось в 52,9 % случаев (9/17) на фоне инфекций, сепсиса, лейкоза, ВПС, шока, а в 35,3 % (6/17) ОПП было связано с НПВС ассоциированной нефропатией, гломерулопатиями.

При изучении влияния различных факторов на исход у больных с острым почечным повреждением отмечались: анурия у 50,8 % ($n=29$), олигурия в 49,1 % случаев, креатининемия у 80,7% ($n=46$), гиперкалиемия в 55,7%, в 45,6 % ($n=26$) гипотензия, соответственно этим больным потребовалось использование вазопрессоров, 80,8 % пациентов нуждались в ИВЛ, у 89,5 % применялась ЗПТ, а 61,4% больных имели полиорганную недостаточность (ПОН).

Важное значение для прогноза исхода ОПП у детей отводится терапии основного заболевания: обеспечение калорийности диеты, оценка и поддержание состояния внутрисосудистого объема, коррекция артериальной гипотензии и метаболи-

ческих нарушений. Показаниями для проведения заместительной почечной терапии при ОПП у детей являются гиперкалиемия, некомпенсированный метаболический ацидоз и перегрузка жидкостью, высокие уровни мочевины и креатинина в крови. Заместительная почечная терапия (ЗПТ) потребовалась 51 пациенту, из них у 22 (43,1%) проводился гемодиализ, у 29 (50,9%) – острый перитонеальный диализ. Летальность больных с ОПП в нашем исследовании составила 10,5% (6/57).

Заключение. Таким образом, ОПП расценивается как тяжелое, но потенциально обратимое заболевание. Важно точно определить, к какой категории относится болезнь, так как в случае преренальной и постренальной форм ОПП, повреждения почечной ткани можно предотвратить. По данным литературы, при ренальной ОПП смертность составляет 50-70%. Выжившие пациенты нуждаются в длительном наблюдении и восстановлении, и более чем у 50% развивается хроническая болезнь почек.

Гемодиализ

Role of the duration and frequency of Hemodialysis sessions on the preservation of Residual Renal Function

A. Asanbek k.^{1,2} (iperyipery@gmail.com)

¹ International Medical Faculty, Osh State University, Osh, Kyrgyz Republic

² Hemodialysis Center YURFA, Osh, Kyrgyz Republic

Residual renal function (RRF) plays an important role in the survival and quality of life of ESRD patients on dialysis. Early and progressive loss of RRF is more associated with hemodialysis (HD) than with peritoneal dialysis (PD). The importance of maintaining of RRF has been emphasized in PD patients, and less attention has been given to RRF in hemodialysis patients so far. The aim of this retrospective one-center study was to evaluate possible benefits of preserved RRF in the patients on HD, and to determine the effect of HD duration on the longer preservation of RRF.

Methods: The study group consisted of 121 patients, who received HD in our center from July 2015 to January 2018. Mean age 49.56 (± 13.88) years; 65 (53.7%) males and 56 (46.3%) females. Mean duration of HD treatment was 23.38 (± 15.12) months. Patients received HD in two modalities – twice a week 29 patients (8 hours/week) and thrice a week 92 patients (12 hours/week), depending on the achieved Kt/V and interdialytic weight gain. Mean HD procedures duration was 11 (± 1.73) hours/week, median HD procedures duration – 12 [12; 8] hours/week. Loss of RRF was defined as urine output <200 mL/day. In the primary analysis we were interested to explore the relationship between daily urine output and the duration of HD sessions.

Results: Residual diuresis was preserved better in the first 12 months of HD ($r=0.28$; $p<0.05$) regardless the HD duration per week. However mortality rate in the first 12 month was also higher ($r=0.25$; $p<0.05$), although preserved residual diuresis showed negative correlation with infections ($r=-0.20$; $p<0.05$) and cardiovascular

diseases ($r=-0.22$; $p<0.05$) rate. Old age and the presence of diabetes mellitus, infections and cardiovascular diseases were independent and strong risk factors of mortality. In addition, patients with chronic nephritis had relatively preserved RRF ($r=0.38$; $p<0.05$) compared to the patients with diabetic nephropathy ($r=-0.30$; $p<0.05$).

Although a substantial number of patients ($N=31$), who received HD thrice a week, had preserved residual diuresis, twice a week HD showed significant positive correlation with residual diuresis ($r=0.61$; $p<0.05$). On the other hand, twice a week HD was associated with poor blood pressure (BP) control; the prevalence of arterial hypertension and number of antihypertensive drugs in patients, receiving HD twice a week, was higher compared to those receiving HD thrice a week ($r=0.26$; $p<0.05$). Better BP control was achieved in patients with preserved residual diuresis, receiving HD thrice a week ($r=0.24$; $p<0.05$).

Conclusions: A shorter weekly duration of HD is associated with a more pronounced and prolonged preservation of the RRF in the first 12 months of treatment. In turn, the preservation of the RRF contributes to decrease of the incidence of infectious and cardiovascular complications. But preservation of RRF alone cannot lower mortality; there are more factors which we should consider. While preservation of RRF is beneficial in terms of infectious and cardiovascular complications, it also leads to worse BP control and higher interdialytic weight gain. We hypothesize that reasonable optimal option might be not cutting the number of procedures per week, but to consider usual thrice a week HD modality with shorter procedure duration.

Вариабельность артериального давления и гипертрофия левого желудочка у больных на гемодиализе

Е.О. Бородулина¹ (ekaterina.borodulina888@mail.ru), А.М. Шутов²

¹ Кировский филиал МЧУ ДПО "Нефросовет", Киров, Россия

² Ульяновский государственный университет, Ульяновск, Россия

Blood pressure variability and left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients

E.O. Borodulina¹ (ekaterina.borodulina888@mail.ru), A.M. Shutov²

¹ Kirov Branch of Medical Private Institution of additional professional education "Nefrosovet", Kirov, Russia

² Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

Актуальность проблемы. Артериальная гипертензия является основной причиной гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) у больных, получающих лечение гемодиализом (ГД).

Цель. Целью исследования явилось уточнение связи между ГЛЖ и вариабельностью артериального давления (АД) у больных на гемодиализе.

Материал и методы. Обследовано 88 пациентов (мужчин – 42, женщин – 46, средний возраст составил $51,7 \pm 13$ лет), получающих лечение ГД. До начала ГД и через год лечения ГД больным проведена эхокардиография и доплер-эхокардиография. Гипертрофию миокарда левого желудочка диагностировали при индексе массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) более 115 г/м^2 у мужчин и более 95 г/м^2 у женщин. Рассчитывали относительную толщину стенки (ОТС) левого желудочка, как $2 \times 3 \text{СЛЖ} / \text{КДР}$. Офисное измерение АД проводили до и после гемодиализа на протяжении месяца. Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) выполняли на протяжении 24 часов, начиная с утра следующего за гемодиализом дня. С этого же дня больные самостоятельно измеряли АД утром и вечером в домашних условиях в течение 30 суток, включая дни проведения гемодиализа. Анализировали систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД), пульсовое артериальное давление (ПАД) и вариабельность параметров АД, полученных при измерении АД до и после гемодиализа, при домашнем самоизмерении АД и при СМАД. Вариабельность АД оценивали по величине стандартного отклонения от средней величины показателя и индексу вариабельности артериального давления.

Результаты. До начала лечения гемодиализом ГЛЖ диагностирована у 71 (80,7%) пациента, через год лечения ГЛЖ наблюдалась у 57 (65%)

больных. В процессе лечения гемодиализом отмечена положительная динамика: ИММЛЖ уменьшился с $140,49 \pm 42,95 \text{ г/м}^2$ в начале лечения ГД, до $123,25 \pm 39,27 \text{ г/м}^2$ через год лечения ($p=0,006$), при этом ОТС левого желудочка увеличилась с $0,45 \pm 0,07$ до $0,48 \pm 0,10$, соответственно ($p=0,09$), что, вероятно, свидетельствует об уменьшении объемной перегрузки, а также, возможно, связано с коррекцией анемии. По данным СМАД артериальная гипертензия (среднесуточное АД $\geq 135/85 \text{ мм рт.ст.}$) диагностирована у 48 (54,5%) больных. У 59 пациентов (67%) наблюдался суточный профиль АД non-dipper. Пульсовое артериальное давление было выше у больных с ГЛЖ при всех методах измерения АД. Дневное САД по данным СМАД было ниже, чем САД по данным офисного преддиализного и самостоятельного домашнего измерения АД. При этом вариабельность дневного САД по данным СМАД и САД перед ГД статистически достоверно выше у больных с гипертрофией левого желудочка. Вариабельность преддиализного систолического артериального давления была независимым фактором, прямо связанным с величиной индекса миокарда левого желудочка по результатам многофакторного регрессионного анализа ($R^2=0,31$; $\beta=0,34$; $t=2,69$; $P=0,009$).

Заключение. У большинства больных, начинающих лечение гемодиализом, наблюдается ГЛЖ. Через год от начала лечения гемодиализом отмечается частичный регресс гипертрофии левого желудочка, но она сохраняется у половины больных. Больные с ГЛЖ имеют более высокий уровень пульсового артериального давления, как при офисном измерении, проведении СМАД, так и при самостоятельном измерении АД в домашних условиях. Вариабельность САД до ГД независимо от уровня АД ассоциирована с гипертрофией левого желудочка.

Степень выраженности болевого синдрома у гемодиализных пациентов со вторичным гиперпаратиреозом в различных возрастных группах

Р.Ш. Вахитова¹ (renatavakhitova@gmail.com), М.И. Хасанова², Е.А. Ацель³

¹ ФГАОУ ВО Медико-санитарная часть "Казанский (Приволжский) федеральный университет", Казань, Россия

² ФГАОУ ВО "Казанский (Приволжский) федеральный университет", Казань, Россия

³ КГМА Филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань, Россия

The extent of manifestation of the pain syndrome in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism in different age groups

R. Vakhitova¹ (renatavakhitova@gmail.com), M. Khasanova², E. Acel³

¹ The Hospital of Kazan Federal University, Kazan, Russia

² Federal State Autonomous Educational Institution for Higher Education Kazan Federal University, Kazan, Russia

³ Kazan State Medical Academy, Kazan branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Kazan, Russia

Актуальность проблемы. Гиперпаратиреоз является частым осложнением у пациентов на программном гемодиализе. Болевой синдром является одним из признаков минерально-костных нарушений. Он ограничивает активность пациентов, ухудшает их качество жизни.

Цель работы. Оценить связь между степенью выраженности болевого синдрома и уровнем интактного паратиреоидного гормона (иПТГ) в крови пациентов с хронической болезнью почек 5 диализной стадии (ХБП С5Д) в различных возрастных группах.

Материалы и методы исследования. Было обследовано 208 пациентов с ХБП С5, получавших заместительную почечную терапию методом программного гемодиализа, в возрасте от 22 до 74 лет. Мужчины составили 51%, женщин – 49%. У всех пациентов интактный паратиреоидный гормон (иПТГ) определялся методом иммунохемилюминисцентного анализа. Оптимальным считался уровень иПТГ 130-300 пг/мл, умеренно высоким – 300-800 пг/мл и очень высоким – более 800 пг/мл. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от их возраста. Первая группа состояла из 160 пациентов моложе 65 лет (77% всех пациентов). Вторая группа состояла из 48 пациентов старше 65 лет (23%). Пациенты были опрошены по стандартной анкете для оценки наличия и степени выраженности болевого синдрома. В вопроснике была предложена градуировка степени боли от "без боли"

до "невыносимой боли", соответствующей оценке по десятизначной шкале. Точка оценки 3 и более рассматривалась как наличие болевого синдрома. Полученные данные были проанализированы с использованием непараметрических статистических методов.

Полученные результаты. Уровень иПТГ 130-300 пг/мл отмечался только у 61 пациента

Таблица 1

Наличие и степень выраженности болевого синдрома у гемодиализных пациентов моложе 65 лет с различным уровнем паратгормона

	Количество пациентов с уровнем иПТГ 130-300 пг/мл	Количество пациентов с уровнем иПТГ 300-800 пг/мл	Количество пациентов с уровнем иПТГ более 800 пг/мл
Болевой синдром присутствовал	2 (средний уровень болевого синдрома по 10 балльной шкале +3)	32 (средний уровень болевого синдрома по 10 балльной шкале +5.8)	36 (средний уровень болевого синдрома по 10 балльной шкале +8.1)
Болевой синдром отсутствовал	59	28	3

Таблица 2

Наличие и степень выраженности болевого синдрома у гемодиализных пациентов старше 65 лет с различным уровнем паратгормона

	Количество пациентов с уровнем иПТГ 130-300 пг/мл	Количество пациентов с уровнем иПТГ 300-800 пг/мл	Количество пациентов с уровнем иПТГ более 800 пг/мл
Болевой синдром присутствовал	5 (средний уровень болевого синдрома по 10 балльной шкале +4)	6 (средний уровень болевого синдрома по 10 балльной шкале +6.1)	3 (средний уровень болевого синдрома по 10 балльной шкале +8.5)
Болевой синдром отсутствовал	32	2	0

(39%) в первой группе. Повышенный иПТГ более 300 пг/мл определяли у 99 пациентов – 61% группы (у 60 из них был уровень иПТГ 300-800 пг/мл, 39 – более 800 пг/мл). Распределение степени выраженности болевого синдрома по отношению к уровню иПТГ в первой группе пациентов показан в Таблице 1.

Оптимальный уровень иПТГ был у 37 из 48 пациентов в возрасте старше 65 лет (77%). Только у 11 пациентов (23%) выявлено увеличение уровня иПТГ (8 пациентов – 300-800 пг/мл, 3 пациента – более 800 пг/мл). Распределение степени выраженности болевого синдрома по отношению

к уровню иПТГ во второй группе пациентов показан в Таблице 2.

Заключение. Было обнаружено, что увеличение уровня интактного ПТГ более 800 пг/мл влияет на частоту и тяжесть болевого синдрома у пациентов первой группы. ($\chi^2 \geq 10,83$, $p=0,001$). В группе пациентов старше 65 лет наличие болевого синдрома отмечалось как у пациентов с умеренным, так и значительным увеличением паратгормона. Не выявлено связи между тяжестью болевого синдрома и степенью увеличения иПТГ в старшей возрастной группе ($p>0,05$). Во всех группах была выявлена сильная связь признаков по коэффициенту Пирсона.

Масса тела и количество госпитализаций у диализных пациентов: есть ли связь?

А.В. Гринчук¹, О.Н. Худогонова¹, Н.К. Фонарев¹, Г.М. Орлова² (vicgal@yandex.ru)

¹ Центр амбулаторного диализа В/Braun, Иркутск, Россия

² Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия

Body mass and the number of hospitalisations in patients on hemodialysis: is there a relationship?

A.V. Grynychuk¹, O.N. Chudonogova¹, N.K. Fonarev¹, G.M. Orlova² (vicgal@yandex.ru)

¹ Irkutsk center of hemodialysis B/Braun, Irkutsk, Russia

² Irkutsk state medical university, Irkutsk, Russia

Цель исследования. Определить частоту госпитализаций у диализных пациентов в зависимости от массы тела в момент начала диализотерапии.

Материал и методы исследования. В исследование включено 48 пациентов. Мужчин 23 (47,9%). Средний возраст 51,9±15,6 лет. Средний возраст мужчин 46,9±16,1 лет, женщин – 56,3±13,6, $p=0,03$. Структура почечной патологии: гломерулонефриты – 20 (41,7%), диабетическая нефропатия – 8 (16,7%), гипертонический нефроангиосклероз – 6 (12,5%), тубулоинтерстициальные нефропатии, в т.ч. пиелонефрит – 5 (10,4%), поликистоз почек – 3 (6,25%), врожденные аномалии развития почек – 3 (6,25%), прочие – 3 (6,25%). Все пациенты принимали стандартную сопроводительную терапию. У всех пациентов по данным медицинской документации определялась масса тела на момент начала регулярного гемодиализа. Кроме того, учитывались показатели артериального давления (АД), суточного диуреза, гемоглобина, паратиреоидного гормона, фосфора и кальция крови, альбумина крови в момент начала регулярного гемодиализа и через 6, 12 и 36 месяцев диализотерапии. Производился подсчет госпитализаций по любым показаниям в течение 3-6, 12 и 36 месяцев диализотерапии. Рассчитывался коэффициент госпитализаций (КГ): общее количество

госпитализаций/количество пациентов. Длительность регулярного гемодиализа у всех пациентов превышала 6 месяцев, при анализе частоты госпитализаций в течение 12 месяцев учитывали данные 45 пациентов, в течение 36 месяцев – 25 пациентов. У всех пациентов определен индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кетле. За избыточную массу тела принимали значения ИМТ ≥ 25 и <30 кг/м², ожирение регистрировали при ИМТ ≥ 30 кг/м².

Результаты исследования. По ИМТ, рассчитанному с учетом массы тела в момент начала диализотерапии, пациенты распределились следующим образом: ИМТ ниже 18,5 кг/м² определен у 5 (10,4%), ИМТ 18,5-24,9 кг/м² – у 20 (41,7%), ИМТ ≥ 25 и <30 кг/м² у 12 (25%) и ИМТ выше 30 кг/м² – у 11 (22,9%) пациентов. В течение 3-6 месяцев диализотерапии зарегистрировано 8 госпитализаций, в том числе двух пациентов с нормальной массой тела, 3 пациентов с избыточной массой тела и 3 пациентов с ожирением. КГ в этот период диализотерапии 0,17. В течение первого года регулярного диализа зафиксировано 25 госпитализаций, было госпитализировано 20 пациентов, в том числе с низкой массой тела – 1, с нормальной массой тела – 9, с избыточной массой тела – 6 и с ожирением – 5. Коэффициент госпитализаций в первый

год регулярного гемодиализа – 0,54. В течение 3 лет регулярного гемодиализа зафиксировано 23 госпитализаций, на стационарном лечении находились 14 пациентов, в том числе с низкой массой тела – 2, с нормальной массой тела – 7, с избыточной массой тела – 1 и с ожирением – 4. Коэффициент госпитализаций за 3 года диализотерапии – 0,92. Наиболее частые показания для госпитализации – тромбозы сосудистого доступа, инфекции, сердечно-сосудистые заболевания. Обращает на себя внимание различная динамика количества госпитализаций у пациентов со сниженной и нормальной массой тела (группа 1) по сравнению с пациентами с избыточной массой тела и ожирением (группа 2). Так, количество госпитализаций у больных группы 1 в первые 6 месяцев – 3 на 25 пациентов (КГ=0,12), во второе полугодие диализотерапии – 10 на 25 пациентов (КГ=0,4), в течение второго и третьего года – 11 на 13 пациентов (КГ=0,8). Количество госпитализаций у больных группы 2 в первые 6 месяцев – 6 на 23 пациентов (КГ=0,26), во второе полугодие диализотерапии – 7 на 20 пациентов (КГ=0,35), в те-

чение второго и третьего года – 2 на 8 пациентов (КГ=0,25). Сравнение количества госпитализаций в течение второго и третьего года выявляет значимые различия: пациенты с избыточным весом и с ожирением госпитализируются значительно реже, $p=0,023$. Таким образом, по мере увеличения длительности диализотерапии количество госпитализаций пациентов с нормальным и сниженным весом увеличивается, а пациентов с избыточным весом – уменьшается.

Корреляционный анализ выявил прямую связь между ИМТ и гемоглобином крови через 12 месяцев диализотерапии: $r=0,36$, $p=0,016$. Возможно, более высокие значения гемоглобина крови у пациентов с избыточной массой тела и ожирением вносят позитивный вклад в формирование здоровья пациентов, уменьшение потребности в стационарном лечении.

Заключение. Избыточная масса тела и ожирение у диализных пациентов ассоциируются со снижением количества госпитализаций по любым показаниям и прямо коррелируют с показателем гемоглобина крови спустя год диализотерапии.

Клинический случай беременности и родов при лечении в региональном центре амбулаторного гемодиализа

С.В. Драгунов, В.Н. Степанов (stepanov_vn52@mail.ru), В.Е. Илюшин, В.Н. Дратцев

ООО "Центр гемодиализа "Бодрость", Вологда, Россия

БУЗ ВО Вологодская областная клиническая больница, Вологда, Россия

A Clinical case of pregnancy and delivery in woman on regular hemodialysis in a regional dialysis center

S. Dragunov, V. Stepanov (stepanov_vn52@mail.ru), V. Ilushin, V. Dratsev

Dialysis Centre "Bodrost", Vologda, Russia

Vologda region clinical hospital, Vologda, Russia

Больная С., 1992 года рождения, (23 лет), находилась на лечении программным гемодиализом с 19.10.2015 года, когда при первой беременности, протекавшей на фоне ХПН, было выполнено кесарево сечение вследствие преэклампсии, возникшей на 15 неделе, после чего резко увеличился уровень мочевины и креатинина крови при значительном снижении диуреза. В анамнезе у больной – аномалия развития мочевой системы, двусторонний уретерогидронефроз и ХПН, впервые выявленная в 2013 году. Программный гемодиализ начат по неотложным показаниям через ЦВК в правой подключичной вене, через 2 месяца сформирована артериовенозная фистула в нижней трети левого плеча. В период адаптации к диализу в марте 2016 года диагностирован инфекционный эндокардит с последующим формированием сочетанного митрального порока

сердца с преобладанием недостаточности, проведена антибактериальная терапия.

На учете со второй беременностью в женской консультации по месту жительства состояла со срока 14-15 недель, соглашалась на прерывание по медицинским показаниям. В январе 2017 года пациентка госпитализирована в гинекологическое отделение Вологодской областной клинической больницы, где диагностирована беременность в сроке 17-18 недель. 18.01.2017 проведен консилиум, предложивший прервать беременность по медицинским показаниям. От прерывания больная категорически отказалась, и принято решение пролонгировать беременность под строгим наблюдением гинеколога и нефролога. Рекомендовано проведение ежедневных процедур гемодиализа продолжительностью 4 часа с использованием низкомолекулярного гепарина в дозе 5000 ЕД

в качестве антикоагулянта. Ввиду снижения уровня гемоглобина до 86 г/л к лечению добавлены препараты эритропоэтина, фолиевая кислота и железо (эральфон 6000 МЕ/нед., ликферр 100 мг). С этого момента больная постоянно находилась на стационарном режиме с ограничением двигательной активности, в гинекологическом и нефрологическом отделениях больницы и, кратковременно, в родильном доме и реанимационном отделении в послеоперационном периоде.

Фактически на сроке 17 недель интенсифицирована продолжительность и частота лечения гемодиализом до 20-24 часов в неделю на аппарате Nikkiso DBB-05, бикарбонатный режим, калий в диализате 3,0 ммоль/л, диализатор капиллярный Rехеed площадью 1,8 м². "Сухой" вес за время развития беременности увеличился с 39 до 46,5 кг, еженедельное увеличение "сухого" веса от 100 до 300 г. Показатели адекватности гемодиализа весь срок беременности соответствовали стандартам (кТ/В -1,25 – 1,43, URR – 68-73%). На фоне умеренной гипокальциемии пациентка принимала карбонат кальция 2,0 г/сут и с целью нормализации АД больная – допегит 250 мг 1 таб. 3 раза в день. На 29 неделе беременности преддиализный уровень мочевины составил 12,1 ммоль/л, креатинина – 344,2 мкмоль/л, гемоглобина – 94 г/л, по данным УЗИ – умеренное многоводие, раннее созревание плаценты.

С учетом высокого риска антенатальной гибели плода на фоне тяжелой экстрагенитальной патологии, существующего рубца на матке, стойкого повышения АД на 30 неделе беременности 04.05.2017 года выполнено кесарево сечение. Извлечен живой плод женского пола. Вес ребенка при рождении составил 1210 г, длина 37 см, оценка по шкале Апгар составила 6/7 баллов. После рождения состояние девочки

тяжелое, дыхание аритмичное, крик слабый. Проведены реанимационные мероприятия: СРАР через маску, в дальнейшем интубация трахеи и перевод на аппаратную ИВЛ. На 4 сутки переведена на вдыхание увлажненного кислорода через маску. Кормилась с 1 суток через зонд. На 8 сутки переведена в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей областной детской больницы с весом 1210 г. Выписана в удовлетворительном состоянии 24.06.2017 с весом 2640 г. Через 12 месяцев девочка весом 8600 г, ростом 74 см, существенно не отстает от сверстников, но имеет врожденное косоглазие и состоит в группе риска по задержке моторного развития.

Заключение. В нефрологической практике диализных центров в регионах страны до настоящего времени лечение гемодиализом, наличие терминальной ХПН рассматривается как противопоказание к вынашиванию беременности, имеющей высокий риск материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Появившиеся в последние годы публикации и описание данного клинического случая показывают ошибочность данного суждения.

Современный эффективный высокопоточный гемодиализ, гемодиалфильтрация, применяемые и в периферических диализных центрах, позволяют существенно снизить уровень постоянной субуремии у беременных и нивелировать отрицательное влияние ХПН на развитие беременности и внутриутробное формирование плода.

Постоянный качественный контроль за параметрами диализного лечения, состоянием матери и плода, своевременная медикаментозная коррекция отклонений в их состоянии позволяют длительное время сохранять беременность и определить оптимальный срок родоразрешения.

Результаты перевода пациентов на четырехразовый гемодиализ

А.Ю. Земченков^{1,2} (kletk@inbox.ru), Р.П. Герасимчук¹

¹ ФГБОУ ВО "СЗГМУ им. И.И. Мечникова" Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО "Первый СПб ГМУ им.акад. И.П. Павлова" Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

The results of transfer to four times per week hemodialysis

A.Yu. Zemchenkov^{1,2} (kletk@inbox.ru), R.P. Gerasimchuk¹

¹ I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St.-Petersburg, Russia

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St.-Petersburg, Russia

Актуальность. Несмотря на интенсификацию стандартного трехразового в неделю четырехчасового режима гемодиализа/гемодиалфильтрации, у значимой доли пациентов не достигается компенсация ряда клинических синдромов и осложнений ХБП/ЗПТ и целевых диапазонов показателей качества. В абсолютном большинстве исследова-

ний по частому диализу речь идет о 6-7 сеансах в неделю.

Цель работы. Оценить эффективность четырехразового в неделю гемодиализа в коррекции синдромов ХБП и достижения показателей качества.

Материалы и методы. По организационным причинам, не связанным с потребностями лечения

пациентов с ХБП5Д, в 2017 году отделение диализа крупного стационара (исходный режим работы 22 аппарата в три смены в день 6 дней в неделю) перешло на ежедневный режим работы. Это позволило перевести существенную долю пациентов (15%) на плановый четырехразовый режим диализа в неделю, который ранее применялся на ограниченные периоды времени во вводном периоде и при ухудшении состояния, а также у единичных пациентов на плановой основе (3-4%). Основаниями для перевода служили: трудно корригируемая артериальная гипертензия (АГ), высокая фосфатемия несмотря на соблюдение диеты (по оценке лечащего врача) и применение фосфатбиндеров (ВФ), гемодинамическая нестабильность на сеансе гемодиализа и плохая переносимость сеанса (ГН).

Результаты. За год установившейся практики 20 пациентов пролечились в четырехразовом режиме более 6 месяцев. Основаниями для назначения режима послужили АГ в 6 случаях, ВФ – в 7 случаях, ГН – в 3 случаях, сочетание факторов – в 4 случаях. До перевода пациенты получали диализ/гемодиализ/фильтрацию с медианой срока 52 месяцев (интерквартильный размах – ИР – 19÷81 месяца), возраст пациентов составил 51 ± 16 лет; обеспеченная доза диализа (spKt/V) составила $1,64 \pm 0,19$; 85% пациентов укладывались в диапазон уровней гемоглобина 100-120 г/л, по этим параметрам они не отличались от остальных пациентов центра.

Уже в течение первых трех месяцев нового режима нормализация артериального давления произошла у 12 из 12 (100%) пациентов с исходной гипертензией выше 140 и 90 мм рт.ст. У 11

из 13 (85%) пациентов с исходной фосфатемией $>1,78$ ммоль/л ($1,98 \pm 0,21$ ммоль/л) достигнут целевой диапазон. Урежение эпизодов гипотонии отмечено у 8 из 11 пациентов. Кроме того, стабильное уменьшение междиализных прибавок достигнуто у 15 из 16 пациентов, хотя этот параметр и не был основанием для смены режима. Не отмечено ни одного случая ухудшения состояния сосудистого доступа из-за увеличения частоты пунктирования на 33%. Несмотря на использование диализирующего раствора с уровнем калия 2 ммоль/л, ни у одного пациента не зафиксирована гипокалиемия. Ни один пациент не отказался продолжать лечение с увеличенной частотой. У пациентов не изменились достоверно уровни гемоглобина и ферритина, а также альбумина. У ряда пациентов со значительным снижением уровня фосфатов дискордантно увеличился уровень общего скорректированного кальция (не выйдя из целевого диапазона). Таким образом, при продолжительности наблюдения от 6 до 12 месяцев не зафиксировано неблагоприятных эффектов учащения режима диализа, что отмечалось в ряде работ по ежедневному/еженочному диализу. Учащение диализа не противоречит действующим национальным клиническим рекомендациям, предлагающим проводить диализ не реже трех раз в неделю.

Заключение. Четырехразовый режим диализа является эффективным и безопасным средством коррекции синдромов/осложнений ХБП/ЗПТ – артериальной гипертензии, гиперфосфатемии, гемодинамической нестабильности – иногда трудно поддающихся лечению при обычном трехразовом режиме ГД.

Клинические и статистические "подводные камни" оценки сердечно-сосудистого риска у пациентов на гемодиализе

*А.Б. Зулкарнаев (7059899@gmail.com), Н.М. Фоминых, З.Б. Карданахшвили, Е.В. Стругайло
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия*

Clinical and statistical pitfalls of cardiovascular risk assessment in hemodialysis patients

*A.B. Zulkarnaev (7059899@gmail.com), N.M. Fominykh, Z.B. Kardanakhshvili, E.V. Strugaylo
Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI"), Moscow, Russia*

Введение. Стратификация больных по риску развития осложнений и смерти широко применяется у больных с хронической болезнью почек (ХБП). Однако высокая статистическая значимость не всегда обеспечивает клиническую эффективность.

Цель. Провести статистический анализ факторов риска смерти пациентов на гемодиализе и оценить

потенциал клинического применения этих факторов, для стратификации.

Материалы и методы. Данный анализ основан на исследовании результатов лечения 1862 пациентов больных ХБП5Д в Московской области.

Результаты. В Таблице 1 приведен типичный результат исследования факторов риска смерти у больных ХБП. Проанализируем ее подробно.

Множество факторов риска (возраст, альбумин, С-реактивный белок, среднее АД), связанных с летальностью, становятся статистически незначимыми при включении в модель более сильных предикторов. Парадоксально, но КТ/V не показал связи с летальностью вероятно потому, что этот показатель почти у всех пациентов находится в оптимальных пределах.

Уровень гемоглобина тоже известный фактор риска, однако низкие его показатели непосредственно ассоциированы с риском смерти, тогда как высокие уровни ассоциированы с риском дисфункции сосудистого доступа, что также в свою очередь повышает риск смерти. Это разнонаправленные тенденции, вероятно, компенсируют друг друга в данной модели.

Тяжесть диастолической дисфункции сильно ассоциирована с летальностью. Ценность этого предиктора несколько снижает отсутствие четких критериев диагностики, сложность измерения высокоинформативных параметров, которые не входят в рутинный протокол Эхо-КГ. Точные значения могут быть получены при инвазивном измерении, что неприменимо для широкого рутинного использования.

Фракция выброса также сильно ассоциирована с летальностью. При этом данный параметр относительно стабилен: не меняется в ходе диализной сессии, меньше зависит от гипергидратации, чем расчетное систолическое давление в лёгочной артерии. Несмотря на то, что площадь под ROC кривой достигает 0,8-0,85, клинически ценный прогноз можно сделать только в области предельных значений фракции выброса, т.е. примерно у 10-15% больных. В остальных случаях прогностическая ценность положительного результата и прогностическая ценность отрицательного результата близки к 50-60% (т.е. практически неинформативны). Таким образом, фракция выброса как прогностический фактор фактически становится бинарным, что снижает его информативность при стратификации риска.

Кардиопульмональная рециркуляция (отношение Qa/CV) – известный фактор риска. Однако, как показало наше недавнее исследование, у больных с гиперкинетическим типом кровообращения (высоким сердечным индексом – более 3,4-3,8, высоким индексом массы миокарда левого желудочка – более 100 г/м² и сохраненной фракции выброса – более 50%) в ходе диализной сессии происходит снижение объемной скорости кровотока по АВФ (9.1±2.4%), при этом сердечный выброс снижается на 20.5±7%), что приводит к значительному росту кардиопульмо-

Факторы риска смерти от всех причин
пациентов на гемодиализе

Фактор	HR	95% ДИ	p-value
Возраст	1.03	0.99-1.06	0.39
Индекс массы тела	1.02	0.97-1.05	0.68
Пол (ж/м)	1.2	0.97-1.31	0.09
Гемоглобин	0.99	0.96-1.03	0.57
С-реактивный белок	1.04	0.98-1.07	0.18
Паратиреоидный гормон	1.03	1.01-1.06	0.02
Альбумин	0.96	0.81-1.05	0.61
Время на ГД	1.09	0.98-1.08	0.13
Среднее АД	1.01	0.99-1.03	0.77
КТ/V	0.97	0.88-1.12	0.64
Коморбидность (шкала CIRS)	1.11	1.07-1.17	0.001
Диастолическая дисфункция (степень) 0 (референсный квантиль)			
1	1.03	0.96-1.16	0.18
2	1.1	1.02-1.21	0.016
3	1.74	1.68-1.83	<0.0001
Фракция выброса >50% (референсный квантиль)			
40-49%	1.22	1.02-1.76	0.014
30-39%	3.21	2.04-6.1	<0.0001
<30%	4.72	3.23-7.44	<0.0001
Расчетное систолическое давление в лёгочной артерии <25 mmHg (референсный квантиль)			
25-45 mmHg	1.03	0.93-1.13	0.56
45-65 mmHg	1.46	1.1-1.95	0.01
>65 mmHg	2.2	1.48-3.25	<0.0001
Объемная скорость кровотока по АВФ	1.11	1.05-1.22	0.001
Кардиопульмональная рециркуляция	1.12	1.07-1.18	0.001
Сердечная недостаточность по NYHA 0 (референсный квантиль)			
1	1.14	0.92-1.4	0.21
2	1.72	1.12-2.4	0.01
3	3.1	2.31-4.16	<0.0001
Диабет	2.1	1.84-2.34	<0.0001
Сердечная недостаточность на начала ГД	1.59	1.28-1.89	<0.0001

нальной рециркуляции (на 15.2±9.5% от исходного значения) к концу сеанса. Эхо-КГ, как правило, проводится до ГД или во внедиализный день, что приводит к недооценке риска.

Кроме этого, большинство факторов не модифицируемы, поэтому невозможно полноценно управлять риском.

Заключение. Для повышения диагностической и прогностической ценности различных клинико-инструментальных показателей необходимо: определение небольшого количества информативных, стабильных и независимых предикторов, использование оптимальных конечных точек.

Анализ результатов редукции кровотока по артериовенозной фистуле

А.Б. Зулкарнаев (7059899@gmail.com), Н.М. Фоминых, З.Б. Карданахшвили, Е.В. Стругайло, В.А. Степанов
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

Analysis of the results of blood flow reduction in arteriovenous fistula

A.B. Zulkarnaev (7059899@gmail.com), N.M. Fominykh, Z.B. Kardanakhshvili, E.V. Strugaylo, V.A. Stepanov
Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI"), Moscow, Russia

Введение. Основным способом уменьшить кардиопульмональную рециркуляцию (КПР) является снижение объемного кровотока (Qa) по артериовенозной фистуле (АВФ). В большинстве случаев это приводит к клиническому улучшению. Однако не у всех пациентов сокращение Qa сопровождается инволюцией структурных и функциональных изменений сердца в долгосрочной перспективе, а также в редких случаях может приводить к нежелательным последствиям в ближайшей перспективе.

Цель. Изучить динамику Эхо-КГ показателей через год после редукции кровотока по артериовенозной фистуле.

Материалы и методы. Было проведено проспективное исследование, в которое включено 59 пациентов. Все пациенты подверглись редукции кровотока по артериовенозной фистуле (бандажирование) АВФ с целью сокращения Qa. Для достижения оптимального Qa (цель $1 \pm 0,1$ л/мин) проводился интраоперационный доплер-мониторинг. Нитраты принимали 19 пациентов.

Мы оценивали динамику Qa и эхокардиографические показатели через год после бандажирования АВФ. Кроме этого, регистрировали редукцию дозы или полную отмену нитратов, частоту сердечно-сосудистых событий, смерть.

Результаты. 52 пациента достигли целевого периода наблюдения – 1 год, 2 пациента умерли в течение 2 недель, остальные 5 пациентов – в срок 5-11 месяцев. Смертность во всей когорте составила 1,02 на 100 пациенто-месяцев [95%ДИ 0,456; 2,061].

Исходный Qa составил 2.1 ± 0.5 л/мин, сердечный выброс 9.1 ± 2.4 л/мин, сердечный индекс – 3.9 ± 0.6 л/мин/м², КПР $25.1 \pm 4.5\%$, фракция выброса – $56.8 \pm 3.6\%$.

На вторые-третьи сутки после бандажирования. Qa был 1.1 ± 0.3 л/мин, сердечный выброс снизился до 7.6 ± 0.9 л/мин, КПР снизилась до $14.1 \pm 1.9\%$. Частичная редукция нитратов была достигнута у 10 пациентов. Таким образом, клинический эффект от бандажирования наступает достаточно быстро, значение Qa, полученное во время бандажирования, достаточно информативно.

Через год после бандажирования: Qa составила 1.3 ± 0.3 л/мин, сердечный выброс – 8.2 ± 0.5 л/мин,

КПР $15.8 \pm 3.1\%$. Также мы отметили снижение индекса массы миокарда левого желудочка и индекса относительной толщины. Снижение индекса массы миокарда левого желудочка и индекса относительной толщины находилось в значительной зависимости от сердечного индекса и было наиболее выражено у больных с гиперкинетическим типом кровообращения.

У больных с сердечным индексом менее, чем 3.46 л/мин/м² динамика указанных показателей была минимальная. Тем не менее КПР даже у этих больных не превышала 20%.

Важно, что смешанная линейная регрессионная модель с использованием сердечного индекса имеет большую точность ($r^2=0,991$ против $r^2=0,916$), чем в случае использования сердечного выброса в качестве одного из предикторов.

Отмена нитратов достигнута еще у 11 пациентов, у остальных – редукция дозы.

Двое пациентов умерли. У одного пациента развилось острое повреждение миокарда с острой сердечной недостаточностью на 5 сутки после бандажирования. У второго пациента Qa был сокращен с $2,5$ до $1,1$ л/мин. Через 4 дня – тотальный тромбоз АВФ. На 8-е сутки после бандажирования пациентка погибла на фоне нарастающего отека легких, острой дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности. На аутопсии выявлен сегментарный тромбоз легочных артерий. Танатогенез в этом случае, вероятно, носил смешанный характер. У обоих пациентов исходная фракция выброса составляла менее 45%.

Заключение. Сокращение Qa является безальтернативным и эффективным методом снижения КПР. Наилучший клинический исход можно получить у пациентов с гиперкинетическим типом кровообращения. Это свидетельствует в пользу того, что выполнять редукцию кровотока по АВФ следует по появления клинической симптоматики и тяжелых форм ремоделирования миокарда. У пациентов с существенно нарушенной систолической функцией бандажирование или лигирование АВФ может быть опасно. Оптимальная клиническая тактика в таких случаях не определена. Перспективным может быть бандажирование в несколько этапов на фоне дезагрегантной терапии.

Дисфункции сосудистого доступа для гемодиализа: первый анализ результатов эндоваскулярных вмешательств

З.Б. Карданахшвили, Е.В. Стругайло, А.Б. Зулкарнаев (7059899@gmail.com), Н.М. Фоминых, В.А. Степанов
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

Hemodialysis vascular access dysfunction: first analysis of the results of endovascular interventions

Z.B. Kardanakhshvili, E.V. Strugaylo, A.B. Zulkarnaev (7059899@gmail.com), N.M. Fominykh, V.A. Stepanov
Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI"), Moscow, Russia

Введение. В связи с ростом количества больных с большим стажем лечения гемодиализом (ГД) проблема сохранения сосудистого доступа стоит очень остро. Одной из широко распространённых проблем в данной популяции больных являются стенозы центральных вен. Иногда манифестация стеноза центральных вен проявляется в виде частых тромбозов артериовенозных фистул (АВФ).

Цель. Проанализировать результаты эндоваскулярных вмешательств при дисфункции постоянного сосудистого доступа для гемодиализа.

Материалы и методы. Это одноцентровой анализ результатов лечения 48 ГД пациентов со стенозом или окклюзией центральных вен, у которых было выполнено 111 операций. Мы рассмотрели только пациентов, которые по различным причинам не могли получить трансплантат или перейти на перитонеальный диализ. Пациенты имели большой стаж лечения ГД – 63 ± 7.1 месяцев. Среднее время наблюдения после первого эндоваскулярного вмешательства составило $19,2 \pm 6,9$ месяцев.

Показанием для операции был стеноз (31) или окклюзия (17) плечевого вены, подключичной вены или сочетание поражений. Стент был использован в 31 операции (из 111), чаще всего – при повторных операциях. Первично у 21 пациента отмечался отек конечности, у 8 только полнокровные сосуды туловища, плеча, туловища с ипсилатеральной стороны. У 19 пациентов центральный венозный стеноз или окклюзия были обнаружены при тщательном обследовании при частых тромбозах АВФ без клинической симптоматики.

Результаты. Технический успех был 100%. Мы не отметили периоперационных осложнений. Однако у 6 пациентов в ранние сроки произошло повторное уменьшение просвета (рекойл), вероятно, в результате ригидного стеноза. У этих пациентов сразу же было выполнено повторное вмешательство – установлен стент. Годовая первичная проходимость – 41.4% [95%ДИ 27.7; 54.9%], вторичная – 93.8% [95%ДИ 81.9; 100%]. Инцидентность повторных вмешательств – 8.67 [95%ДИ 6.72; 11.01]

на 100 пациенто-месяцев. Потребность в повторных вмешательствах при использовании стентов была несколько ниже: отношение инцидентностей (которое интерпретировали как относительный риск) 6.08 [95%ДИ 3.35; 10.57], $p=0.079$ – статистически не значимо, но, вероятно, станет значимым после увеличения времени наблюдения.

Наш опыт свидетельствует о значительном влиянии поражения центральных вен на инцидентность тромбозов АВФ: отношение инцидентностей 2.89 [95%ДИ 2.11; 3.63] по сравнению с общей когортой пациентов. При частых тромбозах АВФ без очевидной причины мы проводим генетический анализ на тромбофилию, в случае отрицательного результата рассматриваем вопрос о проведении ангиографии.

Эндоваскулярные вмешательства способны значительно продлить выживаемость АВФ, тем не менее этот срок при поражении центральных вен все же ограничен. Пациенты в нашем исследовании имеют исходно неблагоприятный коморбидный фон и небольшую прогнозируемую продолжительность жизни. Тем не менее мы всегда рассматриваем вопрос о создании АВФ на контралатеральной конечности. Это удалось у 19 пациентов. После начала использования АВФ на контралатеральной руке мы не выполняли повторные эндоваскулярные вмешательства – клинических показаний (признаков венозной недостаточности) не было.

У 14 пациентов АВФ продолжает функционировать на стороне стеноза. Всего умерло 7 пациентов (инцидентность 0.96, 95%ДИ 0.42; 1.91 на 100 пациенто-месяцев). 8 пациентов продолжают ГД на перманентном центральном венозном катетере различной локализации.

Заключение. Эндоваскулярные вмешательства остаются безальтернативным методом лечения центральных венозных стенозов. Технический успех не всегда сопровождается хорошим клиническим успехом. Поскольку эндоваскулярные вмешательства дают временный эффект, надо приложить все усилия для формирования устойчивого ГД сосудистого доступа другой локализации.

Выбор метода заместительной почечной терапии с учетом влияния на минерально-костные нарушения при хронической болезни почек

Е.В. Колмакова (EVKolmakova@mail.ru), А.Н. Исачкина, И.В. Пермяков

ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

The choice of the method of renal replacement therapy, taking into account the effect on the mineral-bone disorders in chronic kidney disease

E.V. Kolmakova (EVKolmakova@mail.ru), A.N. Isachkina, I.V. Permyakov

Mechnikov North-Western State Medical University, St.-Petersburg, Russia

Минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек (МКН-ХБП) отмечаются уже на ранних стадиях ХБП и, к сожалению, начало заместительной почечной терапии (ЗПТ) не решает этой проблемы, а зачастую еще и усугубляет ее. Одним из проявлений МКН-ХБП являются отклонения в показателях обмена кальция, фосфатов, паратиреоидного гормона (ПТГ) или витамина D.

Целью работы явилось проанализировать уровень кальция, фосфатов и ПТГ у пациентов получающих ЗПТ методом перитонеального (ПД) и гемодиализа (ГД).

Материалы и методы. В исследование включались пациенты, период наблюдения за которыми составил не более 2-х лет. Всем пациентам определялся уровень фосфатов (Р), общего кальция (Са), скорректированный на уровень альбумина, ПТГ. Уровень электролитов определялся ежемесячно, уровень ПТГ один раз в 3 месяца. Время наблюдения составило от года до 1,5 лет. 17 пациентов получали лечение ГД, уровень Са в диализирующем растворе 1,25 ммоль/л. 13- ПД, уровень Са в диализирующем растворе ЗАО "Бакстер" – 1,25 ммоль/л; ЗАО "Фрезениус СП" – 1,75 ммоль/л. Средний возраст пациентов ГД составил $47,4 \pm 12,6$ лет, мужчин 9, женщин 8. На ПД – $39,4 \pm 9,6$, мужчин 5, женщин 8. Основными причинами развития ХБП 5С являлись хронический гломерулонефрит (подтвержден морфологически у 42% пациентов), сахарный диабет, артериальная гипертензия, хронический пиелонефрит. По причинам развития ХБП 5С группы ПД и ГД достоверно не отличались. Всем пациентам назначалась гипофосфатная диета. Следует отметить, что четко она соблюдалась не более чем половиной пациентов. Причем тенденция к соблюдению диеты была выше у пациентов, получающих ЗПТ методом ПД.

Полученные результаты. На момент начала наблюдения в группе больных ГД уровень Са составил $2,12 \pm 0,76$ ммоль/л; Р – $1,92 \pm 0,53$ ммоль/л, ПТГ – $496,163 \pm 236,628$ пг/мл. Нормальный уровень фосфатов (0,87-1,45 ммоль/л) отмечались лишь у 3 из 17 пациентов. У 6 пациентов уровень фосфатов

превышал 1,9 ммоль/л. Повышенный уровень Са ($2,2-2,7$ ммоль/л) отмечен лишь у 2 пациентов. Также у 2 пациентов ПТГ превышал целевой для диализных пациентов уровень (150-600 пг/мл). У пациентов на ПД на момент начала наблюдения уровень Са составил $2,01 \pm 0,64$ ммоль/л; Р – $1,96 \pm 0,78$ ммоль/л; ПТГ $508,782 \pm 396,235$ пг/мл.

Через 1,0/1,5 года наблюдения соответствующие показатели составили для пациентов на ГД: Са – $2,48 \pm 0,94$ ммоль/л; Р – $1,96 \pm 0,82$ ммоль/л, ПТГ – $504,672 \pm 429,127$ пг/мл. Следует отметить, что у 6 пациентов за время наблюдения уровень ПТГ превысил 800 пг/мл, что послужила поводом к назначению цинакальцета. Его прием значительно снизил уровень ПТГ на конец исследования. Гиперфосфатемия (Р > 1,9 ммоль/л), несмотря на прием фосфатбиндеров, отмечена у 7 из 17 пациентов. Фосфатбиндеры принимали 15 из 17 пациентов, включенных в исследование. В качестве последнего чаще всего использовался карбонат кальция (7 пациентов), севеламер – 5 пациентов и 3 пациентов принимали Альмагель. Длительность приема последнего составляла около 2 месяцев.

У пациентов, получающих ЗПТ методом ПД, показатели составили соответственно:

Са – $2,04 \pm 0,87$ ммоль/л; Р – $1,82 \pm 0,96$ ммоль/л; ПТГ – $486,346 \pm 282,984$ пг/мл. Причем ни один из пациентов не требовал назначения цинакальцета. Гиперфосфатемия (более 1,45 ммоль/л) отмечена у 5 пациентов, критический уровень более 1,8 ммоль/л отмечен у 2 пациентов. Гиперкальциемия отмечена у 4 из 15 пациентов, что потребовало замены кальций-содержащих фосфатбиндеров на севеламер. Последнее привело к нормализации показателей кальциевого обмена.

Выводы. На начальных этапах использования ПД в качестве метода ЗПТ позволяет лучше, чем на ГД корректировать нарушения минерального обмена, свойственные ХБП. При отсутствии противопоказаний этот метод ЗПТ следует рассматривать в качестве иницилирующей терапии терминальной стадии (С5) хронической болезни почек.

Пилотное исследование кишечной микробиоты у больных на гемодиализе

О.В. Макарова¹ (boicova_oksana@mail.ru), А.Ш. Румянцев^{2,3}, В.Ю. Шило³

¹ ООО "Б.Браун Авитум Руссланд Клиникс" ОП № 1, Санкт-Петербург, Россия

² Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней, Санкт-Петербург, Россия

³ ООО "Б.Браун Авитум Руссланд", Москва, Россия

Pilot study of intestinal microbiota in hemodialysis patients

O.V. Makarova¹ (boicova_oksana@mail.ru), A.Sh. Rumyantsev^{2,3}, V.A. Shilo³

¹ BBraun Avitum Russland Clinics, St.-Petersburg, Russia

² I.P. Pavlov First St.-Petersburg State medical university, St.-Petersburg, Russia

³ BBraun Avitum Russland, Moscow, Russia

Актуальность. Интерес к изучению роли желудочно-кишечного тракта в поддержании гомеостаза при хронической болезни почек (ХБП) является традиционным. Изучение особенностей механизмов пристеночного пищеварения с образованием потенциально токсичных продуктов в условиях снижения детоксикационной функции почек послужило, в частности, отправной точкой для создания энтеросорбентов. Однако, если ранее основное внимание было обращено на механическое удаление ряда потенциально опасных биологически активных веществ, то в последнее время предметом интереса стала кишечная микробиота.

Цель. Уточнить характер изменений микробиоты у больных на гемодиализе.

Материалы и методы. Обследованы 59 пациентов с ХБП С5А, находящиеся на лечении в Санкт-Петербургском центре ООО "Б.Браун Авитум Руссланд Клиникс" ОП № 1. Средний возраст 61 (ДИ 48–68) лет, 32 мужчины и 27 женщин. Причинами развития ХБП были хронический гломерулонефрит у 24, хронический пиелонефрит – у 10, аутосомно-доминантный поликистоз почек – у 7, интерстициальный нефрит – у 8 и гипертоническая болезнь – у 10 человек. В исследование не включали пациентов с сахарным диабетом, эрозивными или язвенными изменениями по данным ФГДС, с тяжелой коморбидной патологией, регулярным приемом НПВС или других потенциально ulcerогенных лекарственных препаратов. Длительность заместительной почечной терапии (гемодиализ) 60 (ДИ 48–144) мес. Для оценки гастроэнтерологических симптомов использовали опросник Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS).

Результаты. Все обследованные предъявляли жалобы, интенсивность которых была различной. Выраженность болевого синдрома была у 71,4% минимальной (2 балла), рефлюксного синдрома у 62,5% – минимальной (3 балла), диспептического синдрома у 69,6% – минимальной или умеренной

(4–6 баллов), констипационного синдрома у 66,1% – минимальной (3 балла), диарейного синдрома у 78,6% – минимальной (3 балла). По результатам посева кала было снижено общее количество анаэробов у 94,5% (не выше 10^8 КОЕ/г); бифидобактерий снижено у 72,2% (не выше 10^8 КОЕ/г); лактобактерий снижено у 32,4% (не выше 10^6 КОЕ/г); бактероидов снижено у 100% (не выше 10^8 КОЕ/г), типичной кишечной палочки снижено у 45,9% (не выше 10^8 КОЕ/г), повышено – клостридий у 19,4% (не ниже 10^5 КОЕ/г); энтеро- и стрептококков снижено у 64,9% (не выше 10^6 КОЕ/г), повышено у 24,3% (не ниже 10^7 КОЕ/г); дрожжеподобных грибов повышено у 18,9% (не ниже 10^4 КОЕ/г). При проведении непараметрического корреляционного анализа были выявлены следующие взаимосвязи: анаэробы & индекс Чарльсон $R_s=0,417$ $p=0,010$; энтеро/стрептококки & гемоглобин $R_s=-0,384$ $p=0,021$; дрожжеподобные грибы & гемоглобин $R_s=-0,342$ $p=0,041$; дрожжеподобные грибы & ферритин $R_s=0,375$ $p=0,024$; дрожжеподобные грибы & альбумин $R_s=-0,350$ $p=0,036$; лактобактерии & неорганический фосфат $R_s=-0,512$ $p=0,001$; лактобактерии & ПТГ $R_s=-0,341$ $p=0,045$.

Заключение. Выявлена высокая частота симптомов поражения желудочно-кишечного тракта при отсутствии эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки желудка. При посевах кала обнаружены существенные изменения микробного пейзажа толстой кишки в виде снижения числа облигатных анаэробов (в первую очередь – бифидобактерий). Наличие взаимосвязей с индексом Чарльсон, уровнем гемоглобина, альбумина, неорганическим фосфатом и ПТГ свидетельствует об активном участии микробиота в процессах обмена веществ у диализных пациентов.

Экстренный старт диализа в Санкт-Петербурге

Д.С. Садовская¹ (dssadovskaya@gmail.com), А.Ю. Земченков^{1,2,4}, А.Ш. Румянцев^{3,4}

¹ СПб ГБУЗ "Городская Мариинская больница", Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО "Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный университет", Санкт-Петербург, Россия

⁴ ФГБОУ ВО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Urgent-start of hemodialysis in Saint-Petersburg

D.S. Sadovskaya¹ (dssadovskaya@gmail.com), A.Yu. Zemchenkov^{1,2,4}, A.Sh. Rumyantsev^{3,4}

¹ City Mariinsky hospital – City nephrology center, St.-Petersburg, Russia

² I.I. Mechnikov North-West State medical university, St.-Petersburg, Russia

³ Saint-Petersburg state University, St.-Petersburg, Russia

⁴ I.P. Pavlov First St.-Petersburg State medical university, St.-Petersburg, Russia

Актуальность. Определение оптимального времени старта гемодиализа (ГД) по-прежнему относится больше к разряду искусства, чем строгого расчета, вопреки большому количеству опубликованных наблюдательных исследований и нескольких рандомизированных клинических испытаний (РКИ). Особенно остро стоит вопрос экстренного начала диализа. Решение приходится принимать в сжатые сроки, рассматривая каждую ситуацию исключительно в индивидуальном порядке. Это существенно затрудняет проведение многоцентрового исследования с соблюдением ряда жестких установок.

Цель. Описать практику экстренного старта диализа в Санкт-Петербурге за 2017 год.

Материалы и методы. В 2017 году в связи с административным решением Терфонда о необходимости получать направление городского нефроцентра на диализ для каждого пациента (начиная с одного сеанса и включая пациентов с острым повреждением почек) для получения оплаты за услуги диализа Санкт-Петербургский регистр пациентов на заместительной почечной терапии пополнился информацией об абсолютном большинстве краткосрочных эпизодов применения диализа, ранее в регистр не попадавшей. В результате в 2017 году в регистр поступила информация о старте заместительной почечной терапии в Санкт-Петербурге у 535 пациентов – на 180-200 пациентов больше, чем в предыдущие годы (2014-2016). В связи с отсутствием информации об анамнезе часто было затруднительно однозначно отнести случай к терминальной ХПН, ОПП или "ОПП на ХБП". Экстренный старт диализа был осуществлен у 310 пациентов. Средний возраст составил 63,0 (ДИ 49-71), 194 – мужчины и 116 – женщины.

Результаты. Плановое начало заместительной почечной терапии предполагалось у пациентов, наблюдавшихся в городском нефрологическом центре. Однако таковых среди начавших диализ оказалось лишь 64 человека (20,7%). У 218 была диагностиро-

вана хроническая болезнь почек (ХБП), у 67 – острое повреждение почек (ОПП), у 25 "ОПП на ХБП". Большинство больных составили мужчины: при ОПП – 44 (65,7%), при ХБП – 134 человека (61,5%), $p=0,814$. Стоит отметить, что возраст старше 65 лет при ОПП отмечался у женщин в 44,5%, тогда как у мужчин только в 20,5% случаев. У 5-ти больных с ОПП (возраст 29, ДИ 27-33 лет) экстренное начало ГД было связано с полиорганной недостаточностью. У остальных – с азотемией: концентрация мочевины в сыворотке крови у 36-ти пациентов (58,1%) в диапазоне 20-40 ммоль/л, у 23-х (37,1%) – 40-60 ммоль/л, у 3-х (4,8%) – 60-80 ммоль/л (возраст, соответственно 58,5 ДИ 42,0-67,0 лет; 62 ДИ 40-65 лет; 55 ДИ 64,0-68,0 лет, $p=0,689$). У 7-ми больных (3,3%) с ХБП (возраст 59, ДИ 46-68 лет) экстренное начало ГД было связано с гиперкалиемией. У остальных – обусловлено азотемией: концентрация мочевины в сыворотке крови у 104-х пациентов (49,3%) в диапазоне 20-40 ммоль/л, у 82-х (38,9%) – 40-60 ммоль/л, у 18-ти (8,5%) – 60-80 ммоль/л (возраст, соответственно 62,0 ДИ 45,0-73,0 лет; 64 ДИ 56-70 лет; 64 ДИ 55,0-80,0 лет, $p=0,112$).

Среди пациентов с ОПП умерли 30 человек (44,8%), восстановили функцию почек – 20 (29,9%) продолжили лечение ГД 12 (17,9%), 5 – выбыли из-под наблюдения. Среди пациентов с ХБП умерли 59 человек (27,1%), с "ОПП на ХБП" – 10 (40,0%). Средняя продолжительность жизни умерших в течение года составила для 1-й группы – $0,9 \pm 2,4$ месяца (максимально 11 месяцев), для 2-й – $0,8 \pm 1,5$ месяца (максимально 5 месяцев), для 3-й – $2,9 \pm 4,1$ месяца (максимально 12 месяцев).

Заключение. Несмотря на наличие ряда формальных критериев экстренного начала ЗПТ при заболеваниях почек, непосредственным поводом остается сложившаяся практика, основанная на субъективном мнении врача. Смертность при ОПП 3 стадии превышает таковую при ХБП в 1,5 раза.

Влияние низкокальциевого диализирующего раствора на скорректированный интервал QT

Н.И. Сорокина¹, А.Б. Сабодаш^{2,3}, А.Ю. Земченков^{3,4} (kletk@inbox.ru)

¹ Диализный центр ООО "Медикал Сервис Компани", Тольятти, Россия

² BBraun Авитум Руссланд Клиникс, ОП1, Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ ВО "Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова" Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁴ ФГБОУ ВО "СЗГМУ им. И.И. Мечникова" Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

The influence of low calcium dialysis solution on corrected QT interval

N.I. Sorokina¹, A.B. Sabodash^{2,3}, A.Yu. Zemchenkov^{3,4} (kletk@inbox.ru)

¹ Medical Service Company, dialysis unit Togliatti, Russia

² BBraun Avitum Russland Clinics, DU1 – Saint Petersburg, Russia

³ Pavlov First Saint Petersburg State medical university, St.-Petersburg, Russia

⁴ North-Western State medical university named after I.I. Mechnikov, St.-Petersburg, Russia

Актуальность. Прогрессирование сосудистой кальцификации у диализных пациентов можно ограничить, снижая кальциемию, в частности – используя диализирующий раствор с низким уровнем кальция. В то же время, последний может быть связан с гемодинамической нестабильностью в ходе сеанса, а также увеличить склонность к желудочковым аритмиям. Предиктором аритмогенного эффекта может быть удлинение скорректированного на частоту сердечных сокращений интервала QT (QTc).

Цель работы. Оценить распространенность удлинения QTc у пациентов на диализе с низким уровнем кальция, а также факторы, способствующие такому удлинению.

Материалы и методы. В центре нефрологии и диализа г. Тольятти в течение одного года 91 пациент получал лечение гемодиализом с уровнем кальция в диализирующем растворе 1,25 ммоль/л. Средний возраст – 61±12 лет; средний срок заместительной почечной терапии (ЗПТ): 68±54 месяца.

Результаты. Распределение показателей минеральных и костных нарушений при ХБП (МКН-ХБП) по отношению к целевым диапазонам по KDIGO (2017) представлено в таблице:

показатель, целевой диапазон	ниже целевого	в целевом диапазоне	выше целевого
общий кальций (2,15-2,5 ммоль/л)	62,6%	39,1%	5,5%
фосфаты (1,13-1,78 ммоль/л)	3,3%	50,5%	46,2%
паратгормон (150-600 пг/мл)	19,8%	22% (150-300) 33% (300-600)	24,2%

Уровни фосфатемии, но не кальциемии были прямо связаны с уровнем ПТГ. Основным средством подавления гиперпаратиреоза (ГПТ) являлась терапия альфакальцитолом: 20,9% получали дозу 0,25 мкг/сут, 26,4% – 0,5 мкг/сут, 14,2% 0,75±2,0 мкг/сут, 38,5% не получали альфакальцитол. Цинакалцет получали

только три пациента. До сеанса диализа QTc превышал норму у 33% мужчин (>440 мсек) и у 20% женщин (>460 мсек). В множественном регрессионном анализе риск превышения нормы был втрое выше у женщин ($p=0,043$), увеличивался на 2,6% с каждым годом возраста ($p=0,045$), на 8,4% – с каждым годом срока ЗПТ ($p=0,024$) и был в 5,7 раз ($p=0,046$) выше при гиперфосфатемии (>1,78 ммоль/л). Увеличение QTc за сеанс диализа составило $+18\pm54$ мсек ($p=0,003$). Пациенты с удлинением QTc (>10 мсек, $n=42$) в сравнении с пациентами без динамики (± 10 мсек, $n=26$) были старше (63 ± 7 vs. 55 ± 14 лет; $p=0,012$), имели меньший диализный стаж (62 ± 49 vs. 92 ± 62 месяцев; $p=0,012$), но не различались по уровням кальция и фосфатов.

В множественном логистическом регрессионном анализе низкие (<150 пг/мл) и высокие (>600 пг/мл) значения ПТГ были связаны с удлинением QTc за сеанс диализа.

При смене уровня кальция в диализирующем растворе с 1,25 на 1,5 ммоль/л у пациентов с выраженной гипокальциемией произошло увеличение кальциемии (с $1,90\pm0,18$ до $2,14\pm0,20$; $p<0,001$), снижение фосфатемии (с $1,68\pm0,39$ до $1,53\pm0,35$ ммоль/л; $p=0,016$), но не изменились достоверно медиана ПТГ: с 240 (95÷467) до 233 (96÷496) пг/мл ($p=0,8$) и необходимая доза альфакальцитолола: с $0,47\pm0,62$ до $0,47\pm0,69$ мкг/сут ($p=0,7$). В результате перевода на диализирующий раствор с кальцием 1,5 ммоль/л произошло укорочение интервала QTc – как до сеанса ГД (-11 ± 31 мсек; $p=0,03$), так и после (-12 ± 46 мсек; $p=0,007$). В меньшей мере изменилась реакция интервала QTc на проведение сеанса диализа (-11 ± 35 мсек; $p=0,06$).

При использовании низкокальциевого диализирующего раствора судороги наблюдались у 41% пациентов, гипотония – у 45%; указанных симптомов не демонстрировали 45% пациентов, один из них отмечался у 23%, оба – у 32% пациентов. Различия

в параметрах МКН-ХБП у имевших и не имевших симптомов пациентов не достигли статистической значимости.

Заключение. Гемодиализ с уровнем кальция 1,25 ммоль/л в диализирующем растворе связан с уд-

линением интервала QTc. Степень удлинения может зависеть от возраста, срока диализа, уровня ПТГ и требует внимания у пациентов, получающих диализ с низким уровнем кальция в диализирующем растворе

Сравнительный анализ результатов превентивной коррекции дисфункции сосудистого доступа для гемодиализа

Е.В. Стругайло, З.Б. Карданахшвили, А.Б. Зулкарнаев (7059899@gmail.com), Н.М. Фоминых
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

Comparative analysis of the results of preventive correction of vascular access dysfunction for hemodialysis

E.V. Strugaylo, Z.B. Kardanakhshvili, A.B. Zulkarnaev (7059899@gmail.com), N.M. Fominykh
Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI"), Moscow, Russia

Введение. Сосудистый доступ является одним из важнейших факторов, определяющих выживаемость пациентов на гемодиализе. По ряду причин артериовенозная фистула (АВФ) не обеспечивает адекватного сосудистого доступа. В этих случаях значительно снижается эффективность диализа, ухудшается качество жизни, снижается прогнозируемая выживаемость. В большинстве случаев возникает необходимость имплантации центрального венозного катетера. Большинство осложнений можно предотвратить с помощью хирургического вмешательства.

Цель. Сравнительный анализ результатов превентивной коррекции дисфункции сосудистого доступа и коррекции "по требованию".

Материалы и методы. 373 пациента с активной АВФ были включены в исследование. У 151 была выполнена превентивная коррекция дисфункции сосудистого доступа (основная группа). Показанием считали нарастающую дисфункцию АВФ до полного тромбоза: стеноз артериовенозного анастомоза со снижением объемного кровотока менее 500-600 мл/мин, аневризматическую трансформацию "фистульной" вены, признаки проксимального периферического стеноза "фистульной" вены, нарастающую рециркуляцию, а также малый сегмент, доступный пункции. У 201 пациентов была выполнена операция "по требованию", т.е. в случае тромбоза АВФ.

Операции: проксимализация артериовенозного анастомоза, аневризматическая (в ряде случаев – с транспозицией реконструированной вены), пластика артериовенозного анастомоза, переключение кровотока между системами основной и головной вен, транспозиция "фистульной" вены, пластика венозного стеноза, а также комбинации этих операций.

Медиана срока наблюдения составила 42 (интерквартильный размах: 21; 62) месяца.

Результаты. Превентивные вмешательства позволили значительно увеличить выживаемость сосудистого доступа (Breslow test $p=0,0004$, log-rank test $p=0,0006$), сократить долю сеансов ГД с КТ/V менее 1.2 (χ^2 $p<0,0001$), снизить риск использования ЦВК в 1.88 раз [95%ДИ 1.33; 2.63], ($p=0,001$), а также продолжительность использования ЦВК (Mann-Whitney test $p=0,028$).

Наше исследование несколько расходится с данными метаанализа [Ravani P., 2016, PMID: 26741512]. По нашему мнению, это обусловлено отсутствием стандартизации показаний к коррекции дисфункций, применяемых хирургических техник, а также конечных точек.

Помимо "правила шести", в настоящее время нет даже четких критериев оптимальной АВФ, например – оптимальной скорости кровотока, максимального диаметра вены, толщины ее стенки. Нет также признаков ее дисфункции: аневризматической трансформации, гемодинамически значимого стеноза, пристеночного тромбоза, пороговых значений рециркуляции и т.д.

Важность стандартизации показаний возрастает в связи с тем, что использование превентивной хирургии сосудистого доступа увеличивает количество операций в 1,47-1,66 раз. Наш центр обеспечивает сосудистым доступом более 2400 пациентов на ГД в 41 диализном центре. В год выполняется примерно 1500 операций, связанных с сосудистым доступом (создание и обслуживание). По мере увеличения пула пациентов и "старения" АВФ темп прироста количества операций также возрастает, поскольку после 5 лет на ГД значительно возрастает риск повторных оперативных вмешательств. В связи с этим, внедрение превентивного подхода потребует серьез-

ных организационных перемен. Нами разработаны различные схемы показаний на основе не прямых "диализных знаков", клинических, ультразвуковых, а также ангиографических признаков. Требуется оценка эффективности их применения.

Заключение. Опыт нашего центра свидетельствует, что реконструкция сосудистого доступа

после тромбоза – непозволительная роскошь. Профилактические хирургические вмешательства позволяют значительно продлить период функционирования доступа и снизить риск полного тромбоза, повысить эффективность ГД. Нужна стандартизация показаний, что требует дополнительных исследований.

Особенности оценки кардиоваскулярного риска у гемодиализных больных

*Н.М. Фоминых, А.В. Ватазин, А.Б. Зулкарнаев (7059899@gmail.com), В.А. Степанов
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия*

Features of cardiovascular risk assessment in hemodialysis patients

*N.M. Fominykh, A.V. Vatazin, A.B. Zulkarnaev (7059899@gmail.com), V.A. Stepanov
Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI"), Moscow, Russia*

Введение. Известно, что кардио-пульмональная рециркуляция (КПР) более, чем в 25-30% случаев ассоциирована с риском кардиоваскулярных осложнений и смерти. Гемодинамические показатели меняются после сеанса ГД, причем в характере этих изменений можно выделить определенные закономерности.

Цель. Оценить динамику КПР у больных до и после сеанса ГД.

Материалы и методы. Мы изучили влияние сеанса ГД на показатели гемодинамики (трансторакальная эхокардиография) у 54 стабильных пациентов с объемной скоростью кровотока по АВФ $\geq 1,5$ литра или КПР $\geq 20\%$. У всех больных ультрафильтрация не превышала 5% от сухой массы тела.

Результаты. Большинство гемодинамических показателей взаимосвязано. Для преодоления мультиколлинеарности и выявления основных факторов, определяющих изменчивость показателей гемодинамики, мы применили факторный анализ. Мы выделили такие основные факторы: преднагрузка (показатели в порядке убывания факторной нагрузки: Qa, конечно-диастолический объем, объем левого предсердия), кинетический тип кровообращения (ударный объем, масса миокарда левого желудочка, относительная толщина стенки, фракция выброса), диастолическая дисфункция (E/A ratio, IVRT, расчетное давление в ЛА).

Были созданы две смешанные линейные регрессионные модели (со случайными и фиксированными эффектами), одна описывает 98,8% дисперсии абсолютного значения КПР, вторая – 99,7% дисперсии Δ КПР (до и после ГД). Большие значения КПР

можно ожидать как у пациентов с нормальным (псевдонормальным), так и высоким сердечным индексом. КПР в равной мере определяется изменчивостью как объемной скорости кровотока по АВФ, так и сердечным выбросом.

Изменчивость Δ КПР была иной. Этот показатель возрастает в среднем на $15,2 \pm 9,5\%$ от исходного значения. Значительное увеличение КПР к концу ГД можно ожидать у пациентов с гиперкинетическим типом кровообращения (высоким сердечным индексом – более $3,4-3,8$ л/мин/м²) и высоким значением индекса массы миокарда левого желудочка (более 100 г/м²), сохраненной фракцией выброса (более 50%). У таких пациентов мы отметили более выраженное повышение NT-proBNP и ЭКГ признаки субэндокардиальной ишемии после ГД (без клинической симптоматики).

Заключение. После сеанса ГД даже у стабильных пациентов с ультрафильтрацией менее 5% от сухой массы тела может отмечаться выраженное увеличение КПР. Единичная оценка показателей местной и сердечной гемодинамики может приводить к существенной недооценке риска сердечно-сосудистых событий и смерти. Поскольку объемная скорость кровотока по АВФ является важнейшим фактором риска, который может быть модифицирован, необходима комплексная оценка гемодинамики для своевременной коррекции риска кардиоваскулярных осложнений.

Анализ сроков формирования сосудистого доступа для гемодиализа и результатов лечения больных ХБП5Д

Н.М. Фоминых, А.Б. Зулькарнаев (7059899@gmail.com), З.Б. Карданахшвили, Е.В. Стругайло
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

Analysis of relationship between the formation time of hemodialysis vascular access and the results of treatment of CKD5D patients

N.M. Fominykh, A.B. Zulkarnaev (7059899@gmail.com), Z.B. Kardanakhshvili, E.V. Strugaylo
Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI"), Moscow, Russia

Введение. Под наблюдением в нашем региональном центре находится более 2400 пациентов, которые получают ГД в 41 диализном центре. С целью оптимизации работы центра мы периодически проводим ретроспективный анализ.

Цель. Проанализировать риски местных и системных осложнений, связанных с сосудистым доступом для гемодиализа.

Материалы и методы. В наш анализ включены 1862 пациента из регистра, которые подверглись формированию или реконструкции сосудистого доступа. Медиана периода наблюдения составила 48 [интерквартильный размах 32; 52] месяцев.

Результаты. Соотношение типов сосудистого доступа находилось в значительной зависимости от причины хронической болезни почек. Сроки формирования артериовенозной фистулы (АВФ) колебались в широких пределах: от 1 до 509 дней до ГД, однако медиана составила 38 [ИКР 15; 89] дней.

Местные осложнения. Риск начать ГД через центральный венозный катетер (ЦВК) увеличивается при создании АВФ менее, чем за три месяца до начала ГД. При необходимости внепланового начала ГД при уже сформированной АВФ риск ее тромбоза повышается, если начат ГД в течение недели до формирования или в течение двух недель – после. В большинстве случаев это связано с гипотензией. Таким образом, при внеплановом начале ГД лучше несколько отложить формирование АВФ.

Системные осложнения. В общей когорте пациентов в нашем исследовании начало ГД через ЦВК снижало выживаемость. Однако после коррекции на другие факторы риска (наиболее важным из которых была коморбидность) мы не отметили различий в выживаемости между пациентами, начавшими ГД через АВФ и ЦВК при условии последующей успешной конверсии на АВФ. Это совпадает с результатами других авторов.

Несмотря на это, в общей когорте отношение инцидентностей (incidence rate ratio – IRR) инфек-

ций при использовании ЦВК выше 7.6 раз [95%CI 5.2; 10.7] по сравнению с АВФ, IRR дисфункций – 4.1 [95%CI 2.5; 5.1].

У пациентов с неблагоприятным кардиоваскулярным фоном формирование АВФ за 6-9 месяцев сопряжено с увеличением риска нежелательных сердечно-сосудистых событий и смерти (IRR 1.732, 95%CI 1.129; 2.648, $p=0.011$) по сравнению с более поздним формированием АВФ. Вопрос оптимального времени создания АВФ в этой подгруппе нуждается в дальнейшем изучении.

При многофакторном анализе важным фактором риска смерти была причина ХБП – сахарный диабет и "системные процессы" (васкулит, миеломная болезнь, новообразования почек; больные после химиотерапии, имеющие длительный анамнез наркомании; ВИЧ нефропатия). При сахарном диабете использование ЦВК даже при условии конверсии на АВФ значительно снижало выживаемость. При системных заболеваниях больные с любым типом доступа имеют низкую прогнозируемую продолжительность жизни, и мы не отметили зависимости от типа сосудистого доступа.

Заключение.

1. Оптимальное время для создания АВФ – 3-6 месяцев. Более позднее создание АВФ повышает риск начала ГД через ЦВК.
2. Создание АВФ $\pm 1-2$ недели до начала ГД значительно повышает риск ее раннего тромбоза.
3. Различия в выживаемости при различных вариантах сосудистого доступа на момент начала ГД в значительной мере детерминированы коморбидностью и причиной ХБП. Это необходимо учитывать при планировании создания доступа. Тем не менее АВФ имеет меньший риск инфекций и дисфункций по сравнению с ЦВК.
4. У некоторых пациентов формирование АВФ за 6-9 и более месяцев может повышать риск смерти.

К вопросу об унификации скрининга белково-энергетической недостаточности у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом

А.А. Яковенко¹ (leptin-rulit@mail.ru), А.Ш. Румянцев^{1,2}, В.М. Сомова³, М.В. Степина⁴

¹ ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный университет", Санкт-Петербург, Россия

³ СПб ГБУЗ "Поликлиника №48", Санкт-Петербург, Россия

⁴ ООО "Брянскфарм", Брянск, Россия

On screening of protein-energy malnutrition in hemodialysis patients

A.A. Jakovenko¹ (leptin-rulit@mail.ru), A.Sh. Rumyantsev^{1,2}, V.M. Somova³, M.V. Stepina⁴

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St.-Petersburg, Russia

² Saint Petersburg State University, St.-Petersburg, Russia

³ City outpatient clinic No48, St.-Petersburg, Russia

⁴ "Bryanskfarm" Ltd, Byiansk, Russia

Актуальность проблемы. Белково-энергетическая недостаточность (БЭН) является одним из грозных осложнений терапии программным гемодиализом (ГД). Наличие признаков БЭН является независимым прогностическим фактором, значительно увеличивающим заболеваемость и смертность у гемодиализных пациентов. Высокая трудоемкость и необходимость специализированного лабораторного и инструментального оборудования делает рутинную диагностику БЭН всем ГД пациентам сложно выполнимой и весьма затратной процедурой. В связи с этим актуальной проблемой является внедрение в повседневную практику проведение скрининга БЭН.

Цель исследования. Разработка высокочувствительной и специфичной методики скрининга белково-энергетической недостаточности у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом.

Пациенты и методы. Обследовано 645 пациентов, получающих лечение программным гемодиализом, среди них 300 мужчин и 345 женщин в возрасте $56,84 \pm 12,86$ лет. Все больные получали лечение программным ГД в течение $8,4 \pm 5,3$ лет. Оценка нутриционного статуса с целью диагностики БЭН проводилась с помощью метода Минздрава России (МР) и метода, предложенного International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). Для скрининга БЭН использовали методики Malnutrition Universal Screening Tool (MUST), Nutritional Risk Screening (NRS), Nottingham screening tool (NST), Malnutrition Screening Tool (MST), Malnutrition-Inflammation Score (MIS).

Результаты. При диагностике БЭН методом МР методики скрининга MUST, NRS, NST, MST показали индекс точности диагноза БЭН, не превышающий 36%, индекс точности диагноза БЭН методикой MIS составлял 53%. При диагностике

БЭН методом ISRNM все методики скрининга показали индекс точности диагноза БЭН в диапазоне 53-61%. В связи с неудовлетворительными результатами методик скрининга БЭН MUST, NRS, NST, MST, MIS нами была предпринята попытка разработки новой методики скрининга БЭН у пациентов, получающих лечение ГД. Всем 645 пациентам были заданы 20 вопросов, отражающих основные особенности патогенеза и проявления БЭН, с балльной оценкой каждого вопроса от 0 до 2. В схему также были включены основные антропометрические показатели (рост, вес, индекс массы тела) и показатели компонентного состава тела, полученные методом биоимпедансометрии (количество жировой и мышечной массы тела), лабораторные параметры (в том числе общий белок, альбумин, преальбумин, трансферрин, общий холестерин, абсолютное число лимфоцитов), уточнены данные анамнеза пациента (в том числе стаж гемодиализной терапии, терапия эритропоэтином, наличие гепатита и паратиреоидэктомии в анамнезе). Для оценки взаимосвязи всех переменных использовали корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (R_s), выраженный в виде тепловой корреляционной карты. При диагностике БЭН методом МР разработанная нами методика скрининга БЭН "МЕГАСКРИН" продемонстрировал чувствительность на уровне 92% при специфичности 72,5%, индекс общей точности составил 0,76. В то же самое время, при диагностике БЭН методом ISRNM методика скрининга БЭН "МЕГАСКРИН" продемонстрировал чувствительность на уровне 71% при специфичности 92,5%, индекс общей точности составил 0,81.

Закключение. Методика скрининга БЭН "МЕГАСКРИН" у гемодиализных больных продемонстрировала приемлемую предсказательную ценность

и может быть рекомендована к рутинному использованию при проведении скрининга БЭН у гемодиализных больных вне зависимости от метода диагностики БЭН в дальнейшем.

Вопросы эпидемиологии белково-энергетической недостаточности у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом

А.А. Яковенко¹ (leptin-rulit@mail.ru), А.Ш. Румянцев^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный университет", Санкт-Петербург, Россия

Questions of the epidemiology of protein-energy malnutrition in haemodialysis patients

A.A. Jakovenko¹ (leptin-rulit@mail.ru), A.Sh. Romyantsev^{1,2}

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St.-Petersburg, Russia

² Saint-Petersburg State University, St.-Petersburg, Russia

Актуальность проблемы. Одной из важнейших проблем современной заместительной почечной терапии является развитие белково-энергетической недостаточности (БЭН) у пациентов, получающих терапию программным гемодиализом (ГД). После пяти лет терапии хроническим гемодиализом доля пациентов с БЭН составляет около 50% и продолжает нарастать в дальнейшем. Состояние питания является одним из независимых прогностических факторов заболеваемости и смертности у данной когорты пациентов. Несмотря на актуальность проблемы БЭН у гемодиализных пациентов, до настоящего момента в Российской Федерации не проведено ни одного крупного исследования, направленного на изучение распространенности БЭН у данной группы пациентов.

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

Пациенты и методы. Обследованы 645 пациентов, получающих лечение программным бикарбонатным ГД в 9 гемодиализных центрах Москвы, Санкт-Петербурга, Брянска, Ленинградской и Брянской области в течение $8,4 \pm 5,3$ лет, среди них 345 женщин и 300 мужчин, средний возраст составил $56,8 \pm 12,8$ лет. Критерий включения в исследование: ХБП С5Д. Критериями исключения были: длительность ГД терапии менее 1 года, госпитализация по любому поводу или признаки острого инфекционного процесса в течение последних 3 месяцев. Оценку нутриционного статуса выполняли с помощью метода, рекомендованного Минздравом РФ (МЗРФ) (учетная форма № 003/У), а также метода, предложенного International Society of Renal

Nutrition and Metabolism (ISRNM). Характер изменения аппетита определяли опросником Appetite and diet assessment tool (ADAT) и KDQOL-SF (version 1.3). Оценку адекватности рациона проводили с помощью заполненных пациентами в течение 3-х дней пищевых дневников. В качестве нормативов потребления основных питательных веществ использовали рекомендации ERBP (European Renal Best Practice, 2007). Для оценки компонентного состава тела пациента использовали: биоимпедансометрию (БИМ) на аппарате "InBody" (Южная Корея) и калиперометрию с использованием электронного цифрового калипера КЭЦ-100-1-И-Д Твес.

Результаты. При оценке адекватности потребления основных нутриентов согласно рекомендациям ERBP у 40 (6,2%) пациентов отмечалось пониженное потребление белка, у 34 (5,3%) отмечалась недостаточная энергообеспеченность. При уточнении характера изменения аппетита по данным опросника ADAT только 31 (4,8%) пациент отмечал снижение аппетита, при этом 30 (97%) из них отмечали данные нарушения, согласно опроснику KDQOL-SF (version 1.3), более 1 месяца. Распространенность БЭН по методу МЗРФ составила 75,3%, по методу ISRNM распространенность БЭН составила 24,8%. Статистически значимых различий между группами пациентов в зависимости от возраста и наличия БЭН по методу МЗРФ ($\chi^2=7,072$ $p=0,069$) не получено. Схожие данные получены и для метода диагностики БЭН ISRNM. Получены статистически значимые различия между группами пациентов в зависимости от длительности ГД и наличия БЭН по методу МЗРФ ($\chi^2=22,580$ $p=0,0001$). Распространенность БЭН по методу МЗРФ возрастает с увеличением длительности ГД ($R_s=0,184$

$p=0,0001$), причем это происходит скачкообразно при длительности ГД более 5 лет. Схожие данные были получены и для метода диагностики БЭН ISRNМ.

Заключение. Распространенность БЭН у пациентов, получающих лечение программным ГД

варьирует от 25 до 85% в зависимости от метода диагностики БЭН. Значимые различия в распространенности БЭН в зависимости от метода диагностики требуют проведения унификации методов диагностики БЭН, исходя из условий реальной клинической практики.

Перитонеальный диализ

Опыт лечения вторичного гиперпаратиреоза у пациентов на перитонеальном диализе

Т.А. Кабанцева, А.К. Шалаева (kiska-akc@mail.ru), О.Г. Столярова, Е.В. Евтушевская
КГАУЗ "ВКБ №2" отделение нефрологии, Владивосток, Россия

A single centre experience of treatment of secondary hyperparathyroidism in patients on peritoneal dialysis

T.A. Kabantseva, A.K. Shalaeva (kiska-akc@mail.ru), O.G. Stolyarova, E.V. Evtushevskaja
City clinical hospital №2, Vladivostok, Russia

Актуальность проблемы. В связи с совершенствованием диализной службы и диализной терапии, существенно улучшилось качество жизни пациентов при терминальной почечной недостаточности. Наиболее часто у пациентов получающих ЗПТ отмечается нарушение минерально-костного обмена, что значительно снижает качество жизни. Профилактика и терапия фосфорно-кальциевого нарушения является приоритетным в программе ведения пациентов получающих ЗПТ (перитонеальным диализом).

Вторичный гиперпаратиреоз приводит к ухудшению качества жизни, росту летального исхода, сердечно-сосудистой патологии, патологических переломов, кальцификации мягких тканей и сосудов.

Цель работы. Оценить эффективность и необходимость консервативной терапии ВГПТ, у пациентов на перитонеальном диализе.

Материал и методы исследования. Клинико-лабораторное инструментальное динамическое наблюдение 58 пациентов с верифицированным вторичным гиперпаратиреозом.

Результаты. С 2017-2018 г. проходили терапию 58 пациентов с установленным диагнозом вторичный гиперпаратиреоз. Выполнялось биохимическое исследование сыворотки крови: контролировался ионизированный кальций, фосфор и ПТГ в начале терапии 1 раз в месяц, при снижении ПТГ до целевого значения (450 пг/мл) и стабилизации показателя – 1 раз в 3 месяца, УЗИ паращитовидных желез, скинтиграфия паращитовидных желез, определение произведения кальций×фосфор, ЭхоКГ сердца,

УЗИ брюшной части аорты, РГ брюшного отдела аорты.

Проводилась терапия ВГПТ:

1. Коррекция гиперфосфатемии:

- диета с ограничением поступления фосфатов;
- использование фосфатбиндеров на основе кальция в качестве начальной терапии до 1000 мг/сут, при отсутствии гиперкальциемии. При выявлении кальцификации сосудов, мягких тканей препараты не назначались.

При использовании фосфатбиндеров частота встречаемости гиперфосфатемии, кальцификация сосудов намного ниже, чем при использовании фосфатбиндеров на основе кальция у диализных пациентов. 64% пациентов получали фосфатбиндеры, не содержащие кальций, 36% получали кальцийсодержащие фосфатбиндеры.

2. При гипокальциемии назначались препараты солей кальция и метаболиты витамина Д. Исследовался уровень 25-гидроксивитамина Д, и если он был <30 нг/мл.

Мы назначали эргокальциферол при контроле уровня ионизированного кальция или общего и фосфора, и если уровень общего кальция составлял более 2.5 ммоль/л и фосфор более 1.7 ммоль/л, эргокальциферол отменялся. При дефиците витамина Д (25-гидроксивитамина Д), менее 30 нг/мл, частота встречаемости ПТГ выше 450 пг/мл составила 68%, у этих пациентов наблюдались более тяжелые проявления ВГПТ. При назначении кальцитриола, парикальцитонина, альфакальцидола на-

блюдалось снижение ПТГ ниже целевого значения, быстрое купирование симптомов ВГПТ.

3. Гиперкальциемия наблюдалась у 23% пациентов.

Этим пациентам назначали цинакальцет (кальциймиметик), отмечалось значительное снижение уровня пПТГ, кальция, фосфора, фосфорно-кальциевого произведения, щелочной фосфатазы, улучшение качества жизни. Минимальная доза используемого препарата составила 30 мг 2 раза в неделю, максимальная доза составила 90 мг 1 раз/сут. Нормализация показателей в пределах целевых значений наблюдалась в течение 3-4 месяцев, и удерживалась в течение всего периода терапии. Контроль общего кальция ежемесячно в связи с развитием гипокальциемии; в случае гипокальциемии препарат отменялся или уменьшалась доза препарата, или пациента переводили на комбинированную терапию.

4. Наиболее эффективное использование комбинированной терапии (цинакальцет, фосфатбиндеры, не содержащие соли кальция, парикальцитол). У пациентов этой группы отмечалось более быстрое купирование симптомов заболева-

ния ВГП, в течение 30 дней (в среднем) нормализация показателей фосфора, кальция, снижение уровня щелочной фосфатазы, повышение уровня 25-гидроксивитамина Д (выше 50 нг/мл). Также отмечается снижение использования препаратов эритропоэтинов, в связи с ростом целевого значения гемоглобина (110-120 г/л) на фоне гипопаратиреоидной терапии.

5. Паратиреоидэктомия проводилась при неэффективности консервативной терапии в течение 3 месяцев, при ПТГ на фоне консервативной терапии более 800 пг/мл. и нарушении кальциево-фосфорного произведения (более 4.4). Выполнена у 4 пациентов.

Заключение. При назначении терапии вторичного гиперпаратиреоза отмечается снижение патологических переломов, кальцификация мягких тканей и сосудов, уменьшение сердечно-сосудистой смертности, улучшение качества жизни. Заметно выросло время использования ЗПТ только методом перитонеального диализа, рост целевого значения гемоглобина (100-120 г/л) без использования эритропоэтинов, сокращение частоты проведения паратиреоидэктомии.

Раздельное и совмещенное с оценкой дозы диализа проведение теста перитонеального равновесия (РЕТ)

К.А. Салихова¹, А.Б. Сабодаш^{1,2}, Р.П. Герасимчук³, А.Ю. Земченков^{2,3} (kletk@inbox.ru), А.Ш. Румянцев⁴

¹ ББраун Авитум Руссланд Клиникс, ОП1, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО "Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова", Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ ВО "СЗГМУ им. И.И. Мечникова", Санкт-Петербург, Россия

⁴ Санкт-Петербургский Государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Isolated and combined standard peritoneal equilibration test (PET) and mini-PET

К.А. Salikhova¹, A.B. Sabodash^{1,2}, R.P. Gerasimchuk³, A.Yu. Zemchenkov^{2,3} (kletk@inbox.ru), A.Sh. Rumyantsev⁴

¹ BBraun Avitum Russland Clinics, DU1 – Saint Petersburg, Russia

² Pavlov First Saint Petersburg State medical university, St.-Petersburg, Russia

³ North-Western State medical university named after I.I. Mechnikov, St.-Petersburg, Russia

⁴ Saint Petersburg State university, St.-Petersburg, Russia

Актуальность. Методики оценки функции перитонеальной мембраны не отработаны окончательно. Короткий mini-PET позволяет не только отнести пациента к тому или иному типу перитонеального транспорта, но и оценить прогноз функциональных и морфологических изменений мембраны по динамике осмотической проводимости брюшины по глюкозе (формирование фиброза и склероза).

Цель работы. Оценить возможность проведения mini-PET, совмещенного со стандартным PET, сопоставив результаты при совмещенном и раздельном проведении тестов. Совмещенный PET позволяет

проводить полную оценку состояния перитонеальной мембраны за один визит; возникают, однако, сомнения, не исказят ли два коротких (по 1 часу) обмена последующие результаты стандартного PET.

Материалы и методы. У 21 стабильного пациента на перитонеальном диализе последовательно проведены два стандартные PET (в обмене с глюкозой 2,5%) и тесты mini-PET (в обменах с глюкозой 1,5% и 4,25%) в двух вариантах: отдельно от стандартного (в обмене с глюкозой 4,25%) и при совмещении в течение одного визита пациента двух тестов. Возраст пациентов на момент начала исследования составил 55±10 лет; срок проведения

перитонеального диализа – 37 ± 25 месяцев. Четыре обмена в сутки получали 14 пациентов (67%), три обмена в сутки – 4 пациента, два обмена – 2 пациента и 1 пациент получал пять обменов в сутки. Три пациента получали по одному обмену с глюкозой 2,5%, четыре – по два обмена, один пациент получал по одному обмену в сутки с экстралином. Средний недельный Kt/V составил $2,33 \pm 0,45$. Эпизодов перитонита за 4 месяца между тестами со сменой методики не было. У всех пациентов ПД был первым и единственным методом ЗПТ. Основным критерием перитонеального клиренса, по которому сравнивались методики, избрано отношение уровней креатинина в диализате и в плазме через 4 часа при проведении стандартного теста (в обменах с глюкозой 2,5% и 4,25%). С учетом различий в интервалах времени между индивидуальными определениями оценка динамики показателя проводилась в пересчете на полугодовое изменение.

Результаты. Отношение D/P во втором раздельном тесте составило $0,745 \pm 0,110$, в первом совмещенном – $0,740 \pm 0,100$, интервал между тестами составил $4,2 \pm 2,7$ месяцев (от 1,3 до 11,9). Среднее изменение индивидуальных значений D/P в попарном сравнении составило $0,011 \pm 0,029$, в пересчете на полугодовое изменение $0,008 \pm 0,028$ (интерквартильный размах $-0,18 \div 0,06$). Таким образом, системное смещение между двумя измерениями составило

1,1%, случайное – 3,8%. Корреляция между результатами тестов составила 0,957, $p < 0,001$). В рамках анализа влияния на изменения результатов естественной динамики проницаемости брюшины были также оценены изменения индивидуальных данных за интервал времени между двумя стандартными пробами и за интервал времени между двумя совмещенными пробами. D/P в первом стандартном тесте составило $0,727 \pm 0,094$, изменение D/P за интервал $6,9 \pm 3,3$ месяцев составило $0,014 \pm 0,029$, в пересчете на полугодовое измерение – $0,014 \pm 0,030$ (системное смещение между двумя измерениями составило 1,9%, случайное – 4,1%). D/P в первом совмещенном тесте составило $0,747 \pm 0,088$, изменение D/P за интервал $4,7 \pm 0,4$ месяцев составило $0,003 \pm 0,042$, в пересчете на полугодовое измерение – $0,005 \pm 0,056$ (системное смещение между двумя измерениями составило 0,7%, случайное – 7,6%). Таким образом, изменение отношения D/P при смене методики (и за время около 4 месяцев) не превышало естественной динамики проницаемости мембраны за аналогичные периоды при проведении теста по одной методике (стандартной или совмещенной).

Заключение. Проведение совмещенного mini-PET и стандартного PET не искажает результатов последнего, что позволяет проводить оценку двух тестов за один визит пациента, что уменьшает логистические затраты для пациента и диализного центра.

Двойной короткий тест перитонеального равновесия (двойной мини-PET) в оценке функции перитонеальной мембраны

К.А. Салихова¹ (karisha13@yandex.ru), Р.П. Герасимчук^{2,3}, А.Б. Сабодаш^{1,4}, А.Ш. Румянцев^{5,6}

¹ ББраун Авитум Руссланд Клиникс, Санкт-Петербург, Россия

² СПб ГБУЗ "Городская Мариинская больница" – Городской нефрологический центр, Санкт-Петербург, Россия

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

⁴ Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова, кафедра нефрологии и диализа, Санкт-Петербург, Россия

⁵ Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней, Санкт-Петербург, Россия

⁶ Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии, Санкт-Петербург, Россия

Double mini peritoneal equilibration test (mini-PET) in evaluation of peritoneal membrane function

K.A. Salikhova¹ (karisha13@yandex.ru), R.P. Gerasimchuk^{2,3}, A.B. Sabodash^{1,4}, A.Sh. Rumyantsev^{5,6}

¹ BBraun Avitum Russland Clinics, St.-Petersburg, Russia

² City Mariinsky hospital – City nephrology center, St.-Petersburg, Russia

³ North-Western State medical university n.a. I.I. Mechnikov, St.-Petersburg, Russia

⁴ First St.-Petersburg State medical university n.a. I.P. Pavlov, nephrology and dialysis department, St.-Petersburg, Russia

⁵ *First St.-Petersburg State medical university n.a. I.P. Pavlov, propedeutics of internal diseases department, St.-Petersburg, Russia*

⁶ *Saint-Petersburg state university, faculty therapy department, St.-Petersburg, Russia*

Введение. Проницаемость перитонеальной мембраны по мере увеличения длительности перитонеального диализа с течением времени снижается, что препятствует достижению эуволемии. Предполагается, что наиболее неблагоприятным в этом отношении факторами могут быть не только перитониты, но и перманентная нагрузка глюкозой.

Цель. Оценить функциональные особенности перитонеальной мембраны при помощи двойного короткого мини-РЕТ.

Материалы и методы. Проведено поперечное исследование, в которое были включены 46 пациентов одного центра (возраст 59 ± 16 лет, срок диализа 35 ± 34 месяца), выбранных при помощи метода Монте-Карло. Функцию перитонеальной мембраны оценивали в двойном мини-РЕТ тесте (два одночасовых обмена с растворами 4,25% и 1,5% глюкозы). Нагрузку глюкозой определяли как массу глюкозы, введенной в перитонеальную полость за время лечения, по истории режимов диализа суммарно и в расчете на месяц.

Результаты. Общая ультрафильтрация составила 562 ± 199 мл, в т.ч. транспорт свободной воды (ТСВ) – 171 ± 68 мл, транспорт воды по малым

пора́м – 391 ± 161 мл; осмотическая проводимость по глюкозе (ОПГ) – $5,38 \pm 2,88$ мкл/мин/ммHg. Эти параметры (за исключением транспорта воды по малым пора́м) были взаимосвязаны со сроками диализа. ТСВ снижалась на 16 мл/год, ОПГ на 0,233 мкл/мин/ммHg/год), коэффициент массопереноса по креатинину (МТАС-Cr) увеличивался на 1,2 мл/мин/год.

По мере увеличения суммарной глюкозной нагрузки достоверно снижалась ТСВ, однако, для среднемесячной глюкозной нагрузки связь сохранялась в подгруппах без перитонитов и с нагрузкой выше медианы (2,72 кг/мес). В моделях множественной регрессии большая суммарная нагрузка (но не срок диализа) была связана с меньшим ТСВ ($-4,9$ мл/[10 кг]) для всей группы. В подгруппе со среднемесячной нагрузкой выше медианы, напротив, больший срок диализа (но не суммарная нагрузка) был связан с меньшим ТСВ (-24 мл/[1 год ПД]).

Заключение. Продемонстрирована взаимосвязь транспорта свободной воды со сроками ПД, перенесенными перитонитами и глюкозной нагрузкой, но характер пересекающихся влияний этих и, возможно, других факторов требует уточнения.

Аллотрансплантация почки

Возвратная и de novo патология трансплантированной почки по результатам пункционных биопсий

Е.С. Иванова¹ (katerineiv@mail.ru), Е.С. Столяревич^{1,2,3}, Л.Ю. Артюхина¹, И.Г. Ким², О.Н. Котенко¹, Н.А. Томилина^{1,2,3}

¹ *ГБУЗ "Городская клиническая больница № 52" Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия*

² *ФГБУ "Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова" Минздрава России, Москва, Россия*

³ *Кафедра нефрологии ФПДО ФГБУ ФГОУ "Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова", Москва, Россия*

Recurrent and de novo pathology of renal transplant: results of biopsies

E.S. Ivanova¹ (katerineiv@mail.ru), E.S. Stolyarevich^{1,2,3}, L.Y. Artyukhina¹, I.G. Kim², O.N. Kotenko¹, N.A. Tomilina^{1,2,3}

¹ *City Clinical Hospital № 52 Department of Health in Moscow, Moscow, Russia*

² *Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russia*

³ *Chair of Nephrology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia*

Актуальность проблемы. Возврат основного заболевания после аллотрансплантации почки (АТП) наблюдается у 10-20% реципиентов почечного трансплантата (ПТ) и составляет 8% среди

всех причин потери ПТ. У ряда пациентов не всегда возможно различить возвратную и de novo патологию ПТ, что может быть обусловлено отсутствием гистологической верификации заболевания соб-

ственных почек. На возврат заболевания почек после АТП могут влиять многие факторы, включая тип и тяжесть первоначального заболевания, возраст в начале заболевания, интервал от начала до поздней стадии заболевания почек и клиническое течение предыдущей трансплантации. Возвратные заболевания проявляются различным течением и плохим ответом на терапию. Некоторые варианты возвратной патологии приводят к быстрому снижению функции ПТ и возобновлению программного диализа. Прогноз de novo патологии ПТ варьирует в зависимости от каждого типа.

Цель работы. Оценить морфологическую структуру и выживаемость ПТ при возвратной и de novo патологии.

Материалы и методы исследования. В исследование включены 118 пациентов с дисфункцией ПТ в возрасте от 16 до 75 лет (средний возраст $41,4 \pm 12,8$ лет), из них 71 мужчина (60,2%) и 47 женщин (39,8%). Медиана срока после АТП составила 47,3 (23,4; 82,9) месяцев. Всем пациентам была выполнена пункционная биопсия ПТ. По результатам биопсии все пациенты были разделены на 2 группы: 1 группу (94 человека) составили пациенты с возвратной патологией, ко 2 группе (24 человека) относились пациенты с de novo патологией ПТ. Пациенты не различались по уровню креатинина: 0,16 (0,12; 0,21) ммоль/л в 1 группе и 0,16 (0,12; 0,25) во 2 группе, $p=0,57$. Уровень протеинурии был значимо выше у пациентов с de novo патологией ПТ, чем у пациентов с возвратной патологией, и составил 2,6 (1,3; 4,4) г/сутки и 0,8 (0,3; 2,0) г/сутки соответственно, $p=0,009$.

Результаты. Среди возвратной патологии большинство пациентов были с IgA-нефропатией – 68 человек (72,3%), реже с ФСГС – 9 пациентов (9,6%) и диабетической нефропатией – 8 пациентов (8,5%). По 2 пациента (2,1%) были с возвратным волчаночным нефритом, поражением почек при ANCA-ассоциированным васкулите и амилоидозе. С равной частотой (по 1 пациенту, 1,1%) выявлялись экстракапиллярный гломерулонефрит, АФС-

нефропатия и болезнь отложения легких цепей. В структуре de novo патологии ПТ у 8 пациентов (33,3%) диагностирована мембранозная нефропатия, у 4 (16,7%) – мембранопротрофиеративный гломерулонефрит. По 3 пациента (12,5%) были с ФСГС, эндокапиллярным гломерулонефритом и анти-ГБМ нефритом. У 2 пациентов (8,3%) диагностирована de novo диабетическая нефропатия. У оставшихся 3 пациентов были верифицированы экстракапиллярный гломерулонефрит, IgM-нефропатия и амилоидоз соответственно.

Трехлетняя выживаемость ПТ с возвратной патологией составила 81,4%, с de novo патологией – 60,1%. При возвратной патологии через 3 года наблюдения ПТ функционировал у 89,0% пациентов с IgA-нефропатией, 66,7% пациентов с возвратными ФСГС и диабетической нефропатией и половины пациентов с волчаночным нефритом. Пациенты с возвратными ЭКГН, ANCA-васкулитом, амилоидозом через 3 года потеряли свои ПТ и вернулись на лечение программным диализом. В случае de novo патологии через 3 года ПТ функционировали у всех пациентов с эндокапиллярным гломерулонефритом, у 66,7% пациентов с ФСГС и анти-ГБМ нефритом, а также у половины пациентов с МПГН, мембранозной нефропатией и диабетической нефропатией. Рецидив терминальной ХПН через 3 года наблюдался у пациента с de novo амилоидозом. Через 5 лет выживаемость ПТ с возвратной и de novo патологией значимо не различалась и составляла 58,7% и 48,1% соответственно.

Заключение. При возвратной патологии ПТ в большинстве случаев была диагностирована IgA-нефропатия, а при de novo патологии чаще всего выявлялась мембранозная нефропатия. Выживаемость ПТ через 3 года была выше в случае возвратной патологии ПТ, что определялось ее морфологической структурой и уровнем суточной протеинурии, который был статистически значимо ниже. Пятилетняя выживаемость возвратной и de novo патологии ПТ значимо не различалась.

Опыт применения эверолимуса после трансплантации почки

И.Г. Ким^{1,2} (kig21@rambler.ru), Н.А. Томилина^{1,3}, И.В. Островская⁴, И.А. Скрыбина⁴, Н.Д. Федорова⁴

¹ ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова" Минздрава России, Москва, Россия

² ФБУН "Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского" Роспотребнадзора, Москва, Россия

³ ФГБОУ "Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова", Москва, Россия

⁴ ГБУЗМ "Городская клиническая больница № 52 ДЗМ", Москва, Россия

The experience of therapy with everolimus after kidney transplantation

I.G. Kim^{1,2} (kig21@rambler.ru), N.A. Tomilina^{1,3}, I.V. Ostrovskaya⁴, I.A. Skryabina⁴, N.D. Fedorova⁴

¹ V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

² G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

³ A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

⁴ City Hospital № 52, Moscow, Russia

Разработка новых режимов поддерживающей иммуносупрессии (ИС) – одна из приоритетных задач современной нефротрансплантологии, направленных на профилактику серьезных осложнений позднего посттрансплантационного периода. Применение ингибиторов пролиферативного сигнала (ИПС) в качестве базисной ИС не только позволяет минимизировать нефротоксические эффекты ингибиторов кальциневрина (ИКН), но и снижает риск развития/рецидива онкологических заболеваний.

Цель исследования. Изучение эффективности и безопасности эверолимуса в сочетании с минимизированной дозой ИКН после трансплантации почки (ТП) и разработка на этой основе подходов к отбору и ведению пациентов с поддерживающей ИС на базе эверолимуса.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы материалы наблюдений 129 реципиентов почечного трансплантата (РПТ), у которых в качестве поддерживающей ИС применялся эверолимус в комбинации с преднизолоном и минимизированной дозой ИКН (Так – 54 чел., ЦиА – 75 чел.). РПТ были разделены на 2 группы в зависимости от сроков назначения ИПС. В первую были включены 67 РПТ, которым эверолимус назначался в первые месяцы после операции (40 чел. с первых суток, 27 пациентов через $2,9 \pm 2,0$ мес). Во 2 гр. ($n=62$) выполнялась конверсия на эверолимус через $83,5 \pm 69,3$ мес в связи с диагностикой онкопатологии. Средний возраст пациентов 1 гр. и 2 гр. был сопоставим: $54,8 \pm 11,1$ лет (муж. 68,7%) и $53,2 \pm 11,8$ лет (муж. 51,6%). Длительность наблюдения от начала ИПС составила $51,2 \pm 35,1$ мес и $35,5 \pm 26,9$ мес, соответственно. Об эффективности ИПС судили по выживаемости больных и почечных трансплантатов, которую сравнивали с группами исторического контроля (гр. 1 – с гр. 3, $n=89$ и гр. 2 – с гр. 4, $n=145$), получавшими традиционную ИС. Оценивали также выживаемость методики лечения, то есть вероятностную частоту отсутствия "событий", требующих от-

мены ИПС, к определенному сроку после их начала, динамику функции ПТ и протеинурии.

Результаты. Терапия эверолимусом не влияла на отдаленные результаты ТП. В гр. 1 выживаемость РПТ через 3 года после операции составила 96,5% против 94% в контрольной гр. 3, а выживаемость ПТ 96,7% против 97,6% соответственно. У пациентов 2 гр. выживаемость РПТ через 10 и 15 лет после ТП оказалась достоверно выше, чем у онкобольных контрольной 4 гр., не получавших эверолимус, и составила 92% и 85,7% против 61,1% и 52,8% соответственно ($p<0,0003$). 3-летняя выживаемость методики в гр. 1 и гр. 2 составила 57,2% и 64,2%, причем при раннем применении ИПС наиболее частыми причинами их отмены были отторжение, протеинурия и прогрессирующая дисфункция ПТ, в то время как при поздней конверсии преобладали протеинурия, НЯ и летальность. Уровень креатинина сыворотки в условиях терапии ИПС в обеих группах слегка возрос к концу наблюдения: в 1 гр. с $0,14 \pm 0,04$ до $0,16 \pm 0,09$ ммоль/л ($p<0,04$), во 2 гр. – с $0,13 \pm 0,04$ ммоль/л до $0,15 \pm 0,09$ ($p<0,031$). В обеих группах за период наблюдения значительно нарастала протеинурия: в 1 гр. с $0,18 \pm 0,12$ г/сут до $0,66 \pm 1,31$ г/сут ($p<0,011$), во 2 гр. с $0,18 \pm 0,25$ г/сут до $0,75 \pm 1,63$ г/сут ($p<0,011$).

Заключение. Эверолимус после ТП может эффективно применяться как в ранние, так и в отдаленные сроки после операции, однако продолжительность такой терапии ограничена развитием осложнений и НЯ. Уже через 3 года после начала лечения препарат отменяли у 42,8% РПТ в группе с ранним назначением ИПС и в 35,8% – в группе онкобольных. Терапия ИПС может быть рекомендована пациентам с низким иммунологическим риском и ранними проявлениями нефротоксичности, индуцированной ИКН, а также риском развития/рецидива онкологических заболеваний. При этом важным аспектом динамического наблюдения при выборе такой терапии является тщательное мониторирование протеинурии.

Влияние артериальной гипертензии на функцию почечного трансплантата у детей

М.В. Поляков¹ (mvpolyakov@mail.ru), А.Л. Валов², Е.А. Молчанова²,
А.Л. Румянцев², Б.Л. Кушнир³, С.С. Паунова¹

¹ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, кафедра педиатрии ЛФ, Москва, Россия

² РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, отделение по пересадке почки, Москва, Россия

³ РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, патологоанатомическое отделение, Москва, Россия

Influence of arterial hypertension on the renal graft function in children

Michail Poliakov¹ (mvpolyakov@mail.ru), Aleksei Valov², Elena Molchanova²,
Alexandr Rumyantsev², Berta Kushnir³, Svetlana Paunova¹

¹ Department of Pediatrics, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Department of Kidney Transplantation, Russian Children's Federal Clinikal Hospital of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³ Department of Pathological Anatomy, Russian Children's Federal Clinikal Hospital of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Актуальность. Артериальная гипертензия (АГ) выявляется у подавляющего большинства детей после трансплантации почки (ТП), включая детей, уже получающих гипотензивную терапию. Наличие АГ – важный и независимый предиктор плохой отдалённой функции трансплантата и кардиоваскулярной смерти у детей после ТП.

Цель исследования: выявить взаимосвязь между значением артериального давления (АД) и функцией трансплантата у детей после ТП.

Материалы и методы. В исследование включены 102 ребенка с тХПН (мальчиков было 56, девочек 46; средний возраст 13 лет 6 мес + 2 года 7 мес), которым в отделении по пересадке почки РДКБ ФГБОУ за период с 2006 по 2012 годы была сделана ТП. Продолжительность наблюдения: 36+2 мес после ТП. Функция трансплантата оценивалась по уровню креатинина крови и скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле Шварца. Диагноз АГ ставился по результатам разовых измерений АД и суточного мониторирования АД согласно рекомендациям The National High Blood Pressure Education Program (NHBPEP) Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents 2004.

Результаты исследования. Все больные были разделены на три группы. 1-я группа 10 детей (10%) – с нормальными показателями АД, не получавшие гипотензивной терапии. 2-я группа 63 ребенка (62%) с цифрами АД <95 перцентиля на фоне гипотензивной терапии, т.е. с контролируемой АГ. 3-я группа 29 детей (28%) – с показателями АД >95 перцентиля на фоне гипотензивной терапии, т.е. пациенты с неконтролируемой АГ. Таким образом, АГ у детей после ТП была выявлена у 92 пациентов (90%). В динамике было отмечено снижение СКФ во всех трёх группах. Выявлено достоверное снижение (* $p < 0,001$) СКФ в 3-й группе по сравнению с 1-й и 2-й группами (Таблица 1).

Выводы. АГ у детей после ТП выявлена у 92 пациентов (90%). У 29 (28 %) детей, получавших гипотензивную терапию, не удалось достичь целевого АД. Функция трансплантата практически не различалась в группах 1 и 2 у детей с АД до 95 центильного ряда. У больных в 3 группе с неконтролируемой АГ функция трансплантата была достоверно ниже по сравнению с детьми из 1-ой и 2-ой групп. Тщательный мониторинг и коррекция АД у детей после ТП позволяет сохранить функцию трансплантата.

Таблица 1

СКФ в группах детей тХПН в различные сроки после ТП

Время после ТП	2 мес	6 мес	12 мес	24 мес	36 мес
Группа 1 (n=10)	74,93+18,88	72,33+13,27	65,26+11,23	67,48+16,98	66+22,12
Группа 2 (n=63)	81,06+24,96	81,79+23,29	76,80+21,01	75,01+21,81	72,11+23,50
Группа 3 (n=29)	72,67+25,65	68,33+25,11	61,79+24,45*	46,61+22,53*	35,79+17,57*

Иммуносупрессивная терапия у больного после резекции опухоли почечного трансплантата (23 месяца наблюдения)

Е.В. Семенова¹, П.А. Владимиров², Г.В. Учваткин², В.Н. Николайчук²

¹ СЗ ГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

² ГБУЗ "Ленинградская Областная клиническая больница", Санкт-Петербург, Россия

Immunosuppressive therapy in patient after renal graft tumor resection (23 month follow up)

E.V. Semenova¹, P.A. Vladimirov², G.V. Uchvatkin², V.N. Nikolaychuk²

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St.-Petersburg, Russia

² Leningrad Region Hospital, St.-Petersburg, Russia

Актуальность проблемы. Случаи развития опухоли в почечном трансплантате достаточно редки, поэтому важным является определение тактики лечения у данной категории больных.

Цель работы. Выработать оптимальный режим иммуносупрессивной терапии для предотвращения рецидива новообразования, метастазирования и для сохранения функции почечного трансплантата.

Материалы и методы исследования. Мы представляем клинический случай больного, мужчины 42 лет, с диагнозом – дисплазия почек, который получал заместительную почечную терапию программным гемодиализом. Аллотрансплантация трупной почки была выполнена 6 лет назад. Начальная иммуносупрессивная терапия включала в себя базиликсимаб, циклоспорин, микрофеноловую кислоту и глюкокортикостероиды. Функция почечного трансплантата была снижена (сывороточный креатинин 0,130-0,150 ммоль/л). Уровень концентрации циклоспорина C0-110-160 нг/мл. При ультразвуковом исследовании почечного трансплантата через 2 года после трансплантации почки изменений выявлено не было. Однако через 3,5 года после трансплантации почки возник бородавчатый невус на коже лица, который был удален. В связи с этим была произведена коррекция иммуносупрессивной терапии: снижена доза циклоспорина до 75 мг/сут, выполнена конверсия с микрофеноловой кислоты на эверолимус (1,5-1,25 мг/сут), метилпреднизолон 4 мг/сут. Функция почечного трансплантата улучшилась (сывороточный креатинин 0,130-0,106 ммоль/л). При контрольном ультразвуковом исследовании через 4 года после трансплантации почки было обнаружено новообразование в почечном трансплантате. При компьютерной томографии с контрастированием подтверждено наличие гиповаскуляризованного образования почечного

трансплантата d=2,5×2,8 см. Метастазов найдено не было, поэтому принято решение о проведении органосохраняющей операции.

Полученные результаты. Перед операцией временно была произведена конверсия с эверолимуса на микрофеноловую кислоту, затем выполнена резекция опухоли почечного трансплантата и радиочастотная абляция. При морфологическом исследовании – светлоклеточный рак (гипернефрома). Функция почечного трансплантата после операции транзитивно ухудшилась, но затем сывороточный креатинин стабилизировался на уровне 0,153 ммоль/л. Через 3 месяца после резекции опухоли произведена обратная конверсия. Возобновлена схема иммуносупрессивной терапии: циклоспорин + эверолимус + стероиды. Азотвыделительная функция почечного трансплантата несколько ухудшилась, но оставалась стабильной. Уровень креатинина 0,180-0,202 ммоль/л, СКД EPI 34 мл/мин. За все время наблюдения после резекции опухоли почечного трансплантата концентрации циклоспорина C0-42-50 нг/мл, эверолимуса 4-4,5 нг/мл. Через 6-12-23 месяцев после операции выполнено углубленное обследование для исключения рецидива новообразования и поиска метастазов. По результатам КТ органов грудной и брюшной полости, забрюшинного пространства, МРТ малого таза рецидива заболевания и метастазирования не выявлено.

Заключение. Таким образом, при отсутствии метастазов органосохраняющая операция целесообразна. Необходим оптимальный режим иммуносупрессивной терапии с использованием минимальных доз ингибиторов кальциневрина (циклоспорин), ингибиторов пролиферативного сигнала (эверолимус), стероидов (метилпреднизолон), что позволяет сохранить функционирование почечного трансплантата и организма в целом.



Кафедра нефрологии ФПДО Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова приглашает на учебу!

Обучение проводится на базе Московского городского нефрологического центра при ГКБ № 52. Практические занятия проводятся в отделениях нефрологии, гемодиализа, перитонеального диализа, патологии трансплантированной почки, нефрологической реанимации, специализированной нефрологической поликлиники и включают клинические разборы больных со всем спектром нефрологической патологии.

Учебно-производственный план кафедры нефрологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова на 2019 год

№ п/п	Наименование цикла	Вид обучения: ПП – профессиональная переподготовка, ПК – повышение квалификации, ПК сертиф. – повышение квалификации с сертификационным экзаменом	Контингент слушателей	Дата проведения
1	Нефрология	ПП	анестезиологи-реаниматологи, терапевты, педиатры, урологи, хирурги	с 21.01.2019 по 30.04.2019
2	Болезни почек, почечная недостаточность и заместительная почечная терапия	ПК сертиф.	нефрологи	с 28.01.2019 по 26.03.2019
3	Ключевые вопросы диагностики и лечения болезней почек	ПК	нефрологи, терапевты, педиатры, урологи, врачи лечебного профиля ЛПУ	с 01.04.2019 по 13.04.2019
4	Актуальные вопросы нефрологии и диализа	ПК сертиф.	нефрологи	с 15.04.2019 по 15.05.2019
5	Нефрология	ПП	анестезиологи-реаниматологи, терапевты, педиатры, урологи, хирурги	с 09.09.2019 по 16.12.2019
6	Болезни почек, почечная недостаточность и заместительная почечная терапия	ПК сертиф.	нефрологи	с 16.09.2019 по 11.11.2019
7	Ключевые вопросы диагностики и лечения болезней почек	ПК	нефрологи, терапевты, педиатры, урологи, врачи лечебного профиля ЛПУ	с 02.12.2019 по 14.12.2019
8	Клиническая морфология болезней почек	ПК (прерывистое проведение цикла: 2 раза в месяц, 6 часов в день № 12)	Нефрологи, терапевты, врачи лечебного профиля ЛПУ, педиатры, врачи специальности "патологическая анатомия"	с 20.03.2019 по 20.10.2019
9	Костно-минеральные нарушения при хронической болезни почек	ПК	нефрологи, терапевты, педиатры, урологи, врачи лечебного профиля ЛПУ, эндокринологи	с 11.11.2019 по 16.11.2019
10	Гломерулонефриты: актуальные вопросы диагностики и лечения	ПК	нефрологи, терапевты, педиатры, урологи, врачи лечебного профиля ЛПУ	с 18.11.2019 по 23.11.2019

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

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

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

Обучение врачей ЛПУ системы Министерства здравоохранения и социального развития бесплатное.

По окончании циклов выдаются документы государственного образца.

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

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

Кафедра нефрологии ФПДО МГМСУ

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

Информация для авторов

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

Редакция оставляет за собой право редактирования рукописей.

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

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

Пример оформления первой страницы рукописи

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

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

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

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

² Кафедра нефрологии ФПДО 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 подрисуночные подписи с указанием номера каждого рисунка на русском и английском языке;
- каждый рисунок должен иметь название, комментарий и расшифровку всех сокращений **на русском и английском языке**;
- таблицы должны быть озаглавлены **на русском и английском языке**, содержать четко обозначенные графы, удобные для чтения;
- ссылки на рисунки и таблицы указываются в тексте в соответствующих местах; на полях или в тексте рукописи отмечается предпочтительное место их расположения.

6. Библиографические ссылки в тексте статьи обозначаются номерами в квадратных скобках в соответствии с порядком их появления в тексте статьи, таблицах или рисунках. **Список цитируемых источников составляется в порядке их упоминания** в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5-2008 "Библиографическая ссылка". Для работ, переведенных с русского на английский или с английского на русский, следует указать выходные данные и оригинала, и перевода на обоих языках (см. пример 1). Ссылки на интернет ресурсы даются в виде постраничных сносок и не включаются в список литературы.

Авторы должны выверить список литературы по базам данных "PubMed" (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) и РИНЦ (<http://elibrary.ru>). Ответственность за правильность ссылок и, следовательно, возможность их корректного автоматического распознавания базами данных учёта цитирования, лежит на авторах.

В списке литературы следует указать:

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

Примеры оформления списка литературы

1. *Захарова Е.В.* Прогнозирование исходов системной красной волчанки и системных васкулитов с экстра-ренальными и почечными проявлениями. Дисс. на соискание уч. степени. канд. мед. наук. 2005. М. 165 с.
Zakharova E.V. Prognozirovanie iskhodov sistemnoi krasnoi volchanki i sistemnykh vaskulitov s ekstra-renal'nymi i pochechnymi proyavleniyami. Diss. na soiskanie uch. stepeni. kand. med. nauk. 2005. M. 165 s.
2. Нефрология: Учебное пособие для послевузовского образования. Под ред. Е.М. Шиловой. М.: ГЭО-ТАР-МЕДИА, 2007. 683 с.
Nefrologiya: Uchebnoe posobie dlya poslevuzovskogo obrazovaniya. Pod red. E.M. Shilova. M.: GEO-TARMEDIA, 2007. 683 s.
3. *Томилина Н.А., Бирюкова 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.* Nepcidin-25 in diabetic chronic kidney disease is predictive for mortality and progression to end stage renal disease. PLoS One. 2015. 10(4): e0123072. DOI: 10.1371/journal.pone.0123072
7. Статья представляется в редакцию по электронной почте nephro-dial@yandex.ru в виде файла формата *.doc, *.docx или *.rtf (через полтора интервала шрифтом 12-го кегля Times New Roman). Рисунки представляются в виде отдельных файлов в формате *.tif или *.jpg с разрешением 600 dpi. Каждая таблица и рисунок должны находиться в отдельном файле; номера рисунков и таблиц должны присутствовать в названии файла.

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

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

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

Report of Russian RRT Registry. Part 2

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

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

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

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

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

TYPES OF PUBLICATIONS

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

Original articles of up to 25 pages;

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

Case reports of up to 10 pages.

MANUSCRIPT SHOULD CONTAIN

ABSTRACT (in Russian and in English) of 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 soiskaniye 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 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. frolon, 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., Scobble 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, Azerbaijan, Беларуси, Грузии, Казахстана, Киргизии, России, Таджикистана, Туркменинии, Украины и Узбекистана.

Состав региональной команды по ННГ&России:

Со-председатели

Александр Земченков (Россия)

Ирма Чохонелидзе (Грузия)

Члены команды

Мехман Агаев (Azerbaijan)

Антон Андрусев (Россия)

Борис Бикбов (Россия)

Ольга Воробьева (Россия)

Абдузаппар Гаипов (Казахстан)

Тинатин Давитая (Грузия)

Елена Захарова (Россия)

Мира Исаева (Киргизия)

Кайрат Кабулбаев (Казахстан)

Михаил Каган (Россия)

Олег Калачик (Беларусь)

Наталя Козловская (Россия)

Николай Колесник (Украина)

Кирилл Комиссаров (Беларусь)

Галина Орлова (Россия)

Ашот Саркисян (Армения)

Наталя Степанова (Украина)

Наталя 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