

Российское диализное общество

Творческое объединение детских нефрологов

Нефрология и диализ

T. 19 № 2 • 2017

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
Н.А. Мухин
Т.В. Сергеева
А.В. Смирнов
Фернандо Каррера (Португалия)
Артур Козн (США)
Норбер Ламер (Бельгия)
Ашгар Растегар (США)

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

Выпускающий редактор
И.В. Островская

Секретарь редакции
Д.А. Жидкова

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».

242 Страница РДО

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- 246 Анализ мутаций гена GNAS1 у пациентов с хронической почечной недостаточностью, вторичным гиперпаратиреозом и обезображивающей деформацией лицевого скелета (синдромом Сагликера)
Осман Демирхан, Яхья Сагликер, Элул Акбаль, Мехмет Али Эркоч, Нурэй Пайлар, Дениз Тастемир
- 255 Сроки начала и другие факторы на старте диализа, влияющие на выживаемость: Санкт-Петербургский регистр пациентов на заместительной почечной терапии
А.Ю. Земченков, К.А. Вишневский, А.Б. Сабодаш, Р.П. Герасимчук, А.О. Ананьева, И.Н. Конакова, В.Ю. Ряснянский, Н.Н. Кулаева, К.Г. Старосельский, Г.Ю. Тимоховская, А.Н. Исачкина, П.Н. Кислый, И.В. Жданова, В.В. Бекетов, В.П. Дору-Товт, А.Н. Васильев, Г.В. Васильева, О.М. Соловьева, М.В. Захаров, Т.В. Антонова, С.А. Команденко, А.Л. Шавкин, А.М. Омельченко, А.Ш. Румянцев
- 271 Артериальная гипертензия у детей, перенесших гемолитико-уремический синдром
С.В. Байко, А.В. Сукало, Н.Н. Абросимова
- 280 Сосудисто-тромбоцитарный и коагуляционный гемостаз у диализных пациентов с уремическим гиперпаратиреозом
Н.А. Воскресенская, Г.М. Орлова, Н.Н. Лужнова, Е.О. Андреева
- 287 Экспериментальные модели острого почечного повреждения
К.С. Комиссаров, В.С. Пилотович, М.Ю. Юркевич, М.В. Дмитриева, М.М. Зафранская

- 295 Результаты хирургического лечения тромбоза постоянного сосудистого доступа, сформированного синтетическим протезом, при его динамическом наблюдении методом ультразвукового дуплексного сканирования
И.С. Черняков

- 302 Нетрадиционный метод коррекции белково-энергетической недостаточности у пациентов на программном гемодиализе
А.А. Яковенко, А.Ш. Румянцев

ШКОЛА НЕФРОЛОГА

- 308 Опыт диагностики и лечения кардиопульмонального амилоидоза у пациента с семейной средиземноморской лихорадкой (Наблюдение из практики и краткий обзор литературы)
Е.М. Зелтынь-Абрамов, Н.Г. Потешкина, Н.И. Белавина, В.В. Паршин

- 315 АА-амилоидоз у больного гранулематозом с полиангиитом (Вегенера)
Н.Ф. Фролова, В.В. Рамеев, С.Г. Раденска-Лоповок, В.И. Червинко, Е.А. Степанова, Д.В. Калинин, Е.С. Столяревич, О.М. Русейкина, О.В. Логунов, М.Л. Зубкин

- 322 ИНФОРМАЦИЯ

- 325 Информация для авторов

- 331 Страница ISN

ISSN 1680-4422

Рецензируемый научный журнал; включен в перечень ВАК для научных периодических изданий РФ, в которых должны быть опубликованы результаты диссертационных исследований от 02.02.2016 г. и в список журналов Russian Science Citation Index (RSCI) на базе Web of Science.

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 ЗАО «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 05.06.17

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
N.A. Mukhin
T.V. Sergeeva
A.V. Smirnov
Fernando Carrera (Portugal)
Arthur Cohen (USA)
Norbert Lameire (Belgium)
Asgar Rastegar (USA)

Editorial board
A.M. Andrushev
I.N. Bobkova
M.Y. Kagan
N.L. Kozlovskaya
L.S. Prikhodina
E.S. Stoliarevich
A.N. Tsygin
E.M. Shilov
A.M. Shutov
E.Yu. Vasilieva
A.V. Sharshatkin

Assistant Editor
I.V. Ostrovskaya

Technical menager
D.A. Zhidkova

242 Russian Dialysis Society page

ORIGINAL ARTICLES

246 Mutational analysis of the GNAS1 gene in patients with chronic renal failure, secondary hyperparathyroidism and uglifying face appearances (Sagliker syndrome)

Osman Demirhan, Yahya Sagliker, Eylul Akbal,
Mehmet Ali Erkoc, Nuray Paylar, Deniz Tastemir

255 The timing and other dialysis start features associated with survival: St-Petersburg renal replacement therapy register

A.Yu. Zemchenkov, K.A. Vishnevskii, A.B. Sabodash,
R.P. Gerasimchuk, A.O. Ananieva, I.N. Konakova,
V.Yu. Rysanyansky, N.N. Kulaeva, K.G. Staroselsky,
G.Yu. Timokhovskaya, A.N. Isachkina, P.N. Kisly,
I.V. Zhdanova, V.V. Beketov, V.P. Doru-Tovt,
A.N. Vasiliev, G.V. Vasilieva, O.M. Solovieva,
M.V. Zakharov, A.N. Omelchenko, A.Sh. Rumyanstev

271 Arterial hypertension in children after hemolytic-uremic syndrome

S.V. Baiko, A.V. Sukalo, N.N. Abrosimova

280 Vascular-platelet hemostasis and blood coagulation in dialysis patients with uremic hyperparathyroidism

N.A. Voskresenskaya, G.M. Orlova,
N.N. Luzhnova, E.O. Andreeva

287 Experimental models of acute renal injury

K.S. Komissarov, V.S. Pilotovich, M.Yu. Yurkevich,
M.V. Dmitrieva, M.M. Zafranskaya

- 295 The outcomes of vascular access graft thrombectomy after dynamic surveillance using duplex ultrasound sonography
I.S. Cherniakov
- 302 Nontraditional method of correction of protein-energy malnutrition in patients on hemodialysis
A.A. Jakovenko, A.Sh. Rummyantsev
- EDUCATIONAL MATERIALS
- 308 Experience of diagnostics and treatment of cardiopulmonary amyloidosis due to familial Mediterranean fever (Case study and short review)
E.M. Zeltyn-Abramov, N.G. Potheshkina,
N.I. Belavina, V.V. Parshin
- 315 AA-amyloidosis in patient, suffering from granulomatosis with polyangiitis (Wegener)
N.F. Frolova, V.V. Rameev, S.G. Radenska-Lopovok,
V.I. Chervinko, E.A. Stepanova, D.V. Kalinin,
E.S. Stolyarevich, O.M. Ruseikina, O.V. Logunov,
M.L. Zubkin
- 322 ANNOUNCEMENTS
- 325 FOR AUTHORS
- 331 ISN page



РОССИЙСКОЕ ДИАЛИЗНОЕ ОБЩЕСТВО

УЧРЕЖДЕНО 23 апреля 1998 года

Председатель: Андрусов Антон Михайлович

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

Координационный совет:

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

Исполнительный комитет:

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

Секретариат РДО:

Водорезова А.В.
Алпацкая Т.Н.

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

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

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



РОССИЙСКОЕ ДИАЛИЗНОЕ ОБЩЕСТВО

УЧРЕЖДЕНО 23 апреля 1998 года

Правила подписки на журнал «Нефрология и диализ»

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

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

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

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

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

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



ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ «РОССИЙСКОЕ ДИАЛИЗНОЕ ОБЩЕСТВО»

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

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

1. Фамилия _____ Имя _____ Отчество _____

2. Почтовый адрес для рассылки журнала:

Почтовый индекс

Республика(область, край) _____

Город _____

Улица _____

Дом _____

Телефон: код города (_____) тел. _____

3. Контактные данные:

Мобильный телефон: _____

E-mail: _____

4. Название учреждения _____

отделение _____

5. Специальность:

☐ нефролог ☐ терапевт ☐ эндокринолог

☐ хирург ☐ кардиолог ☐ реаниматолог

прочее _____

5.1. Специализация:

☐ консервативная нефрология ☐ общая хирургия ☐ урология

☐ гемодиализ ☐ сосудистая хирургия ☐ анестезиология

☐ перитонеальный диализ ☐ хирургия диализного доступа ☐ эндокринология

☐ трансплантация

прочее _____

6. Должность:

☐ главный специалист по нефрологии ☐ зав. кафедрой

☐ доцент ☐ научный сотрудник ☐ зав. отделением

☐ врач ☐ ординатор ☐ аспирант

прочее _____

7. Ученое звание _____

8. Я желаю получать:

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

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

Дата: « _____ » _____ 201 г. Подпись: _____





**ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ
«РОССИЙСКОЕ ДИАЛИЗНОЕ ОБЩЕСТВО»**

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

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Российское Диализное Общество сообщает о мероприятиях, планируемых РДО в 2017-2018 гг.:

1. Конференция Сибирского федерального округа

Планируемые даты проведения: 22-23 сентября 2017 г.

Место проведения: Россия, Новосибирск

2. Конференция Северо-западного федерального округа «Декабрьские встречи – 2017»

Планируемые даты проведения: 9-10 декабря 2017 г.

Место проведения: Россия, Санкт-Петербург, Сестрорецк

3. Всемирный День Почки 2018

Планируемая дата проведения: 9 марта 2018 г.

Место проведения: Россия, Москва

4. СМЕ-курс – ERA-EDTA «Эпидемиология ХБП»

Планируемые даты проведения: 10-11 марта 2018 г.

Место проведения: Россия, Москва

5. II конференция Южного федерального округа

Планируемые даты проведения: 20-21 апреля 2018 г.

Место проведения: Россия, Ростов-на-Дону

6. XVII Северо-Западная нефрологическая школа

Планируемые даты проведения: 7-9 июня 2018 г.

Место проведения: Россия, Санкт-Петербург

7. VII Конференция РДО в Дальневосточном федеральном округе

Планируемые даты проведения: 14-15 сентября 2018 г.

Место проведения: Россия, Владивосток

8. X Общероссийская конференция «РДО - 20 лет»

Планируемые даты проведения: 25-26 октября 2018 г.

Место проведения: Россия, Москва

8. Международный семинар СМЕ

Планируемая дата проведения: 27 октября 2018 г.

Место проведения: Россия, Москва

9. Конференция Северо-западного федерального округа «Декабрьские встречи – 2018»

Планируемые даты проведения: 7-8 декабря 2018 г.

Место проведения: Россия, Санкт-Петербург, Сестрорецк

Председатель РДО

Андрусов А. М.

Контакты:

Председатель РДО: Андрусов А.М.

тел.: (499) 196-3122

e-mail: am_andrusev@mail.ru

сайт: <http://www.nephro.ru/>

Ответственный секретарь РДО: Водорезова А.В.

тел.: (499) 196-1011; (965) 137-0352

e-mail: rosdialysis@mail.ru

Mutational analysis of the GNAS1 gene in patients with chronic renal failure, secondary hyperparathyroidism and uglifying face appearances (Saglikler syndrome)

Osman Demirhan¹, Yahya Saglikler², Eylul Akbal¹,
Mehmet Ali Erkoc¹, Nuray Paylar², Deniz Tastemir³

¹ Department of Medical Biology and Genetics, Faculty of Medicine,
Cukurova University, Adana-Turkiye

² Saglikler Hypertension and Nephrology Unit, Adana-Turkiye

³ Vocational School of Health Services, Adiyaman, Turkiye

Abstract

Saglikler syndrome (SS) seems to be related to chronic kidney disease (CKD), secondary hyperparathyroidism (SH) and uglifying face appearances. The etiology of SS is not known, and it is strongly thought that genetics may be the major factor in the etiology. The genetics importance of GNAS1 gene mutations on outcome in patients with SS is unclear, and no search has addressed GNAS1 mutations. Therefore, we conducted clinical and genetical studies including screening for mutations in the 13 exons of the GNAS1 gene in 23 subjects with SS. In 47.8% of the patients, 17 genetic abnormalities in GNAS1 were detected. Seven (58.3%) of 12 nucleotide alterations comprised novel missense mutations and three nonsense. Mismutations were in different manners. For 16 regions of the GNAS1 gene in which a missense and nonsense mutations, and heterozygote transversions (polymorphisms) were identified in 11 patients, and no mutated GNAS1 genomic in DNA of control subjects. There was nonsense mutations in 5 patients. Polymorphisms and other nonpathogenic mutations have been identified in 43.5% of the patients. There were also 6 heterozygous transversion polymorphism in exons. Six were intragenic mutations. These results expand the spectrum of GNAS1 missense mutations associated with SS, and are consistent with an insufficiency of GNAS1 playing a role in the clinical phenotype of loss of function mutations and with a functional GNAS1 allele having a predominant role. At the same time, these findings may be helpful in conducting further molecular and biological studies on CKD, secondary hyperparathyroidism and uglifying face appearances.

Key words: *Saglikler syndrome, GNAS1 gene, mutations, polymorphism, chronic kidney disease, hyperparathyroidism, uglifying face appearances*

Corresponding Author: Prof. Dr. Osman DEMIRHAN, Ph.D. Department of Medical Biology and Genetics,
Faculty of Medicine, Cukurova University, 01330 Balcali-Adana/Turkey
Tel./Fax: +90 3223387140 E-mail: osdemir@cu.edu.tr

Анализ мутаций гена GNAS1 у пациентов с хронической почечной недостаточностью, вторичным гиперпаратиреозом и обезображивающей деформацией лицевого скелета (синдромом Сагликера)

Осман Демирхан¹, Яхья Сагликер², Элул Акбаль¹,
Мехмет Али Эроч¹, Нурэй Пайлар², Дениз Тастемир³

¹ Отдел медицинской биологии и генетики, Медицинский факультет,
Университет Чукурова, Адана, Турция

² Отделение гипертензии и нефрологии Сагликера, Адана, Турция

³ Профессиональная школа здравоохранения Университета Адияман, Адияман, Турция

Резюме

Синдром Сагликера (СС) ассоциирован с хронической болезнью почек (ХБП), вторичным гиперпаратиреозом (ВГПТ) и обезображиванием лицевого скелета. Этиология СС остается неустановленной, однако имеются серьезные основания полагать, что в его основе лежат генетические факторы. Значимость мутаций гена GNAS1 для исходов СС не вполне ясна, поиск мутаций GNAS1 с этой целью не проводился. Мы выполнили клиническое и генетическое обследование, включающее скрининг мутаций в 13 экзонах гена GNAS1 у 23 пациентов с СС. У 47,8% пациентов было выявлено 17 генетических аномалий GNAS1. Семь (58,3%) из 12 нуклеотидных нарушений представляют собой новые миссенс-мутации, и три – нонсенс-мутации. Мутации носили разнородный характер. У 11 пациентов выявлены миссенс- и нонсенс-мутации и гетерозиготные трансверсии (полиморфизмы) в 16 регионах гена GNAS1, тогда как в контрольной группе мутаций GNAS1 не обнаружено. Нонсенс-мутации обнаружены у 5 пациентов. Полиморфизмы и другие непатогенные мутации найдены у 43,5% больных. Обнаружены также 6 гетерозиготных трансверсий в экзонах. Шесть представляли собой интронные мутации. Эти результаты расширяют спектр миссенс-мутаций гена GNAS1, ассоциированных с СС, и согласуются с представлениями о том, что недостаточность GNAS1 играет роль в формировании клинического фенотипа, причем основное значение имеют мутации, ведущие к полной потере функции за счет дефицита функциональной аллели GNAS1. Кроме того, полученные данные могут быть полезны для проведения дальнейших молекулярных и биологических исследований у больных с ХБП, вторичным гиперпаратиреозом и обезображиванием лицевого скелета.

Ключевые слова: синдром Сагликера, ген GNAS1, мутации, полиморфизм, хроническая болезнь почек, гиперпаратиреоз, обезображивание лица

Адрес для переписки: Профессор Осман Демирхан, Отдел медицинской биологии и генетики,
Медицинский факультет, Университет Чукурова, 01330 Балкали, Адана, Турция
Тел./Факс: +90 3223387140 E-mail: osdemir@cu.edu.tr

Introduction

SS is a new disease entity, and were first described by Yahya Sagliker et al., and have named SS, with prominent features being bone deformities (Sagliker 2004). The exact etiology of SS is not known. The frequency of SS has been reported as approximately 0.5% of patients with chronic renal failure and secondary hyperparathyroidism, and mostly seen in poor and underdeveloped countries. There may be genetic predisposition in these patients to develop SS. SS is a very prominent feature in CKD including uglifying human face appearances, short stature, extremely severe maxillary and mandibular changes, soft tissues in the mouth, teeth-dental abnormalities, finger tip changes, neurologic and audiological manifestations, and severe psychological problems (Sagliker 2004-Ozenli 2010). Some patients suffering from CKD develop SS. The incidence of CKD stage late III is around 8% in the world. It appears that patients with chronic renal failure may have a new syndrome of bone deformities that have long been neglected, ignored. The definite causes of this entity has not been clearly understood yet, however studies on risk factors that can lead to this syndrome are underway. In CKD patients, having bad prognosis, and turning into SS, it is plausible to think that they are genetically predisposed. The polymorphisms and mutations in the genes encoding protein elements of these molecular pathways may have some associations with progress of SS, and genetic studies need to be done in order to clarify this syndrome.

Like all G proteins, the gene for $Gs\alpha$ is guanine nucleotide-binding protein a stimulating activity polypeptide 1 (GNAS1); its chromosome maps to the chromosome 20q13 region (Levine 1999-Cohen 1999) and is associated with several human endocrine disorders, including Albright hereditary osteodystrophy (AHO). GNAS is a complex locus encoding multiple overlapping transcripts. AHO is characterized by short stature, subcutaneous calcification, and brachydactyly and is caused by mutations that inactivate $Gs\alpha$ (Patten 1990-Weinstein 1990). Activating and inactivating GNAS1 mutations produce opposite effects on endocrine function and bone development, presumably secondary to opposite effects on intracellular cAMP. In view of reports showing that progressive osseous heteroplasia is also caused by mutations in GNAS1 (Eddy 2000, Shore 2002). Activating mutations lead to the activation of hormone signaling pathways in the absence of circulating hormone, while inactivating mutations lead to hormone resistance. Activating mutations inhibit osteoblast differentiation, leading to fibrous dysplasia (FD), while inactivating mutations promote osteoblast differentiation, leading to ectopic ossifications in Albright hereditary osteodystrophy (AHO) and Progressive osseous heteroplasia (POH). Estimates of the proportion of Pseudohypoparathyroidism type 1a (PHP1a) caused by GNAS mutations range from 60 to 90%. Causative mutations have been found throughout the 13 exon gene; however, about 35-50%

of the mutations by incidence are a 4bp deletion in exon 7 (Yu 1995, Aldred 2000). However, not all patients with PHP1a and pseudopseudohypoparathyroidism were found to carry detectable GNAS1 mutations (Ahmed 1998, Weinstein 1998). Loss-of-function mutations characterize types Ia and Ib PHP, PPHP, AHO, and POH (OMIM 2005). But, there was no evidence of linkage to the GNAS1 gene in the patients affected with SS. Genetic studies are needed in order to clarify the pathogenesis of this syndrome.

Here, we describe the first mutational analysis of GNAS1 in a group of patients with SS. Exactly how GNAS insufficiency might lead to SS is unclear, although there are potential mechanisms to explore. This is the first report describing an important association between GNAS1 mutations and the patients with SS.

Subjects and Methods

We have analyzed the clinical and molecular genetic features of a group of patients with SS. The GNAS1 gene mutations that have been incriminated in the pathogenesis of hereditary bone dysplasias (BD), such as McCune-Albright syndrome and likely achondroplasias etc. Although, our patients were not looking like any of them but they could be in between.

Patients

Clinical symptoms

We evaluated the patients with SS, and they are associated with CKD, secondary hyperparathyroidism (SH), hypocalcemia, hyperphosphatemia, irregularly scattered innocent tumoral accumulations in skull and face bones, unique and serious facial deformities which is unrecognizably uglifying human face appearance, short stature, extremely severe destructional nasal, maxillary and mandibular changes, severe type II malocclusion on cephalometric changes of maxilla and mandibula-maxillary protrusion, soft and pathologically demonstrated innocent tissues in the mouth, irregularly located teeth and dental abnormalities, innocent soft tissue accumulations in the upper oral cavities, type two malocclusion of the maxillary bones (frontal forward and upward malformation of the upper jaws), curved finger tip changes, x or o type knee deformities and walking abnormalities, crippled walkings in particularly left legs, abnormal scapulas, neurologic manifestations, audiological findings, hearing abnormalities and severe psychological problems (Figure 1).

Biochemical symptoms

There was no striking results for vitamin D deficiency and calcitonin levels thought to be responsible for bone deformities. They all had high phosphate, low calcium, high ALP levels and high PTH values. We did not find any abnormalities in hemoglobin electrophoresis including HbA1, HbA2, HbS, HbF and G6PD levels for any kind hemoglobinopathies and G6PD deficiencies. We didn't find any striking differences in growth hormone



Figure 1. Clinical and radiological findings in the patients with Sagliker syndrome.

levels that we could accuse for pathogenesis of shortness. Eventhough the shortest patients had the highest levels of growth hormones. We didn't find any thyroid function defects in T3, T4 and TSH levels which might be taken responsible for growing deficiency. We did not find any sex hormone abnormalities in measuring FSH, LH and total testosterone levels to produce early cicatrization of epyphysis syndromes. As expected we have shown osteoporosis, thought to be caused by SS in all patients and cephalometric changes in type II malocclusions on the skull.

GNAS1 mutation analysis

We have analyzed the molecular features of the patients with SS in easily from our near region.

Blood samples were collected from 23 patients and 23 healthy controls to investigate their GNAS1 gene mutations after their parents had given written informed consent, according to the Ethics Committee of Medical School of Cukurova University. Venous blood samples were transferred to tubes with 10 ml EDTA and then were stored at 4°C. The DNA isolation of the blood samples collected from both groups of cases was performed by a precipitation method in which a saturated saline solution was used. Genomic DNA was isolated from peripheral leukocytes by standard procedures. Approximately 5 ml of blood was taken for both groups for DNA isolation. DNA extracted according to standart high salt method and then stored -20°C before using. Genomic DNA was isolated from peripheral leukocytes by standard procedures. Our study was conducted in two

stages. All exons analysis was performed in two stages. In the first step, 1, 4, 5, 7, 10 and 13 exons were analyzed, and the other exons in the second step. All 13 exons of GNAS1 gene was amplified by PCR using the specific primers pairs and fragment size (bp) and at specific annealing temperatures shown in Table 1.

All exons of GNAS1 gene were screened. First PCR was performed in a final volume of 25 ml containing 12.5 µl AmpliTaq Gold® PCR master mix (2X), 2 µl of 2 pmol/µl of reverse and 2 µl of 2 pmol/µl forward primers, 3 µl of 40-413 ng/µl DNA and 5.5 µl water. Then, for the purification of PCR product, ExoSap Purification was performed using cycle conditions protocol of 37°C for 30 min and 80°C for 15 min. Then, Second PCR (Bigdye reaction) was performed in a final volume of 10 µl containing Big Dye Cycle Sequencing v3.1 Kit 2 µl, 5xSequencing Buffer 2µl, Forward primer or reverse primer 2 µl, PCR product 2 µl and water 2 µl. PCR conditions were 96°C for 1 min (activation), 96°C for 10 s, 50°C for 5 s, 60°C for 4 min (25 cycle amplification). Then, obtained PCR products were purified using Sephadex Purification protocol. Finally, sephadex purified PCR products were loaded to ABI 3130 machine for capillar electrophoresis and then results were evaluated using seqscape software.

Statistical analysis; genotype frequencies of patients as well as healthy control subjects were found to be in Hardy-Weinberg equilibrium, as tested by the χ^2 test. Genotype and allele frequencies were compared by Fisher's exact test using the Statistica SPSS 17.0 statistics program (SPSS Inc., Chicago, IL).

Table 1. Primers and annealing temperatures used to amplify GNAS1, exons 1–13

Exon	Fragment size (bp)	Annealing Temp (°C)	Upstream primer	Downstream primer
1	141	59	5'-gcgctccttgcgaggagccgagcc-3'	5'-gcgagagcaagagagacactgagc-3'
2	73	57	5'-tgtaaacgattgccc-3'	5'-caggaacagttccca-3'
3	45	52	5'-tgtaaacgatggatg-3'	5'-caggaacagtggtcc-3'
4	381	60	5'-taatttgcaactatgtttattcagc-3'	5'-gaagtcaaagtcaggcagcttcac-3'
5	381	63	5'-gcagtactcctaactgacatggtgc-3'	5'-gacaggtgagctaagatgtagaagg-3'
6	98	55	5'-tgtaaacgacgtgaa-3'	5'-caggaacagagtgagg-3'
7	345	62	5'-tggcaaatgatgtgagcgctgtg-3'	5'-agtctggagtagtttggaagag-3'
8	74	51	5'-tgtaaacgaaactgt-3'	5'-caggaacagacagca-3'
9	59	51	5'-tgtaaacgaaactgt-3'	5'-caggaacagacagca-3'
10	357	60	5'-tgctctcgctgcccgtgctgacttctg-3'	5'-agccatctacaagaaggaggccgtg-3'
11	131	60	5'-tgtaaacgacgcca-3'	5'-caggaacagctctcc-3'
12	68	52	5'-tgtaaacgaaacat-3'	5'-caggaacagctcca-3'
13	322	72	5'-ctggcggagggtgctactgacaag-3'	5'-gccctatgggtggtgattaactgc-3'

Results

GNAS1 Mutations

The GNAS1 on chromosome 20 is a complex locus. More recently, additional exons have been identified and it has become apparent that GNAS1 is a complex locus encoding multiple overlapping transcripts (Hayward 1998).

In our study, in 47.8% of our patients (11/23), 17 different genetic lesions in GNAS1 were detected. In seven patients (58.3%) of 12 nucleotides there were novel missense mutations in GNAS1. In our study, for 16 regions of the GNAS1 gene in which a missense and nonsense

mutations, and heterozygote transversions (polymorphisms) were identified in 11 patients, and no mutated GNAS1 genomic in DNA of control subjects. There was nonsense mutations in 5 patients. Polymorphisms and other nonpathogenic mutations have been identified in 43.5% (Weinstein 1990) of the patients. Some had uninformative for some intragenic GNAS1 polymorphisms (introns; 65626, 70387, 70817), and some heterozygote transversions were found in intron regions of exon 5, 10 and 12. One, six, one, five, one and three of these alterations were found in exons 1, 4, 5, 10, 11 and 12 respectively. In seven patients (58.3%) of

Table 2. The GNAS1 mutations and polymorphisms of patients with SS

Exon	Patient	Codon	Nucleotide sequences	Amino acid changes
1	P1	284	AGC	ACC Missense mutation (Ser→Thr)
4	P5	760	ATC	ACC Missense mutation (Ile→Thr)
4	P15	750	ATT	ACT Missense mutation (Ile→Thr)
4	P12	750	ATT	ACT Missense mutation (Ile→Thr)
4	P13	747	GAG	GGG Missense mutation (Glu→Gly)
4	P23	769	TTC	TGC Missense mutation (Phe→Cys)
4	P6	765	CCC	CCA Nonsense mutation (Pro)
5	P12	65626 (intron)	T	C Heterozygous transversion (Polymorphism)
10	P8	865	GCG	GCC Nonsense mutation (Ala)
10	P20	885	ATG	ATA Missense mutation (Met→Ile)
10	P22	854	GGT	GCG Nonsense mutation (Gly)
10	P13	Intron	C	T Heterozygous transversion (Polymorphism)
10	P1	878	GCC	GCA Nonsense mutation (Ala)
11	P15	70387 (intron)	C	T Heterozygous transversion (Polymorphism)
12	P15	70817 (intron)	T	C Heterozygous transversion (Polymorphism)
12	P13	70817 (intron)	T	C Heterozygous transversion (Polymorphism)
12	P10	70817 (intron)	T	C Heterozygous transversion (Polymorphism)

12 nucleotides with novel mutations of GNAS1, in the 284 codon of exon 1 (AGC→ACC transversion) showed a different missense mutation leading to the substitution of serine by threonine in P1. For P5, P12, P13, P15 and P23, mutations were revealed in exon 4 of GNAS1: P5 had a ATC→ACC heterozygote transversion mutation in codon 760 resulting in a substitution of isoleucine by threonine (Fig. 2). P12 showed a transversion of thymine (ATT→ACT) in codon 750 of exon 4 of GNAS1 resulting in a substitution of isoleucine by threonine. Resulting in missense mutations of exon 4, GAG→GGG

homozygote transversion resulting in glutamic to glycine substitution at codon 747 was identified in P13. In the 750 codon of exon 4 (TTA→ACT transversion) showed a different missense mutation leading to the substitution of isoleucine by threonine in P15. One different novel mutation was detected in 769 codon of exon 4 (phenylalanine to cytosine) identified in P23. P20 showed a single base substitution from methionine to isoleucine in codon 885 of exon 10. Nonsense mutations in 5 patients (P1, P6, P8, P13, P22): exon 4 and 10 exons, so this alteration does not have any effect on gene product. It described

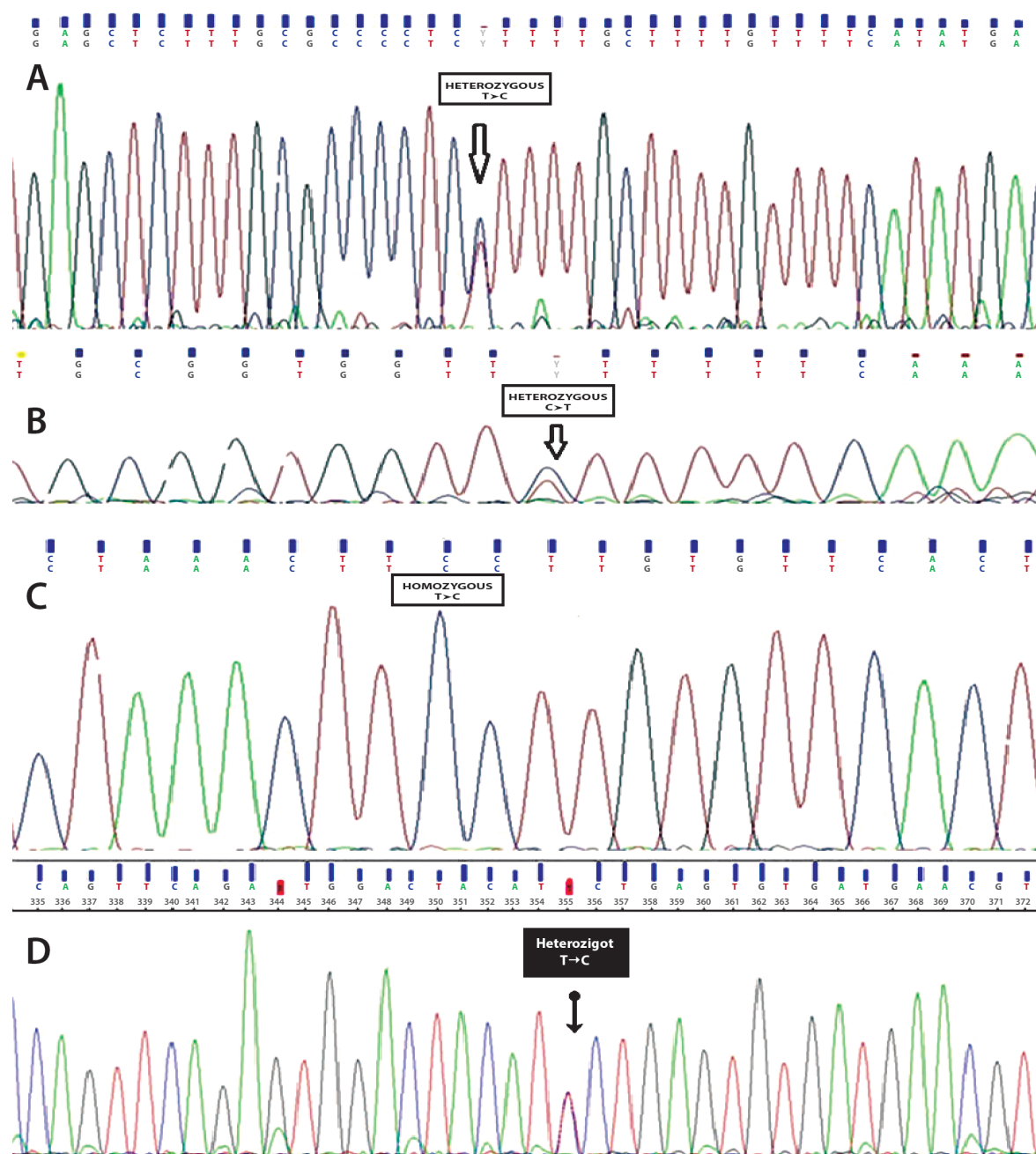


Figure 2. Sequencing analysis of some exons in patients with Saglker syndrome; DNA sequence data showing a heterozygous T→C polymorphism in nucleotide 70817 (intron) of exon 12 of patient 15 (A), a heterozygous C→T polymorphism in nucleotide 70387 (intron 11) of exon 11 of patient 15 (B), a homozygous T→C polymorphism in nucleotide 65626 (intron) of exon 5 of patient 12 (C), a heterozygous T→C (ATC→ACC) mutation in codon 760 of exon 4 of patient 5 (D).

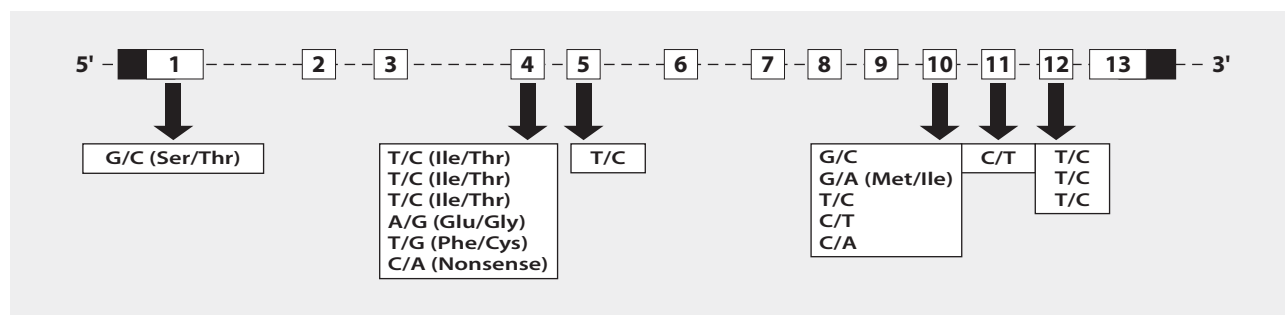


Figure 3. Schematic representation of GNAS1 with the location of 17 nucleotide changes detected in patients with SS. Exons are represented by rectangles.

four nonsense mutations of exon 10 (GCC→GCA, codon 878; GGT→GGC, codon 854; GCG→GCC, codon 865; in intron region) and one nonsense mutation of exon 4 (CCC→CCA, codon 765). Polymorphisms and other non-pathogenic mutations have been identified in 43.5% (Weinstein 1990) of the patients. P10, P12, P13 and P15 have uninformative for an intragenic GNAS1 polymorphism (introns; 65626, 70387 and 70817) and was also found the C→T and T→C heterozygous transversion in intron regions of exon 5, 10 and 12. Those novel genetic changes and missense mutations might be extremely important in the pathogenesis of SS. The nucleotide changes were not detectable in exon 2, 3, 6, 7, 8, 9 and 13. In other six patients, no molecular abnormality was found in the GNAS1 gene (Table 2, Figure 2, Figure 3).

Discussion

Here we describe the first mutational analysis of GNAS1 in Turkish patients affected with SS; chronic kidney disease (CKD), secondary hyperparathyroidism and uglifying face appearances. No all patients with CKD developed SS and the incidence of SS is around 0.5% in CKD patients. If we only consider there is 8 billion population in the world and 640 million have late stage III CKD and 3.200.000 patients have SS, then we do understand that we are facing a very serious and disastrous medical problem in the world. Heterozygous inactivating mutations of GNAS1 result in a condition known as McCune Albright-Hereditary Osteodystrophy and possibly in achondroplasias. This suggests that there had to be some additional factors predisposing to the genesis and probably related to SS. The cause and genetic etiology of this turning is not known. Therefore, the differential imprinting of separate protein products of GNAS1 therefore may contribute to the variation of clinical manifestation in SS.

By direct DNA sequencing, we identified seven point missense mutations within exons 1, 4 and 10, thus expanding the spectrum of GNAS1 mutations associated with SS. However, no genetic alterations were found in exons 2, 3, 6, 7, 8, 9 and 13. The prevalence of all GNAS1 mutations in our patients was high (52.2%), and

different genetic lesions were observed to be the most frequent exon 4 (26%) and 10 (21.7%), followed by those of the exon 1 (4.3%). Those novel genetic changes and missense mutations might be extremely important in the pathogenesis of SS. Indeed, a prevalence of GNAS1 mutations of about 50% in patients with PHP Ia has been reported (OMIM 2005). In the patients, these mutations are associated with a partial decrease in GNAS1 mRNA expression, suggesting that the premature codon leads to abnormal RNA processing, as determined for mutations in other genes.

In the present study, mutations observed in SS patients are distributed throughout the gene. The 5 missense mutations in exon 4 were found to be the most frequent in our patients, involving 71.4% of missense mutations described. Amino acid substitutions predominate (codons 760, 750x2, 747 and 769), but nonsense mutation (codon 765) in exon 4 that lead to altered translation initiation, aberrant mRNA splicing or partial alterations in GNAS1 mRNA structure. Mutations observed in AHO patients are distributed throughout the gene. The majority of other mutations are unique to individual families, but some clustering is apparent, particularly in exons 1, 4, 5, 10 and 13. In previous studies, some different inactivating missense and frameshift mutations in the GNAS1 gene have been identified the sporadic de novo and missense familial comment in codons 275T>A; 275-312+8del43; 296T>C; 301-302delGA and 308T>C at exon 4 of the patients with AHO and PHP or PPHP (Ahmed 1998-Riminucci 1999). Using these studies, we have confirmed that there is a close correlation between the nucleotide substitutions of exon 4 and SS patients, and the nucleotide substitutions in codons 760, 750, 747 and 769 at exon 4 play a role in the pathogenesis of SS. Consequently, these results show that in SS patients, missense mutations can be used as reliable indicators of disease. The second novel missense, nonsense mutations and heterozygous transversion were a nucleotide transition identified in exon 10 (one missense, 3 nonsense mutations, one heterozygous transversion) (P1, P8, P13, P20 and P22), where a single base substitution from methionin to isoleucine in codon 885 of one patients (P20). Of the some previously reported mutations, missense and frameshift mutations in exon 10 have been shown to be associated

with AHO, PHP1 and PPHP (Oude 1994, Warner 1997). Our results confirm a significant association between the codon 885 of exon 10 and SS.

In previous studies, inactivating missense and frameshift mutations in exon 1 of GNAS1 gene have been identified the sporadic de novo and missense familial comment in codn 1A>G, codon 1A>G, codon 115delG, codon119-139+17del38 and codon 124C>T at exon 1 of the patients with AHO and PHP or PPHP (Patten 1990, Warner 1997, Fischer 1998). The heterozygous alteration is predicted to be responsible for a reduced Gsa activity as demonstrated for the other previously reported deletions in exon 1 (Schwindinger 1992, Yu 1999). This novel mutation was associated with PHP. Mantovani et al. (Mantonavi 2000) identified two novel frameshift mutations within exons 1 and 11, thus expanding the spectrum of GNAS1 mutations associated with PHP1 and PPHP. We also have identified one pathogenic changes in codon 284 of exon 1 (AGC→ACC transition, ser→thr). This mutation can be shown to prevent the generation of a normal full length Gsa protein, resulting in a partial deficiency of Gsa activity. At the same time, this mutation is the third mutation affecting exon 1, confirming that this exon is subject to undergoing genetic alterations (Schwindinger 1992, Yu 1999) and should therefore be included in the analysis of GNAS1 mutations. SS can be difficult to diagnose for a mutations in exon 1 of GNAS1 can give rise to a classical SS phenotype indistinguishable from that observed with mutations elsewhere in the gene. Since this exon is unique to the Gsa transcripts. However, investigation of possible interactions between these overlapping sense and antisense transcripts may shed light on the molecular basis of the strong parent-of-origin effect associated with mutations of GNAS1. Lastly, we were found no genetic alterations in exons 2, 3, 6, 7, 8, 9 and 13 of GNAS1 gene in SS. As previously described, the identified mutations were scattered throughout the GNAS1 gene, occurring in exons 5 and 7 of the patients with AHO and PHP or PPHP (Patten 1990, Eddy 2000, Yu 1999, Warner 1997, Wilson 1994).

Conclusions

Our findings strongly suggest that the spectrum of GNAS1 missense mutations associated with SS disorder, and are consistent with missense mutations of GNAS1 playing a role in the clinical phenotype of loss of function mutations in SS; uglifying human face appearance in severe and late secondary hyperparathyroidism. Our findings expand the spectrum of phenotypic variability attributable to mutations in the GNAS1 gene. Also, this gene can be valuable tools to confirm the diagnosis of SS. Such a finding might help to resolve some of the complexity associated with the regulation of imprinting of GNAS1 and its involvement in multiple human bone disease states. Further investigation into imprinting effects and the regulation and function of the multiple transcripts of the GNAS1 locus will be

required to understand the genotypic complexity and phenotypic variability associated with mutations at this locus. Identification of such individuals has important prognostic implications for genetic counseling. Therefore, GNAS1 molecular analysis should be performed in patients with isolated SS phenotype, although other pathogenic mechanisms are involved in a majority of cases. At the same time, such a finding might help to resolve some of the complexity associated with the regulation of GNAS1 and its involvement in multiple human disease states.

Acknowledgement: this study was supported by Research Fund of Cukurova University (TF2009BAP8, TF2009BAP 43).

None of authors has any conflict of interest

References

1. *Abmed SE, Dixon PH, Bonthron DT, et al.* GNAS1 mutational analysis in pseudohypoparathyroidism. Clin Endocrinol (Oxf). 1998. 49:525-531.
2. *Aldred MA, Trembath RC.* Activating and inactivating mutations in the human GNAS1 gene. Hum Mutat. 2000. 16:183-189.
3. *Cohen MM Jr, Howell RE.* Etiology of fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome. Int J Oral Maxillofac Surg. 1999. 28:366-371.
4. *Eddy MC, de Beur SMJ, Yandow SM, et al.* Deficiency of the alpha-subunit of the stimulatory G protein and severe extraskelatal ossification. Journal of Bone and Mineral Research. 2000. 15:2074-2083.
5. *Erkan AN, Sagliker Y, Yildiz I, Ozluoglu L.* Audiological findings in chronic kidney disease patients with Sagliker syndrome. J Ren Nutr. 2010. Sep 20 (5 Suppl):S56-8.
6. *Fischer JA, Egert F, Werder E, Born W.* An inherited mutation associated with functional deficiency of the a-subunit of the guanine nucleotide-binding protein Gs in pseudo- and pseudopseudohypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 1998. 83:935-938.
7. *Giray S, Sagliker Y, Yildiz I et al.* Neurologic manifestations in Sagliker syndrome: uglifying human face appearance in severe and late secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure patients. J Ren Nutr. 2006. Jul 16(3):233-6.
8. *Hayward BE, Kamiya M, Strain L et al.* The human GNAS1 gene is imprinted and encodes distinct paternally and biallelically expressed G proteins. Proc Natl Acad Sci USA. 1998. 95:10038-10043.
9. *Levine MA.* Clinical implications of genetic defects in G proteins: oncogenic mutation in G alpha-s as the molecular basis for the McCune-Albright syndrome. Archives of Medical Research. 1999. 30: 522-531.
10. *Mantovani G, Romoli R, Weber G, et al.* Mutational analysis of GNAS1 in patients with pseudohypoparathyroidism: identification of two novel mutations. J Clin Endocrinol Metab. 2000. 85:4243-4248.
11. *Miric A, Vecchio JD, Levine MA.* Heterogeneous mutations in the gene encoding the a-subunit of the stimulatory G protein

- of adenylyl cyclase in Albright hereditary osteodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993. 76:1560-1568.
12. Nakamoto JM, Sandstrom AT, Brickman AS *et al.* Pseudohypoparathyroidism type Ia from maternal but not paternal transmission of a Gsa gene mutation. *Am J Med Genet.* 1998. 77:261-267.
13. OMIM. Online Mendelian Inheritance in Man, 2005.
14. Oude Luttikhuis MEM, Wilson LC, Leonard JV, Trembath RC. Characterization of a de novo 43-bp deletion of the Gsa gene (GNAS1) in Albright hereditary osteodystrophy. *Genomics.* 1994. 21:455-457.
15. Ozenli Y, Giray S, Sagliker Y, Adam SM. A controlled study of psychiatric manifestations and electroencephalography findings in chronic kidney disease patients with Sagliker syndrome. *J Ren Nutr.* 2010. Sep 20(5 Suppl):S51-5.
16. Patten JL, *et al.* Mutation in the gene encoding the stimulatory G protein of adenylate cyclase in Albright's hereditary osteodystrophy. *N. Engl. J. Med.* 1990. 322:1412-1419.
17. Riminucci M, Fisher LW, Majolagbe A, Corsi A, *et al.* A novel GNAS1 mutation, R201G, in McCune-Albright syndrome. *J Bone Mineral Res.* 1999. 14: 1987-9.
18. Sagliker Y, Balal M, Sagliker Ozkaynak P *et al.* Sagliker syndrome: uglifying human face appearance in late and severe secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Semin Nephrol.* 2004. Sep 24(5):449-55.
19. Sagliker Y, Acharya V, Ling Z *et al.* International study on Sagliker syndrome and uglifying human face appearance in severe and late secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease patients. *J Ren Nutr.* 2008. Jan 18(1):114-7.
20. Schwindinger WF, Francomano CA, Levine MA. Identification of a mutation in the gene encoding the α subunit of the stimulatory G protein of adenylyl cyclase in McCune-Albright syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992. 89: 5152-6.
21. Shapira H, Mouallem M, Shapiro MS *et al.* Pseudohypoparathyroidism type Ia: two new heterozygous frameshift mutations in exons 5 and 10 of the Gsa gene. *Hum Genet.* 1996. 97:73-75.
22. Shore EM, Ahn J, de Beur SMJ, *et al.* Paternally inherited inactivating mutations of the GNAS1 gene in progressive osseous heteroplasia. *New England Journal of Medicine.* 2002. 346:99-106.
23. Spiegel AM. The molecular basis of disorders caused by defects in G proteins. *Hormone Res.* 1997. 47: 89-96.
24. Walden U, Weissortel R, Corria Z, *et al.* Stimulatory guanine nucleotide binding protein subunit 1 mutation in two siblings with pseudohypoparathyroidism type 1a and mother with pseudopseudohypoparathyroidism. *Eur J Paed.* 1999. 158:200-203.
25. Warner DR, Gejman PV, Collins RM, Weinstein LS. A novel mutation adjacent to the switch III domain of Gsa in a patient with pseudohypoparathyroidism. *Mol Endocrinol.* 1997. 11:1718-1727.
26. Warner DR, Weng G, Yu S, Matalon R, Weinstein LS. A novel mutation in the switch 3 region of Gsa in a patient with Albright hereditary osteodystrophy impairs GDP binding and receptor activation. *J Biol Chem.* 1998. 273:23976-23983.
27. Weinstein LS, *et al.* Mutations of the Gs α -subunit gene in Albright hereditary osteodystrophy detected by denaturing gradient gel electrophoresis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1990. 87:8287-8290.
28. Weinstein LS, Shenker A, Gejman PV, Merino MJ, *et al.* Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome. *N Engl J Med.* 1991. 325:1688-95.
29. Weinstein LS. Albright hereditary osteodystrophy, pseudohypoparathyroidism, and Gs deficiency. In: Spiegel AM, ed. *G proteins, receptors, and disease.* Totowa: Humana Press. 1998. 23-56.
30. Weinstein LS, Yu S. The role of genomic imprinting of G α in the pathogenesis of Albright hereditary osteodystrophy. *Trends Endocrinol. Metab.* 1999. 10:81-85.
31. Wilson LC, Luttikhuis ME, Clayton PT, Fraser WD, Trembath RC. Parental origin of Gsa gene mutations in Albright's hereditary osteodystrophy. *J Med Genet.* 1994. 31:835-839.
32. Yokoyama M, Takeda K, Iyota K *et al.* A 4-bp deletion mutation of Gsa gene in a Japanese patient with pseudoparathyroidism. *J Endocrinol Invest.* 1996. 19:236-241.
33. Yu S, Yu D, Hainline BE, *et al.* A deletion hotspot in exon 7 of the Gs α gene (GNAS1) in patients with Albright's hereditary osteodystrophy. *Hum Mol Genet.* 1995. 4:2001-2002.
34. Yu D, Yu S, Schuster V, Kruse K, *et al.* Identification of two novel deletion mutations within the Gs α gene (GNAS1) in Albright hereditary osteodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999. 84:3254-3259.

Дата получения статьи: 21.01.2016

Дата принятия к печати: 06.02.2017

Сроки начала и другие факторы на старте диализа, влияющие на выживаемость: Санкт-Петербургский регистр пациентов на заместительной почечной терапии

А.Ю. Земченков^{1,2,3}, К.А. Вишневский^{1,3}, А.Б. Сабодаш³, Р.П. Герасимчук^{1,2}, А.О. Ананьева¹, И.Н. Конакова^{1,2}, В.Ю. Ряснянский², Н.Н. Кулаева², К.Г. Старосельский, Г.Ю. Тимоховская, А.Н. Исачкина², П.Н. Кислый⁴, И.В. Жданова, В.В. Бекетов, В.П. Дору-Товт, А.Н. Васильев³, Г.В. Васильева, О.М. Соловьева, М.В. Захаров, Т.В. Антонова, С.А. Команденко, А.Л. Шавкин, А.М. Омельченко¹, 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

полный список диализных центров – в приложении на сайте журнала www.nephro.ru

The timing and other dialysis start features associated with survival: St-Petersburg renal replacement therapy register

A.Yu. Zemchenkov^{1,2,3}, K.A. Vishnevskii^{1,3}, A.B. Sabodash³, R.P. Gerasimchuk^{1,2}, A.O. Ananieva¹, I.N. Konakova^{1,2}, V.Yu. Rysnyansky², N.N. Kulaeva², K.G. Staroselsky, G.Yu. Timokhovskaya, A.N. Isachkina², P.N. Kisly⁴, I.V. Zhdanova, V.V. Beketov, V.P. Doru-Tovt, A.N. Vasiliev³, G.V. Vasilieva, O.M. Solovieva, M.V. Zakharov, A.N. Omelchenko¹, A.Sh. Rumyanstev^{4,5}

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

² I.I. Mechnikov North-Western State medical university, internal diseases and nephrology chair; 191015, 41 Kirochnaya str., St.-Petersburg, Russia

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

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

⁵ Saint-Petersburg state university, faculty therapy chair; 7-9 Universitetskaya Emb., 199034, St.-Petersburg, Russia

the full list of participating dialysis centers – see attachment at journal web-site www.nephro.ru

Ключевые слова: гемодиализ, перитонеальный диализ, выживаемость, начало диализа, регистр ЗПТ

Резюме

Цель: проанализировать выживаемость диализных пациентов в зависимости от условий начала диализа.

Методы: анализ выживаемости пациентов Санкт-Петербургского городского регистра, принятых на диализ в 2009-15 годах.

Адрес для переписки: Земченков Александр Юрьевич. 191104, Россия, Санкт-Петербург, Литейный пр., 56

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

Результаты: из включенных 2548 пациентов 411 начали лечение с перитонеального диализа (ПД) – 16,1%, 1134 (44,5%) – экстренно; 16,7% имели сахарный диабет. В целом, 5-летняя выживаемость составила 68,4%, среди начавших с ПД – выше ($p < 0,004$). Расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) при старте с ГД или ПД не различалась при плановом ($8,4 \pm 2,7$ vs. $8,4 \pm 2,7$) или при экстренном старте ($4,5 \pm 2,4$ vs. $4,4 \pm 2,4$ мл/мин). Экстренный старт с ПД, но не с ГД был связан с увеличением скорректированных рисков после 3 лет лечения (при расчете с 90-ого дня лечения). В скорректированной модели для ГД большая на 1 мл/мин рСКФ (как непрерывная величина) на старте диализа была связана с меньшим на 16% риском смерти (ОР 0,843; 95%ДИ 0,796÷0,892; $p < 0,001$). При разделении СКФ на старте по квинтилям с границами 3,1-4,6-6,3-8,8 мл/мин повышенные риски смерти в сравнении с верхним квинтилем ($> 8,8$) отмечены только для рСКФ $< 6,3$, при включении в модель фактора экстренности начала – только для рСКФ $< 4,6$ мл/мин. Риски смерти были повышены при исходных: анемии (Hb < 100 г/л; ОР 1,39; 95%ДИ 1,05÷1,84; $p = 0,02$), гипоальбуминемии (< 38 г/л; ОР 1,38; 1,13÷1,68; $p = 0,001$), ферритина > 500 мкг/л (ОР 1,25; 1,00÷1,55; $p = 0,047$) – как воспалительного маркера, гиперкальциемии ($> 2,5$ ммоль/л; ОР 1,69; 1,00÷2,86; $p = 0,049$), гиперфосфатемии ($> 1,78$ ммоль/л; ОР 1,63; 1,07÷2,48; $p = 0,022$) или их сочетания (ОР 3,98; 1,67÷9,48; $p = 0,002$).

Выводы: пациенты не демонстрируют больших рисков летальности, если отложить начало ГД до диапазона рСКФ 8,8-6,3 мл/мин; при исключении фактора экстренного начала риски летальности у пациентов с СКФ 4,6÷6,3 мл/мин не превышают таковых для групп с более высокими уровнями СКФ.

Abstract

Aim: to evaluate the association between survival and patient status at the start of dialysis.

Methods: the analysis of survival data in St-Petersburg city RRT register among patients started dialysis in 2009-2015.

Results: Among 2548 included patients 411 started RRT with PD (16.1%), 1134 (44.5%) started RRT urgently, 16.7% had diabetes mellitus. 5-year survival was 68.4%, in PD-starters it was higher ($p < 0,004$). Estimated GFR did not differ between PD-starters and HD-starters in groups with scheduled (8.4 ± 2.7 vs. 8.4 ± 2.7) or urgent (4.5 ± 2.4 vs. 4.4 ± 2.4 ml/min) RRT start. Urgent start with PD but not with HD was associated with increased adjusted risk of death after 3 years of dialysis (calculated from 90-th day of dialysis). In adjusted Cox model for HD-starters eGFR (as continuous variable – per 1 ml/min) was associated with reduced death risk by 16% (OR 0.843; 95%CI 0.796÷0.892; $p < 0.001$). The adjusted Cox model for quintiles of eGFR with borders 3.1-4.6-6.3-8.8 ml/min revealed increased risk of death only for eGFR < 6.3 compared with upper quintile (> 8.8), when urgent start was added as a variable – only for eGFR < 4.6 ml/min. The risk was increased for baseline Hb < 10 g/dl (OR 1.39; 95%CI 1.05÷1.84; $p = 0.02$), hypoalbuminemia < 3.8 g/dl (OR 1.38; 1.13÷1.68; $p = 0.001$), ferritin > 500 μ g/l (OR 1.25; 1.00÷1.55; $p = 0.047$) – as inflammation marker, hypercalcemia > 2.5 mmol/l (OR 1.69; 1.00÷2.86; $p = 0.049$), hyperphosphatemia > 1.78 mmol/l (OR 1.63; 1.07÷2.48; $p = 0.022$) or both (OR 3.98; 1.67÷9.48; $p = 0.002$).

Conclusion: the dialysis delaying up to eGFR 8.8-6.3 ml/min isn't associated with increased risk of death; while taking in account urgent/scheduled start eGFR 4.6÷6.3 ml/min isn't associated with increased risk compared higher eGFR levels.

Key words: hemodialysis, peritoneal dialysis, survival, dialysis initiation timing, RRT register

Вступление

Несмотря на существенный прогресс в диализных технологиях и фармакологической и немедикаментозной коррекции основных уремических синдромов, летальность пациентов на диализе остается высокой во всем мире [40], и в России [2], в частности. Наряду с многочисленными факторами, относящимися к длительному периоду диализной терапии, которые могут влиять на выживаемость пациентов [3], включая длительность [32] и модальность [31] сеансов диализа, коррекцию водного объема [4] и артериальной гипертензии [8], минеральных и костных нарушений [5], анемии [9], белково-энергетической недостаточности [18], условия начала заместительной почечной терапии, безусловно, имеют значения

для ближайшего и отдаленного прогноза в отношении жизни и других твердых исходов лечения.

Факторы риска смерти пациентов, впервые начавших диализ в 2000-2005 годах, проанализированы по материалам Российского регистра пациентов на заместительной почечной терапии [1], однако из-за ограничений в сборе информации, свойственным крупным регистрам, анализе основан на 23% популяции и ограничен трехлетним сроком наблюдения.

В соответствии с национальными клиническими рекомендациями по диализу [7] «принятие решения о начале диализного лечения должно основываться на клинических и лабораторных данных, ... и определяться индивидуально» на основе наличия симптомов уремии, невозможности

консервативными мероприятиями поддерживать адекватный уровень гидратации и артериального давления, состояния питания, кислотно-основного и электролитного баланса. Как правило, эти симптомы развиваются при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в диапазоне 10 ± 5 мл/мин¹, а при СКФ менее 5 мл/мин диализ можно не начинать «в исключительных случаях, когда преимущества отложенного начала лечения представляются очевидными».

Вопрос об уровне СКФ, при котором следует начинать диализ, пересекается, но не совпадает с вопросом об экстренном и плановом начале диализа. Под экстренным диализом обычно понимается клиническиым периодом лечения, когда оно было еще не нужно, а не сроком лечения, когда диализ, действительно, уже требовался). Напротив, позднее начало формирует «избранную» популяцию выживших, создавая за счет смерти пациентов на додиализных этапах менее морбидную группу, имеющую выше шансы на выживаемость. Обойти обе предвзятости можно отсчетом выживаемости от определенного заведомо додиализного уровня СКФ, но проведенные до сих пор подобные оценки не имели достаточной мощности, чтобы сделать заключение [16]. Вопрос могли бы разрешить контролируемые исследования, но известно только одно рандомизированное испытание по оценке преимуществ начала диализа при более высокой СКФ – австралийско-новозеландское IDEAL [14]. Оно дало нейтральные

результаты, но при этом фактически почти не разделило группы пациентов: из-за отклонений от протокола получены группы со средним СКФ 9 мл/мин и 7,2 мл/мин; а 76%(!) пациентов из группы «позднего» начала стартовали ранее снижения СКФ до установленных протоколом 7 мл/мин из-за появления клинической симптоматики уремии. Мета-анализ 16 исследований в 2012 году дал противоречивые результаты: меньшие риски летальности при более высокой *измеренной* СКФ на старте диализа и большие риски – для более высокой *рассчитанной* СКФ [36], результаты включенных исследований были крайне неоднородны ($I^2=97\%$), а значит, к выводам нужно отнестись критически.

Эти противоречия и неопределенности обосновывают дальнейшие поиски факторов, определяющих исходы диализной терапии (возможно, отличающихся для разных популяций), и анализ возможности их коррекции.

Материалы и методы

В Санкт-Петербургский регистр пациентов на диализе с 2009 года включаются все вновь принятые на гемодиализ или на перитонеальный диализ пациенты. В обособленную часть регистра входят также и пациенты, начавшие диализ ранее 01.01.2009 г., но в настоящий проспективный анализ выживаемости и ее детерминант эти пациенты не включены из-за недоступности полных данных о ранее выбывших пациентах. За время наблюдения в исследование включены 2548 человек, из них с гемодиализа начали лечение 2137 пациента (83,9%),

¹ В тексте статьи под сокращенным обозначением единицы измерения СКФ мл/мин подразумевается полное обозначение мл/мин/1,73 м²

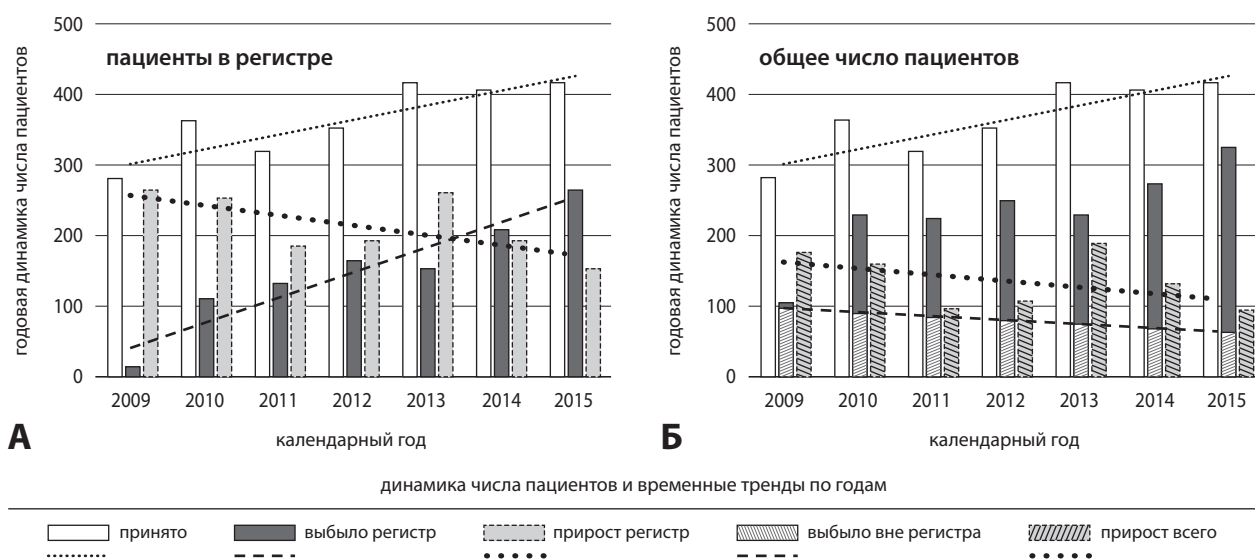


Рис. 1. Ежегодная динамика числа пациентов в регистре (**панель А**), в том числе, число принятых по годам (белые столбцы, значимый линейный тренд на увеличение – мелкие точки), выбывших по годам (темные столбцы, значимый линейный тренд – пунктир) и результирующий ежегодный прирост (серые столбцы, тенденция к уменьшению – крупные точки), а также динамика числа пациентов в целом на диализе (**панель Б**): к выбывающим присоединяются выбывшие из начавших диализ до 01.01.2009 (столбцы со светлой штриховкой).

Таблица 1

Общая структура регистра

	число пациентов	доля пациентов	срок ЗПТ, месяцев	возраст старта ЗПТ, лет
ВСЕ	2548	100,0%	26; 11÷46	58; 45÷68
оставшиеся на ЗПТ на 1.01.2016	1510	59,3%	36; 20÷56	56; 44÷66
выбывшие с ЗПТ к 1.01.2016	1038	40,7%	12; 4÷30 *	59; 46÷70 *
в том числе,				
смерть	715	28,1%	12; 4÷30 *	63; 53÷72 *
АТП	172	6,8%	19; 10÷36 *	42; 30÷50 *
восстановление функции почек	64	2,5%	10; 4÷33 *	61; 48÷71 #
выбыл из Санкт-Петербурга	51	2,0%	1; 0,25÷6 *	46; 30÷64 *
отказ от продолжения ЗПТ	22	0,9%	2; 1÷12 *	74; 56÷80 *
потеря контакта	14	0,5%	12; 1÷42 *	55; 39÷66

отличие от группы оставшихся на ЗПТ: * – $p < 0,001$; # – $p < 0,05$

Таблица 2

Основной диагноз пациентов к началу заместительной почечной терапии

Диагноз	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Всего	Доля
хронический гломерулонефрит	54	77	58	85	92	96	68	530	20,8%
васкулит (+6% в год)	1	1	1	2	9	11	14	39	1,5%
ревматоидный артрит	0	3	3	2	4	0	2	14	0,5%
болезнь Бехтерева	0	1	2	0	1	1	1	6	0,2%
болезнь Вегенера	0	0	0	1	1	0	0	2	0,08%
склеродермия	0	0	1	0	0	0	0	1	0,04%
узелковый периартериит	0	1	0	0	0	0	0	1	0,04%
синдром Гудпасчера	0	0	0	2	0	1	1	4	0,2%
подагра	4	7	4	4	11	5	8	43	1,7%
псориаз	0	0	1	0	0	1	0	2	0,08%
системная красная волчанка	1	2	2	2	2	4	1	14	0,5%
синдром Альпорта	1	0	1	2	2	2	0	8	0,3%
амилоидоз почек	3	7	4	1	7	6	3	31	1,2%
миеломная болезнь	5	7	4	8	6	6	11	47	1,8%
сахарный диабет I тип	13	25	18	13	17	15	20	121	4,7%
сахарный диабет II тип (+2% в год)	31	31	41	33	50	56	64	306	12,0%
аномалия развития почек	6	7	5	6	6	13	11	54	2,1%
ВИЧ-ассоц. нефропатия	0	0	0	1	1	0	0	2	0,08%
гипертоническая болезнь (+1% в год)	30	35	34	54	46	47	55	301	11,8%
ишемическая болезнь почек	1	1	2	1	5	1	2	13	0,5%
гидронефроз	2	4	2	2	2	5	4	21	0,8%
мочекаменная болезнь	9	13	17	11	17	11	11	89	3,5%
поликистоз	18	27	33	25	24	28	23	178	7,0%
опухоли (+4% в год)	3	0	2	5	5	7	8	30	1,2%
интерстициальный нефрит	4	11	9	4	3	4	4	39	1,5%
хронический пиелонефрит	16	25	25	19	21	26	17	149	5,8%
не установлен	79	80	50	69	81	57	87	503	19,7%
Всего	281	365	319	352	413	403	415	2548	100,0%

с перитонеального диализа – 411 пациентов (16,1%). На Рисунке 1 (панель А) представлена динамика числа пациентов, включенных в регистр с начала диализа (2548 человек) и в целом числа пациентов на диализе (панель Б) на 31 декабря календарного года. Число вновь принятых пациентов в регистр по годам составило 364 ± 52 человека в год (со значимым временным

трендом $280 + 21 \times x$, где x – номер года включения в регистр, начиная с 2010; то есть, в среднем темп прироста числа новых пациентов составил 21 человек в год, коэффициент детерминации регрессии по годам $R^2 = 0,77$, $p = 0,01$). Выбывшие пациенты из регистра среди вновь принятых с 2009 года составило 149 ± 79 человека в год (со значимым временным трендом

11+35×х; то есть, в среднем темп прироста выбытия числа вновь принятых с 2009 года пациентов составил 35 человек в год, $R^2=0,90$, $p=0,001$). Таким образом, прирост числа пациентов, включенных в регистр с начала лечения диализом, составил 215±45 человек в год (с незначимым временным трендом 270–14×х). Темп прироста основной части регистра, таким образом, не отличался достоверно от 0 и составил –14 человек в год, $R^2=0,43$, $p=0,11$).

На момент старта набора всех вновь принятых пациентов в основную часть регистра (01.01.2009) на диализе в Санкт-Петербурге находились 1032 пациента, из них 479 человек на 01.01.2016 продолжают лечение, а 553 выбыли в 2009–2015 годах в среднем по 79±13 человек в год (со значимым временным трендом 102–6×х; то есть, темп прироста составил –6 человек в год, $R^2=0,91$, $p=0,001$). Общая скорость выбытия пациентов из диализной программы составила 228±68 человек (со значимым временным трендом 112+29×х; то есть, темп прироста числа выбывающих пациентов составил 29 человек в год, $R^2=0,84$, $p=0,004$). Таким образом, прирост числа пациентов в городской диализной программе составил 136±40 человек в год (с незначимым временным трендом 168–8×х; то есть, темп прироста числа пациентов в городской программе не отличался достоверно от 0 и составил –8 человек в год, $R^2=0,19$, $p=0,32$). На 31.12.2015 в Санкт-Петербурге лечение диализом получали 1838 пациентов (гемодиализом – 1675 пациента, 91,1%, перитонеальным диализом – 163 пациента, 8,9%).

Из начавших с 2009 года диализ 2548 человек продолжают лечение 1510 пациентов (59,3%) с медианой срока наблюдения 36 месяцев (ИР 20÷56) – Таблица 1. 1038 пациентов (40,7%) – выбыли из диализной программы: 715 (68,9% от числа выбывших) – умерли (с медианой срока лечения 12 месяцев, ИР 4÷30), 172 (16,6%) – получили функционирующий трансплантат (АТП) в сроки с медианой 19 (ИР 10÷36) месяцев, у 64 пациентов (6,2%) функция почек восстановилась в сроки с медианой 30 (ИР 16÷145) дней, 51 (4,9%) – выбыли в другой город/страну, 22 (2,1%) – отказались от продолжения диализа, с 14 пациентами (1,3%) контакт был потерян. Структура выбытия пациентов по 2009–2015 годам, в целом, существенно не изменялась (χ^2 , $p=0,7$), тенденции к снижению доли АТП (на 1% в год) и увеличению доли пациентов с восстановлением функции почек и выбывших из Санкт-Петербурга (по 0,5% в год) не достигли статистической значимости.

Структура регистра по основному диагнозу, установленному к началу заместительной почечной терапии, и ее динамика представлена в Таблице 2. Отмечена статистически значимая тенденция к стабильному увеличению частоты выявляемости васкулитов (+6% в год), сахарного диабета II типа (+2% в год), гипертонической болезни (+1% в год) и опухолей (+4% в год) в качестве основного

диагноза при начале ЗПТ. Частота выявления других диагнозов колебалась без определенной тенденции или была постоянной.

Информация о начале и окончании лечения диализом в Санкт-Петербурге собиралась по ежемесячным отчетам диализных центров, направляемых в городской нефрологический центр в соответствии с распоряжениями комитета по здравоохранениюⁱⁱ и уточнялась по базам данных системы обязательного медицинского страхования. Для оценки полиморбидности и ее влияния на исход лечения использованы данные расчета индекса коморбидности Чарлсон [12], выполненного для пациентов со сроком ЗПТ 2–4 года (412 человек – 16% пациентов регистра).

В Санкт-Петербурге прием пациентов на диализ осуществляется решением отборочной комиссии городского нефроцентраⁱⁱⁱ; часть экстренных пациентов, потребность в неотложном начале диализа для которых устанавливается в ходе стационарного лечения, принимается на диализ решением руководителя диализного центра, которые подтверждаются отборочной комиссией при переводе на амбулаторный режим лечения. Экстренность приема на диализ в практике городского нефроцентра (и для целей настоящего исследования) определяется и фиксируется в базе данных регистра при невозможности начать диализное лечение в плановом порядке после формирования и созревания диализного доступа до приемлемого уровня или когда у пациента со сформированным доступом диализ начинается в неотложном порядке из-за неконтролируемых гиперкалиемии, артериальной гипертензии, выраженной гипергидратации или анемии, тяжелого ацидоза. Экстренность приема на диализ не определяется достижением какого-либо предустановленного уровня азотемии или СКФ (расчетной – по EPI-CKD, или измеренной).

ⁱⁱ 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. N 57-р «О маршрутизации взрослого населения, нуждающегося в заместительной почечной терапии».

www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=SPB;n=170451

ⁱⁱⁱ Распоряжение комитета по здравоохранению Правительство Санкт-Петербурга от 16 февраля 2016 г. N 57-р «О маршрутизации взрослого населения, нуждающегося в заместительной почечной терапии».

www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=SPB;n=170451

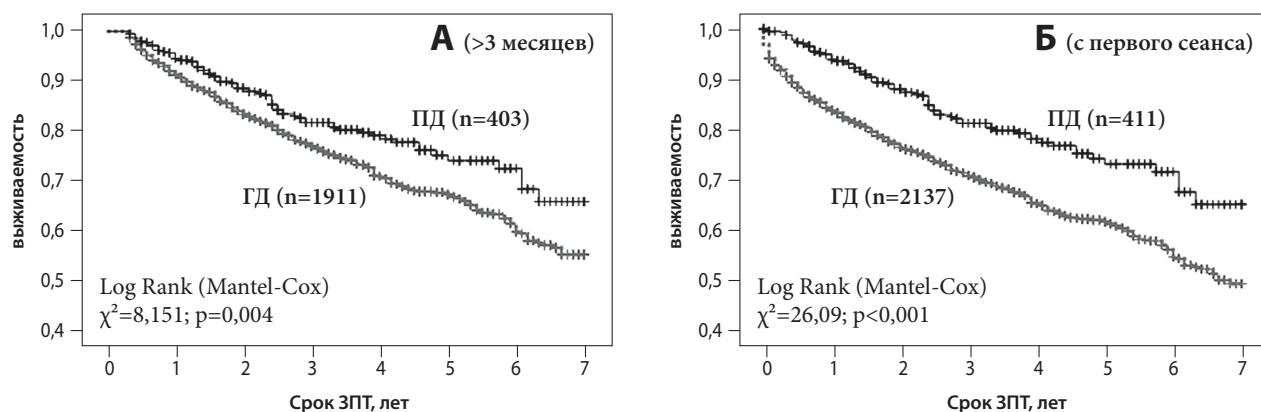


Рис. 2. Выживаемость по Каплан-Мейеру пациентов, начавших лечение с ГД или с ПД (со сроком наблюдения не менее трех месяцев – панель А и с первого сеанса – панель Б).

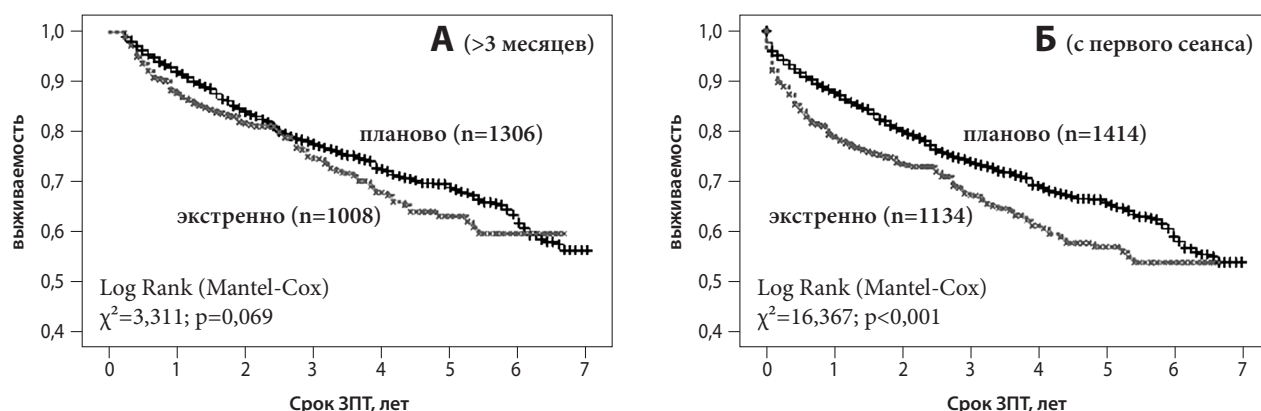


Рис. 3. Выживаемость пациентов, начавших лечение диализом в плановом порядке и экстренно (со сроком наблюдения не менее трех месяцев – панель А и с первого сеанса – панель Б).

Результаты

За время исследования зарегистрировано 715 случаев неблагоприятного исхода, прервано (цензурировано) 1833 случая; в Таблице 3 представлена оценка годичной, трех-, пяти- и семилетней выживаемости в общей группе, а также при исключении из наблюдения пациентов со сроками наблюдения менее трех месяцев (530 летальных исходов, 1753 прерванных случая).

В подгруппе пациентов со сроком наблюдения менее 3 месяцев ($n=234$, 9,2% регистра) достоверно чаще ($p<0,001$) наблюдались летальные

исходы (22,8% всех смертей в регистре), восстановление функции почек (64,1% случаев в регистре), отказ от лечения (63,6% случаев в регистре), потеря контакта (42,9% случаев в регистре), достоверно реже – трансплантация (0,6% трансплантаций в регистре) – Таблица 4. Эти пациенты были старше, имели меньшую СКФ на старте диализа, у них чаще встречалась миеломная болезнь, реже – сахарный диабет I типа и ХГН. Ожидаемо чаще основной диагноз оставался неясным.

Аналогичные расчеты были проведены для сопоставления характеристик пациентов при разделении на группы со сроками менее и более *двух* месяцев ЗПТ, а также *четырёх* месяцев ЗПТ, однако наиболее контрастно группы различались именно при разделении по сроку *3* *месяца*. Поэтому последующий анализ велся для подгруппы пациентов со сроками наблюдения не менее трех месяцев ($n=2314$), если не указано иначе.

Среди пациентов с длительностью наблюдения не менее трех месяцев 1911 (82,6%) начали лечение гемодиализом (ГД), 403 (17,4%) – перитонеальным

Таблица 3

Выживаемость пациентов по Каплан-Мейеру в общей группе

выживаемость	все пациенты ($n=2548$)	исключены пациенты со сроком наблюдения менее 3 месяцев ($n=2314$)
годовая	85,1±0,7%	91,9±0,6%
трехлетняя	72,0±1,0%	77,7±1,0%
пятилетняя	63,4±1,3%	68,4±1,3%
семилетняя	52,7±1,9%	56,9±2,1%

диализом (ПД). Различия в выживаемости между этими группами представлены на Рисунке 2.

Различия в выживаемости сохранялись при выделении группы пациентов, начавших диализ в плановом порядке (в Log Rank тесте $\chi^2=8,239$, $p=0,004$), но не в группе экстренного начала диализа ($\chi^2=0,066$, $p=0,8$); при плановом начале ЗПГ стартовала с ПД в 22,9% случаев, при экстренном – только в 10,3% случаев ($p<0,001$).

В целом, диализ начинался в плановом порядке у 56,4% пациентов (ГД – в 52,7% случаев, ПД – в 74,2% случаев, $p<0,001$). Среди пациентов с длительностью наблюдения не менее трех месяцев различия в выживаемости при экстренном и плановом начале не достигли статистической значимости (Рисунок 3А). Выживаемость пациентов при плановом и экстренном начале диализа высоко значимо различалась при анализе с первого дня лечения диализом (Рисунок 3Б), однако состав пациентов и причина выбытия с диализа в первые

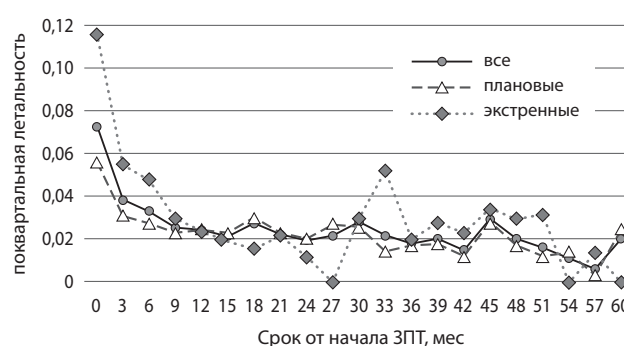


Рис. 4. Поквартальная летальность при плановом и экстренном начале диализа.

три месяца существенно отличалась от последующего периода.

В Таблице 5 (суммарно по периодам) и на Рисунке 4 (поквартально) представлено изменение поквартальной летальности в ходе наблюдения. Летальность

Таблица 4

Различия между подгруппами с длительностью наблюдения до и от трех месяцев

параметры	длительность наблюдения		различия между группами
	< 3 месяцев	≥ 3 месяцев	
возраст, лет	66; 55÷74	57; 44÷67	<i>p</i> <0,001
СКФ на старте	4; 3÷5	6; 4÷8	<i>p</i> <0,001
доля пациентов на ПД	3,4%	17,4%	<i>p</i> <0,001
начало диализа			
плановое	24,7%	56,6%	<i>p</i> <0,001 в χ^2 тесте
экстренное	75,3%	43,4%	
структура группы по причине выбытия			
смерть	69,7%	23,2%	<i>p</i> <0,001
восстановление функции почек	17,5%	0,9%	<i>p</i> <0,001
отказ от лечения	6,0%	0,3%	<i>p</i> <0,001
потеря контакта	2,6%	0,4%	<i>p</i> <0,001
структура группы по основному диагнозу*			
ХГН	7,3%	21,5%	<i>p</i> <0,001
Сах.диабет I тип	1,7%	5,1%	<i>p</i> =0,02
неясный диагноз	42,3%	23,5%	<i>p</i> <0,001
миеломная болезнь	3,8%	1,5%	<i>p</i> =0,01
* – частота выявления остальных диагнозов не различалась			

* – частота выявления остальных диагнозов не различалась

Таблица 5

Поквартальная летальность в зависимости от экстренности начала диализа на разных сроках лечения

летальность	за 3 первых месяца	в среднем за второй-четвертый квартал первого года лечения	в среднем за квартал второго-пятого года лечения
все пациенты ($n=2548$)	7,3%	$3,2\pm0,7\%$ *	$2,0\pm0,6\%$ * #
экстренное начало ($n=1134$)	11,6%	$4,4\pm1,3\%$ *	$2,2\pm1,3\%$ *
плановое начало ($n=1414$)	5,6% §	$2,7\pm0,4\%$ * §	$1,9\pm0,7\%$ *

достоверность различий по периодам:
 * – отличие от первого квартала, $p<0,001$; # – тенденция к различию между вторым и третьим периодами, $p=0,098$
 достоверность различий между группами экстренного и планового начала:
 для первого квартала (§) – $p<0,001$; для второго-четвертого кварталов (§) – $p=0,03$

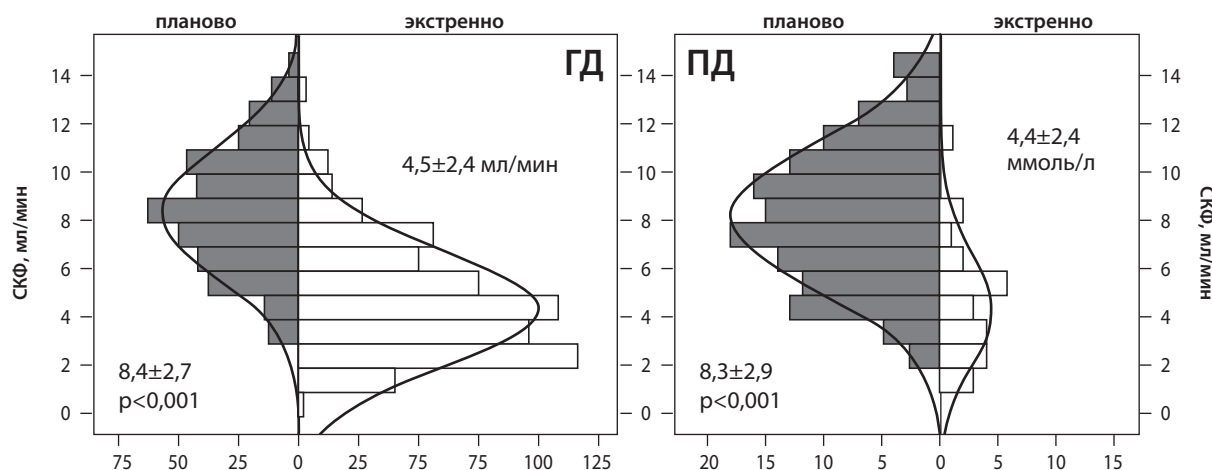


Рис. 5. Распределение рСКФ на старте диализа по видам ЗПТ и экстренности начала.

Функция дожития для средних значений ковариат

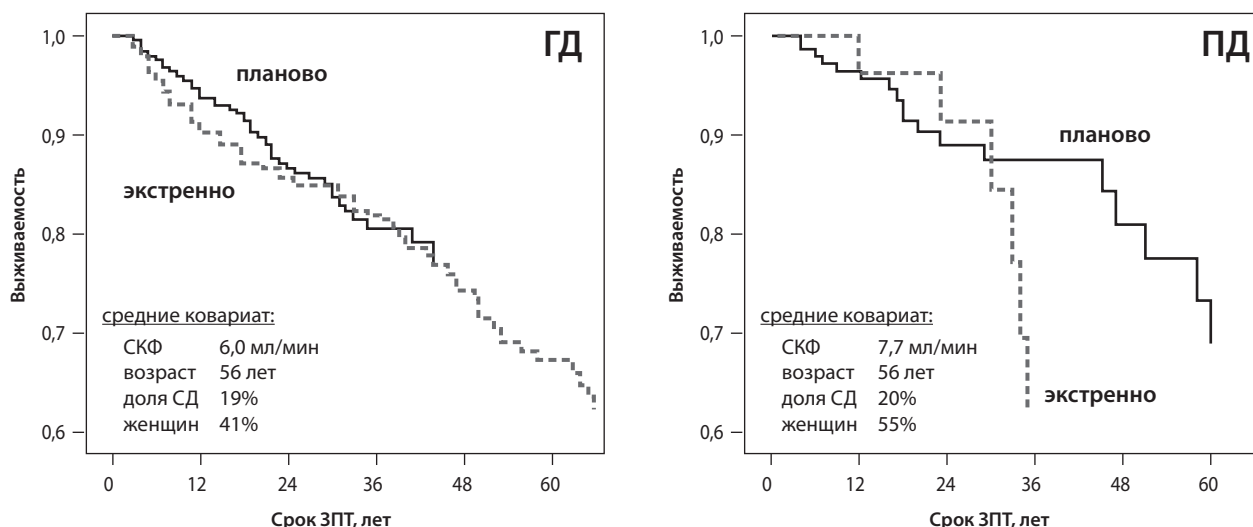


Рис. 6. Скорректированная регрессионная модель Кокса для СКФ: стратификация по экстренности начала диализа в группах ГД и ПД.

за первые три месяца была особенно высокой, снижаясь в течение трех последующих кварталов и оставаясь на стабильном уровне до пяти лет наблюдения (далее доля продолжающих наблюдение пациентов опустилась ниже 15% от исходного числа).

Различия в летальности между группами с плановым и экстренным началом была максимальной в первый квартал ($p < 0.001$), сохраняясь в течение первого года лечения ($p = 0.03$) и исчезая в последующий период ($p = 0.98$).

Расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) на старте ЗПТ как при плановом, так и при экстренном начале не различалась при ГД или ПД, в обоих видах в равной степени отличаясь для экстренного и планового старта диализа; величина рСКФ характеризовалась нормальным распределением во всех подгруппах (Рисунок 5). В связи

с неодинаковой долей экстренного начала для ГД и ПД средние величины СКФ при старте ПД были выше, чем для ГД: 7.6 ± 3.2 и 6.0 ± 3.1 мл/мин.

В регрессионных моделях Кокса влияние рСКФ на старте диализа не было однозначным. С учетом существенных различий в уровне рСКФ при плановом и экстренном начале диализа проведена стратификация по экстренности начала диализа (Рисунок 6). В группе ГД экстренное начало диализа незначительно повышает риски только в первые два года, после чего риски сравниваются. В группе ПД, напротив, экстренное начало диализа оказалось связанным с повышением рисков к 2,5-3 годам лечения ПД.

При включении в модель множественной регрессии рСКФ с коррекцией по полу, возрасту, наличию сахарного диабета в группе пациентов,

начавших лечение с ГД, каждое увеличение исходной рСКФ на 1 мл/мин было связано со статистически значимым снижением риска смерти на 16% (95% ДИ 11÷20%) – при рассмотрении рСКФ как непрерывной величины (Таблица 6 – Модель 1). Эта оценка практически не изменилась при включении в модель основного диагноза в качестве категориальной величины (Таблица 6 – Модель 5). Для пациентов, начавших лечение с ПД, такое снижение на 6% не достигло статистической значимости: 95%ДИ -1÷13% (Таблица 6 – Модель 2). При разделении пациентов на 5 равных групп по исходной рСКФ (отдельно для ГД) в сравнении с верхним

квинтилем (рСКФ>8,8 мл/мин) пациенты в диапазоне СКФ 6,3÷8,8 мл/мин не демонстрировали ухудшения выживаемости; оно достигало статистической значимости для группы с СКФ 4,6÷6,3 мл/мин (ОР=1,276; 95%ДИ 1,039÷1,626; $p=0,046$). Для группы с исходной СКФ 3,1÷4,6 мл/мин и менее 3,1 мл/мин отмечено примерно двукратное увеличение риска (Таблица 6 – Модель 3). При этом при включении в модель регрессии Кокса экстренности начала диализа значимым повышением риска смерти характеризовались только группы с исходной СКФ ниже 4,6 мл/мин; таким образом, если у пациентов с СКФ 4,6÷6,3 мл/мин создаются условия для планового

Таблица 6

Модели множественной линейной регрессии связи выживаемости с исходным уровнем СКФ с коррекцией на пол, возраст и наличие сахарного диабета

	параметр	В	станд. ошибка В	стат. Вальда	значимость	Exp(В)	95,0% CI для Exp(В)
Модель 1 для ГД $n=1911$ $\chi^2=156,3$ $p<0,001$	пол (женский и мужской)	-0,265	0,094	7,948	0,005	0,767	0,638÷0,922
	возраст, +1 год	0,037	0,005	51,84	<0,001	1,038	1,027÷1,047
	сахарный диабет	0,600	0,114	27,70	<0,001	1,822	1,457÷2,278
	СКФ (+1 мл/мин)	-0,171	0,029	35,18	<0,001	0,842	0,796÷0,891
Модель 2 для ПД $n=403$ $\chi^2=14,1$ $p=0,007$	пол (женский и мужской)	-0,323	0,193	2,801	0,094	0,724	0,745÷1,069
	возраст (+1 год)	0,019	0,007	6,880	0,009	1,019	1,005÷1,034
	сахарный диабет	0,817	0,281	8,446	0,004	2,263	1,305÷3,926
	СКФ (+1 мл/мин)	-0,065	0,037	3,086	0,079	0,937	0,872÷1,008
Модель 3 для ГД (СКФ – категории) $n=1911$ $\chi^2=168,1$ $p<0,001$	пол (женский и мужской)	-0,065	0,037	3,086	0,079	0,937	0,872÷1,008
	возраст, 1 год	0,037	0,003	121,0	<0,001	1,038	1,031÷1,045
	сахарный диабет	0,572	0,114	25,11	<0,001	1,772	1,417÷2,215
	СКФ (референтная категория – СКФ>8,8 мл/мин)			41,62	<0,001	1	
	СКФ 6,3-8,8	0,088	0,16	0,352	0,553	1,093	0,815÷1,467
	СКФ 4,6-6,3	0,245	0,123	3,968	0,046	1,276	1,039÷1,626
	СКФ 3,1-4,6	0,751	0,141	27,97	<0,001	2,119	1,604÷2,799
	СКФ <3,1	0,599	0,149	16,16	<0,001	1,820	1,359÷2,459
Модель 4 для ГД (СКФ – категории) + экстренность $n=1911$ $\chi^2=176,1$ $p<0,001$	пол (женский и мужской)	-0,241	0,092	6,862	0,009	0,786	0,656÷0,941
	возраст, 1 год	0,034	0,003	137,5	<0,001	1,035	1,029÷1,041
	сахарный диабет	0,572	0,114	25,04	<0,001	1,773	1,417÷2,218
	СКФ (референтная категория – СКФ>8,8 мл/мин)			39,31	<0,001	1	
	СКФ 6,3-8,8	0,091	0,148	0,378	0,539	1,095	0,820÷1,464
	СКФ 4,6-6,3	0,264	0,149	3,161	0,075	1,302	0,973÷1,743
	СКФ 3,1-4,6	0,313	0,159	3,851	0,050	1,367	1,001÷1,869
	СКФ <3,1	0,580	0,151	14,70	<0,001	1,787	1,328÷2,404
Модель 5 диализ >3 месяцев $n=2314$ $\chi^2=226,3$ $p<0,001$	экстренно и планово	0,224	0,114	3,875	0,049	1,252	1,001÷1,565
	пол (женский)	-0,255	0,087	8,615	0,003	0,775	0,653÷0,919
	возраст, 1 год	0,029	0,003	81,594	<0,001	1,029	1,023÷1,036
	СКФ (+1 мл/мин)	-0,153	0,022	49,768	<0,001	0,858	0,822÷0,895
	диагноз (референтная гр. – гломерулонефрит (22%))			84,786	<0,001	1	
	интерстициальные (20%)	-0,449	0,122	13,549	<0,001	0,638	0,502÷0,811
	сосудистые болезни (11%)	-0,026	0,128	0,04	0,841	0,975	0,758÷1,253
	неизвестно и другие (24%)	0,217	0,101	4,627	0,031	1,242	1,019÷1,513
	системные болезни (7%)	0,516	0,139	13,852	<0,001	1,676	1,277÷2,199
	сахарный диабет (16%)	0,553	0,11	25,468	<0,001	1,738	1,402÷2,154

Таблица 7

Характеристики групп пациентов, разделенных по квинтилям исходной рСКФ

рСКФ на старте, мл/мин	<3,1	3,1-4,6	4,6-6,3	6,3-8,8	>8,8	различия, <i>p</i>
женщин, %	42,8%	43,6%	45,6%	40,6%	40,4%	0,47
возраст, лет	57±17	56±16	56±15	57±16	57±17	>0,9
сахарный диабет, %	19,2%	16,2%	15,1%	21,2%	19,0%	0,11
кальций общий, ммоль/л	2,27±0,33	2,34±0,30	2,32±0,29	2,35±0,45	2,33±0,30	>0,07
фосфаты, ммоль/л	1,58±0,33*	1,52±0,44*	1,38±0,35	1,31±0,36	1,34±0,23	
гемоглобин, г/л	72±14*	82±18*	88±19*	97±16	98±14	<0,001 для тренда
альбумин г/л	38±6*	40±4*	41±5	41±4	42±4	
коморбидность [#] , баллы	5,1±3,1*	6,1±2,8*	6,5±3,3*	7,4±3,6	8,1±3,4	<0,001 для тренда

* – $p < 0,05$ в сравнении с верхним квинтилем; [#] – по Чарлсон

начала ГД, риски летальности не превышают тех, которые характеризуют квинтили с более высокими СКФ (Таблица 6 – Модель 4).

Во всех рассмотренных моделях женский пол был связан с меньшими на 22-23% рисками смерти для ГД (для ПД – на 26%), наличие сахарного диабета увеличивало риски в 1,7-1,8 раза для ГД и в 2,3 раза для ПД. Каждый год увеличения возраста был связан с большим на 3-4% риском смерти для ГД и на 2% для ПД.

Описанные выше риски не изменились существенно при включении в модель основного диагноза в качестве категориальной величины. В сравнении с группой пациентов с гломерулонефритом (22% пациентов) группа с интерстициальными болезнями (20%) имела риск летальности на 36% ниже, а пациенты с системными заболеваниями (7%) и с сахарным диабетом (16%) – примерно в 1,7 раза выше (Таблица 6 – Модель 5).

Мы сопоставили характеристики пациентов, начавших лечение гемодиализом при разных уровнях рСКФ (разделенной по квинтилям) – Таблица 7. Группы не различались по возрасту, полу и доле сахарного диабета, а также по уровню кальциемии. Более высокая фосфатемия отмечалась в двух нижних квинтилях, ниже уровень гемоглобина – в трех нижних квинтилях, альбумина – в двух (по сравнению с верхним квинтилем). Индекс коморбидности (оцененный ретроспективно) равномерно снижался от верхнего квинтиля к нижнему.

В Таблице 8 представлены риски, связанные с отклонениями ключевых лабораторных параметров, характеризующих пациентов на старте диализа, от целевых значений. Анемия ($Hb < 100$ г/л) была связана с увеличением риска смерти на 39%, тенденция к снижению рисков для группы с $Hb > 120$ г/л не достигла статистической значимости. Уровень альбумина менее 38 г/л связан был с повышением риска на 38%; высокий, но не низкий уровень ферритина был связан с повышенными рисками, тогда как влияние исходного уровня СРБ на последующую выживаемость не достигло статистической значимости. Гиперкальциемия и гиперфосфатемия, но не гипокальциемия и гипофосфатемия были связаны с повышенными

(примерно на 60%) рисками смерти в ходе последующего лечения диализом. Сочетание гиперкальциемии с гиперфосфатемией повышало риски почти в 4 раза в сравнении с группой пациентов с уровнями кальция и фосфатов в целевом диапазоне. Информация об уровнях паратгормона перед началом диализа была ограниченной, и группа пациентов с имеющимися значениями ПТГ существенно отличалась от остальной группы по возрасту, уровню СКФ на старте диализа, доле экстренного начала и по ряду лабораторных показателей, включая уровни кальция и фосфатов, поэтому такая группа не могла представлять популяцию пациентов в регистре, и анализ связи выживаемости с исходным ПТГ не включен в данную публикацию. Данные по остальным лабораторным параметрам имелись в отношении 21% (для ферритина) ÷ 89% (для гемоглобина), и группы с имеющимися данными не отличались от группы остальных пациентов по возрасту, полу, исходной СКФ, доле экстренного начала диализа, структуре основного диагноза, а также по большинству лабораторных параметров, поэтому могли представлять всю популяцию регистра.

Обсуждение

В настоящей публикации анализ факторов риска проведен в отношении популяции пациентов, начавших диализ в 2009-2015 годах; аналогичные оценки опубликованы в 2015 году в отношении когорты пациентов со стартом диализа в 2007-2009 годах в крупной диализной сети в Европе [21], в 2011 году – когорты пациентов 2002-2004 годов в Великобритании [43], в 2009 году – в отношении пожилых пациентов во Франции [15], принятых на диализ в 2002-2006 гг.; наш анализ, таким образом, в большей степени соответствует условиям текущей реальной практики и выполнен на российской популяции пациентов.

Часто факторы риска анализируются для создания формул, предсказывающих вероятность смерти пациентов на диализе [19, 21], однако такие формулы несравненно чаще разрабатываются, чем

Таблица 8

Относительные риски, связанные с отклонением от целевых значений ключевых лабораторных параметров (полужирным шрифтом выделены статистически значимые факторы)

параметр	В	станд. ошибка В	стат. Вальда	значимость	Exp(B)	95,0% ДИ для Exp(B)
гемоглобин, n=2059 (референтный диапазон – 100-120 г/л)					1	
<100 г/л	0,331	0,143	5,3578	0,021	1,392	1,052÷1,843
>120 г/л	-0,113	0,071	2,533	0,111	0,893	0,777÷1,027
альбумин, n=934 (референтный диапазон >38 г/л)					1	
<38 г/л	0,321	0,101	10,101	0,001	1,379	1,131÷1,680
ферритин, n=482 (референтный диапазон 100÷500 мкг/л)					1	
<100 мкг/л	-0,103	0,061	2,8511	0,091	0,902	0,801÷1,017
>500 мкг/л	0,22	0,111	3,9283	0,047	1,246	1,002÷1,549
СРБ, n=511 (референтный диапазон <5 мкг/л)					1	
5-10 мкг/л	0,202	0,105	3,701	0,054	1,224	0,996÷1,504
>10 мкг/л	0,341	0,185	3,398	0,065	1,4064	0,979÷2,021
кальций, n=680 (референтная группа – 2,1÷2,5 ммоль/л),					1	
>2,5 ммоль/л	0,526	0,267	3,881	0,049	1,6922	1,003÷2,856
<2,1 ммоль/л	0,089	0,057	2,438	0,118	1,0931	0,978÷1,222
фосфаты, n=592 (референтная группа – 1,13÷1,78 ммоль/л)					1	
>1,78 ммоль/л	0,489	0,213	5,2706	0,022	1,6307	1,074÷2,476
<1,13 ммоль/л	0,009	0,113	0,0063	0,937	1,009	0,809÷1,259
кальций и фосфаты, n=588 (референтная группа – кальций и фосфаты – в целевых диапазонах (2,1÷2,5 и 1,13÷1,78 ммоль/л)					1	
кальций >2,5 и фосфаты >1,78 ммоль/л	1,381	0,443	9,718	0,002	3,979	1,670÷9,481

имплементируются^{iv}. Сами авторы подчеркивают, что популяционная формула, включающая предикторы летальности, не должна применяться к индивидуальному случаю [43]. По-видимому, в сравнении с предсказанием будущих рисков более ценным является выявление факторов, влияющих на твердые исходы лечения, в том числе и потенциально корректируемых факторов.

Многие оценки рисков акцентировались на немодифицируемых факторах [13,15, 26,46]: основной диагноз, коморбидность, возраст, пол, хотя и таким модели могут быть практически полезными, например, для принятия решения о начале диализа или отказе от него в пользу продолжения консервативной терапии: высшие баллы по простой шкале предсказывали 55% летальность в течение 6 месяцев [39], в другом популяционном исследовании пациенты в верхнем квинтиле шкалы рисков имели 60% летальность в сравнении с пациентами в нижнем квинтиле с 6% летальностью в течение трех лет [43]. В нашем исследовании наряду с немодифицируемыми

факторами мы анализировали факторы, коррекция которых отчасти доступна, или уровни которых ожидаемо меняются со временем, открывая возможность учитывать их при принятии тактики лечения (в частности, при определении времени старта диализа).

Как правило, при оценке факторов риска выделяют пациентов со сроками наблюдения более 3 месяцев, поскольку в более ранний период риски связаны с существенно иными факторами, чем в последующем лечении [27, 28, 46]. Основной анализ в нашей работе также построен на когорте пациентов со сроками наблюдения более 3 месяцев, поскольку состав пациентов и исходы лечения (включая восстановление функции почек) значимо отличались от остальных пациентов. Стабилизация летальности отмечалась только к концу третьего квартала (Рисунок 4), что близко к оценкам по базе данных крупной диализной сети – 7 месяцев [28] и данным канадского регистра [25].

Лишь небольшая часть исследований включала информацию по неплановому/экстренному старту диализа. Например, по данным французского почечного регистра ОР непланового начала составил 2,5 (95%ДИ 2,1÷3,1) при доле пациентов с таким началом в 35% [15]. В американской популяции доля пациентов, начавших диализ в связи с острым состоянием, составила 49% и не изменилась от 2000-2005 к 2005-2009 годам [30].

^{iv} Ramspec C., Voskamp P., Krediet R. et al. Prediction models for the mortality risk in chronic dialysis patients: a systematic review and independent external validation study. ERA-EDTA 53rd Congress, May 22, 2016.
<http://eraedta.conference2web.com/webcast/2016/2441>
 Accessed 11/09/2016

Возможно, важнейшим модифицируемым фактором являются сроки начала лечения, количественным выражением которых принимают скорость клубочковой фильтрации – чаще расчетную, чем измеренную. Лишь в небольшом числе исследований этот фактор не включался в анализ [15, 21, 43], как правило, из-за недоступности данных.

В анализе наблюдательных исследований по срокам начала диализа неизбежно присутствуют две предвзятости противоположного направления. С одной стороны, потенциально «преждевременное» принятие на диализ искусственно удлиняет продолжительность лечения (за счет начального периода времени, когда диализ, возможно, еще не является необходимым), что приводит к увеличению выживаемости, если рассчитывать ее с точки старта диализа («lead-time bias»). С другой стороны, стремление отодвинуть начало диализа к возможно более поздним стадиям терминальной ХПН приводит к формированию популяции «избранных» пациентов, *выживших* до падения функции почек к очень низкому уровню, создавая (за счет выбывания на предыдущих этапах более коморбидных пациентов) группу, имеющую более высокие шансы на выживаемость «survival bias». Стремление обойти обе предвзятости привело к появлению работ, где эффект «преждевременного» старта нивелируется анализом выживаемости от временной точки, когда СКФ составляла заведомо преддиализную величину, например, 20 мл/мин, а искусственное формирование «более здоровой» популяции компенсируется использованием модели с весовыми коэффициентами обратными вероятности начала диализа (inverse probability weighted model).

Такая вероятность (и, соответственно, весовой коэффициент) рассчитывается в отдельной модели логистической регрессии, описывающей логарифм шанса на начало диализа в конкретный интервал в зависимости от значительного числа факторов, способных на него влиять [34]. К сожалению, опубликованные к настоящему времени работы, в большей или меньшей степени учитывающие оба разнонаправленных влияния, не обладали достаточной статистической силой. Из 652 пациентов, прослеженных с уровня СКФ 20-30 мл/мин 146 начали диализ «рано» (СКФ > 10 мл/мин), 80 пациентов – «поздно» (СКФ < 10 мл/мин), а остальные ко времени окончания исследования не начали диализ. Относительный риск смерти при раннем начале в сравнении с поздним при отсчете срока наблюдения от времени снижения СКФ до 20 мл/мин и с учетом вероятности начала диализа на разных сроках составил 0,85 (95% ДИ 0,65-1,11) [16], таким образом, снижение риска на 15% при раннем старте не достигло статистической значимости в исследовании DEcIDE, равно как и в подобном анализе данных шведского регистра [34]. Кроме того, построение обратной траектории к СКФ в 20 мл/мин часто осуществляется на небольшом числе изменений (от трех) [16, 17], что нельзя признать достаточным [6,

45]. Существенно, что в исследовании DEcIDE в сравнении с ранним или поздним началом *наихудшую* выживаемость демонстрировала группа еще не начавших диализ при СКФ > 10 мл/мин [16].

Веским аргументом в выборе сроков начала диализа могли бы стать контролируемые исследования, но известно только одно рандомизированное испытание по оценке преимуществ начала диализа при более высокой СКФ – австралийское IDEAL [14]. Его результат был нейтральным: выживаемость в двух группах не различалась. Но в результате отклонений от протокола вместо запланированных групп с СКФ 10-14 мл/мин и 5-7 мл/мин, получены группы со средним СКФ 9 мл/мин и 7,2 мл/мин. Более того, 19% пациентов, рандомизированных в группу раннего старта, фактически начали диализ с СКФ ниже 10 мл/мин, а 76% (!) пациентов, рандомизированных в группу позднего старта, фактически начали диализ с СКФ выше 7 мл/мин [14]. СКФ в период набора пациентов в исследование рассчитывали по формуле Кокрофта-Голта, не считающейся адекватной, особенно – при ХБП5 и у лиц старшего возраста.

Мета-анализ 16 исследований, опубликованный в 2012 году [36], общим формальным результатом дал больший на 4% риск смерти в расчете на каждый мл/мин СКФ, однако результаты были противоречивы. Среди оценок риска имелась высокая гетерогенность (остаточный $I^2=97\%$), а в разных исследованиях границей позднего и раннего старта диализа служили величины от 3,3 мл/мин до 10,5 мл/мин. Кроме того, получены *меньшие* риски летальности при более высокой *измеренной* СКФ на старте диализа (OR=0,80; $p=0,003$) и, наоборот, *большие* риски – для более высокой *рассчитанной* СКФ (1,04; $p<0,001$). В большинстве исследований не учитывались предвзятости, связанные с ранним («lead-time bias») или поздним («survival bias») началом диализа.

После выделения сопоставленных групп (по 427 пациентов «раннего» и «позднего» старта) из популяции всех начавших диализ в 2008-2013 гг. в Корее выживаемость пациентов с исходной СКФ $5,5\pm 1,2$ и $10,4\pm 4,9$ мл/мин не различалась [26] (все пациенты были разделены по средней величине рСКФ 7,4 мл/мин. Однако в исходной группе «раннего» старта (640 пациентов) выше на 3,5 года был средний возраст, больше – доли диабета (на 12%) и мужчин (на 10%), чем в группе «позднего» старта (1051 пациент). Кроме того, достоверно ниже был уровень кальция, выше – фосфатов, что соответствовало большему уровню ПТГ (300 и 200 пг/мл). Вероятно, последними факторами в значительной мере объяснялась большая последующая летальность в группе «раннего» старта до сопоставления.

Эта работа ярко иллюстрирует возможность двух подходов к оценке выживаемости для «раннего» и «позднего» старта. При сравнении искусственно выделенных «сопоставленных» групп выживаемость

оказалась одинаковой, но для сопоставления в более многочисленной группе «позднего» старта автограм не удалось найти сопоставимую «пару» для трети(!) пациентов группы «раннего» старта, поскольку последние обладали менее благоприятными параметрами и без сопоставления дали более высокую летальность. Однако и таких пациентов необходимо принимать на диализ, и «ранний» старт для них может обладать, таким образом, лучшей перспективой. Тем более что до «позднего» старта они могут не дожить. В работе Tang SC et al. из 233 подходящих для ПД пациентов 151 осознанно согласился начать диализ при СКФ 10 мл/мин, а 68 – остались в «клинике низкой СКФ»; консервативный подход дал возможность отложить диализ на год для 22% пациентов, у 11% привел к летальному исходу и у 55% пациентов в среднем через 3,3 месяца потребовал экстренного ГД [38]. Ценность сохранения на 9 месяцев «свободы от диализа» у 22% пациентов *ценой* 11% летальности и начала диализа у половины пациентов экстренно представляется сомнительной. Аналогично, в исследовании IDEAL возможность отложить диализ в среднем на 5,6 месяца при более позднем старте следует сопоставить по значимости (ценности) со смертью 22 пациентов в период ожидания этого старта [14]. К сожалению, других подобных оценок в доступной литературе более мы не нашли.

Для анализируемой группы в модели множественной регрессии помимо возраста и пола и диагноза мы включили только уровень СКФ и экстренность начала диализа (Таблица 6), поскольку информация о других параметрах, характеризующих состояние пациента при начале диализа, в значительной ($n=2314$) неотобранной группе пациентов была собрана недостаточно полно (26-89% пациентов). Принято не включать параметр в общую модель, если доля пропущенных данных составляет более 20% [19, 43]. Анализ влияния этих параметров ограничен моделями с одной переменной (Таблица 8). Анемия, гипоальбуминемия, гиперкальциемия и гиперфосфатемия на старте диализа оказались значимыми факторами. Риски, связанные с повышенными уровнями СРБ, находились на границе статистической значимости, но уровни ферритина выше 500 мкг/мл, достоверно повышающие риски у не получавших, как правило, внутривенного железа пациентов объясняются, вероятно, состоянием хронического воспаления. Полученные оценки рисков близки к таковым в других исследованиях в отношении анемии (–7% на +10 г/л Hb [43], –13% на +10 г/л [37], +30% для Hb<100 г/л [21], неиспользование ЭПО [19]), гипоальбуминемии (+66% [21] или $\times 2,3$ раза [19] при альбумине <35 г/л, –11% [43] или –7% на +1 г/л альбумина [13]), кальциемии (+68% при кальциемии > 2,6 ммоль/л [21], $\times 2,8$ раза при кальциемии > 2,13 ммоль/л [19], +14% на 0,1 ммоль/л [43]).

В модели множественной регрессии с коррекцией по полу, возрасту и наличию сахарного диабета

в нашей группе пациентов на ГД (но не на ПД) большая на 1 мл/мин рСКФ (как непрерывная величина) была связана с меньшим на 16% риском смерти. При этом выделение квинтилей рСКФ указало на границу, далее которой снижение рСКФ как категориальной величины становилось связано со значимым увеличением рисков (Таблица 6, Модель 3) – ниже 6,3 мл/мин. При включении в модель фактора экстренности начала диализа эта величина опустилась до 4,6 мл/мин (Таблица 6, Модель 4): выживаемость пациентов при плановом начале диализа в нашем наблюдении не ухудшалась при старте диализа с рСКФ в диапазоне 4,6-6,3 мл/мин. В то же время, пациенты в нижних квинтилях рСКФ на старте диализа характеризовались наименьшей коморбидностью (Таблица 7), что нельзя не учитывать при выводе о возможности отложить диализ в диапазоне уровней рСКФ 4,6-6,3 мл/мин. В наблюдательном исследовании невозможно установить направленность причинно-следственной связи: проявилась ли предвзятость позднего начала («survival bias»), связанная с более ранним выбыванием коморбидных пациентов, или большинство коморбидных пациентов сознательно принималось на диализ на более ранних стадиях («lead-time bias»), и тогда в дополнительном анализе требуется оценить меру «преждевременности» взятия пациентов на диализ с учетом скорости снижения рСКФ в рамках ХБП5, для чего в настоящее время данных недостаточно [6]. Можно предположить, что для пациентов с низкой коморбидностью диализ может быть отложен до рСКФ 4,6 мл/мин, а при плановом создании сосудистого доступа – и несколько ниже, но пациентов с высокой коморбидностью диализ следует начинать при более высоких значениях рСКФ.

Значение сахарного диабета оценено в разных исследованиях в близкие к полученным нами (ОР 1,74-1,82 – Таблица 6) уровни риска: 1,5 (1,2-1,9) во Франции [15], 1,85 (1,04-3,23) в Великобритании [43], 1,43 (1,14-1,79) в европейской популяции крупной диализной сети [21], 1,67 (0,92-3,02) в Южной Африке [37]. Мы не разделяли пациентов с диабетической нефропатией в качестве основного диагноза и с сахарным диабетом в качестве сопутствующей патологии, поскольку известно, что выживаемость этих групп не различается [33].

В некоторых крупных исследованиях по регистровым, но не клинически собранным данным перитонеальный диализ связывают с более низкой выживаемостью [22, 24, 42]. В некоторых локальных исследованиях представлены аналогичные выводы: среди преимущественно сельских жителей провинции в ЮАР использование ПАПД вдвое повышало риски общей и инфекционной летальности [37]. В более современных работах оценки смещаются в пользу ПД [23, 41]. В нашем наблюдении пациенты, начавшие лечение с перитонеального диализа, имели преимущество в выживаемости, но только

при плановом начале. Практика работы отборочной комиссии городского нефрологического центра состоит в приоритетном предложении пациентам начать лечение с перитонеального диализа в случае планового начала, отсутствия противопоказаний и наличия условий для его проведения. При подобном подходе ПД оказывается не только клинически выгодным, но и экономически эффективным [11].

В сравнении с медленной прогрессией ХБП ($0 \div 5$ мл/мин/год) быстрое (>10 мл/мин/год) и умеренно быстрое ($5 \div 10$ мл/мин/год) снижение СКФ перед началом диализа было связано с повышенным риском общей (на 11% и 6%) и сердечно-сосудистой (на 13% и 11% соответственно) летальности в ретроспективной когорте 18 тысяч пациентов в США [35]. Ранее O'Hare et al. выделили 4 типичных траектории снижения СКФ в два года, предшествовавшие диализу; «катастрофическая» с быстрым (51 ± 30 мл/мин/год) снижением от значений выше 60 мл/мин имела наибольший риск смерти в первый, но не в последующий годы диализа [29]. Последний вариант может быть соотнесен с экстренным началом диализа, при котором мы также получили худшие результаты. При частоте преддиализных визитов не менее 6 в год риск развития выраженной анемии снижался на 30%, а шанс начать диализ на постоянном доступе повышался в 3,6 раза, шанс начать с ПД – вавое; в результате риск смерти в первые два года диализа снижался на 20% (99% ДИ 0,77-0,82) [20].

Преимуществом исследования являлось то, что данные собирались проспективно в неотобранной популяции с единственным критерием для исключения в рамках основного анализа – наблюдение менее трех месяцев, что обосновано с точки зрения гомогенности популяции [43]; в анализ включались только легко собираемые и рутинно используемые параметры, что делает выводы обоснованно распространяемыми на более широкую популяцию.

В пределах длительности наблюдения в регистре при анализе рисков мы не ограничили сроки исхода в отличие от большинства подобных исследований, поскольку долгосрочная выживаемость важнее выживаемости в ближайшем периоде, хотя и подвержена влиянию большего числа факторов. Во многих исследованиях из-за недоступности данных срок анализируемого наблюдения был ограничен 3-6 месяцами [13, 15] или 1-2 годами [19, 21, 31, 35], лишь в небольшом числе работ представлена трех- [26, 16, 43] пятилетняя [34] выживаемость.

Ограничением исследования стала неполнота сбора части информации, касающейся условий начала диализа, что ограничило число параметров, включенных в множественный регрессионный анализ; тем не менее, мы не использовали замещение пропущенных данных путем множественной импутации. В исследовании не исключены риски предвзятости, связанные с ранним (потенциально преждевременным) стартом диализа (lead-time bias), хотя они частично

компенсированы учетом экстренности начала диализа [29]. В исследовании низка вероятность рисков предвзятости, связанной с поздним началом диализа («естественный» отбор пациентов с меньшей коморбидностью – «survival bias»), поскольку на практике уровень СКФ служил единственным основанием для начала диализа лишь при уровнях менее 5 мл/мин, а в остальных случаях – дополнением к клиническо-лабораторной оценке – в соответствии с национальными рекомендациями по гемодиализу и перитонеальному диализу [7] и сложившейся международной практикой [44].

Выводы

Принятие решения о начале диализа следует основывать на клинических данных, скорости клубочковой фильтрации и коморбидности.

Пациенты с невысокой коморбидностью не демонстрируют больших рисков летальности, если отложить начало диализа до диапазона рСКФ 8,8-6,3 мл/мин.

Если у пациентов с СКФ $4,6 \div 6,3$ мл/мин и невысокой коморбидностью создаются условия для планового начала ГД, риски летальности не превышают тех, которые характеризуют квинтили с более высокими СКФ.

В группе ГД экстренное начало диализа незначительно повышает риски только в первые два года, после чего риски сравниваются. В группе ПД, напротив, экстренное начало диализа связано с повышением рисков к 2,5-3 годам лечения ПД.

Пациенты с высокой коморбидностью демонстрируют выживаемость, сопоставимую с другими группами при относительно раннем начале диализа.

Никто из авторов не имеет конфликтов интересов.

Литература

1. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Факторы риска смерти больных, впервые начинающих лечение гемодиализом (по данным Регистра Российского диализного общества). Нефрология и диализ 2008. 10(1): 35-43.
Bikbov B.T., Tomilina N.A. Predictors of mortality among incident hemodialysis patients: a cohort study (data of Russian Registry of Renal Replacement Therapy). Nephrology and dialysis, 2008 Year; 10(1): 35-43
2. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998-2013 гг. отчет по данным российского регистра заместительной почечной терапии. Часть первая. Нефрология и диализ. 2015. 17 (Приложение 3): 5-111.
Bikbov B.T., Tomilina N.A. Renal replacement therapy for ESRD in Russian Federation, 1998-2013 Report of the Russian Renal Replacement Therapy Registry. Part 1. Nephrology and

dialysis, 2015 Year; 17(3): 5-111

3. Бикбов Б.Т., Томила Н.А. Состав больных и показатели качества лечения на заместительной терапии терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998-2013 гг. Нефрология и диализ. 2016. 18(2): 98-164.

Bikbov B.T., Tomilina N.A. The contingent and treatment quality indicators in patients on replacement therapy of end stage renal disease in the Russian Federation in 1998-2013 years. Nephrology and dialysis, 2016 Year; 18(2): 98-164

4. Вишневецкий К.А., Герасимчук Р.П., Земченков А.Ю. Коррекция «сухого веса» у больных, получающих лечение программным гемодиализом, по результатам векторного анализа биоимпеданса. Нефрология. 2014. 18(2): 61-71.

Vishnevskiy K.A., Gerasimchuk R.P., Zemchenkov A.Yu. Korrekciya «sukhogo vesa» u bolnykh, poluchayushchikh lechenie programnym gemodializom, po rezul'tatam vektornogo analiza bioimpedansa. Nefrologiya. 2014. 18(2): 61-71.

5. Герасимчук Р.П., Новокионов К.Ю., Земченков А.Ю. Распространенность, течение и возможности коррекции вторичного гиперпаратиреоза у пациентов на диализе. Клиническая нефрология. 2015. 5-6: 48-59.

Gerasimchuk R.P., Novokshonov K.Yu., Zemchenkov A.Yu. Rasprostranennost, techenie i vozmozhnosti korrektsii vtorichnogo giperparatireoza u pacientov na dialize. Klinicheskaya nefrologiya. 2015. 5-6: 48-59.

6. Земченков А.Ю., Конакова И.Н. Темпы прогрессирования хронической болезни почек по данным Санкт-петербургского городского регистра ХБП. Нефрология и диализ. 2015. 17(1): 34-51.

Zemchenkov A.Yu., Konakova I.N. The chronic kidney disease progression rates according to St-Petersburg CKD register. Nephrology and dialysis, 2015 Year; 17(1): 34-51

7. Клинические рекомендации по лечению пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии (ХБП 5) методами гемодиализа и гемодиализа-фильтрации. Нефрология и диализ. 2017. в печати.

Klinicheskie rekomendacii po lecheniyu pacientov s khronicheskoy bolezn'yu pochek 5 stadii (KhBP 5) metodami gemodializa i gemo-dializatsii. Nefrologiya i dializ. 2017. v pechati.

8. Сабодаш А.Б., Салихова К.А., Земченков Г.А. и соавт. Динамика артериальной гипертензии и выживаемость у пациентов на гемодиализе. Нефрология и Диализ. 2016. 18(4): 416-430.

Sabodash A.B., Salikhova K.A., Zemchenkov G.A. et al. Sudden death and interval QTc in hemodialysis patients. Нефрология и диализ, 2016 Year; 18(4): 394-403

9. Bae M.N., Kim S.H., Kim Y.O. et al. Association of Erythropoietin-Stimulating Agent Responsiveness with Mortality in Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Patients. PLoS One. 2015. 10(11): e0143348. doi: 10.1371/journal.pone.0143348. eCollection 2015.

10. Bikbov B., Bieber B., Andrusev A. et al. Hemodialysis practice patterns in the Russia Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS), with international comparisons. Hemodial Int. 2016. doi: 10.1111/hdi.12503. [Epub ahead of print]

11. Chang Y.T., Hwang J.S., Hung S.Y. et al. Cost-effectiveness of hemodialysis and peritoneal dialysis: A national cohort study with 14 years follow-up and matched for comorbidities and

propensity score. Sci Rep. 2016. 6: 30266. doi:10.1038/srep30266.

12. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987. 40(5): 373-383.

13. Cohen L.M., Ruthazer R., Moss A.H., Germain M.J. Predicting six-month mortality for patients who are on maintenance hemodialysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2010. 5(1): 72-9. doi: 10.2215/CJN.03860609.

14. Cooper B.A., Branley P., Bulfone L. et al. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. N Engl J Med. 2010. 363(7): 609-19. doi: 10.1056/NEJMoa1000552.

15. Couchoud C., Labeaume M., Moranne O. et al. A clinical score to predict 6-month prognosis in elderly patients starting dialysis for end-stage renal disease. Nephrol Dial Transplant. 2009. 24(5): 1553-61. doi: 10.1093/ndt/gfn698.

16. Crews D.C., Scialla J.J., Boulware L.E. et al. Comparative effectiveness of early versus conventional timing of dialysis initiation in advanced CKD. Am J Kidney Dis. 2014. 63(5): 806-15. doi:10.1053/j.ajkd.2013.12.010.

17. Davis T.M., Chubb S.A., Davis W.A. The relationship between estimated glomerular filtration rate trajectory and all-cause mortality in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. Eur J Endocrinol. 2016. 175(4): 273-85. doi:10.1530/EJE-16-0327.

18. de Roij van Zijdevijn C.L., ter Wee P.M., Chapdelaine I. et al. A Comparison of 8 Nutrition-Related Tests to Predict Mortality in Hemodialysis Patients. J Ren Nutr. 2015. 25(5): 412-9. doi: 10.1053/j.jrn.2015.02.005.

19. Doi T., Yamamoto S., Morinaga T. et al. Risk Score to Predict 1-Year Mortality after Haemodialysis Initiation in Patients with Stage 5 Chronic Kidney Disease under Predialysis Nephrology Care. PLoS One. 2015. 10(6): e0129180. doi: 10.1371/journal.pone.0129180. eCollection 2015.

20. Fischer M.J., Stroupe K.T., Kaufman J.S. et al. Predialysis nephrology care and dialysis-related health outcomes among older adults initiating dialysis. BMC Nephrol. 2016. 17(1): 103. doi: 10.1186/s12882-016-0324-5.

21. Floege J., Gillespie I.A., 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. Han S.S., Park J.Y., Kanget S. et al. Dialysis Modality and Mortality in the Elderly: A MetaAnalysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2015. 10(6): 983-993. doi: 10.2215/CJN.05160514

23. Heaf J.G., Webb J.S. Relative survival of peritoneal dialysis and haemodialysis patients: Effect of cohort and mode of dialysis initiation. PLoS ONE. 2014. 9(3): e09119. doi: 10.1371/journal.pone.0090119. eCollection 2014.

24. Jaar B.G., Coresh J., Plantinga L.C. et al. Comparing the risk for death with peritoneal dialysis and hemodialysis in a national cohort of patients with chronic kidney disease. Ann Intern Med. 2005. 143(3): 174-183.

25. Jain A.K., Sontrop J.M., Perl J. et al. Timing of peritoneal dialysis initiation and mortality: analysis of the Canadian Organ Replacement Registry. Am J Kidney Dis. 2014. 63(5): 798-805. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.10.054.

26. Lee J., An J.N., Hwang J.H. et al. Effect of dialysis initiation timing on clinical outcomes: a propensity-matched analysis

- of a prospective cohort study in Korea. PLoS One. 2014. 9(8): e105532. doi: 10.1371/journal.pone.0105532. eCollection 2014.
27. Lin X., Huang R., Wu H. *et al.* Patient characteristics and risk factors of early and late death in incident peritoneal dialysis patients. Sci Rep. 2016. 6:32359. doi: 10.1038/srep32359.
 28. Lukowsky L.R., Kheifets L., Arab, O.A. *et al.* Patterns and Predictors of Early Mortality in Incident Hemodialysis Patients: New Insights. Am J Nephrol. 2012. 35(6): 548-58. doi: 10.1159/000338673.
 29. O'Hare A.M., Batten A., Burrows N.R. *et al.* Trajectories of kidney function decline in the 2 years before initiation of long-term dialysis. Am J Kidney Dis. 2012. 59(4): 513-22. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.11.044.
 30. O'Hare A.M., Wong S.P., Yu M.K. *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.
 31. Peters S.A., Bots M.L., Canaud B. *et al.* Haemodiafiltration and mortality in end-stage kidney disease patients: a pooled individual participant data analysis from four randomized controlled trials. Nephrol Dial Transplant. 2016. 31(6): 978-84. doi: 10.1093/ndt/gfv349.
 32. Rivara M.B., Adams S.V., Kuttykrishnan S. Extended-hours hemodialysis is associated with lower mortality risk in patients with end-stage renal disease. Kidney Int. 2016. doi: 10.1016/j.kint.2016.06.028. [Epub ahead of print].
 33. Schroyen M.A., Dekkers O.M., Grootendorst D.C. *et al.* Survival in dialysis patients is not different between patients with diabetes as primary renal disease and patients with diabetes as a co-morbid condition. BMC Nephrol. 2011. 12: 69 doi: 10.1186/1471-2369-12-69.
 34. Sjolander A., Nyren O., Bellocco R., Evans M. Comparing different strategies for timing of dialysis initiation through inverse probability weighting. Am J Epidemiol. 2011. 174(10): 1204-1210.
 35. Sumida K., Molnar M.Z., Potukuchi P.K. *et al.* Association of slopes of estimated glomerular filtration rate with post-End-Stage Renal Disease mortality in patients with advanced chronic kidney disease transitioning to dialysis. Mayo Clin Proc. 2016. 91(2): 196-207. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.10.026.
 36. 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): 829-40. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.01.015.
 37. Tamayo Isla R.A., Ameih OI, Mapiye D *et al.* Predictors of Mortality among Predominantly Rural-Dwelling End-Stage Renal Disease Patients on Chronic Dialysis Therapies in Limpopo, South Africa. PLoS One. 2016. 11(6): e0156642. doi: 10.1371/journal.pone.0156642. eCollection 2016.
 38. Tang S.C., Ho Y.W., Tang A.W. *et al.* Delaying initiation of dialysis till symptomatic uraemia—is it too late? Nephrol Dial Transplant. 2007. 22(7): 1926-32.
 39. Thamer M., Kaufman J.S., Zhang Y. *et al.* Predicting early death among elderly dialysis patients: development and validation of a risk score to assist shared decision making for dialysis initiation. Am J Kidney Dis. 2015. 66(6): 1024-32. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.05.014.
 40. United States Renal Data System. 2014 USRDS annual data report. An overview of the epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD. 2014.
 41. Van de Luitgaarden M.W., Noordzij M., Stel V.S. *et al.* Effects of comorbid and demographic factors on dialysis modality choice and related patient survival in Europe. Nephrol Dial Transplant. 2011. 26(9): 2940-2947.
 42. Vonesh E.F., Snyder J.J., Foley R.N., Collins A.J. Mortality studies comparing peritoneal dialysis and hemodialysis: what do they tell us? Kidney Int Suppl. 2006. Nov (103): S3-11.
 43. Wagner M., Ansell D., Kent D.M. *et al.* Predicting mortality in incident dialysis patients: an analysis of the United Kingdom Renal Registry. Am J Kidney Dis. 2011. 57(6): 894-902. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.12.023.
 44. Wong S.P. *et al.* Timing of initiation of maintenance dialysis: A qualitative analysis of the electronic medical records of a national cohort of patients from the department of veterans affairs. JAMA Intern Med. 2016. 176(2): 228-35.
 45. Xie Y., Bowe B., Xian H. *et al.* Estimated GFR trajectories of people entering CKD Stage 4 and subsequent kidney disease outcomes and mortality. Am J Kidney Dis. 2016. 68(2): 219-28. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.02.039.
 46. Yazawa M., Kido R., Ohira S. *et al.* Early mortality was highly and strongly associated with functional status in incident Japanese hemodialysis patients: A cohort study of the large national dialysis registry. PLoS One. 2016. 11(6): e0156951. doi: 10.1371/journal.pone.0156951. eCollection 2016.

Дата получения статьи: 11.12.2016

Дата принятия к печати: 28.02.2017

Артериальная гипертензия у детей, перенесших гемолитико-уремический синдром

С.В. Байко¹, А.В. Сукало^{1,2}, Н.Н. Абросимова³

¹ 1-я кафедра детских болезней Белорусского государственного медицинского университета, 220016 Минск, пр. Дзержинского 83, Минск, Беларусь

² Национальная академия Наук Беларуси, 220072 Минск, пр. Независимости 66, Минск, Беларусь

³ УЗ «2-я городская детская клиническая больница», 220020 Минск, ул. Нарочанская 17, Минск, Беларусь

Arterial hypertension in children after hemolytic uremic syndrome

S.V. Baiko¹, A.V. Sukalo^{1,2}, N.N. Abrosimova³

¹ 1st Department of Pediatrics, Belarusian State Medical University, 220016 Minsk, 83 Dzerzhinskogo Av., Minsk, Belarus

² Belarusian National Academy of Sciences, 220072 Minsk, 66 Nezavisimosti Av., Minsk, Belarus

³ 2nd Children's Hospital, 220020 Minsk, 17 Narochanskaya Str., Minsk, Belarus

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гемолитико-уремический синдром (ГУС), дети, микроальбуминурия, суточное мониторирование артериального давления (СМАД)

Резюме

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее частых осложнений, сохраняющихся или развивающихся вновь после перенесенного гемолитико-уремического синдрома (ГУС). АГ, выявленная в детском возрасте, представляет высокий риск развития сердечно-сосудистой и почечной патологии во взрослой жизни.

Цель исследования: определить частоту встречаемости и характеристики АГ у детей после перенесенного ГУС, оценить суточный ритм, вариабельность артериального давления (АД) и взаимосвязи между уровнями АД и другими факторами неблагоприятного исхода ГУС.

Материалы и методы: в исследование включено 59 детей в возрасте 7 лет (5,9; 8,3) и катamnезом ГУС 5,12±2,07 лет. Всем пациентам проведено суточное мониторирование АД (СМАД), выполнены антропометрические измерения, определены суточные потери белка и альбумина с мочой, рассчитана скорость клубочковой фильтрации.

Результаты: по данным СМАД установлена частота различных форм АГ у детей в катamnезе ГУС: прегипертензия у 10,2% пациентов, АГ «белого халата» у 13,6% и скрытая АГ у 6,8%. АГ выявлялась с высокой частотой как у получавших диализ в остром периоде ГУС, так и без него (29,6% и 20%, соответственно). Повышенное АД определялось преимущественно в ночное время за счет систолического и сопровождалось его повышенной нагрузкой и недостаточным ночным снижением. У ряда пациентов ожирение утяжеляло течение систолической АГ, которая сохранялась на протяжении суток. Микроальбуминурия (МАУ) встречалась у 50% детей с АГ и тесно коррелировала с тяжестью почечного повреждения в остром периоде ГУС ($r_s=0,4$, $p<0,05$).

Выводы: учитывая преимущественно ночную АГ у детей после ГУС, суточному мониторингу АД отводится ключевое место в ее диагностике. Выявление патологической МАУ у этой категории пациентов является показанием для проведения СМАД, даже если АД не превышает возрастные нормы на визите у врача.

Abstract

Arterial hypertension (AH) is one of the most common complications which remains or redevelops after hemolytic uremic syndrome (HUS). AH that diagnosed in childhood represents a high risk of developing cardiovascular and renal disease in adult age.

Адрес для переписки: Сергей Валерьевич Байко
Тел.: +375172503761 E-mail: baiko@yandex.ru

Aim: to determine the incidence and characteristics of AH in children after HUS; to assess circadian rhythm, blood pressure (BP) variability and the relationship between BP levels and other risk factors of unfavourable outcome of HUS.

Materials and methods: the study included 59 children, aged 7 years (5.9; 8.3) and follow-up of HUS 5.12 ± 2.07 years. All patients underwent daily blood pressure monitoring (ABPM), anthropometric measurements were performed, losses of protein and albumin in the urine were determined daily, glomerular filtration rate was calculated.

Results: According to ABPM the prevalence of different forms of arterial hypertension in children after HUS was established: prehypertension was found in 10.2% of patients, white coat and masked AH were found in 13.6% and in 6.8% of patients. AH was detected more frequently in those patients who receiving dialysis in the acute period of HUS than without it (29.6% vs. 20%). High blood pressure was observed mainly at night time. In some patients obesity worsened systolic hypertension, which persisted throughout the day. Microalbuminuria was found in 50% of children with AH closely correlated with the severity of renal damage in the acute period of HUS ($r_s=0.4$; $p<0.05$).

Conclusions: Considering that AH in children after HUS is the predominantly nocturnal, 24h monitoring of blood pressure play a key role in its diagnosis. The detection of pathological microalbuminuria in this category of patients is the indication for ABPM, even at normal office BP.

Key words: arterial hypertension, hemolytic uremic syndrome (HUS), children, microalbuminuria, 24 h ambulatory blood pressure monitoring (ABPM)

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее распространенной сердечно-сосудистой патологией в мире. АГ относится к ведущим факторам риска смерти взрослого населения, составляя 12,8% всех случаев, включая 51% смертей от инфаркта мозга и 45% от инфаркта миокарда [45]. Распространенность АГ среди детского населения составляет 2,2-4,9% [8, 21, 32]. В ряде исследований выявлены тесные корреляционные связи между повышенными цифрами артериального давления (АД) в детском возрасте и развитием АГ в последующем во взрослой жизни [5, 6, 41, 42]. У детей и подростков вторичная АГ встречается чаще, чем у взрослых пациентов [43].

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) является наиболее частой причиной острой почечной недостаточности (ОПН) у детей раннего возраста и представляет клинико-лабораторный симптомокомплекс, включающий микроангиопатическую неиммунную гемолитическую анемию, тромбоцитопению и ОПН [1]. После перенесенного ГУС в 90-95% случаях происходит восстановление функции почек, однако в дальнейшем у 20-40% детей сохраняются или вновь возникают различные осложнения, такие как АГ, протеинурия (ПУ), микроальбуминурия (МАУ), снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [14, 34]. АГ относится не только к факторам кардиоваскулярного риска, но и к факторам прогрессирования почечной патологии вплоть до развития терминальной почечной недостаточности (тХПН) [4, 11, 39].

По данным ряда исследований АГ встречалась у 10-25% детей в остром периоде ГУС и в последующем сохранялась или вновь возникала у 5-15% пациентов [17, 34]. АГ может быть «замаскирована» и определяться только при проведении суточного мониторингирования АД (СМАД) [9, 22]. De Petris L.

с соавт. [9] обследовали 24 ребенка, перенесших ГУС (катамнез – 5,8 лет), с нормальными значениями АД на приеме у врача. Проведение СМАД позволило выявить АГ у 11 человек (45,8%) из 24. Характеристики АГ по данным СМАД у детей после ГУС изучены недостаточно, нет публикаций, посвященных оценке взаимосвязей АГ с другими неблагоприятными исходами данной патологии.

Согласно данным европейского регистра ESPN/ERA-EDTA среди всех причин тХПН на ГУС приходится 3-4,6% случаев [7, 12]. Из 162 детей с тХПН, получивших диализную терапию за последние 20 лет (1997-2016 г.) в Республике Беларусь, у 12 (7,4%) – тХПН развивалась после ГУС. У всех детей с ГУС и прогрессирующим снижением СКФ выявлялась тяжелая АГ, требовавшая назначения 2-4 антигипертензивных лекарственных средств.

Цель исследования – определить частоту встречаемости и характеристики АГ у детей после перенесенного ГУС, оценить суточный ритм, вариабельность артериального давления и взаимосвязи между уровнями АД и другими факторами неблагоприятного исхода ГУС (ПУ, МАУ, СКФ).

Материалы и методы

Исследование проведено на базе Республиканского центра детской нефрологии и заместительной почечной терапии (УЗ «2-я городская детская клиническая больница» г. Минска) с июня 2013 года по декабрь 2016 года.

Всем детям, восстановившим функции почек после ГУС, были разосланы приглашения для повторной госпитализации в стационар с целью изучения его долгосрочных осложнений: АГ, ПУ, МАУ и снижения СКФ. В исследование включено 59 детей в возрасте ≥ 5 лет с катамнезом заболевания ≥ 1 года,

которым проведено СМАД. На начальном этапе пациенты были разделены на 2 группы: 1-я – получавшие диализную терапию в остром периоде ГУС ($n=44$) и 2-я – без диализа ($n=15$).

Наличие патологической ПУ определялось при потере белка с мочой >96 мг/м²/сут и патологической МАУ при потере альбумина с мочой >30 мг/сут [10]. СКФ рассчитывалась с использованием формулы Шварца (рСКФ) и считалась сниженной при рСКФ <90 мл/мин/1,73 м².

Исследования креатинина крови и МАУ проводились на автоматическом биохимическом анализаторе Olympus MU 400 (Beckman Coulter, США) методом турбидиметрии с использованием наборов Dialab (Австрия), ПУ определялась сульфосалициловым методом на спектрофотометре Solar PV 1251C (Беларусь).

«Офисное» АД определялось аускультативным методом на приеме у врача при поступлении в клинику и 3-5 раз в течение дня в стационаре с использованием тонометров с ручным нагнетанием воздуха в манжету. Для каждого возраста применялись манжеты соответствующего размера. Суточное мониторирование АД осуществлялось осциллометрическим методом с использованием аппарата «Кардиан-МД» (Беларусь) и соответствующего программного обеспечения. Измерение АД проводилось на недоминантной руке каждые 30 минут днем и 40 минут ночью. Определялась нагрузка систолическим и диастолическим АД, которая рассчитывалась как доля повышенных значений АД к количеству измерений (для дневного и ночного диапазонов), а также степень ночного снижения АД («диппинг»), которая рассчитывалась как отношение разницы среднего дневного и ночного АД (систолического – САД, диастолического – ДАД, среднего – АД_{ср}) к его среднему дневному значению.

АГ диагностировалась при значениях систолического и/или диастолического АД выше 95^{го} перцентиля для данного возраста, пола и длины тела [40] при «ручном» его измерении. При использовании СМАД

АГ определялась при средних значениях систолического и / или диастолического АД выше 95^{го} перцентиля для данного возраста и пола [16, 25, 43]. Варианты и характеристики АГ представлены в таблице 1.

Показатели физического развития обследованных детей трансформировались в коэффициенты стандартного отклонения (standart deviation score, SDS). Расчет SDS проводился по формуле: $SDS = (X - \bar{x}) / SD$, где X – значение роста (массы тела и т.д.) у данного ребенка; $\bar{x}$ – значение среднего роста для данного пола и хронологического возраста; SD – стандартное отклонение для данного пола и хронологического возраста. Оценку физического развития проводили с использованием нормативных таблиц [2]. Для унификации значений АД различных возрастных групп и оценки отклонения полученных значений АД от его 95^{го} перцентиля использовался Z-критерий, рассчитываемый: $Z = (A - a) / a$, где A – измеренное АД и a – значение 95^{го} перцентиля АД для данного пола и хронологического возраста.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программ Microsoft Excel 2010, Statistica 10. Проведена проверка соответствия рассматриваемых переменных нормальному распределению по критерию Колмогорова-Смирнова. Для количественных значений с нормальным распределением рассчитывали средние величины и стандартное отклонение ($M \pm SD$), применяли параметрические методы сравнения (t-критерий Стьюдента). При распределении количественных признаков, отличных от нормального, рассчитывали медиану и квартили – Me (P25; P75) и использовали непараметрические методы сравнения (U-критерий Манна-Уитни). Для сравнения двух групп по качественному бинарному признаку строили четырехпольные таблицы абсолютных частот и использовали хи-квадрат Пирсона (χ^2). Взаимосвязь переменных оценивали по коэффициенту корреляции Спирмена (r_s). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Таблица 1

Основные варианты и характеристики артериальной гипертензии у детей [16, 25, 43]

Классификация	«Офисное» АД*, перцентили (%)	Среднее САД и/или ДАД**, %	Нагрузка повышенным САД и/или ДАД (днем и/или ночью), %
Нормальное АД	$<90^{го}$	$<95^{го}$	<25
АГ «белого халата»	$\geq 95^{го}$	$<95^{го}$	<25
Прегипертензия	$\geq 90^{го}$, у детей ≥ 16 лет – 130-139/85-90	$<95^{го}$	≥ 25
Скрытая АГ	$<95^{го}$	$>95^{го}$	≥ 25
АГ	$>95^{го}$ у детей ≥ 16 лет – $>140/90$	$>95^{го}$	25-50
Тяжелая АГ (с риском повреждения органов-мишеней)	$>95^{го}$	$>95^{го}$	>50

Примечание: * Референтные значения «офисного» АД [40] ** Референтные значения АД для СМАД [16, 43]

Результаты и обсуждение

Группы детей в остром периоде ГУС с диализной терапией и без нее не отличались по возрасту на момент дебюта заболевания и частоте использования антигипертензивных средств при выписке из стационара. У всех пациентов диагностировался диарей-ассоциированный ГУС (табл. 2).

При обследовании детей в долгосрочном периоде после ГУС, группы пациентов также не различались по возрасту и полу, длительности катамнеза, росту, массе, индексу массы тела (ИМТ), количеству детей с ожирением, рСКФ (табл. 2).

У детей, получивших лечение диализом в остром периоде ГУС, в катамнезе чаще выявлялись более высокие потери с мочой белка ($p<0,01$) и альбумина ($p<0,01$), а также чаще обнаруживалась патологическая МАУ ($p<0,05$) (табл. 2).

После проведения СМАД определены варианты АГ (табл. 2). Частота встречаемости прегипертензии, АГ «белого халата» и скрытой АГ не различалась между группами. Дети, получившие диализ в остром периоде ГУС, чаще получали антигипертензивную терапию в катамнезе (табл. 3). АГ успешно контролировалась у 7 из 8 пациентов этой группы

и только у 1 ребенка требовалась коррекция. У 4 (6,8%) из 59 обследованных, выявлялась скрытая АГ, которая ранее не была диагностирована при «офисном» измерении АД. Тяжелая АГ выставлена 6 детям после проведения СМАД, из которых только у 3-х АГ определялась ранее при «офисном» измерении: у 2-х умеренная и у 1-го тяжелая. У 8 (13,6%) из 59 детей, обнаруженная АГ в лечебном учреждении, затем не подтверждалась при СМАД. Эта часть детей с АГ «белого халата» включалась в последующем в категорию нормального АГ (табл. 3).

Из 9 детей на фоне антигипертензивной терапии 8 получали эналаприл в дозе 0,14 (0,1; 0,23) мг/кг/сут на протяжении 3,5 (2,4; 4,3) лет, 1 – амлодипин в дозе 0,22 мг/кг/сут в течение 6,5 лет. По результатам СМАД 7 пациентам назначен эналаприл в дозе 0,12 (0,1; 0,15) мг/кг/сут, 1 ребенку в комбинации с амлодипином – 0,1 мг/кг/сутки.

АГ «белого халата» определяется при превышении 95^{го} перцентиля для САД и/или ДАД на приеме врача в лечебном учреждении и нормальным АД в амбулаторных условиях. Повышение АД транзиторное, обусловлено стрессом ребенка на проведение осмотра, различных манипуляций и др. Распространенность АГ «белого халата» значительно варьирует от 1%

Таблица 2

Характеристика пациентов, перенесших ГУС

Параметры	Все пациенты (n=59)	Диализ (n=44)	Без диализа (n=15)	p
Острый период ГУС				
Возраст на момент дебюта ГУС, лет	1,75 (1,2; 2,8)	1,63 (1,2; 2,9)	2,17 (0,8; 2,8)	-
ГУС без продрома, (%)	0	0	0	-
Лечение АГ острого периода ГУС при выписке из стационара, (%)	45 (77,6)	33 (76,7)	12 (80)	-
Обследование в катамнезе				
Возраст на момент обследования, лет	7,01 (5,9; 8,3)	7,3 (6; 8,6)	7 (5,8; 7,8)	-
Катамнез, лет	5,12±2,07	5,03±2,17	4,61±1,69	-
Мальчики, (%)	29 (49,2)	21 (47,7)	8 (53,3)	-
SDS роста	0,19 (-0,6; 1,06)	0,39 (-0,29; 1,38)	0 (-0,85; 0,84)	-
SDS массы тела	0,09 (-1,09; 0,86)	0,11 (-0,74; 0,92)	-0,23 (-1,11; 0,51)	-
SDS ИМТ	-0,31 (-0,85; 0,67)	-0,34 (-1,21; 0,7)	-0,27 (-0,79; 0,64)	-
Количество детей с ИМТ >2SDS, (%)	5 (8,5)	4 (9,1)	1 (6,7)	-
Количество пациентов на фоне терапии АГ, (%)	9 (15,3)	8 (18,2)	1 (6,7)	-
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	112,8 (104,4; 125,7)	109,9 (104,8; 121,8)	117,4 (100,1; 142)	-
ПУ, мг/м ² /сут	47 (0; 71,7)	58 (22,5; 85)	0 (0; 42,6)	<0,01*
% патологической ПУ	11,9	15,9	0	=0,24**
МАУ, мг/сут	13,3 (4,3; 28,1)	15,6 (6,1; 37,8)	3,3 (2,7; 15,5)	<0,01*
% патологической МАУ	22	29,5	0	<0,05**

Примечание: * U-тест Манна-Уитни ** χ^2 Гейтса

Таблица 3

Градация АГ по результатам СМАД у детей, перенесших ГУС

Параметры	Все пациенты (n=59)	Диализ (n=44)	Без диализа (n=15)	p
Нормальное АД, (%)	37 (62,7)	27 (61,4)	10 (66,67)	-
Прегипертензия, (%)	6 (10,2)	4 (9,1)	2 (13,3)	-
АГ «белого халата», (%)	8 (13,6)	6 (13,6)	2 (13,3)	-
Скрытая АГ, (%)	4 (6,8)	2 (4,5)	2 (13,3)	-
АГ, (%)	10 (16,9)	9 (20,5)	1 (6,7)	-
– скрытая АГ, (%)	1 (1,7)	1 (2,3)	-	-
– нормальное АД на фоне терапии, (%)	8 (13,6)	7 (15,9)	1 (6,7)	-
– АГ на фоне терапии, (%)	1 (1,7)	1 (2,3)	-	-
Тяжелая АГ, (%)	6 (10,2)	4 (9,1)	2 (13,3)	-
– скрытая АГ, (%)	3 (5,1)	1 (2,3)	2 (13,3)	-

до 44% [29]. Работы, посвященные вкладу данной формы АГ в развитие постоянной АГ, противоречивы. В одном исследовании [18] ее расценивают как промежуточный вариант между нормальным АД и АГ, по другим данным, требуются дополнительные исследования для подтверждения или опровержения этого предположения [25].

Скрытая АГ – это вариант противоположный АГ «белого халата», когда определяется нормальное АД в условия стационара, а в амбулаторных условиях выявляется АГ. Встречается скрытая АГ у 7-14% детей [26, 27, 30, 38, 44]. В мета-анализе Verberk W.J. с соавт. определили, что индекс массы миокарда левого желудочка (иММЛЖ) значительно выше у пациентов со скрытой АГ в сравнении с теми, кто имел нормальное АД, и соизмеримо с пациентами с постоянной АГ [44]. Другие исследования, проведенные в педиатрической практике, также подтверждают поражение органов мишеней при данной форме АГ [27, 38]. В работе Lurbe E. с соавт. показано, что скрытая АГ может переходить в постоянную АГ еще в детском возрасте и чаще у мальчиков [26].

Прегипертензия (в европейских руководствах – нормально-повышенное АД [25]) (табл. 1) требует своевременного выявления и наблюдения. В ряде исследований доказано, что она сопровождается изменениями в органах мишенях, включая увеличение массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и иММЛЖ [37], снижение СКФ и повышение экскреции белка с мочой [24], в сравнении с нормотензивными пациентами. Дети с прегипертензией имеют более высокие риски развития постоянной АГ [13, 24].

В дальнейшем для определения характеристик АГ и выявления взаимосвязей с другими неблагоприятными исходами ГУС, все пациенты были разделены на 2 группы: с АГ (n=16) и без АГ (n=43) (табл. 3).

При сравнении абсолютных значений Z АД выявлены достоверные различия по уровням САД, ДАД, АДср в дневное и ночное время, с более высокой значимостью для Z САДсут и Z АДср/сут,

преимущественно за счет Z САДн (табл. 4). Существенные различия между группами также определялись по нагрузке САДн, со значительным превышением ее в группе АГ. Нагрузка повышенным АД более 25% связана с риском развития гипертрофии миокарда левого желудочка [36]. Достоверной разницы в степени снижения АД в ночное время (диппинга) не получено (табл. 4).

Характеристики АГ могут свидетельствовать о патологии, лежащей в основе повышения АД. Так, для детей с ожирением и сахарным диабетом 2 типа характерно повышение систолического АД, как в дневное, так и ночное время, и недостаточное снижение ночного диастолического АД по сравнению с пациентами с нормальной массой тела [35]. Нагрузка ДАД $\geq 25\%$ в дневной промежуток времени в сочетании с нагрузкой САД $\geq 50\%$ в ночное время высоко специфично для вторичной АГ [15, 16].

В нашем исследовании у 2-х (25%) из 8 детей с АД выше 95^{го} перцентиля (по данным СМАД) и тяжелой степенью ожирения (SDS ИМТ 4,7 и 6,7) выявлена систоло-диастолическая АГ на протяжении суток у одного и систолическая АГ в дневное и ночное время у второго. У 4 пациентов (50%) диагностирована изолированная ночная систолическая АГ, у 1 (12,5%) – изолированная ночная диастолическая АГ, у 1 диастолическая АГ в течение суток в сочетании с ночной систолической АГ (рис. 1). У 100% детей с прегипертензией выявлено повышение исключительно ночного систолического АД.

Количество детей с недостаточным ночным снижением САД и ДАД (нон-дипперов) не различалось между группами, однако их число встречалось более чем в 50% случаев по САД для обеих групп и $\geq 25\%$ по ДАД для группы АГ (табл. 5). Категории «нон-дипперов» соответствовало 85,7% по САД и 28,6% по ДАД пациентов с АГ (без антигипертензивной терапии), и 100% и 33,3% с прегипертензией, соответственно. Чаще выявлялись пациенты с недостаточным ночным снижением АДср в группе АГ (табл. 5), что может иметь большое значение,

Таблица 4

Характеристики АГ по данным СМАД у детей, перенесших ГУС

Параметры	Все пациенты (n=59)	Без АГ (n=43)	С АГ (n=16)	p
Z САД _{сут}	-0,11±0,06	-0,12±0,05	-0,07±0,07	=0,007
Z ДАД _{сут}	-0,18±0,08	-0,19±0,07	-0,14±0,09	=0,03
Z АД _{ср/сут}	-0,14±0,07	-0,15±0,06	-0,1±0,07	=0,009
Z САД _{дн}	-0,13±0,06	-0,14±0,05	-0,09±0,08	=0,02
Z ДАД _{дн}	-0,21±0,07	-0,22±0,06	-0,18±0,08	=0,04
Z АД _{ср/дн}	-0,16±0,06	-0,17±0,05	-0,13±0,08	=0,02
Z САД _н	-0,09±0,07	-0,11±0,06	-0,05±0,08	=0,002
Z ДАД _н	-0,2±0,1	-0,21±0,08	-0,16±0,12	=0,06
Z АД _{ср/н}	-0,13±0,08	-0,15±0,07	-0,09±0,09	=0,07
Нагрузка САД _{сут} , (%)	11,8 (2,4; 20)	10,8 (2,2; 16)	15,9 (3,1; 31,7)	-
Нагрузка ДАД _{сут} , (%)	4,3 (0; 10)	4,1 (0; 9,4)	7,1 (1; 11,1)	-
Нагрузка САД _{дн} , (%)	6,7 (0; 19)	6,7 (0; 12,5)	7,8 (0; 28)	-
Нагрузка ДАД _{дн} , (%)	2,6 (0; 10,5)	5,6 (0; 11,8)	1,15 (0; 4,5)	-
Нагрузка САД _н , (%)	14,3 (0; 27,3)	12,5 (0; 25)	31 (8,3; 59,6)	=0,02*
Нагрузка САД _н , (%)	0 (0; 20)	0 (0; 10)	12,7 (0; 29,2)	-
Диппинг САД, (%)	8,2±4,4	8,8±3,9	6,5±5,4	=0,07
Диппинг ДАД, (%)	17,2±6,9	17,5±6,3	16,4±8,4	-
Диппинг АД _{ср} , (%)	13,1±5,3	13,5±4,9	11,8±6,3	-
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	112,8±16,6	116,2±15,8	113,8±19,1	-
ПУ, мг/м ² /сут	47 (0; 71,7)	45,5 (0; 65,3)	60,1 (0; 112,1)	-
% патологической ПУ	11,9	7	25	-
МАУ, мг/сут	13,3 (4,3; 28,1)	8,5 (3,4; 22,6)	26,9 (10,6; 91,6)	=0,009*
% патологической МАУ	22	11,6	50	=0,002**

Примечание: * U-тест Манна-Уитни ** χ^2 Пейтса

Таблица 5

Распределение детей (%) после ГУС в зависимости от степени снижения ночного АД

Вариабельность АД	АГ			Без АГ			p
	САД	ДАД	АД _{ср}	САД	ДАД	АД _{ср}	
	1	2	3	4	5	6	
Диппер*	31,3	37,5	37,5	38,1	57,1	67,4	₃₋₆ <0,05
Нон-диппер**	62,5	25	50	59,5	14,3	23,3	₃₋₆ <0,05
Овер-диппер***	0	37,5	12,5	0	28,6	9,3	-
Найт-пикер****	6,2	0	0	2,4	0	0	-

Примечание: * диппер – физиологическое ночное снижение АД на 10-20% по сравнению с дневным, ** нон-диппер – недостаточное ночное снижение АД <10%, *** овер-диппер – чрезмерное снижение АД >20%, **** найт-пикер – повышение ночного АД.

поскольку при СМАД только АД_{ср} измеряется прямым способом, а остальные параметры (САД и ДАД) рассчитываются исходя из него. Кроме того, АД_{ср} имеет наиболее тесные корреляционные связи с инвазивным АД [16]. При хронической болезни почек нарушается физиологическая вариабельность АД и недостаточная степень его ночного снижения играет важную роль в прогрессировании почечной недостаточности вне зависимости от абсолютных значений АД. Это также сопряжено с повышением

риска сердечно-сосудистой смертности у взрослых пациентов [19, 31].

АГ приводит к структурным и функциональным нарушениям со стороны органов-мишеней: сердца, сосудов, почек, центральной нервной системы. Среди детей и подростков с первичной АГ у 30-40% определяется превышение индекса массы миокарда левого желудочка более 95^{го} перцентиля и у 10-15% из них тяжелая гипертрофия левого желудочка с нММЛЖ более 51 г/рост^{2,7} [23, 36]. При тяжелой АГ

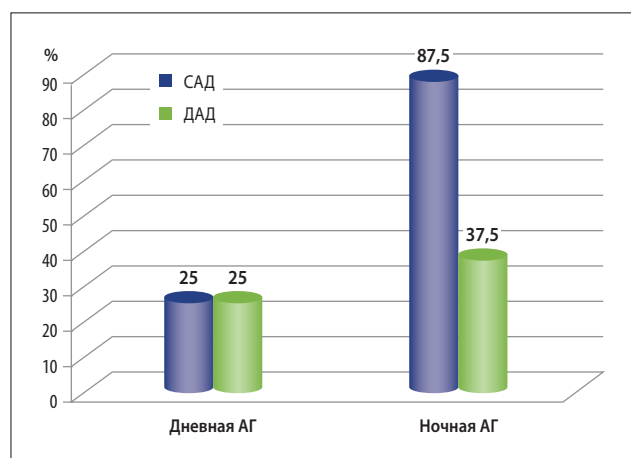


Рис. 1. Характеристика АГ у детей, перенесших ГУС

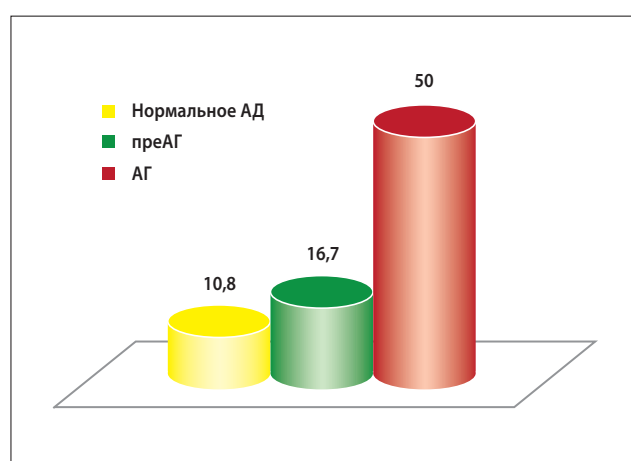


Рис. 2. Распространенность патологической МАУ (%) у детей после ГУС

происходит утолщение комплекса «интима-медиа» каротидных артерий и ускорение скорости пульсовой волны, отражающие повышение жесткости сосудистой стенки [20, 28, 33]. Почечные повреждения развиваются поздно у детей с первичной АГ и сопровождаются повышенной экскрецией альбумина и N-ацетилглюкозамина с мочой. Тяжесть МАУ коррелирует с гипертрофией миокарда левого желудочка [3, 25].

По нашим данным, патологическая микроальбуминурия как ранний маркер повреждения почек, выявлялась у 50% детей с АГ в анамнезе ГУС – значительно чаще ($p < 0,01$), чем у пациентов без АГ (табл. 4, рис. 2). Необходимо отметить увеличение частоты ее встречаемости от нормотензии до прегипертензии и АГ (рис. 2).

В ходе исследования выявлены положительные корреляционные связи средней силы АГ с микроальбуминурией ($r_s = 0,41$, $p < 0,05$), САДн ($r_s = 0,34$, $p < 0,05$), АДср/н ($r_s = 0,31$, $p < 0,05$) и нагрузкой САДн ($r_s = 0,3$, $p < 0,05$). Не выявлено корреляционных связей АГ с протеинурией и СКФ. Также обнаружены средней силы положительные связи МАУ с диализом

в остром периоде ГУС ($r_s = 0,4$, $p < 0,05$), протеинурией ($r_s = 0,54$, $p < 0,05$), ДАДн ($r_s = 0,38$, $p < 0,05$), АДср/н ($r_s = 0,37$, $p < 0,05$) и отрицательные со степенью ночного снижения ДАД ($r_s = -0,43$, $p < 0,05$) и АДср ($r_s = -0,36$, $p < 0,05$).

Заключение

В нашем исследовании установлена частота встречаемости различных форм АГ у детей, ранее перенесших ГУС: прегипертензия у 10,2%, АГ «белого халата» у 13,6% и скрытая АГ у 6,8% обследованных. Отмечается высокая частота АГ как у пациентов, получавших диализ в остром периоде ГУС, так и без диализа (29,6% и 20%, соответственно). АГ в долгосрочном периоде после ГУС определяется преимущественно в ночное время и связана с повышением систолического АД и его нагрузкой, а также недостаточным ночным снижением. Учитывая такой вариант течения АГ, суточному мониторингированию АД отводится ключевое место в ее диагностике. Ожирение у этой категории пациентов может сопровождаться тяжелой систолической АГ на протяжении суток. Требуется тщательный мониторинг повреждения органов-мишеней у детей с повышенным АД, поскольку это представляет высокий риск развития сердечно-сосудистых и почечных осложнений во взрослой жизни. Микроальбуминурия является ранним маркером АГ у детей после ГУС, которая также тесно коррелирует с тяжестью почечного повреждения в остром периоде заболевания (необходимостью диализной терапии). Выявление патологической МАУ у детей после ГУС является показанием для проведения СМАД, даже если АД не превышает возрастные нормы на визите у врача.

Авторы не имеют конфликта интересов.

Литература

1. Байко С.В., Сукало А.В., Судновская К.А. Гемолитико-уремический синдром у детей: эпидемиология, особенности клинико-лабораторного течения, лечение и исходы (одноцентровое исследование). Нефрология и диализ. 2016. 18(3): 282-299.
2. Байко С.В., Сукало А.В., Судновская К.А. et al. Hemolytic uremic syndrome in children: epidemiology, clinical and laboratory findings, treatment and outcomes (Single center study) Nefrologiya i dializ., 2016 Year; 18(3): 282-299..
3. Ляликов С.А., Сукало А.В., Кузнецов О.Е. Центильные характеристики антропометрических и лабораторных показателей у детей в современный период: инструкция по применению. Гродно, 2009. 94 с.
4. Ляликов С.А., Сукало А.В., Кузнецов О.Е. Centilnye kharakteristiki antropometricheskikh i laboratornykh pokazateley u detey v sovremennyy period: instrukciya po primeneniyu. Grodno, 2009. 94 s
5. Assadi F. Relation of left ventricular hypertrophy to

- microalbuminuria and C-reactive protein in children and adolescents with essential hypertension. *Pediatr. Cardiol.* 2008. 29(3): 580-584.
4. *Campana E.M., Brandão A.A., Pozzan R. et al.* Blood pressure in young individuals as a cardiovascular risk marker. The Rio de Janeiro study. *Arq. Bras. Cardiol.* 2009. 93(6): 608-615.
 5. *Carrico R.J., Sun S.S., Sima A.P. et al.* The predictive value of childhood blood pressure values for adult elevated blood pressure. *Open J. Pediatr.* 2013. 3(2): 116-126.
 6. *Chen X., Wang Y.* Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: a systematic review and meta-regression analysis. *Circulation.* 2008. 117(25): 3171-3180.
 7. *Chesnaye N., Bonthuis M., Schaefer F. et al.* Demographics of paediatric renal replacement therapy in Europe: a report of the ESPN/ERA-EDTA registry. *Pediatr. Nephrol.* 2014. 29(12): 2403-2410.
 8. *Chiolero A., Cachat F., Burnier M. et al.* Prevalence of hypertension in schoolchildren based on repeated measurements and association with overweight. *J. Hypertens.* 2007. 25(11): 2209-2217.
 9. *De Petris L., Gianviti A., Giordano U. et al.* Blood pressure in the long-term follow-up of children with hemolytic uremic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2004. 19(11): 1241-1244.
 10. *Eknayan G., Lameire N., Eckardt K-U. et al.* KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2013. 3(1) Suppl.: 1-150.
 11. *Erlingsdottir A., Indridason O.S., Thorvaldsson O. et al.* Blood pressure in children and target-organ damage later in life. *Pediatr. Nephrol.* 2010. 25(2): 323-328.
 12. ESPN/ERA-EDTA Registry. Mode of access: <http://www.espn-reg.org/> Data access: 25.01.2017.
 13. *Falkner B., Gidding S.S., Portman R. et al.* Blood pressure variability and classification of prehypertension and hypertension in adolescence. *Pediatrics.* 2008. 122(2): 238-242.
 14. *Fitzpatrick M.M., Shah V., Trompeter R.S. et al.* Long term renal outcome of childhood haemolytic uraemic syndrome. *BMJ.* 2012. 303(6801): 489-492.
 15. *Flynn J.T.* Differentiation between primary and secondary hypertension in children using ambulatory blood pressure monitoring. *Pediatrics.* 2002. 110(1): 89-93.
 16. *Flynn J.T., Daniels S.R., Hayman L.L. et al.* Update: ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension.* 2014. 63(5): 1116-1135.
 17. *Garg A.X., Suri R.S., Barrowman N. et al.* Long-term Renal Prognosis of Diarrhea-Associated Hemolytic Uremic Syndrome. A Systematic Review, Meta-analysis and Meta-regression. *JAMA.* 2003. 290(10): 1360-1370.
 18. *Gustavsen P.H., Høegholm A., Bang L.E. et al.* White coat hypertension is a cardiovascular risk factor: a 10-year follow-up study. *J. Hum. Hypertens.* 2013. 17(12): 811-817.
 19. *Jacob P., Hartung R., Bohlander J. et al.* Utility of 24-h ambulatory blood pressure measurement in a routine clinical setting of patients with chronic renal disease. *J. Hum. Hypertens.* 2004. 18(10): 745-751.
 20. *Juonala M., Magnussen C.G., Venn A. et al.* Influence of age on associations between childhood risk factors and carotid intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study, the Childhood Determinants of Adult Health Study, the Bogalusa Heart Study, and the Muscatine Study for the international Childhood Cardiovascular Co-hort (i3C) Consortium. *Circulation.* 2010. 122(24): 2514-2520.
 21. *Katona É., Zrínyi M., Lengyel S. et al.* The prevalence of adolescent hypertension in Hungary – the Debrecen hypertension study. *Blood Press.* 2011. 20(3): 134-139.
 22. *Krmar R.T., Ferraris J.R., Ramirez J.A. et al.* Ambulatory blood pressure monitoring after recovery from hemolytic uremic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2001. 16(10): 812-816.
 23. *Litwin M., Niemirska A., Sladowska J. et al.* Left ventricular hypertrophy and arterial wall thickening in children with essential hypertension. *Pediatr. Nephrol.* 2006. 21(6): 811-819.
 24. *Labrano R., Travasso E., Raggi C. et al.* Blood pressure load, proteinuria and renal function in pre-hypertensive children. *Pediatr. Nephrol.* 2009. 24(4): 823-831.
 25. *Lurbe E., Agabiti-Rosei E., Cruickshank J.K. et al.* 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J. Hypertens.* 2016. 34(10): 1887-1920.
 26. *Lurbe E., Thijs L., Torro M.I. et al.* Sexual dimorphism in the transition from masked to sustained hypertension in healthy youths. *Hypertension.* 2013. 62(4): 410-414.
 27. *Lurbe E., Torro I., Alvarez V. et al.* Prevalence, persistence, and clinical significance of masked hypertension in youth. *Hypertension.* 2005. 45(4): 493-498.
 28. *Lurbe E., Torro I., Garcia-Vicent C. et al.* Blood pressure and obesity exert independent influences on pulse wave velocity in youth. *Hypertension.* 2012. 60(2): 550-555.
 29. *Lurbe E., Torro M.I., Alvarez J.* Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: coming of age? *Curr. Hypertens. Rep.* 2013. 15(3): 143-149.
 30. *Matsuoka S., Awaizu M.* Masked hypertension in children and young adults. *Pediatr. Nephrol.* 2004. 19(6): 651-654.
 31. *Ohkubo T., Hozawa A., Yamaguchi J. et al.* Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J. Hypertens.* 2002. 20(11): 2183-2189.
 32. *Ostrowska-Navarycz L., Navarycz T.* Prevalence of excessive body weight and high blood pressure in children and adolescents in the city of Łódź. *Kardiologia Pol.* 2007. 65(9): 1079-1087.
 33. *Reusz G.S., Csepke O., Temmar M. et al.* Reference values of pulse wave velocity in healthy children and teenagers. *Hypertension.* 2010. 56(2): 217-224.
 34. *Rosales A., Hofer J., Zimmerhackl L.B. et al.* Need for long-term follow-up in enterohemorrhagic *Escherichia coli*-associated hemolytic uremic syndrome due to late-emerging sequelae. *Clin. Infect. Dis.* 2012. 54(10): 1413-1421.
 35. *Shikha D., Singla M., Walia R. et al.* Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Lean, Obese and Diabetic Children and Adolescents. *Cardiorenal. Med.* 2015. 5(3): 183-190.
 36. *Sorof J.M., Cardwell G., Franco K. et al.* Ambulatory blood pressure and left ventricular mass in hypertensive children. *Hypertension.* 2002. 39(4): 903-908.
 37. *Stabouli S., Kotsis V., Rizos Z. et al.* Left ventricular mass in normotensive, prehypertensive and hypertensive children and adolescents. *Pediatr. Nephrol.* 2009. 24(4): 1545-1551.
 38. *Stabouli S., Kotsis V., Toumanidis S. et al.* White-coat and masked hypertension in children: association with target-organ damage.

Pediatr. Nephrol. 2005. 20(8): 1151-1155.

39. Sundin P.O., Udumyan R., Sjöström P. *et al.* Predictors in adolescence of ESRD in middle-aged men. *Am. J. Kidney Dis.* 2014. 64(5): 723-729.

40. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2004. 114(Suppl. 2): 555-576.

41. Tirosh A., Afeek A., Rudich A. *et al.* Progression of normotensive adolescents to hypertensive adults: a study of 26,980 teenagers. *Hypertension.* 2010. 56(2): 203-209.

42. Toschke A.M., Kohl L., Mansmann U. *et al.* Meta-analysis of blood pressure tracking from childhood to adulthood and implications for the design of intervention trials. *Acta Paediatr.* 2010. 99(1): 24-29.

43. Urbina E., Alpert B., Flynn J. *et al.* Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: recommendations for standard assessment: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young and the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension.* 2008. 52(3): 433-451.

44. Verberke W.J., Kessels A.G., de Leeuw P.W. Prevalence, causes, and consequences of masked hypertension: a meta-analysis. *Am. J. Hypertens.* 2008. 21(9): 969-975.

45. World Health Organization. Global Health Risks: Mortality and Burden of Disease Attributable to Selected Major Risks. Mode of access: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf Data access: 25.01.2017.

Дата получения статьи: 14.02.2017

Дата принятия к печати: 23.03.2017

Сосудисто-тромбоцитарный и коагуляционный гемостаз у диализных пациентов с уремическим гиперпаратиреозом

Н.А. Воскресенская^{1,2}, Г.М. Орлова¹, Н.Н. Лужнова², Е.О. Андреева²

¹ ГБОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет, 664003 Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия

² ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница», 664079 Иркутск, микрорайон Юбилейный, 100, Россия

Vascular-platelet hemostasis and blood coagulation in dialysis patients with uremic hyperparathyroidism

N.A. Voskresenskaya^{1,2}, G.M. Orlova¹, N.N. Luzhnova^{1,2}, E.O. Andreeva²

¹ Irkutsk State Medical University, 1 Krasnogo Vosstaniya Str. 664003 Irkutsk, Russian Federation

² Irkutsk Regional Clinical Hospital, 100 Ubileyniy microrayon, 664079 Irkutsk, Russian Federation

Ключевые слова: сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, коагуляционный гемостаз, вторичный гиперпаратиреоз, диализная терапия

Резюме

Цель исследования: изучить состояние сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза у диализных пациентов с уремическим гиперпаратиреозом.

Материал и методы: оценка гемостаза проведена у 76 диализных пациентов. Определялось количество тромбоцитов, агрегация тромбоцитов с адреналином и с АДФ, содержание и активность фактора Виллебранда, а также скрининговые показатели плазменного звена гемостаза, показатели активации свертывания крови, уровни физиологических антикоагулянтов, показатели фибринолиза.

Результаты: выявлено снижение показателей агрегации тромбоцитов с АДФ. Корреляционный анализ показал сильную обратную связь между уровнем паратиреоидного гормона и содержанием фактора Виллебранда у больных со вторичным гиперпаратиреозом, получающих диализную терапию более 36 месяцев: $r=-0,7$, $p=0,04$. Выявлен более низкий уровень D-димера у больных с гиперпаратиреозом по сравнению с пациентами с уровнем паратиреоидного гормона в крови ниже 300 пкг/мл.

Вторичный гиперпаратиреоз, вероятно, ассоциируется со снижением роли сосудисто-тромбоцитарного звена в осуществлении гемостаза у диализных больных с большой длительностью диализной терапии, а также с гипокоагуляцией.

Abstract

Objective: the aim of the work was to study the status of vascular-platelet hemostasis and blood coagulation in dialysis patients with uremic hyperparathyroidism.

Material and methods: the hemostasis status was estimated in 76 dialysis patients. The following parameters were accessed: the quantity of blood thrombocytes, thrombocyte aggregation with adrenaline and ADP, concentration and activity of the Villebrand factor, blood coagulation characteristics, concentrations of physiological anticoagulants and fibrinolysis level.

Results: the reduction of thrombocytes aggregation with ADP data was pronounced. Strong reciprocal correlation was found between the levels of parathyroid hormone and of Villebrand factor in patients with secondary hyperparathyroidism undergoing dialysis therapy for more than 36 months: $r=-0.7$, $p=0.04$. In dialysis patients with uremic hyperparathyroidism the level of D-dimer was lower than in patients with normal parathyroid hormone. Secondary hyperparathyroidism must be associated with reduced role of vascular-platelet of hemostasis in dialysis patients with longer dialysis therapy and with hypocoagulation too.

Key words: vascular-platelet hemostasis, blood coagulation, secondary hyperparathyroidism, dialysis therapy

Адрес для переписки: Галина Михайловна Орлова
Тел.: 8 914 870-25-39 E-mail: vicgal@yandex.ru

Введение

Вторичный гиперпаратиреоз (ГПТ) – частое осложнение уремии. Его развитие ассоциировано со множеством факторов, главными из которых являются гиперфосфатемия, гипокальциемия, дефицит активного витамина D, свойственные почечной недостаточности. По данным Российского регистра заместительной почечной терапии, гиперпаратиреоз регистрируется у 38,3–66,2% диализных пациентов [1]. В иркутской нефрологической клинике гиперпаратиреоз обнаружен у половины диализных пациентов [6].

Нарушения гемостаза также нередко возникают у больных с терминальной почечной недостаточностью. У диализных пациентов наиболее часто встречаются тромбозы сосудистого доступа – нативной артериовенозной фистулы, сосудистого протеза [7]. О характере и патогенезе этих нарушений приводятся противоречивые данные. По мнению, Sagripanti A et al., 1993, формируется тромбофилическое состояние, проявлениями которого являются гиперфибриногенемия, гипергомоцистенизмия, уменьшение уровня антитромбина-3, снижение активности протеина С и увеличение содержания в крови больных фактора фон Виллебранда [9]. Регулярная диализная терапия вносит дополнительный протромбогенный стимул в связи с постоянным контактом крови с диализными поверхностями, частой пункцией сосудов, травматизацией форменных элементов крови и др. Обсуждается развитие в ответ на постоянное применение гепарина эндотелиального истощения, являющегося причиной уменьшения высвобождения тканевого фактора TFPI, подавляющего активность внешнего механизма коагуляции. В связи с этим обнаружены позитивные эффекты низкомолекулярных гепаринов по сравнению с нефракционированным гепарином [3]. Высказывается мнение о формировании у диализных пациентов синдрома внутрисосудистого диссеминированного свертывания [5].

В литературе сообщается об единичных исследованиях о связи ГПТ и нарушений гемостаза. Так, по данным Remuzzi G et. al. (1981), увеличение концентрации паратиреоидного гормона в крови, обусловленное вторичным гиперпаратиреозом при уремии, приводит к торможению агрегации тромбоцитов *in vitro*, что может играть роль в патогенезе кровотечений, однако доминирующая роль паратиреоидного гормона (ПТГ) не доказана [8]. Viganò G et. al. (1989) не нашли корреляции между временем кровотечения и концентрацией интактного ПТГ и его фрагментов в крови пациентов, находящихся на программном гемодиализе [10].

В связи с малочисленностью исследований, посвященных связи ГПТ и нарушений гемостаза, противоречивостью их результатов, изучение системы гемостаза у диализных больных с ГПТ представляется весьма актуальным. Анализ результатов исследований

о различных эффектах паратиреоидного гормона позволил предположить, что ПТГ, способствуя увеличению внутриклеточного кальция, кальцификации сосудов, дисфункции эндотелия, нарушает и механизмы гемостаза у больных с вторичным ГПТ. Оценка состояния гемостаза у большого количества диализных пациентов, страдающих гиперпаратиреозом, позволит расширить представления о плеiotропных эффектах ПТГ, разработать дифференцированное лечение нарушений гемостаза у этой категории больных.

Цель исследования: изучить состояние сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза у диализных пациентов с вторичным гиперпаратиреозом.

Материал и методы исследования: в исследование включено 76 пациентов с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на программном гемодиализе в Иркутской областной клинической больнице. Мужчин 46 (60,5%). Медиана возраста в общей группе пациентов 49 [35;59,5] лет. Возрастных различий между мужчинами и женщинами не выявлено, $p=0,1$.

Диагноз ГПТ устанавливался в соответствии с критериями K-DOQI, 2003. Интактный ПТГ определялся электрохемилюминесцентным методом на автоматическом анализаторе Элексис 2010 (фирма Roche, Швейцария). Целевым уровнем паратиреоидного гормона в крови считали 150–300 пг/мл. Уровень ПТГ выше 300 пг/мл рассматривался как критерий гиперпаратиреоза.

В исследуемой группе ГПТ определен у 46 (60,5%) больных (группа ГПТ+), у остальных 30 (39,5%) больных ПТГ был в пределах целевого диапазона (группа ГПТ-). Медиана ПТГ в группе ГПТ+ 546 [404;914] пг/мл, в группе ГПТ – 142,8 [72,6;213,4] пг/мл. Существенных различий в половозрастной структуре между группами не обнаружено. Установить продолжительность вторичного ГПТ у некоторых пациентов, в основном, с большой длительностью диализной терапии, не удалось, так как первое определение ПТГ было произведено через 6–24 месяцев от начала регулярного гемодиализа, и функция паращитовидных желез в более ранний период почечной недостаточности неизвестна.

Структура почечной патологии – причины хронической почечной недостаточности (ХПН), следующая: гломерулонефриты – 39 (51,3%), аутоиммунно-доминантный поликистоз почек – 11 (14,5%), тубуло-интерстициальные нефропатии – 10 (13,2%), врожденные аномалии развития почек и мочевых путей – 9 (11,8%), сосудистая (ишемическая) нефропатия – 4 (5,3%), амилоидоз – 3 (3,9%) пациентов. Различий в структуре причин ХПН между группами ГПТ+ и ГПТ- не обнаружено.

Всем пациентам гемодиализ проводился 3 раза в неделю по 4 часа. Продолжительность диализной терапии в общей группе больных – от 1 до 234 месяцев,

медиана 22,5 [8;61] месяцев. Продолжительность диализной терапии у больных с ГПТ больше, чем у больных с нормальным уровнем ПТТ: 36 [3;92] против 11,5 [5;35] месяцев, $p=0,001$. Для оценки динамики изменений гемостаза пациенты были распределены по длительности диализной терапии на 3 подгруппы: с длительностью 1-12 месяцев – 26, в том числе 10 пациентов с ГПТ; 12-36 месяцев – 20 пациентов, в том числе 13 пациентов с ГПТ; больше 36 месяцев – 30, в том числе 23 пациентов с ГПТ.

В качестве антикоагулянта во время процедуры гемодиализа у 54 (71,1%) больных использовался нефракционированный гепарин, у 22 (28,9%) больных – низкомолекулярные гепарины (эноксапарин натрия, надропарин кальция). Различия между долями больных, получающих низкомолекулярные гепарины, в сравниваемых группах (ГПТ+ и ГПТ-) не существенны, $p>0,05$. Пациенты не получали варфарин и непрямые антикоагулянты.

Медикаментозная терапия («Терапия сопровождения») не имела существенных различий в группах больных ГПТ+ и ГПТ- и включала антигипертензивное лечение с применением ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина-2, бета-блокаторов, антагонистов кальция, препаратов центрального действия; эритропоэз-стимулирующие средства и др. Пациенты не принимали препараты с антиагрегантным действием в течение не менее одного месяца до включения в исследование. Пациенты не получали терапию вторичного ГПТ во время исследования.

Существенных различий между группами ГПТ+ и ГПТ- по частоте тромбозов и геморрагий, зарегистрированных до включения пациентов в исследование, не выявлено. Так, тромбозы зарегистрированы у 13 (28,3%) пациентов с гиперпаратиреозом (тромбозы артерио-венозной фистулы) и у 12 (40%) пациентов без гиперпаратиреоза (у 11 пациентов – тромбозы артерио-венозной фистулы и у одного пациента – ишемический тромбоэмболический инсульт). Геморрагии различной локализации выявлены у 5 (10,9%) пациентов из группы ГПТ+ и у 4 (13,3%) пациентов из группы ГПТ-, p во всех случаях $>0,05$.

Оценка сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза производилась с использованием следующих методов: электронно-автоматический метод подсчета тромбоцитов крови, исследование агрегации тромбоцитов с индукторами (АДФ, адреналин) методом Габбасова З.А. и соавт., основанном на анализе флюктуаций светопропускания образца обогащенной тромбоцитами плазмы с добавлением индукторов, на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов LA230 «Биола» (г. Москва). Определение концентрации и активности фактора Виллебранда оценивали по методике Баркагана З.С., Момота А.П. на автоматическом коагулометре BCT (Behring Coagulation Timer «DADE BEHRING», Германия-США).

Оценка коагуляционного звена гемостаза производилась с использованием следующих методов: определение активированного парциального тромбопластинного времени (АПТВ), протромбинового времени (ПТВ), тромбинового времени (ТВ), фибриногена – клоттинговым методом на анализаторе гемостаза STA-R Evolution/Stago, Франция; XII фактор свертывания крови – клоттинговым методом на анализаторе гемостаза ACL Elite Pro /Instrumental Laboratories, США; расчет международного нормализованного отношения (МНО) производился на основании одновременного измерения протромбинового времени на плазме обследуемого больного и нормальной донорской плазме с использованием характеристики реагента – международного индекса чувствительности МИЧ на анализаторе гемостаза STA-R Evolution/Stago, Франция; определение активности антитромбина III (АТ III), активности протеина С, активности плазминогена – хромогенным методом на анализаторе гемостаза STA-R Evolution/Stago, Франция; определение протеина S, Д-димера – методом латексной агглютинации на анализаторе гемостаза STA-R Evolution/Stago, Франция. Уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) определялся посредством агглютинации, ручным методом.

Статистический анализ осуществлен с использованием пакета программ Statistica 6,0. Характер распределения признака оценивался по критерию Шапиро-Уилка. Распределение отличалось от нормального во всех случаях, поэтому сравнение признаков осуществлялось методом Манна-Уитни. Для оценки связи между признаками применяли метод ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$. Тенденция к значимости различий констатировалась при $0,1\geq p>0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

1. Состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Уровень тромбоцитов крови, показатели агрегации тромбоцитов с АДФ и с адреналином, а также содержание и активность фактора Виллебранда у больных групп ГПТ+ и ГПТ- указаны в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, количество тромбоцитов в крови у диализных пациентов соответствует норме. Агрегация тромбоцитов с АДФ у 10 (13,2%) пациентов в норме, у 39 (51,3%) пациентов определяется гипоагрегация, у 27 (35,5%) – гиперагрегация. Агрегация тромбоцитов с адреналином у 9 (11,9%) пациентов в норме, у 33 (43,4%) пациентов снижена, у 34 (44,7%) – повышена. Медиана агрегации тромбоцитов с адреналином в группах ГПТ+ и ГПТ- не отклонена от референсных значений. А средние показатели агрегации тромбоцитов с АДФ в обеих группах снижены. Сравнение тромбоцитарных показателей у больных групп ГПТ+ и ГПТ- не выявило значимых различий.

Таблица 1

Сравнительный анализ показателей сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных групп ГПТ+ и ГПТ-

Показатель, ед. изм. (референсные значения)	ГПТ+ N=46	ГПТ- N=30	p
Тромбоциты крови, $\times 10^9/\text{л}$ (150-400)	204 [168; 248]	212 [166; 244]	>0,05
Агрегация тромбоцитов с АДФ, сек (30-62)	58,9 [43,1; 80,1]	62,7 [41,3; 84]	>0,05
Агрегация тромбоцитов с адреналином, сек (81-102)	59,1 [36,4; 75,4]	57,2 [43,8; 85,3]	>0,05
Содержание ф. Виллебранда, % (50-150)	195,5 [155; 246]	168 [147,5; 223]	>0,05
Активность ф. Виллебранда, % (58-166)	150 [125; 196]	145,5 [126; 168]	>0,05

Содержание фактора Виллебранда в крови диализных больных повышено, однако активность этого фактора в пределах нормы. Фактор Виллебранда продуцируется эндотелием сосудистой стенки. Повреждение эндотелия приводит к увеличению содержания фактора Виллебранда – маркера эндотелиальной дисфункции. Терминальная почечная недостаточность сопровождается эндотелиальной дисфункцией. Регулярный гемодиализ за счет многократных пункций сосудов, длительного контакта крови с диализной мембраной, с поверхностью диализных магистралей также вносит свой вклад в повреждение эндотелия. Можно предположить, что повышение содержания фактора Виллебранда обусловлено дисфункцией эндотелия, свойственной диализной стадии хронической почечной недостаточности. Косвенно предположение о влиянии процедур гемодиализа на уровень фактора подтверждается повышением содержания фактора Виллебранда по мере увеличения продолжительности диализной терапии. Так, у пациентов, лечатся регулярным гемодиализом в течение 12 месяцев, содержание фактора Виллебранда ниже, чем у пациентов с длительностью диализной терапии более 36 месяцев: 179 [145; 228] против 242 [254; 301]%, но статистически не значимо, $p=0,3$. Содержание фактора Виллебранда в сравниваемых группах больных ГПТ+ и ГПТ- не различается.

Несмотря на повышение содержания фактора

Виллебранда в крови, активность этого фактора, участвующего в формировании коагуляционного эффекта фактора VIII и в сосудисто-тромбоцитарном гемостазе, не отличается от нормы. Сохранение нормальной активности фактора Виллебранда поддерживает адекватную агрегацию тромбоцитов. Активность фактора Виллебранда в сравниваемых группах больных также не различается.

Анализ сосудисто-тромбоцитарных факторов у больных с ГПТ, распределенных по длительности диализотерапии не выявил существенных изменений количества тромбоцитов, показателей агрегации

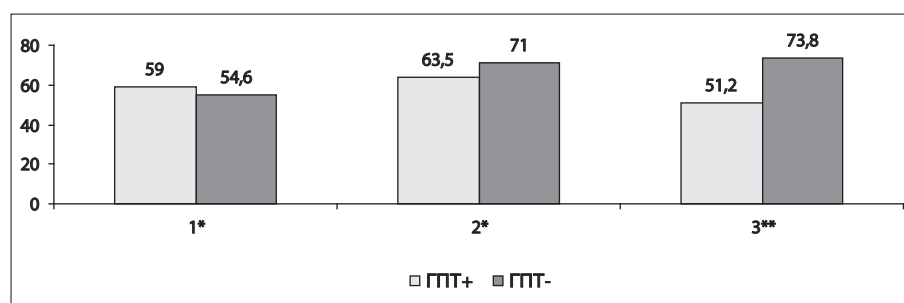


Рис. 1. Показатели агрегации тромбоцитов с АДФ у больных группы ГПТ+ и группы ГПТ- с продолжительностью диализной терапии 1-12 мес (1), 13-36 мес (2) и больше 36 мес (3).

Примечание: n=26, в т.ч. 10 с ГПТ (1); 20, в том числе 13 с ГПТ (2); 30, в том числе 23 с ГПТ (3); * – $p>0,1$, ** – $p=0,08$

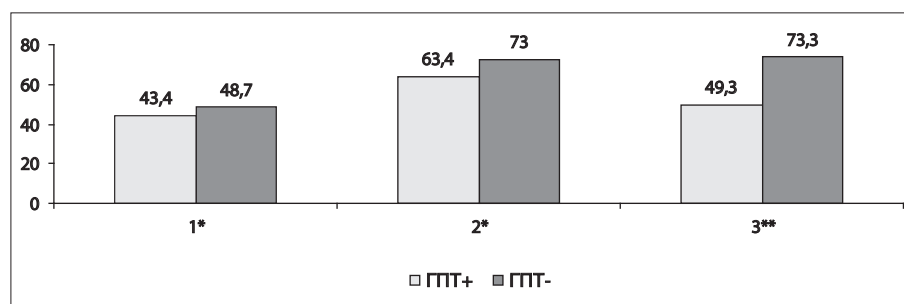


Рис. 2. Показатели агрегации тромбоцитов с адреналином у больных группы ГПТ+ и группы ГПТ- с продолжительностью диализной терапии 1-12 мес (1), 13-36 мес (2) и больше 36 мес (3).

Примечание: n=26, в т.ч. 10 с ГПТ (1); 20, в том числе 13 с ГПТ (2); 30, в том числе 23 с ГПТ (3); * – $p>0,1$, ** – $p=0,08$

тромбоцитов, а также содержания и активности фактора Виллебранда. Сравнение с группой ГПТ-демонстрирует тенденцию к более низким показателям агрегации тромбоцитов у больных с гиперпаратиреозом, см. рис. 1 и 2. Создается впечатление об увеличении агрегационной способности тромбоцитов через 1 год диализа и некотором ослаблении их активности спустя 3 лет диализотерапии.

Корреляционный анализ выявил сильную обратную связь между уровнем ППТ и содержанием фактора Виллебранда у больных с ГПТ, получающих диализную терапию в течение длительного времени (более 36 месяцев): $r=-0,7$, $p=0,04$. Важно отметить, что связи между длительностью диализной терапии и фактором Виллебранда не обнаружено как в общей группе больных ($r=-0,101$, $p=0,57$), так и в группах с различной продолжительностью диализной терапии ($r=-0,12$, $r=-0,18$, $r=-0,28$, $p>0,05$).

2. Состояние коагуляционного гемостаза. Результаты изучения параметров коагуляционного гемостаза и фибринолиза представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, у диализных пациентов первая фаза плазменного гемостаза – образования протромбиназы – не нарушена. Незначительное удлинение АПТВ, вероятно, является следствием введения гепарина во время процедур гемодиализа и характеризует состояние хронической гипокоагуляции.

Корреляционный анализ выявил умеренную прямую связь между ППТ и фактором XII: $r=0,36$, $p=0,03$. Подобный результат получен и при анализе связи между длительностью диализной терапии и фактором XII: $r=0,42$, $p=0,02$. Установление этой связи, вероятно, свидетельствует о постоянной активности фактора XII – инициатора внутрисосудистой коагуляции и в тоже время активатора фибринолиза – у диализных пациентов.

Во второй фазе плазменного гемостаза у пациентов с уремией также обнаруживаются нарушения, о чем свидетельствует удлинение ПТВ, вызванное регулярным применением гепаринотерапии.

Показателями третьей фазы – образования фибрина – являются содержание фибриногена и тромбиновое время. Тромбиновое время определяется в рамках референсных значений. А содержание фибриногена повышено и свидетельствует гиперкоагуляции. Возможно, это объясняется развитием при терминальной почечной недостаточности хронической формы ДВС-синдрома. Кроме того, концентрация фибриногена в крови может повышаться при хроническом воспалении, что не противоречит современным представлениям о терминальной почечной недостаточности как системном воспалении [2]. С расширением пула фибриногена сопряжено, вероятно, и значительное увеличение РФМК в плазме диализных больных.

Таблица 2

Сравнительный анализ показателей коагуляционного гемостаза у больных групп ГПТ+ и ГПТ-

Показатель, ед. изм. (референсные значения)	ГПТ+ N=46	ГПТ- N=30	p
ПТВ, сек (10-15)	97,5 [91;103]	96 [85;103]	>0,05
ТВ, сек (16-21)	18,2 [17,4;19,2]	18,6 [16,4;20,1]	>0,05
АПТВ, сек (27,5-34,3)	38,3 [34,1;41,1]	37,8 [32,4;41,3]	>0,05
МНО (0,9-1,2)	1,06 [1,01;1,11]	1,09 [1,0;1,12]	>0,05
АТ III, % (75-125)	101 [95;104]	101 [89;106]	>0,05
ф. XII, % (65-150)	98 [77;148]	115 [97; 147]	>0,05
Активность протенина С, % (70-140)	96 [83;107]	102 [85;122]	>0,05
Активность протенина S, % (65-140)	116 [101;137]	101 [81;121]	>0,05
Активность плазминогена, % (75-150)	106,5 [96;122]	111 [97;117]	>0,05
Фибриноген, г/л	4,6 [4,0;5,5]	4,9 [4,1;5,85]	>0,05
РФМК, мг/дл (0-3,5)	14 [11;21]	14 [11;21]	>0,05
D-димер, мкг/мл (менее 0,5)	0,63 [0,31;1,22]	1,5 [0,65;2,85]	0,007

Существенных изменений содержания естественных антикоагулянтов – АТ III, протейна С и его кофактора – протейна S – не выявлено.

Увеличение тканевого активатора плазминогена демонстрирует высокую активность внешнего механизма фибринолиза. Корреляционный анализ выявляет умеренную прямую связь между активностью плазминогена и ППТ ($r=0,34$, $p=0,02$) и длительностью диализотерапии ($r=0,43$, $p=0,02$).

Д-димер определяется в крови диализных пациентов в повышенных количествах. Повышенное содержание Д-димера отражает как образование фибрина, так и его лизис. Повышение Д-димера в крови определяется при возникновении тромбозов, и по сути, Д-димер является в первую очередь маркером гиперактивации свертывания крови.

Корреляционный анализ не выявил связи показателей коагуляционного гемостаза и фибринолиза с ППТ, с длительностью диализотерапии, за исключением указанных выше (фактор XII, активность плазминогена). В связи с обнаружением корреляции фактора XII и активности плазминогена с длительностью диализотерапии связь этих показателей с ППТ не может рассматриваться как специфическая характеристика гиперпаратиреоза у диализных больных.

Таким образом, анализ основных показателей коагуляционного гемостаза выявил сложные и разнонаправленные нарушения свертывания крови у диализных пациентов. Это объясняется существованием множества факторов, по-разному влияющих на механизмы свертывания крови у больных с терминальной почечной недостаточностью, получающих регулярную диализотерапию. Можно предположить, что факторы, свойственные уремии, а также факторы, связанные с процедурой гемодиализа, активируют как протромбогенные процессы, так и антикоагуляцию. У большинства больных эти противоположные процессы находятся в сбалансированном состоянии, и лишь у небольшой группы больных дисбаланс свертывания и антисвертывания приводит к осложнениям: тромбозам или геморрагиям. Очевидно, что для прогноза тромботических и геморрагических осложнений необходима индивидуальная оценка показателей коагуляции у каждого пациента.

Пациенты с гиперпаратиреозом существенно отличаются от пациентов с нормальным уровнем паратиреоидного гормона по уровню Д-димера (см. таблицу 2). У пациентов с ГПТ определяется более низкий уровень Д-димера по сравнению с пациентами с нормальным уровнем ППТ в крови, $p=0,007$. Обращают на себя внимание более высокие показатели Д-димера у больных с ГПТ, получающих диализотерапию в течение первого года, по сравнению с больными, находящимися на регулярном гемодиализе больше 3 лет: $1,12$ [0,13;1,7] против $0,53$ [0,28;1,12] соответственно, $p=0,036$. Наши данные косвенно подтверждают результаты исследования Г.В. Котляровой (2011) о том, что больные

с более коротким сроком пребывания на гемодиализе имеют высокую активность свертывающей системы крови, нежели больные с более длительными сроками диализотерапии [4].

Необходимо отметить, что существенные различия уровня Д-димера в группах ГПТ+ и ГПТ- обнаруживаются лишь у пациентов с длительностью диализотерапии больше 3 лет. Пациенты, получающие гемодиализ в течение 1 года, характеризуются повышенным уровнем Д-димера вне зависимости от уровня ППТ крови: $1,12$ [0,13;1,7] в группе ГПТ+ против $1,29$ [0,95;1,88] в группе ГПТ-, $p>0,05$. А у больных с длительностью регулярного гемодиализа больше 3 лет обнаруживаются существенные различия: $0,53$ [0,28;1,12] в группе ГПТ+ против $1,29$ [0,4;2,85] в группе ГПТ-, $p=0,01$. Связь уровня Д-димера с ППТ крови ранее не изучалась. Анализ полученных результатов позволяет предположить, что пациентам с ГПТ, длительно получающих диализотерапию, в большей степени свойственна гипокоагуляция, нежели склонность к тромбозам.

Заключение

Таким образом, проведенное исследование позволило предположить, что вторичный гиперпаратиреоз ассоциируется со снижением роли сосудисто-тромбоцитарного звена в осуществлении гемостаза, с гипокоагуляционными сдвигами у диализных больных, особенно при большой длительности диализотерапии.

Раскрытие интересов: никто из авторов не имеет конфликта интересов

Литература

1. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2011 гг. (отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии. Часть 1. Нефрология и диализ. 2014. 16 (1): 81-85.
Bikbov B.T., Tomilina N.A. Renal replacement therapy for ESRD patients in Russian Federation, 1998-2011 Report of Russian RRT Registry. Part 1. Nephrology and dialysis, 2014 Year; 16(1): 11-127
2. Гусев Е.Ю., Соломатина Л.В., Журавлева Ю.А., Зубова Т.Э. Системная воспалительная реакция у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью. Нефрология и диализ. 2008. 10(3-4): 248-253.
Gusev E.Yu., Solomatina L.V., Zhuravlyova Yu.A. et al. Systemic inflammatory reaction in ESRD patients. Nephrology and dialysis, 2008 Year; 10(3,4): 248-253
3. Козловская Н.А., Котлярова Г.В., Сафонов В.В. и др. Влияние НФГ и НМГ на параметры внутрисосудистого свертывания крови у больных на гемодиализе. Нефрология и диализ. 2007. 9 (1): 92-96.
Kozlovskaya N.L., Kotlyarova G.V., Safonov V.V. et al. Effect of unfractionated and low-molecular weight heparins on

plasma parameters of intravascular blood coagulation in HD patients. *Nephrology and dialysis*, 2007 Year; 9(1): 92-96

4. *Котлярова Г.В.* Особенности системы гемостаза у больных терминальной почечной недостаточностью. Автореф. дисс. на соискание уч. степени канд. мед. наук. 2011. М. 23с.

Kotlyarova G.V. Osobennosti sistemy gemostaza u bolnykh terminalnoy pochechnoy nedostatochnostyu. Avtoref. diss. na soiskanie uch. stepeni kand. med. nauk. 2011. М. 23s.

5. *Мельчина И.А., Шойхет И.Н., Феоктистова М.Ю.* Роль нарушений гемостаза в патогенезе уремического перикардита. Сообщение 1. *Нефрология и диализ*. 1999. 1(2-3): 143-146.

Melchina I.L., Schoybet I.N., Feoktistova M.Yu. et al. The Haemostasis Abnormality in Patients with Uraemic Pericarditis *Nephrology and dialysis*, 1999 Year; 1(2,3): 143-146

6. *Хантакова Е.А., Воскресенская Н.А., Орлова Г.М. и др.* Частота вторичного гиперпаратиреоза у больных с хронической болезнью почек. Приложение к журналу «Первая краевая». Восточно-сибирская межрегиональная научно-практическая конференция урологов и нефрологов, Красноярск, 26-27 июня 2014. С. 83-86.

Khantakova E.A., Voskresenskaya N.A., Orlova G.M. i dr. Chastota vtorichnogo giperparatireoza u bolnykh s khronicheskoy boleznью почек. Prilozhenie k zhurnalu «Pervaya kraevaya». Vostochno-sibirskaya mezhregionalnaya nauchno-prakticheskaya konferenciya urologov i nefrologov, Krasnoyarsk, 26-27 iyunya 2014. S. 83-86.

7. *Culp K., Flanigan M., Taylor L., Rothstein M.* Vascular access thrombosis in new hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1995. 26(2): 341-346.

8. *Remuzzi G., Benigni A., Dodesini P et al.* Parathyroid hormone inhibits human platelet function. *Lancet*. 1981. 2: 1321-1324.

9. *Sagripanti A., Cupisti A., Baicchi U. et al.* Plasma parameters of the protrombotic state in chronic uremia. *Nephron*. 1993. 63: 273-278.

10. *Vigano`G., Gotti E., Comberti E.* Hyperparathyroidism does not influence the abnormal primary haemostasis in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 1989. 4: 971-974.

Дата получения статьи: 09.01.2016

Дата принятия к печати: 30.03.2017

Экспериментальные модели острого почечного повреждения

К.С. Комиссаров¹, В.С. Пилотович¹, М.Ю. Юркевич¹,
М.В. Дмитриева², М.М. Зафранская¹

¹ ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
220013 Минск, ул. П. Бровки, д. 3, Минск, Беларусь

² УЗ «Минское городское патологоанатомическое бюро»,
220116 Минск, ул. Семашко, д. 8/8, Минск, Беларусь

Experimental models of acute renal injury

K.S. Komissarov¹, V.S. Pilotovich¹, M.Yu. Yurkevich¹, M.V. Dmitrieva², M.M. Zafranskaya¹

¹ SEE "Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education",
3 P.Brovki Str. 220013, Minsk, Belarus

² EH "Minsk City Pathology Bureau", 8/8 Semashko Str. 220116, Minsk, Belarus

Ключевые слова: острое почечное повреждение, лабораторные животные, эксперимент, глицерин, гентамицин, цисплатин, диклофенак, сепсис, уран, ишемически-реперфузионное повреждение

Резюме

Для изучения патогенетических механизмов острого почечного повреждения (ОПП) различной этиологии и оценки эффективности нефропротективных мероприятий было разработано значительное количество экспериментальных работ на животных, которые воссоздают клиническое течение различных форм почечной недостаточности. Детальное описание имеющихся моделей ОПП у животных позволит понять специфику проведения конкретного эксперимента и правильно интерпретировать полученные результаты. Введение глицерина индуцирует повреждение почек, которое возникает при рабдомиолизе. Использование в эксперименте лекарственных средств таких, как гентамицин, цисплатин, ифосфамид, диклофенак, стимулирует развитие ОПП, которое наблюдается при назначении соответствующего препарата в медицинской практике. Модель контраст-индуцированной ОПП имитирует у животных почечную недостаточность, возникающую во время ангиографических исследований с использованием радиоcontrastных веществ. Для создания модели ОПП, связанной с действием вредных факторов, распространенных в окружающей среде, используют соли урана, хрома. Почечные дисфункции, возникающие при воздействии загрязненной воды, симулируются введением нитрилтриацетата и 1,2-дихлорвинил-L-цистеина. Нарушение функции почек при генерализованной инфекции изучается на модели сепсис-индуцированной ОПП. Различные экспериментальные модели ишемически-реперфузионного (И/Р) ОПП симулируют гемодинамические нарушения, происходящие при снижении почечного кровотока. В данной работе представлен детальный протокол экспериментальной модели И/Р ОПП у крыс вследствие билатерального клипирования почечных ножек с описанием технических вопросов, возможных вариантов модели, их особенностей а также решение сложностей, которые могут встретиться во время проведения эксперимента.

Abstract

A variety of experimental animal models which mimic renal failure of different origin have been used to study the pathogenic mechanisms of acute kidney injury (AKI) and to test nephroprotective strategies. Detailed description of existing animal models of AKI helps to understand the specific methodology of each experiment and to interpret the obtained results correctly. Glycerol-induced kidney injury in animals closely mimics the rhabdomyolysis. Use of such drugs as gentamicin, cisplatin, ifosfamide, diclofenac stimulates AKI and mimics renal failure due to clinical administration of respective drugs. Animal model of radiocontrast-induced AKI mimics renal failure caused by radiocontrast media during angiography. Experimental model of uranium, potassium dichromate-induced AKI simulates the occupational hazard. Using of S-(1,2-dichlorovinyl)-L-cysteine, ferric nitriloacetate-induced AKI imitates contaminated

Адрес для переписки: Комиссаров Кирилл Сергеевич
Тел.: 8 (375) 680-70-97 E-mail: kirill_ka@tut.by

water-induced renal dysfunction. Animal model of sepsis-induced AKI mimics the infection-induced renal failure. A variety of experimental models ischemia-reperfusion (I/R)-induced AKI simulate the hemodynamic changes specific to decreasing renal blood flow. A detailed model of I/R AKI by bilateral clamping of renal pedicles in rats with specification of technical issues, different variants of experiment, their peculiarities and difficulties is also described.

Key words: *acute kidney injury, laboratory animals, experiment, glycerol, gentamicin, cisplatin, diclofenac, sepsis, uranium, ischemia-reperfusion injury*

Введение

В настоящее время, несмотря на все успехи фармакологической промышленности и совершенствование методов почечно-заместительной терапии (ПЗТ), смертность от острого почечного повреждения (ОПП) остается высокой и колеблется от 25 до 70%, что позволяет считать его одним из важных жизнеугрожающих осложнений, наблюдаемых в реанимационных отделениях, у пациентов с травмой, сепсисом и после крупных хирургических вмешательств [12, 35]. Лекарственные препараты из группы антибиотиков – гентамицин, амфотерицин В, противоопухолевых препаратов – цисплатин и ифосфамид, многие радиоcontrastные вещества, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), фолиевая кислота являются причинами развития почечной недостаточности в повседневной медицинской практике [36]. В настоящее время выделен ряд предрасполагающих факторов ОПП, к ним могут быть отнесены: гемодинамическая нестабильность, операции на крупных сосудах, гиповолемия, атеросклероз, использование диуретиков, застойная сердечная недостаточность, перитонит, кишечная непроходимость, операция на желчевыводящих путях, сахарный диабет, гипоксия, ишемическое повреждение с последующей реперфузией органа (И/Р), преэклампсия, сепсис, тяжелой степени отеки и панкреатит [32].

С целью понимания патофизиологии начала развития ОПП, его течения в различных клинических ситуациях и оценки эффективности фармакологических средств, направленных на восстановление почечной функции, были разработаны различные животные модели острой почечной недостаточности. В статье будет представлено детальное описание имеющихся экспериментальных работ, имитирующих часто встречающиеся в практике формы ОПП (см. таблицу 1).

При массивном разрушении поперечнополосатой мускулатуры развивается рабдомиолиз, который у 10 – 40% пациентов ведет к ОПП, на долю которого приходится от 2 до 15% всех случаев начала острого диализа [36]. Большое количество патологических состояний, с которыми имеет дело медицина катастроф, такие как, синдром длительного сдавления, политравма, чрезмерная физическая нагрузка, метаболические нарушения, гипоксия, токсины, ожоговая болезнь и инфекционные агенты, а также прием некоторых лекарственных средств – ведут к развитию

рабдомиолиза [59]. Основным патофизиологическим механизмом этого синдрома является массивное разрушение поперечнополосатой мускулатуры с высвобождением в межклеточное пространство и кровоток миоглобина, который, фильтруясь через гломерулярную базальную мембрану, оказывается в почечных канальцах, что ведет к формированию обтурирующих цилиндров и развитию ренальной почечной недостаточности [36]. Животной моделью этого вида почечного повреждения служит внутримышечное (в/м) однократное введение крысам 50% раствора глицерина в дозе 8-10 мл/кг, что сопровождается миоглобулинурией, вазоконстрикцией в корковом веществе почечной ткани, увеличением концентрации перекиси водорода и развитием тубулярного некроза (см. таблицу 1) [56].

Клиническое использование гентамицина для лечения тяжелых грамотрицательных инфекций показало, что высокие дозы (2,5 мг/кг 2 раза в день в/м в течение 7 дней) обладают потенциальной токсичностью к почечной ткани [46]. Гентамициновая нефротоксичность является одной из самых частых форм лекарственной токсичности, на ее долю приходится около 30% всех случаев лекарственно индуцированной ОПП [41]. Особенно высокий риск поражения при использовании гентамицина имеют пожилые люди, у которых превышение концентрации этого антибиотика в крови выше 2,5 мкг/мл вызывает развитие канальцевого некроза [52]. Основным механизмом поражения почек при использовании гентамицина является избирательное взаимодействие препарата с клетками проксимальных извитых канальцев, внутриклеточное его накопление и связывание с полианионными мембранами органелл, что ведет к нарушению синтеза белка, снижает фосфолипазную активность и продукцию фосфолипидных продуктов, блокирует митохондриальное дыхание и заканчивается гибелью клетки [30]. Существует много протоколов воссоздания аминогликозидной нефротоксичности у лабораторных животных, но наиболее частой и точно имитирующей гистологические изменения является методика внутриперитонеального (в/п) назначения гентамицина сульфата в дозе 100 мг/кг в сутки в течение 5-8 дней (см. таблицу 1) [19].

Цисплатин является противоопухолевым препаратом, который используется для лечения рака яичников, мочевого пузыря, опухолей головы и шеи. Нефротоксичность цисплатина является

Таблица 1

Варианты экспериментальных моделей острого почечного повреждения различного генеза

№	Модель ОПП	Наиболее часто, используемая методика проведения модели	Источник
1	Рабдомиолиз	Глицерин однократно в/м в дозе 8 мг/кг	56
2	Гентамициновая	Гентамицин в течение 5 дней в/п в дозе 100 мг/кг	19
3	Цисплатиновая	Цисплатина однократно в/п в дозе 100 мг/кг	44
4	Контраст-индуцированная	Натрия диатризоат однократно в/в в дозе 7-10 мл/кг	64
		Йогексол однократно в/п в дозе 1,5-3 г	37
5	НПВС-индуцированная	Ацетаминофен однократно внутрь в дозе 750 мг/кг или однократно в/п в дозе 600 мг/кг	42
		Диклофенак натрия в течение 3 дней в/п в дозе 15 мг/кг	15
6	Осмотический нефроз	Раствор 4 – 27% сахараоза однократно в/п	25
7	Ифосфамидная	Ифосфамид однократно в/п в дозе 550 мг/кг	66
8	Фолат-индуцированная	Фолиевая кислота однократно в/в в дозе 250 мг/кг	60
9	Урановая	Нитрат уранила однократно в/в в дозе 15 мг/кг	17
10	Ртутная	Хлорид ртути однократно в/п в дозе 6 мг/кг или п/к в дозе 10 мг/кг	20
11	Соли хрома	Дихромат калия однократно п/к в дозе 15 мг/кг	34
12	Соли нитрилтриацетата	Нитрилтриацетат железа однократно внутрь в дозе 12 мг/кг или в/п в дозе 15 мг/кг	24, 58
13	1,2-дихлорвинил-L- цистеин	1,2-дихлорвинил-L-цистеин однократно в/п в дозе 25 мг/кг	14
14	Гербициды	Паракват дибромид однократно внутрь в дозе 108-680 мг/кг или дикват дибромид однократно внутрь в дозе 7,5-680 мкмоль/кг	39
15	Сепсис-индуцированная	Лигирование и пункция слепой кишки	63
		Бактериальные липополисахариды однократно в/п в дозе 15 мг/кг	33
16	И/Р повреждение	45-минутная ишемия почечной ткани с последующей 24-часовой реперфузией	27

основным лимитирующим фактором его широкого использования в онкологии; так, клинические наблюдения показали что, назначение в течение 5 дней этого алкилирующего препарата в дозе 20 мг/м² в сутки ведет к повышению уровня сывороточного креатинина и снижению СКФ, а также к увеличению в 2,4 раза концентрации в моче фермента N-ацетил-β-D-глюкозамидазы, одного из индикаторов поражения почечных канальцев [62]. Тубулярную токсичность цисплатина объясняют апоптозом и некрозом вследствие увеличения концентрации свободных радикалов кислорода, перегрузкой внутриклеточным кальцием, активацией фосфолипаз, снижением уровня восстановленного глутатиона, блокированием ферментов клеточного дыхания [2]. Для воспроизведения экспериментальной модели ОПП, которое наступает в первые 72 часа от момента введения препарата, наиболее часто используется однократное в/п введение цисплатина в дозе 30 мг/кг [44].

В последние годы, особенно в кардиологии и хирургии, радиоcontrastные вещества становятся одной из главных причин ОПП, частота которого может достигать 30-50% случаев у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), сахарным диабетом (СД) и с предрасполагающей хронической болезнью почек (ХБП) [3]. Патогенез контраст-индуцированного ОПП мультифакторный и объясняется избыточным образованием свободных радикалов,

накоплением медиаторов воспаления, изменением системы антиоксидантной защиты и развитием ускоренного апоптоза клеток почечных канальцев [64]. Для воспроизведения у животных ОПП, которое потенциально может возникнуть у пациентов при селективной коронароангиографии, наиболее часто использовался натрия диатризоат – это водорастворимый йодсодержащий, органический контрастный препарат, с высокой осмолярностью – в дозе 7 мл/кг, который вводился в/в однократно в течение 5 минут [64]. Следующим широко используемым веществом был йогексол – неионный препарат, который вводился мышам в/п в дозе эквивалентной 1,5-3 г свободного йода на кг массы животного [37].

В медицинской практике одним из наиболее широко используемым нестероидным противовоспалительным средством (НПВС) является диклофенак, но, к сожалению, одним из его побочных эффектов является нефротоксичность [31]. В клиническом наблюдении было показано, что ежедневный в течение 6 месяцев прием 75 мг диклофенака ведет к тяжелой почечной недостаточности [31]. Основное повреждающее действие НПВС заключается в блокировании синтеза простагландинов, что нарушает почечную гемодинамику, ведет к ишемии ткани и заканчивается острым интерстициальным нефритом, что было показано в эксперименте, при в/п введении диклофенака в дозе 15 мг/кг в течение 3 дней [18].

Другим широко используемым анальгетиком и жаропонижающим лекарственным средством является ацетаминофен; так, в клинической практике и эксперименте было показано, что превышение максимальной дозы может вызвать печеночный некроз и развитие ОПП [26]. Передозировка ацетаминофена ведет к развитию оксидативного стресса, который ведет к увеличенному образованию свободных кислородных радикалов, перекисному окислению липидов и развитию тубулярного некроза [26, 48]. Для моделирования ацетаминофеновой ОПП у крыс, при котором гистологические изменения полностью соответствовали патологической картине отравления парацетамолом у людей, использовалось однократное назначение внутрь 750 мг/кг препарата [48].

С целью снижения повышенного внутричерепного давления в отделениях реанимации и интенсивной терапии нередко используются осмотически активные препараты, такие как гипертонический раствор сахарозы, гидроксизилкрахмал, декстраны и контрастные агенты. В некоторых случаях при проведении осмотического диуреза развивается осмотический нефроз, который гистологически проявляется вакуализацией и набуханием эпителия проксимальных канальцев, с последующим развитием ОПП [40]. Для симуляции у животных этого вида почечного повреждения кроликам в/п вводили 20% раствор сахарозы, что в течение часа приводило к развитию ОПП [25].

Ифосфамид является синтетическим аналогом циклофосфамида, который широко используется в онкологии для лечения различных типов сарком и рака яичек [11]. В проспективном исследовании у пациентов с остеосаркомой было показано, что кумулятивная доза этого антиметаболита, превышающая 73,5 г/м², ведет к развитию почечной недостаточности [21]. Механизм нефротоксичности ифосфамида связан с разрушением поперечных связей дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), что, в конечном итоге, ведет к ускоренному клеточному апоптозу и некрозу клеток почечных канальцев [66]. Для воспроизведения животной модели использовалась в/п введение крысам ифосфамида в дозе 550 мг/кг [66].

Фолиевая кислота – водорастворимый витамин, несмотря на свои свойства влиять на рост и развитие кровеносной и иммунной системы, получил широкое применение в экспериментальной медицине для воспроизведения у животных ОПП. Механизм токсического действия фолатов до конца непонятен, предполагается, что кристаллы солей фолиевой кислоты обтурируют просвет почечных канальцев с развитием обширного некроза и последующим образованием очагов кортикального склероза [45]. Молекулярными механизмами почечного повреждения могут быть снижение концентрации антиапоптотического белка, синтезируемого В-лимфоцитами, а также повышение концентрации в крови фактора некроза опухолей

альфа (ФНО α) [60]. Животной моделью этого типа почечной недостаточности может служить однократное в/в введение мышам раствора фолиевой кислоты в дозе 250 мг/кг с развитием ярких клинических проявлений через 48 часов [60].

По некоторым данным, в мире более 10 миллионов человек имеют постоянный контакт с веществами, обладающими выраженной нефротоксичностью, при этом следует отметить, что патология почек возникает вследствие хронического воздействия экополлютантов, производственных вредностей (тяжелых металлов, органических растворителей и др.) значительно чаще, чем принято считать [1].

Одним из нефротоксичных металлов является уран, его токсическое действие на организм человека было изучено на шахтерах, добывающих урановую руду. Во многих работах была показана высокая тропность этого металла к проксимальным канальцам, поэтому в настоящее время уран-индуцированная модель ОПП воспроизводится исключительно для получения этого типа ренального повреждения, которое характеризуется нарушением реабсорбции аминокислот (АК), низкомолекулярных белков, снижением концентрационной функции почек и заканчивается тубулярным некрозом [8, 9]. Для воспроизведения урановой нефротоксичности чаще всего использовался уранил нитрат и уранила ацетат, при этом азотнокислый уранил вводится в/в однократно в дозе 15-25 мг/кг, тогда как уксуснокислый уранил подкожно (п/к) в дозе 5 мг/кг [17].

Хорошо известны токсические свойства ртути на организм человека, однократное введение двуххлористой ртути ведет к раннему наступлению некроза тубулярного эпителия. Гистологическая картина при световой микроскопии представлена фрагментами клеточных мембран на протяжении всего почечного канальца, а при электронной микроскопии отмечается набухание митохондрий с повреждением клеточных ядер и цитоплазматических органелл, что свидетельствует о развитии усиленного оксидативного стресса при этом виде интоксикации [57]. Однократное в/п введение двуххлористой ртути мышам воссоздает типичную клинико-гистологическую картину почечного повреждения при отравлении солями этого металла [20].

Следующим широко распространенным в природе нефротоксичным элементом является хром, к основным источникам которого относят вулканические породы грунта, сельскохозяйственные культуры растений, выращенные на загрязненных почвах, домашний скот, проживающий на загрязненных территориях. Соли хрома также широко используются в кожевенной и деревоперерабатывающей промышленности, в типографиях, в краске для волос. Этот металл потенциально токсичен не только для почечной ткани, но также имеет высокую тропность к легким, печени, селезенке и сердцу [4]. Для имитации ОПП вследствие отравления хромом

используется однократное п/к введение дихромата калия в дозе 15 мг/кг [34].

Нитрилотриуксусная кислота или нитрилотриацетат имеет многочисленные коммерческие приложения в качестве хелатора металлических ионов, в частности при очистке воды, в текстильной промышленности, в производстве бумаги, в электрохимической промышленности, в кожевенном производстве, косметике. Таким образом, основным источником загрязнения окружающей среды с возможным попаданием солей в питьевую воду будут являться сточные воды крупных промышленных предприятий или непосредственный контакт с веществом. Наиболее выраженной нефротоксичностью из солей нитрилотриуксусной кислоты обладает нитрилотриацетат железа, которая индуцирует образования свободных радикалов, включающих супероксид анион и гидроксил-радикалы, определяющих нефротоксичность вещества [24]. Часто используемой экспериментальной моделью данного вида почечного повреждения является назначение крысам однократно внутрь нитрилотриацетат железа в дозе 12 мг/кг или в/п введение в дозе 15 мг/кг [24, 58].

Агентство Соединенных Штатов по регистрации токсических веществ и заболеваний определило 1,2-дихлорвинил-L-цистеин к наиболее опасным химическим веществам с потенциальной нефротоксичностью по отношению к проксимальным канальцам [16]. Эксперимент по воспроизведению данного вида ОПП предполагает однократное в/п назначение 1,2-дихлорвинил-L-цистеин мышам в дозе 25 мг/кг [14].

Использование гербицидов сегодня стало неотъемлемой частью технологии производства сельскохозяйственных культур, однако в состав широко распространенных в мире гербицидов входят дибромиды параквата и диквата, обладающие при непосредственном контакте с клеткой мощными окислительными свойствами, что и объясняет их нефротоксичность. В работе E. Lock и J. Ishmael было показано, что однократное введение параквата дибромиды внутрь крысам в дозе 680 мг/кг ведет к канальцевой дисфункции уже через 6 часов от момента введения, в свою очередь, однократное использование внутрь диквата дибромиды в дозе 680 мкмоль/кг привело к развитию через 6 часов протеинурии и глюкозурии [39].

В последние годы частота возникновения сепсиса увеличилась, что оказывает существенное влияние на характер течения основного заболевания. Доказанным фактором риска развития ОПП является сепсис, тяжелое течение которого наблюдается у 11-27% пациентов, находящихся в отделениях интенсивной терапии и реанимации [28]. Почти в половине случаев у пациентов с септическим шоком отмечается снижение почечной функции, смертность при этом составляет примерно 18-55% [5]. Существует 3 варианта создания животной модели повреждения почек при сепсисе.

Хирургическая модель включает в себя лигирование слепой кишки дистальнее илеоцекального угла с последующим выполнением трех перфораций этого участка кишечника иглой диаметром в 16 G и дренированием этих отверстий латексными дренажами шириной 3 мм (2 отверстия) и 5 мм (1 отверстие). После хирургического этапа проводится инфузионная терапия изотоническим раствором натрия хлорида в дозе 40 мл/кг и уже через 24 часа от момента эксперимента у грызунов проявляется клиническая картина полимикробного сепсиса (диарея, заторможенность, тахипное, сокращение мышц, поднимающих шерсть) и повышается уровень креатинина крови, свидетельствующий о развитии ОПП [63]. Второй моделью можно считать введение в левую феморальную вену крысы в течение 30 минут микробного липополисахарида в дозе 10 мг/кг [51]. Наиболее часто используемой методикой воссоздания ОПП при сепсисе является в/п введение липополисахарида, полученного из *Escherichia coli* (штамм 055:B5), в дозе 15 мг/кг [33]. Возможной альтернативой предыдущей методики может быть комбинирование перевязки почечной артерии с п/к введением 4-недельным крысам взвеси *Escherichia coli* [47].

При анализе различных экспериментальных исследований, имитирующих ишемически-реперфузионное (И/Р) повреждение почек у лабораторных животных, можно выделить 2 основных подхода:

- 1) двухсторонняя почечная И/Р модель и
- 2) односторонняя И/Р модель [54]. В свою очередь односторонняя модель эксперимента подразделяется на 2 подтипа: с удалением и без удаления контралатеральной почки. Изначально такие эксперименты проводились на животных относительно крупных размеров, таких как собаки и кролики, затем наиболее популярным стало использование крыс и мышей. С 1960 года опубликовано около 1300 научных публикаций, посвященных И/Р повреждению почек, при этом в половине случаев крысы использовались как объект наблюдения [61].

Степень поражения почечной ткани при И/Р модели ОПП зависит от времени ишемии, обусловленной обструкцией почечной артерии, при этом имеется определенная зависимость — чем дольше время ишемии, тем больше площадь поражения с вовлечением большего числа нефронов и значительным снижением выживаемости животных [53]. Существуют различные варианты модели ОПП в зависимости от длительности периода ишемии и реперфузии почек с последующим выведением животных из эксперимента (таблица 2).

Как видно из представленных источников, наиболее часто используемой и удобно воспроизводимой моделью, напоминающей гемодинамические нарушения у человека, является двухстороннее пережатие почечных сосудистых ножек. При этом в исследованиях время ишемии колебалось от 20 минут до 75 минут, а более короткий период ишемии

Таблица 2

Варианты животных моделей И/Р повреждения почек

Вариант модели	источник
Пережатие обеих почечных артерий на 60 мин (И) и 24 часовой период реперфузии (Р)	7
Пережатие левой почечной артерии на 45 мин (И) и 24 часа (Р)	15
Пережатие правой почечной артерии и вены на 60 мин (И) и 60 мин (Р)	22
Пережатие левой почечной артерии и вены на 45 минут (И) и 2 недели (Р)	38
Пережатие аорты ниже отхождения почечных артерий на 150 мин (И) и 180 мин (Р)	6
Пережатие левой почечной ножки на 40 мин (И) и 24 часа (Р)	42

Примечание: (И) – продолжительность ишемии и (Р) – продолжительность реперфузии

характеризовался незначительной степенью повреждения почечной ткани и его протяженностью [50].

Под влиянием ишемии и параллельно увеличивающейся концентрации нефротоксинов возникает острый тубулярный некроз (ОТН), который характеризуется сглаживанием эпителия канальцев, тубулярной дилатацией и образованием цилиндров. Необходимо учитывать, что в таких условиях помимо повреждения канальцев может происходить изменение гломерулярной гемодинамики, что в свою очередь усугубляет процессы репарации в мозговом слое почек. Несмотря на то, что в настоящее время до конца не изучены клеточные и молекулярные механизмы повреждения и последующей репарации канальцевого эпителия, имеющиеся данные позволяют предположить, что основной причиной развития ОПП при И/Р повреждения является некроз и апоптоз эпителия канальцев, причем основной локализацией патологического процесса является участок почечной ткани на границе между корой и мозговым веществом [13, 27].

Необходимо подчеркнуть важность подбора животных для эксперимента. Так было показано, что более зрелые крысы (возраст 60–65 недель) более чувствительны к ишемическому повреждению, чем молодые (возраст 6–7 недель) [35]. Обращается внимание и на пол подопытных животных, поскольку у грызунов особи женского пола более резистентны к ишемии, тогда как мужской пол отличается большей чувствительностью к дефициту кислорода, что объясняется влиянием тестостерона, в связи с этим рекомендуется в исследования включать особей мужского пола [49].

Для создания И/Р модели используются два способа хирургического доступа к почкам (через брюшную полость и через боковые разрезы со стороны спины) с последующим пережатием сосудистой ножки мягкими сосудистыми зажимами. Отработанная хирургическая техника и рассчитанные временные интервалы этапов операции позволяют минимизировать различия между продолжительностью и техническими особенностями последовательных экспериментов. По литературным данным, различий между этими двумя хирургическими протоколами доступа

к почечным ножкам в степени тяжести гистологических проявления ОПП, выраженности и продолжительности периода олигоанурии, а также смертности, получено не было [27, 54].

Контроль эффективности наступления ишемии в проводимом эксперименте оценивается на трех уровнях. Первый – субъективный, сразу после наложения сосудистых клипс в случае достаточного пережатия почечного кровотока происходит изменение цвета почки с красного на темно-пурпурный, затем после снятия клипс – цвет почки полностью меняется обратно к красному, что свидетельствует о достаточной (полноценной) реперфузии. При этом нет никакой необходимости использовать антикоагулянты с целью профилактики тромбоза. Вторым этапом контроля степени развития ишемии и ОПП является определение уровня снижения почечной функции, которое проявляется повышением концентрации сывороточного креатинина и мочевины. На заключительном этапе проводится гистологическая оценка почечной ткани. Для характеристики ишемических изменений в почечной ткани используются следующие параметры изменений тубулярного эпителия: разрушение щеточной каймы, набухание эпителия, конденсация ядер и кариорексис [43].

Важным этапом является послеоперационный период, требующий профессиональной работы персонала вивария по уходу за прооперированными животными для обеспечения им свободного и легкого доступа к пище и воде. Поддержание нормальной и стабильной температуры воздуха является необходимым фактором успешно проведенного эксперимента, что потенциально может определять степень тяжести ОПП. Так, было показано, что понижение температуры ведет к уменьшению степени почечного повреждения, а повышение, соответственно, к его увеличению [65].

В заключение необходимо отметить, что в настоящее время терапевтические подходы к восстановлению функции почек при ОПП, в большинстве случаев, малоэффективны и, более того, опасны дополнительным токсическим повреждением почечной ткани [55]. В последние годы большой интерес стали получать клеточные технологии, которые открыли

принципиально новые подходы в лечении почечной патологии, в том числе и ОПП. Результаты последних экспериментальных исследований продемонстрировали успешное восстановление функции почек при проведении трансплантации различных типов стволовых клеток [10, 29]. В связи с этим, понимание методологии и правильный выбор той или иной экспериментальной модели позволит получить объективные данные о безопасности и эффективности использования клеточной терапии на животных прежде, чем она будет применена у пациентов с острым почечным повреждением.

Никто из авторов не имеет конфликтов интересов.

Литература

1. Куценко С.А. Основы токсикологии: Учебное пособие. СПб(б): Фолиант, 2004. 720 с.
2. Kuценко S.A. Osnovy toksikologii: Uchebnoe posobie. SP(b): Foliant, 2004. 720 s.
3. Arany I., Safirstein R.L. Cisplatin nephrotoxicity. *Semin Nephrol.* 2003. 23(5): 460-464.
4. Asif A., Garces G., Preston R.A., et al. Current trials of interventions to prevent radiocontrast-induced nephropathy. *Am J Ther.* 2005. 12(2): 127-132.
5. Augusti P.R., Conterato G.M., Somacal S., et al. Effect of astaxanthin on kidney function impairment and oxidative stress induced by mercuric chloride in rats. *Food Chem Toxicol.* 2008. 46(1): 212-219.
6. Bagshaw SM. Acute kidney injury care bundles. *Nephron.* 2015. 13 (4): 247-251.
7. Baker RC, Armstrong MA, Young B, et al. Methylprednisolone increases urinary nitrate concentrations and reduces subclinical renal injury during infrarenal aortic ischemia reperfusion. *Ann Surg.* 2006. 244(5): 821-826.
8. Bhalodia Y, Kanjariya N, Patel R, et al. Renoprotective activity of benin case cerifera fruit extract on ischemia/reperfusion-induced renal damage in rat. *Iran J Kidney Dis.* 2009. 3(2): 80-85.
9. Blant R.C. The mechanism of acute renal failure after uranyl nitrate. *J Clin Invest.* 1975. 55(3): 621-635.
10. Bulger R.E. Renal damage caused by heavy metals. *Toxicol Pathol.* 1986. 14(1): 58-65.
11. Chen N., Aleksa K., Woodland C., et al. N-Acetylcysteine prevents ifosfamide induced nephrotoxicity in rats. *Br J Pharmacol.* 2008. 153(7): 1364-1372.
12. Chen Y., Sun C., Lin Y., et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells protects kidneys against ischemia-reperfusion injury through suppressing oxidative stress and inflammatory reaction. *J Transplant Med.* 2011. 5(9): 51-70.
13. Chertow G.M., Levy E.M., Hammermeister K.E., et al. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med.* 1998. 104(5): 343-348.
14. Dai R., Dheen S.T., Tay S.S. Induction of cytokine expression in rat post-ischemic sinoatrial node (SAN). *Cell Tissue Res.* 2002. 310(1): 59-66.
15. Darnerud P.O., Brandt I., Feil V.J., et al. S-(1,2-dichlorovinyl)-L-cysteine (DCVC) in the mouse kidney: correlation between tissue-binding and toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1988. 95(3): 423-434.
16. Damianovich M., Ziv I., Heyman S.N. ApoSense: a novel technology for functional molecular imaging of cell death in models of acute renal tubular necrosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006. 33(3): 281-291.
17. De-Rosa C.T., Johnson B.L., Fay M., et al. Public health implications hazardous waste sites: findings, assessment and research. *Food Chem Toxicol.* 1996. 34(11): 1131-1138.
18. Domingo J.L. Chemical toxicity of uranium. *Toxic Ecol.* 1995. 2(1): 74-78.
19. Efrati S., Berman S., Siman-Tov Y., et al. N-acetylcysteine attenuates NSAID induced rat renal failure by restoring intrarenal prostaglandin synthesis. *Nephrol Dial Transplant.* 2007. 22(7): 1873-1881.
20. Erdem A., Gundogan N.U., Usulutun A., et al. The protective effect of taurine against gentamicin-induced acute tubular necrosis in rats. *Nephrol Dial Transplant.* 2000. 15(8): 1175-1182.
21. Ewald K.A., Calabrese E.J. Lead reduces the nephrotoxicity of mercuric chloride. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2001. 48(2): 215-218.
22. Ferrari S., Pieretti F., Verri E., et al. Prospective evaluation of renal function in pediatric and adult patients treated with high-dose ifosfamide, cisplatin and high-dose methotrexate. *Anticancer Drugs.* 2005. 16(7): 733-738.
23. Foglieni C., Fulgenzi A., Ticozzi P. et al. Protective effect of EDTA preadministration on renal ischemia. *BMC Nephrol.* 2006. 15(7):5-16.
24. Ghosh J., Das J., Manna P., et al. Acetaminophen induced renal injury via oxidative stress and TNF- α production: therapeutic potential of arjunolic acid. *Toxicology.* 2010. 268(1): 8-18.
25. Hamazaki S., Okada S., Ebina Y., et al. Acute renal failure and glucosuria induced by ferric nitrilotriacetate in rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1985. 77(2): 267-274.
26. Helmbold H.F. Renal changes in the rabbit resulting from intravenous injection of hypertonic solution of sucrose. *J Pediatr.* 1933. 3(1): 144-157.
27. Hengy B., Hayi-Slayman D., Page M., et al. Acute renal failure after acetaminophen poisoning: report of three cases. *Can J Anaesth.* 2009. 56(10): 770-774.
28. Heyman S.N., Lieberthal W., Rogiers P., et al. Animal models of acute tubular necrosis. *Curr Opin Crit Care.* 2002. 8(6): 526-534.
29. Honore PM, Jacobs R, Hendricks I, et al. Prevention and treatment of sepsis-induced acute kidney injury: an update. *Ann Intensive Care.* 2015 Dec. 5(1): 51-61.
30. Hu J., Zhang L., Wang N., et al. Mesenchymal stem cells attenuate ischemic acute kidney injury by inducing regulatory T cells through splenocyte interactions. *Kidney Int.* 2013. 84 (3): 521-531.
31. Humes H.D., Sastrasinh M., Weinberg J.M. Calcium is a competitive inhibitor of gentamicin-renal membrane binding interactions and dietary calcium supplementation protects against gentamicin nephrotoxicity. *J Clin Invest.* 1984. 73(1): 134-147.
32. Inoue M., Akimoto T., Saito O., et al. Successful relatively low-dose corticosteroid therapy for diclofenac induced acute interstitial nephritis with severe renal failure. *Clin Exp Nephrol.* 2008. 12(4): 296-299.

32. Jacob R. Acute renal failure. *Indian J Anaesth.* 2003. 47(5): 367-372.
33. Jesmin S., Gando S., Zaedi S., *et al.* Protease-activated receptor 2 blocking peptide counteracts endotoxin-induced inflammation and coagulation and ameliorates renal fibrin deposition in a rat model of acute renal failure. *Shock.* 2009. 32(6): 626-632.
34. Khan M.R., Siddiqui S., Parveen K., *et al.* Nephroprotective action of tocotrienol-rich fraction (TRF) from palm oil against potassium dichromate (K₂Cr₂O₇)-induced acute renal injury in rats. *Chem Biol Interact.* 2010. 186(2): 228-238.
35. Kusaka J., Koga H., Hagivara S. *et al.* Age-dependent responses to renal ischemia-reperfusion injury. *J Surg Res.* 2012. 172 (1): 153-158.
36. Lameire N., Van Biesen W., Vanholder R. The changing epidemiology of acute renal failure. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2006. 2(8): 64-377.
37. Lee H.T., Jan M., Bae S.C., *et al.* A1 adenosine receptor knockout mice are protected against acute radiocontrast nephropathy in vivo. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2006. 290 (6): 1367-1375.
38. Lieberthal W., Levine J.S. Mechanisms of apoptosis and its potential role in renal tubular epithelial cell injury. *Am J Physiol.* 1996. 271(3): 477-488.
39. Lock E.A., Ishmael J. The acute toxic effects of paraquat and diquat on the rat kidney. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1979. 50(1): 67-76.
40. Massermann J.H. Effects of the intravenous administration of hypertonic solution of sucrose with special reference to cerebrospinal fluid pressure. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1935. 57(20): 12-17.
41. Mathew T.H. Drug-induced renal disease. *Med J Aust.* 1992. 156(10): 724-728.
42. Matthijsen R.A., Hungen D., Hoebers N.T. *et al.* Myeloperoxidase is critically involved in the induction of organ damage after renal ischemia reperfusion. *Am J Pathol.* 2007. 171(6): 1743-1752.
43. McWhinnie D.L. Morphometric analysis of cellular infiltration assessed by monoclonal antibody labeling in sequential human renal allograft biopsies. *Transplantation.* 1986. 42 (4): 352-358.
44. Mitazaki S., Kato N., Suto M., *et al.* Interleukin-6 deficiency accelerates cisplatin-induced acute renal failure but not systemic injury. *Toxicology.* 2009. 265(3): 115-121.
45. Mullin E.M., Bonar R.A., Paulson D.F. Acute tubular necrosis. An experimental model detailing the biochemical events accompanying renal injury and recovery. *Invest Urol.* 1976. 13(4): 289-294.
46. Mwenge W., Butler T., Mgema S., *et al.* Treatment of plague with gentamicin or doxycycline in a randomized clinical trial in Tanzania. *Clin Infect Dis.* 2006. 42(5): 614-621.
47. Nakamura A., Niimi R., Yanagawa Y. Protection from sepsis-induced acute renal failure by adenoviral-mediated gene transfer of β 2-adrenoreceptor. *Nephrol Dial Transplant.* 2010. 25(3): 730-737.
48. Palani S., Kumar R.P., Kumar B.S. Effect of the ethanolic extract of *Indigofera barberi* (L.) in acute acetaminophen induced nephrotoxic rats. *New Biotechnol.* 2009. 25(Suppl. 2): 14-24.
49. Park K.M., Kim J.I., Ahn Y., *et al.* Testosterone is responsible for enhanced susceptibility of males to ischemic renal injury. *J Biol Chem.* 2004. 279(50): 52282-52292.
50. Rosen S., Neyman S.N. Difficulties in understanding human "acute tubular necrosis": limited data and flawed animal models. *Kidney Int.* 2001. 60(4): 1220-1224.
51. Ruetten H., Thiernemann C., Vane J.R. Effects of the endothelin receptor antagonist, SB 209670, on circulatory failure and organ injury in endotoxic shock in the anaesthetized rat. *Br J Pharmacol.* 1996. 118(1): 198-204.
52. Selby N.M., Shaw S., Woodier N., *et al.* Gentamicin-associated acute kidney injury. *Q J Med.* 2009. 102(12): 873-880.
53. Shanley P.F., Rosen M.D., Brezis M. *et al.* Topography of focal proximal tubular necrosis after ischemia with reflow in the rat kidney. *Am J Pathol.* 1986. 122(3): 462-468.
54. Singh A.P., Muthuraman A., Jaggi A.S., *et al.* Animal model of acute renal failure. *Pharmacological Reports.* 2012. 64 (21): 31-44.
55. Stevens P.E., Tamimi W.A., Al-Hosani M.K., *et al.* Non-special management of acute renal failure. *QJM.* 2011. 94(10): 533-540.
56. Thiel G., Wilson D.R., Arce M.L., *et al.* Glycerol induced hemoglobinuric acute renal failure in the rat. *Nephron.* 1967. 4(5): 276-297.
57. Troyer D.A., Kreisberg J.I., Venkatachalam M.A. Lipid alterations in LLC-PK1 cells exposed to mercuric chloride. *Kidney Int.* 1986. 29(2): 530-538.
58. Umemura T., Hasegawa R., Sai-Kato K., *et al.* Prevention by 2-mercaptoethane sulfonate and N-acetylcysteine of renal oxidative damage in rats treated with ferric nitrilotriacetate. *Jpn J Cancer Res.* 1996. 8(9): 882-886.
59. Vanholder R., Sever M.S., Ereke E., *et al.* Rhabdomyolysis. *J Am Soc Nephrol.* 2000. 11(8): 1553-1561.
60. Wan B., Hao L., Qiu Y., *et al.* Blocking tumor necrosis factor- α inhibits folic acid-induced acute renal failure. *Exp Mol Pathol.* 2006. 81(3): 211-216.
61. Wei Q., Dong Z. Mouse model of ischemic acute kidney injury: technical notes and tricks. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2012. 303(11): 487-494.
62. Willox J.C., McAllister E.J., Sangster G., *et al.* Effects of magnesium supplementation in testicular cancer patients receiving cisplatin: a randomised trial. *Br J Cancer.* 1986. 54(1): 19-23.
63. Yang Q., Liu D., Long Y., *et al.* Acute renal failure during sepsis: Potential role of cell cycle regulation. *J Infect.* 2009. 58(6): 459-464.
64. Yesilyurt A., Aydin Erden I., Bilgiç I., *et al.* The protective effect of erdosteine on radiocontrast induced nephrotoxicity in rats. *Environ Toxicol.* 2011. 26(4): 395-402.
65. Zager R.A., Altschuld R. Body temperature: An important determinant of severity of ischemic renal injury. *Am J Physiol.* 1986. 251(1): 87-93.
66. Zhang J., Lu H. Ifosfamide induces acute renal failure via inhibition of the thioredoxin reductase activity. *Free Radic Biol Med.* 2007. 43(12): 1574-1583.

Дата получения статьи: 25.01.2016

Дата принятия к печати: 17.01.2017

Результаты хирургического лечения тромбоза постоянного сосудистого доступа, сформированного синтетическим протезом, при его динамическом наблюдении методом ультразвукового дуплексного сканирования

И.С. Черняков

Отделение сосудистой хирургии (в т.ч. трансплантации почки), Ленинградская областная клиническая больница, 194291 Санкт-Петербург, пр. Луначарского, 49

The outcomes of vascular access graft thrombectomy after dynamic surveillance using duplex ultrasound sonography

I.S. Cherniakov

Department of vascular surgery and kidney transplantation, Leningrad State Clinical Hospital, 194291 Saint-Petersburg, Lunacharskogo prospect, 49

Ключевые слова: протезный артериовенозный доступ; стеноз зоны анастомоза; тромбоз; тромбэктомия; ультразвуковое Допплеровское сканирование

Резюме

Цель работы: оценка эффективности и отдаленных результатов различных видов хирургического лечения тромбоза постоянного сосудистого доступа (ПСА), сформированного синтетическим протезом. В исследование вошли данные 32 пациентов, у которых был диагностирован тромбоз. Среди них 23 (72%) были женщины, а 9 (28%) – мужчины. Средний возраст – $54,9 \pm 11,2$ лет. У 17 (54%) пациентов фистула была сформирована на верхней конечности, у 15 (46%) на нижней конечности. Пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ую группу ($n=16$) вошли больные, у которых был диагностирован эпизод тромбоза, при отсутствии УЗДС данных о наличии гемодинамически значимого стеноза. Во 2-ую группу ($n=16$) пациенты, у которых был диагностирован эпизод тромбоза, при наличии УЗДС данных о наличии стеноза более 50%. Всем пациентам на функционирующем протезе перед хирургическим лечением и после восстановления ПСА выполняли ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) артериального и венозного русла конечности. В 29 (66%) случаях для восстановления проходимости доступа оказалось достаточным выполнить только тромбэктомию. В 15 (36%) случаях тромбэктомия была дополнена выполнением реконструктивной операции. Среднее значение первичной проходимости в обеих группах составляло $35,9 \pm 26,1$ месяцев. Среднее значение вторичной проходимости у пациентов 1-й группы составило $28,6 \pm 21,9$ месяцев, у больных 2-ой группы – $29,9 \pm 32,8$ месяцев. ($p > 0,05$) Среднее значение кумулятивной проходимости в 1-ой группе составило – $74,6 \pm 40,0$ месяцев, во 2-ой группе – $55,7 \pm 41,5$ ($p > 0,05$). Были проанализированы различные данные ультразвукового доплеровского сканирования (УЗДС). Среднее значение Q_a (объемной скорости кровотока по протезу (мл/мин) в 1-й группе составило $1443,2 \pm 369,8$ мл/мин, во 2-ой группе – $784,5 \pm 224,3$ мл/мин ($p < 0,05$).

Abstract

The aim of this study was to evaluate the influence of vascular access grafts surveillance using ultrasound Doppler sonography on surgical treatment outcomes in thrombosed grafts. 32 patients were included. 23 (72%) were females and 9 (28%) were males. Median age was 54.9 ± 11.2 years. 17 (54%) patients had an arm graft, and 15 (46%) had a thigh graft. Patients were divided into 2 groups. 1-st group ($n=16$) had an episode of thrombosis without any significant ultrasound Doppler sonography (USDS) lesions or stenosis less than 50%. 2-nd group ($n=16$) had an episode of thrombosis with hemodynamic significant lesion on USDS (stenosis more than 50%). There were 44 surgical thrombectomy among 32 patients. In 15 (36%)

Адрес для переписки: Черняков Илья Сергеевич
E-mail: chernyakovis@gmail.com

cases reconstructive surgery were made for graft salvage. Mean primary patency was 35.9 ± 26.1 months. Mean secondary patency was 28.6 ± 21.9 months (1-st group), 29.9 ± 32.8 months (2-nd group), ($p > 0.05$). Mean cumulative patency was 74.6 ± 40.0 months (1-st group), 55.7 ± 41.5 months (2-nd group). ($p > 0.05$). Different kinds of USDS data were analyzed, such as access blood flow (Qa, ml/min). Mean Qa was 1443.2 ± 369.8 ml/min (1-st group), 784.5 ± 224.3 ml/min (2-nd group), ($p < 0.05$). Vascular access monitoring using USDG can optimize surgical treatment and significantly improve graft patency.

Key words: anastomotic stenosis; vascular access graft; thrombosis; thrombectomy; ultrasound Doppler sonography; vascular access surveillance

Введение

В настоящее время около 500 млн. человек во всем мире страдают хронической болезнью почек (ХБП). Являясь постоянно прогрессирующим заболеванием, ХБП приводит к развитию терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН), при которой пациент нуждается в заместительной почечной терапии (ЗПТ), либо в трансплантации почки. Кроме того, ХБП оказывает значимое влияние на риск развития различных сердечно-сосудистых осложнений. [16]

В России рост количества больных с терминальной стадией ХБП опережает среднемировые значения и составляет в настоящее время $12,4\%$ в год. До $80,5\%$ пациентов с установленным диагнозом ХПН находятся на лечении ЗПТ методом хронического гемодиализа (ГД). [1]

Наиболее часто применяемым видом постоянного сосудистого доступа (ПСА) для гемодиализа является нативная артериовенозная фистула (АВФ). Однако этот доступ имеет ряд недостатков:

- непосредственно после его формирования необходим период “созревания”,
- иногда отсутствует сама возможность его создания (анатомические особенности сосудов, у пациентов с сахарным диабетом, у больных старшей возрастной группы; множественные венозные доступы в анамнезе; женский пол; ожирение и другие).

Альтернативой нативной АВФ является протезный артериовенозный доступ, имеющий по данным литературы меньшую первичную и вторичную проходимость. Тромбозы протезного доступа чаще всего возникают в связи с наличием стеноза в зоне венозного анастомоза. В 20% случаев предрасполагающими факторами могут быть дегидратация, гипотензия, пережатие протеза во время сна, чрезмерное давление для остановки кровотечения после его пункции. [2]

При использовании протезов в качестве ПСА тромботические осложнения являются основными и, как правило, обусловлены прогрессированием стеноза в области венозного анастомоза. [11]

В ряде национальных рекомендаций прописано рутинное обследование сосудистого доступа для выявления стенозов венозного анастомоза. В случае их наличия рекомендуется выполнение процедуры

ангиопластики, либо хирургического лечения для профилактики развития тромбоза (класс рекомендаций А). [5]

В настоящее время существуют различные методы обследования функции сосудистого доступа, при этом изменение объемного кровотока является наиболее значимым прогностическим признаком. В исследованиях ряда авторов показано, что предикторами приближающегося тромбоза протеза являются скорость кровотока по протезу меньше 600 мл/мин, снижение объемного кровотока (Qa) более 25% от предыдущего исследования и/или наличие хотя бы одного гемодинамически значимого (более 50%) стеноза в зоне анастомоза (чаще венозного). [3, 13]

Таким образом, стеноз вены в области анастомоза с протезом, как правило, приводит к тромбозу и потере доступа. Гистологическим субстратом данных стенозов является агрессивная неинтимальная гиперплазия (НИГ). Методы лечения стеноза сосудистого доступа ограничены в связи с недостаточной изученностью клеточных и молекулярных механизмов, приводящих к развитию НИГ у пациентов, страдающих ХБП и находящихся на хроническом гемодиализе. [11]

Одним из основных способов лечения тромбоза ПСА является выполнение тромбэктомии, в некоторых случаях дополненной реконструктивной операцией.

Анализ данных различных рандомизированных исследований показал, что хирургическая тромбэктомия является наиболее эффективной. Сеанс гемодиализа может быть проведен непосредственно сразу после ее выполнения без применения временных катетеров. Эта процедура наименее болезненна и имеет минимальное количество осложнений. Однако вопрос выбора метода хирургической реконструкции зоны анастомоза протеза с собственными сосудами пациента окончательно не решен. [4].

Цель исследования: оценить эффективность различных видов хирургического лечения тромбоза постоянного сосудистого доступа, сформированного синтетическим протезом, а также проанализировать их отдаленные результаты.

Материал и методы исследования

В исследование вошли данные 32 пациентов, оперированных в Ленинградской областной клинической больнице с 2005 по 2016 годы. Всем им был сформирован ПСД с использованием синтетического протеза и в дальнейшем у них был диагностирован тромбоз. Среди исследуемых пациентов 23 (72%) были женщины, а 9 (28%) – мужчины. Средний возраст пациентов составил 54 ± 11 года (минимальный возраст 37 лет, максимальный возраст 76 лет). Причины развития терминальной стадии ХБП у больных, вошедших в исследование, представлены в таблице 1.

У 17 (54%) пациентов ПСД был сформирован на верхней конечности, у 15 (46%) пациентов – на нижней конечности. Длина протеза была от 50 до 80 см, в зависимости от локализации, диаметр внутреннего просвета составлял 6 и 7 мм (таблица 2). Все больные прошли клиническое обследование в соответствии с принятыми стандартами. Клинико-лабораторные исследования включали общий клинический анализ крови, определение уровня калия в крови, коагулограмму. Всем пациентам перед хирургическим лечением и после восстановления ПСД, на функционирующем протезе выполняли ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) артериального и венозного русла конечности, где был сформирован доступ.

Оперативные вмешательства выполнялись под местной инфильтрационной анестезией, а при необходимости расширения объема операции применялась спинномозговая анестезия, либо эндотрахеальный наркоз.

Все обследованные пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия стенотического поражения в зонах венозного и/или артериального анастомоза:

В 1-ю группу ($n=16$) вошли больные, у которых был диагностирован эпизод тромбоза, при отсутствии УЗДС данных о наличии гемодинамически значимого стеноза (стеноз менее 50%);

Во 2-ю группу ($n=16$) были включены пациенты, у которых был диагностирован эпизод тромбоза, при наличии УЗДС данных о наличии стеноза более 50%.

Общая характеристика заболеваний, явившихся причиной хронической почечной недостаточности у пациентов, вошедших в исследование ($n=32$)

Основная патология	Количество пациентов	%
Сахарный диабет	7	22
Поликистозная болезнь почек	7	22
Хронический гломерулонефрит	7	22
Гипертоническая болезнь	6	19
Аномалии развития МВС	2	6
Мочекаменная болезнь	1	3
Прочие	2	6

Таблица 2

Метрические параметры протезов, использованных для формирования постоянного сосудистого доступа у пациентов, вошедших в исследование

Локализация доступа	Диаметр протеза 6 мм	Диаметр протеза 7 мм
Предплечье	8	3
Плечо	4	2
Нижняя конечность	4	11
Всего:	16	16

Таблица 3

Характеристика операций, выполненных в группах сравнения

Виды операций	1 группа	2 группа
Тромбэктомия	17 (95%)	12 (46%)
Тромбэктомия + пластика анастомоза	0 (0%)	7 (27%)
Тромбэктомия + репротезирование	1 (5%)	7 (27%)
Всего:	18 (100%)	26 (100%)

Показаниями к выполнению реконструктивной операции были:

- безуспешность тромбэктомии на фоне неудовлетворительного ретроградного кровотока из венозного отдела в области дистального анастомоза с протезом;
- отсутствующий или прогрессивно затухающий пансистолический шум в зоне фистулы после запуска кровотока;
- ретромбоз в раннем послеоперационном периоде;
- данные УЗДС, подтверждающие наличие гемодинамически значимого стеноза;
- наличие в анамнезе реконструктивных операций по поводу проблем доступа;

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы STATISTICA 64 version 10.01011.0. Вычислялся показатель U-критерий Манна-Уитни. Сохранение проходимости доступов оценена методом Kaplan-Meier.

Таблица 4

Проходимость постоянного сосудистого доступа, сформированного синтетическим протезом

Сроки функционирования доступа	Первичная проходимость, % ($p < 0,01$)		Вторичная проходимость, % ($p \leq 0,05$)		Кумулятивная проходимость, % ($p \leq 0,05$)	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
6 месяцев	100	81	81	93	100	100
12 месяцев	94	62	69	75	100	100
24 месяца	81	50	56	44	100	75
36 месяцев	62	18	25	19	87	60
48 месяцев	37	12	19	12	63	44

Таблица 5

Гемодинамические параметры постоянного сосудистого доступа у пациентов групп сравнения

Данные УЗДС протезов	PSV, сист., анастомоз, см/сек	PSV, диаст., анастомоз, см/сек	PSV, сист., в вене, см/сек	PSV, диаст., в вене, см/сек	Qa (мл/мин)
1-я группа	274,3 ± 67,4	153,7 ± 47,9	192,3 ± 57,2	106,3 ± 40,0	1443,2 ± 369,8
2-я группа	380,4 ± 118,8	230,6 ± 81,7	191,1 ± 87,1	110,5 ± 49,7	784,5 ± 224,3

Результаты

У 32 пациентов, вошедших в исследование, было выполнено 44 хирургических вмешательства по поводу тромбоза постоянного сосудистого доступа. В среднем каждому пациенту выполнялось до 2-х тромбэктомий (min 1; max 3). В 29 (66%) случаях для восстановления проходимости доступа оказалось достаточным выполнить только тромбэктомию. В 15 (36%) случаях тромбэктомия была дополнена выполнением реконструктивной операцией. Особенности операций в группах сравнения приведены в таблице 3.

Первичная проходимость протезов (т.е. время с момента формирования доступа до первого эпизода тромбоза) составляла в 1-й и 2-й группах: 6 месяцев – 100% vs 81%, 12 месяцев – 94% vs 62%, 24 месяца – 81% vs 50%, 36 месяцев – 62% vs 18%, 48 месяцев – 37% vs 12%, 60 месяцев – 31% vs 6% соответственно.

Медиана первичной проходимости у пациентов 1-ой группы сравнения составила 44,5 [29,75-62,75], во 2-й группе сравнения составила 24 [8,5-32,25] месяца. ($p < 0,01$)

Вторичная проходимость протезов (т.е. время функционирования протеза с момента первой тромбэктомии и до момента полной утраты доступа или до момента окончания исследования) составляла:

- в 1-й группе: 6 месяцев – 81%, 12 месяцев – 69%, 24 месяца – 56%, 36 месяцев – 25%, 48 месяцев – 19%.

- во 2-й группе: 6 месяцев – 93%, 12 месяцев – 75%, 24 месяца – 44%, 36 месяцев – 19%, 48 месяцев – 12%.

Медиана вторичной проходимости у пациентов 1-й группы сравнения составила 27,5 [13,75-27,75] месяцев, у пациентов 2-й группы наблюдений составила 24 [17-34,25] месяца. ($p \leq 0,05$)

Результаты кумулятивной проходимости (т.е. общего времени функционирования доступа до момента полной утраты доступа или до момента окончания исследования) составили:

- у пациентов 1-й группы сравнения: 6 месяцев – 100%, 12 месяцев – 100%, 24 месяца – 100%, 36 месяцев – 87%, 48 месяцев – 63%, 60 месяцев – 56%.

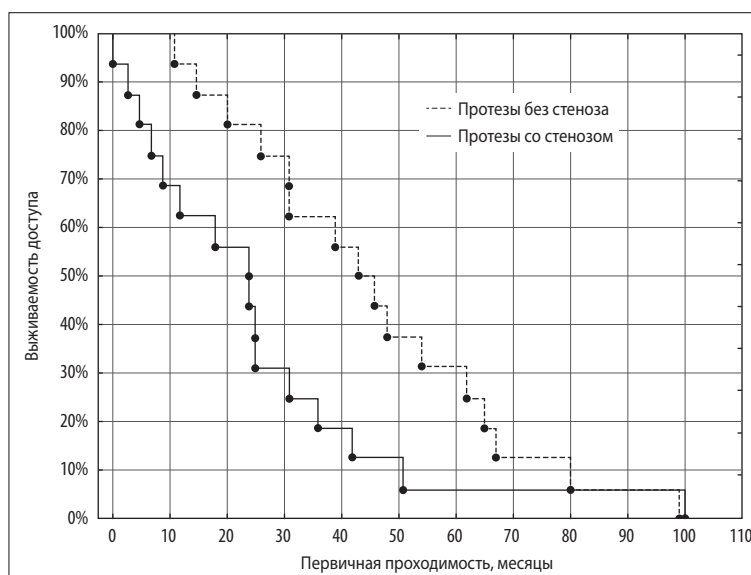


Рис. 1. График Карпан-Мейер первичной проходимости протезов у пациентов групп сравнения ($p < 0,01$).

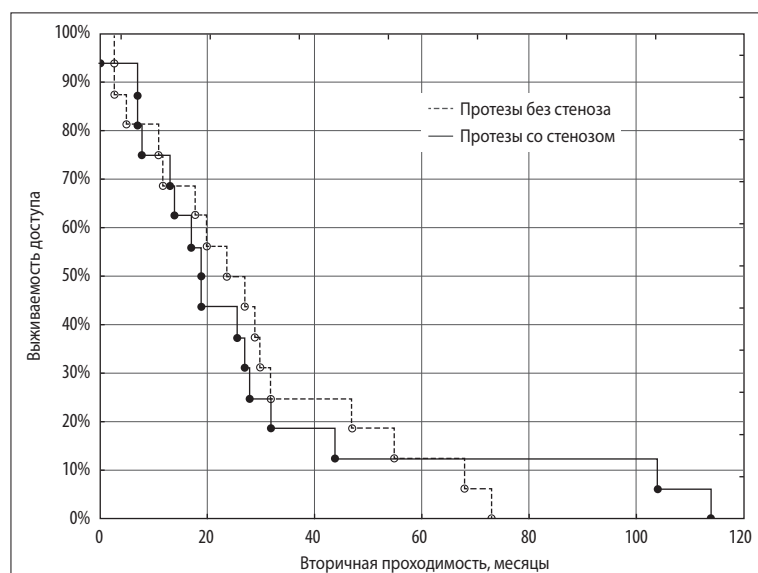


Рис. 2. График Kaplan-Meier вторичной проходимости протезов у пациентов групп сравнения ($p \leq 0,05$).

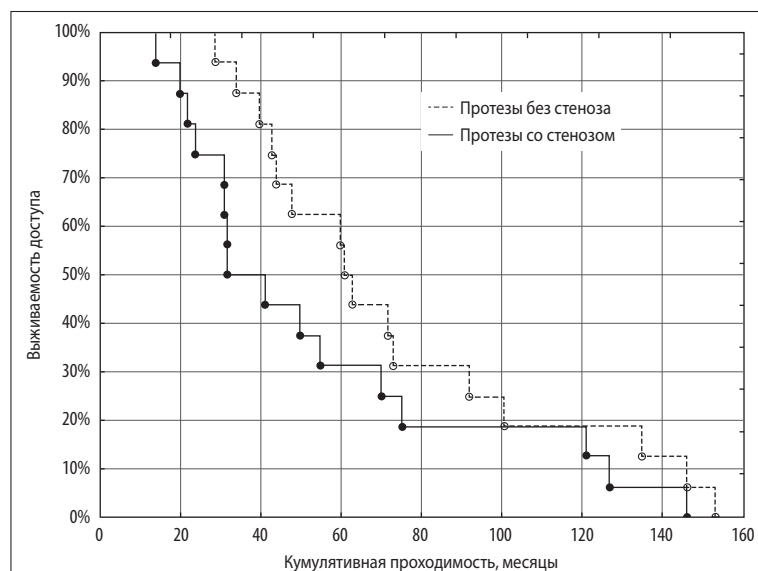


Рис. 3. График Kaplan-Meier кумулятивной проходимости протезов у пациентов групп сравнения ($p \leq 0,05$).

– у больных 2-й группы наблюдений: 6 месяцев – 100%, 12 месяцев – 100%, 24 месяца – 75%, 36 месяцев – 50%, 48 месяцев – 44%, 60 месяцев – 31%.

Медиана кумулятивной проходимости в 1-й группе составила 63 [45,75-96,25] месяцев, во 2-й группе наблюдения составила 38,5 [30,25-71,75] месяцев. ($p \leq 0,05$)

Сравнительный анализ сроков проходимости (выживаемости) доступов методом Kaplan-Meier представлен в таблице 4.

Были проанализированы различные данные УЗДС, включающие в себя исследование объемной скорости кровотока по протезу (Q_a , мл/мин), оценку скоростных параметров кровотока в различных зонах

протеза (зона анастомоза протеза с веной, участок вены проксимальнее зоны анастомоза) с измерением пиковой систолической и диастолической скорости ($PSV_{сист.}$, $PSV_{диаст}$ см/сек).

Среднее значение Q_a в 1-й группе составило $1443,2 \pm 369,8$ мл/мин, во 2-й группе – $784,5 \pm 224,3$ мл/мин ($p < 0,01$).

Данные УЗДС протезов представлены в таблице 5.

Обсуждение

Использование протезного ПСА у больных, находящихся на гемодиализе по поводу ХПН, является несомненной альтернативой центральному венозному катетеру (ЦВК), при отсутствии возможности формирования нативной АВФ.

В сравнении с международными данными (средний возраст ГД пациентов – 65 лет) в данном исследовании возраст составил 54 года, что соответствует данным Российского диализного общества. [1]

Основной причиной развития ХБП у наблюдаемых нами пациентов является хронический гломерулонефрит (23%), поликистозная болезнь (23%). При этом доля больных, страдающих сахарным диабетом, составляет лишь 16%. Эти данные частично согласуются с мировой статистикой и данными Российского диализного общества. [15, 1]

У большинства пациентов, вошедших в исследование, доступ сформированный протезом является вторичным. По данным нашего исследования одно- и двухлетняя первичная проходимость протезов в группах составляет 94% и 62%, и 81% и 50%, соответственно. ($p < 0,05$) Полученные результаты частично согласуются с данными авторов, занимающихся этой проблемой: по их результатам первичная одно- и двухлетняя проходимость составляет 12-67% [14], и 28-46% [12], соответственно.

В большинстве случаев причиной тромбоза являлось наличие стеноза и агрессивной НИГ в зоне анастомоза протеза с веной, либо участка вены проксимальнее соустья. Изолированное выполнение процедуры тромбэктомии в 66% вмешательств позволило восстановить проходимость доступа. Почти в 34% случаев требовалось выполнение дополнительной реконструктивной операции, т.к. изолированная тромбэктомия была безуспешной. Эти данные частично согласуются с данными литературы [6]. По мнению ряда авторов, процедура тромбэктомии из протезной АВФ обязательно должна быть дополнена либо ревизией дистального анастомоза

с выполнением расширяющей пластики, либо протексимальзацией анастомоза ввиду наличия стеноза зоны анастомоза [9].

Тромбоз ПСА является ситуацией, требующей немедленного хирургического вмешательства. The Dialysis Outcomes Quality Initiative (DOQI) рекомендует считать результат хирургического лечения тромбированного протезного ПСА оптимальным, при сохранении вторичной проходимости у 50% протезных ПСА в течение 6 месяцев, и 40% в течение года [5].

По результатам исследования вторичная проходимость в группах сравнения составила 81 % 93% в течение 6 месяцев, и 69 % 75% в течение года ($p>0,05$), что полностью соответствует критериям K/DOQI, а также данным другим международным данным: 72% [10], 81-83% [14].

В исследовании Liu et al. показано, что выполнение реконструктивного вмешательства при тромбозе доступа значительно увеличивает сроки его функционирования и напрямую зависит от ревизии зоны анастомоза [8], что полностью соответствует полученным нами данным. Вторичная 6-, 12- и 24-месячная проходимость в группах составляли 81 % 93%, 69 % 75%, 56 % 44%, соответственно ($p>0,05$).

Обращает на себя внимание данные первичной и вторичной проходимости протезов во 2-й группе. У этих пациентов 6-и, 12-и и 24-х месячная проходимость составляли 81 % 93%, 62 % 75%, 50 % 44% соответственно. Выполнение реконструктивной операции позволило сохранить существующий доступ, и увеличить сроки его функционирования.

По данным УЗДС, выполненных в ходе работы у наших пациентов в 50% случаев причина тромбоза доступа не была связана с наличием стеноза в зоне анастомоза. Эти результаты подтверждают мнение Le Sar C.J. et al., которые считают, что одной из основных причин тромбоза протезов является гиперкоагуляция. По их данным гиперкоагуляция диагностируется у пациентов с множественными тромбозами в анамнезе и при отсутствии анатомической предпосылки к тромбозу. Аномалии в системе антитромбин III, протеин C, S диагностируются у данной группы пациентов, а именно как снижение концентрации факторов, так и их активности [7]. Данные углубленные лабораторные изыскания в ходе нашей работы не проводились.

Одним из важных результатов исследования является определение роли УЗДГ контроля за состояние протеза в ходе динамического мониторинга состояния пациента с ПСА. Своевременная диагностика стенотического поражения определяет хирургическую тактику и выбор объема операции, что позволяет предотвратить потенциально опасную ситуацию – потерю доступа.

В настоящее время существуют различные методы исследования функции сосудистого доступа, такие как измерение объемного кровотока по шунту (Qa, мл/мин), измерение динамического/статического

давления в фистуле, измерение рециркуляции и др. При этом результаты изменения объемного кровотока являются наиболее значимым прогностическим признаком. [13]

В проведенном нами исследовании среднее значение объемного кровотока у АВ доступа с диагностированным гемодинамически значимым стенозом (более 50 %) составило $784,5 \pm 224,3$ мл/мин, при этом в группе протезов без значимого стенотического поражения объемный кровоток по шунту составлял $1443,2 \pm 369,8$ мл/мин ($p<0,05$).

Выводы

1. Динамическое наблюдение за состоянием постоянного сосудистого доступа у больных на гемодиализе с использованием УЗДС позволяет своевременно выполнить при необходимости хирургическую коррекцию гемодинамических нарушений и достоверно увеличить проходимость артериовенозной фистулы.
2. Анализ гемодинамических показателей в постоянном сосудистом доступе, зафиксированных методом УЗДС позволяет оптимизировать тактику хирургической коррекции протезной артериовенозной фистулы.
3. Хирургическая реконструкция протезной фистулы при ее тромбозе практически всегда позволяет сохранить сосудистый доступ у больных ХПН, находящихся на гемодиализе.

Автор не имеет конфликтов интересов.

Литература

1. Бикбов Б.Т., Тамиллина Н.А. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998-2013 гг. (отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии. Часть первая). Нефрология и диализ. 2015. Т 17. №3.
2. Bikbov B.T., Tomilina N.A. Renal replacement therapy for ESRD in Russian Federation, 1998-2013. Report of the Russian Renal Replacement Therapy Registry. Part 1. Nephrology and Dialysis. 2015. V17. №3
3. Akob J.A. Prosthetic arteriovenous grafts for hemodialysis. J Vasc Access. 2009. Vol. 10. P: 137-147.
4. Coentrão L., Turmel-Rodrigues L. Monitoring dialysis arteriovenous fistulae: it's in our hands. J Vasc Access. 2013. Vol. 14(3). P: 209-15.
5. Green L.D., Lee D.S., Kuczy D.S. A metaanalysis comparing surgical thrombectomy, mechanical thrombectomy, and pharmacomechanical thrombolysis for thrombosed dialysis grafts. J VascSurg. 2002. Vol. 36. P: 939-45.
6. K/DOQI Workgroup Clinical practice guidelines for vascular access. Am J Kidney Dis. 2006. Vol. 48. P: 176-247.
7. Kumar S.D., Jain K.M., Jain S. Fistulogram after arteriovenous dialysis graft thrombectomy should be mandatory. Am Surg. 2008. Vol. 74(12). P: 1154-8.

7. *Le Sar C.J., Merrick H.W.* Thrombotic complications resulting from hypercoagulable states in chronic HD vascular access. *J Am Coll Surg.* 1999. Vol. 189. P: 73-79.
8. *Liu Y.H., Hung Y.N., Hsieh H.C.* Surgical thrombectomy for thrombosed dialysis grafts: comparison of adjunctive treatments. *World J Surg.* 2008. Vol. 32(2). P: 241-5.
9. *Marston W.A., Criado E., Jaques P.F.* Prospective randomized comparison of surgical versus endovascular management of thrombosed dialysis access grafts. *J Vasc Surg.* 1997. Vol. 26(3). P: 373-80.
10. *Nassar G.M., Suki D., Rhee E.* Outcomes of arteriovenous grafts following simultaneous thrombectomy and stent graft placement across the venous anastomosis. *Semin Dial.* 2014. Vol. 27(6). P: 639-44.
11. *Roy-Chaudhury P., Arend L., Zhang J.* Neointimal hyperplasia in early arteriovenous fistula failure. *Am J Kidney Dis.* 2007. Vol. 50. P: 782-790.
12. *Sala A.V., Plaza Martínez A., Zaragoza García J.* Comparison between autogenous brachial-basilic upper arm transposition fistulas and prosthetic brachial-axillary vascular accesses for hemodialysis. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2011. Vol. 52(5). P: 725-30.
13. *Schwarz C., Mitterbauer C., Boczula M.* Flow monitoring: performance characteristics of ultrasound dilution versus color Doppler ultrasound compared with fistulography. *Am J Kidney Dis.* 2003. Vol. 42(3). P: 539-45.
14. *Shemesh D., Goldin I., Hijazi J.* A prospective randomized study of heparin-bonded graft (Propaten) versus standard graft in prosthetic arteriovenous access. *J Vasc Surg.* 2015. Vol. 62(1). P: 115-22.
15. U.S. Renal Data System: *USRDS 2008 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States.* Bethesda, MD, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2008.
16. *Wali R.K.* Aspirin and the prevention of cardiovascular disease in chronic kidney disease: time to move forward? *J Am Coll Cardiol.* 2010. Vol. 56. P: 966-968.

Дата получения статьи: 06.09.2016

Дата принятия к печати: 23.12.2016

Нетрадиционный метод коррекции белково-энергетической недостаточности у пациентов на программном гемодиализе

А.А. Яковенко¹, А.Ш. Румянцев^{2,3}

¹ Кафедра нефрологии и диализа ФПО ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, Россия.

² Кафедра пропедевтики внутренних болезней ФПО ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, Россия.

³ Кафедра факультетской терапии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», 199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7/9, Россия.

Nontraditional method of correction of protein-energy malnutrition in patients on hemodialysis

A.A. Jakovenko¹, A. Sh. Rumyantsev^{2,3}

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

² Department of propaedeutic of internal diseases Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, str. Leo Tolstoy 6-8, St. Petersburg, Russian Federation, 197022,

³ Department of Faculty therapy St. Petersburg University, Universitetskaya emb. 7/9, St. Petersburg, Russian Federation, 199034.

Ключевые слова: белково-энергетическая недостаточность, *Helicobacter pylori*, гемодиализ, ацил-грелин, эрадикационная терапия

Резюме

Цель исследования: выявить взаимосвязь между инфицированностью слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori* и белково-энергетической недостаточностью (БЭН) у пациентов на программном гемодиализе.

Пациенты и методы: обследовано 102 пациента, получающих лечение хроническим гемодиализом, среди них 52 мужчины и 50 женщин в возрасте $49 \pm 7,7$ лет. Всем больным была выполнена фиброгастродуоденоскопия с биопсией из антрального отдела и тела желудка и определением инфицированности *Helicobacter pylori* (Hr). Состояние питания и компонентный состав тела больного оценивались с помощью метода комплексной нутриционной оценки, калиперометрии, биоимпедансометрии. Определение уровня ацил-грелина сыворотки крови проводилось посредством метода иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих наборов (Spi-bio, Montignyle Bretonneux, Франция).

Результаты: в ходе проведенного исследования продемонстрировано ухудшение ряда основных показателей нутриционного статуса в зависимости от наличия *Helicobacter pylori*. Уровень ацил-грелина сыворотки крови у пациентов с обсеменённостью слизистой оболочки желудка Hr был снижен. После 14-дневной эрадикационной терапии Hr отмечалось улучшение основных нутриционных показателей и увеличение концентрации ацил-грелина.

Заключение: проведение эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* можно считать одним из дополнительных методов коррекции БЭН у Hr-положительных гемодиализных больных.

Адрес для переписки: Яковенко Александр Александрович

E-mail: leptin-rulit@mail.ru

Abstract

The aim of the study. To evaluate the relationship between colonization of the gastric mucosa with *Helicobacter pylori* and protein-energy deficiency (PED) in patients receiving chronic hemodialysis.

Patients and methods. 102 patients with end-stage renal disease receiving chronic hemodialysis, among which were 52 men and 50 women aged 49 ± 7.7 years. All patients underwent endoscopy with biopsy of antrum and body of the stomach and the determination of infection with *Helicobacter pylori*. The nutritional status and composition of the patient's body components were estimated using the method of comprehensive nutritional evaluation, caliperometry, bioimpedance analysis body composition. Determining the level of acyl-ghrelin serum was performed using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using commercial kits (Spi-bio, Montignyle Bretonneux, France).

Results. In the course of the study the deterioration of some key indicators of nutritional status based on the presence of *Helicobacter pylori* (HP) was demonstrated. The level of acyl-ghrelin serum in patients with HP colonization was reduced. After the 14 days of eradication therapy of HP we saw improvements in key nutrition indicators and increase the concentration of acyl-ghrelin.

Conclusions. Eradication therapy *Helicobacter pylori* can be considered as an additional method of PEW correction in Hp-positive hemodialysis patients.

Key words: protein-energy deficiency, *Helicobacter pylori*, hemodialysis, acyl-ghrelin, eradication therapy

Введение

Важной особенностью нутриционного статуса у пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ТПН), получающих терапию программным гемодиализом (ГД), является широкая распространенность белково-энергетической недостаточности (БЭН) [2]. Наличие БЭН оказывает значимое негативное воздействие на качество жизни и выживаемость данной когорты пациентов [6]. В повседневной врачебной практике БЭН традиционно ассоциируется с несбалансированностью питания. Однако в настоящее время большинство исследователей признают ее мультифакторный характер при относительно редкой встречаемости изолированных диетических нарушений [9]. В связи с этим, в план обследования диализного больного целесообразно включать методики, позволяющие оценить весь спектр возможных причин БЭН. Только такой подход позволит проводить адекватную коррекцию этого прогностически неблагоприятного состояния.

Известно, что у 90 % пациентов с ТПН выявляются различные патологические изменения со стороны тех или иных органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [7]. Многие авторы в своих исследованиях отмечают высокую частоту встречаемости поражений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны атрофического характера [2], среди которых центральную роль играет обсемененность слизистой оболочки желудка (СОЖ) *Helicobacter pylori* (Нр). Хорошо изучена последовательность структурных изменений СОЖ, возникающих при ее колонизации Нр (так называемый «каскад Correa») [10]. Данный патоген, благодаря наличию ферментативной активности (уреазной, фосфолипазной и т.д.), а также способности вырабатывать цитотоксины, приводят к повреждению эпителиальных клеток СОЖ и запускает каскад иммунновоспалительных реакций, ведущих к развитию атрофических изменений. В частности, это реализуется за счет

воздействия протеаз полиморфно-ядерных лейкоцитов [10], а также выработки антител, которые перекрестно реагируют с париетальными клетками. Многие авторы указывают на высокую частоту встречаемости (до 54,5 %) обсемененности СОЖ Нр у пациентов с ТПН, получающих лечение ГД [7].

В связи с тем, что изменения затрагивают все слои слизистой оболочки желудка [13], у пациентов с атрофией СОЖ отмечается снижение функциональной активности «Х/А-подобных клеток», секретирующих оксигенированный гормон – грелин (ацил-грелин), основной функцией которого является воздействие на дугообразное ядро гипоталамуса, благодаря чему осуществляется регуляция аппетита. В последние годы было установлено, что ацил-грелин оказывает и другие эффекты анаболического характера: способствует нарастанию мышечной массы, повышает в крови уровень глюкозы и гормона роста, блокирует ингибирующий эффект инсулина на глюконеогенез [4]. Снижение функциональной активности ацил-грелина, возникающее на фоне дистрофических и атрофических изменений в СОЖ может служить дополнительным фактором в комплексе причин развития БЭН [8].

В ряде исследований продемонстрировано снижение уровня ацил-грелина сыворотки крови у пациентов, получающих лечение ГД, на фоне атрофических изменений и Нр-инфекции СОЖ [8, 11].

Принимая во внимание широкое распространение Нр-инфекции и ее роль в развитии атрофических изменений в слизистой оболочке желудка, в том числе и у больных с ТПН, в сочетании со снижением продукции ацил-грелина, представляется целесообразным изучение возможной роли Нр в развитии БЭН у больных на ГД.

Цель исследования: оценить взаимосвязь между обсемененностью слизистой оболочки желудка Нр и БЭН у пациентов, получающих лечение хроническим ГД.

Пациенты и методы

Обследовано 102 пациента с ТПН, получающих лечение программным ГД, среди них 52 мужчины и 50 женщин в возрасте $49 \pm 7,7$ лет. У всех пациентов основным заболеванием был первичный хронический гломерулонефрит, подтвержденный морфологически. Средняя длительность ГД составила $6,5 \pm 2,5$ лет. Применяли бикарбонатный ГД на аппаратах «искусственная почка» фирмы «Fresenius» с использованием воды, подвергнутой глубокой очистке методом обратного осмоса, использовали капиллярные диализаторы с площадью $1,2-2,0$ м². Сессии диализа проводили три раза в неделю по 4,0-5,5 часов.

У всех пациентов проведено традиционное клинико-лабораторное обследование. Для оценки ежедневного потребления белков, жиров, углеводов, общей калорийности рациона пациенты заполняли пищевые дневники, где указывался качественный и количественный состав потребляемой ими пищи в течение недели. Калиперометрию использовали для оценки состояния жировой (нормальным считали содержание жира в организме 10-23% от общей массы тела) и мышечной массы тела с расчетом окружности мышц плеча (ОМП) (нормальной считали окружность в пределах 23-25,5 см у мужчин и 21-23 см у женщин), активной массы тела. Кроме того, больным выполняли интегральную двухчастотную импедансометрию с помощью прибора КМ-АР-01 фирмы «Диамант» (Россия) с определением мышечной (нормальным считали диапазон 23,1-27% от общей массы тела) и жировой массы (нормальным считали диапазон 10-23% от общей массы тела) [1]. Состояние питания больного производили с помощью метода комплексной нутриционной оценки [1]. В качестве нормативов потребления основных питательных веществ использовали рекомендации ERBP (European Renal Best Practice) [5].

Всем пациентам проводили фиброгастродуоденоскопическое обследование (ФГДС) желудка до и после (через 8 недель) эрадикационной терапии Нр. Обследование выполняли фиброгастродуоденоскопами фирмы «Pentax» (Япония). Исследование выполняли натошак по общепринятой методике. Эндоскопическое описание состояния слизистой оболочки желудка и характеристику гастрита проводили в соответствии с OLGA – Operative Link for Gastritis [14], во время исследования также проводили оценку кислотности (красителем Конго-рот) и при помощи щипцов под визуальным контролем брали биопсию из антрального отдела и тела желудка в стандартных точках. Материал был использован для определения Нр-инфицированности и изучения цитологической и гистологической картины слизистой оболочки желудка. Трактовку гистологических изменений производили согласно OLGA – Operative Link for Gastritis Assessment. Наличие Нр определяли

при помощи инвазивных диагностических методик: по наличию уреазной активности в гастробиоптате с помощью быстрого уреазного теста, цитологически – микроскопией мазков-отпечатков, окрашенных по методу Романовского-Гимзы. Всем пациентам с положительным результатом на Нр была проведена 14-дневная трехкомпонентная эрадикационная терапия: амоксициллин 1000 мг/сутки, кларитромицин 500 мг/сутки, пантопразол 80 мг/сутки [12]. Определение уровня ацил-гРЕлина сыворотки крови проводили посредством метода иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих наборов (Spi-bio, Montignyle Bretonneux, Франция) в соответствии с инструкцией производителя. Диапазон нормального значения уровня ацил-гРЕлина сыворотки крови составлял – $70,70 \pm 4,06$ пг/мл.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Для анализа и оценки полученных данных применяли стандартные методы описательной статистики: вычисление средних значений и среднеквадратического отклонения ($M \pm \sigma$). Статистическую значимость междугрупповых различий количественных переменных определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), бинарных переменных – с помощью χ^2 критерия. Для оценки взаимосвязи двух переменных использовали корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (Rs). Нулевую гипотезу (ошибка первого рода) отвергали при $p < 0,05$. Для расчетов использовали пакет прикладных статистических программ “STATISTICA Ver. 8.0” (StatSoft, Inc.).

Результаты

По результатам комплексного метода нутриционной оценки у всех 102 пациентов были выявлены признаки БЭН: 1 степени у 50 больных (49%), БЭН 2 степени – у 48 больных (47%), БЭН 3 степени – у 4 пациентов (4%). Результаты оценки адекватности потребления основных питательных веществ свидетельствовали, что больные, питавшиеся адекватно, составляли большую часть всех обследованных больных – 97 (95%). У 5 (5%) пациентов были выявлено неадекватное потребление основных нутриентов, в связи с чем они были исключены из дальнейшего исследования. На протяжении всего исследования строго контролировалась приверженность пациентов рекомендованному рациону. Оставшимся в исследовании 97 пациентам была проведена ФГДС. По данным морфологического обследования атрофия слизистой тела желудка была выявлена у 71 (73%) пациента. Сходный процент выявляемости атрофии слизистой оболочки был получен и для антрального отдела желудка.

Доля пациентов, у которых было выявлено наличие Нр – 75 (77%), более чем в 3 раза превышала

долю пациентов 22 (23%) с отрицательным результатом теста ($\chi^2=16,6$ $p<0,0001$). Характер изменений основных лабораторных и антропометрических показателей, показателей состава тела, полученных по данным калиперометрии и биоимпедансометрии в зависимости от обсеменённости Нр представлен в таблице 1.

Снижение уровня ацил-грелина сыворотки крови ниже нормальных значений выявлено у 68 больных (70%) – $53,6\pm 16,1$ пг/мл, у 29 пациентов (30%) была выявлена нормальная концентрация гормо-

на – $69,1\pm 2,5$ пг/мл. В среднем уровень ацил-грелина сыворотки крови составил $55,4\pm 2,6$ пг/мл, без превалирования по половому признаку (у женщин – $58,4\pm 3,7$ пг/мл, у мужчин – $52,5\pm 3,7$ пг/мл, $p=0,271$). Достоверной взаимосвязи между концентрацией ацил-грелина и длительностью диализного лечения ($p=0,837$) не выявлено.

У пациентов с обсеменённостью СОЖ Нр отмечалось статистически значимое снижение уровня ацил-грелина сыворотки крови (ANOVA $F=7,255$, $p=0,008$).

Таблица 1

Характер изменений основных лабораторных и антропометрических показателей, показателей состава тела, полученных по данным калиперометрии и биоимпедансометрии в зависимости от обсеменённости *Helicobacter pylori*

Показатели	<i>Helicobacter pylori</i> нет (N=22)	<i>Helicobacter pylori</i> есть (N=75)	P
Общий белок, г/л	$64,0\pm 7,0$	$59,3\pm 6,9$	0,006
Трансферрин, г/л	$1,96\pm 0,38$	$1,67\pm 0,31$	0,001
ФМТ/РМТ, %	$106,0\pm 17,3$	$96,2\pm 12,2$	0,002
ИМТ, кг/м ²	$24,3\pm 2,8$	$22,7\pm 2,8$	0,016
Жировая масса по данным калиперометрии, %	$25,9\pm 5,5$	$22,0\pm 4,9$	0,001
ОМП по данным калиперометрии, см	$22,1\pm 2,8$	$20,6\pm 2,9$	0,029
Жировая масса по данным биоимпедансометрии, %	$23,2\pm 4,9$	$19,3\pm 4,4$	0,0005
Мышечная масса по данным биоимпедансометрии, %	$22,3\pm 1,7$	$21,2\pm 1,8$	0,013

Таблица 2

Характер изменений уровня ацил-грелина, основных лабораторных и антропометрических показателей, показателей состава тела, полученных по данным калиперометрии и биоимпедансометрии до и после эрадикационной терапии Нр

Показатели	до эрадикационной терапии Нр N=75	через 6 месяцев N=70	через 12 месяцев N=70	P
	1	2	3	
Ацил-грелин, пг/мл	$53,6\pm 16,1$	$72,1\pm 14,2$	$71,3\pm 12,3$	$1/2<0,001$
Общий белок, г/л	$59,3\pm 6,9$	$63,8\pm 5,9$	$64,5\pm 6,5$	$1/2<0,010$ $1/3<0,001$
Альбумин, г/л	$29,4\pm 4,0$	$30,2\pm 5,7$	$35,8\pm 5,8$	$1/3<0,0001$
Трансферрин, г/л	$1,67\pm 0,31$	$1,95\pm 0,38$	$2,01\pm 0,41$	$1/2<0,001$ $1/3<0,001$
Фактическая масса тела/ Рекомендованная масса тела, %	$96,2\pm 12,2$	$99,8\pm 10,2$	$99,6\pm 11,2$	$1/2<0,001$ $1/3<0,001$
ИМТ, кг/м ²	$22,7\pm 2,8$	$24,3\pm 3,1$	$24,5\pm 3,3$	$1/2<0,001$ $1/3<0,001$
Кожно-жировая складка над трицепсом (калиперометрия), мм	$10,8\pm 1,8$	$12,5\pm 2,1$	$12,5\pm 2,2$	$1/2<0,001$ $1/3<0,001$
Жировая масса (калиперометрия), %	$22,0\pm 4,9$	$25,3\pm 5,1$	$25,5\pm 5,0$	$1/2<0,001$ $1/3<0,0001$
Окружность мышц плеча (калиперометрия), см	$20,6\pm 2,9$	$22,7\pm 3,1$	$22,6\pm 3,3$	$1/2<0,001$ $1/3<0,0001$
Жировая масса (биоимпедансометрия), %	$19,3\pm 4,4$	$23,7\pm 4,5$	$23,6\pm 4,4$	$1/2<0,001$ $1/3<0,001$
Мышечная масса (биоимпедансометрия), %	$21,2\pm 1,8$	$21,5\pm 1,7$	$23,1\pm 1,8$	$1/3<0,001$

Всем 75 пациентам с положительным результатом на Нр была проведена 14-дневная трехкомпонентная эрадикационная терапия: амоксициллин 1000 мг/сутки, кларитромицин 500 мг/сутки, пантопразол 80 мг/сутки. Через 8 недель при выполнении контрольной ФГДС для оценки эффективности эрадикационной терапии у 70 пациентов был получен отрицательный результат теста на Нр, у 5 пациентов наличие Нр сохранялось ($\chi^2=125.6$ $p<0,0001$). Все пациенты с повторным положительным тестом на Нр были исключены из дальнейшего исследования.

Пациенты с отрицательным повторным тестом на Нр активно наблюдались на протяжении 12 месяцев, у каждого оценивали адекватность потребления основных нутриентов, а каждые 6 месяцев проводили контроль основных лабораторных и антропометрических показателей, показателей состава тела, полученных по данным калиперометрии и биоимпедансометрии, а также уровня ацил-грелина сыворотки крови. Характер изменений уровня ацил-грелина, основных лабораторных и антропометрических показателей, показателей состава тела, полученных по данным калиперометрии и биоимпедансометрии до и после эрадикационной терапии Нр представлен в таблице 2.

Обсуждение

Нр является одним из значимых патогенетических факторов развития атрофических изменений СОЖ. Сопоставляя данные о патогенетической роли ацил-грелина в развитии БЭН и широком распространении Нр-инфекции и атрофических изменений в слизистой оболочке желудка, сопровождающихся снижением продукции ацил-грелина, у больных с ТПН, получающих лечение ГД, нами была предпринята попытка изучения непосредственного влияния обсемененности СОЖ Нр на развитие БЭН у когорты гемодиализных больных.

У 97 гемодиализных пациентов с наличием Нр выявлено значимое снижение уровня ряда основных показателей нутриционного статуса, включавших как белковые компоненты сыворотки крови (общий белок, трансферрин), так и компартменты тела (жировая и мышечная масса по данным биоимпедансометрии). Одновременно у них отмечалось также значимое снижение уровня ацил-грелина сыворотки крови. Вместе с тем, после успешно проведенной 14-дневной эрадикационной терапии Нр продемонстрирован статистически значимый рост уровня ацил-грелина сыворотки крови и основных показателей нутриционного статуса – альбумина и трансферрина сыворотки крови, жировой и мышечной массы по данным биоимпедансометрии.

В настоящее время не вызывает сомнения мультифакторный характер БЭН у пациентов с ХБП С5Д. В нашем исследовании мы попытались показать вклад в развитие этого грозного осложнения терминальной почечной недостаточности только одной из причин,

которой уделяется недостаточное внимание. Именно поэтому в названии статьи использован термин «нетрадиционный». Обсемененность слизистой оболочки желудка Нр, способствуя формированию атрофических изменений слизистой оболочки желудка, вызывает развитие гипогрелинемии и снижение аппетита, которое является одним из важных механизмов БЭН. Поэтому проведение эрадикационной терапии Нр может способствовать не только улучшению морфофункционального состояния СОЖ, но служить дополнительным методом в комплексе мер коррекции БЭН у Нр-положительных гемодиализных больных.

Никто из авторов не имеет конфликта интересов.

Литература

1. *Диетология. 4-е изд. Под ред. А. Ю. Барановского.* СПб.: Питер, 2012. 1024 с.: ил.
2. *Dietologiya. 4-e izd. Pod red. A. Yu. Baranovskogo.* SPb.: Piter, 2012. 1024 s.: il.
3. *Canan O., Ozguy F., Ozbay-Hosnut F. et al.* Helicobacter pylori infection and gastroduodenal lesions in children with chronic kidney disease stage V. *Pediatr. Nephrol.* 2012. 27 (12): 2269-2274.
4. *Delbanty P.J., Neggers S.J., van der Leij A.J.* Mechanisms in endocrinology: Ghrelin: the differences between acyl- and des-acyl ghrelin. *Eur. J. Endocrinol.* 2012. 167 (5): 601-608.
5. European best practice guidelines Guideline on Nutrition. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007. 22 [Suppl 2]: 45-87.
6. *Fouque D., Kalantar-Zadeh K., Kopple J. et al.* A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney. Int.* 2008. 73 (4): 391-398.
7. *Gu M., Xiao S., Pan X., Zhang G.* Helicobacter pylori Infection in Dialysis Patients: A Meta-Analysis. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2013. 2013: 785892.
8. *Guillory B., Splenser A., Garcia J.* The role of ghrelin in anorexia-cachexia syndromes. *Vitam. Horm.* 2013. 92: 61-106.
9. *Ikizler T.A.* A patient with CKD and poor nutritional status. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2013. 8 (12): 2174-2182.
10. *Kuipers E.J., Appelmelk B.J.* Helicobacter pylori and atrophic gastritis. *Biomed Pharmacother.* 1997. 51 (4): 150-155.
11. *Mak R.H., Ikizler A.T., Kovesdy C.P. et al.* Wasting in chronic kidney disease. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2011. 2 (10): 9-25.
12. *Makhlough A., Fakheri H., Farkhani A.R. et al.* A comparison between standard triple therapy and sequential therapy on eradication of Helicobacter pylori in uremic patients: A randomized clinical trial. *Adv. Biomed. Res.* 2014. 6 (3): 248.
13. *Osawa H.* Ghrelin and Helicobacter pylori infection. *World J. Gastroenterol.* 2008. 14 (41): 6327-6333.
14. *Rugge M., Correa P., Di Mario F et al.* OLGA staging for gastritis: a tutorial. *Dig. Liver Dis.* 2008. 40 (8): 650-658.

Дата получения статьи: 4.10.2016

Дата принятия к печати: 27.02.2017

Уважаемые читатели!

В этом номере журнала «Нефрология и Диализ» мы представляем вашему вниманию две публикации, посвященные особенностям течения редких вариантов АА амилоидоза.

Объединяя эти материалы под рубрикой "Школа нефролога", редакция стремится привлечь внимание к актуальной для нефрологической практики проблеме диагностики и дифференциальной диагностики амилоидоза, в том числе и с экстраренальными поражениями, и надеется, что углубленное знакомство с этой патологией поможет вам в вашей работе.

С наилучшими пожеланиями,
зам. главного редактора
Е.В. Захарова

Опыт диагностики и лечения кардиопульмонального амилоидоза у пациента с семейной средиземноморской лихорадкой

(Наблюдение из практики и краткий обзор литературы)

Е.М. Зелтынь-Абрамов^{1,2}, Н.Г. Потешкина¹, Н.И. Белавина², В.В. Паршин²

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

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

Experience of diagnostics and treatment of cardiopulmonary amyloidosis due to familial mediterranean fever

(Case study and short review)

E.M. Zeltyn-Abramov^{1,2}, N.G. Potheshkina¹, N.I. Belavina², V.V. Parshin²

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

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

Ключевые слова: семейная средиземноморская лихорадка, кардиопульмональный амилоидоз, легочная гипертензия, колхицин

Резюме

Представлено клиническое наблюдение кардиопульмонального поражения при амилоидозе у пациента с ранее установленным диагнозом семейной средиземноморской лихорадки (ССЛ), осложнившейся амилоидозом почек и диализпотребной терминальной почечной недостаточностью. Ключевыми позициями диагностики были: эхокардиографические признаки рестриктивной кардиомиопатии, рентгенологические признаки диссеминированного паренхиматозного процесса в легких и высокая легочная гипертензия. В клинической картине обращало на себя внимание отсутствие признаков дыхательной и сердечной недостаточности. Дальнейший диагностический поиск позволил исключить наличие у пациента туберкулеза, саркоидоза, системного заболевания соединительной ткани и онкологической патологии в качестве вероятных причин сочетанного поражения сердца и легких. Методом исключения данный процесс был расценен как паренхиматозный нодулярный амилоидоз легких. Спустя 3 месяца, на фоне лечения колхицином, констатирована выраженная положительная динамика: полностью регрессировали признаки диссеминированного процесса в легких, нормализовались показатели систолического давления в легочной артерии, улучшилась диастолическая функция левого желудочка. Данное наблюдение демонстрирует клиническую необходимость поиска внепочечных локализаций амилоидоза у пациентов с ССЛ и подчеркивает важность патогенетической терапии даже на поздних стадиях заболевания.

Abstract

The article presents a clinical case of amyloidosis cardiopulmonary lesions in a patient with previously established diagnosis of Familial Mediterranean Fever (FMF). In this patient FMF was complicated by renal amyloidosis and end-stage renal disease. Key points of diagnostics were high pulmonary hypertension, echocardiographic feature of restrictive cardiomyopathy and radiological signs of disseminated

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

parenchymal process. The lung damage was interpreted as parenchymal nodular pulmonary amyloidosis after tuberculosis, sarcoidosis, systemic autoimmune diseases and oncology were excluded. The treatment by colchicine was started immediately. Significant positive changes were observed in three months. The signs of disseminated parenchymal process and pulmonary hypertension were completely resolved. The diastolic function of left ventricle also significantly improved. The described case demonstrates the clinical need to examine extrarenal localizations of amyloidosis in patients with FMF and emphasizes the importance of treatment by colchicine even at a late stages of disease.

Key words: *Familial Mediterranean Fever, cardiopulmonary amyloidosis, pulmonary hypertension, colchicine*

Введение

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ, син. периодическая болезнь) представляет собой генетически обусловленное аутовоспалительное заболевание, манифестирующее спорадическими пароксизмальными эпизодами лихорадки, рецидивирующими серозитами и моноартритами с эризепеллоидными (рожеподобными) кожными высыпаниями [2, 7, 8, 20].

ССЛ преимущественно встречается среди представителей некоторых этнических групп – выходцев из средиземноморского региона и наследуется по аутосомно-рецессивному паттерну. Ген, ответственный за развитие данного заболевания (MEFV), картирован в коротком плече 16-й хромосомы. В настоящее время выявлено более 50 мутаций MEFV, обуславливающих синтез и поступление в системный кровоток специфического белка пирина, вызывающего лихорадку и другие проявления ССЛ [20]. Описано два фенотипических варианта данного заболевания. Первый подразумевает наличие коротких возвратных эпизодов воспаления, сопровождающихся лихорадкой, асептическими перитонитами, плевритами, синовитами и, реже, перикардитами и менингитами. Второй вариант дебютирует признаками системного амилоидоза в отсутствие возвратной лихорадки и воспаления, наиболее труден для диагностики и требует последовательного исключения других заболеваний, осложняющихся АА-амилоидозом. Поскольку окончательный диагноз устанавливается только по результатам молекулярно-генетического тестирования, истинная распространенность данного фенотипического варианта в популяции пациентов с ССЛ является предметом дискуссии [8, 20].

Современные диагностические критерии ССЛ включают в себя совокупность больших и малых признаков при обязательном присутствии возвратной лихорадки. К первым относятся рецидивирующие боли в области живота или груди, моноартриты и характерные кожные высыпания. Ко вторым – лабораторные признаки воспаления: высокие показатели СОЭ и концентрации фибриногена, а также лейкоцитоз в 4,4–11 раз превышающий референсные значения. Диагноз ССЛ можно считать обоснованным при наличии одного и более больших признаков в совокупности с одним и более малым, либо при

сочетании рецидивирующей лихорадки как минимум с двумя малыми признаками [20].

Самым распространенным и прогностически значимым осложнением ССЛ является АА-амилоидоз, преимущественно поражающий почки и приводящий к развитию терминальной хронической почечной недостаточности (ТХПН). В ряде случаев амилоид откладывается не только в почках, но и в других органах: в сердце, легких, желудочно-кишечном тракте. АА-амилоид образуется из сывороточного белка острой фазы, в норме синтезируемого в основном гепатоцитами, нейтрофилами и фибробластами – т.н. белка-предшественника (SAA). Его концентрация существенно возрастает в ответ на воспаление, и постоянное повышение SAA в крови играет ключевую роль в патогенезе АА-амилоидоза. Однако для развития амилоидоза необходимо наличие у белка-предшественника свойств амилоидогенности. В генотипе человека закодировано четыре SAA белка, из них к белкам острой фазы относятся только SAA-1 и SAA-2. Формирование амилоидоза обусловлено отложением SAA-1, некоторые изотипы которого обладают повышенной амилоидогенностью. Образование фибрилл амилоида из белка-предшественника, их последующая стабилизация и резкое снижение растворимости сформировавшегося макромолекулярного комплекса происходит под воздействием сложных биохимических реакций, вышеописанные процессы и являются основными этапами патогенеза АА-амилоидоза [24]. «Золотым стандартом» диагностики амилоидного поражения является биопсия с окраской конго-красным и последующим исследованием материала в поляризованном свете, АА-тип амилоидоза подтверждается при иммуногистохимическом исследовании – иммунопероксидазной реакцией с А-протеином. [4, 24].

Раннее начало патогенетической терапии колхицином в максимально переносимых дозировках позволяет добиваться стойкой ремиссии и предотвращает развитие осложнений [1, 2, 3, 7, 20, 23]. Колхицин является одним из старейших препаратов, не потерявшим актуальность в наши дни. Выраженный противовоспалительный эффект препарата обусловлен его способностью связываться с молекулой тубулина и блокировать ее дальнейшую полимеризацию до микротубул. Последние являются частью клеточного каркаса практически всех эукариотических клеток организма, в том числе

нейтрофилов, и необходимы для осуществления хемотаксиса. Так, блокируя миграцию нейтрофилов, колхицин прерывает воспаление. Следует отметить, что широкий спектр побочных эффектов препарата также определяется своеобразием его противовоспалительного действия: обладая свойством лишать эукариотическую клетку инструментов передвижения, колхицин в определенных ситуациях представляет собой клеточный яд. Тем не менее, оптимально организованная терапия колхицином при ССА может полностью подавлять или существенно снижать клиническую симптоматику этого заболевания. Имеются данные, свидетельствующие, что назначение колхицина пациентам с ССА до появления протеинурии может предотвращать последующее развитие амилоидоза [1].

Клиническое наблюдение

Пациент С., 24 лет, по национальности армянин, поступил в отделение патологии трансплантированной почки ГКБ №52 г. Москвы с развернутой клинико-лабораторной картиной диализпотребной ТХПН.

Из анамнеза известно, что в возрасте 9 лет отмечались явления рецидивирующего моноартрита правого голеностопного сустава, сопровождавшегося высокой лихорадкой и острофазовыми изменениями в анализах крови. Картина была интерпретирована как вариант ювенильного ревматоидного артрита, в течение 3-х лет пациент получал преднизолон. В 12 лет наступила стойкая ремиссия. Спустя 10 лет в анализах мочи выявлена массивная протеинурия, в биохимических анализах крови – нарастающая азотемия. Обследован по месту жительства, на основании результатов биопсии слизистой прямой кишки диагностирован АА-амилоидоз, молекулярно-генетическое тестирование подтвердило диагноз ССА. Начато лечение программным гемодиализом.

Целью госпитализации в ГКБ №52 было обследование для решения вопроса о возможности аллотрансплантации почки. Произведена биопсия почки, подтвердившая диагноз амилоидоза. Для исключения амилоидного поражения сердца было проведено эхокардиографическое исследование (Эхо-КГ). С целью нивелирования влияния гипергидратации на ультразвуковую картину осмотр проводился непосредственно после сеанса гемодиализа. Выявлена выраженная гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ) с преимущественным утолщением межжелудочковой перегородки (МЖП)

до 2,4 см, толщина задней стенки ЛЖ составила 2,1 см), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) 260 г/м². Обращала на себя внимание повышенная эхогенность за счет «зернистости» структуры миокарда ЛЖ (рис. 1). Систолическая функция миокарда ЛЖ была сохранена (фракция выброса ЛЖ 55% – по мод. методу Simpson). Имели место атриомегалия левого предсердия (ЛП) – индекс объема ЛП (ИОЛП) 76 мл/м², недостаточность митрального клапана (МК) средней тяжести в отсутствие значимых изменений МК и подклапанных структур. При импульснoво-волновом (ИВ) доплеровском исследовании получены характеристики трансмитрального кровотока (ТМК), соответствующие нарушению диастолической функции ЛЖ по рестриктивному типу (рис. 2А). Результаты тканевой доплерографии косвенно свидетельствовали о повышении конечно-диастолического давления (КДД) в ЛЖ. Таким образом, ультразвуковая картина соответствовала рестриктивному поражению миокарда, в обсуждаемом случае, с большой долей вероятности – амилоидозу сердца. Неожиданными оказались Эхо-КГ результаты, характеризующие состояние правых отделов сердца: на фоне незначительного расширения правых отделов сердца, отсутствия их объемной перегрузки и исключения внутрисердечного шунтирования крови получены высокие значения систолического давления в легочной артерии (СДАА): 70 мм рт.ст., пиковый градиент трикуспидальной регургитации (PG макс) составил 62–65 мм рт.ст. при нормальных показателях диаметра нижней полой вены (НПВ) и ее реакции на форсированный вдох (рис. 3). Высокие цифры СДАА не вписывались в клинко-инструментальную картину умеренной, в рамках II ф.к. по NYHA,

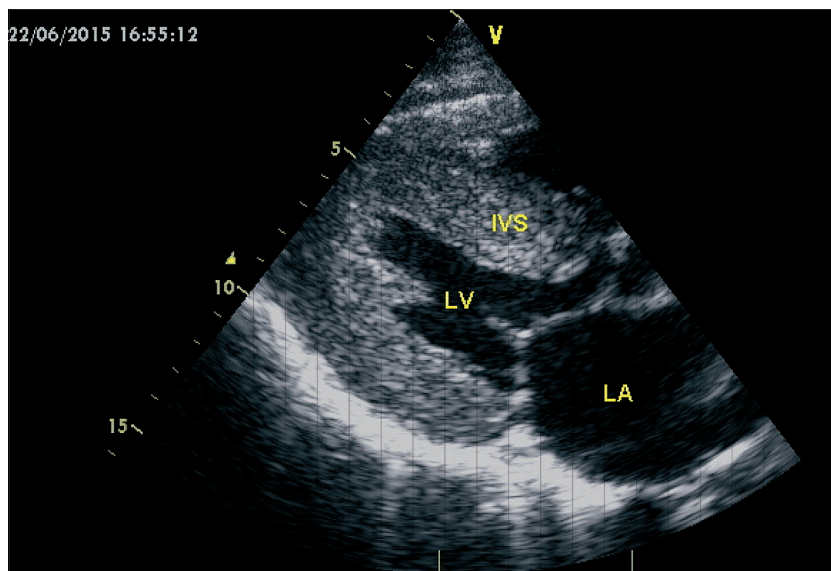


Рис. 1. Эхо-КГ-картина «амилоидной» инфильтрации миокарда левого желудочка

LV – левый желудочек, LA – левое предсердие, IVS – межжелудочковая перегородка (с эффектом «манной крупы»)

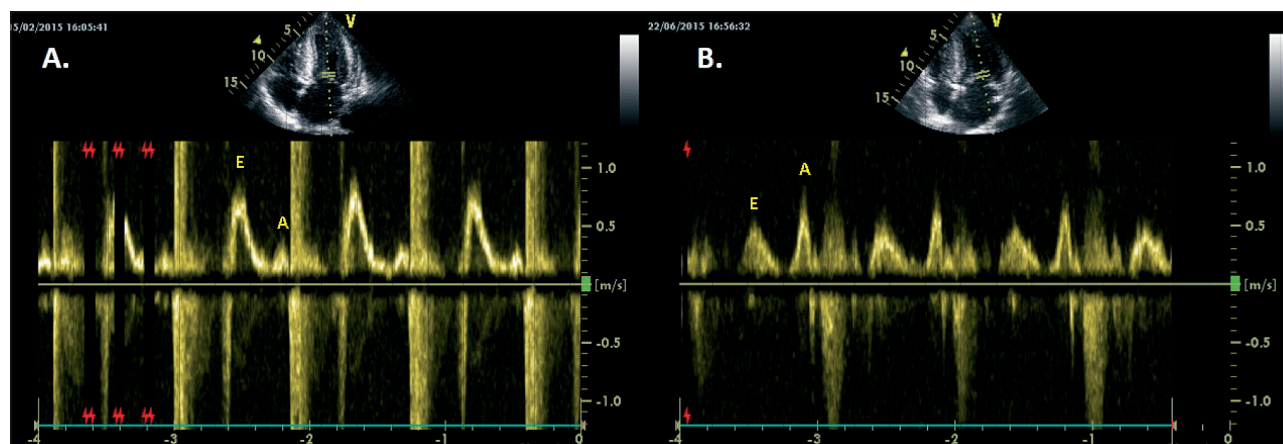


Рис. 2. Трансмитральный кровоток в режиме импульсно-волнового доплера

А. – при поступлении ($E/A=2,46$ – нарушение диастолической функции по III типу)

В. – через 3 месяца ($E/A=0,75$ – нарушение диастолической функции ЛЖ по I типу)

Е – скорость раннего диастолического наполнения; А – скорость позднего диастолического наполнения

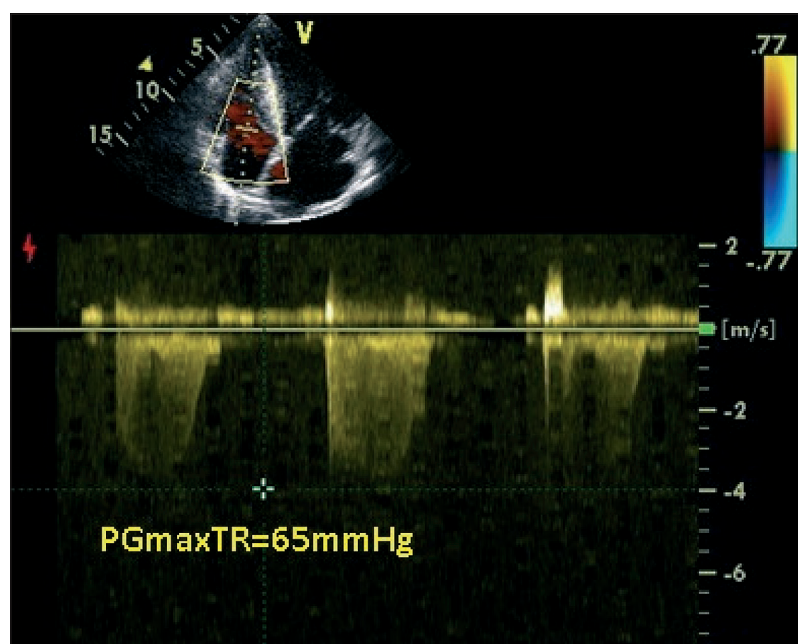


Рис. 3. Пиковый градиент трикуспидальной регургитации (при поступлении)

PGmax TR – пиковый градиент трикуспидальной регургитации

сердечной недостаточности и потребовали продолжения диагностического поиска. На повторно снятых электрокардиограммах (ЭКГ) регистрировались синусовый ритм с сохраненным вольтажом зубцов и признаками гипертрофии ЛЖ.

Для исключения сопутствующего заболевания легких была проведена компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК): в паренхиме обоих легких прослеживались множественные, хаотично расположенные мелкие очажки размерами порядка 1-2 мм, с тенденцией к увеличению их числа в базальных сегментах; отмечалось равномерное уплотнение листков междолевой плевры

с обеих сторон с наличием минимального количества выпота и увеличение группы лимфатических узлов средостения до 20×14 мм (рис. 4А).

Пациент был обследован в Московском городском научно-практическом центре борьбы с туберкулезом: проводилась повторная КТ органов грудной клетки и квантифероновый тест. Отвергнуты диагнозы милиарного туберкулеза и саркоидоза легких. После исключения онкологической патологии картина диссеминированного паренхиматозного процесса была расценена как нодулярный паренхиматозный амилоидоз легких. От предложенной биопсии миокарда и легкого пациент отказался.

С учетом полученных данных впервые была назначена патогенетическая терапия колхицином в максимально переносимой суточной дозировке (2 мг в сутки), согласно существующим рекомендациям [1, 4, 18, 23].

Через 3 месяца после начала лечения колхицином были проведены контрольные Эхо-КГ исследование и КТ ОГК, где имела место выраженная положительная динамика. Согласно результатам Эхо-КГ исследования (табл. 1), улучшилась диастолическая функция ЛЖ (рис. 2В), значительно уменьшился ИОЛП и степени клапанных регургитаций, СДАА составило 35 мм рт.ст. При контрольной КТ ОГК обнаруженные ранее множественные мелкие очажки паренхимы легких не визуализировались, определялась нормализация толщины листков междолевой плевры с обеих сторон без наличия выпота, уменьшился размер лимфатических узлов средостения (рис. 4В).

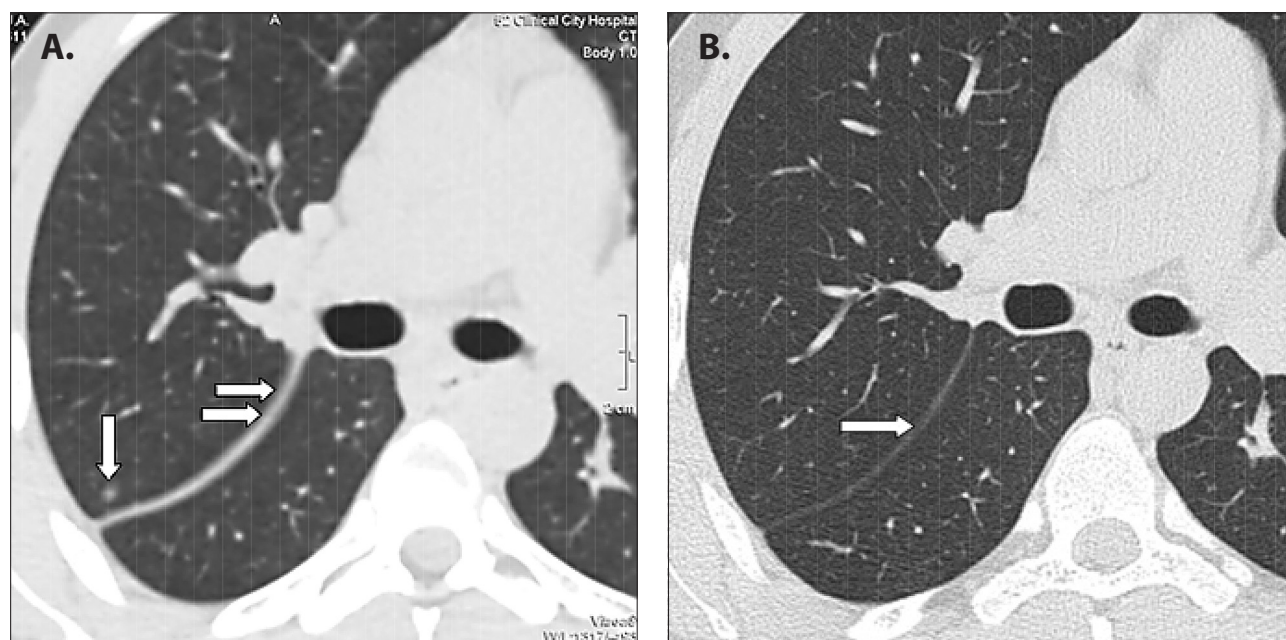


Рис. 4. Компьютерная томография органов грудной клетки (аксиальный срез на уровне бифуркации трахеи и главных бронхов)

- А. – при поступлении. Две горизонтальные стрелки – диффузное утолщение листков междолевой плевры, вертикальная стрелка – очажок паренхимы.
В. – через 3 месяца. Горизонтальная стрелка – нормальная междолевая плевра, очажки паренхимы не определяются.

Таблица 1

Динамика эхокардиографических параметров у пациента

Параметр	Исходно	Через 3 месяца
КДО ЛЖ, мл	135	125
ИКДО ЛЖ, мл/м ²	76	72
ОЛП, мл	130	85
ИОЛП, мл/м ²	76	50
СДЛА, мм рт.ст.	70	35
ДПП, мм рт.ст.	5	5
Е, м/с	0,86	0,55
А, м/с	0,35	0,73
Е/А	2,46	0,75
DT, мс	150	360
IVRT, мс	50	90
Е/е'	18	-
Митральная регургитация, степень	3	1
Трикуспидальная регургитация, степень	3	1

Примечание: КДО – конечно-диастолический объем, ЛЖ – левый желудочек, ИКДО – индекс конечно-диастолического объема; ОЛП – объем левого предсердия; ИОЛП – индекс объема левого предсердия; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ДПП – давление в правом предсердии (по характеристикам нижней полой вены); Е – скорость раннего диастолического наполнения; А – скорость позднего диастолического наполнения; DT – время замедления волны раннего диастолического наполнения; IVRT – время изоволюметрического расслабления; Е/е' – отношение скорости раннего диастолического наполнения к усредненной скорости смещения митрального фиброзного кольца (по данным тканевой доплерографии); ТР – трикуспидальная регургитация; МР – митральная регургитация.

Обсуждение

Амилоидоз почек является наиболее часто встречающимся и хорошо изученным осложнением ССЛ [2, 7, 20]. В ряде случаев амилоидное поражение распространяется и на другие органы, в том числе на сердце и легкие. Особенностью подобного рода поражений следует считать отсутствие характерной, специфичной для данной локализации амилоидоза клинико-инструментальной картины, что существенно затрудняет прижизненную диагностику. Так, амилоидоз сердца может манифестировать в широком диапазоне от очаговых изменений ЭКГ у асимптомных пациентов до развернутой клинической картины застойной сердечной недостаточности. Возможен дебют в виде развития жизнеопасных аритмий, включая фибрилляцию желудочков. Клиническое разнообразие проявлений амилоидного поражения сердца часто приводит к ошибочной диагностике ИБС, кардиомиопатий, других воспалительных и инфильтративных заболеваний миокарда, в том числе, болезней накопления [13].

«Золотым стандартом» диагностики амилоидоза является биопсия пораженного органа [4, 9, 13]. Однако в случае предполагаемого поражения сердца возникает ряд объективных проблем: процедура небезопасна для пациента и требует наличия в лечебном учреждении соответствующих специалистов и технологий,

не всегда доступных в практическом здравоохранении. Поэтому неинвазивной диагностической процедурой «первой линии» для выявления амилоидоза сердца является трансторакальное Эхо-КГ исследование. Аномальное накопление протеина в миокарде утолщает стенки желудочков, снижает их растяжимость и изменяет визуальную картину (появляется эффект «манной крупы»). Повышение КДД в полости ЛЖ быстро приводит к расширению предсердий – формируется характерная инструментальная картина инфильтративной рестриктивной кардиомиопатии [5, 13, 20]. Следует отметить, что она не является абсолютной специфичной для амилоидоза сердца: сходная ультразвуковая симптоматика встречается при саркоидозе, болезни Фабри, гемохроматозе и ряде других поражений миокарда [5, 13]. Наличие выраженной гипертрофии ЛЖ на исходной Эхо-КГ потребовало включения в дифференциально-диагностический ряд «гипертонического сердца» и гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП). Отсутствие в анамнезе указаний на артериальную гипертензию и склонность к гипотонии в течение всего периода наблюдения сделали маловероятным первый вариант. Выраженная положительная динамика параметров Эхо-КГ в ходе наблюдения дала основание для того, чтобы отвергнуть диагноз сопутствующей ГКМП.

Еще сложнее представляется первичная диагностика легочного амилоидоза. Данное поражение встречается редко, длительное время течет бессимптомно, в большинстве случаев являясь секционной находкой, общепринятые рентгенологические критерии диагностики не сформулированы [10, 11, 14, 17, 21]. Современная классификация легочного амилоидоза, основанная на совокупности инструментальных и морфологических данных, включает в себя три варианта: нодулярный паренхиматозный, диффузный альвеолярно-септальный и трахеобронхиальный [11]. Практическое применение данной классификации ограничено малым количеством опубликованных наблюдений, поэтому в реальной практике легочный амилоидоз остается сложным диагнозом, требующим исключения милиарного туберкулеза, саркоидоза, специфического поражения легких в рамках системных или онкологических заболеваний [10, 11, 15, 16, 19, 22]. Прижизненная верификация диагноза, связанная с трансbronхиальной или открытой биопсией легкого, имеет ряд ограничений и применяется редко [11, 15, 16, 21].

В доступной авторам литературе описаны единичные случаи диагностики ЛГ у пациентов с ССЛ, осложненной развитием амилоидоза [6, 8, 10, 15], причины развития ЛГ не изучены в связи с малым количеством наблюдений [6, 9]. В представленном случае высокие показатели СДЛА не могли быть однозначно интерпретированы только как следствие поражения миокарда, поиск альтернативной причины ЛГ привел к выявлению самостоятельного

специфического поражения легких. Выраженная положительная динамика ультразвуковых и рентгенологических показателей на фоне начала патогенетической терапии, проводимой *ex juvantibus*, позволила интерпретировать эти изменения в рамках амилоидного поражения легких и сердца и рассмотреть их в качестве причины развития ЛГ.

Полиморфизм клинической картины данного заболевания может имитировать целый ряд системных и воспалительных болезней, что объективно затрудняет диагностический поиск, приводит к поздней верификации окончательного диагноза и, как следствие, к несвоевременному началу патогенетической терапии. В данном наблюдении с момента дебюта ССЛ до постановки диагноза прошло 15 лет, которые были потеряны для проведения патогенетической терапии.

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует необходимость поиска внепочечных локализаций амилоидоза у пациентов, страдающих ССЛ с уже верифицированным амилоидозом почек. Выраженная положительная динамика проявлений кардиопульмонального поражения при АА-амилоидозе на фоне патогенетического лечения колхицином (в отсутствие другой терапии) доказывает возможность регресса подобного рода осложнений и является аргументом в пользу назначения колхицина на любой стадии заболевания. Своевременная диагностика и применение колхицина способны кардинально улучшить долгосрочный прогноз ССЛ.

Ограничение наблюдения

В наблюдении отсутствует прижизненная морфологическая верификация амилоидного поражения сердца и легких из-за отказа пациента от проведения инвазивных диагностических вмешательств. Тем не менее, выраженная положительная Эхо-КГ и рентгенологическая динамика на фоне 3-месячного курса лечения колхицином в отсутствие другой терапии, с большой долей вероятности позволяют рассматривать представленный случай как проявление редко встречающегося в клинической практике кардиопульмонального поражения при амилоидозе, осложнившего течение ССЛ.

Никто из авторов не имеет конфликтов интересов.

Литература

1. Алекберова З.С., Барскова В.Г. Колхицин в ревматологии – вчера и сегодня. Будет ли завтра? Современная ревматология. 2010. 2: 25-9.
Alekberova Z.S., Barskova V.G. Kolkhicin v revmatologii – yesterday and today. Will it be tomorrow? Modern rheumatology. 2010. 2: 25-9.

gii – vchera i segodnya. Budet li zavtra? Sovremennaya revmatologiya. 2010. 2: 25-9.

2. Виноградова О.М. Периодическая болезнь М.: Медицина. 1973.

Vinogradova O.M. Periodicheskaya bolezni M.: Medicina. 1973.

3. Гаспарян А.Ю. Влияние колхицина на диастолический резерв желудочков сердца и состояние легочного кровотока при периодической болезни. Вестник аритмологии. 2001. 24: 27-30.

Gasparyan A.Yu. Vliyaniye kolkhicina na diastolicheskiy rezerv zheludochkov serdca i sostoyaniye legochnogo krovotoka pri periodicheskoy bolezni. Vestnik aritmologii. 2001. 24: 27-30.

4. Захарова Е.В. Системный амилоидоз: диагноз, дифференциальный диагноз, лечение. Лечащий врач. 2004. 3: 60-65.

Zakharova E.V. Sistemyy amiloidoz: diagnoz, differentsialnyy diagnoz, lechenie. Lechashchiy vrach. 2004. 3: 60-65.

5. Райдинг Э. Эхокардиография. Практическое руководство пер. с англ. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ. 2013. с. 85.

Rayding E. Ekhokardiografiya. Prakticheskoe rukovodstvo per. s angl. 3-e izd. M.: MEDpress-inform. 2013. s. 85.

6. Dingli D., Utz J.P., Gertz M.A. Pulmonary hypertension in patients with amyloidosis. Chest. 2001. 120: 1735-8.

7. El-Shanti H.E. Familial Mediterranean fever and Renal Disease. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2003. 14: 378-85.

8. El-Shanti H.E. Familial Mediterranean Fever. Saudi Med J. 2001. 22: 104-9.

9. Eder L., Zisman D., Wolf R. et al. Pulmonary hypertension and amyloidosis – an uncommon association: a case report and review of the literature. J Gen Intern Med. 2007. 22: 416-9.

10. Erdem H., Simsek I., Pay S. et al. Diffuse pulmonary amyloidosis that mimics interstitial lung disease in a patient with familial Mediterranean fever. Clin Rheumatol. 2006. 12(1): 34-6.

11. Gilmore J.D., Hawkins P.N. Amyloidosis and respiratory tract. Thorax. 1999. 54: 444-51.

12. Johnson W.J., Lie J.T. Pulmonary hypertension and familial Mediterranean fever: a previously unrecognized association. Mayo Clin Proc. 1991. 66: 919-25.

13. Kholova I., Niessen H. Amyloid in the cardiovascular system: a review. J Clin Pathol. 2005. 58: 125-33.

14. Koksall D., Muthay N., Bayiz H. et al. Diffuse pulmonary amyloidosis due to Familial Mediterranean Fever, a rare presentation. Libyan J Med. 2012. 29. doi: 10.3402.

15. Kurahara Y., Tachibana K., Kitaichi M. et al. Pulmonary diffuse alveolar septal amyloidosis. Intern Med. 2012. 51(11): 1447-8.

16. Lee S.C., Johnson H. Multiple nodular pulmonary amyloidosis. A case report and comparison with diffuse alveolar-septal pulmonary amyloidosis. Thorax. 1975. 30(2): 178-85.

17. Livneh A., Langevitz P., Pras M. Pulmonary associations in familial Mediterranean fever. Curr Opin Pulm Med. 1999. 5(5): 326-31.

18. Livneh A., Zemer D., Langevitz P. Colchicine in the treatment of AA and AL amyloidosis. Semin Arthritis Rheum. 1993. 23(3): 206-14.

19. Pob S.C., Tjia T.S., Seah H.C. Primary diffuse alveolar septal amyloidosis. Thorax. 1975. 30(2): 186-91.

20. Shohat M., Halpern G.J. Familial Mediterranean fever-a review. Genetics in Med 2011. 13(6): 787-98.

21. Thompson P.J., Citron K.M. Amyloid and the lower respiratory tract. Thorax. 1983. 38: 84-7.

22. Urban B.A., Fishman E.K., Goldman S.M. et al. CT evaluation of amyloidosis: spectrum of disease. Radiographics. 1993. 13(6): 1295-308.

23. Zemer D., Pras M., Sohar E. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. N Engl J Med. 1986. 314 (16): 1001-5.

24. Zakharova E.V. Renal amyloidosis: a synopsis of its clinical presentation, diagnosis and treatment. Nephrology @ Point of Care 2015. (1): 116-19. DOI:10.5301/NAPOK.2015.14606

Дата получения статьи: 06.12.2016

Дата принятия к печати: 12.02.2017

АА-амилоидоз у больного гранулематозом с полиангиитом (Вегенера)

Н.Ф. Фролова¹, В.В. Рамеев², С.Г. Раденска-Лоповок³, В.И. Червинко⁴,
Е.А. Степанова³, Д.В. Калинин⁵, Е.С. Столяревич¹, О.М. Русейкина⁶,
О.В. Логунов⁶, М.Л. Зубкин^{1,4,6}

¹ Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы, 123182, ул. Пехотная, д. 3/2, Москва, Россия

² Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства Здравоохранения Российской Федерации, 119435, Россолимо ул., д. 11, Москва, Россия

³ Городская клиническая больница имени В.М. Буянова Департамента Здравоохранения города Москвы, 115516, ул. Бакинская, д. 26, Москва, Россия

⁴ Филиал Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, 107392, ул. Малая Черкизовская 7, Москва, Россия

⁵ Институт хирургии им. А.В. Вишневского Минздрава России, 117997, ул. Большая Серпуховская, 27, Москва, Россия

⁶ Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, 125212, ул. Адмирала Макарова 10, Москва, Россия

AA-amyloidosis in patient, suffering from granulomatosis with polyangiitis (Wegener)

N.F. Frolova¹, V.V. Rameev², S.G. Radenska-Lopovok³, V.I. Chervinko⁴, E.A. Stepanova³,
D.V. Kalinin⁵, E.S. Stolyarevich¹, O.M. Ruseikina⁶, O.V. Logunov⁶, M.L. Zubkin^{1,4,6}

¹ Moscow City Clinical Hospital № 52, Healthcare Department of Moscow, 2/3 Pekhotnaya Str, 123182 Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University, 11 Rossolimo Str., 119435 Moscow, Russian Federation

³ Buyanov Moscow City Clinical Hospital Healthcare Department of Moscow, 26 Bakinskaya Str, 115516 Moscow, Russian Federation

⁴ The Branch of the S.M. Kirov Military Medical Academy, 7 Malaya Cherkizovskaya Str, 107392 Moscow, Russian Federation

⁵ A.V. Vishnevsky Institute of Surgery, 27 Bolshaya Serpukhovskaya, 117997 Moscow, Russian Federation

⁶ G. N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov Str, 125212 Moscow, Russian Federation

Ключевые слова: АА-амилоидоз, ANCA-ассоциированные васкулиты, гранулематоз с полиангиитом (Вегенера)

Резюме

ANCA-ассоциированные васкулиты являются ярко выраженными воспалительными заболеваниями, однако в зарубежной литературе имеются сообщения лишь о единичных случаях диагностики АА-амилоидоза при микроскопическом полиангиите и эозинофильном гранулематозе с полиангиитом (Чарга-Стросса). В настоящем сообщении впервые представлено наблюдение, свидетельствующее о развитии АА-амилоидоза у пожилого мужчины, страдавшего гранулематозом с полиангиитом (Вегенера). Поражение почек характеризовалось развитием раусі-иммунного полудунного гломерулонефрита с быстро прогрессирующим течением. После курса индукционной терапии была достигнута полная клинико-иммунологическая ремиссия заболевания, которая сохранялась на фоне поддерживающей терапии. Редкие проявления слабой активности васкулита практически не влияли на состояние почечной функции. Летальный исход развился в результате

Адрес для переписки: Михаил Леонидович Зубкин

Телефон: 8 (499) 196-19-53 E-mail: m-zubkin@yandex.ru

полиорганной недостаточности на фоне септических осложнений острой пневмонии. Клинические проявления системного амилоидоза отсутствовали. АА-амилоидоз был диагностирован при посмертном морфологическом исследовании и с высокой долей вероятности оказался следствием основного заболевания.

Abstract

Despite the fact that ANCA-associated vasculitis are pronounced inflammatory diseases, there are only few reports of cases of diagnosis of AA-amyloidosis in microscopic polyangiitis and the eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) in foreign literature. In this article we for the first time present evidence for the development of AA-amyloidosis in an elderly man, suffering from granulomatosis with polyangiitis (Wegener). Renal disease was characterized by the development of crescent pauci-immune glomerulonephritis with rapidly progressive course. After a course of induction therapy complete clinical and immunological remission was achieved, which persisted on the background of maintenance therapy. Rare manifestations of a weak activity of vasculitis almost did not affect the renal function. Death has developed as a result of multiple organ failure on the background of the septic complications of acute pneumonia. Clinical manifestations of systemic amyloidosis were absent. AA-amyloidosis was diagnosed by post-mortem morphological study and with high probability was a result of the underlying disease.

Key words: AA-amyloidosis, the ANCA-associated vasculitis, granulomatosis with polyangiitis (Wegener's)

Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера) относится к группе системных васкулитов, ассоциированных с продукцией антител к цитоплазме нейтрофилов (ANCA) [11]. Для заболевания характерно поражение почек по типу малыммунного некротизирующего гломерулонефрита с полулуниями, а также гранулематозное воспаление в верхних и нижних отделах респираторного тракта, нередко осложняющееся легочным кровотечением. Развитие гранулематоза с полиангиитом в 66-79% случаев связано с образованием аутоантител к нейтрофильным гранулам протеиназы 3 (с-ANCA) и только в 11-24% – с антителами к миелопероксидазе (р-ANCA) [8,17,19].

Системный АА-амилоидоз [23] является реактивным расстройством, возникающим на фоне хронического воспаления [14, 27]. Хронические инфекции и иммуновоспалительные заболевания считаются наиболее частой причиной развития АА-амилоидоза. Несмотря на то, что системные васкулиты также являются хроническими воспалительными заболеваниями, их связь с амилоидозом была показана в основном у больных с артериитом Такаэсу [5, 20, 21, 29, 30]. О возможности развития АА-амилоидоза при ANCA-ассоциированных васкулитах (ANCA-васкулиты) упоминается лишь в единичных сообщениях [18, 26].

В настоящей публикации демонстрируется клиническое наблюдение редкого сочетания ANCA-васкулита и системного АА-амилоидоза.

Больной М., 1934 года рождения. Пенсионер. За время работы профессиональных вредностей не было.

С 1997 года в течение 8 лет отмечалось повышение артериального давления максимально до 210/120 мм рт.ст., по поводу которого постоянно получал антигипертензивную терапию. До 2004 года патологии в анализах мочи не было. В августе 2004 года перенес острый средний отит;

впервые выявлена микрогематурия (эритроциты до 20 в п/з). Белка в моче не было. Концентрация креатинина плазмы составляла 100 мкмоль/л, мочевины – 9,5 ммоль/л. В анализе крови: гемоглобин 134 г/л, лейкоциты $9,0 \times 10^9$ /л, СОЭ 34 мм/час. В последующем в течение осени и зимы 2004 и 2005 гг. определялась минимальная протеинурия и выраженная микрогематурия (эритроциты покрывали все поля зрения). Сохранялась умеренная артериальная гипертензия; отмечалось повышение концентрации креатинина плазмы до 202-230 мкмоль/л, мочевины до 12 ммоль/л.

В марте 2005 года появились геморрагические высыпания на ногах и руках. Произошло нарастание уровня креатинина плазмы – до 390 мкмоль/л, мочевины – до 23 ммоль/л. Была выявлена анемия (Hb – 99 г/л) и значительное ускорение СОЭ – до 54 мм/час. В мае 2005 года был впервые госпитализирован в нефрологическое отделение ГКБ №52.

Состояние было средней тяжести. Сохранялись геморрагические высыпания на коже голеней, бедер и предплечий. Периферических отеков не было. При аускультации легких определялось жесткое дыхание и рассеянные сухие хрипы в нижних отделах с обеих сторон. На основании сердца выслушивался систолический шум, ЧСС 88 в минуту, АД 180/100 мм рт.ст. Печень пальпировалась на 1 см ниже края реберной дуги. Селезенка не пальпировалась. Моченепускание было свободным, диурез сохранен.

При обследовании в моче определялся белок – 0,7 г/л, эритроциты покрывали все поля зрения. В анализе крови: Hb 123 г/л, лейкоциты $7,8 \times 10^9$ /л, СОЭ 34 мм/час. Общий белок 78 г/л, альбумин 31 г/л, креатинин 170 мкмоль/л, мочевина 32,0 ммоль/л, общий билирубин – 14,2 мкмоль/л, АЛТ – 38 Ед/л, АСТ – 21 Ед/л, глюкоза – 3,8 ммоль/л. Были выявлены антитела к протеиназе-3 цитоплазмы нейтрофилов (с-ANCA) в титре 1/160.

При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки патологии не выявлено. Была выполнена пункционная биопсия почки. При световой микроскопии в препарате определялись 12 клубочков, 2 из которых были полностью склерозированы. В 6-ти клубочках были выявлены зоны сегментарного склероза капиллярных петель, окруженных сегментарными фиброзными полулуниями. Сохранившиеся капиллярные петли не изменены. В 1 клубочке – сегментарное клеточное полулуние. При иммунофлуоресцентном исследовании свечение иммуноглобулинов, компонентов комплемента, а также цепей *Kappa* и *Lambda* обнаружено не было. Заключение: фокальный сегментарный склерозирующий гломерулонефрит с 70% преимущественно фиброзных полулуний. Картина наиболее характерна для ANCA – ассоциированного васкулита.

Таким образом, с учетом поражения ЛОР-органов (острый отит), появления геморрагических высыпаний на коже, выявления с-ANCA и развития малоиммунного полулуниного гломерулонефрита с быстро прогрессирующим течением был диагностирован ANCA-ассоциированный васкулит – гранулематоз с полиангиитом (Вегенера).

Получал лечение: однократно метипред 1000 мг в/в капельно, преднизолон 60 мг/сут внутрь, циклофосфан по 200 мг в/м каждые 10 дней №18 (суммарно 3,6 г). В связи с развитием острой очаговой пневмонии проводилось лечение антибактериальными препаратами с положительным эффектом.

На фоне патогенетической терапии анализы мочи нормализовались. Отмечалось умеренное снижение уровня Hb до 100 г/л; лейкоциты $6,4 \times 10^9$ /л, СОЭ 31 мм/час. В биохимическом анализе крови: общий белок 61 г/л, альбумин 30 г/л, креатинин 150 мкмоль/л, мочевины 21,0 ммоль/л, общий билирубин – 11,2 мкмоль/л, АЛТ – 23 Ед/л, АСТ – 23 Ед/л, глюкоза – 4,8 ммоль/л. Титр антител к протеиназе-3 цитоплазмы нейтрофилов (с-ANCA) снизился до 1/40.

После выписки амбулаторно постепенное снижение дозы преднизолона до 5 мг/сут с добавлением майфортика в суточной дозе 1440 мг.

В марте 2006 года контрольное обследование. Протеинурия и микрогематурия не были выявлены. В анализе крови: Hb 119 г/л, лейкоциты $5,2 \times 10^9$ /л, СОЭ 5 мм/час. Общий белок 65 г/л, альбумин 33 г/л, глобулины: α_2 9,4%, γ 20,8%, глюкоза 5,9 ммоль/л, креатинин 120 мкмоль/л, мочевины 12,1 ммоль/л, АСТ 29 Ед/л, АЛТ 20 Ед/л, холестерин 7,3 ммоль/л. Антитела к протеиназе-3 цитоплазмы нейтрофилов (с-ANCA) не обнаружены.

В последующем наблюдался амбулаторно по месту жительства. Состояние, самочувствие и лабораторные показатели оставались без существенной динамики. АД 130/80 – 160/90 мм рт.ст. Получал поддерживающую терапию минимальными дозами

кортикостероидов в комбинации с микрофенолатами (последние годы – селлсепт 1,5 г/сут).

В июне 2014 года в связи с выявленной в контрольном анализе мочи гематурией был госпитализирован в клинику. Жалоб не предъявлял. При физикальном осмотре без существенных отклонений от нормы. АД 140/90 мм рт.ст. При обследовании удельный вес мочи – 1015, белка не было, лейкоциты 28,6 кл/мкл, эритроциты 1024 кл/мкл. В анализе крови: Hb 137 г/л, лейкоциты $8,3 \times 10^9$ /л, тромбоциты 173×10^9 /л, СОЭ 29 мм/час. Общий белок 65 г/л, альбумин 35,3 г/л, глобулины: α_1 3,6%, α_2 10%, β_1 11%, β_2 10,3%, γ 20%. Креатинин 224 мкмоль/л, K^+ 4,8 ммоль/л, С-реактивный белок (СРБ) 6,3 мг/л. Антитела к протеиназе-3 цитоплазмы нейтрофилов (с-ANCA) обнаружены не были. В связи с подозрением на активацию васкулита доза преднизолона была увеличена до 15 мг/сут, лечение селлсептом продолжено в прежней дозе. Количество эритроцитов в моче нормализовалось (9,1 кл/мкл).

Через 2 месяца был повторно госпитализирован в клинику в связи с диареей (водянистый стул до 10 раз в сутки в течение 2-3 недель) и повышением температуры тела до 37,8°C. При поступлении определялись признаки дегидратации, умеренная гипотония 110/60 мм рт.ст. В анализах мочи: белок не определялся, лейкоциты 3,8 кл/мкл, эритроциты 19,1 кл/мкл. Суточная протеинурия 0,54 г. В анализе крови: Hb 128 г/л, лейкоциты $7,2 \times 10^9$ /л, тромбоциты 179×10^9 /л, СОЭ 26 мм/час, СРБ – 23,0 мг/л, общий белок 49 г/л, альбумин 30,6 г/л. Креатинин 455 мкмоль/л, мочевины 17,7 ммоль/л, K^+ 4,5 ммоль/л. с-ANCA обнаружены не были. При исследовании кала с целью выявления инфицирования токсикогенными штаммами *Clostridium difficile* был получен положительный результат на наличие токсина А. От фиброколоноскопии пациент отказался. Проводимое лечение: ванкомицин 250 мг внутрь 4 раза в сутки, метронидазол 500 мг 2 раза в сутки в/в, инфузионная терапия, введения альбумина и низкомолекулярного гепарина, а также ферментные препараты. Селлсепт был отменен. Состояние больного нормализовалось. Концентрация креатинина сыворотки крови снизилась до 157,3 мкмоль/л, мочевины до 11,6 ммоль/л.

После выписки в качестве поддерживающей терапии основного заболевания получал преднизолон в дозе 5 мг/сут.

Последнее ухудшение состояния в 20-х числах марта 2015 года, когда появился сухой кашель с повышением температуры тела до 38°C. Принимал азитромицин. С 1 апреля стал адинамичен; в дальнейшем перестал вступать в контакт с родственниками. 3 апреля был госпитализирован в отделение интенсивной терапии нашей клиники с предварительным диагнозом: двусторонняя пневмония, прогрессирование почечной недостаточности.

При осмотре состояние больного крайне тяжелое. Температура тела 36,1°C. Определялись множествен-

ные гематомы на руках. Уровень сознания по шкале Глазго 7 баллов. Частота дыхания 25 в мин. ЧСС 94 в мин. АД 85/45 мм рт.ст., SpO_2 73% при дыхании атмосферным воздухом, ЦВД – 0 см вод.ст. В анализе крови: Hb 68 г/л, лейкоциты $18 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $65 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 58 мм/час. Общий белок 52 г/л, альбумин 24,8 г/л, билирубин 10,8 мкмоль/л, АСТ – 191,4 Ед/л, АЛТ – 146,0 Ед/л, ГГТ 11,5 Ед/л, ЩФ 213,4 Ед/л. Креатинин 136 мкмоль/л, мочевины 9,5 ммоль/л, ферритин 568 мкг/л, СРБ 409,04 мг/л. В анализе мочи: белок 6,5 г/л, эритроциты 12 000 кл/мкл. Антитела к протейназе-3 цитоплазмы нейтрофилов (с-ANCA) не обнаружены. С3 компонент комплемента – 33 мг/дл., С4 компонент комплемента – 11 мг/дл.

Рентгенография органов грудной клетки: картина инфильтративных изменений в нижней доле правого легкого (двусторонние изменения?). Левосторонний гидроторакс.

УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, плевральных полостей: венозный застой в кавальном отделе печени. Умеренно выраженные признаки хронического панкреатита в сочетании с дистрофическими изменениями. Умеренно выраженный отек стенок тонкой кишки. Двусторонний нефросклероз. Неосложненные кисты правой почки. Застойные явления в обоих легких.

Эхокардиограмма: на фоне тахикардии определяется диффузное снижение сократимости в области межжелудочковой перегородки, нижней стенки и верхушки левого желудочка. Фракция выброса 37%.

Консультации невролога: церебро-васкулярная болезнь. Хроническая ишемия головного мозга 3 ст., декомпенсация. Отек головного мозга.

Консультации кардиолога: ИБС, постинфарктный кардиосклероз в области нижней стенки и верхушки неизвестной давности.

Была диагностирована двусторонняя полисегментарная пневмония. ДН III ст.

Проводилась антибактериальная терапия цефтриаксоном, эритромицином. Состояние продолжало ухудшаться: нарастали явления дыхательной, печеночной и почечной недостаточности (активность АСТ повысилась до 3100 Ед/л, АЛТ – до 1200 Ед/л, протромбиновый индекс 59%, МНО 1,9, концентрация креатинина увеличилась до 344 мкмоль/л). 5 апреля пациент был переведен на искусственную вентиляцию легких. Проводилась продленная вено-венозная гемофильтрация с объемом замещения 4500 мл/час. Ультрафильтрация 100 мл/час. Производились инфузии плазмы, эритроцитарной массы, свежезамороженной плазмы.

Состояние больного продолжало ухудшаться. В связи с присоединением сердечной недостаточности получал инотропную поддержку дофамином. Несмотря на проводимую терапию 13 апреля наступила смерть.

Клинический диагноз:

ANCA-ассоциированный васкулит с поражением ЛОР – органов, кожи и почек (гранулематоз с полиангиитом). Полулунный малоиммунный гломерулонефрит, быстро прогрессирующее течение. Ремиссия на фоне массивной иммуносупрессивной терапии (длительная поддерживающая терапия кортикостероидами и препаратами микофеноловой кислоты). ХБП 4 стадия (хроническая почечная недостаточность). Артериальная гипертензия 3 стадия, риск 4. ИБС, постинфарктный кардиосклероз.

Двусторонняя пневмония. Сепсис, полиорганная недостаточность: дыхательная недостаточность (ИВЛ), сердечная недостаточность, печеночная недостаточность, острое почечное повреждение (ОПП на ХПН). Анемия. Состояние на фоне продленной вено-венозной гемофильтрации. Отек головного мозга.

Патологоанатомический диагноз:

Системный амилоидоз с поражением почек, печени, сердца, легких, надпочечников, поджелудочной железы, селезенки и щитовидной железы. Очаговая сливная пневмония в нижних долях обоих легких.

При углубленном морфологическом исследовании ткани почек в мезангиальном матриксе, в стенках сосудов интерстиция и строме были обнаружены аморфные эозинофильные массы, окрашенные конго красным в апельсиновый цвет (рис. 1а), а также в яблочно-зеленый цвет в поляризованном свете (рис. 1б), что обусловлено феноменом двойного лучепреломления. Сывороточный Р-компонент выявлялся в небольшом количестве. Применение антител к АА-амилоиду выявило окрашивание в мезангии, строме и стенках сосудов почки (рис. 1в). Наряду с этим имелись морфологические признаки нефросклероза – склерозированные клубочки, сосуды и умеренно выраженный диффузный интерстициальный склероз.

Обсуждение

Системный васкулит, ассоциированный с продукцией антител к цитоплазме нейтрофилов, является гетерогенным аутоиммунным заболеванием, характеризующимся развитием некротизирующего процесса в стенке сосудов малого калибра. В соответствии с классификацией, принятой на Международной консенсусной конференции по номенклатуре системных васкулитов (Чэпел Хилл, 2012 год) в этой группе выделяют гранулематоз с полиангиитом (Вегенера), микроскопический полиангиит и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Чарга-Стросса) [11].

Наиболее часто встречающимися из них являются гранулематоз с полиангиитом (ГПА) и микроскопический полиангиит (МПА). Причем, МПА чаще диагностируется в странах, расположенных ближе к экватору, а ГПА в более отдаленных от него регионах [1, 7, 9, 31, 32].

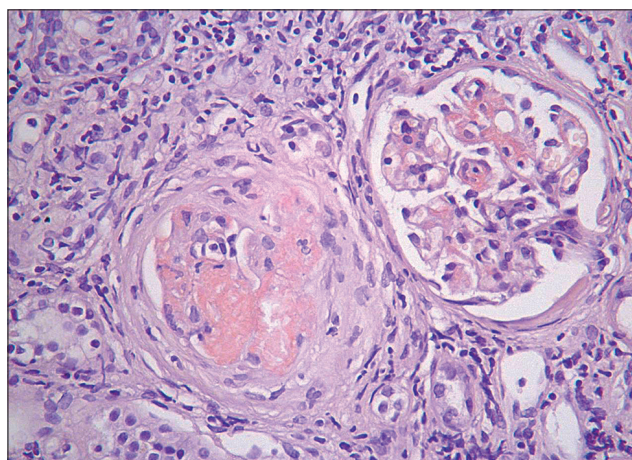


Рис. 1а. Почка. Отложения масс амилоида (оранжево-розового цвета) в мезангиальном матриксе клубочка. Окр. конго красным. $\times 400$

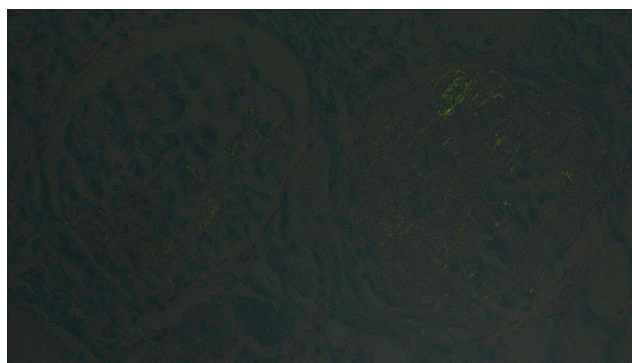


Рис. 1б. Почка. В темном поле поляризационного микроскопа амилоид зеленого цвета. Окр. конго красным. $\times 400$

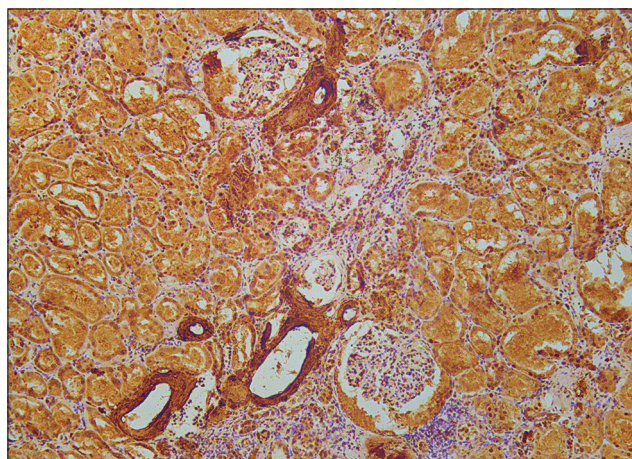


Рис. 1в. Почка. Отложения масс амилоида в стенках сосудов интерстиция (темно-коричневого цвета). Иммунопероксидазный метод с антителами против АА-амилоида. $\times 200$

Для ANCA-ассоциированных васкулитов характерны тяжелые поражения почек по типу некротизирующего гломерулонефрита с быстро прогрессирующим течением и развитием почечной недостаточности, а также поражение легких по типу геморрагического альвеолита при МПА или гранулематозного

воспаления, в том числе распространяющегося на верхние отделы дыхательных путей при ГПА. Характер клинических проявлений в крупном исследовании оценили Mahr A. и соавт. 2013 у 396 больных с ГПА и 277 больных с МПА [19]. При ГПА поражение почек наблюдалось реже по сравнению с МПА, соответственно у 76,1% и 97,1% больных, а легких – наоборот чаще: у 66,7% и 46,9% пациентов. Также чаще при ГПА возникала патология глаз, ЛОР-органов, кожи и периферической нервной системы. Следует отметить, что именно ANCA-ассоциированные васкулиты оказались наиболее частой (44%) причиной развития прогностически неблагоприятного полукруглого гломерулонефрита [12]. Более частое поражение почек при МПА (свыше 90% больных) и менее частое при ГПА (у 70-80% больных) подтверждается и другими исследователями [4, 6, 10, 15, 16, 22, 25].

В отличие от ГПА, развитие МПА в большей степени связано с образованием аутоантител к миелопероксидазе (p-ANCA). Они обнаруживались в 58-61% случаев, тогда как c-ANCA – только в 24-26% [8, 17, 19].

В нашем наблюдении, учитывая поражение ЛОР органов в дебюте заболевания, а также выявление c-ANCA был диагностирован гранулематоз с полиангиитом (Вегенера), проявлявшийся быстро прогрессирующим поражением почек с морфологической картиной полукруглого малоиммунного гломерулонефрита. В результате проведенной индукционной и поддерживающей патогенетической терапии была достигнута многолетняя ремиссия заболевания с редкими эпизодами минимальной активности.

Летальный исход наступил через 10 лет и 8 месяцев после появления первых клинических признаков васкулита в результате полиорганной недостаточности, развившейся на фоне септических осложнений острой пневмонии.

В рамках клинической концепции характера заболевания и причин летального исхода не рассматривалась возможность развития системного АА-амилоидоза, диагноз которого был установлен в результате морфологического исследования.

Как известно, АА-амилоидоз характеризуется внеклеточным отложением в различных органах фибрилл, состоящих из фрагментов острофазового белка – сывороточный амилоид А (serum amyloid A – SAA) [14, 27]. SAA является аполипопротеином высокой плотности, который также как СРБ, синтезируется гепатоцитами под влиянием провоспалительных цитокинов, в особенности таких как фактор некроза опухолей α , интерлейкин-1, интерлейкин-6 [28]. В условиях острофазового ответа его концентрация в крови, как правило, многократно возрастает. В обычных условиях SAA захватывается макрофагами, транспортируется в лизосомальное пространство и полностью разрушается. У небольшой части больных с хроническим воспалением, под воздействием

неустановленных факторов окружающей среды, а также генетических факторов возможна персистенция высоких концентраций SAA с агрегацией в амилоидные фибриллы [24]. Это ведет к прогрессирующей органной дисфункции, а в случае поражения почек – к хронической почечной недостаточности. Ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, средиземноморская лихорадка, псориазический артрит, болезнь Крона и хронические инфекции являются наиболее частой причиной AA-амилоидоза. Реже этот вариант амилоидоза описан при болезни Кастльмана, синдроме Рейтера, болезни Бехчета и новообразованиях [13, 14].

Несмотря на то, что системные васкулиты представляют собой заболевания с ярко выраженной воспалительной реакцией, в отечественной и зарубежной литературе сообщения о случаях развития AA-амилоидоза у больных с ANCA-васкулитом единичны. В одном из зарубежных сообщений на эту тему, также, как и в нашем наблюдении, диагноз амилоидоза был установлен при секционном исследовании у 82-летней японки, в течение 9 лет страдавшей микроскопическим полиангиитом и получавшей иммуносупрессивную терапию преднизолоном [26]. При морфологическом исследовании, как и в нашем случае, отсутствовали признаки васкулита, что, по мнению авторов, было обусловлено применением патогенетической терапии. В другой публикации сообщалось о диагностике AA-амилоидоза у женщины 65 лет из Марокко, которая в течение 10 лет страдала бронхиальной астмой с последующим развитием яркой клинической симптоматики системного васкулита, укладывающейся в картину эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (Чарга-Стросса) [18].

В каждом из описанных наблюдений отложения AA-амилоида, также как и у нашего пациента, определялись в почках. Как известно, амилоидоз почек проявляется протеинурией, наиболее часто с развитием нефротического синдрома и, как правило, без изменений осадка мочи. Морфологически отложения аморфного амилоидного материала в клубочке наблюдаются преимущественно в мезангии и в петлях капилляров. Также возможно его тубулоинтерстициальное депонирование, приводящее к атрофии канальцев и фиброзу интерстиция. При световой и поляризационной микроскопии амилоидные массы выявляются с помощью окрашивания конго-красным или тирофлавином-Т. Отсутствие свечения легких цепей *Lambda* или *Kappa* и позитивная реакция с антисывороткой к SAA при иммунофлюоресценции или применении иммунопероксидазного метода, позволяет дифференцировать так называемый вторичный AA-амилоидоз от первичного AL-амилоидоза.

Необходимо отметить, что у наблюдаемого нами больного клиническая картина поражения почек в течение многих лет проявлялась преимущественно микрогематурией – максимально выраженной в дебюте заболевания и минимальной при редких и коротких

периодах активации васкулита. Нарастание протеинурии вплоть до развития нефротического синдрома произошло фактически в финале заболевания.

Мы полагаем, что развитие AA-амилоидоза явилось осложнением гранулематоза с полиангиитом (Вегенера), поскольку иных длительно действовавших воспалительных триггеров у пациента не было.

В упомянутых выше публикациях течение васкулита, осложнившегося AA-амилоидозом, сопровождалось существенным ускорением СОЭ и высоким уровнем СРБ. К сожалению, у нашего пациента динамика величин СРБ и СОЭ на протяжении длительного периода не была достаточно четко прослежена, однако немногочисленные зафиксированные нами значения СРБ периодически были повышенными.

Известно, что синтез белка-предшественника AA-амилоида – SAA – определяется теми же индукторами, что и синтез СРБ, поэтому по концентрации СРБ в целом можно судить об уровне SAA. На примере больных ревматоидным артритом было показано, что даже при незначительных клинических признаках полиартрита продукция SAA может быть достаточной для развития вторичного AA-амилоидоза [2]. Так, в исследованиях Рамеева В.В. и соавт. [2] у больных с ремиссией ревматоидного артрита средняя концентрация SAA в крови превышала норму в 8 раз. Вероятность манифестации амилоидоза резко повышается при обострении воспалительного заболевания. При хронических нагноениях, сопровождавшихся активным острофазовым воспалением в рамках тяжелых септических осложнений, известны даже случаи молниеносного развития реактивного амилоидоза [3]. Таким образом, вторичный AA-амилоидоз может, с одной стороны, развиваться остро при тяжелых воспалительных атаках, а с другой стороны, осложнять длительное течение хронического воспаления даже в условиях его невысокой клинической активности.

У обсуждаемого нами пациента можно думать о длительном субклиническом развитии амилоидоза, очевидной манифестации которого способствовало присоединение оппортунистической инфекции. Возможно, длительный и практически постоянный прием иммуносупрессивных препаратов, способствовал сдерживанию клинических проявлений амилоидоза, что привело к обнаружению амилоида лишь через 10 лет течения васкулита.

Таким образом, редкость упоминания случаев AA-амилоидоза при ANCA-ассоциированных васкулитах, как впрочем и при других системных васкулитах, свидетельствует об особенностях воспаления при этих заболеваниях, возможно, способного подавлять отложение AA-амилоида, в частности, с особенностями функционирования макрофагального протеолиза или с менее значительным вкладом аутовоспалительных механизмов. Следует также иметь в виду, что в формировании конформационных нарушений структуры белка SAA могут иметь значение генетические или приобретенные факторы.

Никто из авторов не имеет конфликта интересов

Литература

1. Бекетова Т.В. АНЦА-ассоциированные системные васкулиты. Под редакцией академика РАН Насонова Е.А. 2015. 46 с.
2. Бекетова Т.В. ANCA-associated systemic vasculitis. Pod redakciyey akademika RAN Nasonova E.L. 2015. 46 s.
3. Рамеев В.В., Козловская Л.В. Современные подходы к лечению амилоидоза. Современная медицинская наука. 2012. 1: 4-15.
4. Rameev V.V., Kozlovskaya L.V. Sovremennye podkhody k lecheniyu amilidoza. Sovremennaya medicinskaya nauka. 2012. 1: 4-15.
5. Тареев Е.М. Нейфриты. Государственное издательство медицинской литературы. Москва, 1958. 668 с.
6. Tareev E.M. Nefrity. Gosudarstvennoe izdatelstvo medicinskoj literatury. Moskva, 1958. 668 s.
7. Daba M.R., Falk R.J. Anti-myeloperoxidase antibodies and clinical associations. Neth J Med. 1990. 36: 152-153.
8. Espinosa M., Rodriguez M., Martin-Malo A. et al. A case of Takayasu's arteritis, nephrotic syndrome, and systemic amyloidosis. Nephrol Dial Transplant. 1994. 9: 1486-1488.
9. Fauci A.S., Haynes B.F., Katz P., Wolff S.M. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. Ann Intern Med. 1983. 98: 76-85.
10. Fujimoto S., Watts R., Kobayashi S. et al. Comparison of the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis between Japan and the UK. Rheumatology. 2011. 50: 1916-1920.
11. Hagen E.C., Daba M.R., Hermans J. et al. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis: EC/BCR Project for ANCA Assay Standardization. Kidney Int. 1998. 53: 743-753.
12. Haugeberg G., Bie R., Bendvold A. et al. Primary vasculitis in a Norwegian community hospital: a retrospective study. Clin Rheumatol. 1998. 17: 364-368.
13. Hoffman G.S., Kerr G.S., Leavitt R.Y. et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. Ann Intern Med. 1992. 116: 488-498.
14. Jennette J.C. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. Clin Exp Nephrol. 2013. 17(5): 603-606.
15. Jennette J.C. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. Kidney Int. 2003. 63(3): 1164-1167.
16. Joss N., McLaughlin K., Simpson K., Boulton-Jones J.M. Presentation, survival and prognostic markers in AA-amyloidosis. Quart J Med. 2000. 93(8): 535-542.
17. Lachmann H.J., Goodman H.J., Gilbertson J.A. et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. N Engl J Med. 2007. 356: 2361-2371.
18. Leavitt R.Y., Fauci A.S., Bloch D.A. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. Arthritis Rheum. 1990. 33: 1101-1107.
19. Lhote F., Guillevin L. Polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome. Clinical aspects and treatment. Rheum Dis Clin North Am. 1995. 21: 911-947.
20. Lyons P.A., Rayner T.F., Trivedi S. et al. Genetically Distinct Subsets within ANCA-Associated Vasculitis. N Engl J Med. 2012. 367: 214-223.
21. Maamar M., Tazi-Mezalek Z., Harmouche H. et al. Churg-Strauss syndrome associated with AA amyloidosis: a case report. The Pan African Medical Journal. 2012. 12:30. Published online 2012 Jun 11.
22. Mahr A., Katsabian S., Varet H. et al. Revisiting the classification of clinical phenotypes of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a cluster analysis. Ann Rheum Dis. 2013. 72: 1003-1010.
23. Makino H., Nagake Y., Murakami K. et al. Remission of nephrotic syndrome in a patient with renal amyloidosis associated with Takayasu's arteritis after treatment with dimethylsulphoxide. Ann Rheum Dis. 1994. 53: 842-843.
24. Monteagudo M., Vidal G., Andreu J. et al. Giant cell (temporal) arteritis and secondary renal amyloidosis: report of 2 cases. J Rheumatol. 1997. 24: 605-607.
25. Nachman P.H., Reisner H.M., Yang J.J. et al. Shared idiomyp among patients with myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody associated glomerulonephritis and vasculitis. Lab Invest. 1996. 74: 519-527.
26. Nienhuis H.L., Bijzet J., Hazenberg B.P. The Prevalence and Management of Systemic Amyloidosis in Western Countries. Kidney Dis (Basel). 2016. 2(1): 10-9.
27. Obici L., Raimondi S., Lavatelli F. et al. Susceptibility to AA amyloidosis in rheumatic diseases: a critical overview. Arthritis Rheum. 2009. 61: 1435-1440.
28. Savage C.O., Winearls C.G., Evans D.J. et al. Microscopic polyarteritis: presentation, pathology and prognosis. Q J Med. 1985. 56: 467-483.
29. Ubara Y., Tagami T., Suwabe T. et al. Systemic AA-amyloidosis related to MPO-ANCA-microscopic polyangiitis: A case report. Amyloid. 2006. 13(3): 178-183.
30. Uhlar C.M., Whitehead A.S. Serum amyloid A, the major vertebrate acute phase reactant. Eur J Biochem. 1999. 265: 501-523.
31. Urieli-Shoval S., Linke R.P., Matzner Y. Expression and function of serum amyloid A, a major acute-phase protein, in normal and disease states. Curr Opin Hematol. 2000. 7: 64-69.
32. Van der Meulen J., Gupta R.K., Peregrin J.H. et al. Takayasu's arteritis and nephrotic syndrome in a patient with crossed renal ectopia. Neth J Med. 1989. 34: 142-147.
33. Wada Y., Nishida H., Kobno K. et al. AA amyloidosis in Takayasu's arteritis-long-term survival on maintenance hemodialysis. Nephrol Dial Transplant. 1999. 14: 2478-2481.
34. Watts R.A., Lane S.E., Bentham G. et al. Epidemiology of systemic vasculitis: a ten-year study in the United Kingdom. Arthritis Rheum. 2000. 43: 414-419.
35. Watts R.A., Mahr A., Mohammad A.J. et al. Classification, epidemiology and clinical subgrouping of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. Nephrol Dial Transplant. 2015. 30(1): 14-22.

Дата получения статьи: 20.01.2017

Дата принятия к печати: 21.3.2017



Кафедра нефрологии ФПДО Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова приглашает на учебу!

Обучение проводится на базе Московского городского нефрологического центра при ГKB № 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 2017 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 16.01.2017 по 25.04.2017
2	Болезни почек, почечная недостаточность и заместительная почечная терапия	ПК сертиф	нефрологи	с 23.01.2017 по 21.03.2017
3	Ключевые вопросы диагностики и лечения болезней почек	ПК	нефрологи, анестезиологи- реаниматологи, терапевты, педиатры, урологи, хирурги, кардиологи, эндокринологи	с 27.02.2017 по 13.03.2017
4	Актуальные вопросы нефрологии и диализа	ПК сертиф	нефрологи	с 03.04.2017 по 29.04.2017
5	Нефрология	ПП	анестезиологи-реаниматологи, терапевты, педиатры, урологи, хирурги	с 11.09.2017 по 18.12.2017
6	Болезни почек, почечная недостаточность и заместительная почечная терапия	ПК сертиф	нефрологи	с 18.09.2017 по 13.11.2017
7	Ключевые вопросы диагностики и лечения болезней почек	ПК	нефрологи, анестезиологи- реаниматологи, терапевты, педиатры, урологи, хирурги, кардиологи, эндокринологи	с 09.10.2017 по 21.10.2017
8	Клиническая морфология болезней почек	ПК (прерывистое проведение цикла: 2 раза в месяц, 6 часов в день № 12)	нефрологи, анестезиологи- реаниматологи, терапевты, педиатры, урологи, хирурги, кардиологи, эндокринологи	с 20.02.2017 по 20.09.2017
9	Диализные методы заместительной почечной терапии в практике среднего мед. персонала	ПК (сестринский процесс)	средний мед. персонал	с 06.11.2017 по 18.11.2017

10	Костно-минеральные нарушения при ХБП	ПК	нефрологи, урологи, терапевты, педиатры, анестезиологи-реаниматологи, хирурги, эндокринологи	с 06.03.2017 по 13.03.2017
11	Костно-минеральные нарушения при ХБП	ПК	нефрологи, урологи, терапевты, педиатры, анестезиологи-реаниматологи, хирурги, эндокринологи	с 11.09.2017 по 16.09.2017
12	Гломерулонефриты: актуальные вопросы диагностики и лечения	ПК	нефрологи, урологи, терапевты, педиатры	с 06.03.2017 по 13.03.2017
13	Гломерулонефриты: актуальные вопросы диагностики и лечения	ПК	нефрологи, урологи, терапевты, педиатры	с 04.09.2017 по 09.09.2017
Всего: циклов – 13, в т.ч. сертификационных – 3				

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

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

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

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

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

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

Кафедра нефрологии ФПДО МГМСУ

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

Информация для авторов

Журнал «Нефрология и диализ» адресован клиницистам-практикам и специалистам-исследователям в области нефрологии. В журнале публикуются обзоры и лекции по широкому кругу вопросов нефрологии и диализа, оригинальные статьи, краткие сообщения и заметки из практики, а также информация о планирующихся и состоявшихся конференциях, симпозиумах и съездах. Все рукописи рецензируются 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 и список ключевых слов 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 ФГАО ФГБУ ФГОУ «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», 127473 Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, Россия

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

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

Адрес для переписки: Борис Тахирович Бикбов, 8 (499) 1961011, boris.bikbov@gmail.com

3. Виды публикаций:

- обзоры и лекции – не более 40 машинописных страниц (включая таблицы, рисунки и подписи к ним);
- оригинальные работы – до 25 машинописных страниц;
- краткие сообщения и письма в редакцию – 3-5 машинописных страниц;
- наблюдения из практики – до 10 машинописных страниц.

4. Рукопись должна содержать:

- краткий реферат (на русском и английском языках) объемом от 150 до 250 слов, разделенный на рубрики. Для оригинальных работ: цели работы, методы, результаты и основные выводы; рубрикация обзоров и случаев из практики – на усмотрение авторов;
- список ключевых слов (на русском и английском языках);
- введение, отражающее состояние вопроса и задачи исследования;
- материалы и методы, результаты и их обсуждение;
- выводы или заключение;
- список литературы с полным названием цитируемых работ;
- таблицы;
- подписи под рисунками.

5. Иллюстративный материал:

- публикация цветных иллюстраций возможна только по согласованию с редакцией и лишь в тех случаях, когда данные не могут быть представлены в черно-белом варианте без ущерба для понимания;
- фотографии должны быть контрастными; рисунки, графики и диаграммы – четкими;
- морфологические картинки должны быть снабжены подробным описанием отдельных морфологических элементов, необходимо указать также метод окраски и увеличение;
- на отдельной странице прилагаются подрисовочные подписи с указанием номера каждого рисунка;
- каждый рисунок должен иметь название, комментарий и расшифровку всех сокращений;
- таблицы должны быть озаглавлены, 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 их нумерацией в списке литературы. Список составляется в алфавитном порядке по фамилиям первых авторов: сначала российских, далее зарубежных 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 автора (авторов) но не более трех (см. пример 1 ниже), полное название статьи, название журнала, год издания, том, номер, номера первой и последней страниц;
- 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 можно воспользоваться одним из бесплатных он-лайн сервисов в интернете, например, <http://rustolat.ru>. В случае, если российское издание переводится на английский язык или публикует краткие названия и рефераты статей на английском языке, следует продублировать русскоязычную ссылку ссылкой на английский перевод (см. ниже пункт 3).

Примеры оформления списка литературы:

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

- Zakharova E.V.* Prognozirovanie iskhodov sistemnoy krasnoy volchanki i sistemnykh vaskulitov s ekstrarenalnymi i pochechnymi proyavleniyami. Diss. na soiskanie uch. stepeni. kand. med. nauk. 2005. M. 165 s.
2. Нефрология: Учебное пособие для послевузовского образования. Под ред. Е.М. Шиловой. М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2007. 683 с.
- Нефрология: Учебное пособие для послевузовского образования. Под ред. Е.М. Шиловой. М.: GEOTAR-MEDIA, 2007. 683 s.
3. Томилина Н.А., Гендлин Г.Е., Жидкова Д.А. и др. Гипертрофия миокарда левого желудочка после трансплантации почки: факторы риска и возможности регресса. Тер. Архив. 2009. 81(8): 42-48.
- Tomilina N.A., Gendlin G.E., Zhidkova D.A. et al.* Left ventricular myocardial hypertrophy after transplantation of the kidney: risk factors and possible regress. Ter. Arkh. 2009. 81(8): 42-8. Transl. from Russian).
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.
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. et al.* Hepcidin-25 in diabetic chronic kidney disease is predictive for mortality and progression to end stage renal disease. PLoS One. 2015. 10(4):e0123072. doi: 10.1371/journal.pone.0123072.
7. **Работа 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.
8. **Раскрытие интересов.** С 2011 г. редакция журнала ввела в качестве обязательного требования к публикуемым материалам раскрытие финансовой заинтересованности авторов. В конце публикации, перед библиографическим списком, следует заявить о наличии или отсутствии финансовой заинтересованности, например:
- Никто из авторов не имеет конфликтов интересов;
 - Ф. И. О. является (указать статус — например, сотрудником компании, оплачиваемым лектором и т.д.);
 - Работа (частично или полностью) поддержана грантом или контрактом (указать источник финансирования).
9. **Нормы научной и публикационной этики.** Редакция действует в соответствии с нормами научной и публикационной этики, сформулированной в декларациях Ассоциации научных редакторов и издателей (АНРИ, <http://www.naukaran.com/avtoram/etika/>) и Комитета по публикационной этике (Committee on Publication Ethics (COPE), <https://publicationethics.org/resources/guidelines>).

For authors

AIMS ANS SCOPE

Nephrology and Dialysis (N&D) is an official peer-reviewed journal of Russian Dialysis Society and Russian Society of Pediatric Nephrology, that publishes Guidelines, Reviews&Lectures, Original Research Articles, Case Reports, Educational Materials, Short Communications and Letters to the Editor in broad field of general nephrology, kidney pathology, dialysis and kidney transplantation, which are of interest for practitioners and researchers. N&D is strictly dedicated to the high quality of published manuscripts, serving educational purposes, and offering benefits for both readers and authors.

All manuscripts submitted to N&D are reviewed by two peer-reviewers. Upon decision taken by the Editorial board on the basis of the peer-reviewer's comments, a motivated Decision letter is sent to the authors. Papers accepted for publication are published free of charge. Manuscripts accepted for publication are subjected to editing without notice.

Indexed by Russian Science Citation Index (RSCI) within web of Science™ of Thomson Reuters and Russian index of Scientific Citation of Russian scientific electronic library

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 «ФНИЦ Трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 123182 Москва, Шуйкинская ул., д. 1, Москва, Россия

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

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

Адрес для переписки: Борис Тахирович Бикбов, 8 (499) 196-10-11, 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

Б.Т. Бикбов^{1,2,3}, Н.А. Томилина^{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, phone: +7 (499) 1961011, 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' and 'Conclusions'.

List of up to 6 KEY WORDS (in Russian and in English)

INTRODUCTION

MATERIALS AND METHODS

RESULTS

DISCUSSION

REFERENCES

TABLES

FIGURE LEGENDS

FIGURE FILES

FIGURES

Figures should be numbered as they appear in the text.

Colored 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 as a separate file(es); each Figure should have a heading, abbreviations should be expanded and all necessary comments have be provided.

TABLES

Tables should be numbered as they appear in the text.

Each table should have a heading 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.

REFERENCES

References should be numbered (in square brackets) according to their number in the Reference list, placed at the bottom of article.

The list of References order: first papers published in Russian in alphabetical order of the family names of the first authors: next - papers published in other languages using Latin alphabet, listed in their alphabetical order. The authors are responsible for correctness of references. The authors are advised to check the references with PubMed and 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 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 (or first 4 four authors followed by et al.), title of the paper, title of the journal, year, volume, issue, first and last pages.

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 title. For the purposes of transliteration, one of the free on-line services can be used, e.g., <http://rustolat.ru>. In case an English translation of a publication is available, or if a Russian-language article has an English title and abstract, it is sufficient to provide only the English title in the references without a transliterated Russian-language title (see example 3 below).

Examples:

1. *Захарова Е.В.* Прогнозирование исходов системной красной волчанки и системных васкулитов с экстра-ренальными и почечными проявлениями. Дисс. на соискание уч. степени. канд. мед. наук. 2005. М. 165 с.
Zakharova E.V. Prognozirovanie iskhodov sistemnoy krasnoy volchanki i sistemnykh vaskulitov s ekstrarenalnymi i pochechnymi proyavleniyami. Diss. na soiskanie uch. stepeni. kand. med. nauk. 2005. M. 165 s.
2. Нефрология: Учебное пособие для послевузовского образования. Под ред. Е.М. Шиловой. М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2007. 683 с.
Nefrologiya: Uchebnoe posobie dlya poslevuzovskogo obrazovaniya. Pod red. E.M. Shilova. M.: GEOTAR-MEDIA, 2007. 683 s.
3. *Томилина Н.А., Гендлин Г.Е., Жидкова Д.А. и др.* Гипертрофия миокарда левого желудочка после трансплантации почки: факторы риска и возможности регресса. Тер. Архив. 2009. 81(8): 42-48.
Tomilina N.A., Gendlin G.E., Zhidkova D.A. et al. Left ventricular myocardial hypertrophy after transplantation of the kidney: risk factors and possible regress. Ter. Arkh. 2009. 81(8): 42-8. Transl. from Russian).
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.
5. *Novick A.C.* Alternative bypass techniques in renal revascularization. In: Renal Vascular Disease. Novick A.C., Scobille J., Hamilton G. eds. W.B. Sanders. London. 1995. P. 497–509.
6. *Wagner M., Ashby D.R., Kurtz C. et al.* Hepcidin-25 in diabetic chronic kidney disease is predictive for mortality and progression to end stage renal disease. PLoS One. 2015. 10(4):e0123072. doi: 10.1371/journal.pone.0123072.

The manuscript should be sent via e-mail: nephro-dial@yandex.ru as a single file in the format *.doc, *.docx or *.rtf (spacing of one and a half lines, font Thymes New Roman, 12 points). Tables should be included to main text of the manuscript 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 figure or tables should present in the name of the files.

Conflict of interest. Since 2011 'Nephrology and Dialysis' requires the authors to declare their conflicts of interest (if present) and to state any

- 1) financial interests or arrangements with a company whose product was used in a study or is referred to in the manuscript;
- 2) financial interests of arrangement with a competing company;
- 3) direct payment to the author(s) from any source for the purpose of writing the manuscript;
- 4) any other financial connections, direct or indirect, or other situations that might raise the question of bias in the work reported or the conclusions, implications, or opinions stated – including pertinent commercial or other sources of funding for the individual author(s) or for the associated department(s) or organization(s), personal relationships, or direct academic competition.

Names of the authors involved into conflicts of interest should be specified.

The Editorial board follows the standards of transparency and ethics in scholarly publishing formulated in the declarations by the Association of Science Editors and Publishers (<http://www.naukaran.com/avtoram/etika/>) and the Committee on Publication Ethics (COPE, <https://publicationethics.org/resources/guidelines>).



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>.

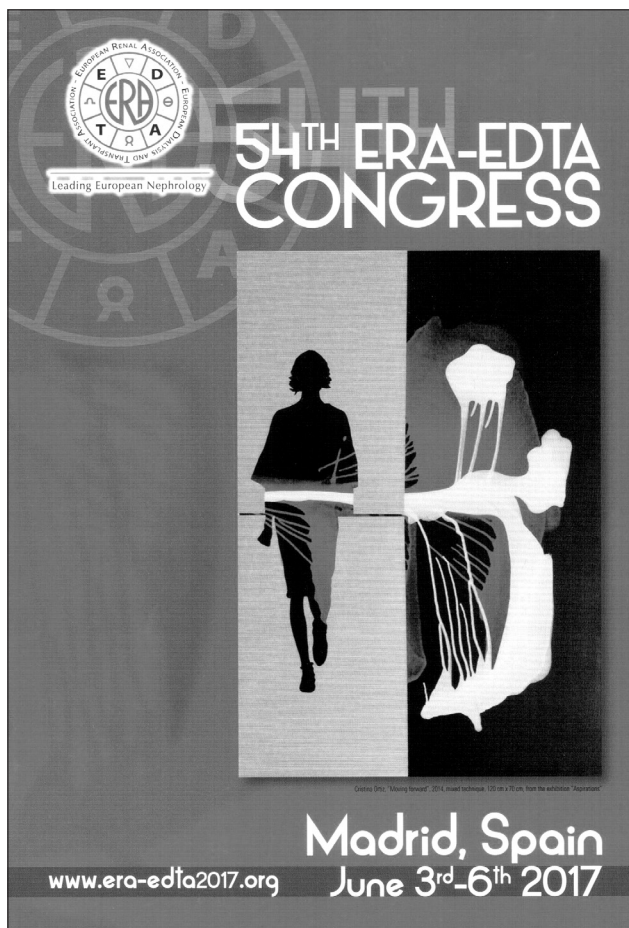
Всемирный Конгресс Нефрологов, проводимый ISN 1 раз в два года, состоится 12-15 апреля 2019 года в Мельбурне.

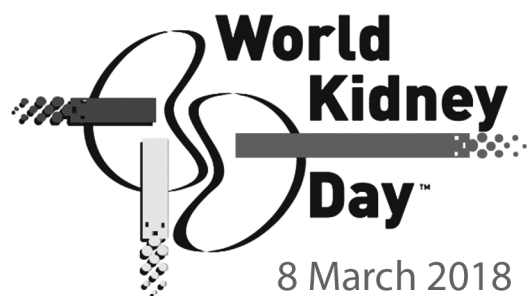
Российское Диализное Общество приглашает всех членов РДО активно участвовать в программах ISN. Если вам нужна помощь по вопросам оформления заявок на участие в программах ISN, обращайтесь по адресу rosdialysis@mail.ru к координатору программ CME и EAP Захаровой Е.В.

Программы ISN:

- CME
- EAP
- SRC
- Fellowship
- Clinical Research

Председатель РДО
А.М. Андрусев





Save the date
March 8, 2018

Kidney Disease
& Women

You can find us on



World Kidney Day is a joint   International Federation of Kidney Foundations initiative

www.worldkidneyday.org