

Российское диализное общество
Творческое объединение детских нефрологов

Нефрология и диализ

Т. 18 № 1 • 2016

Russian Dialysis Society

Nephrology
and Dialysis

Главный редактор
Н.А. Томилина

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

Редакционный совет
Я.Ю. Багров
Г.Е. Гендлин
В.М. Ермоленко
Д.В. Зверев
Л.В. Козловская
Н.А. Мухин
Т.В. Сергеева
А.В. Смирнов
Н.Н. Хасабов
Фернандо Каррера (Португалия)
Артур Коэн (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».

- 6 Страница РДО
- 10 **ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ – ВСЕМИРНЫЙ ДЕНЬ ПОЧКИ 2016**
Сосредоточим внимание на детстве,
предотвратим последствия болезней почек
Джулия Ингелфингер,
Камьяр Калантар-Заде,
Франц Шефер
от имени Организационного Комитета
Всемирного Дня Почки
Члены Организационного Комитета Всемирного Дня Почки:
Филип Ли, Гиермо Гарсиа-Гарсиа, Уильям Каузер,
Тимур Эрк, Джулия Ингерфилд, Камьяр Калантар-Заде,
Чарльз Кернан, Шаролотта Осафо, Мигуэль Риелла,
Лука Сегантини, Елена Захарова
*Перевод с английского Л.С. Приходиной
под редакцией Е.В. Захаровой*
- 19 **КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**
Российские национальные рекомендации по диагностике
и лечению анемии при хронической болезни почек
Рабочая группа по анемии
Российское Диализное Общество
Общество Нефрологов России
В.Ю. Шило, А.Ю. Земченков, К.Я. Гуревич,
В.А. Добронравов, Л.В. Лысенко (Козловская),
В.М. Ермоленко, А.В. Смирнов, Н.А. Томилина,
Н.Н. Хасабов, Е.М. Шилов, Г.Д. Шостка
- 35 **ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ**
Стенозы центральных вен у пациентов, находящихся
на хроническом гемодиализе, от этиологии до лечения
(Обзор литературы)
Ю.Ю. Гарин, Ш.М. Асадулаев, В.К. Сухов, В.Ю. Ряснянский
- 40 **ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**
Влияние паратиреоидэктомии на динамику лабораторных
показателей МКН ХБП и выживаемость пациентов,
получающих заместительную терапию диализом
в Санкт-Петербурге
Р.П. Герасимчук, А.Ю. Земченков, К.Ю. Новокшенов,
И.В. Слепцов, П.Н. Кислый, Ю.В. Карелина,
Р.А. Черников, Ю.Н. Федотов

- 50 Применение ритуксимаба при стероид-зависимом нефротическом синдроме у детей
Т.В. Вашурина, О.И. Зробок, О.В. Комарова,
Л.В. Леонова, Е.Л. Семикина, Т.В. Маргиева, А.М. Мазо,
С.В. Дмитриенко, Т.В. Вознесенская, П.В. Ананьин,
Т.В. Сергеева, А.Н. Цыгин
- 62 Ремоделирование сердца и легочная гипертензия у больных, получающих лечение гемодиализом
С.А. Карпунин, Е.О. Бородулина, А.М. Шутов
- ШКОЛА НЕФРОЛОГА
- 69 Гемодиализ и сердце: вопросов больше, чем ответов
Е.М. Зелтынь-Абрамов, Н.Г. Потешкина,
А.М. Андрусов, Н.И. Белавина, Н.В. Соколова
- НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ
- 76 Случай успешного лечения хронической сердечной недостаточности путем снижения объемного кровотока по артерио-венозной фистуле спиральным корректором (Клиническое наблюдение)
В.К. Корытцев, М.А. Мельников,
П.Ф. Кравцов, А.А. Репин
- 80 ИНФОРМАЦИЯ
- 82 Информация для авторов

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 30.03.16

Отпечатано
ООО «Служба Печати»
107023, г. Москва,
пл. Журавлева, д. 10
Тел.: (495) 641-52-53

Editor-in-chef
N.A. Tomilina

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

Editorial council

Ya.Yu. Bagrov
G.Ye. Gendlin
V.M. Ermolenko
D.V. Zverev
L.V. Kozlovskaya
N.A. Mukhin
T.V. Sergeeva
A.V. Smirnov
N.N. Khasabov
Fernando Carrera (Portugal)
Arthur Cohen (USA)
Norbert Lameire (Belgium)
Asghar 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 manager
D.A. Zhidkova

- 6 Russian Dialysis Society page
- 10 EDITORIAL – WORLD KIDNEY DAY 2016
Averting the legacy of kidney disease – focus on childhood
Julie R Ingelfinger,
Kamyar Kalantar-Zadeh,
Franz Schaefer
- 19 CLINICAL RECOMENDATIONS
Russian national clinical recommendations for diagnosis
and treatment of anemia in chronic kidney disease
Anemia working group
Russian Dialysis Society
Nephrology Society of Russia
Shilo V.Yu., Zemchenkov A.Yu., Gurevich K.Ya.,
Dobronravov V.A., Lysenko (Kozlovskaya) L.V.,
Ermolenko V.M., Smirnov A.V., Tomilina N.A.,
Khasabov N.N., Shilov E.M., Shostka G.D.
- 35 REWIEWS AND LECTURES
Central vein stenosis in patients on chronic hemodialysis,
from etiology to treatment
(Literature review)
Yu.Yu. Garin, Sh.M. Asadulaev, V.K. Sukhov, V.Yu. Ryasnyanskiy
- 40 ORIGINAL ARTICLES
The impact of parathyroidectomy on the dynamics
of CKD-MBD laboratory parameters and survival
of dialysis patients in St-Petersburg
R.P. Gerasimchuk, A.Yu. Zemchenkov, K.Y. Novokshonov,
I.V. Sleptsov, P.N. Kisly, Yu.V. Karelina, R.A. Chernikov,
Yu.N. Fedotov

- 50 Rituximab treatment for idiopathic steroid-dependent nephrotic syndrome in children
T.V. Vashurina, O.I. Zrobok, O.V. Komarova,
L.V. Leonova, E.L. Semikina, T.V. Margieva, A.M. Mazo,
S.V. Dmitrienko, T.V. Voznesenskaya, P.V. Ananin,
T.V. Sergeeva, A.N. Tsygin
- 62 Cardiac remodeling and pulmonary hypertension
in haemodialysis patients
S.A. Karpunin, E.O. Borodulina, A.M. Shutov
- EDUCATIONAL MATERIALS
- 69 Hemodialysis and heart: more questions than answers
E.M. Zeltyn-Abramov, N.G. Potheshkina,
A.M. Andrusev, N.I. Belavina, N.V. Sokolova
- CASE REPORT
- 76 A case of successful treatment of chronic heart failure
by reducing the blood flow in arterio-venous fistula
with spiral corrector
(A case report)
V.K. Koritcev, M.A. Melnikov, P.F. Kravcov, A.A. Repin
- 80 ANNOUNCEMENTS
- 82 FOR AUTHORS



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. Хасабов Н.Н. (Москва) |
| 12. Зеленин К.Н. (Архангельск) | 28. Цыгин А.Н. (Москва) |
| 13. Земченков А.Ю. (С.-Петербург) | 29. Шило В.Ю. (Москва) |
| 14. Злоказов В.Б. (Екатеринбург) | 30. Шилов Е.М. (Москва) |
| 15. Ильин А.П. (Ульяновск) | 31. Шутов А.М. (Ульяновск) |
| 16. Козловская Л.В. (Москва) | 32. Ямпольский А.Ф. (Краснодар) |

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 № 01-3/16

Уважаемые коллеги!

Приглашаю Вас принять участие в мероприятиях, планируемых Российским Диализным Обществом в 2016 г.:

1. XV Северо-Западная нефрологическая школа

Даты проведения: 8.06-10.06.2016 г.

Место проведения: Россия, Санкт-Петербург

2. IV Конгресс Нефрологов Новых Независимых Государств:

Даты проведения: 29.09-30.09.2016 г.

Место проведения: Белоруссия, Минск

Конгресс будет проводиться при участии Международного Общества Нефрологов

3. IX межрегиональная конференция Приволжского Федерального Округа

Даты проведения: 7.10-8.10.2016 г.

Место проведения: Россия, Пермь

Конференция будет проводиться при участии Международного Общества Нефрологов

4. Московская городская научно-практическая конференция «Дни Нефрологии в Москве – 2016»

Даты проведения: 27.10-29.10.2016 г.

Место проведения: Россия, Москва

Конференция будет проводиться при участии Международного Общества Нефрологов, Европейской Почечной Ассоциации-Европейской Ассоциации Диализа и Трансплантации и Глобальной Инициативы по Улучшению Исходов Заболеваний Почек

5. VIII Региональная конференция Санкт-Петербурга и Северо-Западного округа

«Актуальные вопросы заместительной почечной терапии»

Даты проведения: 10.12-11.12.2016 г.

Место проведения: Россия, Санкт-Петербург

6. Постоянно действующий Московский клинико-морфологический семинар по нефрологии

Даты проведения: март 2016; май 2016; сентябрь 2016; декабрь 2016

(точные даты проведения заседаний семинара будут определены позднее)

Место проведения: Россия, Москва, ул. Пехотная 3, ГБУЗ «ГКБ №52», конференц-зал административного корпуса.

Председатель РДО

Андрусёв А. М.

Контакты:

Председатель РДО Андрусёв А.М.

тел.: (499) 196-3122; e-mail: am_andrusev@mail.ru

Ответственный секретарь РДО: Водорезова А.В.

тел./факс: (499) 196-1011; (965) 137-0352

e-mail: rosdialysis@mail.ru

сайт: <http://www.nephro.ru/>



ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ _____ Всемирный День Почки 2016

СОСРЕДОТОЧИМ ВНИМАНИЕ НА ДЕТСТВЕ, ПРЕДОТВРАТИМ ПОСЛЕДСТВИЯ БОЛЕЗНЕЙ ПОЧЕК

Джулия Ингелфингер
Камьяр Калантар-Заде
Франц Шефер

от имени Организационного Комитета Всемирного Дня Почки *

Адрес для переписки:

Всемирный День Почки,
Международное Общество Нефрологов,
в сотрудничестве с Международной Федерацией Почечных Фондов
Rues de Fabriques 1B, 1000, Brussels, Belgium
E-mail: myriam@worldkidneyday.org

* Члены Организационного Комитета Всемирного Дня Почки: Филип Ли, Гьермо Гарсиа-Гарсиа, Уильям Каузер, Тимур Эрк, Джулия Ингелфингер, Камьяр Калантар-Заде, Чарльз Кернан, Шарлотта Осафо, Мигуэль Риелла, Лука Сегантини, Елена Захарова

Перевод с английского А.С. Приходько под редакцией Е.В. Захаровой
Перевод осуществлен по инициативе Российского Диализного Общества и одобрен
Организационным Комитетом Всемирного Дня Почки

EDITORIAL _____ World Kidney Day 2016

AVERTING THE LEGACY OF KIDNEY DISEASE – FOCUS ON CHILDHOOD

Julie R Ingelfinger
Kamyar Kalantar-Zadeh
Franz Schaefer

on behalf of the World Kidney Day Steering Committee *

Correspondence:

World Kidney Day,
International Society of Nephrology,
in collaboration with International Federation of Kidney Foundation
Rues de Fabriques 1B, 1000, Brussels, Belgium
E-mail: myriam@worldkidneyday.org

* Members of the World Kidney Day Steering Committee are: Philip Kam Tao Li, Guillermo Garcia-Garcia, William G. Couser, Timur Erk, Julie R Ingelfinger, Kamyar Kalantar-Zadeh, Charles Kernahan, Charlotte Osafo, Miguel C. Riella, Luca Segantini, Elena Zakharova

Резюме

Всемирный День Почки 2016 посвящен заболеваниям почек детского возраста и болезням почек у взрослых, начинающимся в раннем детстве. Спектр хронических болезней почек (ХБП) в детском возрасте, в отличие от взрослых, характеризуется преобладанием группы врожденных аномалий и наследственных заболеваний, в то время как гломерулопатии и поражения почек, обусловленные сахарным диабетом, встречаются относительно редко. Кроме того, у многих детей с острым почечным повреждением (ОПП) последствия ОПП в конечном итоге могут привести к гипертензии и ХБП, развивающимся в позднем детском возрасте или во взрослой жизни. У детей, рожденных преждевременно или с малой для гестационного возраста массой тела, повышен относительный риск развития ХБП в будущем. Лица с высоким риском развития болезней почек с рождения или с детства требуют тщательного наблюдения с целью своевременного выявления ранних признаков заболеваний почек и проведения эффективной профилактики или лечения. Успешное лечение возможно даже у детей с далеко зашедшей ХБП; убедительно показано, что у детей, по сравнению с взрослыми пациентами, результаты заместительной почечной терапии (ЗПТ), включая диализ и трансплантацию почки, лучше, при том, что лишь меньшинство детей нуждаются в этих видах терапии. Поскольку имеются различия в доступности медицинской помощи, необходимы совместные усилия по обеспечению эффективной терапии всем детям с заболеваниями почек независимо от их места проживания, географических и экономических условий. Мы надеемся, что Всемирный день почки даст общественности, политикам и всем, кто обеспечивает уход за детьми, необходимую информацию о потребностях и возможностях, связанных с лечением заболеваний почек в детском возрасте.

Abstract

World Kidney Day 2016 focuses on kidney disease in childhood and the antecedents of adult kidney disease that can begin in earliest childhood. Chronic kidney disease (CKD) in childhood differs from that in adults, as the largest diagnostic group among children includes congenital anomalies and inherited disorders, with glomerulopathies and kidney disease in the setting of diabetes being relatively uncommon. In addition, many children with acute kidney injury will ultimately develop sequelae that may lead to hypertension and CKD in later childhood or in adult life. Children born early or who are small for date newborns have relatively increased risk for the development of CKD later in life. Persons with a high-risk birth and early childhood history should be watched closely in order to help detect early signs of kidney disease in time to provide effective prevention or treatment. Successful therapy is feasible for advanced CKD in childhood; there is evidence that children fare better than adults, if they receive kidney replacement therapy including dialysis and transplantation, while only a minority of children may require this ultimate intervention. Because there are disparities in access to care, effort is needed so that those children with kidney disease, wherever they live, may be treated effectively, irrespective of their geographic or economic circumstances. Our hope is that World Kidney Day will inform the general public, policy makers and caregivers about the needs and possibilities surrounding kidney disease in childhood.

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Всемирный День Почки 2016

Сосредоточим внимание на детстве, предотвратим последствия болезней почек

“В каждом взрослом живет бывший ребенок, и в каждом ребенке находится будущий взрослый.”
— Джон Коннолли, *Книга потерянных вещей*

Введение и Обзор

10 марта 2016 года во всем мире будет отмечаться 11-й Всемирный День Почки. Это ежегодное мероприятие, организуемое совместно Международным обществом нефрологов (ISN) и Международной Федерацией Почечных Фондов (IFKF), является успешной инициативой по информированию широкой общественности и политиков о значимости и последствиях заболеваний почек. В 2016 году Всемирный День Почки будет посвящен заболеваниям почек детского возраста, и начинающимся в раннем детстве болезням почек у взрослых.

У детей, перенесших острое повреждение почек (ОПП) вследствие широкого спектра состояний, могут развиваться отдаленные последствия, приводящие много лет спустя к хронической болезни почек (ХБП).¹⁻⁴ Более того, ХБП у детей (представляющая собой преимущественно врожденную патологию, или возникающая в результате осложнений ряда внепочечных заболеваний, которые могут повреждать почки вторично), не только приводит к значительной заболеваемости и смертности в детском возрасте, но и создает целый комплекс медицинских проблем за пределами детского возраста. Действительно, детская смертность от целого ряда инфекционных заболеваний неразрывно связана с вовлечением почек. Например, дети, заболевшие холерой и другими кишечными инфекциями, часто умирают не от инфекции как таковой, а от ОПП, обусловленного дегидратацией и гиповолемическим шоком. Кроме того, имеются многочисленные данные, свидетельствующие, что артериальная гипертензия, протенинурия и ХБП у взрослых имеют предпосылки уже в детском возрасте, в том числе и в раннем, начиная с внутриутробного и перинатального периодов жизни (таблица 1). Всемирный День Почки 2016 стремится повысить общую осведомленность о том, что многие

заболевания почек у взрослых в действительности начинаются в детстве. Знание и понимание спектра заболеваний и состояний, возникающих в детстве и ассоциированных с высоким риском, дает возможность для выявления лиц, находящихся в группе повышенного риска развития ХБП в течение жизни, и для осуществления у них адекватных превентивных вмешательств.

Эпидемиологические данные о спектре как ХБП, так и ОПП у детей во всем мире в настоящее время довольно ограничены, хотя их объем постепенно увеличивается. Распространенность ХБП в детском возрасте невелика и, по имеющимся данным, варьирует с разбросом от 15 до 74,7 случаев на миллион детей.³ Такие различия объясняются влиянием на выявление ХБП ряда региональных и культурных факторов, а также используемой методологией оценки данных. Совсем недавно Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) впервые внесла заболевания почек и мочевых путей в список состояний, подлежащих регистрации при сборе информации о причинах смертности, прослеживаемых во всем мире. Со временем эта информация станет важным источником данных, хотя в настоящее время ВОЗ не предоставляет данные по возрастным группам.⁵ Различные базы данных, такие как Северо-Американские Педиатрические Почечные Объединенные Исследования (NAPRTCS)⁶, Система Почечных Данных США (USRDS)⁷ и регистр Европейской Ас-

Таблица 1

Определения Периодов Жизни у Детей

Перинатальный период	От 22 полных недель беременности до 7 дня жизни
Неонатальный период	От рождения до 28 дня жизни
Младенчество	От рождения до 1 года жизни
Детство	От 1 года до 10 лет
Подростковый возраст	От 10 лет до 19 лет

Примечание:

Данные в этой таблице являются определениями Всемирной Организации Здравоохранения. Перинатальный период определяется как период от 22 полных недель беременности до 7 дня жизни; неонатальный период — от рождения до 28 дней жизни; младенчество — до одного года; детство — от одного года до 10 лет; и подростковый возраст — с 10 лет до 19 лет. Определения периодов жизни различаются во всем мире. Некоторые определения включают «молодежь», то есть лиц моложе 24 лет. В США период детства в целом определяется как возраст до 21 года.

социации Диализа и Трансплантации (EDTA Registry)⁸ включают сведения о терминальной хронической почечной недостаточности (тХПН) и, частично, о ХБП у детей. Такие исследовательские проекты, как ItalKid⁹ и Хроническая Болезнь Почек у Детей (CKiD)¹⁰, а также Исследование Глобального Бремена Заболеваний 2013 (Global Burden of Disease Study 2013), наряду с регистрами, существующими в настоящее время уже во многих странах, предоставляют крайне важную информацию, но еще больше информации требуется в дальнейшем.

По данным популяционных исследований у взрослых пациентов, ОПП может приводить к ХБП.¹² Частота возникновения ОПП среди детей, госпитализированных в отделения интенсивной терапии, варьирует от 8% до 89%. Исходы ОПП зависят от доступности ресурсов для оказания медицинской помощи.¹ В ближайшее время ожидаются результаты такого важного исследования, как AWARE, многонационального проекта, осуществляемого в пяти странах и посвященного изучению ОПП у детей.¹³ Одноцентровые исследования и данные мета-анализов показывают, что оба состояния – ОПП и ХБП, возникающие в детском возрасте, являются причиной лишь небольшого количества случаев ХБП по всему миру в целом.^{2,3} Однако становится более очевидным, что болезни почек у взрослых зачастую являются наследием детских проблем.

Спектр педиатрических болезней почек

Спектр состояний, ведущих к развитию ХБП в детском возрасте, с преобладанием врожденных и наследственных заболеваний, существенно отличается от такового у взрослых. На сегодняшний день более чем в 150 генах идентифицированы мутации, ответственные за нарушения нормального развития почек или функционального состояния клубочков или канальцев.¹⁴ Большинство из этих генетических нарушений клинически проявляется в детском возрасте и многие из них приводят к прогрессированию ХБП. Врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей (ВАПМП) составляют крупнейшую категорию ХБП у детей (таблица 2) и включают в себя гипоплазию/дисплазию почек и обструктивную уropатию. Среди почечных дисплазий важную подгруппу составляют кистозные заболевания почек, развивающиеся в результате генетических дефектов клеток канальцевого

Таблица 2

Этиология Хронической Болезни Почек у Детей

ХБП		тХПН	
Этиология	Процент (диапазон)	Этиология	Процент (диапазон)
ВАПМП	48-59%	ВАПМП	34-43%
ГН	5-14%	ГН	15-29%
АГ	10-19%	АГ	12-22%
ГУС	2-6%	ГУС	2-6%
Кистозные	5-9%	Кистозные	6-12%
Ишемические	2-4%	Ишемические	2%

Редкие причины включают врожденный НС, метаболические заболевания, цистиноз
Прочие причины – зависят от того, как эти состояния классифицируются

ВАПМП: Врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей; ГН: гломерулонефрит; АГ: Артериальная гипертензия; ГУС: Гемолитико-уремический синдром

** Цитируется по: Harambat et al. CKD data are from NAPRTCS, the Italian Registry and the Belgian Registry. ESRD data are from ANZDATA, ESPN/ERA-EDTA, UK Renal Registry and the Japanese Registry.*

эпителия – «первичных ресничек». Многие гломерулопатии у детей вызваны генетическими или приобретенными дефектами подоцитов, уникальных клеток, выстилающих капилляры клубочка. Менее распространенными, но очень важными причинами ХБП в детском возрасте являются наследственные нарушения обмена веществ – такие как первичная гипероксалурия и цистиноз; а также атипичный гемолитико-уремический синдром – тромботическая микроангиопатия, связанная с генетическими аномалиями системы комплемента, свертывающей системы и некоторых путей метаболизма.

До настоящего времени остается неясным, каким образом классифицировать детей, перенесших ОПП и очевидно выздоровевших, или детей с перинатальной патологией, вероятно обуславливающей формирование относительной олиgoneфронии.

У детей причиной тХПН (в отличие от ХБП) несколько чаще выступают гломерулопатии, и несколько реже – ВАПМП (таблица 2), что связано с более быстрой потерей нефронов при гломерулярных заболеваниях. Тем не менее, последние данные свидетельствуют о том, что у многих пациентов с легкими формами ВАПМП возможно прогрессирование заболевания до тХПН уже во взрослом возрасте, в основном от 30 до 40 лет.¹⁵

Имеются национальные и региональные различия в типах и течении как ОПП, так и ХБП в детском возрасте и у взрослых. Смертность от заболеваний почек выше в развивающихся странах, поэтому силы и внимание должны быть направлены на устранение существующих национальных и региональных различий в лечении и исходах этой патологии. Кроме того, в зависимости от региона, страны и ее инфраструктуры различается и доступность медицинской помощи. Сосредоточив внимание на болезнях почек в детском возрасте, можно повысить экономическую эффективность лечения, поскольку

ранние превентивные вмешательства могут предотвратить прогрессирование в более поздние стадии ХБП. Ожидаемые результаты зависят от доступности медицинской помощи и ухода. У детей, в том числе и младенцев, нуждающихся в заместительной почечной терапии, лечение ОПП и ХБП может быть высокоэффективным и позволит снизить бремя болезней почек в зрелом возрасте. Но чтобы осуществлять это лечение, необходимо направить ресурсы на обеспечение доступности наиболее быстрых и экономичных методов острой ЗПТ в детском возрасте.

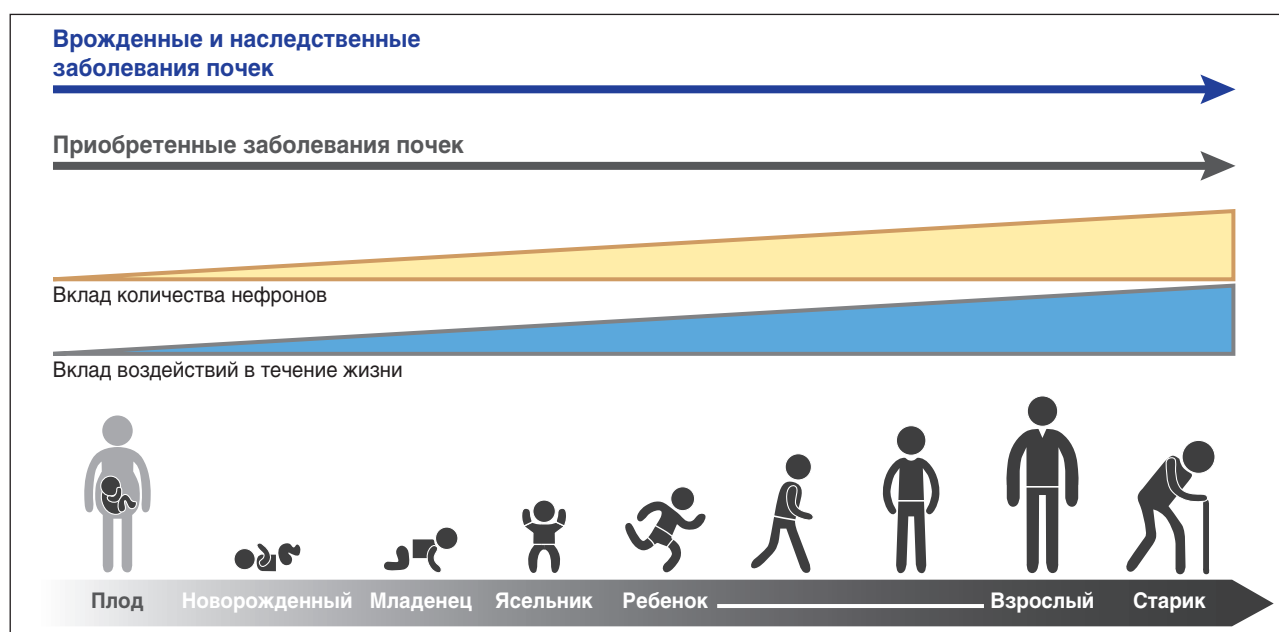
Врожденные заболевания почек и эволюционные источники здоровья и болезни, вклад почек в состояние здоровья и клинические проявления

В регионах, где ультразвуковые исследования плода являются рутинными, многие урологические аномалии выявляются в антенатальном периоде, что позволяет обеспечить раннее вмешательство. Однако в большинстве стран мира структурные аномалии у детей идентифицируются намного позже, когда появляются клинические симптомы заболевания. Эффективность распространенного в некоторых странах и регионах скрининга на выявление протеинурии, гематурии и инфекции мочевых путей, до настоящего времени остается дискуссионной. Тем не менее, достигнуто общее соглашение – в обязательном порядке должны быть обследованы следующие категории детей: с аномалиями мочеполовой системы, выявленными антенатально при ультразвуковых исследованиях; с семейным анамнезом,

отягощенным по заболеваниям почек; с потерей в весе и отставанием в физическом развитии; с инфекцией мочевых путей в анамнезе; с расстройствами мочеиспускания или изменением внешнего вида мочи. Первоначальный скрининг должен включать целенаправленное физикальное обследование, исследование мочи с помощью тест-полосок, общий анализ мочи и стандартный биохимический анализ крови с последующим более узконаправленным обследованием по показаниям.

В зависимости от диагноза, может быть показан тот или иной вид лечения. Однако доказательств, что терапия будет способствовать замедлению темпов прогрессирования ХБП в детском возрасте все еще недостаточно. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина, антиоксиданты и, возможно, определенная диета могут быть показаны в зависимости от диагноза. При этом диетические ограничения не должны сказываться на адекватном росте и развитии ребенка. Исследование ESCAPE представило доказательства, что жесткий контроль артериального давления замедляет прогрессирование ХБП у детей, независимо от характера основного заболевания почек.¹⁶

Некоторым детям может потребоваться проведение ЗПТ уже в младенческом возрасте. Последние объединенные данные регистров из множества стран по всему миру свидетельствуют о хорошей выживаемости даже при начале диализа с неонатального периода.^{2,17} Трансплантация почки является предпочтительным видом ЗПТ у детей и, как правило, применима после 12-месячного возраста, с превосходной выживаемостью пациентов и трансплантата, и нормальным ростом и развитием реципиентов.



Изменения типов и рисков болезней почек в течение жизненного цикла. Вклад количества нефронов увеличивается в течение жизни и вместе с различными внешними факторами оказывает непосредственное влияние на состояние почек.

Накапливаются доказательства, что ХБП с манифестацией в детском возрасте приводит к повышению сердечно-сосудистой заболеваемости и сокращению ожидаемой продолжительности жизни. Текущие крупные перспективные исследования, такие как Исследование Сердечно-Сосудистых Заболеваний у Детей с ХБП (Cardiovascular Comorbidity in Children with CKD – 4C) должны предоставить новые данные о причинах и последствиях ранних сердечно-сосудистых заболеваний у детей с ХБП.¹⁸

В настоящее время известно, что помимо врожденных заболеваний почек, на состояние здоровья течение жизни могут повлиять и некоторые перинатальные нарушения – даже при отсутствии явного заболевания почек в раннем периоде.¹⁹ Данные когортных исследований и отдельные сообщения показывают, что недоношенные дети имеют очень высокий риск развития заболевания почек в будущем, через много лет после рождения. Выживаемость недоношенных детей неуклонно растет, в том числе и тех, кто рождается задолго до завершения нефрогенеза.²⁰ Имеющиеся немногочисленные данные показывают, что в период пребывания новорожденных в отделениях интенсивной терапии многие из них получают большое количество нефротоксичных лекарственных средств, а у погибших в стационаре недоношенных детей при аутопсии выявляется снижение количества и увеличение размеров клубочков.²¹ Кроме того, у выживших недоношенных новорожденных нередко развивается ОПП, проявления которого могут быть стертыми.²² Еще больше настоятельно обширные эпидемиологические данные, свидетельствующие о том, что дети, родившиеся в срок, но с относительно низкой массой тела при рождении могут иметь высокий риск развития гипертензии, альбуминурии и ХБП в дальнейшей жизни.²³ У таких лиц при проведении прямых морфометрических измерений во взрослом возрасте может выявляться уменьшенное количество нефронов, что рассматривается в качестве дополнительного вклада в формирование кардиоренальной патологии.

Сосредоточив внимание на детях в рамках Всемирного Дня Почек, мы хотели бы подчеркнуть необходимость контроля функции почек и артериального давления на протяжении всей жизни пациентов, родившихся преждевременно или с малой для соответствующего гестационного возраста массой тела. Если это будет осуществлено и в течение жизни у этих лиц можно будет избежать применения нефротоксических препаратов, окажется возможным предотвратить развитие ХБП у многих людей.

Доступные ресурсы и лечение детей – отличия от лечения взрослых

Существуют различия в доступности ресурсов для лечения ОПП у детей и молодых людей, по-

этому многие дети и подростки в развивающихся странах могут погибнуть от ОПП. Для решения этой проблемы Международное Общество Нефрологов (ISN) инициировало проект под названием «Спасем Молодые Жизни». Целью проекта является предотвращение ОПП за счет своевременного лечения инфекционных заболеваний и/или адекватного восполнения жидкости и электролитов, а также лечение ОПП, если оно все-таки развивается. Этот проект, в котором четыре почечных Фонда участвуют в равной степени (Международная Ассоциация Детских Нефрологов – IPNA, ISN, Международное Общество Перитонеального Диализа – ISPD и Фонд Постоянной Почечной Помощи – SKCF), реализуется в настоящее время в ряде стран Африки, находящихся к Югу от Сахары, и в некоторых странах Юго-Восточной Азии. Основные усилия сосредоточены на организации и поддержании активной деятельности центров для лечения пациентов с ОПП, в том числе с применением острого перитонеального диализа. Данный проект тесно связан с другим проектом ISN – «0 к 25», который имеет целью обеспечить к 2025 году нулевую смертность от потенциально предотвратимого ОПП.

В связи с преобладанием врожденных и наследственных заболеваний почек, возможности лечения детей с ХБП исторически были ограничены несколькими иммунопатологическими состояниями. В последние годы достижения в области фармакологии и молекулярной генетики, наряду с расширением диагностических возможностей, позволили постепенно преодолеть длительно существовавший в педиатрической практике «терапевтический нигилизм» в отношении заболеваний почек. Атипичный ГУС, долгое время считавшийся жизнеугрожающим заболеванием с высокой вероятностью прогрессирования в тХПН и рецидивов после трансплантации, в настоящее время с появлением моноклональных антител, которые специфически блокируют активацию C5 комплемента, рассматривается в качестве излечимого состояния.²⁴ Другим примером является использование антагонистов рецепторов вазопрессина – ваптанов – с целью замедления роста кист и сохранения функций почек при поликистозной болезни.²⁵ Впервые эффективность терапии ваптанами была показана у взрослых с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек, однако она рассматривается и в качестве перспективной для лечения аутосомно-рецессивной формы заболевания, которая часто прогрессирует до тХПН в детском возрасте.

Вместе с тем, польза, которую приносят пациентам фармакологические открытия, в глобальном масштабе может быть сведена к минимуму вследствие огромной стоимости некоторых новых терапевтических средств. Поиск доступных инновационных методов лечения редких заболеваний будет ключевым вопросом в педиатрической нефрологии в ближайшие годы.

Создание новых клинических регистров, аккумулирующих информацию о естественном течении заболевания, в том числе о генотипически-фенотипических корреляциях, будет способствовать выявлению детей с ХБП, у которых оправдано применение новых эффективных терапевтических подходов. Помимо баз данных по конкретным заболеваниям почек, имеется необходимость разработки регистров данных о специфической терапии. Такие регистры особенно важны в тех областях, где клинические исследования трудновыполнимы из-за малого числа пациентов и отсутствия интереса фармакологических компаний, а также для видов лечения, требующих глобального развития и усовершенствования. Например, в настоящее время в мире имеются большие различия в обеспечении и в методиках проведения диализа и трансплантации почки у детей. В то время как во многих развитых странах показатели выживаемости, как детей, так и методик достаточно высоки и даже превосходят таковые у взрослых, по имеющимся оценкам почти половине детской популяции в мире вообще не предлагается проведение хронической ЗПТ. Обеспечение доступа к ЗПТ для всех детей является важнейшей задачей будущего. Для получения достоверной информации о демографических особенностях и исходах ЗПТ у детей, Международная Ассоциация Детских Нефрологов (International Pediatric Nephrology Association, IPNA) планирует в ближайшее время организовать глобальный регистр популяционных данных. В случае успеха, регистр IPNA по ЗПТ может стать образцовой моделью для проведения сбора данных во всем мире.

Переход от педиатрической медицинской помощи к медицинской помощи для взрослых

Перевод подростков с заболеваниями почек во взрослую сеть имеет решающее значение, как для пациентов, так и для лиц, обеспечивающих им медицинскую помощь и уход. У молодых пациентов с хроническими заболеваниями переход из педиатрической во взрослую сеть часто приводит к несоблюдению рекомендаций.²⁶⁻²⁸ Поэтому для обеспечения успеха должны осуществляться продуманные шаги и выполняться методически отработанные процедуры, основанные на валидированных протоколах и заслуживающих доверия рекомендациях.

В процессе смены сети наблюдения с педиатрической на взрослую «перевод» подростка, который должен происходить постепенно, следует отличать от «передачи», которая зачастую представляет собой просто неожиданную механическую замену медицинского учреждения или врача. Внедрение концепции «перевода» должно быть заблаговременным, за несколько месяцев или лет до целевого срока, когда дети вступают в подростковый и взрослый воз-

раст. Конечная цель заключается в содействии установлению прочных взаимоотношений и разработке индивидуального плана в новой сети наблюдения, что позволит пациенту чувствовать себя достаточно комфортно, чтобы информировать врача о несоблюдении рекомендаций и других упущениях.

План перевода подростка во взрослую сеть должен составляться с учетом того, что эмоциональная зрелость детей с заболеваниями почек может быть очень различной. Оценка семейной ситуации и лиц, осуществляющих уход за детьми, а также культурных, социальных и финансовых факторов в момент перевода являются ключевым моментом, особенно важна реалистическая оценка бремени, лежащего на лицах, обеспечивающих уход.⁴ Время и формат перевода могут существенно различаться у отдельных пациентов в зависимости от конкретной ситуации; поэтому предпочтителен гибкий перевод без заранее установленной даты и даже без четко очерченного формата.

Важно отметить, что перевод может быть замедлен или приостановлен, пациент даже может быть временно возвращен обратно в детскую сеть в критических ситуациях, например при обострении или прогрессировании заболевания или при нестабильной семейной или социальной ситуации. Консенсус, недавно разработанный общими усилиями Международного Общества Нефрологов (ISN) и Международной Ассоциации Детских Нефрологов (IPNA), предлагает в соответствии с вышеизложенными положениями ряд мер, направленных на улучшение процесса перевода пациентов с заболеваниями почек во взрослую сеть медицинской помощи.^{29,30}

Призыв к сбору информации и к действию

Учитывая уязвимость детей с заболеваниями почек, в том числе влияние этих заболеваний на рост и развитие, а также на будущую взрослую жизнь и, принимая во внимание, что в развивающихся странах значительная часть детей испытывает дефицит медицинской помощи, всеобщее просвещение крайне важно для переориентации существующих связей и последующих действий.^{31,32} Все усилия должны быть направлены на укрепление регионального и международного сотрудничества и обмена идеями между местными почечными фондами, профессиональными сообществами и другими некоммерческими организациями, государством и правительством, с тем чтобы содействовать расширению возможностей всех заинтересованных сторон для улучшения здоровья, благополучия и качества жизни детей с заболеваниями почек и обеспечения продолжительности их жизни в зрелом возрасте.

Однако до недавнего времени консенсус ВОЗ по неинфекционным заболеваниям включал только сердечно-сосудистые заболевания, рак, диабет и хронические заболевания легких, но не болез-

ни почек.^{33,34} К счастью, глобальная кампания под предводительством ISN увенчалась успехом – Политическая Декларация по Неинфекционным Заболеваниям, утвержденная на саммите Организации Объединенных Наций в 2011 году, теперь включает заболевания почек под пунктом 19.³⁵

Просвещение и повышение осведомленности о заболеваниях почек в целом и болезнях почек в детском возрасте в частности согласуется с задачами ВОЗ по снижению смертности от неинфекционных заболеваний с помощью 10-летней инициативы популяционного уровня, направленной на изменения образа жизни (включая ограничение курения и употребления алкоголя, контроль потребления соли и контроль калорийности питания) и проведение эффективных вмешательств (включая контроль артериального давления, холестерина и гликемии). Необходимы серьезные усилия для реорганизации и расширения междисциплинарных взаимодействий с акцентом на раннее выявление и лечение заболеваний почек у детей. Поскольку проблемы, связанные с заболеваниями почек, могут оказаться отодвинутыми на задний план другими неинфекционными заболеваниями, более важными для здравоохранения – такими как диабет, рак и сердечно-сосудистые заболевания, наши усилия должны быть направлены на повышение знаний и осведомленности о таких перекрестных состояниях, как кардиоренальный синдром; о глобальной природе ХБП и терминальной ХПН как основных неинфекционных заболеваний; и о роли заболеваний почек как дополнительного фактора в умножении бремени болезней при других неинфекционных заболеваниях. Достижению вышеуказанных целей могут послужить официальные документы, включая консенсусные статьи и детальные обзоры экспертов мирового класса.³⁶

Литература

1. Goldstein, S.L. Acute kidney injury in children and its potential consequences in adulthood. *Blood Purif* 33, 131-137 (2012).
2. Harambat, J., van Stralen, K.J., Kim, J.J. & Tizard, E.J. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol* 27, 363-373 (2012).
3. Warady, B.A. & Chadha, V. Chronic kidney disease in children: the global perspective. *Pediatr Nephrol* 22, 1999-2009 (2007).
4. Furth, S.L., et al. Design and methods of the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) prospective cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 1, 1006-1015 (2006).
5. Health statistics and information systems: Estimates for 2000–2012. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html.
6. NAPRTCS Annual Reports <https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/annlrept.html>.
7. Saran, R., et al. US Renal Data System 2014 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 65, A7 (2015).
8. ESPN/ERA-EDTA Registry, European Registry for Children on Renal Replacement Therapy <http://www.espn-reg.org/index.jsp>.
9. Ardissino, G., et al. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the ItalKid project. *Pediatrics* 111, e382-387 (2003).
10. Wong, C.J., Moxey-Mims, M., Jerry-Fluker, J., Warady, B.A. & Furth, S.L. CKiD (CKD in children) prospective cohort study: a review of current findings. *Am J Kidney Dis* 60, 1002-1011 (2012).
11. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 386, 743-800 (2013).
12. Coca, S.G., Singanamala, S. & Parikh, C.R. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* 81, 442-448 (2012).
13. Basu, R.K., et al. Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury, Renal Angina and Epidemiology in critically ill children (AWARE): study protocol for a prospective observational study. *BMC Nephrol* 16, 24 (2015).
14. Eckardt, K.U., et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet* 382, 158-169 (2013).
15. Wuhl, E., et al. Timing and outcome of renal replacement therapy in patients with congenital malformations of the kidney and urinary tract. *Clin J Am Soc Nephrol* 8, 67-74 (2013).
16. Group, E.T., et al. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med* 361, 1639-1650 (2009).
17. van Stralen, K.J., Borzych-Duzalka, D., Hataya, H. & et al. Survival and clinical outcomes of children starting renal replacement therapy in the neonatal period. *Kidney Int* 86(2014).
18. Querfeld, U., et al. The Cardiovascular Comorbidity in Children with Chronic Kidney Disease (4C) study: objectives, design, and methodology. *Clin J Am Soc Nephrol* 5, 1642-1648 (2010).
19. Hoy, W.E., et al. The early development of the kidney and implications for future health. *Journal of developmental origins of health and disease* 1, 216-233 (2010).
20. Flynn, J.T., et al. The effect of abnormal birth history on ambulatory blood pressure and disease progression in children with chronic kidney disease. *J Pediatr* 165, 154-162 e151 (2014).
21. Rodriguez, M.M., et al. Histomorphometric analysis of postnatal glomerulogenesis in extremely preterm infants. *Pediatric and developmental pathology: the official journal of the Society for Pediatric Pathology and the Paediatric Pathology Society* 7, 17-25 (2004).
22. Abitbol, C.L., et al. Long-term follow-up of extremely low birth weight infants with neonatal renal failure. *Pediatr Nephrol* 18, 887-893 (2003).
23. Hodgin, J.B., Rasoulpour, M., Markowitz, G.S. & D'Agati, V.D. Very low birth weight is a risk factor for secondary focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 4, 71-76 (2009).

24. *Verhave, J.C., Wetzels, J.F. & van de Kar, N.C.* Novel aspects of atypical haemolytic uraemic syndrome and the role of eculizumab. *Nephrol Dial Transplant* 29 Suppl 4, iv131-141 (2014).
25. *Torres, V.E.* Vasopressin receptor antagonists, heart failure, and polycystic kidney disease. *Annu Rev Med* 66, 195-210 (2015).
26. *Jarzemkowski, T., et al.* Impact of non-compliance on outcome after pediatric kidney transplantation: an analysis in racial subgroups. *Pediatr Transplant* 8, 367-371 (2004).
27. *Watson, A.R.* Non-compliance and transfer from paediatric to adult transplant unit. *Pediatr Nephrol* 14, 469-472 (2000).
28. *Ayjoulat, I., et al.* Non-adherence in adolescent transplant recipients: the role of uncertainty in health care providers. *Pediatr Transplant* 15, 148-156 (2011).
29. *Watson, A.R., et al.* Transition from pediatric to adult renal services: a consensus statement by the International Society of Nephrology (ISN) and the International Pediatric Nephrology Association (IPNA). *Kidney Int* 80, 704-707 (2011).
30. *Watson, A.R., et al.* Transition from pediatric to adult renal services: a consensus statement by the International Society of Nephrology (ISN) and the International Pediatric Nephrology Association (IPNA). *Pediatr Nephrol* 26, 1753-1757 (2011).
31. *Gallieni, M., et al.* The burden of hypertension and kidney disease in Northeast India: the Institute for Indian Mother and Child noncommunicable diseases project. *TheScientificWorldJournal* 2014, 320869 (2014).
32. *White, A., Wong, W., Sureshkumar, P. & Singh, G.* The burden of kidney disease in indigenous children of Australia and New Zealand, epidemiology, antecedent factors and progression to chronic kidney disease. *Journal of paediatrics and child health* 46, 504-509 (2010).
33. *Zarocostas, J.* Need to increase focus on non-communicable diseases in global health, says WHO. *BMJ* 341, c7065 (2010).
34. *Gulland, A.* WHO agrees to set up body to act on non-communicable diseases. *BMJ* 346, f3483 (2013).
35. *Feehally, J.* Chronic kidney disease: Health burden of kidney disease recognized by UN. *Nat Rev Nephrol* 8, 12-13 (2011).
36. *Couser, W.G., Remuzzi, G., Mendis, S. & Tonelli, M.* The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int* 80, 1258-1270 (2011).

Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек

Рабочая группа по анемии

Российское Диализное Общество

Общество Нефрологов России

Шилов В.Ю., Земченков А.Ю., Гуревич К.Я., Добронравов В.А.,
Лысенко (Козловская) Л.В., Ермоленко В.М., Смирнов А.В., Томилина Н.А.,
Хасабов Н.Н., Шилов Е.М., Шостка Г.Д.

Russian national clinical recommendations for diagnosis and treatment of anemia in chronic kidney disease

Anemia working group

Russian Dialysis Society

Nephrology Society of Russia

Shilo V.Yu., Zemchenkov A.Yu., Gurevich K.Ya., Dobronravov V.A.,
Lysenko (Kozlovskaya) L.V., Ermolenko V.M., Smirnov A.V., Tomilina N.A.,
Khasabov N.N., Shilov E.M., Shostka G.D.

Ключевые слова: клинические рекомендации; анемия; препараты железа; эритропоэтин, средства, стимулирующие эритропоэз; целевой диапазон гемоглобина; гемотрансфузии

Резюме

Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек являются обновлением национальных рекомендаций, подготовленных Рабочей группой по анемии в 2006 году, и учитывают накопленную информацию, полученную в ходе первичного и повторных анализов результатов крупных международных клинических исследований и их мета-анализов, опубликованных до декабря 2015 года. Учтены выводы и положения рекомендаций KDIGO (2012), ряда национальных и европейских рекомендаций и комментариев к ним, а также имеющаяся информация об особенностях российской популяции и реальной клинической практики. Целевым уровнем гемоглобина для всех пациентов с ХБП определен диапазон от 100 до 120 г/л, выделены группы пациентов, которые могут получить преимущества от уровней гемоглобина вблизи нижней и верхней границ диапазона. Определены алгоритмы обследования и терапии при анемии, а также при недостаточном ответе на терапию. Первой линией терапии часто являются препараты железа; введена рекомендация по ограничению эскалации дозы эритропоэтина при недостаточном ответе. Увеличение недельной дозы эритропоэтина более 12 тыс. МЕ/неделю редко приводит к повышению уровня гемоглобина, но увеличивает риски, связанные с терапией эритропоэтином. Сохранено крайне консервативное отношение к гемотрансфузиям.

Abstract

Russian national clinical recommendations for diagnosis and treatment of anemia in chronic kidney disease are renewal of the national recommendations issued in 2006 by Anemia Working Group previously and accumulate information from large multicenter clinical trials and re-analysis and meta-analysis of data published until December 2015. The working group considered statements and rationales of KDIGO (2012), other national guidelines and position statements as well as Russia population feature and real practice conditions. The target level for hemoglobin is defined as 10.0-12.0 g/dl. The groups of patients, which can benefit with hemoglobin level close to lower and upper border of the target range are described. The algorithms of patient evaluation and therapy are recommended as well as the evaluation of non-responders. First line therapy in most cases is iron; the erythropoietin (EPO) dose escalation in resistant cases should be limited. The exceeding of weekly dose of 12,000 IE rarely leads to hemoglobin increase but extends the risks linked to EPO therapy. Blood transfusion is indicated in very limited number of conditions.

Key words: Clinical Practice Guideline; anemia; iron; erythropoietin; erythropoiesis-stimulating agent; hemoglobin target range; red cell transfusion

Сокращения

ГД	– гемодиализ
ДН	– диабетическая нефропатия
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ЗПТ	– заместительная почечная терапия
ПА	– перитонеальный диализ
РКИ	– рандомизированное контролируемое исследование
рчЭПО	– рекомбинантный человеческий эритропоэтин
СД	– сахарный диабет
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
СРБ	– С-реактивный белок
ССО	– сердечно-сосудистые осложнения
ССЭ	– средства, стимулирующие эритропоэз
ТП	– трансплантация почки
ХБП	– хроническая болезнь почек
ЭПО	– эритропоэтин
CERA	– Continuous erythropoietin receptor activator – эпоэтин бета (метоксиполиэтиленгликоль)
Нб	– гемоглобин
HIF	– индуцируемый гипоксией фактор
PRCA	– Pure red cell aplasia – парциальная красно-клеточная аплазия
%TSAT	– % насыщения трансферрина

Исследования

CHOIR	– Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency
CREATE	– Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment With Epoetin Beta Trial
TREAT	– Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy
KDIGO	– Kidney Disease: Improving Global Outcome – независимая международная инициатива, поддерживаемая консорциумом спонсоров
KDOQI	– Kidney Disease Outcomes Quality Initiative – Инициатива Национального почечного фонда (США)
GRADE	– Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation – система оценки клинических рекомендаций

Методика оценки силы рекомендаций и уровня их доказательности, использованная при составлении данных клинических рекомендаций*.

По силе рекомендации подразделяются на три категории в порядке уменьшения: уровень 1 (эксперты рекомендуют); уровень 2 (эксперты предлагают); нет градации («недифференцированный уровень») (таблица 1).

Сила доказательности рекомендаций подразделена на 4 уровня (таблица 2).

Таблица 1

Оценка силы рекомендаций

	Оценка рекомендации		
	с позиции пациента	с позиции врача	с позиции организатора здравоохранения
Уровень 1 (эксперты рекомендуют)	Большинство пациентов в данной ситуации предпочли бы рекомендованные действия, и лишь небольшая часть из них отвергла бы их	Большинству пациентов врач будет выполнять рекомендованные действия	Рекомендацию следует рассмотреть с точки зрения внедрения в практику или для выработки критерия качества помощи
Уровень 2 (эксперты предлагают)	Большая часть пациентов в данной ситуации предпочли бы рекомендованные действия, но меньшая часть отвергла бы их	Для разных пациентов адекватными могут быть различные подходы. Каждому пациенту необходима помощь в выборе решения, соответствующего его потребностям и предпочтениям	Вероятно, рекомендация, потребует обсуждения с участием заинтересованных сторон до реализации в организационных решениях
Нет градации (недифференцируемый уровень) НГ	Уровень устанавливается в тех случаях, когда рекомендации основаны на здравом смысле, или, когда тема не предполагает возможности адекватного применения системы доказательств, используемых в клинической практике. Положения не предполагается интерпретировать в строгие рекомендации.		

Таблица 2

Оценка уровня доказательности

Уровень	Качество свидетельств	Значение
A	высокое	Эксперты уверены, что истинный эффект будет близок к ожидаемому
B	среднее	Вероятно, что истинный эффект будет близок к ожидаемому, но возможно и существенное различие
C	низкое	Истинный эффект может существенно отличаться от ожидаемого
D	очень низкое	Ожидаемый эффект является очень неопределенным и может быть весьма далеким от истинного

Использование рекомендаций

Настоящие рекомендации являются обновлением национальных рекомендаций, подготовленных Рабочей группой по анемии в 2006 году и учитывают накопленную новую информацию, прежде всего, полученную в крупных международных клинических исследованиях, в результате их первичного анализа, ре-анализа и мета-анализов, опубликованных в 2006-2015 годах. Учтены выводы и положения рекомендаций KDIGO (2012), ряда национальных и европейских рекомендаций и комментариев к ним, а также имеющаяся информация об особенностях российской популяции и реальной клинической практики. Таким образом, Рабочей группой предприняты максимальные усилия, чтобы использовать всю доступную информацию, однако рекомендации не являются и не могут быть использованы как стандарт помощи или основание для назначения обследования или курса лечения. При учете индивидуальных особенностей и потребностей пациентов, доступных ресурсов и установленных ограничений в реальной практике неизбежны и необходимы вариации подходов. Каждый врач и организатор здравоохранения при использовании рекомендаций принимает ответственность за адекватность использования положений рекомендаций к каждой конкретной ситуации. Оценки силы и степени доказательности отдельных положений помогут в принятии решения.

Раздел 1. Распространенность анемии почечного генеза. Актуальность и клиническая значимость проблемы

Нефрогенная анемия закономерно осложняет течение ХПН и обычно наблюдается при снижении СКФ до 40-60 мл/мин, но иногда и на более ранних стадиях заболевания, например, при ДН.

Анемия при ХБП носит характер гипорегенераторной, нормохромной и нормоцитарной, со сниженным числом ретикулоцитов и особенно выражена к началу ЗПТ и у пациентов на диализе. Анемия почечного генеза широко распространена при всех видах ЗПТ, однако наибольшее число больных с анемией наблюдается на программном ГД: при отсутствии лечения уровень Hb менее 100 г/л обычно наблюдается более чем у 90% больных. Несмотря на ее множественный генез, решающий вклад в патогенез нефрогенной анемии вносит дефицит выработки эндогенного ЭПО в почках. В доэритропоэтиную эпоху адекватная коррекция анемии у больных на диализе была трудноразрешимой задачей и решалась главным образом при помощи гемотрансфузий, что повышало риск немедленных трансфузионных реакций, передачи вирусных инфекций, перегрузки железом, сенсibilизации. Разработка и внедрение в клиническую практику препаратов рЧЭПО не только революционным образом повлияли на лечение анемии, но и в целом изменили представление об адекватности ЗПТ. Как показали результаты контролируемых рандомизированных исследований, выполненных в полном соответствии с принципами доказательной медицины, лечение нефрогенной анемии непосредственно снижает заболеваемость и смертность больных с ХБП, главным образом за счет сердечно-сосудистых и инфекционных осложнений. К другим позитивным результатам коррекции анемии можно отнести улучшение качества жизни, повышение работоспособности, увеличение переносимости физических нагрузок, улучшение когнитивной и половой функций. Сле-

довательно, анемия является потенциально изменяемым фактором риска заболеваемости и смертности больных на ЗПТ. Ее своевременная коррекция до рекомендуемых целевых значений является необходимым условием медицинской и социальной реабилитации больных на ЗПТ и повышает эффективность лечения в целом.

В последние годы все большее внимание уделяется профилактике и коррекции анемии на ранних стадиях в структуре нефро- и кардиопротекции у больных с ХБП. У значительного числа больных к началу ЗПТ анемия весьма выражена. Возможно, что коррекция анемии может способствовать и уменьшению темпов прогрессирования ХБП. Поэтому коррекцию анемии можно рассматривать как важную часть программы нефропротективной терапии для снижения риска смерти этой категории пациентов как до, так и после начала ЗПТ.

Распространенность и выраженность анемии на ЗПТ в России значительно превышает аналогичные показатели развитых стран мира. Так, по данным ESAM, более половины больных в Западной Европе (53%) достигли целевого уровня Hb (>110 г/л). Существенный прогресс был достигнут в коррекции анемии и в России. Если в 2005 г. больных с целевым уровнем Hb, по данным Регистра Российского диализного общества, было не более 20%, то к 2010 г. их число возросло до 50%. Существенно снизилось число пациентов с недопустимо низкими значениями Hb (менее 90 г/л). Однако все еще наблюдаются существенные различия в результатах лечения анемии в различных регионах нашей страны, которые не всегда можно объяснить нехваткой препаратов для лечения анемии или недостаточной технической оснащенностью диализных отделений. Следовательно, проблема коррекции анемии на ЗПТ в нашей стране остается актуальной и имеет высокую клиническую значимость.

Создание и внедрение в клиническую практику рекомендаций по лечению анемии благоприятным образом сказалось на результатах лечения анемии. Так, по данным исследования ESAM II, после внедрения Европейских рекомендаций EBPГ число больных, достигших целевого уровня Hb, возросло с 53 до 67%. Несмотря на наличие международных рекомендаций, многие страны создают национальные рекомендации с учетом особенностей системы здравоохранения каждой страны и состава пациентов. В нашей стране создание национальных рекомендаций стало особенно актуальным после включения ряда препаратов ЭПО и железа в Перечень лекарственных препаратов для обеспечения льготных категорий больных, что впервые создало предпосылки для возможности коррекции почечной анемии на всей территории России. В основу Российских национальных рекомендаций 2006 г.

легли данные Российских исследований, международные рекомендации EBPГ, ОРТА, рекомендации NKF-K/DOQI, разработанные на основе опубликованных результатов клинических исследований, выполненных с позиций доказательной медицины. За этот период завершены и опубликованы крупные международные контролируемые исследования, в большинстве которых принимали участие и Российские центры, опубликованы международные рекомендации экспертов KDIGO, а также позиции и комментарии к ним различных международных и национальных нефрологических обществ и ассоциаций. С учетом существенного различия состава больных, их демографических и клинических характеристик, а также особенностей системы здравоохранения, рабочая группа считает необходимым создание обновленных Российских национальных рекомендаций в редакции.

Раздел 2. Определение. Диагностика. Цели лечения

2.1. Определение

Определение анемии в равной степени относится к больным на преддиализных стадиях ХБП и применимо к больным на ЗПТ, независимо от ее модальности (ГД, ПД, аллотрансплатация почки). Основным критерий диагностики анемии у пациентов с ХБП – снижение концентрации Hb ниже среднего уровня на 2 стандартных отклонения (т.е. до уровня менее чем у 95% здоровых лиц) с учетом возраста и пола. Представленные значения сравнимы с аналогичными показателями, которые были взяты за основу определения анемии, представленного экспертами Всемирной Организации Здравоохранения несколько десятилетий назад (<120 г/л у женщин и <130 г/л у мужчин). Тем не менее, для России величина оптимальной концентрации Hb для пациентов с ХБП определена по уровням Hb, характерным для лиц европейской популяции, проживающих на высоте ниже 1500 м над уровнем моря и не страдающих сопутствующими заболеваниями.

Рекомендация 2.1.1. Анемией у больных на ЗПТ следует считать снижение Hb:

- <115 г/л у взрослых женщин;
- <135 г/л у взрослых мужчин;
- <120 г/л у пожилых мужчин и женщин (старше 70 лет).

Снижение Hb ниже указанных значений требует проведения диагностических мероприятий для уточнения причин развития анемии.

При постоянном наблюдении пациентов с ХБП и наличии данных об уровне Hb можно заметить начальные сдвиги этих показателей в сторону снижения. Уменьшение Hb более чем на 15% от обычного индивидуального физиологического уровня даже

при значениях данных параметров, формально еще превышающих нижнюю границу нормы, отражает прогрессирование почечной патологии и впоследствии, как правило, приводит к появлению явной анемии. Такая начальная отрицательная динамика Hb может отмечаться уже во 2-й стадии ХБП (СКФ 60-89 мл/мин) и более характерна для лиц мужского пола. В такой ситуации целесообразно проведение соответствующей (превентивной) диагностики и лечения.

2.2. Патогенез

Основные причины развития анемии при ХБП – недостаток выработки эндогенного ЭПО, уменьшение срока жизни эритроцитов в условиях уремического окружения (супрафизиологический гемолиз) и дефицит железа. Таким образом, почечную анемию можно характеризовать как гипорегенераторную ЭПО-дефицитную с признаками гемолиза и дефицита железа. Срок жизни нормальных эритроцитов составляет 100-120 суток, но при уремии он сокращается до 80 суток. Применение различных методов диализа не позволяет нормализовать время полужизни эритроцитов, но в сыворотке здоровых лиц продолжительность жизни эритроцитов больных с ХБП полностью нормализуется, свидетельствуя, что снижение времени полужизни обусловлено не дефектом самих эритроцитов, а уремическим окружением. Существенное значение в усилении анемизации имеют кровопотери, связанные как с ГД (остатки крови в экстракорпоральном контуре, кровотечения из мест пункции, взятие крови на анализы), так и скрытые кровопотери в желудочно-кишечном тракте. Последние отчасти обусловлены дефектом тромбоцитов и усугубляются на фоне

применения гепарина. В то же время, адекватный ГД, уменьшая содержание уремических токсинов в сыворотке, включая возможные ингибиторы эритропоэза, положительно влияет на продукцию эритроцитов.

Для уремии характерен как абсолютный, так и относительный дефицит эндогенного ЭПО. Дифференцировка мультипотентных стволовых клеток в зрелые эритроциты осуществляется под контролем ЭПО, особенно в ранних стадиях эритропоэза. В физиологических условиях поддерживается обратная зависимость между уровнем Hb и синтезом эндогенного ЭПО. Например, потеря даже 500 мл крови вполне достаточна для повышения уровня сигнальной РНК и последующей активной экспрессии ЭПО перитубулярными фибробластами интерстиция коркового и мозгового слоя почки. При выраженной постгеморрагической анемии уровень эндогенного ЭПО может повышаться в десятки, сотни и даже тысячи раз по сравнению с первоначальным. У большинства пациентов с ХПН такого повышения не происходит, хотя на ранних стадиях ХБП почки сохраняют способность к синтезу и высвобождению ЭПО в ответ на гипоксию. Для ХБП характерна диссоциация между уровнем Hb в крови и ренальной продукцией ЭПО. В основе этого феномена, как полагают, лежит нарушение сложнейшего взаимодействия интерстициальных фибробластов, капилляров и тубулярных клеток, необходимых для обеспечения нормального гемопоэза.

При некоторых формах ХБП, в частности, при ДН, дисфункция развивается еще при умеренно сниженной СКФ на разных уровнях и проявляется утолщением базальной мембраны капилляров клубочка, канальцевой гипертрофией, повышением реабсорбции натрия, стагнацией кровотока в перитубулярных капиллярах, что нарушает синтез ЭПО.

Для восприятия и интеграции ответа почки на гипоксию критически важен индуцируемый гипоксией фактор (HIF). HIF регулирует транскрипцию кислород-чувствительных генов, таких как ген ЭПО, а также активность других важных медиаторов, в частности, VEGF (сосудистый эндотелиальный фактор роста), транспортеров глюкозы и синтазы окиси азота. HIF – гетеродимер, состоящий из α - и β -субъединиц, его постоянно экспрессируют почки. В отсутствие гипоксии HIF-1 α и HIF-2 α быстро деградируют. При падении уровня Hb происходит ингибирование деградации α -субъединиц, что создает условия димеризации с HIF-1 α . В результате активный комплекс HIF связывается комплементарным сайтом «усиливающего» участка гена ЭПО, повышая продукцию последнего. Активные кислородные радикалы, содержание которых всегда повышено при ХБП, ускоряют деградацию HIF-1 α и подавляют экспрессию гена ЭПО, ослабляя адаптацию канальцевых клеток к гипоксии на молекулярном уровне. К подобной деградации HIF-1 α приводит

и гипергликемия при ДН. В последнем случае определенную роль в недостаточной продукции ЭПО играет и автономная полинейропатия.

2.3. Диагностика анемии

Анемия при ХБП может развиваться вследствие разных причин, помимо дефицита ЭПО. Базовое клинико-лабораторное обследование призвано дать информацию о степени и типе анемии, активности эритропоэза, о наличии функционально активного железа, доступного для эритропоэза, и его запасах. Исследование концентрации ЭПО в плазме крови, как правило, не требуется. Простое сочетание «наличия ХБП и снижения Hb» не является основанием для диагноза «почечной» анемии. В целом, диагноз почечной анемии устанавливается после исключения анемии другого происхождения. Чем более выражено несоответствие между степенью анемии и тяжестью течения ХБП (сохранная СКФ, низкая протеинурия, нормотензия), тем более тщательной проверки требует наличие анемии в отношении других возможных ее причин, помимо дефицита продукции ЭПО. Наоборот, отрицательные тесты, при отсутствии данных в пользу любой иной этиологии анемии (железодефицит/кровопотери, опухоли, цитостатики, гемолиз и пр.), с высокой долей вероятности указывают на дефицит продукции ЭПО как причину снижения Hb.

Концентрацию Hb наиболее правильно определять в периферической венозной крови. Для пациентов на преддиализной стадии и больных, получающих ПД, время взятия пробы несущественно, так как у них объем плазмы является относительно постоянной величиной. Однако для пациентов на ГД время взятия пробы для лабораторного анализа – важный фактор, и определять уровень Hb следует только в пробах, полученных до начала процедуры ГД. Пробы крови у больных на ГД нежелательно брать после 2-дневного интервала (как правило, после выходных), так как возрастает вероятность недооценки концентрации Hb в постдиализном периоде.

Рекомендация 2.3.1. До назначения средств, стимулирующих эритропоэз (ССЭ), у пациентов с ХБП необходимо провести первичное клинико-лабораторное обследование (см. Раздел 2.3) для выявления иных возможных причин анемии, усугубляющих относительный дефицит ЭПО. (НГ)

Рекомендация 2.3.2. Диагноз почечной анемии должен рассматриваться, если: (НГ)

- имеется значительное нарушение функции почек; а также
- во время проведения диагностических исследований не было установлено иных причин возникновения анемии, кроме ХБП.

2.4. Диагностика почечной анемии: минимальный объем необходимых исследований

Рекомендация 2.4.1. Базовое первичное клинико-лабораторное обследование должно включать определение следующих показателей: (НГ)

- концентрация Hb – для определения степени анемии;
- эритроцитарные индексы (средний корпускулярный объем и среднее содержание Hb) – для выявления типа анемии;
- количество ретикулоцитов (абсолютное) – для оценки активности эритропоэза;
- концентрация ферритина в плазме (сыворотке) – для определения запасов железа;
- количество железа, доступного для эритропоэза, оценивают путем измерения одного из следующих параметров:
- % насыщения трансферрина (%TSAT – transferrin saturation) в плазме или сыворотке;
- процентное соотношение гипохромных эритроцитов (HRC);
- концентрация СРБ в плазме или сыворотке – для выявления воспалительной реакции.

Рекомендация 2.4.2. В случае недостаточной информативности данных, полученных на начальном этапе, следует провести развернутое клиническое обследование, которое может включать: (НГ)

- выявление кровопотери через ЖКТ (тест на скрытую кровь);
- исследование концентрации в плазме витамина B12 и содержания фолиевой кислоты;
- определение концентрации в плазме или сыворотке интактного паратиреоидного гормона (iPTH);
- расчет лейкоцитарной формулы крови и определение количества тромбоцитов;
- гемолитические тесты;
- электрофорез или иммуноблоттинг белков крови (мочи);
- определение концентрации алюминия в плазме крови;
- в отдельных случаях – электрофорез Hb и исследование костного мозга.

2.5. Целевые уровни Hb при лечении почечной анемии

Ранее большинство рекомендаций целью лечения ставили повышение уровня Hb >110 г/л. Несмотря на появлявшиеся отдельные сообщения, в которых повышение Hb до субнормальных и даже нормальных значений у отдельных групп пациентов имели потенциальные преимущества, требова-

лись контролируемые исследования, позволяющие судить о том, насколько возможная польза от такого повышения Hb может перевесить негативные аспекты повышения стоимости лечения и потенциально неблагоприятные побочные эффекты. Данные недавно опубликованных, в том числе многоцентровых исследований не подтвердили преимуществ нормализации Hb в профилактике ССО у диализных больных.

В настоящее время, согласно большинству имеющихся рекомендаций, целью лечения является повышение уровня Hb до 100-120 г/л, и это в равной степени относится к больным как в преддиализных стадиях ХБП, так и к больным на диализе и после ТП. Недавно опубликованные международные рекомендации группы экспертов KDIGO (2012) предписывают начинать лечение рчЭПО лишь при снижении уровня Hb до 90-100 г/л, при этом верхняя граница для большинства пациентов определена на уровне 115 г/л.

Особо подчеркивается, что при применении ССЭ пациентам с почечной анемией не следует умышленно стремиться довести уровень Hb выше 130 г/л. Нижняя граница целевого уровня Hb должна быть достигнута не позднее чем через 4 месяца от начала терапии. Ограничения верхней границы уровня Hb предусмотрены для лиц пожилого возраста, больных СД и пациентов с высоким кардиоваскулярным риском. Такие же ограничения справедливы в отношении больных с онкологическими и гематологическими заболеваниями. Для этих категорий больных рекомендовано придерживаться нижней границы целевого диапазона Hb. Вместе с тем, при сочетании ХБП с заболеваниями, связанными с резко выраженной системной/локальной гипоксией (например, при хронической болезни легких), с определенной осторожностью целесообразно достижение более высоких значений Hb.

По-видимому, первой среди ряда негативных исследований была публикация A. Besarab с соавт. (1998), в которой обобщены результаты наблюдения за 1233 диализными больными, у 618 из которых целевой гематокрит равнялся 42% и у 615 – 30%. За время лечения умерли 150 больных I группы и 113 II группы, острый инфаркт случился соответственно у 19 и 14 пациентов, при этом у больных I группы значительно улучшилось качество жизни. Исследование было прекращено ранее запланированного срока из-за больших рисков, связанных с более высоким целевым уровнем гематокрита. В Канадском исследовании (Foley et al., 2000) у пациентов на диализе нормализация Hb не приводила к регрессии гипертрофии миокарда левого желудочка, однако предотвращала развитие дилатации ЛЖ. В североамериканском исследовании, в котором участвовали около 600 пациентов (Parfrey et al., 2005) без сердечной патологии перед началом диа-

лиза, нормализация Hb влияла на параметры внутрисердечной гемодинамики и на развитие сердечной недостаточности. Частота смертей и побочных эффектов у больных, достигших и не достигших целевых значений Hb, достоверно не различалась. У первых оказалось выше качество жизни (по шкале SF-36). В исследовании Alys и соавт. (2005) у больных с IV стадией ХБП на фоне частичной коррекции анемии рчЭПО наблюдали улучшение левожелудочковых индексов у больных с исходно низкими показателями Hb (<100 г/л). Результаты последующих 3 больших многоцентровых исследований (CHOIR, CREATE и TREAT) не подтвердили гипотезу о преимуществе нормализации Hb в плане профилактики ССО. Анализ этих исследований свидетельствует, что усилия по достижению близких к нормальным значениям Hb и гематокрита как у больных с преддиализной ХПН, так и у пациентов на диализе не только не предотвращают у них развитие ССО, но способны усугубить риск развития этих осложнений. Об этом же говорят данные Кохрановского обзора, в котором проанализированы данные 22 РКИ с участием 3707 пациентов. Анализ этих исследований убедительно продемонстрировал, что уровень Hb >133 г/л не приводил к достоверному снижению смертности по сравнению с Hb 120 г/л как у пациентов с преддиализной ХПН, так и у больных на ЗПТ. Высокие значения Hb не предупреждали прогрессирования ХПН, число побочных эффектов достоверно не различалось, однако риск развития гипертензии у больных с Hb >120 г/л был ниже, чем при Hb >133 г/л. Отсутствовала достоверная разница в частоте тромбозов сосудистого доступа.

Отдельный интерес вызывает проблема коррекции анемии у больных с ДН и уремией, у которых анемия развивается в ранние сроки и у которых раньше начинают ЗПТ, чем при ХПН, вызванной гломерулонефритом, поликистозом и другой нозологией. В более ранних РКИ, посвященных этой проблеме – ACORD (Ritz и соавт., 2007) и IRIDIEM (Stevens и соавт., 2010) – не установлено регрессии гипертрофии миокарда левого желудочка на фоне более высоких значений Hb.

Основополагающим РКИ по проблеме коррекции анемии у больных с ДН и ХБП является исследование TREAT (Pfeffer и соавт., 2009), являющееся, по мнению F. Locatelli (2011), лучшим из когда-либо проведенных в нефрологии. В этом исследовании участвовали 4038 больных СД II типа с поражением почек, которые еще не нуждались в ЗПТ. Из них 2012 участникам проводилась постоянная терапия дарбэпоэтином альфа, с тем, чтобы повысить Hb до 130 г/л, а 2026 пациентам контрольной группы дарбэпоэтин альфа назначали эпизодически в небольших дозах на короткое время при снижении уровня Hb <90 г/л. Больные обеих групп получали препараты железа.

В исследовании TREAT не удалось показать, что более полная коррекция анемии снижает частоту сердечно-сосудистых событий, включая гипертрофию миокарда левого желудочка (суррогатный маркер) и летальность больных ХБП IV и V стадии. Более того, у больных, у которых удалось достигнуть близких к нормальным значениям Hb и гематокрита, чаще возникали различные ССО. Так, у больных, у которых на фоне сочетанной терапии дарбэпоэтином альфа и препаратами железа Hb повысился с 104 до 125 г/л, риск инсульта удваивался и участилось прогрессирование злокачественных новообразований. Риск ССО и повышения летальности оказался наиболее высоким у пациентов, у которых из-за неудовлетворительного гемопоэтического ответа на ранних этапах лечения приходилось применять большие дозы дарбэпоэтина альфа (Solomon S. et al., 2010).

В исследовании TREAT у больных контрольной группы, не получавших дарбэпоэтин альфа постоянно, а лечившихся только препаратами железа, уровень Hb через 30 месяцев лечения повысился со 104 до 110 г/л. Таким образом, исследование TREAT смещает акценты алгоритма коррекции анемии у больных с ХБП.

Однако, если внимательно посмотреть на состав больных в перечисленных крупных РКИ, то совершенно очевидно, что российская популяция больных с ХБП, в том числе пациенты, находящиеся на диализе, существенно отличается по демографии и клиническим характеристикам. Российские пациенты существенно моложе, имеют меньшую частоту ДН и тяжелого поражения сердечно-сосудистой системы. Кроме того, для Российской практики не характерны высокие дозы рчЭПО, применявшиеся в этих исследованиях.

Рекомендация 2.5.1. С учетом состава и характеристики больных в РФ, целевой уровень Hb для всех пациентов с ХБП рекомендован в диапазоне $100-120$ г/л. (2С)

Рекомендация 2.5.2. Приближаться к верхней границе рекомендовано: (НГ)

- у пациентов низкого риска (молодых, без выраженной сердечно-сосудистой патологии);
- у пациентов со стенокардией и другими проявлениями ишемической болезни сердца, у которых снижение уровня Hb приводит к усилению симптомов ишемии, а также
- у пациентов, демонстрирующих улучшение качества жизни при более высоких значениях Hb.

Рекомендация 2.5.3. У пациентов высокого риска, особенно больных с СД, злокачественными новообразованиями, инсультом, неишемическим поражением сердца, тяжелым поражением периферических сосудов, осложненным сосудистым доступом и недостаточным ответом

на терапию, применять ССЭ следует с осторожностью. У таких больных уровень Нб должен приближаться к нижней границе целевого диапазона. (НГ)

Рекомендация 2.5.4. У всех взрослых пациентов не рекомендовано применять ССЭ для умышленного повышения уровня Нб >130 г/л. (1А)

Раздел 3. Лечение почечной анемии

3.1. Лечение анемии с использованием препаратов железа

Дефицит железа – важный фактор развития почечной анемии, является распространенным состоянием как в общей популяции, так и в популяции больных с ХБП. Следует различать относительный и абсолютный дефицит железа. Абсолютный дефицит железа – это общее снижение запасов железа в организме, определяемое при снижении ферритина сыворотки ниже 100 мкг/л. Функциональный дефицит железа (ферритин >100 мкг/л, при этом насыщение трансферрина <20%) проявляется неспособностью обеспечить необходимым количеством железа пролиферирующие эритробласты, несмотря на достаточные запасы железа в организме. Функциональный дефицит железа нередко развивается во время коррекции анемии препаратами рчЭПО, при воспалительных заболеваниях или при недооценке степени хронической кровопотери.

Рекомендация 3.1.1. Следует различать абсолютный и функциональный дефицит железа. (НГ)

Рекомендация 3.1.2. Показатели обмена железа необходимо определять до начала терапии ССЭ и не реже 1 раз в 3 месяца: (НГ)

- ферритин сыворотки;
- % насыщения трансферрина (и/или % гипохромных эритроцитов).

В преддиализном периоде анемия нередко обусловлена дефицитом железа, который не может быть компенсирован изменениями диеты. В отсутствие причин для явных нарушений всасывания железа в ЖКТ следует использовать пероральные препараты железа с учетом потенциальной токсичности двухвалентного железа для эпителия проксимальных канальцев. Приемлемо применение любых препаратов железа для приема внутрь. Суточная доза элементарного железа должна составлять как минимум 200 мг. При наличии нарушений ЖКТ или других причин ухудшения всасывания железа (включая прогрессирование уремии) следует использовать препараты железа для парентерального применения. Указанием на недостаточное всасывание железа может быть неудовлетворительная динамика лабораторных показателей дефицита железа на фоне приема пероральных препаратов железа. Их непереносимость является дополнительным по-

казанием для применения железа парентерально. Развитие дефицита железа на фоне лечения ЭСС требует быстрой его коррекции, которая возможна только при парентеральном введении препаратов железа. Оптимальные уровни показателей обмена железа представлены в таблице 3.

Таблица 3

Оптимальные уровни показателей обмена железа

Параметр	Оптимально
Ферритин, мкг/л	200-500
Насыщение трансферрина, %	30-40
Число гипохромных эритроцитов, %	<2,5

Рекомендация 3.1.3. Оптимальным способом введения препаратов железа для пациентов с ХБП является внутривенный, так как у больных с уремией значительно снижена степень абсорбции железа в ЖКТ. (2С)

Рекомендация 3.1.4. У больных на ранних стадиях ХБП допустимо применение препаратов железа внутрь. При их низкой эффективности железо следует вводить внутривенно. (НГ)

Рекомендация 3.1.5. Для пациентов с ХБП, не получающих терапию препаратами железа и ССЭ, рекомендовано 1-3 месячный курс пробной терапии препаратами железа (внутривенными для всех пациентов на ГД, а у пациентов с ХБП 2-3 стадий и у пациентов на ПД, если хорошо переносятся, следует начать с пероральных препаратов) в случаях, если: (2С)

- имеется абсолютный дефицит железа (% насыщения трансферрина <20% и ферритин сыворотки <100 мкг/л);
- или
- необходимо повысить уровень Нб и
- % насыщения трансферрина <25% и уровень ферритина <200 мкг/л у пациентов с ХБП 2-5 стадий еще не на диализе, и <30% и <300 у диализных ХБП 5Д соответственно.

Рекомендация 3.1.6. Проводя терапию железом, не следует намеренно превышать процент насыщения трансферрина >30% и уровень ферритина >500 мкг/л. (НГ)

Рекомендация 3.1.7. Не следует вводить препараты железа больным с активными генерализованными инфекциями. (НГ)

Дефицит железа наиболее характерен для больных на ГД и развивается практически у всех пациентов, не получающих в течение длительного времени препаратов железа. Важнейшей причиной развития его дефицита на программном ГД являются потери крови, составляющие 3-4 л в год, что эквивалентно 2 г железа. Потенциальные потери крови включают остатки крови в экстракорпоральном контуре (диализатор, магистрали), кровопотери из мест пункции, рутинные лабораторные исследования, потери крови при использовании катетеров и, наконец, скрытые кровопотери из ЖКТ. Пациентам, начинающим ГД с низким уровнем Hb, следует с особой тщательностью подбирать дозу гепарина для обеспечения необходимой антикоагуляции. С целью компенсации неизбежных кровопотерь у подавляющего большинства пациентов, находящихся на ГД, внутривенное введение препаратов железа является обязательной мерой профилактики дефицита железа. Пероральные формы препаратов железа часто бывают неэффективны вследствие низкой биодоступности и сниженной кишечной абсорбции. У молодых женщин потребность в железе выше, чем у мужчин. Оценку запасов железа в организме следует провести еще до начала терапии ССЭ, и далее не реже 1 раза в 3 месяца определять сывороточную концентрацию ферритина, процент насыщения трансферрина и число гипохромных эритроцитов (в норме <2,5%). Последние два показателя отражают развитие функционального дефицита железа. При выявлении абсолютного дефицита железа общепризнанной тактикой является введение внутривенно 1000 мг железа за 6-10 недель. Обычно вводят

по 100 мг железа 1-2 раза в неделю до достижения целевого Hb. Далее поддерживающие дозы железа вводятся 1 раз в 2-4 недели под обязательным лабораторным контролем. Конкретные дозы и кратность введения препаратов внутривенного железа (например, 100 мг 1 раз в неделю или 50 мг 2 раза в неделю) остаются на усмотрение врачей, наблюдающих конкретного больного, так как до настоящего времени недостаточно данных, которые бы доказали преимущество того или иного режима введения препаратов железа (дозы и интервалы между введениями). Следует иметь в виду, что для повышения уровня Hb на 10 г/л необходимо не менее 150 мг железа.

Стратегия лечения внутривенными препаратами железа зависит от доступности конкретных препаратов железа в различных странах. В таблице 4 представлены препараты для внутривенного введения и звездочками (*) обозначены препараты, разрешенные к применению в России.

Перечисленные препараты имеют практически одинаковую эффективность в восполнении запасов железа и низкую токсичность. Поэтому при выборе препарата следует ориентироваться на возможность введения полной расчетной дозы, риск развития аллергических реакций, стоимость препаратов и др. Применение железа (III) гидроксид сахарозного комплекса (Венофера®) одобрено как Европейскими, так и Национальными рекомендациями по лечению анемии у больных с ХБП. Препараты высокомолекулярного железа декстрана имеют значительно большую частоту аллергических реакций по сравнению с железом (III) гидроксид сахарозным комплексом (Венофером®). Описаны случаи смерти больных от анафилактических реакций на введение железа (III) гидроксид декстрана, обусловленных антителами к декстрану. Железо (III) гидроксид дек-

Таблица 4

Препараты железа для внутривенного применения

Препараты железа	Концентрация железа, мг/мл	Содержание ампулы, мл	Макс. доза, мг	Время введения макс. дозы, ч	Тестовая доза
железа (III) гидроксид сахарозный комплекс (Венофер®)*	20	5	500	4	—
железа (III) гидроксид сахарозный комплекс (Ликферр100®)*	20	5	500 (7 мг/кг)	3,5	+
железа (III) гидроксид сахарозный комплекс (Аргеферр®)*	20	5	500 (7 мг/кг)	3,5	+
железа карбоксимальтозат (Феринжект®)*	50	2-10	1000 (15 мг/кг)	0,25 (15 мин)	—
[железа (III) гидроксид декстран (КосмоФер®)]* Низкомолекулярный декстран железа	50	2	>1000/до 3 г (20 мг/кг)	4-6	+
ферумокситол Наночастицы оксида железа, покрытые полусинтетическим углеводом	30	1	510 (7 мг/кг)	~20 с	—
железа (III) гидроксид олигоизомальтозат (Монофер®)*	100	1-10	>1000 (20 мг/кг)	1	—

стран (КосмоФер®) – низкомолекулярный декстран железа – лишен «аллергических» недостатков своего предшественника и малотоксичен, что позволяет вводить большие дозы (до 1000 мг) железа, что иногда требуется для быстрой коррекции железодефицита. Железа глюконат (феррлецит) характеризуется нестабильной связью железа с глюконатом, вследствие чего возможно прямое токсическое действие железа в местах его депонирования (гепатонекрозы). В последнее время зарегистрированы как новые препараты железа для внутривенного введения – железа карбоксимальтозат (Феринжект®), позволяющий вводить одномоментно до 1000 мг элементарного железа, так и новые лекарственные формы железа (III) гидроксид сахарозного комплекса (Венофер®, Ликферр100®) с содержанием 40 мг железа в 1 мл, что позволяет использовать их для поддерживающей терапии. Железа (III) гидроксид олигосахаридомальтозат (Монофер®), благодаря низкой молекулярной массе (100 кДа) и линейному строению, не индуцирует образование антител, его введение не сопровождается высвобождением токсического свободного железа, позволяя без тестовой дозы вводить большие дозы препарата (>1,5 г).

3.2. Лечение почечной анемии с использованием ССЭ

Лечение почечной анемии с использованием ССЭ нашло широкое применение в клинической практике. Наиболее часто для этой цели используют препараты рчЭПО. В России препараты рчЭПО начали применяться с начала 90-х гг. XX в. ССЭ эффективно купируют симптомы анемии, снижают частоту ее осложнений и улучшают показатели качества жизни больных. Результаты РКИ продемонстрировали, что применение ССЭ позволяет устранить анемический синдром и снизить необходимость в гемотрансфузии у пациентов как на преддиализной стадии, так и на ГД. Как уже было отмечено, коррекция анемии снижает заболеваемость и смертность больных на ЗПТ, главным образом за счет сердечно-сосудистых и инфекционных осложнений. Профилактика и коррекция анемии при помощи ССЭ предотвращает и/или способствует обратному развитию гипертрофии миокарда левого желудочка, а также снижает резко увеличенный вследствие анемии сердечный выброс. Результаты мета-анализа РКИ, проведенного с целью изучения эффективности применения ССЭ у преддиализных пациентов, продемонстрировали, что использование ССЭ способствует значительному повышению уровня Hb, а также снижению потребности в трансфузионной терапии.

Рекомендация 3.2.1. С учетом состава и клинической характеристики больных в РФ, ССЭ должны назначаться всем пациентам с ХБП,

имеющим уровень Hb ниже 100 г/л после исключения других возможных причин анемии и нормализации показателей обмена железа. (2B)

Рекомендация 3.2.2. С особой осторожностью ССЭ должны назначаться пациентам с высоким риском инсульта (в том числе с инсультом в анамнезе) и больным со злокачественными новообразованиями, особенно больным с додиализными стадиями ХБП (2-5). Тем не менее, данные состояния не являются абсолютными противопоказаниями к назначению ССЭ с учетом всех возможных рисков, в том числе переносимости и последствий гемотрансфузий. (НГ)

Рекомендация 3.2.3. Пациентам с ХБП низкого риска, пациентам с ишемической болезнью сердца с ухудшением симптомов стенокардии при снижении уровня Hb, а также пациентам, у которых улучшаются показатели качества жизни, решение о начале терапии может быть принято при более высоких значениях Hb, но не >120 г/л. (НГ)

Рекомендация 3.2.4. Решение о необходимости и сроках начале терапии ССЭ у больных на диализе ХБП 5Д должно приниматься индивидуально, с учетом наличия симптомов, связанных с анемией, риска потребности в гемотрансфузиях и перспектив трансплантации. (НГ)

3.2.1. Доза и способ введения ССЭ

Лечение анемии обычно проводят в два этапа: фазу коррекции, в ходе которой необходимо достичь нижней границы целевого уровня Hb не более чем за 4 месяца, и следующей за ней фазы поддерживающей терапии. В фазу коррекции применяют так называемые стартовые дозы рчЭПО, которые обычно на 30% (20-50%) выше поддерживающих доз. Диапазон стартовых доз в нашей стране при п/к введении обычно составляет 50-100 ЕД/кг веса в неделю или в среднем 6000 ЕД/неделю. Внутривенно препараты ЭПО вводят 3 раза в неделю. При п/к введении частота введения эпоэтина альфа или эпоэтина бета может быть снижена до 1 или 2 раз в неделю. Доза ЭПО должна титроваться в соответствии с уровнем Hb. Мониторирование содержания Hb в начальной фазе лечения следует проводить каждые 2 нед, в поддерживающей – 1 раз в месяц. На начальном этапе терапии следует поддерживать скорость повышения концентрации Hb 10-20 г/л в месяц. Изменение уровня Hb менее чем на 10 г/л или более чем на 20 г/л указывает на необходимость поэтапной еженедельной коррекции дозы ЭПО на 25% в большую или меньшую сторону, соответственно. Скорость увеличения концентрации Hb

>20 г/л в месяц нежелательна. В этом случае необходимо снижение общей недельной дозы ССЭ на 25-50%. В фазе поддерживающей терапии при стабилизации уровня Hb его концентрацию следует определять каждый месяц; у пациентов с ХБП, не получающих диализ, вероятно, возможно и более редкое измерение уровня Hb. Колебания концентрации Hb >10 г/л указывают на необходимость поэтапной коррекции дозы на 25% в большую или меньшую сторону и (или) изменения кратности введения соответственно типу ССЭ.

Подкожный способ введения рчЭПО предпочтителен, так как позволяет использовать меньшие дозы препарата рчЭПО и снизить стоимость лечения. Средняя недельная доза вводимого подкожно рчЭПО, необходимая в период поддерживающей терапии, примерно на 30% меньше дозы при внутривенном способе введения. Фармакокинетические исследования подтверждают, что при подкожном введении период полувыведения рчЭПО (эпоэтина альфа и эпоэтина бета) значительно удлиняется. Пациентам с ХБП, не получающим ГД, а также больным на ПАПД и после ТП, ЭПО рекомендуют вводить подкожно.

Список зарегистрированных в России ССЭ короткого (эпоэтин альфа и эпоэтин бета), промежуточного (дарбэпоэтин) и длительного действия [эпоэтин бета (метоксиполиэтиленгликоль)] представлен в таблице 5.

В ближайшие годы количество биоаналогов (синоним – биосимиляров) эпоэтина альфа и эпоэтина бета будет увеличиваться в связи с истечением срока патентной защиты оригинальных препаратов. Наряду с отдельными преимуществами по-

явления биоаналогов (низкая цена, доступность), особого внимания заслуживают вопросы безопасности их применения, поскольку биотехнологические препараты крайне сложно воспроизвести полностью биоэквивалентными. Неизбежные различия в технологии их производства, малейшие нарушения в логистике (транспортировка, хранение) могут изменить иммуногенность препаратов рчЭПО, что чревато развитием серьезных побочных эффектов и осложнений, в том числе истинной красноклеточной аплазии костного мозга (PRCA). Например, в Таиланде из 26 511 пациентов, получавших, по данным регистра за 2008 г., препараты рчЭПО, у 78% больных применялись биоаналоги производства Аргентины, Китая, Южной Кореи и Индии. Внезапная утрата эффективности рчЭПО в течение года развилась у 30 пациентов, и все они получали подкожно биоаналоги. Из этих 30 пациентов в 23 случаях выявлены перекрестные аутоантитела к эндогенному ЭПО и синдром PRCA по данным биопсии костного мозга (Praditpornsilpa K. et al., 2011). Не случайно, в странах Евросоюза с 2006 г. все биоаналоги ЭПО должны проходить полный цикл клинических испытаний перед своей регистрацией, включая фармакокинетические исследования на добровольцах и как минимум 2 РКИ отдельно с внутривенным и подкожным путями введения продолжительностью 6 мес и последующим анализом данных по иммуногенности в течение 12 мес. Первым препаратом, прошедшим полный цикл таких исследований и получившим одобрение Европейского агентства по лекарственным средствам, стал препарат эпоэтин альфа (Бинокрит®).

Таблица 5

Зарегистрированные в России препараты рекомбинантного человеческого эритропоэтина и другие средства, стимулирующие эритропоэз

Непатентованное название	Торговое название	Фирма и страна изготовитель
Эпоэтин альфа	<i>Эпрекс</i> ®	Силаг АГ, Швейцария
Эпоэтин альфа	<i>Эпокрин</i> ®	ГНИИ ОЧБ, Россия
Эпоэтин альфа	<i>Аэприн</i> ®	МР Фарма С.А, Аргентина
Эпоэтин альфа	<i>Эральфон</i> ®	ФармФирма «Сотекс»
Эпоэтин альфа	<i>Бинокрит</i> ®	Сандоз ГмбХ, Австрия
Эпоэтин бета	<i>Рекормон</i> ®	Ф.Хоффман-Ля Рош Лтд., Швейцария
Эпоэтин бета	<i>Веро-Эпоэтин</i> ®	Лэнс-Фарм ООО, Россия
Эпоэтин бета	<i>Эпостим</i> ®	ООО «ФАРМАПАРК», Россия
Эпоэтин бета	<i>Эритропоэтин</i> ®	Медико-технологический холдинг «МТХ» ЗАО, Россия
Эпоэтин бета	<i>Эритроestim</i> ®	ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ, Россия
Дарбэпоэтин альфа	<i>Аранесп</i> ®	Амджен Мэньюфэкчуринг Лимитед, Пуэрто-Рико
Эпоэтин бета (метоксиполиэтиленгликоль)	<i>Мирицера</i> ®	Ф.Хоффман-Ля Рош Лтд., Швейцария

Таблица 6

Фармакокинетика различных эритропоэзстимулирующих препаратов
(no Dougherty et al., 2004; Halstenson et al., 1991; Macdougall et al. 1999, 2005, 2006)

Препарат	Популяция	Средний ($\pm$ SE) период полувыведения, ч	
		внутривенно	подкожно
Эпоэтин альфа	Здоровые лица	6,8 $\pm$ 0,6	19,4 $\pm$ 2,5
Эпоэтин бета	Здоровые лица	8,8 $\pm$ 0,5	24,2 $\pm$ 2,6
Дарбэпоэтин альфа	Диализные пациенты	25,3 $\pm$ 2,2	48,8 $\pm$ 5,2
Эпоэтин бета (метоксиполиэтиленгликоль) (Мирцера®)	Пациенты с ХБП*	–	69,6 (29,8)**
	Здоровые лица	133,0 $\pm$ 9,8	137,0 $\pm$ 21,9
	Диализные пациенты	134,0 $\pm$ 19,0	139,0 $\pm$ 20,0

* Пациенты с ХБП не на диализе; ** Среднее (SD).

3.2.2. Стимуляторы эритропоэза длительного действия

С целью разработки более удобных схем введения препаратов и повышения комплаентности больных созданы и продолжают создаваться новые ССЭ, позволяющие вводить их реже существующих препаратов рчЭПО (таблица 6). Одним из таких препаратов ССЭ второго поколения является дарбэпоэтин альфа (Аранесп®). Молекула дарбэпоэтина альфа содержит 2 дополнительные N-связанные углеводные цепочки, придающие ему большую метаболическую стабильность *in vivo*, что позволяет вводить его 1 раз в 2 недели больным как на ЗПТ, так и в преддиализный период. Дарбэпоэтин альфа дозируется в микрограммах, стандартным коэффициентом пересчета международных единиц активности рчЭПО в мкг дарбэпоэтина альфа при конверсии является деление дозы рчЭПО на 200 (у детей до 18 лет на 240), однако многие авторы отмечают, что этот коэффициент может впоследствии изменяться до 300 и ниже в фазе поддерживающей терапии.

Другим ССЭ пролонгированного действия является CERA, или эпоэтин бета (метоксиполиэтиленгликоль) (Мирцера®) – активатор рецепторов ЭПО длительного действия. Эпоэтин бета (метоксиполиэтиленгликоль) (Мирцера®) имеет большую полимерную цепочку в структуре своей молекулы, что обуславливает различия в фармакокинетике и взаимодействии с рецепторами ЭПО. К преимуществам CERA относится не только больший период полувыведения, многократно превышающий эту характеристику всех имеющихся на сегодняшний день ССЭ, что позволяет вводить препарат не чаще 1 раза в месяц, но и стабильность гемопозитического эффекта, что, в свою очередь, дает возможность значительно реже корректировать его дозу.

Такая стабильность уровня Hb, характерная для ССЭ длительного действия, вероятно, объясняет эффект «сохранения дозы», заключающийся в постепенном снижении дозы препарата при длительной

поддерживающей терапии, наблюдаемый при лечении дарбэпоэтином альфа и эпоэтином бета (метоксиполиэтиленгликолем) (Мирцерой®).

К новому классу ЭСС относятся ЭПО-миметики, химически синтезированные пептиды, относительно небольшие молекулы, обладающие способностью стимулировать эритроидные рецепторы. Один из первых препаратов этого класса, пегинесатид (ранее известный как гематид), успешно прошел III фазу клинических исследований на диализе (исследования EMERALD 1 и 2) и преддиализной ХБП (PEARL 1 и 2). К достоинствам этого препарата относится то обстоятельство, что даже в случае образования к нему антител последние не будут активны в отношении эндогенного ЭПО, а значит, риск PRCA отсутствует. Эпомиметики оказались эффективными в лечении рчЭПО-индуцированной PRCA в пилотных исследованиях. Пегинесатид получил одобрение Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (в РФ не зарегистрирован), однако постмаркетинговое наблюдение выявило высокую частоту анафилаксии, в ряде случаев фатальной, не отмеченной в клинических исследованиях III фазы, в связи с чем производитель добровольно отозвал все лоты с рынка по инициативе Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов, и в настоящее время клиническое применение этого препарата прекращено.

3.2.3. Низкая чувствительность к терапии ССЭ. Резистентность к ССЭ

Согласно общепринятому определению, под резистентностью к ССЭ подразумевают потребность в использовании более 20 000 МЕ/неделю (300 МЕ/кг/нед п/к или 450 МЕ/кг/нед. внутривенно) эпоэтина альфа или эпоэтина бета или более 1,5 мкг/кг (около 100 мкг/нед.) дарбэпоэтина альфа. Это более чем в 2,5 раза превышает среднюю эффективную дозу ССЭ, так как считается, что у подавляющего большинства (более 90%) пациентов без

дефицита железа будут эффективны значительно меньшие дозы ССЭ. Однако истинная частота развития резистентности к терапии ССЭ неизвестна, так как в исследованиях, посвященных использованию эффективности различных доз ССЭ, значительная часть больных имела уровень Hb ниже пороговых 110 г/л. Наиболее частыми причинами резистентности к ССЭ являются дефицит железа (абсолютный либо функциональный) и воспалительные заболевания. Для исключения последних контроль СРБ должен проводиться регулярно, не реже чем каждые 3 месяца. При повышении СРБ более 5 мг/л у пациентов, находящихся на ГД, должна быть проверена биосовместимость диализных мембран и качество воды для ГД. Наряду с воспалением имеется множество второстепенных причин резистентности; их частота колеблется в различных популяциях, что затрудняет разработку универсального лечебного алгоритма. В целом, увеличение недельной дозы рчЭПО свыше 12 000 МЕ/нед редко приводит к повышению уровня Hb, однако увеличивает риски, связанные с терапией ЭПО (гипертензии, тромбозов, инсультов, злокачественного роста).

Рекомендация 3.2.3.1. Рекомендовано выделять пациентов с недостаточным ответом на терапию ССЭ (гипо- и нон-респондеров). При лечении в фазе коррекции не рекомендуется эскалация дозы выше чем на 100% от стандартной первоначальной дозы, рассчитанной на массу тела. (2D)

Рекомендация 3.2.3.2. При появлении приобретенных признаков низкой чувствительности к терапии ССЭ у пациентов, ранее стабильных и чувствительных к терапии, не следует увеличивать дозу более чем на 100% от той дозы, которая ранее обеспечивала стабильный уровень Hb. (2D)

Рекомендация 3.2.3.3. Резистентность к ССЭ определяется как невозможность достичь целевого уровня Hb при дозах ЭПО, превышающих 300 ЕД/кг при подкожном введении или 450 ЕД/кг при внутривенном пути введения. (НГ)

Рекомендация 3.2.3.4. Самыми распространенными причинами недостаточной эффективности терапии ССЭ являются дефицит железа (абсолютный либо функциональный) и воспалительные заболевания. (НГ)

Следующие состояния могут обусловить развитие резистентности к терапии ССЭ. Такие состояния должны выявляться и, по возможности, корригироваться:

- хроническая кровопотеря;
- вторичный гиперпаратиреоз (фиброзный остит);

- алюминиевая интоксикация;
- гемоглобинопатия;
- гиповитаминозы (дефицит фолиевой кислоты и витамина В12);
- множественная миелома (миеломная болезнь), миелофиброз;
- другие злокачественные новообразования;
- недостаточность питания;
- гемолиз;
- неадекватный диализ;
- побочные эффекты при применении некоторых медикаментов (цитостатиков, иммуносупрессоров, ИАПФ);
- примеси в диализирующем растворе (например, хлор).

3.2.4. Побочные эффекты терапии рчЭПО

Несмотря на результаты ранних исследований, посвященных изучению ССЭ, в настоящее время принято считать, что частота развития возможных нежелательных побочных эффектов (судороги, головная боль, увеличение потребности в гепарине во время ГД, нарушение клиренса диализатора, гиперкалиемия) не увеличивается при использовании ССЭ. Частота развития побочных эффектов в большинстве крупных клинических исследований, посвященных безопасности ССЭ, была одинаково высокой как в экспериментальной, так и в контрольной группах. Вероятно, это является следствием большого количества сопутствующих медикаментозных осложнений, связанных с лечением ХБП.

Наиболее частой клинической проблемой является появление или усугубление имеющейся артериальной гипертензии на фоне терапии рчЭПО. Приблизительно у 30% пациентов требуется повышение доз гипотензивных препаратов. Тем не менее, отказ от рчЭПО из-за развития неконтролируемой гипертензии – явление крайне редкое. К факторам риска относятся предсуществующая гипертензия, быстрое повышение Hb, присутствие нативных почек, выраженная анемия в начале лечения. Причины гипертензии не вполне ясны. К факторам, которые могут иметь значение, относятся обратное развитие гипоксической вазодилатации при коррекции анемии, повышение вязкости крови, прямое воздействие рчЭПО на сосудистое русло, повышение сердечного выброса. Блокаторы кальциевых каналов пролонгированного действия чрезвычайно эффективны при лечении гипертензии, связанной с введением рчЭПО.

Рекомендация 3.2.4.1. У всех пациентов с ХБП обязательно должно контролироваться АД, особенно в начале лечения, а также на всем протяжении терапии до достижения оптимального уровня Hb. (НГ)

Рекомендация 3.2.4.2. У всех больных ХБП может потребоваться антигипертензивная терапия либо увеличение дозировки уже принимаемых антигипертензивных препаратов. (НГ)

Рекомендация 3.2.4.3. Возможно, потребуется снижение дозы ССЭ, особенно в случаях быстрого увеличения концентрации Hb. (НГ)

3.3. Дополнительная (вспомогательная) терапия

Для пациентов на ГД характерен дефицит фолатов, однако фолиевая кислота, как и витамины B6, B12 обычно не оказывают выраженного эффекта на лечение анемии, за исключением редких случаев выраженного дефицита фолиевой кислоты, B12 или B6. (L-карнитин) может способствовать повышению уровня Hb в крови у пациентов, находящихся на ГД, и при комбинированном лечении левокарнитином и эпоэтином возможно снижение дозы последнего. Из-за отсутствия результатов хорошо контролируемых исследований, противоречивых данных и множества факторов, оказывающих влияние на результат, общие рекомендации по назначению левокарнитина у пациентов на ГД преждевременны. Внутривенное введение витамина С рекомендовано в случаях, когда не известна причина резистентности к препаратам ЭПО, и при этом наблюдается повышенный уровень ферритина, однако оптимальная доза витамина С пока не установлена. К тому же, при введении витамина С следует опасаться развития вторичного оксалоза. Кроме того, уровень витамина С в плазме весьма слабо коррелирует с уровнем Hb или с ответом на терапию ЭПО. Добавление витамина Е или использование замещенных витамином Е полусинтетических диализных мембран могли бы сохранить антиоксидантную емкость крови, но пока не продемонстрировано их влияние на степень анемии или снижение потребности в ССЭ. Наконец, лечение гормоном роста у пожилых пациентов, находящихся на ГД, может стимулировать эритропоэз.

Рекомендация 3.3.1. Дополнительное систематическое применение витаминов, включая витамин С, фолатов, витаминов D и E и L-карнитина обычно не приводит к повышению уровня Hb у больных с ХБП и не рекомендуется. (2D)

Рекомендация 3.3.2. Применение андрогенов в качестве дополнительной терапии к ССЭ для лечения анемии при ХБП не рекомендовано. (1B)

3.4. Гемотрансфузии

Трансфузии эритроцитарной массы как метод лечения почечной анемии стабильным пациентам

даже при низком уровне Hb не показаны. Помимо рисков, связанных с потенциальным заражением парентеральными вирусными инфекциями, анафилактическими и аллергическими реакциями, гемотрансфузии иммунизируют больных и ухудшают результаты ТП. К тому же, по мере старения населения, обеспечение донорской кровью и ее компонентами будет снижаться, а потребности в их переливании возрастать. По мнению рабочей группы, допустимо переливать кровь только больным с клиническими симптомами гипоксии, как правило, обусловленной кровопотерей при резком снижении уровня Hb (ниже 80 г/л). Трансфузии никогда не должны использоваться без последующего обследования для выявления кровотечения и его источника. В настоящее время нет данных, что более либеральная стратегия может улучшить исходы у больных с ХБП.

Рекомендация 3.4.1. Рекомендовано придерживаться крайне консервативной тактики в отношении гемотрансфузий пациентам с ХБП. (1B)

Рекомендация 3.4.2. Гемотрансфузии пациентам с ХБП должны применяться только в случаях прямых показаний: снижении уровня Hb ниже 70 г/л или 80 г/л после хирургических операций при наличии четких симптомов, связанных с анемией, при резистентности к терапии ССЭ или высоких рисках терапии ССЭ. (НГ)

Рекомендация 3.4.3. Гемотрансфузии у больных с ХБП могут рассматриваться в качестве метода лечения хронической анемии при неэффективности ССЭ при гемоглобинопатиях, парциальной красноклеточной аплазии костного мозга, гемобластозах. (2C)

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 первая). Нефрология и диализ. 2014. 16(1): 11-127.
2. Вишневский К.А., Беляев А.Е., МIRONENKO А.Н. Полиморбидность как предиктор летальности у пациентов, находящихся на постоянной заместительной почечной терапии гемодиализом. Нефрология. 2015. 19(4): 89-94.
3. Добронравов В.А., Смирнов А.В., Безруких А.М. и соавт. Анемия и преддиализные стадии хронической болезни почек: клиническое значение, распространенность и факторы риска. Нефрология. 2006. 10(3): 7-13.
4. Ермоленко В.М., Сбоева С.Г. Сравнительная клинико-экономическая оценка терапии анемии у больных на диализе аранеспом и мирцерой. Клиническая фармакология и

терапия. 2010. 19(5): 75-77.

5. 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.

6. Клинические практические рекомендации KDIGO по анемии при хронической болезни почек 2012. Перевод с английского А.Ю. Земченкова под редакцией Е.В. Захаровой. Перевод выполнен по поручению и одобрению KDIGO. Нефрология и диализ. 2013. 15(1): 14-53.

7. Милованова А.Ю., Милованов Ю.С., Козловская А.В. Опыт лечения анемии эритропоэтином длительного действия метоксиполиэтиленгликолем-эпоэтин бета (Мирпера) больных хронической болезнью почек на додиализном этапе. Клиническая нефрология. 2013. 1: 37-40.

8. Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек. Анемия. 2006. 3: 3-19.

9. Фишбеин С., Паганини Э.П. Гематологические аномалии. Руководство по анализу. Редакторы: Джон Т. Даугирдас, Питер Дж. Блейк, Тома С. Инг. Пер. с англ. под ред. А.Ю. Денисова и В.Ю. Шило. Третье издание. М.: Центр анализа. – Тверь: ООО “Издательство “Трида” – 2003 С. 528-546.

10. Agarwal R., Kusek JW., Pappas MK. A randomized trial of intravenous and oral iron in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2015. 88(4): 905-914.

11. Albaramki J., Hodson E.M., Craig J.C., Webster A.C. Parenteral versus oral iron therapy for adults and children with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012. Jan 18. 1: CD007857.

12. Bailie G.R., Larkina M., Goodkin D.A. et al. Variation in intravenous iron use internationally and over time: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant.* 2013. 28(10): 2570-9.

13. Besarab A., Bolton W.K., Browne J.K. et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med.* 1998. 339(9): 584-90.

14. Drüeke T.B., Massy Z.A. Oral or intravenous iron for anemia correction in chronic kidney disease? *Kidney Int.* 2015. 88(4): 673-675.

15. Drüeke T.B., Locatelli F., Clyne N. et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med.* 2006. 355(20): 2071-84.

16. Drüeke T.B., Parfrey P.S. Summary of the KDIGO guideline on anemia and comment: reading between the (guide) line(s). *Kidney Int.* 2012. 82(9): 952-60.

17. Fuller D.S., Bieber B.A., Pisoni R.L. et al. International Comparisons to Assess Effects of Payment and Regulatory Changes in the United States on Anemia Practice in Patients on Hemodialysis: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *J Am Soc Nephrol.* 2015 Nov 18. pii: ASN.2015060673. [Epub ahead of print].

18. Fuller D.S., Pisoni R.L., Bieber B.A. et al. The DOPPS practice monitor for U.S. dialysis care: update on trends in anemia management 2 years into the bundle. *Am J Kidney Dis.* 2013. 62(6): 1213-6.

19. Hahn D., Cody J.D., Hodson E.M. Frequency of administration of erythropoiesis-stimulating agents for the anaemia of end-stage kidney disease in dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 May 28. 5: CD003895.

20. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2012. Suppl. 2(4): 279-335.

21. Klinger A.S., Foley R.N., Goldfarb D.S. et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2013. 62(5): 849-59.

22. Koulouridis I., Alfayez M., Trikalinos T.A. et al. Dose of erythropoiesis-stimulating agents and adverse outcomes in CKD: a metaregression analysis. *Am J Kidney Dis.* 2013. 61(1): 44-56.

23. Locatelli F., Aljama P., Canaud B. et al. Target haemoglobin to aim for with erythropoiesis-stimulating agents: a position statement by ERBP following publication of the Trial to reduce cardiovascular events with Aranesp therapy (TREAT) study. *Nephrol Dial Transplant.* 2010. 25(9): 2846-50.

24. Locatelli F., Bárány P., Covic A. et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. ERA-EDTA ERBP Advisory Board. *Nephrol Dial Transplant.* 2013. 28(6): 1346-59.

25. Macdougall I.C., Bock A., Carrera F. et al. FIND-CKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia. *Nephrol Dial Transplant.* 2014. 29(11): 2075-84.

26. Macdougall I.C., Bock A., Carrera F. et al. The FIND-CKD study – a randomized controlled trial of intravenous iron versus oral iron in non-dialysis chronic kidney disease patients: background and rationale. *Nephrol Dial Transplant.* 2014. 29(4): 843-50.

27. Moist L.M., Troyanov S., White C.T. et al. Canadian Society of Nephrology commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2013. 62(5): 860-73.

28. Palmer S.C., Saglimbene V., Mavridis D. et al. Erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in adults with chronic kidney disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014. Dec 8. 12: CD010590.

29. Pfeffer M.A., Burdmann E.A., Chen C.Y. et al. TREAT Investigators. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2009. 19. 361(21): 2019-32.

30. Singh A.K., Szczek L., Tang K.L. et al. CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2006. 355(20): 2085-98.

Дата принятия к печати: 03.01.16.

Стенозы центральных вен у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, от этиологии до лечения

(Обзор литературы)

Ю.Ю. Гарин¹, Ш.М. Асадулаев¹, В.К. Сухов², В.Ю. Ряснянский^{3,4}

¹ Кабинет рентгенохирургических методов диагностики и лечения в составе рентгеновского отделения. Клиника им. Э.Э. Эйхвальда.

СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

² Отделение рентгеноэндоваскулярной диагностики и лечения СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2», 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., д. 5

³ Отделение нефрологии и диализа. Клиника им. Э.Э. Эйхвальда.

СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

⁴ Кафедра внутренних болезней и нефрологии.

СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 191015, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

Central vein stenosis in patients on chronic hemodialysis, from etiology to treatment

(Literature review)

Yu.Yu. Garin¹, Sh.M. Asadulaev¹, V.K. Sukhov², V.Yu. Rysnyanskiy^{3,4}

¹ Department of endovascular methods of diagnosis and treatment. E.E. Eykhvald Clinic.

I.I. Mechnikov North-western State Medical University,
41 Kirochnaya street, Saint-Petersburg, 191015, Russian Federation

² Department of endovascular methods of diagnosis and treatment.

Municipal hospital № 2, 5 Uchebnyj lane, Russian Federation, 194354, Saint-Petersburg

³ Department of nephrology and dialysis. E.E. Eykhvald Clinic.

I.I. Mechnikov North-western State Medical University, 41 Kirochnaya street, Russian Federation, 191015, Saint-Petersburg

⁴ Chair of Internal Medicine and nephrology. I.I. Mechnikov North-western State Medical University, 47 Piskarevskij prospect, Russian Federation, 191015, Saint-Petersburg

Ключевые слова: стеноз центральной вены, сосудистый доступ

Резюме

Стеноз центральной вены является одной из главных причин дисфункции сосудистого доступа у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе. Данная патология имеет широкое распространение, вызывая у врачей вопросы относительно тактики ведения данных пациентов. Основной причиной стенозов центральных вен является использование катетеров для проведения диализа. В связи с этим, формирование артериовенозной фистулы перед началом хронического гемодиализа во избежание необходимости постановки диализного катетера является главной мерой профилактики стеноза центральных вен. Как правило, клинические симптомы (отек конечности и грудной клетки, боль в руке и появление подкожных коллатералей) возникают после наложения артериовенозной фистулы или протеза. Во время диализа отмечается повышение венозного давления и рециркуляции, увеличение времени гемостаза после удаления диализной иглы. На сегодняшний день эффективных консервативных методов лечения нет. Достоверными методами диагностики являются МСКТ и ангиография. Несмотря на высокую частоту рестеноза, вну-

Адрес для переписки: Гарин Юрий Юрьевич

Телефон: +7 (921) 795-24-98 E-mail: yuy84@mail.ru

трисосудистая коррекция (баллонная ангиопластика и стентирование) является методом выбора относительно хирургической (различные варианты шунтирования). В данной статье вкратце изложены этиологические причины развития данной патологии, меры профилактики, диагностики и лечения стенозов центральных вен.

Abstract

Central vein stenosis is a reason of dysfunction of vascular access in patients on chronic hemodialysis. This disease is widespread. A question how to treat these patients is open. The main reason of central vein stenosis is the use of hemodialysis catheters. Therefore, the only way to prevent a damage of central vein is the forming of arteriovenous fistula before start of chronical hemodialysis instead of using of hemodialysis catheters. As a rule, clinical signs (edema of ipsilateral upper extremity and breast, pain in an arm and the development of subcutaneous collaterals) appear after creation of fistula or graft. During a dialysis session, there are high venous pressures, increased recirculation and increased hemostasis time with the removal of the dialysis needles. Nowadays, there is no effective non-surgical method of treatment. The most informative methods of diagnosis are angiography and MSCT venography. Despite of high incidence of restenosis, endovascular intervention (balloon angioplasty and stenting) is the preferable method of correcting central vein stenosis to surgical one (various methods of bypass grafting). The article provides is some information about etiology, prophylaxis, diagnosis and treatment of this condition.

Key words: central vein stenosis, vascular access

Введение

Стенозы центральных вен (СЦВ) у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, впервые описаны в 70-х годах прошлого века, но эта проблема актуальна и в наши дни. Данная патология является одним из осложнений использования диализного катетера (ДК). Впоследствии после формирования артерио-венозной фистулы (АВФ) на стороне поражения развивается клиника венозной недостаточности и дисфункция сосудистого доступа [2, 3, 9, 17, 19, 20, 21, 22].

Определение

Под центральными венами понимают верхнюю и нижнюю полые вены, внутренние яремные вены, подключичные вены, брахиоцефальные вены и подвздошные вены [1]. В литературе термин СЦВ объединяет различные патологические состояния, к которым относятся не только стенозы, но и окклюзии центральных вен [2]. Преимущественным местом постановки ДК является система верхней полой вены, соответственно СЦВ там развиваются наиболее часто. Стеноз более 50% диаметра считается гемодинамически значимым и если подобный стеноз имеет клинические проявления, то показано оперативное лечение [3, 12].

Патофизиология

В настоящее время точный генез формирования СЦВ до конца не ясен. Описанная в девятнадцатом веке Рудольфом Вирховом триада не противоречит современным представлениям. Во-первых, инициирующим фактором является введение катетера с од-

новременным повреждением эндотелия сосудистой стенки. Во-вторых, нахождение катетера в просвете вены вызывает нарушение тока крови. И в-третьих, немаловажным звеном выступают факторы, связанные с особенностями пациента (свертывающая и противосвертывающая системы крови, система воспаления и т.д.) [2, 24].

По данным опытов на животных и гистологического исследования аутопсий можно описать следующую хронологию процесса: в первые 24 часа происходит образование микротромбов с последующим отложением фибрина в течение 5-7 дней. В зависимости от места локализации тромбоза его делят на два вида – пристеночный и перикатетерный. Первый тип образуется вдоль стенки вены. Второй тип тромбоза откладывается вдоль катетера и постепенно замещаясь фибрином формирует так называемый «фибриновый рукав» [24]. Сочетание длительного нахождения катетера и постоянного турбулентного кровотока увеличивает площадь повреждения и зону воспаления сосудистой стенки, усиливая гиперплазию неоинтимы и формируя стеноз и/или окклюзию вены в течение нескольких недель [2]. После удаления катетера возможна инволюция стеноза [23], но, как правило, просвет вены суживается и при достижении 50% по диаметру может ограничивать кровоток. Наиболее часто значимость поражения проявляется после формирования АВФ на руке со стороны поражения дистальнее центральной вены. Происходит увеличение скорости кровотока, повышается венозное давление и в случае отсутствия компенсации со стороны коллатеральных путей оттока развивается клиническая картина венозной недостаточности верхней конечности [2, 12, 17, 24].

Факторы риска СЦВ

Имеются наблюдения образования спонтанных (идиопатических) СЦВ [12]. Однако основным фактором риска развития СЦВ является использование ДК [1, 2, 3, 9, 12, 17, 19, 20, 21, 22]. По некоторым источникам это осложнение встречается в 7% случаев [9]. Особенно часто СЦВ возникают при использовании подключичного доступа, частота развития стеноза в этом случае может достигать 40-50%, а в случае яремного доступа всего в 10% [2, 21]. При сравнении вариантов левостороннего и правостороннего подключичного доступа риск СЦВ в первом случае в два раза выше, чем во втором. Среди яремных доступов правосторонний наиболее физиологичный, т.к. при левостороннем доступе катетер имеет три точки соприкосновения с венозной стенкой (левый венозный угол, место слияния брахиоцефальных вен и место прилегания левой брахиоцефальной вены к аорте или левой брахиоцефальной артерии). Из выше сказанного следует, что правый яремный доступ для ДК является оптимальным и имеет минимальный риск развития СЦВ, что и подтверждается на практике и отражено в рекомендациях KDOQI [2, 9].

К дополнительным факторам риска СЦВ можно отнести количество катетеризаций, время использования катетера, инфицирование катетера, диаметр катетера, материал катетера (риск при использовании жесткого полиэтиленового катетера выше, чем при использовании мягкого силиконового) и ранее установленные кардиостимулятор и венозный порт [2, 6, 11, 25].

Профилактика

Достаточно в полном объеме меры профилактики СЦВ приведены в рекомендациях KDOQI от 2006 года [9]. Согласно им основным является исключение использования ДК. При подготовке пациента к хроническому гемодиализу следует заблаговременно формировать АВФ. В случае необходимости использования ДК в качестве первичного сосудистого доступа, предпочтительным местом его постановки является правая внутренняя яремная вена, в ином случае следует руководствоваться следующим порядком постановки ДК: правая наружная яремная вена, левые внутренняя и наружная яремные вены, подключичные вены, бедренные вены, транслюмбальный и транспеченочный доступы. При функционирующем ДК фистула должна быть сформирована с контралатеральной стороны. Иных способов профилактики СЦВ нет.

Диагностика

Пациентам, у которых в анамнезе были установлены электрокардиостимуляторы, центральные веноз-

ные катетеры и порты, необходима оценка проходимости центральных вен перед формированием АВФ.

Скрининговым методом обследования является ультразвуковое дуплексное сканирование, но низкая чувствительность и оператор-зависимость ограничивает его применение [17]. Особенно данный метод имеет низкую информативность при диагностике поражения верхней полой вены, плечеголовной вены и проксимального сегмента подключичной вены [24].

Золотым стандартом в диагностике СЦВ является флебография, которая позволяет оценить локализацию и степень поражения вены [21, 24], но большую информативность имеет мультиспиральная компьютерная томография. Последний из упомянутых методов особенно информативен в случае окклюзионного поражения, так как позволяет дополнительно верифицировать его протяженность, а также незаменим в случае дифференциальной диагностики вторичного поражения (образования средостений). Все это позволяет выбрать оптимальный метод хирургического лечения с подборкой соответствующего инструмента [10].

Клиническая картина СЦВ

Как правило, симптомы венозной недостаточности при СЦВ появляются после формирования АВФ на стороне поражения [2, 12, 17, 24]. Клиническими признаками являются отек конечности, лица, грудной клетки, боль в руке, расширение подкожных вен, множественные телеангиоэктазии, церебральная симптоматика. Гемодинамическими осложнениями СЦВ являются высокое венозное давление, повышенная рециркуляция, увеличение времени гемостаза после удаления диализной иглы [3, 12].

Появление отека сразу после формирования сосудистого доступа может быть «физиологическим», что обусловлено резким увеличением кровотока по венозной системе. Как правило, это небольшой отек руки, кисти или локальный отек в месте сформированного АВ доступа. Он наблюдается в течение недели и характеризуется обратной динамикой без признаков образования коллатеральных путей оттока. Основным лечением в этом случае является возвышенное положение и покой конечности. Персистирующий отек в течение 2 недель требует обследования с целью исключения СЦВ. На данный момент эффективного консервативного лечения венозной недостаточности при СЦВ на фоне функционирующей АВФ нет [9].

Показания к оперативному лечению

Стеноз более чем на 50% является гемодинамически значимым. Но только при наличии клинических проявлений данное поражение требует хирургической коррекции. Даже компенсированное окклюзионное поражение из-за развития коллате-

ралей не требует вмешательства в виду увеличения риска интраоперационных осложнений и высокой частоты рестеноза [20]. СЦВ редко является причиной тромбоза сосудистого доступа. Даже наличие постоянного небольшого повышения давления во время диализа у компенсированных пациентов имеет минимальный риск дисфункции доступа в сравнении с вмешательством по его лечению [3].

Эндоваскулярное лечение (ЭВЛ)

На сегодняшний день одними из основных методов лечения СЦВ у больных, находящихся на хроническом гемодиализе, являются эндоваскулярные методики, которые включают в себя баллонную ангиопластику (БА) и стентирование [2, 3, 9, 12, 19, 21, 22]. Важным условием ЭВЛ является наличие в стационаре кардиохирургической службы. Согласно рекомендациям KDOQI от 2006 года, БА является методом выбора, как в случае стеноза, так и окклюзии. Стентирование следует выполнять в случае остаточного стеноза более 50% после БА и рестеноза в течение 3 месяцев [9].

По данным литературы, технический успех восстановления просвета центральной вены после БА составляет 70-100% [3], но результаты первичной проходимости (от момента восстановления просвета до рецидива) в отдаленном периоде довольно низкие. Проходимость в течение месяца – 84% [13], 6-месячная проходимость – 29-42% [3], 12-месячная проходимость 0-35% [21] или рестеноз в среднем возникает ч/з 5,7-7,6 месяца [3, 13]. Значимыми осложнениями БА являются диссекция с ограничением кровотока и разрыв сосуда, что может привести к летальному исходу. Последние две ситуации не описаны в вышеупомянутых рекомендациях, но они также требуют постановки стента.

Отдаленные результаты стентирования в сравнении с БА практически сопоставимы. Технический успех операции – 96-100% [3], 6-месячная проходимость – 42-84% [3], 12-месячная проходимость – 31% [3]. Если рассматривать ангиопластику и стентирование в целом, то первичная проходимость в течение 12 месяцев колеблется от 14 до 67% [3].

Учитывая большую частоту рецидива с целью сохранения просвета вены, как после БА, так и после стентирования требуются неоднократные повторные вмешательства. В данном случае вторичная проходимость (от момента первичного восстановления просвета вены до потери сосудистого доступа) существенно лучше и составляет 100% в течение года и 85% в течение 2 лет [15], достигая отдаленных результатов после шунтирующих операций [26].

В настоящее время широкую распространенность приобрело использование стент-графта, который состоит из стента, покрытого полиэтиленом (Fluency, Viabahn). Как правило, показанием к его имплантации является разрыв вены

с развитием выраженного кровотечения, но также возможно и лечение рестеноза. Отдаленные результаты применения стент-графта лучше в сравнении с обычной БА и стентированием. Первичная проходимость составляет 97%, 81%, 67% и 45% в течение 3, 6, 12 и 24 месяцев соответственно, вторичная проходимость 100%, 100%, 80% и 75% в течение 3, 6, 12 и 24 месяцев, соответственно [7].

Общие осложнения, такие как ТЭЛА, аллергическая реакция на контраст, осложнения со стороны места установки интродьюссера для проведения инструментов и др. встречаются крайне редко. Летальность минимальна. Из оператор-зависимых осложнений стоит отметить миграцию стента при его имплантации, что требует хирургического удаления [8].

Хирургическое лечение (ХЛ)

ХЛ показано в случае неэффективности ЭВЛ и при БА более двух раз одного и того же поражения в течение 3 месяцев [9]. В арсенал ХЛ входят пластика, шунтирование и транспозиция вены [4, 12, 16, 23]. Первичная проходимость в течение 12 месяцев довольно высока и составляет 80-90% [22]. Основным ограничением ХЛ является высокая травматичность операций. Во многих случаях при поражении верхней полой вены и брахиоцефальных вен требуется стернотомия, а при поражении подключичной вены – резекция первого ребра. Данное обстоятельство расширяет противопоказания к ХЛ, увеличивает процент осложнений и смертность. Ввиду ограниченности отдаленных результатов эндоваскулярного лечения хирургическое лечение является эффективной альтернативой.

В последние годы высокую эффективность показывает HeRO Device (the Hemodialysis Reliable Outflow Vascular Access Device), который классифицируется FDA как шунт. HeRO состоит из двух частей, одна из которых имплантируется дистальнее поражения, вторая располагается подкожно на плече с формированием анастомоза с плечевой артерией, обе части соединяются с помощью коннектора, тем самым формируется полноценный АВ доступ [5].

В случае неэффективности ЭВЛ и ХЛ применяется перевязка АВФ с полным купированием клиники [14], но при этом встает вопрос о новом доступе.

Заключение

Ввиду широкого применения диализных катетеров стенозы центральных вен у больных, находящихся на хроническом гемодиализе, являются довольно распространенным явлением. Правильные меры профилактики, а также своевременная диагностика СЦВ могут предотвратить дисфункцию АВФ, которая может быть сформирована в дальнейшем на стороне поражения. При развитии венозной недостаточности верхней конечности, на фоне функ-

ционирующей АВФ следует прибегать к эндоваскулярным методам лечения, которые подтвердили свою эффективность в течение многих лет, а в случае её невозможности – к хирургическому лечению. Данные меры позволят оказать адекватную помощь гемодиализным пациентам и сохранить функционирование сосудистого доступа в течение длительного периода времени.

Никто из авторов не имеет конфликтов интересов.

Литература

1. Р.А. Синельников, Я.Р. Синельников. Атлас анатомии человека: Учеб. пособие. – 2-е изд., стереотипное. – В 4 томах. Т.3.-М.: Медицина, 1996. 232 с.
2. Chan M.R., Yevzlin A.S., Asif A. Vascular Access for the General Nephrologist. Nova Science Publishers, Inc (US). 2013: 423.
3. Dheeraj K. Rajan. Essentials of Percutaneous Dialysis Interventions. Springer. 2011: 604.
4. Duncan J.M., Baldwin R.T., Caralis J.P. Subclavian vein-to-right atrial bypass for symptomatic venous hypertension. Ann. Thorac. Surg. 1991 Dec. 52(6): 1342-3.
5. Glickman M.H. HeRO Vascular Access Device. Semin. Vasc. Surg. 2011 Jun. 24(2): 108-12.
6. Gonsalves C.F., Eschelman D.J., Sullivan K.L. Incidence of central vein stenosis and occlusion following upper extremity PICC and port placement. Cardiovasc Intervent Radiol. 2003. Mar-Apr. 26(2): 123-7.
7. Jones R.G., Willis A.P., Jones C. Long-term results of stent-graft placement to treat central venous stenosis and occlusion in hemodialysis patients with arteriovenous fistulas. J. Vasc. Interv. Radiol. 2011 Sep. 22(9): 1240-5.
8. Kang W., Kim I.S., Kim J.U. Surgical removal of endovascular stent after migration to the right ventricle following right subclavian vein deployment for treatment of central venous stenosis. J. Cardiovasc. Ultrasound. 2011 Dec. 19(4): 203-6.
9. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for 2006 Updates: Hemodialysis Adequacy, Peritoneal Dialysis Adequacy and Vascular Access. Am J Kidney Dis. 2006. 48 (suppl 1): S1-S322.
10. Kim H., Chung J.W., Park J.H. Role of CT venography in the diagnosis and treatment of benign thoracic central venous obstruction. Korean. J. Radiol. 2003 Jul – Sep. 4(3): 146-52.
11. Konner K., Vorwerk D. Permanent pacemaker wires causing subclavian vein stenosis in presence of AV fistula – is it ever wrong to try angioplasty and stenting? Nephrol. Dial. Transplant. 1997 Aug. 12(8): 1735-8.
12. Kvoke P.C. Endovascular Treatment for Central Venous Stenosis due to Central Vein Catheterization for Hemodialysis. Saudi J. Kidney Dis. Transpl. 2004 Jul – Sep. 15(3): 338-45.
13. Lumsden A.B., MacDonald M.J., Isiklar H. Central venous stenosis in the hemodialysis patient: incidence and efficacy of endovascular treatment. Cardiovasc. Surg. 1997 Oct. 5(5): 504-9.
14. McNally P.G., Brown C.B., Moorhead P.J. Unmasking of subclavian vein obstruction following creation of arteriovenous fistulae for haemodialysis. A problem following subclavian line dialysis? Nephrol Dial Transplant. 1987. 1 (4): 258-260.
15. Mickleley V., Gyrich J., Ralinger N. Stenting of central venous stenoses in hemodialysis patients: long-term results. Kidney Int. 1997 Jan. 51(1): 277-80.
16. Moore W.M. Jr., Hollier L.H., Pickett T.K. Superior vena cava and central venous reconstruction. Surgery. 1991 Jul. 110(1): 35-41.
17. Naroienjad M., Saedi D., Rezvani A. Prevalence of Central Vein Stenosis following Catheterization in Patients with End-Stage Renal Disease. Saudi J. Kidney Dis. Transpl. 2010 Sep. 21(5): 975-8.
18. Oguzkurt L., Tercan F., Yildirim S. Central venous stenosis in haemodialysis patients without a previous history of catheter placement. Eur. J. Radiol. 2005 Aug. 55(2): 237-42.
19. Ozyer U., Harman A., Yildirim E. Long-Term Results of Angioplasty and Stent Placement for Treatment of Central Venous obstruction in 126 Hemodialysis Patients: A 10-Year Single-Center Experience. AJR Am. J. Roentgenol. 2009 Dec. 193(6): 1672-9.
20. Renaud C.J., Francois M., Nony A. Comparative outcomes of treated symptomatic versus non-treated asymptomatic high-grade central vein stenoses in the outflow of predominantly dialysis fistulas. Nephrol. Dial. Transplant. 2012 Apr. 27(4): 1631-8.
21. Scott O. Trerotola, Scott J. Savader, Janette D. Durham. Venous Interventions. Society of Cardiovascular & Interventional Radiology. 1995: 123-136.
22. Shi Y.X., Ye M., Liang W. Endovascular treatment of central venous stenosis and obstruction in hemodialysis patients. Chin. Med. J. 2013. 126 (3).
23. Spinowitz B.S., Galler M., Golden R.A. Subclavian vein stenosis as a complication of subclavian catheterization for hemodialysis. Arch. Intern. Med. 1987 Feb. 147(2): 305-7.
24. Wechsler R.J., Spirn P.W., Conant E.F. Thrombosis and infection caused by thoracic venous catheters: pathogenesis and imaging findings. AJR Am. J. Roentgenol. 1993 Mar. 160(3): 467-71.
25. Wilkin T.D., Kraus M.A., Lane K.A. Internal jugular vein thrombosis associated with hemodialysis catheters. Radiology. 2003 Sep. 228(3): 697-700.
26. Wisselink W., Money S.R., Becker M.O. Comparison of operative reconstruction and percutaneous balloon dilatation for central venous obstruction. Am. J. Surg. 1993 Aug. 166(2): 200-4. Discussion 204-5.

Дата получения статьи: 13.07.15

Дата принятия к печати: 10.01.16

Влияние паратиреоидэктомии на динамику лабораторных показателей МКН ХБП и выживаемость пациентов, получающих заместительную терапию диализом в Санкт-Петербурге

Р.П. Герасимчук^{1,2}, А.Ю. Земченков^{1,2,3}, К.Ю. Новокшенов⁴, И.В. Слепцов^{4,5}, П.Н. Кислый⁴, Ю.В. Карелина⁴, Р.А. Черников⁴, Ю.Н. Федотов^{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 ФГБУ «СПМЦ» Минздрава России, 198103, Россия, Санкт-Петербург, наб. р. Фонтанки, д. 154

⁵ ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9

The impact of parathyroidectomy on the dynamics of CKD-MBD laboratory parameters and survival of dialysis patients in St.-Petersburg

R.P. Gerasimchuk^{1,2}, A.Yu. Zemchenkov^{1,2,3}, K.Y. Novokshonov⁴, I.V. Sleptsov^{4,5}, P.N. Kisly⁴, Yu.V. Karelina⁴, R.A. Chernikov⁴, Yu.N. Fedotov^{4,5}

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

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

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

⁴ Federal State Institution “Saint - Petersburg multidisciplinary center», Ministry of Health, Russian Federation, 154 Fontanka Emb., St.-Petersburg, 198103, Russian Federation

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

Ключевые слова: вторичный гиперпаратиреоз, паратиреоидэктомия, выживаемость

Резюме

Цель: Сравнить исходы лечения при паратиреоидэктомии и при продолжении медикаментозной терапии при резистентном выраженном вторичном гиперпаратиреозе.

Методы: В репрезентативной выборке диализных пациентов Санкт-Петербурга выполнено сравнение динамики среднегодовых значений основных лабораторных показателей минерального и костного обмена и проведена оценка различий выживаемости по Каплан-Мейер и в модели Кокса между группой пациентов, перенесших паратиреоидэктомию (ПТЭ) в период с 2009 по 2012 год

Адрес для переписки: Герасимчук Роман Павлович

Телефон: +7 (812) 275-73-28 E-mail: romger@rambler.ru

(84 человека), и сопоставленной группой пациентов с выраженным резистентным вторичным гиперпаратиреозом, продолживших получать медикаментозную терапию (105 человек). Сравниваемые группы значительно отличались только по длительности заместительной терапии и уровню кальция сыворотки крови, которые были больше в группе ПТЭ.

Результаты: Выполнение ПТЭ приводило к статистически значимому снижению уровней ПТГ (с 1166 ± 527 до 199 ± 207 пг/мл), кальция (с $2,49 \pm 0,20$ до $2,18 \pm 0,29$ ммоль/л) и фосфатов (с $2,46 \pm 0,50$ до $1,96 \pm 0,58$ ммоль/л) с высокой частотой гипокальциемии (44%) и гипопаратиреоза (52%) в течение первого года после вмешательства. При этом доля пациентов в целевом диапазоне по уровню фосфатов возрастала с 4 до 46%. В группе медикаментозной терапии значимое снижение в течение первого года отмечено только в отношении уровня фосфатов (на 5%). Выживаемость в группе ПТЭ значимо превышала таковую в группе медикаментозной терапии. В скорректированной модели Кокса факторами, определяющими различия выживаемости, явились: возраст (повышение риска смерти на 2,1% с увеличением на год) и проведение ПТЭ (снижение риска смерти в 2,3 раза).

Выводы: В условиях текущей клинической практики ПТЭ является предпочтительным методом терапии резистентного выраженного вторичного гиперпаратиреоза с уровнем ПТГ более 800 пг/мл, применение которого может приводить к значимому снижению риска смерти.

Заключение: Скрининговое определение АТ к НЛА является первым этапом выявления донор-специфических антител, однако в некоторых случаях при наличии данных биопсии трансплантата также может применяться как независимый метод диагностики.

Abstract

Aim: To compare impact of parathyroidectomy (PTE) and conservative therapy (CT) on laboratory markers of CKD-MBD and survival in severe refractory secondary hyperparathyroidism.

Methods: In a representative cohort of dialysis patients in St. Petersburg we compared the dynamics of average annual values of basic laboratory markers of mineral and bone metabolism and the survival rate between the groups of patients with resistant severe secondary hyperparathyroidism with performed PTE (84), and continued to receive CT (105). Groups were significantly different only in the duration of dialysis therapy and the level of serum calcium.

Results: PTE resulted in a statistically significant reduction in level of PTH (1166 ± 527 to 199 ± 207 pg/ml), calcium (2.49 ± 0.20 to 2.18 ± 0.29 mmol/l) and phosphorus (2.46 ± 0.50 to 1.96 ± 0.58 mmol/l) with high frequency of hypocalcemia (44%) and hypoparathyroidism (52%) during the first year after surgery. The fraction of patients with phosphate concentration within target range increased from 4 to 46%. In CT group, a reduction of phosphate level (5%) was the only significant change in a laboratory parameter during the first year. The survival rate in PTE group was significantly higher. There were two significant factors, which determined the survival difference in Cox multivariate model: age (increased risk of death by 2.1% per one year) and PTE (reducing the risk of death by 2.3 times).

Conclusions: In current clinical practice parathyroidectomy seems to be preferred method for therapy of resistant severe secondary hyperparathyroidism (PTH levels higher 800 pg/ml for six months) and can significantly reduce the risk of death in this group.

Key words: secondary hyperparathyroidism, parathyroidectomy, survival

Появление новых групп эффективных препаратов, созданных для терапии вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) и способных во многих случаях замедлять его прогрессирование, привело к размытости представлений о предпочтительной тактике лечения выраженного ВГПТ. Если раньше выраженный ВГПТ с высокими значениями ПТГ, лабораторными изменениями в виде гиперкальциемии и гиперфосфатемии, клиническими проявлениями резистентности к доступной терапии приводил к решению о необходимости выполнения паратиреоидэктомии (ПТЭ), то в настоящее время большинство врачей предпочитают по возможности продолжить консервативную терапию, избегая направления на оперативное лечение. Причиной тому являются множественные потенциальные отрицательные эффекты ПТЭ, такие как: высокая вероятность разви-

тия в послеоперационном периоде устойчивого гипопаратиреоза, риск развития синдрома «голодной кости» со стойкой гипокальциемией, относительно высокая частота рецидивов и возможные интраоперационные риски, а также ограниченная доступность хирургического лечения и неодинаковые его результаты в разных центрах. Уровни ПТГ ниже целевых значений (150 пг/мл) после ПТЭ могут встречаться с очень высокой частотой, по данным Kim et al. до 69% случаев через год после операции [15], а частота встречаемости устойчивого выраженного гипопаратиреоза с уровнем ПТГ ниже 15 пг/мл может достигать до 14% [16]. При этом из эпидемиологических исследований известно, что кривая зависимости выживаемости от уровня ПТГ имеет U-образный характер, и низкие значения ПТГ так же, как и высокие, связаны с увеличением риска

неблагоприятных исходов (правда, по последнему анализу DOPPS – только при ПТГ ниже 50 пг/мл и только при нелеченом ВГПТ) [24]. Синдром «голодной кости» со стойкой гипокальциемией, сохраняющейся до года и более, встречается более чем в 20% случаев [13], и в отсутствие своевременной коррекции может приводить к серьезным последствиям с риском развития гипокальциемического криза и опасных аритмий. Частота рецидивов гиперпаратиреоза после оперативного лечения может превышать 15% [13].

У альтернативного варианта лечения – медикаментозной терапии – также имеются существенные ограничения, которые во многом связаны с особенностями течения гиперплазии ткани паращитовидных желез (ПЩЖ) при данном заболевании. При прогрессировании паратиреоидной гиперплазии происходит выраженное снижение экспрессии рецепторов к кальцию и витамину D [23, 25, 26, 28]. А поскольку все имеющиеся эффективные варианты лечения ВГПТ связаны с воздействием на них, то по мере прогрессирования гиперплазии эффект медикаментозной терапии постепенно снижается. Начиная со стадии многоузловой гиперплазии, железа становится практически нечувствительной к проводимому лечению [23, 26].

Второй важнейшей группой ограничивающих факторов являются побочные реакции терапии ВГПТ. Для препаратов активной формы витамина D это, в первую очередь, увеличение всасывания кальция и фосфатов в кишечнике с увеличением рисков развития и усугубления гиперкальциемии и гиперфосфатемии. Для цинакалцета – риск развития гипокальциемии, тошноты и рвоты, которые могут приводить к отказу от приема препарата почти у трети пациентов [9, 10].

При этом положительное влияние на отдаленные результаты лечения препаратов, применяемых для терапии ВГПТ, в большинстве случаев остается недоказанным. Несмотря на то, что существует очевидная ассоциативная связь между приемом препаратов активной формы витамина D и улучшением выживаемости [8, 29], эти результаты не нашли подтверждения в мета-анализах немногочисленных рандомизированных контролируемых исследований, по данным которых препараты данной группы не оказывали значимого влияния на твердые исходы лечения [19, 20]. Не следует забывать и о том, что применения больших доз препаратов активной формы витамина D (для парикальцитола более 15 мкг/нед.) может снижать позитивный эффект от его использования по сравнению с меньшими дозами [14].

В крупнейшем в нефрологии рандомизированном контролируемом исследовании EVOLVE при отсутствии эффекта терапии цинакалцетом по первичной конечной точке («intention-to-treat analysis») только в дополнительном анализе с остановкой

наблюдения через 6 месяцев после фактического прекращения терапии («dag-censoring analysis») было показано статистически значимое 15% снижение риска достижения композитной точки в группе применения цинакалцета [5] с преимущественным влиянием на неатеросклеротические сердечно-сосудистые события [27]. При этом во вторичном анализе значимое снижение рисков отмечалось в группе пациентов старше 65 лет, а в группе пациентов более молодого возраста статистически значимого эффекта не получено [21]. Также при анализе подгрупп по начальным значениям ПТГ было выявлено, что снижение частоты сердечно-сосудистых событий при терапии цинакалцетом отмечалось только при умеренном ВГПТ (ПТГ до 900 пг/мл), а в более поздних стадиях положительный эффект не был выявлен.

Безусловно, имеет значение и экономический аспект антигиперпаратиреоидной терапии. Относительно высокая стоимость препаратов для лечения ВГПТ (парикальцитол, цинакалцет), в частности, в Санкт-Петербурге не позволяет назначать их всем нуждающимся пациентам с ВГПТ и может приводить к нерегулярному приему препаратов.

Для оценки эффективности ПТЭ в отношении динамики лабораторных показателей и выживаемости пациентов с резистентным ВГПТ в проспективном исследовании было проведено сравнение среднесрочных результатов лечения в группе пациентов с оперативным вмешательством и в сопоставленной группе пациентов, оставшихся на консервативной терапии.

Материалы и методы

Для проведения исследования была собрана база данных лабораторных показателей минерального обмена (общий кальций (Ca), фосфаты (P), паратиреоидный гормон (ПТГ), щелочная фосфатаза (ЩФ)) и основных клинических событий, включавших летальные исходы, переводы пациентов в другие отделения, выполнение трансплантации почки, выполнение ПТЭ и местных инъекций (препаратов витамина D и этанола) в паращитовидные железы, а также данные по коморбидности (индекс Чарлсон) за период с 2009 по 2014 годы для 834 пациентов, получавших заместительную почечную терапию в 8 отделениях диализа Санкт-Петербурга (СПб ГБУЗ «Городская Марининская больница», СПКК ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, ГБОУ ВПО СЗГМУ имени И.И. Мечникова, СПб ГБУЗ «Городская больница №15», СПб ГБУЗ «Городская больница №31», СПб ГБУЗ «Городская больница №26», «Невский нефрологический центр», Межрайонный центр амбулаторного гемодиализа). Эта группа составляла около половины всех пациентов, получавших в этот период времени терапию диализом в Санкт-Петербурге.

В группу ПТЭ включены все пациенты, которым за указанный период была выполнена паратиреоидэктомия, и у которых в анамнезе до 2009 не было паратиреоидэктомии и местных инъекций (препаратов витамина D и этанола) в паращитовидные железы под контролем УЗИ.

Критериями включения пациентов в группу сравнения были: ПТГ более 800 пг/мл в течение двух последовательных кварталов при уровне кальция более 2,5 ммоль/л или ПТГ более 1000 пг/л в течение двух последовательных кварталов при отсутствии гипокальциемии, а также при отсутствии снижения в обоих случаях ПТГ более чем на 10% в течение двух последовательных кварталов с момента указанного повышения значений ПТГ. Таким образом, в группу сравнения выделялись пациенты с устойчивым к доступной терапии ВГПТ. Исключались пациенты с ПТЭ и местными инъекциями в паращитовидные железы в анамнезе.

Для сопоставления групп по дате вмешательства за дату начала исследования в контрольной группе была принята первая дата определения ПТГ более чем через 6 месяцев после первого нарастания ПТГ выше указанных значений; временем начала исследования в группе ПТЭ – дата операции.

В соответствии с названными критериями в группу ПТЭ были отобраны 84, в группу сравнения – 120 пациентов. При сравнении полученных групп были выявлены значимые различия в группах по ряду показателей (Таблица 1). В контрольной группе была выше доля женщин, пациенты были старше, с меньшей длительностью заместительной

терапии, меньшими значениями кальция, фосфатов и ПТГ сыворотки крови. Это потребовало проведения коррекции контрольной группы с сопоставлением по полу, возрасту и уровню ПТГ до вмешательства, путем последовательного исключения пациентов, максимально влиявших на различия по сопоставляемым показателям. В результате была получена контрольная группа из 105 пациентов, которые значимо отличались от пациентов с ПТЭ только по уровню кальция до вмешательства и длительности заместительной терапии.

При сравнении групп в отношении сопутствующей патологии не было выявлено значимых различий при оценке тяжести коморбидности по индексу Чарлсон. При этом в группе ПТЭ достоверно чаще встречались пациенты с недостаточностью кровообращения, а в группе сравнения были отмечены, но не достигли статистической значимости большая частота сахарного диабета, наличие в анамнезе острого инфаркта миокарда и онкологических заболеваний со стойкой ремиссией на момент оценки (Таблица 2).

При оценке получаемой терапии ВГПТ отмечалось более частое использование цинакальцета в группе сравнения. В остальном терапия значимо не различалась по частоте использования препаратов и средним дозам (Таблица 3).

В дальнейшем сравнение динамики лабораторных показателей проводилось с сопоставленной контрольной группой, а оценка различий выживаемости – как с сопоставленной, так и с исходной группой сравнения (до ее сокращения в ходе сопоставления).

Таблица 1

Характеристика группы ПТЭ и группы консервативной терапии исходно и после сопоставления

	группа сравнения		группа ПТЭ	p – отличие группы ПТЭ от группы	
	исходно (ГС ₀)	после сопоставления (ГС)		ГС ₀	ГС
число пациентов	120	105	84		
мужчин	36%	41%	52%	0,02	0,12
возраст, лет	52,3±14,1	51,8±14,3	48,3±13,6	0,034	0,09
общая длительность ЗПТ, мес	90±66	91±69	113±66	0,012	0,03
длительность ЗПТ до старта исследования, мес	55±62	57±63	79±59	<0,01	0,02
ПТГ 1 мес	1112±302	1171±319	1250±556	0,04	0,25
ПТГ, ср. за год, пг/мл	1009±361	1040±358	1166±527	0,02	0,07
Ca 1 мес, ммоль/л	2,39±0,31	2,37±0,32	2,48±0,24	0,02	0,01
Ca ср. за год, ммоль/л	2,40±0,17	2,34±0,16	2,49±0,20	<0,01	<0,01
P 1 мес, ммоль/л	2,30±0,64	2,33±0,64	2,51±0,60	0,04	0,07
P ср. за год, ммоль/л	2,30±0,61	2,36±0,56	2,46±0,50	0,05	0,19
1 мес – ближайшие по времени к старту исследования данные; ср. за год – средние значения за год – предшествовавший старту исследования и последующий; ГС ₀ и ГС – пациенты группы сравнения до и после сопоставления					

Таблица 2

Характеристика групп по индексу коморбидности Чарлсон и его компонентам

	группа сравнения	группа ПТЭ	p – различие
индекс коморбидности Чарлсон	4,96±2,25	4,31±2,04	0,07
инфаркт миокарда в анамнезе	13%	6%	0,10
сердечная недостаточность	65%	89%	<0,01
болезни периферических артерий	14%	14%	0,97
ОНМК в анамнезе	10%	14%	0,41
деменция	2%	-	0,21
хр. неспецифические заболевания легких	13%	7%	0,18
язвенная болезнь	16%	18%	0,73
патология печени, умеренная	22%	23%	0,87
сахарный диабет, средней тяжести	5%	4%	0,70
ОНМК в анамнезе, осложнения	5%	1%	0,17
сахарный диабет, тяжелое течение	8%	3%	0,07
онкопатология, без метастазов	5%	1%	0,17
патология печени, тяжелая	3%	5%	0,48

Таблица 3

Характеристика терапии МКН-ХБП по группам

	все пациенты	группа сравнения	группа ПТЭ	p – различие
Са-содержащие ФСП	52%	54%	49%	0,50
доза, г/сут		2,3±1,4	2,6±2,0	0,39
севеламер	7%	9%	5%	0,31
доза, г/сут		4,8±1,6	4,8±2,0	0,98
алюминий-содержащие ФСП	5%	7%	4%	0,35
доза, г/сут		2,7±0,4	2,4±0,1	0,17
Всего получали ФСП	58%	61%	54%	0,35
получали один ФСП	51%	52%	51%	0,81
получали два ФСП	6%	9%	4%	0,17
не получали ФСП	42%	39%	46%	0,35
альфакальцитол	47%	48%	47%	0,97
доза, мкг/нед.		2,58±1,32	2,72±2,34	0,71
парикальцитол	13%	14%	12%	0,65
доза, мкг/нед.		13,9±5,0	13,2±1,6	0,69
цинакалцет	23%	33%	11%	<0,01
доза, мг/сут		49±19	40±21	0,27
цинакалцет + D3	15%	19%	10%	0,07

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета SPSS. С помощью *t* критерия для парных выборок оценивалась достоверность различий значений показателей минерального обмена до и после ПТЭ и среднегодовых значений до и после проведения вмешательства. Оценка достоверности различий кривых выживаемости проводилась по методу Каплан-Майера и в регрессионной модели Кокса с включением в модель факторов, способных оказать существенное влияние на выживаемость.

Результаты

При оценке динамики лабораторных показателей в группе ПТЭ отмечалось ожидаемое выраженное статистически значимое снижение уровней ПТГ как непосредственно после вмешательства, так и при оценке динамики среднегодовых значений (Таблица 4). При этом гипопаратиреоз с уровнями ПТГ ниже 150 пг/мл в среднем за год отмечался у 52%, а выраженный персистирующий гиперпаратиреоз (ПТГ бо-

Таблица 4

Динамика ближайших к вмешательству и среднегодовых значений лабораторных показателей до и после выполнения ПТЭ

	до	после	разность	95% ДИ	p
ПТГ 1 мес, пг/мл	1250 ± 556	175 ± 195	1075 ± 548	931 ÷ 1218	< 0,001
ПТГ ср. за год, пг/мл	1166 ± 527	199 ± 207	966 ± 520	831 ÷ 1102	< 0,001
Ca 1 мес, ммоль/л	2,48 ± 0,24	2,13 ± 0,38	0,35 ± 0,45	0,24 ÷ 0,47	< 0,001
Ca ср. за год, ммоль/л	2,49 ± 0,20	2,18 ± 0,29	0,31 ± 0,35	0,22 ÷ 0,40	< 0,001
P 1 мес, ммоль/л	2,51 ± 0,61	1,90 ± 0,71	0,61 ± 0,72	0,42 ÷ 0,79	< 0,001
P ср. за год, ммоль/л	2,46 ± 0,50	1,96 ± 0,58	0,51 ± 0,53	0,37 ÷ 0,64	< 0,001

1 мес – ближайшие по времени к старту исследования данные;

ср. за год – средние значения за год – предшествовавший старту исследования и последующий;

ДИ – доверительный интервал

Таблица 5

Динамика ближайших к точке сопоставления и среднегодовых значений лабораторных показателей до и после «точки предполагаемого вмешательства» в группе сравнения

	до	после	разность	95% ДИ	p
ПТГ 1 мес, пг/мл	1171 ± 319	1143 ± 387	28 ± 356	-45 ÷ 101	0,449
ПТГ ср. за год, пг/мл	1040 ± 358	1120 ± 407	-80 ± 471	-174 ÷ 14	0,094
Ca 1 мес, ммоль/л	2,37 ± 0,32	2,36 ± 0,27	0,005 ± 0,42	-0,08 ÷ 0,09	0,908
Ca ср. за год, ммоль/л	2,34 ± 0,16	2,38 ± 0,17	0,017 ± 0,15	-0,01 ÷ 0,05	0,266
P 1 мес, ммоль/л	2,31 ± 0,64	2,22 ± 0,54	0,09 ± 0,51	-0,01 ÷ 0,19	0,086
P ср. за год, ммоль/л	2,36 ± 0,56	2,24 ± 0,47	0,12 ± 0,49	0,02 ÷ 0,22	0,015

1 мес – ближайшие по времени к старту исследования данные;

ср. за год – средние значения за год – предшествовавший старту исследования и последующий;

ДИ – доверительный интервал

лее 600 пг/мл) сохранялся у 9% прооперированных (Рисунок 1). Количество пациентов с ПТГ в целевом диапазоне возросло в 3 раза с 13 до 37%. В данной группе отмечалось значимое выраженное снижение уровней кальция как сразу после операции, так и в динамике среднегодовых значений (в среднем на 12%). Частота устойчивой гипокальциемии составила 44%, в том числе выраженной с уровнем кальция ниже 1,75 ммоль/л в среднем за год после операции – 12% (Рисунок 1). После выполнения ПТЭ отмечалось значимое снижение средних значений фосфатов сыворотки как сразу после операции, так и по среднегодовым значениям (снижение на 20%). Доля пациентов в целевом диапазоне по фосфатам выросла с 4 до 46%.

При этом в контрольной группе пациентов, продолжавших получать медикаментозную терапию резистентного выраженного гиперпаратиреоза, значимые изменения лабораторных показателей отмечались только в отношении уровней фосфатов (Таблица 5, Рисунок 1), среднегодовые значения которых в среднем снизились на 5%. Снижения среднегодовых значений ПТГ в группе сравнения не произошло, и даже отмечалась тенденция к их повышению в динамике за год.

Существенные различия между группами до проведения коррекции состава группы сравнения потре-

бовали оценки выживаемости в скорректированной регрессионной модели Кокса (Рисунок 2). Наряду с фактом проведения ПТЭ в регрессионные модели включались основные параметры, по которым отмечались значимые различия между группами (возраст, пол, длительность заместительной терапии, уровни кальция, фосфатов, ПТГ). Основными факторами, определяющими различия между кривыми выживаемости, были возраст и выполнение ПТЭ. Увеличение возраста на год было связано с увеличением риска смерти на 2,1% ($p=0,03$). Выполнение ПТЭ в данной модели было связано с близким к статистической значимости снижением риска смерти в 2,3 раза ($p=0,06$).

Различие в выживаемости в сопоставленных группах пациентов, перенесших ПТЭ или оставшихся на консервативной терапии, представлено на Рисунок 3 (в log-rank тесте $p=0,009$). Кумулятивная доля выживших через три года в группе ПТЭ и группе сравнения составила $97\pm 2\%$ и $91\pm 3\%$, через 5 лет – $95\pm 3\%$ и $87\pm 4\%$, соответственно.

При сравнении выживаемости в сопоставленных группах в регрессионной модели Кокса значимыми факторами стали возраст (+2,4 % увеличения риска на 1 год, $p=0,064$) и факт выполнения ПТЭ (снижение риска на 60%, $p=0,034$) (Рисунок 4).

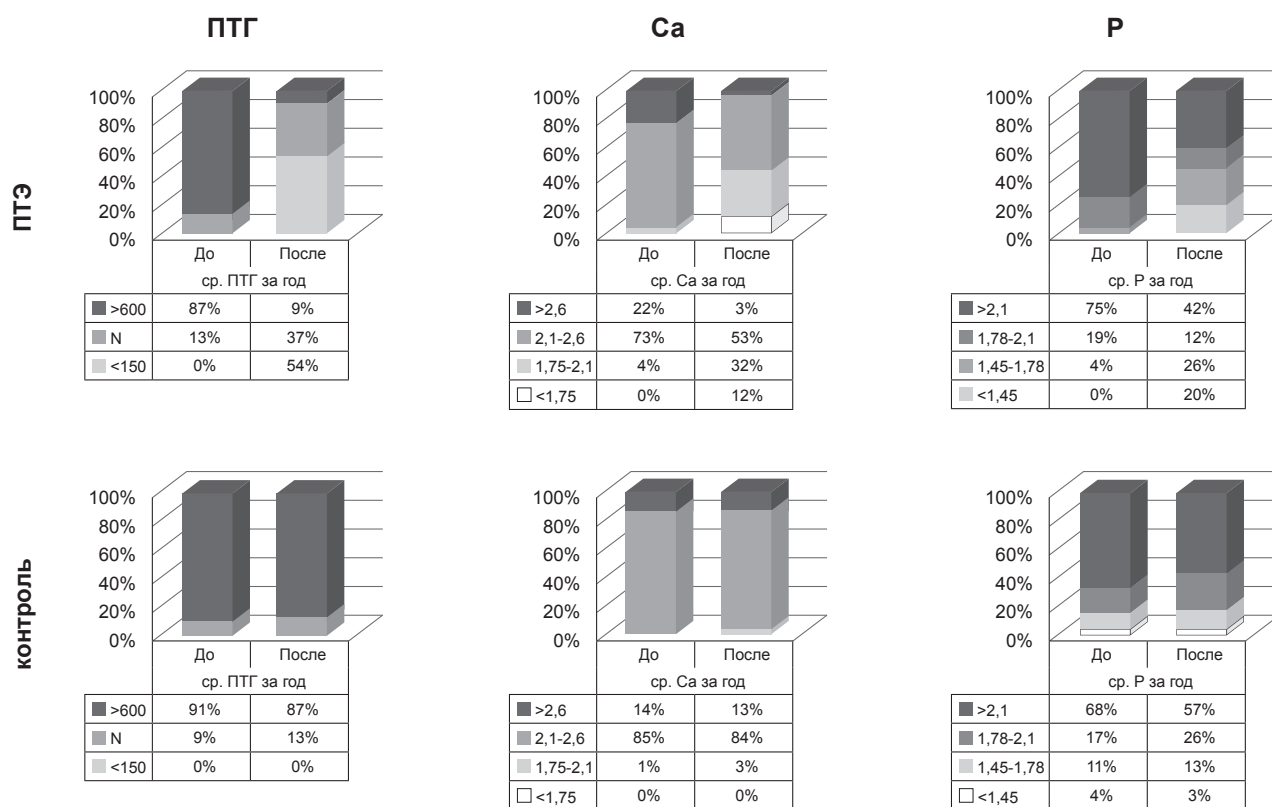


Рисунок 1. Динамика значений лабораторных показателей по группам по категориям

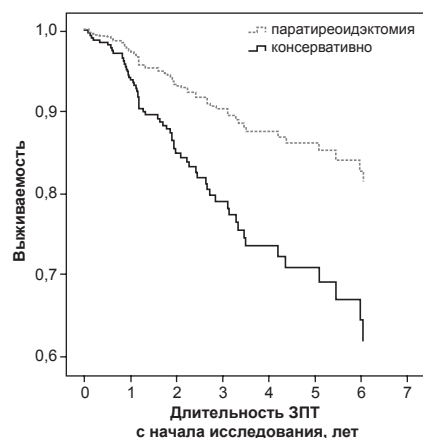


Рисунок 2. Сравнение функций выживаемости в группе паратиреоидэктомии и в исходной контрольной группе (до проведения сопоставления) в регрессионном анализе по Коксу

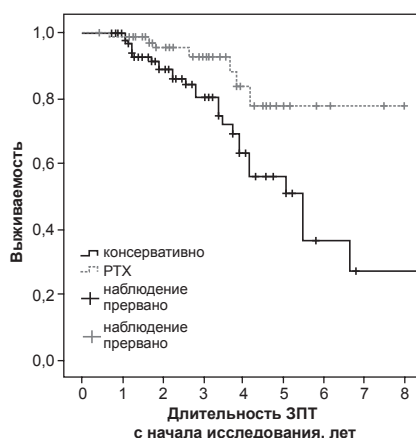


Рисунок 3. Сравнение различий кривых выживаемости в группе паратиреоидэктомии и в сопоставленной контрольной группе в анализе по Каплан-Мейер

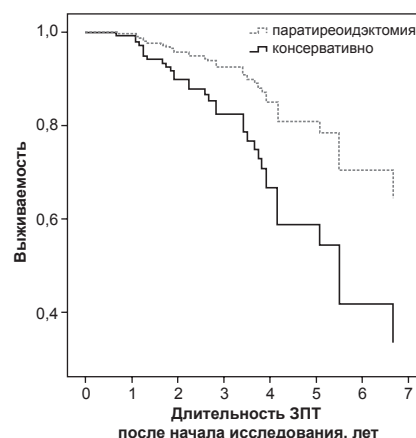


Рисунок 4. Сравнение функций выживаемости в группе паратиреоидэктомии и контрольной группе после сопоставления в регрессионном анализе по Коксу

Обсуждение

Полученное представление об отсутствии значимого влияния медикаментозной терапии выраженного ВГПТ на отдаленные результаты лечения за исключением пациентов в возрастной группе старше 65 лет [21] в очередной раз привело к повышению интереса к инвазивным вмешательствам на паращитовидных железах, в частности, к ПТЭ. В течение нескольких последних лет увеличилось количество работ по сравнению результатов ПТЭ и консервативной терапии выраженного ВГПТ. Данные исследования были направлены на сравнение влияния этих двух вариантов лечения в отношении как сурrogатных маркеров, так и выживаемости. В ряде исследований было показано более значимое влияние

ПТЭ. В течение нескольких последних лет увеличилось количество работ по сравнению результатов ПТЭ и консервативной терапии выраженного ВГПТ. Данные исследования были направлены на сравнение влияния этих двух вариантов лечения в отношении как сурrogатных маркеров, так и выживаемости. В ряде исследований было показано более значимое влияние

ПТЭ на лабораторные показатели и прогрессирование сосудистой кальцификации. Так, *Егшатын А.В.* и соавторы при сопоставлении эффектов ПТЭ и терапии цинакалцетом в рандомизированном исследовании получили существенно большее снижение ПТГ (соответственно, медианы с 2127 до 235 пг/мл и с 1423 до 727 пг/мл) и уровня фосфатов (на 31% и на 14%, соответственно) при ПТЭ. Кроме того, именно ПТЭ, но не терапия цинакалцетом привела к уменьшению выраженности гипертензии при снижении доз гипотензивных препаратов и улучшению липидного профиля, а также к увеличению уровня гемоглобина без изменения дозы ЭПО [3]. В небольшом наблюдательном проспективном исследовании *Daniel W.T.* с соавторами показали значимое замедление скорости прогрессирования сосудистой кальцификации после выполнения ПТЭ (10% против 15% в группе медикаментозной терапии). При этом почти у половины пациентов после ПТЭ прогрессирования кальцификации не происходило [7].

При анализе клинически значимых («твердых») исходов лечения сравнения очень редко были не в пользу ПТЭ [6]. В подавляющем большинстве исследований результаты были лучше после ПТЭ. Сложным вопросом проведения исследований в данной области является практическая сложность организации рандомизированных контролируемых исследований с точки зрения этики, поэтому сравнительные исследования в основном когортные. Наиболее спорным вопросом является методика отбора группы сравнения. Так, в исследовании в США *Sharma* с соавторами 150 пациентов, прооперированных в центре, сравнивали с сопоставленными по возрасту, полу, расе, наличию диабета, длительности и виду диализа 1044 пациентами из базы данных USRDS. При этом каждому включенному в исследование перенесшему ПТЭ подбирались по 7 близких по указанным сопоставляемым показателям пациентов. При среднем периоде наблюдения около 3,5 лет в группе хирургического лечения отмечалось снижение риска смерти на 32% [22]. По сходному принципу проводился отбор в группу сравнения в японском исследовании *Iwamoto N.* с соавторами [12], в котором сравнили выживаемость 88 пациентов, перенесших ПТЭ, и 88 сопоставленных по полу, возрасту, основному заболеванию и длительности диализа с медианой наблюдения 4,4 года. Уровни ПТГ в указанных группах после операции или после включения в исследование составили 37 ± 92 пг/мл и 274 ± 233 пг/мл соответственно. Как общая, так и сердечно-сосудистая выживаемость в группе ПТЭ была выше (90% v. 67% и 95% v. 76%). Серьезным ограничением этих двух исследований явилось отсутствие подтвержденных показаний для ПТЭ в группе сравнения. В тайваньском исследовании *Ma T.L.* с соавторами сравнили выживаемость 60 пациентов, перенесших ПТЭ за шестилетний период с группой из 161 пациента с ПТГ более

800 пг/мл, но продолжавших медикаментозную терапию в этом же временном отрезке. В группе ПТЭ снижение на 66% риска общей смертности оказалось статистически значимым, а снижение риска сердечно-сосудистой смертности на 69% приближалось к статистической значимости [18]. В еще одном исследовании из Тайваня изучалось влияние ПТЭ на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с ХБП без диабета, включавшие смерть, развитие ОНМК и ОИМ. В данное исследование включались только пациенты, соответствующие жестким критериям тяжелого неконтролируемого гиперпаратиреоза с показаниями для проведения ПТЭ (ПТГ более 800 пг/мл в сочетании с клиническими проявлениями выраженного гиперпаратиреоза, сохраняющиеся на фоне проводимой терапии). Сравнение проводилось между пациентами, согласившимися на операцию, и отказавшимися и продолжившими медикаментозную терапию. Группы ПТЭ и медикаментозной терапии не различались по клиническим показателям и коморбидности и имели различия только в уровне кальция ($2,53 \pm 0,15$ v. $2,45 \pm 0,18$ ммоль/л) и фосфатов ($2,00 \pm 0,35$ v. $1,74 \pm 0,29$ ммоль/л, соответственно). При этом в группе хирургического лечения частота неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов оказалась значительно ниже. В множественном регрессионном анализе по Коксу частота неблагоприятных исходов в данной модели определялась только выбором вида терапии выраженного гиперпаратиреоза [17].

В нашем исследовании пациенты в группу сравнения выбирались на основании лабораторных признаков резистентного к терапии выраженного ВГПТ (сохраняющиеся в течение полугода и более значения ПТГ выше 800 пг/мл при отсутствии значимого снижения значений ПТГ (менее чем на 10%) за это время в результате проводимой терапии). Полученные в нем результаты согласуются с результатами подобных исследований в мире. Как и во многих других исследованиях в группе ПТЭ отмечено значимое снижение риска смерти от всех причин.

Как известно, ценность когортных исследований заключается в возможности оценки влияния факторов в реальных текущих условиях, в нашем случае – особенностей клинического ведения пациентов в регионе, доступности лекарственных препаратов и хирургических методов лечения, информированности пациентов и медицинских работников о существующих вариантах терапии и других. По его результатам можно сделать вывод о том, что в нашей реальной клинической практике продолжение медикаментозной терапии при резистентном ВГПТ (персистировании ПТГ выше 800 пг/мл на фоне проводимой терапии более полугода) приводит к значимому улучшению лабораторных показателей только в отношении уровня фосфатов, а ПТГ чаще имеет тенденцию к нарастанию. При этом выпол-

нение ПТЭ несмотря на выраженные лабораторные сдвиги (частый устойчивый гиперпаратиреоз, частый синдром «голодной кости» со стойкой гипокальциемией) и интраоперационные риски приводит к значимому снижению риска смерти. Следует отметить, что в обеих группах индекс коморбидности Чарлсон был ниже, чем, например, в неотобранной популяции 505 диализных пациентов Санкт-Петербурга, где среднее значение составило $6,3 \pm 3,1$ балла [1]. В нашем исследовании не удалось проанализировать влияние ПТЭ на раннюю послеоперационную смертность, поскольку таких случаев в наблюдении не было. Вместе с тем, нельзя не обратить внимания на повторяющиеся в разных исследованиях данные о двухфазном эффекте ПТЭ на выживаемость: по данным USRDS отмечено увеличение риска смерти в группе ПТЭ в течение первого года после операции с последующим его значимым снижением. Эти данные заставляют более внимательно относиться к пациентам в послеоперационном периоде и в течение первого года после операции, в частности в отношении коррекции электролитных нарушений, с учетом риска угрожающих аритмий и повышения риска развития острого инфаркта миокарда [11]. Опираясь на эти данные, представляется целесообразным продолжение консервативной терапии у пациентов с ожидаемой малой продолжительностью жизни.

С учетом результатов реанализа EVOLVE дополнительным фактором при принятии решения о выборе варианта лечения выраженного ВГПТ может стать возраст. У большинства пациентов в возрастной группе старше 65 лет мы можем ожидать положительное влияние на исходы лечения медикаментозной терапии комбинацией цинакальцета с препаратами активной формы витамина D [21].

В диапазоне возможностей от консервативной терапии до различных вариантов ПТЭ, по-видимому – в зависимости от региональных особенностей, свое место должны занять малоинвазивные вмешательства с введением препаратов витамина D [2] (или спирта [4]) в паращитовидные железы с целью достичь апоптоза (или склероза) нодулярно измененной ткани железы – наиболее активного источника секреции ПТГ.

Хотя в когортных исследованиях мы оцениваем влияние выбора варианта лечения только в заведомо ограниченных популяциях (например, в определенном регионе с его особенностями), тем не менее, повторяющиеся результаты из разных популяций: снижении риска смерти в США с наибольшей доступностью медикаментозной терапии ВГПТ, в Тайване с одной из лучших в мире системой здравоохранения и очень высоким уровнем доступности разных вариантов медицинской помощи, в Японии с наилучшей в мире коррекцией ВГПТ и при проведении исследования в период недоступности кальцимиметиков – говорят о том, что в основе вы-

явленного эффекта лежат общие закономерности течения заболевания. Наиболее вероятным фактором, определяющим преимущества ПТЭ, являются необратимые пролиферативные изменения в паращитовидных железах.

Выводы

В условиях реальной клинической практики ПТЭ является предпочтительным методом лечения для большинства пациентов с резистентным к доступной терапии выраженным вторичным гиперпаратиреозом с устойчивым уровнем ПТГ более 800 пг/мл. Применение паратиреоидэктомии может приводить к значимому снижению риска смерти в данной группе пациентов.

Никто из авторов не имеет конфликтов интересов.

Литература

1. Вишневский К.А., Беляев А.Е., Мироненко А.Н. Полиморбидность как предиктор летальности у пациентов, находящихся на постоянной заместительной почечной терапии гемодиализом. *Нефрология*. 2015. 19(4): 89-94.
2. Герасимчук Р.П., Кондаков С.Б., Земченков А.Ю. Коррекция умеренного вторичного гиперпаратиреоза местными инъекциями препаратов витамина D в паращитовидные железы. *Нефрология и диализ*. 2015. 17(1): 58-66.
3. Егшатаян А.В., Рожинская А.Я., Кузнецов Н.С., Шамхалова М.И. Плейотропные эффекты паратиреоидэктомии и агониста кальций-чувствительного рецептора цинакальцета. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013. 9(2): 152-157.
4. Полужина Е.В., Езерский А.В. Использование чрескожного введения этанола под контролем ультразвука в лечении вторичного гиперпаратиреоза. *Диагностическая и интервенционная радиология*. 2015. 9(1-1): 11-19.
5. Chertow G.M., Block G.A., Correa-Rotter R. et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N. Engl. J. Med.* 2012. 367(26): 2482-94.
6. Conzo G., Perna A.F., Savica V. et al. Impact of parathyroidectomy on cardiovascular outcomes and survival in chronic hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. A retrospective study of 50 cases prior to the calcimimetics era. *BMC Surgery*. 2013. 13(Suppl 2): S4.
7. Daniel W.T., Weber C., Bailey J.A. et al. Prospective analysis of coronary calcium in patients on dialysis undergoing a near-total parathyroidectomy. *Surgery*. 2013. 154(6): 1315-21.
8. Duranton F., Rodriguez-Ortiz M.E., Duny Y. et al. Vitamin D treatment and mortality in CKD: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Nephrol.* 2013. 37(3):239-48.
9. Fukagawa M., Komaba H., Kakuta T. Hyperparathyroidism in chronic kidney disease patients: an update on current pharmacotherapy. *Expert. Opin. Pharmacother.* 2013. 14(7): 863-71. doi: 10.1517/14656566.2013.783017.
10. Goldsmith D., Covic A., Vervloet M. et al. Should patients

with CKD stage 5D and biochemical evidence of secondary hyperparathyroidism be prescribed calcimimetic therapy? An ERA-EDTA position statement. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015. 30(5): 698-700.

11. *Ishani A., Liu J., Wetmore J.B. et al.* Clinical outcomes after parathyroidectomy in a nationwide cohort of patients on hemodialysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015. 10(1): 90-7.

12. *Inamoto N., Sato N., Nishida M. et al.* Total parathyroidectomy improves survival of hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *J. Nephrol.* 2012. 25(5): 755-63. doi: 10.5301/jn.5000056.

13. *Jofré R., López Gómez J.M., Menárguez J., et al.* Parathyroidectomy: whom and when? *Kidney Int. Suppl.* 2003. (85): S97-100.

14. *Kalantar-Zadeh K., Kuwae N., Regidor D.L. et al.* Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2006. 70(4): 771-80.

15. *Kim W.Y., Lee J.B., Kim H.Y. et al.* Achievement of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative: recommended serum calcium, phosphate and parathyroid hormone values with parathyroidectomy in patients with secondary hyperparathyroidism. *J. Korean Surg. Soc.* 2013. 85(1): 25-9. doi: 10.4174/jkss.2013.85.1.25.

16. *Kinnaert P., Salmon I., Decoster-Gerys C. et al.* Long-term Results of Subcutaneous Parathyroid Grafts in Uremic Patients. *Arch Surg.* 2000. 135(2): 186-190. doi:10.1001/archsurg.135.2.186

17. *Lin H.C., Chen C.L., Lin H.S. et al.* Parathyroidectomy improves cardiovascular outcome in nondiabetic dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clinical Endocrinology.* 2014. 80(4): 508-515.

18. *Ma T.L., Hung P.H., Jong I.C. et al.* Parathyroidectomy Is Associated with Reduced Mortality in Hemodialysis Patients with Secondary Hyperparathyroidism. *Biomed. Res. Int.* 2015. 2015: 639587. doi: 10.1155/2015/639587.

19. *Mann M.C., Hobbs A.J., Hemmelgarn B.R. et al.* Effect of oral vitamin D analogs on mortality and cardiovascular outcomes among adults with chronic kidney disease: a meta-analysis. *Clin. Kidney J.* 2015. 8(1): 41-8. doi: 10.1093/ckj/sfu122.

20. *Palmer S.C., McGregor D.O., Craig J.C. et al.* Vitamin D compounds for people with chronic kidney disease requiring dialysis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009. (4): CD005633 (p1-157).

21. *Parfrey P.S., Drüeke T.B., Block G.A. et al.* The Effects of Cinacalcet in Older and Younger Patients on Hemodialysis: The Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) Trial. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015. 10(5): 791-9. doi: 10.2215/CJN.07730814.

22. *Sharma J., Raggi P., Kutner N. et al.* Improved long-term survival of dialysis patients after near-total parathyroidectomy. *J. Am. Coll. Surg.* 2012. 214(4): 400-407. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2011.12.046.

23. *Shiizaki K., Negi S., Hatamura I. et al.* Biochemical and cellular effects of direct maxacalcitol injection into parathyroid gland in uremic rats. 2005. *J. Am. Soc. Nephrol.* 16(1): 97-108.

24. *Tentori F., Wang M., Bieber B.A. et al.* Recent changes in therapeutic approaches and association with outcomes among patients with secondary hyperparathyroidism on chronic hemodialysis: the DOPPS study. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015. 10(1): 98-109.

25. *Tokumoto M., Tsuruya K., Fukuda K. et al.* Reduced p21, p27 and vitamin D receptor in the nodular hyperplasia in patients with advanced secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2002. 62(4): 1196-207.

26. *Tokumoto M., Taniguchi M., Matsuo D. et al.* Parathyroid cell growth in patients with advanced secondary hyperparathyroidism: vitamin D receptor, calcium sensing receptor, and cell cycle regulating factors. *Ther. Apher. Dial.* 2005. 9 Suppl 1: S27-34.

27. *Wheeler D.C., London G.M., Parfrey P.S. et al.* Effects of cinacalcet on atherosclerotic and non-atherosclerotic cardiovascular events in patients receiving hemodialysis: the EVOLVE trial. *J. Am. Heart. Assoc.* 2013. 3(6): e001363. doi: 10.1161/JAHA.114.001363.

28. *Yano S., Sugimoto T., Tsukamoto T. et al.* Association of decreased calcium-sensing receptor expression with proliferation of parathyroid cells in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2000. 58(5): 1980-6.

29. *Zheng Z., Shi H., Jia J. et al.* Vitamin D supplementation and mortality risk in CKD: a meta-analysis of 20 observational studies. *BMC Nephrol.* 2013. 14: 199. doi: 10.1186/1471-2369-14-199.

Дата получения статьи: 23.10.15

Дата принятия к печати: 7.12.15

Применение ритуксимаба при стероид-зависимом нефротическом синдроме у детей

**Т.В. Вашурина, О.И. Зробок, О.В. Комарова, Л.В. Леонова, Е.Л. Семикина,
Т.В. Маргиева, А.М. Мазо, С.В. Дмитриенко, Т.В. Вознесенская, П.В. Ананьин,
Т.В. Сергеева, А.Н. Цыгин**

**Нефрологическое отделение ФГБНУ «Научный центр здоровья детей»,
119991 Москва, Ломоносовский пр., д. 2, стр. 1**

Rituximab treatment for idiopathic steroid-dependent nephrotic syndrome in children

**T.V. Vashurina, O.I. Zrobok, O.V. Komarova, L.V. Leonova, E.L. Semikina, T.V. Margieva, A.M. Mazo,
S.V. Dmitrienko, T.V. Voznesenskaya, P.V. Ananin, T.V. Sergeeva, A.N. Tsygin**
**Pediatric nephrology department, Scientific centre of children's health,
2 Lomonosovsky pr, bld. 1, Moscow, 119991, Russia**

Ключевые слова: Ритуксимаб, идиопатический стероид-зависимый нефротический синдром, иммуносупрессивные агенты, дети

Резюме

Обоснование: В последнее десятилетие результаты зарубежных исследований свидетельствуют об успешном использовании ритуксимаба (РТМ) в лечении детей со стероид-зависимым нефротическим синдромом (СЗНС), рецидивирующим, несмотря на применение традиционных иммунодепрессантов.

Цель исследования: Оценить эффективность и безопасность терапии ритуксимабом у детей с рефрактерным стероид-зависимым нефротическим синдромом.

Материалы и методы: Группу пациентов составили 9 детей (медиана возраста 11,5 лет). Все пациенты были зависимы от высоких доз преднизолона – медиана 0,46 (диапазон 0,32-0,78) мг/кг/сут, выявляли высокую частоту рецидивов НС – 3,0 (1,8-6,0) рец./год, несмотря на применение различных режимов иммуносупрессивной терапии, и имели клинические признаки тяжелой стероидной токсичности. В течение первого курса РТМ вводилось от одной до четырех инфузий, внутривенно еженедельно в дозе 375 мг/м². Повторные инфузии препарата осуществлялись в связи с возобновлением рецидивов НС, либо в связи с восстановлением пула CD19-B-клеток (CD19 > 1%).

Результаты: Спустя 6 месяцев и 12 месяцев после инициального лечения РТМ: ни у одного ребенка не отмечалось рецидивов НС; терапия преднизолоном была полностью прекращена у 33,3% и 66,6% пациентов, соответственно; у остальных детей дозы преднизолона были значимо снижены – до 0,095 (0,04-0,25) мг/кг/сут ($p < 0,01$) и 0,04 (0,02-0,04) мг/кг/сут ($p < 0,01$). Пять пациентов с долгосрочным периодом наблюдения требовали проведения повторных курсов РТМ. На поддерживающей терапии преднизолоном, в низкой дозе 0,04 (0,04-0,10) мг/кг/сут, находятся четверо (80%) из пяти пациентов, показывая существенное снижение частоты рецидивов НС – медиана 0,4 рец./год. ЦСА отменен всем пациентам.

Заключение: Ритуксимаб является новым эффективным биологическим агентом для лечения пациентов с рефрактерным СЗНС, который демонстрирует значимое сокращение частоты рецидивов болезни, а также существенное стероид-сберегающее и циклоспорин-сберегающее действие.

Abstract

Background: In the last decade, the results of many studies have shown the successful use of rituximab (RTX) in the treatment of children with steroid-dependent nephrotic syndrome (SDNS), which relapses despite of the use of conventional immunosuppressive agents.

The aim of our study was to evaluate the efficacy and safety of rituximab therapy in children with refractory SDNS.

Адрес для переписки: Вашурина Татьяна Валериевна
Телефон: +7 (499) 134-04-49 *E-mail:* tvv-09@mail.ru

Materials and methods: The group of patients included 9 children (median age 11.5 years). All patients were dependent on high doses of prednisolone: the median 0.46 (range 0.32-0.78) mg/kg/day, revealed a high incidence of relapses NS 3.0 (1.8-6.0) times/years, and had clinical signs of severe steroid toxicity. The children received one to four intravenous infusions weekly of 375 mg/m² RTX during the first course.

Results: Within 6 months and 12 months after an initial treatment with RTX: none of the children developed relapses of NS; steroids have been discontinued in 33.3% and 66.6% of patients, respectively; in other children the dose of prednisone was significantly reduced to 0.095 (0.04-0.25) mg/kg/day ($p < 0,01$) and 0.04 (0.02-0.04) mg/kg/day ($p < 0,01$). All five patients with long-term follow-up required repeated courses of RTX. The maintenance therapy of low-dose prednisone (median 0.04 mg/kg/day) was reintroduced in 80% of patients showing a significant reduction in the frequency of relapses of NS (median 0.4 times/year). Cyclosporine A have been discontinued in all patients.

Conclusion: The use of Rituximab leads to a significant reduction in the frequency of relapses, as well as a significant steroid-sparing and cyclosporine-sparing effect in patients with refractory SDNS.

Key words: Rituximab, Idiopathic steroid-dependent nephrotic syndrome, Immunosuppressive agents, Children

Введение

Идиопатический нефротический синдром (ИНС) — наиболее частая иммуноопосредованная форма гломерулярных болезней в детском возрасте; морфологической основой ИНС является болезнь минимальных изменений и фокально-сегментарный гломерулосклероз.

У подавляющего большинства детей ИНС первоначально является стероид-чувствительным, однако в 40-60% случаев ИНС впоследствии рецидивирует, а более чем 25% случаев рецидивирующего течения пациенты становятся стероид-зависимыми и требуют лечения другими иммуносупрессивными агентами, такими как циклофосфамид, ингибиторы кальцинейрина (циклоsporин, такролимус), мофетила микофенолат [1, 2, 12, 19, 36]. Несмотря на то, что применение этих иммуносупрессивных препаратов в ряде случаев способствует освобождению от стероидной зависимости, некоторые дети продолжают оставаться трудноизлечимыми, часто страдая от тяжелой стероидной токсичности (отставание в росте, ожирение, гирсутизм, остеопороз, катаракта, артериальная гипертензия) и от побочных эффектов ингибиторов кальцинейрина (хроническая нефротоксичность, гипертрихоз, гиперплазия десен) и алкилирующих цитостатиков (инфекции, цитопения, азооспермия).

В настоящее время основным биологическим агентом, применяемым для лечения рефрактерного стероид-зависимого ИНС, является ритуксимаб (РТМ), представляющий собой синтетические химерные моноклональные антитела к CD-20 антигену на поверхности В-лимфоцитов. Механизм его действия основан на деpleции В-лимфоцитов (комплемент-зависимая, антитело-зависимая клеточная цитотоксичность и индукция апоптоза).

Точный патогенез идиопатического стероид-чувствительного ИНС неизвестен, и хотя давно установлена ведущая роль дисфункции Т-лимфоцитов в его развитии, данные некоторых исследователей свидетельствуют об активации В-лимфоцитов в течение рецидива болезни, особенно у пациентов со стероидной зависимостью [21, 35]. Важной функцией В-клеток является их участие в костимуляторных реакциях. Взаимодействие костимуляторных молекул CD80/CD86-CD28, CD40-CD40L приводит к активации Т-хелперов и поликлональной активации В-лимфоцитов [13, 32]. Ритуксимаб, вызывая деpleцию В-клеток, способен блокировать активацию Т-лимфоцитов, что ведет к восстановлению регуляторных функций Т-хелперов и способствует поддержанию ремиссии стероид-зависимого нефротического синдрома [13, 32].

Результаты недавних исследований, проведенных в Японии, Франции, Германии, Италии [8, 10, 14, 17, 18, 20, 27, 29, 30, 34], а также двух международных исследований [11, 26], свидетельствуют об успешном использовании анти-В-клеточной терапии при рефрактерном стероид-зависимом ИНС. Показано, что использование ритуксимаба прекращает, либо значительно урежает рецидивы болезни, приводя к снижению доз и уменьшению количества иммунодепрессантов.

Однако до настоящего времени ритуксимаб все еще не имеет разрешения для применения в детской нефрологической практике, а его место и безопасность в лечении стероид-зависимого нефротического синдрома все еще устанавливается.

Низкий уровень и качество доказательности (2C) имеет рекомендация, касающаяся применения ритуксимаба при стероид-зависимом ИНС у детей [практические клинические рекомендации KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) по лечению гломерулонефритов]. Согласно этим рекомендациям препарат может быть использован у детей со стероид-зависимым ИНС, которые продолжают часто рецидивировать, несмотря на оптимальные комбинации преднизолона и стероид-сберегающих агентов, и/или имеют серьезные побочные действия терапии [22].

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность терапии ритуксимабом детей с рефрактерным стероид-зависимым нефротическим синдромом.

рактерным стероид-зависимым нефротическим синдромом.

Нами анализировались:

1. Длительность ремиссии и число рецидивов НС после первого и повторных курсов РТМ;
2. Показания к повторным курсам РТМ (рецидив, восстановление CD19-B-клеток $> 1\%$ от суммарного числа лимфоцитов);
3. Дозы и количество пероральных иммуносупрессивных агентов и преднизолона, используемых после первого и повторных курсов РТМ;
4. Побочные эффекты РТМ.

Пациенты и методы

В соответствии с критериями ISKDC (International Study of Kidney Disease in Children), стероид-зависимый НС определялся у детей с двумя последовательными рецидивами НС на фоне альтернирующего режима приема преднизолона, либо не позднее 15 дней после его отмены [15].

Пациенты, вошедшие в исследование, оставались стероид-зависимыми, несмотря на последовательное применение иммуносупрессивных препаратов, таких как циклоспорин А (ЦсА), такролимус, циклофосфамид (ЦФ), мофетила микофенолат (ММФ); имели симптомы тяжелой стероидной токсичности (табл. 1).

Разрешение на использование РТМ было получено от этического комитета нашего центра. Письменное информированное согласие было взято у родителей всех пациентов.

Группу пациентов составили 9 детей (шесть мальчиков и три девочки) с медианой возраста дебюта болезни 4,0 (диапазон 2,0-6,0) года. К началу терапии РТМ, медиана длительности болезни составила 6,0 лет (диапазон 1,3-10,0 лет), медиана возраста пациентов – 11,5 лет (диапазон 3,3-14,0 лет) (табл. 1). Все пациенты имели сохранные функции почек и находились в полной ремиссии НС, поддерживаемой стероидами – у всех 9 детей, в сочетании с ЦсА – у двоих пациентов, такролимусом – у одного пациента, ЦсА и ММФ – у двоих пациентов, ММФ – у двоих пациентов (табл. 2).

Биопсия почки была проведена всем больным. Болезнь минимальных изменений (БМИ) определялась у 8 детей, фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) – у 1 ребенка (табл. 1).

Показаниями к терапии РТМ явились:

1. Зависимость пациентов от высоких доз преднизолона (медиана 0,46 мг/кг/сут, диапазон 0,32-0,78) (табл. 2);
2. Высокая частота рецидивов нефротического синдрома (медиана 3,0 рец./год, диапазон 1,8-6,0), несмотря на применение различных режимов альтернативной иммуносупрессивной терапии (табл. 1);
3. Наличие тяжелой стероидной токсичности (синдром экзогенного гиперкортицизма – «кушин-

гоидный» тип ожирения, задержка роста, остеопороз, артериальная гипертензия; стероидная катаракта, эрозивный гастрит) (табл. 1).

До инфузий РТМ всем пациентам исключалось наличие вирусов гепатита В, гепатита С, ВИЧ (вирус иммунодефицита человека), определялись: общий анализ крови, биохимические параметры (общий белок, альбумин, креатинин, мочевины, мочевиная кислота, аминотрансферазы, глюкоза, С-реактивный белок), сывороточные уровни электролитов, иммуноглобулинов), CD19-B-клетки посредством проточной цитометрии. Также проводились рентгенография органов грудной клетки, электрокардиограмма, эхокардиография, учитывая сообщения о случаях острой коронарной недостаточности, тяжелой сердечной аритмии и фатальной интерстициальной пневмонии на фоне терапии ритуксимабом [3, 6, 25].

РТМ вводился внутривенно еженедельно в дозе 375 мг/м². В течение первого курса четверо пациентов получили четыре инфузии препарата, четверо – две инфузии, один пациент – одну инфузию (табл. 2).

Для минимизации побочных реакций до введения РТМ все пациенты получали метилпреднизолон (3-4 мг/кг, внутривенно), парацетамол (10 мг/кг, перорально), клемастин (0,012 мг/кг, в/м). Химиопрофилактика триметопримом была рекомендована всем пациентам в течение В-клеточной деплеции с целью снижения риска пневмоцистной инфекции.

Статистический анализ был проведен в IBM SPSS версии 20.0 для Windows. В связи с небольшим числом наблюдений равным 9, различия между группами тестировались непараметрическим методом с использованием U-критерия Манна-Уитни. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Результаты

Краткосрочный период наблюдения после I курса ритуксимаба

До начала терапии РТМ все пациенты выявляли зависимость от высоких доз преднизолона – медиана 0,46 (диапазон 0,32-0,78) мг/кг/сут. В течение первого курса РТМ, равному числу детей (44,4% и 44,4%, соответственно) были введены четыре и две инфузии препарата, один пациент – получил одну инфузию (табл. 2). Спустя 6 месяцев после инициального лечения РТМ, ни у одного ребенка не отмечалось рецидивов НС (частота рецидивов до РТМ – медиана 3,0 (диапазон 1,8-6,0) рец./год), все 9 (100%) детей находились в ремиссии нефротического синдрома (табл. 2).

По истечении 12 месяцев после I курса РТМ ни у одного ребенка также не было отмечено рецидивов болезни, все 9 (100%) пациентов оставались в ремиссии нефротического синдрома (табл. 2).

Таблица 1

Клинические характеристики детей со стероид-зависимым нефротическим синдромом до начала терапии ритуксимабом

N	Пол	Возраст дебюта НС (годы)	Морф. диагноз	Длительность болезни (годы)	Рецидивы		Возраст к началу терапии (годы)	Индекс массы тела	Стероидная токсичность	Иммуносупрессивные агенты (длительность терапии/годы)
					N	(эпизоды/год)				
1	М	2,5	ФСГС	6,0	18	(3,0)	8,5	24,7	экзотенный гиперкортицизм (избыток веса, задержка роста) катаракта, эрозивный эзофагит	Пред. (6,0), ЦФ (0,2) ЦсА (2,5), ММФ (0,6) ТКР (1,0)
2	М	6,0	БМИ	8,0	14	(1,8)	14,0	29,8	экзотенный гиперкортицизм (избыток веса, задержка роста) эрозивный гастрит	Пред. (8,0), ЦФ (0,3) ЦсА (4,2)
3	М	6,0	БМИ	6,2	17	(2,7)	12,2	20,1	катаракта, эрозивный гастрит	Пред. (6,0), МПГ «+» ЦсА (5,5), ММФ (3,9)
4	Ж	2,5	БМИ	10,0	37	(3,7)	12,5	23,2	-	Пред. (8,0), хлорамбуцил (0,3), ЦсА (4,4), ММФ (0,5)
5	Ж	3,6	БМИ	5,5	10	(1,8)	9,1	27,5	экзотенный гиперкортицизм (купингоидный тип ожирения, задержка роста, остеопороз, артериальная гипертензия)	Пред. (4,7), ЦФ (0,2) ЦсА (4,9), ММФ (2,0)
6	М	2,0	БМИ	1,3	6	(6,0)	3,3	22,6	экзотенный гиперкортицизм (купингоидный тип ожирения, задержка роста, артериальная гипертензия), грибковое поражение пищевода	Пред. (1,3), ЦсА (0,4) ММФ (0,9)
7	Ж	6,0	БМИ	2,8	12	(4,2)	8,8	41,6	экзотенный гиперкортицизм (купингоидный тип ожирения, задержка роста, остеопороз, артериальная гипертензия) катаракта	Пред. (2,8), МПГ «+» ЦсА (1,9), ММФ (1,2)
8	М	4,0	БМИ	8,0	20	(2,5)	12,0	28,1	экзотенный гиперкортицизм (купингоидный тип ожирения, остеопороз, артериальная гипертензия)	Пред. (8,0), МПГ «+» ЦсА (1,5), ЦФ (0,3) ММФ (0,5), ТКР (0,4)
9	М	6,0	БМИ	5,5	18	(3,2)	11,5	24,5	артериальная гипертензия	Пред. (5,5), ЦсА (3,0) ММФ (1,5), ТКР (1,0)
Мед. Мин. Макс.		4,0 2,0 6,0		6,0 1,3 10,0	17,0 6,0 37,0	(3,0) (1,8) (6,0)	11,5 3,3 14,0	24,7 20,1 41,6		

РТМ – ритуксимаб; Пред. – преднизолон; МПГ – пульс-терапия метилпреднизолоном; ЦФ – циклофосфамид; ЦсА – циклоспорин; ТКР – такролимус; ММФ – мофетил микорифенат;
 ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз; БМИ – болезнь минимальных изменений; НС – нефротический синдром

Таблица 2

Эффективность терапии ритуксимабом у детей со стероид-зависимым нефротическим синдромом в течение года после первого курса

N	I курс мг/м² x n	Рецидивы до РТМ		Рецидивы после I курса		Иммуносупрессивные агенты до начала терапии РТМ				Иммуносупрессивные агенты после I курса РТМ					
		N	(п/год)	6 мес N	12 мес N	Пред. мг/кг/сут	ЦсА/ТКР мг/кг/сут	ММФ мг/м²/сут	6 мес			12 мес			
									Пред. мг/кг/сут	ЦсА/ТКР мг/кг/сут	ММФ мг/м²/сут	Пред. мг/кг/сут	ЦсА мг/кг/сут	ММФ мг/м²/сут	
1	375 x 4	18	(3,0)	0,0	0,0	0,78	- / -	-	отмена	-	-	отмена	-	-	-
2	375 x 4	14	(1,8)	0,0	0,0	0,37	2,6 / -	-	отмена	2,2	-	отмена	2,0	-	-
3	375 x 4	17	(2,7)	0,0	0,0	0,64	- / -	1100	0,09	-	990	0,04	-	990	990
4	375 x 4	37	(3,7)	0,0	0,0	0,32	3,2 / -	-	0,04	2,8	-	0,04	1,3	-	-
5	375 x 1	10	(1,8)	0,0	0,0*	0,38	3,9 / -	1400	0,10	2,3	900	отмена	1,2	900	900
6	375 x 2	6	(6,0)	0,0	0,0	0,75	- / -	1030	0,25	-	900	отмена	-	900	900
7	375 x 2	12	(4,2)	0,0	0,0**	0,50	2,3 / -	1000	0,04	отмена	1450	0,04	-	-	-
8	375 x 2	20	(2,5)	0,0	0,0	0,46	- / -	-	0,12	-	1350	0,02	-	1050	1050
9	375 x 2	18	(3,2)	0,0	0,0	0,35	- / 0,16	-	отмена	отмена	1100	отмена	-	1100	1100
Мед. Мин. Макс.		<u>17,0</u> 6,0 37,0	<u>(3,0)</u> (1,8) (6,0)			<u>0,46</u> 0,32 0,78	<u>2,9</u> 2,3 3,9	<u>1065</u> 1000 1400	<u>0,095</u> _(n=6) 0,04 0,25	<u>2,3</u> 2,2 2,8	<u>1045</u> 900 1450	<u>0,04</u> _(n=4) 0,02 0,04	<u>1,3</u> 1,2 2,0	<u>990</u> 900 1100	<u>990</u> 900 1100

РТМ – ритуксимаб; Пред. – преднизолон; ЦсА – циклоспорин; ТКР – такролимус; ММФ – метотрексат

* Пациент 5 – спустя 7 месяцев проведено повторное введение РТМ № 1

** Пациент 7 – спустя 7 месяцев проведено повторное введение РТМ № 1

Спустя 6 месяцев и 12 месяцев после окончания I курса РТМ: терапия преднизолоном была полностью прекращена у трех (33,3%) и шести (66,6%) пациентов, соответственно; у остальных, дозы преднизолона были значимо снижены – до 0,095 (0,04-0,25) мг/кг/сут ($p<0,01$) и 0,04 (0,02-0,04) мг/кг/сут ($p<0,01$) (табл. 2).

ЦсА отменен у одного из четырех пациентов, получавших препарат к моменту начала терапии РТМ, у остальных пациентов дозы препарата были снижены до 2,3 (2,2-2,8) мг/кг/сут и 1,3 (1,2-2,0) мг/кг/сут, спустя 6 и 12 месяцев (до РТА – медиана 2,9 (диапазон 2,3-3,9) мг/кг/сут) (табл. 2).

С целью индукции длительной ремиссии НС, пять (55,5%) из девяти пациентов получали терапию ММФ.

Спустя 8 месяцев после инициального лечения РТМ признаки стероидной токсичности (синдром экзогенного гиперкортицизма) купированы у пяти из шести пациентов, выявлявших их до начала терапии препаратом, один пациент сохранил «кушингоидный» тип ожирения с задержкой роста.

Период наблюдения более 1 года

К настоящему времени медиана длительности наблюдения пяти пациентов составляет 2,6 (1,9-6,0) года (табл. 3). Оценка длительности ремиссии, за период более 12 месяцев, не проводилась четырем пациентам (пациенты 6, 7, 8, 9), т.к. длительность наблюдения к настоящему времени составила лишь 12 месяцев.

Показанием к проведению повторных курсов РТМ явилось возобновление рецидивов НС у пациента 1 (табл. 3). В течение шести лет после I курса было проведено четыре повторных курса РТМ (суммарно 6 инфузий), на фоне которых наблюдается значимое снижение частоты рецидивов – 1,6 рец./год (до начала РТМ – 3,0 рец./год), в условиях поддерживающей терапии преднизолоном в дозе 0,1 мг/кг/сут (до РТМ – 0,78 мг/кг/сут).

Пациент 2 получил пять повторных курсов РТМ (суммарно 6 инфузий), в течение 4,5 лет, три из кото-

Таблица 3

Эффективность терапии ритуксимабом у детей со стероидзависимым нефротическим синдромом в долгосрочном периоде наблюдения

N	Наблюдение		Курсы РТМ		Длительность периодов между повторными курсами РТМ	Рецидивы (до РТМ)		Рецидивы (РТМ >1 года)		Первый рецидив НС (после I курса)	Преднизолон (до РТМ)	Преднизолон (РТМ >1 года)
	месяцы	(годы)	число курсов	число инфузий		N	(n/год)	N	(n/год)			
1	72	(6,0)	5	4 (I) - 2*-2*-1*-1*	12,5 - 12 - 12 - 10	18	(3,0)	10	(1,6)	12,5	0,78	0,10
2	54	(4,6)	6	4 (I) - 2*-1-1*-1-1	13 - 9 - 7 - 10 - 7	14	(1,8)	2	(0,4)	12,5	0,37	отмена
3	30	(2,6)	2	4 (I) - 1	13	17	(2,7)	0	(0,0)	-	0,64	0,04
4	29	(2,5)	4	4 (I) - 1-2*-1	13 - 4 - 11	37	(3,7)	1	(0,4)	13,5	0,32	0,04
5	21	(1,9)	3	1 (I) - 1-2*	7 - 10	10	(1,8)	1	(0,5)	15,0	0,38	0,05
Мед.	30	(2,6)				17,0	(2,7)	1,0	(0,4)		0,38	0,04
Мин.	21	(1,9)				10,0	(1,8)	0,0	(0,0)		0,32	0,04
Макс.	72	(6,0)				37,0	(3,7)	10,0	(1,6)		0,78	0,10

РТМ – ритуксимаб

* повторные курсы ритуксимаба, в связи с возобновлением рецидивов нефротического синдрома

рых (по 1 инфузии) в отсутствии рецидива болезни, в связи с восстановлением CD19, что позволило дважды продлить ремиссию НС вне стероидной терапии, в течение 16 и 23 месяцев (табл. 3).

Пациент 3 не рецидивирует в течение 2,5 лет после начала терапии РТМ (число рецидивов до начала лечения – 2,7 рец./год), в условиях поддерживающей терапии преднизолоном в низкой дозе 0,04 мг/кг/сут (до РТМ – преднизолон 0,64 мг/кг/сут). Повторное введение РТМ (одна инфузия) было осуществлено через 13 месяцев после I курса, в связи с восстановлением CD19-В-клеток (табл. 3).

Первое повторное введение РТМ **пациенту 4** было проведено спустя 13 месяцев после I курса, в связи с восстановлением CD19-В-клеток. Через месяц после повторного курса произошел рецидив на фоне полной деплеции CD19, с последующим повторным введением РТМ через 4 месяца (две инфузии) и 11 месяцев (одна инфузия), в связи с восстановлением CD19 (табл. 3). После последней инфузии РТМ ремиссия НС сохраняется в течение 15 месяцев, на фоне поддерживающей терапии преднизолоном 0,04 мг/кг/сут (до РТМ – частота рецидивов НС 3,7 рец./год, преднизолон 0,32 мг/кг/сут).

Пациент 5 получил два повторных курса РТМ (суммарно три инфузии), в течение 21 месяца. Первое повторное введение препарата осуществлено в связи с восстановлением CD19, что позволило достичь отмены преднизолона спустя год после начала терапии РТМ и продлить ремиссию НС до 15 месяцев (вне стероидной терапии – 2 месяца). Две последующие инфузии РТМ осуществлены спустя 10 месяцев после первого повторного введения, в связи с возобновлением рецидивов НС (два рецидива). Ремиссия НС сохраняется, в течение 4 месяцев, на фоне поддерживающей терапии преднизолоном в низкой дозе 0,05 мг/кг/сут (до РТМ – преднизолон 0,38 мг/кг/сут) (табл. 3).

Таким образом, в долгосрочном периоде наблюдения все пациенты (100%) требовали проведения повторных курсов РТМ. Длительная ремиссия НС вне стероидной терапии сохраняется у одного ребенка (пациент 2). Четверо (80%) из пяти пациентов продолжают находиться на поддерживающей терапии преднизолоном в низкой дозе – медиана 0,04 (диапазон 0,04-0,10) мг/кг/сут (до РТМ – медиана 0,38 (диапазон 0,32-0,78) мг/кг/сут) (табл. 3). ЦСА отменен всем пациентам.

В большинстве случаев (у 60% пациентов) период до развития рецидива НС после первого курса РТМ был более одного года (12,5-13,5 месяцев) (табл. 3). Необходимо подчеркнуть, что и в течение всего периода наблюдения у 80% пациентов наблюдалось существенное снижение частоты рецидивов НС – медиана 0,4 рец./год (до РТМ – 2,7 рец./год) (табл. 3). Лишь один (20%) из пяти пациентов не рецидивировал, в течение 2,5 лет после инициального курса РТМ (пациент 3).

Таблица 4

Влияние восстановления CD19-В-клеток на течение стероид-зависимого нефротического синдрома после первого курса ритуксимаба в краткосрочном периоде наблюдения

N	CD19 (до начала РТМ)		CD19 (после I курса РТМ)				Первый рецидив НС (после I курса РТМ)
			6 мес		12 мес		
	кл./мкл	%	кл./мкл	%	кл./мкл	%	
1	555	15,0	нет сведений	-	79	1,9	через 12,5 мес
2	204	70	131	6,0	374	6,3	через 12,5 мес
3	929	18,0	0	0,0	262	12,0	«-»
4	443	11,9	0	0,0	300	14,0	через 13,5 мес
5	1649	18,7	520	12,9	1285*	14,5*	через 15,0 мес
6	1011	14,8	0	0,0	нет сведений	-	«-»
7	737	12,6	0	0,0	0**	0,0**	«-»
8	371	10,6	0	0,0	60	3,1	«-»
9	431	11,7	0	0,0	51	2,0	«-»
Мед.	<u>555</u>	<u>12,6</u>			<u>170,5</u> (n=8)	<u>4,7</u> (n=8)	
Мин.	204	7,0			0	0,0	
Макс.	1649	118,7			1285	14,5	

РТМ – ритуксимаб

НС – нефротический синдром

* Пациент 5 – спустя 7 месяцев проведено повторное введение РТМ (№ 1)

**Пациент 7 – спустя 7 месяцев проведено повторное введение РТМ (№ 1)

С целью поддержания длительной ремиссии всем пациентам проводится сопутствующая иммуносупрессивная терапия ММФ.

Деплеция В-клеток

Деплеция CD19-В-клеток (CD19 <1% от суммарного числа лимфоцитов) была достигнута через 7 дней после первой инфузии ритуксимаба у всех пациентов.

Число инфузий препарата в течение первого курса не влияло на длительность деплеции CD19-В-клеток. Выявлено, что и у двух детей, получивших четыре инфузии РТМ, и у четырех детей, получивших две инфузии РТМ, спустя шесть месяцев после первого курса препарата сохранялась деплеция CD19 (суммарно 75% пациентов) (табл. 4). Определение числа CD19 спустя 6 месяцев после первого курса РТМ не проводилось одному пациенту (табл. 4).

Полное восстановление CD19 (медиана 4,7%, 170,5 кл./мкл) наблюдалось у семи (87,5%) из восьми детей, через 12 месяцев после первого курса препарата (табл. 4). Определение числа CD19 спустя 12 месяцев после первого курса РТМ не проводилось одному пациенту (табл. 4).

Четверо (57,1%) из семи пациентов, восстановивших CD19-В-клетки, рецидивировали спустя 12,5-15 месяцев после первого курса РТМ (табл. 4).

Побочные действия

Все дети обладали хорошей толерантностью к терапии РТМ. Инфузионных реакций, а также инфекционных осложнений не наблюдалось ни у одного пациента. Двое (22,2%) из девяти пациентов демонстрировали нейтропению спустя 4 месяца после инициального (1 инфузия) курса и повторного курса РТМ с последующим спонтанным восстановлением количества гранулоцитов.

В трех случаях (33,3%) из девяти была выявлена гипогаммаглобулинемия: у пациента 3 и пациента 7 – спустя шесть месяцев и семь месяцев после первого и повторного курсов РТМ, у пациента 9 – спустя 8 месяцев после первого курса препарата.

Обсуждение

Мы исследовали действие РТМ в группе 9 детей с идиопатическим стероид-зависимым НС, рефрактерным к лечению традиционными иммуносупрессивными препаратами (ЦсА, такролимус, ММФ, алкилирующие цитостатики). Результаты нашего исследования подтверждают эффективность применения РТМ в лечении этого заболевания, что проявлялось в значимом сокращении частоты рецидивов, а также существенном снижении количества и доз сопутствующих иммуносупрессивных препаратов (преднизолон, циклоспорин).

Таблица 5
Сравнительные данные краткосрочных исследований эффективности ритуксимаба при стероид-зависимом нефротическом синдроме у детей

Авторы	Пациенты (n)	Морфологический диагноз	Возраст начала терапии РТМ (годы)	Ритуксимаб I курс (мг/м ² /п)	Пациенты с повторными курсами		Длительность наблюдения (месяцы)	Ремиссия НС после I курса РТМ			Первый рецидив после I курса РТМ	
								6 мес	12 мес	16 мес	%	(n)
Prytula et al. 2010 (ретроспект.)	28	БМИ (17) ФСГС (5) МезПГН (2)	1,5-17	375 x 1-4 750 x 2	17,8	(5)	12,0	83,0 (23)	42,8 (12)		46,0	(13) (через 6 мес)
Sinha et al. 2012 (ретроспект.)	10		12,2 ± 2,3	375 x 2-3 (vs такролимус)	-		18,0	90,0 (9)	80,0 (12)		10,0	(1) (через 6 мес)
Guignon et al. 2008 (просп.)	15	БМИ (15)	14 (16,0-22,0)	375 x 2-4	+		9,5 (6,0-39,0)		80,0 (12)		20,0	(3) (через 7-13 мес)
Kamei et al. 2009 (просп.)	12		12,7 ± 3,9	375 x 1	58,3	(7)	6,0	25,0 (3)			75,0	(9) (через 6 мес)
Gulati et al. 2010 (просп.)	24	БМИ (12) ФСГС (2)	11,7 (5,0-17,0)	375 x 2	4,1	(1)	16,8 (12,0-38,0)		83,0 (20)	71,0 (17)	12,5	(3) (через 11 мес)
Sellier-Leclerc et al. 2010 (просп.)	22	БМИ (18)	13,5	375 x 2-4	81,8	(18)	18,0 (5,0-23,0)		59,1 (13)		40,9	(9) (через 8 мес)
Fujinaga et al. 2010 (просп.)	10	БМИ (10)	11,1 ± 4,5	375 x 1	50,0	(5)	17,0		50,0 (5)		50,0	(5)

РТМ – ритуксимаб; ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз; БМИ – болезнь минимальных изменений; МезПГН – мезангиопролиферативный гломерулонефрит

В течение 6 месяцев и 12 месяцев после инициального лечения РТМ, ни у одного ребенка не отмечалось рецидивов НС (медиана частоты рецидивов до РТМ – 3,0 рец./год), все дети (100%) находились в ремиссии НС. Признаки стероидной токсичности (синдром экзогенного гиперкортицизма – «кушингоидный» тип ожирения, задержка роста, остеопороз, артериальная гипертензия) купированы у 83,3% пациентов.

Первое сообщение о применении РТМ у детей с идиопатическим нефротическим синдромом относится к 2004 году [4]. Авторы описали подростка с 35 рецидивами стероид-зависимого НС, обусловленного фокально-сегментарным гломерулосклерозом, у которого развилась идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура. Введение РТМ привело к ремиссии тромбоцитопенической пурпуры и купированию рецидивов НС [4].

К настоящему времени по данным пяти исследований, проведенных во Франции, Японии (Fujinaga S. et al. 2010, Guignon V. et al. 2008, Kamei K. et al. 2009, Sellier-Leclerc A-L. et al. 2010, Sinha A. et al. 2012), и двух международных исследований (Gulati et al. 2010, Prytula A. et al. 2010) с краткосрочным периодом наблюдения (в среднем 12 месяцев, общим числом включенных в анализ больных от 10 до 28), больше половины детей (около 65%) оставались в ремиссии НС в течение 6 месяцев и 12 месяцев после первого курса РТМ, и в среднем 43% детей рецидивировали через 7 месяцев после первого курса РТМ [8, 10, 11, 18, 26, 30, 33] (табл. 5).

По данным трех ретроспективных исследований (Ito S. et al. 2011, Kemper M.J. et al. 2012, Tellier S. et al. 2013) и одного проспективного исследования (Sellier-Leclerc A-L. et al. 2012), с периодом наблюдения от двух до пяти лет (численность групп пациентов от 18 до 55) [17, 20, 29, 34], около 40% детей оставались в ремиссии спустя 24 месяца после первого курса РТМ, повторные курсы требовались от 41,8% до 96,6% детей.

Результаты долгосрочного рандомизированного исследования, проведенного Ravani P. et al. [27], показывают, что спустя два года после начала терапии РТМ лишь 10% детей оставалось в

Таблица 6
Сравнительные данные долгосрочных исследований эффективности ритуксимаба при стероид-зависимом нефротическом синдроме у детей

Авторы	Пациенты (n)	Возраст начала терапии РТМ (годы)	Ритуксимаб I курс (мг/м ² /п)	Пациенты с повторными курсами (%)	Длительность наблюдения (месяцы)	Длительность деплеции В-клеток (CD19)		Отмена иммуносупрессивных агентов	
						после I курса	после повтор. курса (медиана/месяцы)		пациенты % / (n)
Kemper et al. 2012 (ретроспект.)	37	13,4 (6,4-18,0)	375 x 1-4	65,5	29,4 (24,0-92,8)	-	-	преднизолон	94,5 через 1,3 (0,37-6,0) мес (35)
Ito et al. 2013 (ретроспект.)	55	11,3	375 x 1-4 (№ 1 – 85%)	41,8	58,0 (2,0-176)	5,0	-	ЦсА, ММФ	59,4 (22)
Tellier et al. 2013 (ретроспект.)	18	13,5 (5,9-18,0)	375 x 1-4	83,3	38,4 (24,0-63,6)	9,0	13,0	преднизолон ЦсА	77,0 32,7 (41) (18)
Sellier-Leclerc et al. 2012 (просп.)	30	9,5 ± 0,83	375 x 1-4	96,6	38,0 ± 1,3 (25,5-51,7)	6,9	8,2	преднизолон ЦсА/ТКР/ММФ	44,5 38,9 (8) (7)
Ravani et al. 2013 (просп.)	46	9,9 ± 4,3	375 x 1-2	84,7	36,0 (12,0-60,0)	6,5	7,3	преднизолон ЦсА/ТКР/ММФ	76,6 93,3 (23) (28)
								преднизолон ЦсА/ТКР	54,0 59,0 через 6,0 мес (25) (27)

РТМ – ритуксимаб; ЦсА – циклоспорин; ТКР – такролимус; ММФ – метотрексат; микрофалат

ремиссии без повторных курсов введения и 37% пациентов – с повторными курсами (суммарно повторные курсы были проведены 84,7% детей).

Наше исследование включало пять пациентов с долгосрочным периодом наблюдения (медиана 2,6 (1,9-6,0) года). Все пациенты (100%) требовали проведения повторных курсов РТМ. На поддерживающей терапии преднизолоном в низкой дозе – 0,04 (0,04-0,10) мг/кг/сут продолжают находиться 80% пациентов, показывая существенное снижение частоты рецидивов НС – медиана 0,4 рец./год (до РТМ – 2,7 рец./год).

В большинстве приведенных исследований [8, 17, 18, 20, 27, 29, 30, 34] длительность деплеции В-клеточной популяции влияла на время возникновения рецидивов, со средней продолжительностью деплеции после первого курса 5-8 месяцев (табл. 6).

В нашем исследовании, спустя 12 месяцев после первого курса РТМ, у 7 (77,7%) из 9 пациентов отмечалось восстановление CD19, средняя продолжительность деплеции составила 6 месяцев. Связь рецидивов НС (через 12,5-15 месяцев после первого курса РТМ), с восстановлением CD19-В-клеток прослеживалась у 57,1% пациентов.

Эффективное продление ремиссии НС, путем введения дополнительных инфузий РТМ сразу после восстановления В-клеток, было подтверждено несколькими авторами. Sellier-Leclerc A-L. et al. было показано, что продление деплеции CD19, в течение пятнадцати месяцев, индуцировало длительную ремиссию стероид-зависимого НС у детей, несмотря на восстановление CD19-В-клеток [29]. Kimata T. et al. применили новую схему введения РТМ (четыре введения – 375 мг/м², 1 раз в 3 месяца, в течение года) с учетом минимального периода деплеции; все пять детей, вошедших в исследование, достигли длительной ремиссии НС вне стероидной терапии в течение года после последнего введения препарата с отменой преднизолона [23].

В течение последних лет протоколы введения РТМ при стероид-зависимом НС имеют тенденцию

к уменьшению числа (от четырех до одной-двух) инфузий, в течение первого курса [10, 20, 30, 34]. Это объясняет неоднородность инициального курса РТМ в нашем исследовании; в течение первого курса равному числу детей были введены четыре и две инфузии препарата (44,4% и 44,4% соответственно), один пациент – получил 1 инфузию. Число инфузий препарата в течение первого курса РТМ не влияло на длительность деплеции CD19-В-клеток. В целом, 75% детей – двое, получивших четыре инфузии РТМ, и четверо, получивших две инфузии РТМ, сохраняли деплецию CD19 спустя 6 месяцев после первого курса препарата.

По данным Sellier-Leclerc A-L. et al. не было существенных различий в длительности деплеции В-клеток между пациентами, получившими две, три или четыре инфузии РТМ в течение первого курса [30]. Исследование Kemper M.J. et al. не выявило различий в длительности ремиссии в периоде наблюдения двух и более лет между группами детей, получивших одну-две или три-четыре инфузии в течение первого курса, хотя время возникновения первого рецидива было существенно короче у пациентов, получивших одну или две инфузии РТМ [20].

Недавно были опубликованы результаты первого многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо контролируемого исследования, завершеного Iijima K. et al. [14]. Результаты исследования эффективности и безопасности ритуксимаба в группе 24 пациентов, получавших РТМ, сравнивались с группой плацебо (24 пациента). Несмотря на то, что к концу года наблюдения рецидивировали 17 детей в группе РТМ и 23 ребенка в группе плацебо, были найдены достоверные различия в длительности периода ремиссии вне стероидной терапии (267 дней против 101 дня), частоте рецидивов 1,54 эпизода/год против 4,17 эпизодов/год), средних дозах преднизолона к концу исследования (8,37 мг/м²/сут против 21,02 мг/м²/сут). В-клетки периферической крови снижались менее 5 кл./мкл немедленно после первой дозы ритуксимаба со средним периодом деплеции около 5 месяцев (148 дней). Их восстановление до нормального уровня фиксировалось 253 днем (медиана 118). Ни одного рецидива не было отмечено в группе РТМ в период деплеции.

По данным долгосрочных исследований [17, 20, 27, 29, 34], успешная отмена преднизолона была проведена у подавляющего большинства детей, а отмена сопутствующих иммуносупрессивных агентов, в основном ингибиторов кальцинейрина, в среднем в 50% случаев (табл. 6).

В нашем исследовании, спустя 6 месяцев и 12 месяцев после первого курса РТМ, стероиды были отменены у 33,3% и 66,6% пациентов соответственно; у остальных детей дозы преднизолона были значимо снижены ($p < 0,01$). ЦсА отменен у одного (25%) из четырех пациентов, получавших препарат к моменту начала терапии РТМ, у остальных паци-

ентов дозы ЦсА были снижены (медианы доз до РТМ – 2,9 мг/кг/сут, спустя 6 месяцев и 12 месяцев – 2,3 мг/кг/сут и 1,3 мг/кг/сут соответственно).

Применение сопутствующей иммуносупрессивной терапии в проспективных исследованиях японских авторов позволяет существенно редуцировать частоту рецидивов НС после терапии РТМ, однако не выявляет предпочтительных агентов [9, 16]. Так, в проспективное исследование Ito S. et al. [16] вошли 9 детей со стероид-зависимым нефротическим синдромом, которым после терапии РТМ был назначен мофетил микофенолат. Результаты исследования сравнивались с группой из 7 детей – без последующего назначения ММФ. По прошествии года рецидивировали лишь 3 пациента из первой группы и 6 пациентов из второй группы. Напротив, в другом проспективном исследовании Fujinaga S. et al., спустя 1,5 года после однократной инфузии ритуксимаба рецидивировало лишь 15% детей, получавших ЦсА, против 43%, получавших ММФ [9].

Дети с идиопатическим НС обладают хорошей толерантностью к РТМ. Побочные реакции, возникающие в течение инфузии (респираторные расстройства, лихорадка, уртикарная сыпь, тошнота, рвота, гипертензия, гипотензия, брадикардия, тахикардия, слабость, повышенное потоотделение), купируются сразу после её прекращения без последующего возобновления при повторных введениях РТМ. Из наиболее частых отсроченных побочных эффектов, по данным первого многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо контролируемого исследования, проведенного в Японии [14], были отмечены лимфопения и нейтропения (17% и 8%, соответственно).

Редкие случаи пневмоцистной пневмонии после применения РТМ описаны как у взрослых, так и у детей после трансплантации почек и при рефрактерном НС [5, 7, 24, 28, 31]. У пациентов с этой же нозологией не доложено ни одного случая таких тяжелых осложнений, как прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия и легочное кровотечение, хотя описан фатальный исход вследствие интерстициальной пневмонии у ребенка со стероид-резистентным НС [6].

В нашем исследовании ни у одного пациента не было отмечено инфузионных реакций, а также инфекционных осложнений. У двоих из девяти пациентов (22,2%) развилась нейтропения с последующим спонтанным восстановлением количества нейтрофильных лейкоцитов. В трех случаях (33,3%) из девяти была выявлена гипогаммаглобулинемия.

Заключение

Поддержание устойчивой ремиссии со снижением количества и доз иммуносупрессивных препаратов и последующим купированием их тяжелых побочных реакций является основной задачей терапии

идиопатического стероид-зависимого нефротического синдрома.

Ритуксимаб является новым эффективным биологическим агентом для лечения пациентов с рефрактерным стероид-зависимым нефротическим синдромом, который демонстрирует значимое сокращение частоты рецидивов болезни, а также существенное стероид-сберегающее и циклоспорин-сберегающее действие.

Никто из авторов не имеет конфликтов интересов.

Литература

1. Детская нефрология: практическое руководство / Под ред. Э. Лойманна, А.Н. Цыгина, А.А. Саркисяна. М.: ЛИТТЕРА, 2010. 400 с.
2. Матвеева М.В., Зробок О.И., Вашурина Т.В. и др. Оценка эффективности такролимуса у детей с нефротическим синдромом, рефрактерным к терапии циклоспорином. А. Педиатрия. 2014. Т. 93. № 2: 81-85.
3. Armitage J.D., Montero C., Benner A. et al. Acute coronary syndromes complicating the first infusion of rituximab. Clin. Lymphoma Myeloma. 2008. 8: 253-255.
4. Benz K., Dotsch J., Rascher W. et al. Change of the course of steroid-dependent nephrotic syndrome after rituximab therapy. Pediatr. Nephrol. 2004. 19: 794-797.
5. Bitzan M., Ouahed J.P., Carpineta L. et al. Cryptogenic organizing pneumonia after rituximab therapy for presumed post-kidney transplant lymphoproliferative disease. Pediatr. Nephrol. 25: 1163-1167.
6. Chaumais M.C., Garnier A., Chalard F. et al. Fatal pulmonary fibrosis after rituximab administration. Pediatr. Nephrol. 2009. 24: 1753-1755.
7. Czarniak P., Zaluska-Lesniewska I., Zagodzón I., Zurowska A. Difficulties in diagnosing severe Pneumocystis jiroveci pneumonia after rituximab therapy for therapy for steroid-dependent nephrotic syndrome. Pediatr. Nephrol. 28: 987-988.
8. Fujinaga S., Hirano D., Nishizaki N. et al. Single infusion of rituximab for persistent steroid-dependent minimal-change nephrotic syndrome after long-term cyclosporine. Pediatr. Nephrol. 2010. 25: 539-544.
9. Fujinaga S., Someya T., Watanabe T. et al. Cyclosporine versus mycophenolate mofetil for maintenance of remission of steroid-dependent nephrotic syndrome after a single infusion of rituximab. Eur. J. Pediatr. 2013. 172: 513-518.
10. Guignon V., Dallochio A., Baudouin V. et al. Rituximab treatment for severe steroid- or cyclosporine-dependent nephrotic syndrome: a multicentric series of 22 cases. Pediatr. Nephrol. 2008. 23: 1269-1279.
11. Gulati A., Sinha A., Jordan S.C. et al. Efficacy and safety of treatment with rituximab for difficult steroid-resistant and dependent nephrotic syndrome: multicentric report. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2010. 5: 2207-2012.
12. Haffner D., Fisher D.C. Nephrotic syndrome and rituximab: facts and perspectives. Pediatr. Nephrol. 2009. 24: 1433-1438.
13. Iijima K. Rituximab for childhood refractory nephrotic syndrome. Pediatr. Int. 2011. 53: 617-621.
14. Iijima K., Sako M., Nozu K. et al. Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2014. 384: 1273-1281.
15. ISKDC: The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. J. Pediatr. 1981. 98: 561-564.
16. Ito S., Kamei K., Ogura M. et al. Maintenance therapy with mycophenolate mofetil after rituximab in pediatric patients with with steroid-dependent nephrotic syndrome. Pediatr. Nephrol. 2011. 26: 1823-1828.
17. Ito S., Kamei K., Ogura M. et al. Survey of rituximab treatment for childhood-onset refractory nephrotic syndrome. Pediatr. Nephrol. 2013. 28: 257-264.
18. Kamei K., Ito S., Nozu K. et al. Single dose of rituximab for refractory steroid-dependent nephrotic syndrome in children. Pediatr. Nephrol. 2009. 24: 1321-1328.
19. Kaneko K. Pathogenesis in childhood idiopathic nephrotic syndrome: an update of patchwork. Curr. Pediatr. Rev. 2009. 5: 55-64.
20. Kemper M.J., Gellermann J., Habbig S. et al. Long-term follow-up after rituximab for steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome. Nephrol. Dial. Transplant. 2012. 27: 1910-1915.
21. Kemper M.J., Meyer-Jark T., Lilova M., Muller-Wiefel D.E. Combined T- and B-cell activation in childhood steroid-sensitive nephrotic syndrome. Clin. Nephrol. 2003. 60: 242-247.
22. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group: KDIGO Clinical practice guideline for glomerulonephritis. Kidney Int. 2012. suppl. 2: 139-274.
23. Kimata T., Hasui M., Kino J. et al. Novel use of rituximab for steroid-dependent nephrotic syndrome in children. Am. J. Nephrol. 2013. 38: 483-488.
24. Kumar D., Gourishankar S., Mueller T. et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia after rituximab therapy for antibody-mediated rejection in a renal transplant recipient. Transpl. Infect. Dis. 2009. 11: 167-170.
25. Poterucha J.T., Westberg M., Nerheim P. et al. Rituximab-induced polymorphic ventricular tachycardia. Tex. Heart Inst. J. 2010. 37: 218-220.
26. Prytula A., Iijima K., Kamei K. et al. Rituximab in refractory nephrotic syndrome. Pediatr. Nephrol. 2010. 25: 461-468.
27. Ravani P., Ponticelli A., Siciliano C. et al. Rituximab is a safe and effective long-term treatment for children with steroid and calcineurin inhibitor-dependent idiopathic nephrotic syndrome. Kidney Int. 2013. 84: 1025-1033.
28. Sato M., Ito S., Ogura M. et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia with multiple nodular granulomas after rituximab for refractory nephrotic syndrome. Pediatr. Nephrol. 2013. 28: 145-149.
29. Sellier-Leclerc A-L., Baudouin V., Kwon T. et al. Rituximab in steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome in

childhood-follow-up after CD19 recovery. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012. 27: 1083-1089.

30. *Sellier-Leclerc A-L., Macher A-L., Loirat C. et al.* Rituximab efficiency in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2010: 1109-1115.

31. *Shelton E., Yong M., Cobney S.* Late onset Pneumocystis pneumonia in patients receiving rituximab for humoral renal transplant rejection. *Nephrology.* 2009. 14: 96-99.

32. *Shimada M., Araya C., Rivard C. et al.* Minimal change disease: a «tow-hit» podocyte immune disorder?. *Pediatr. Nephrol.* 2011. 26: 645-649.

33. *Sinha A., Bagga A., Gulati A., Hari P.* Short-term efficacy of rituximab versus tacrolimus in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2012. 27: 235-241.

34. *Tellier S., Brochard K., Garnier A. et al.* Long-term outcome of children treated with rituximab for idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2013. 28: 911-918.

35. *Yildiz B., Cetin N., Kural N., Colak O.* CD19 + CD23+ B cells, CD4 + CD25+ T cells, E-selectin and interleukin-12 levels in children with steroid sensitive nephrotic syndrome. *Italian J. of Pediatr.* 2013. 39: 1-7.

36. *Van Husen M., Kemper M.J.* New treatment options in steroid-sensitive and -resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2011. 26: 881-892.

Дата получения статьи: 26.05.2015

Дата принятия к печати: 04.02.2016

Ремоделирование сердца и легочная гипертензия у больных, получающих лечение гемодиализом

С.А. Карпунин¹, Е.О. Бородулина¹, А.М. Шутов²

¹ Кировская областная клиническая больница,
610027 г. Киров, ул. Воровского, 42, корп. 5

² Ульяновский государственный университет, медицинский факультет,
432017 г. Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42

Cardiac remodeling and pulmonary hypertension in haemodialysis patients

S.A. Karpunin¹, E.O. Borodulina¹, A.M. Shutov²

¹ Kirov Regional Clinical Hospital, 42-5 Vorovsky Street, Kirov, 610027, Russia

² Department of Internal Medicine, Medical Faculty, Ulyanovsk State University,
42 Lev Tolstoy Street, Ulyanovsk, 432017, Russia

Ключевые слова: гемодиализ, гипертрофия левого желудочка, легочная гипертензия

Резюме

Цель: Легочная гипертензия (ЛГ) является фактором риска смерти и сердечно-сосудистых событий у больных, получающих лечение программным гемодиализом. Целью исследования явилось исследование ремоделирования сердца и определение динамики давления в легочной артерии в течение года лечения гемодиализом (ГД).

Материал и методы: Обследовано 50 больных, (Ж – 31, М – 19, средний возраст – 55 ± 12 лет), находящихся на лечении ГД. Больным проведена эхокардиография и доплер-эхокардиография до начала ГД и через год лечения ГД. Легочную гипертензию диагностировали согласно Рекомендациям Европейского общества кардиологов.

Результаты: Легочная гипертензия наблюдалась у 29 (58%) больных. Через год уменьшилась масса миокарда левого желудочка с $159,1 \pm 35,8$ г/м² до $129,1 \pm 42,2$ г/м² ($p=0,04$) и систолическое давление в легочной артерии (ДЛА) с $46,3 \pm 16,1$ до $40,4 \pm 11,7$ мм рт.ст. ($p=0,01$). Давление в легочной артерии было обратно ассоциировано с фракцией выброса левого желудочка ($r=-0,54$, $p<0,001$). Не наблюдалось связи между ДЛА и кровотоком в артериовенозной фистуле ($r=0,12$, $p=0,3$).

Заключение: Легочная гипертензия у больных на ГД ассоциирована с гипертрофией левого желудочка, с систолической и диастолической дисфункцией левого желудочка. Через год отмечается частичный регресс гипертрофии левого желудочка и снижение выраженности легочной гипертензии.

Absrtact

Aim: Pulmonary hypertension (PH) is a risk factor for mortality and cardiovascular events in hemodialysis patients. The aim of this study was to investigate cardiac remodeling and pulmonary blood pressure during a year-long hemodialysis treatment.

Methods: Fifty patients (F-31, M-19, mean age 55 ± 12 years) were studied in the beginning of hemodialysis and after a year. Echocardiography and Doppler echocardiography were performed. Pulmonary hypertension was diagnosed according to European Society of Cardiology Guidelines.

Results: Pulmonary hypertension was revealed in 29 (58%) patients. After a year of dialysis treatment, the left ventricular mass decreased from 159.1 ± 35.8 to 129.1 ± 42.2 g/m² ($p=0.04$) and systolic pulmonary blood pressure decreased from 46.3 ± 16.1 to 40.4 ± 11.7 mmHg ($p=0.01$). There is no relationship between the pulmonary blood pressure and blood flow in arteriovenous fistula ($r=0.12$, $p=0.3$). Pulmonary pressure correlated negatively with the left ventricular ejection fraction.

Адрес для переписки: 432017, Ульяновск, а/я 4595, Шутову А.М.

E-mail: amshu@mail.ru

Conclusions: Pulmonary hypertension in hemodialysis patients is associated with the left ventricular hypertrophy and systolic and diastolic dysfunction of left ventricular. After a yearlong hemodialysis treatment, a regress in left ventricular hypertrophy and a partial decrease in pulmonary blood pressure were observed.

Key words: hemodialysis, left ventricular hypertrophy, pulmonary hypertension

Введение

Начало заместительной почечной терапии – ответственный период в лечении больного с хронической болезнью почек, когда, особенно в первые 1-3 месяца лечения, наблюдается повышенная летальность [29, 20], обусловленная преимущественно сердечно-сосудистой патологией [10]. Ремоделированию сердечно-сосудистой системы посвящено много работ, но они выполнены преимущественно у больных с разными сроками заместительной почечной терапии и касаются в основном левых отделов сердца. Вместе с тем, независимым предиктором смерти больных, получающих заместительную почечную терапию, является легочная гипертензия [38, 26], ее распространенность у больных на ГД достигает 50% и более [5], что значительно больше, чем до диализа [22, 24].

Легочную гипертензию (ЛГ) делят на пять клинических типов, а так как у многих больных, получающих лечение гемодиализом, причина ее недостаточно ясна, ЛГ у больных с ХБП 5Д стадии относят к 5 типу – с неясной этиологией и патогенезом [33]. В качестве одной из возможных причин ЛГ у больных на ГД обсуждаются дополнительный кровоток по артериовенозной фистуле, систолическая и диастолическая дисфункция сердца, «уремическая» васкулопатия [5, 28]. Целью исследования явилось изучение динамики давления в легочной артерии в течение первого года лечения гемодиализом и изучение связи между ремоделированием сердца и давлением в легочной артерии.

Материал и методы

Обследовано 50 больных (мужчин – 19, женщин – 31, средний возраст составил 55 ± 12 лет), которые получали лечение гемодиализом. Причинами ХБП были: гломерулонефрит – у 23, сахарный диабет – у 9, поликистоз почек – у 8, мочекаменная болезнь – у 5, интерстициальный нефрит – у 2, амилоидоз почек – у 2, пиелонефрит – у 1 больного. 42 больных имели артериальную гипертензию, 32 – хроническую сердечную недостаточность I-III стадии, I-III функционального класса, которую диагностировали и оценивали в соответствии с Национальными рекомендациями ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр).

Гемодиализ проводили на аппаратах Gambro Artis в среднем по 4 часа 3 раза в неделю с использованием бикарбонатного диализирующего раствора

и диализаторов Elisio 17H, Elisio 21H с мембраной Polynephron. Кт/V составляла от 1,2 до 1,8. Сосудистый доступ осуществлялся с помощью первичных дистальных нативных артериовенозных фистул. Период проспективного наблюдения за больными от начала лечения гемодиализом до повторного обследования составил 12 месяцев.

Больным выполнена эхокардиография и доплер-эхокардиография до начала ГД и через год лечения ГД. Эхокардиографическое исследование проводили на аппарате GE Vivid E9 в М, В режимах и режиме ЦДК датчиком 3,5 МГц в положении больного на левом боку, измерения проводили согласно рекомендациям американского эхокардиографического общества. Исследование проводили на следующий за сеансом гемодиализа день. Фракцию выброса определяли по методу Симпсона и считали сохранной при уровне $>50\%$. Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле Devereux. Определяли индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела.

Гипертрофию миокарда левого желудочка диагностировали при ИММЛЖ 115 г/м^2 и более у мужчин и 95 г/м^2 и более у женщин. Относительную толщину стенки (ОТС) левого желудочка рассчитывали по формуле: $\text{ОТС} = 2 \times \text{ЗСЛЖ} / \text{КДР}$. Нормальной геометрией левого желудочка считали $\text{ОТС} \leq 0,42$ при нормальном ИММЛЖ, концентрическое ремоделирование диагностировали при $\text{ОТС} > 0,42$ и нормальном ИММЛЖ, концентрическую гипертрофию левого желудочка диагностировали при $\text{ОТС} > 0,42$ и увеличенном ИММЛЖ, эксцентрическую ГЛЖ при $\text{ОТС} \leq 0,42$ и увеличенном ИММЛЖ [17].

При доплер-эхокардиографии определяли следующие параметры наполнения левого желудочка: максимальную скорость раннего диастолического наполнения (Е), максимальную скорость наполнения в систолу предсердий (А), отношение этих скоростей (Е/А), время изоволюмического расслабления (IVRT), время замедления потока раннего диастолического наполнения (DT). Методом дуплексного сканирования определяли кровоток в артериовенозной фистуле.

Легочную гипертензию диагностировали согласно Рекомендациям Европейского общества кардиологов [20]. Определяли и анализировали также систолическое давление в легочной артерии (СисД-ЛА), поскольку в большинстве работ, касающихся

ЛГ у больных на ГД, ЛГ диагностировалась по этому параметру.

Результаты обработаны с применением программы Statistica for Windows 6.0 с использованием критерия *t*-Стьюдента для связанных и несвязанных переменных при распределении параметров близком к нормальному, в случае, если распределение отличалось от нормального, использовали Mann-Whitney U test. Проводился однофакторный корреляционный анализ (в зависимости от вида распределения – Pearson или Spearman), рассчитывали χ^2 (Yates corrected). При распределении данных, близком к нормальному, показатели представлены как $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение. В противном случае данные представлены в виде Me (ИКР), где Me – медиана, ИКР – интерквартильный размах: 25 процентиль – 75 процентиль. Различия считали достоверным при $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1. Обращает внимание высокая частота артериальной гипертензии, ИБС и хронической сердечной недостаточности. Эхокардиографические и доплер-эхокардиографические параметры представлены в таблице 2. До начала лечения гемодиализом гипертрофия левого желудочка диагностирована у 46 больных. Тридцать больных имели сохранную фракцию выброса левого желудочка (ФВ > 50%). Легочная гипертензия наблюдалась у 29 (58%) больных. Прослеживалась связь между систолическим давлением в легочной артерии (СисДЛА) и параметрами, характеризующими систолическую и диастолическую функцию: обратная связь с ФВ левого желудочка ($r = -0,54$, $p < 0,001$), и прямая связь со временем изоволюмического расслабления левого желудочка ($r = 0,79$, $p < 0,001$).

На рис. 1 представлен ИММЛЖ у больных с легочной гипертензией и без нее в начале лечения гемодиализом. На рис. 2 представлена динамика систолического давления в легочной артерии. В динамике через год уменьшилась масса миокарда левого желу-

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Показатель	Начало исследования
Больные:	50
Мужчины, <i>n</i>	19
Женщины, <i>n</i>	31
Возраст, лет	55±12
Причины ХБП	
Гломерулонефрит	23
Сахарный диабет	9
Поликистоз почек	8
Прочие	10
Ишемическая болезнь сердца, <i>n</i>	15
Артериальная гипертензия, <i>n</i>	42
Длительность артериальной гипертензии, лет	13,3±5,9
ХСН (ФК ХСН, NYHA): (<i>n</i> =32)	
I ФК, <i>n</i>	6
II ФК, <i>n</i>	16
III ФК, <i>n</i>	11
IV ФК, <i>n</i>	1
Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л	692,9± 203,5
Гемоглобин, г/л	106,5±18,7

Таблица 2

Гемодинамические, эхокардиографические и доплер-эхокардиографические параметры у больных с ХБП до начала и через год лечения гемодиализом (*n*=50)

Параметр	До гемодиализа	Через год лечения гемодиализом	<i>p</i>
Пульс	74,2 ± 8,1	69,2 ± 8,9	0,001
САД, мм рт.ст.	134,0±16,3	139,3±20,1	0,07
ДАД, мм рт.ст.	93,4±8,5	79,3±10,8	0,02
ПАД, мм рт.ст.	50,6± 12,6	60,0 15,2	0<001
ИММЛЖ, г/м ²	159,1± 35,8	129,1± 42,2	0,04
ОТС	53,1±	51,2±	0,004
ФВ, %	57,4±	62,2±	0,048
Е/А	1,16±	1,13±	0,7
IVRT, мс	93,3±	91,7±	0,7
DT, мс	212,5±	208,3±	0,4
СисДЛА	46,3±16,1	40,4±11,7	0,01
СрДЛА	30,2±10,1	26,6±7,2	0,01
ФК ХСН	1,64±0,48	1,68±0,34	0,2

Примечание: ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ОТС – относительная толщина стенки левого желудочка, ФВ – фракция выброса, Е – максимальная скорость раннего диастолического наполнения, А – максимальная скорость наполнения в систолу предсердий, Е/А – отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения к максимальной скорости наполнения в систолу предсердий, IVRT – время изоволюмического расслабления, DT – время замедления раннего диастолического потока.

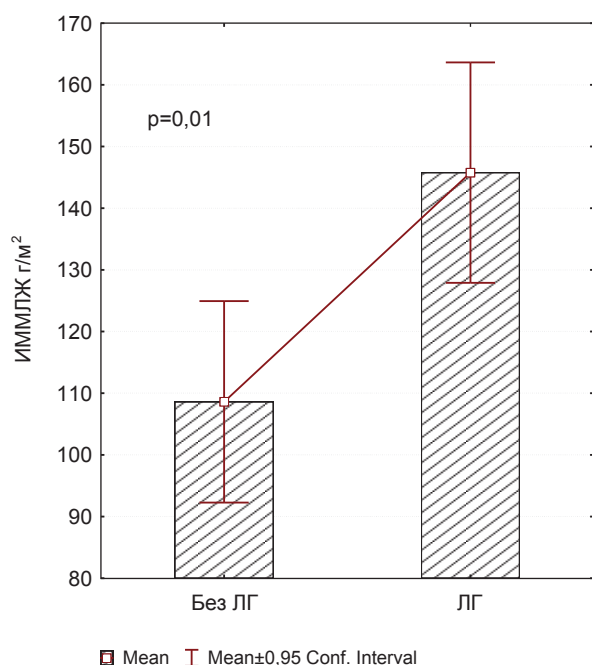


Рис. 1. Индекс массы миокарда левого желудочка у больных с легочной гипертензией и без нее

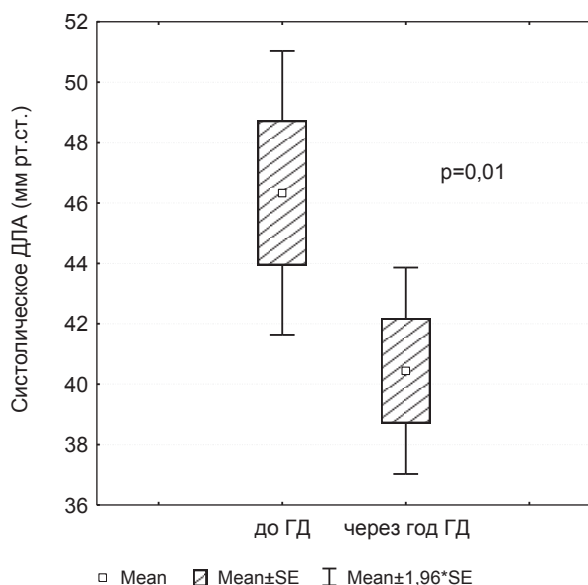


Рис. 2. Систол. давление в легочной артерии в начале и через год лечения гемодиализом

дочка (до ГД ИММЛЖ составил $159,1 \pm 35,8$ г/м², через год лечения ГД: $129,1 \pm 42,2$ г/м², $p=0,04$), при этом, давление в легочной артерии также уменьшилось (до ГД Сист.ДЛА составило $46,3 \pm 16,1$, через год лечения составило $40,4 \pm 11,7$ мм рт.ст., $p=0,01$).

Вместе с тем, если ЛГ диагностировать при систолическом ДЛА >50 мм рт.ст., (высокая вероятность ЛГ не требующая определения каких либо других параметров [4]), то ЛГ имели 12 (24%) больных до ГД и только 2 (4%) после года лечения ГД (Yates corrected $\chi^2=6,72$, $p=0,001$), что свидетель-

ствует об уменьшении частоты и выраженности ЛГ через год лечения гемодиализом.

Медиана кровотока в артериовенозной фистуле составила 711 (ИКР: 568-800) мл/мин, не наблюдалось связи между давлением в легочной артерии и кровотоком в АВФ через год лечения гемодиализом ($r=0,12$, $p=0,3$).

Обсуждение

Гипертрофия левого желудочка наблюдалась у 46 больных, через год гемодиализа ИММЛЖ достоверно уменьшился, хотя ГЛЖ наблюдалась у 43 больных. В то время как ИММЛЖ уменьшился, уменьшились размеры левого и правого предсердий, ОТС увеличилась, таким образом, расчетный показатель ИММЛЖ снизился за счет уменьшения объема полостей сердца. Вероятно, это произошло за счет коррекции водно-электролитного баланса. Согласно биоимпедансометрии около четверти больных на ГД имеют признаки выраженной гипергидратации, перегрузка жидкостью важный фактор риска артериальной гипертензии и гипертрофии левого желудочка [37]. Фракция выброса через год гемодиализа увеличилась, частота систолической дисфункции уменьшилась.

Мы наблюдали снижение САД и ДАД через год ГД, что могло благоприятно сказаться на ремоделировании сердца и привести к регрессу ГЛЖ. Данные литературы о динамике АД в течение первого года ГД противоречивы и, вероятно, во многом определяются контингентом больных и режимом диализа [13, 34].

Обращает внимание увеличение пульсового артериального давления у обследованных нами больных через год лечения гемодиализом, что считается непрямым показателем повышения жесткости сосудистой стенки. Темп увеличения артериальной жесткости у больных на ГД выше, чем в общей популяции [8], однако длительность нашего наблюдения составила только 1 год, и мы осторожно относимся к трактовке полученных результатов.

Диагностика легочной гипертензии представляет известные трудности. Катетеризация правых отделов сердца с определением давления заклинивая в легочной артерии позволяет не только подтвердить наличие, но и дифференцировать пре- и посткапиллярную ЛГ, но в реальной клинической практике такие исследования у больных на ГД единичные. В этом плане заслуживает внимание работа S. Rabst и соавт. [30], если среднее ДЛА было ≥ 25 мм рт.ст., а давление заклинивания в легочной артерии ≤ 15 мм рт.ст. авторы диагностировали прекапиллярную легочную гипертензию, которая наблюдалась у 13%, тогда как посткапиллярная – у 65% больных. Авторы указывают на необходимость стандартизации методики и времени проведения катетеризации правых отделов сердца и предлагают выполнять ее после

процедуры гемодиализа. При всей важности инвазивных методов диагностики ЛГ они вряд ли найдут широкое применение у больных на гемодиализе.

В повседневной клинической практике диагностика ЛГ осуществляется по давлению в легочной артерии, определенному методом доплер-эхокардиографии [20]. До начала лечения гемодиализом давление в легочной артерии у обследованных нами больных было ассоциировано с выраженностью гипертрофии левого желудочка, систолической и диастолической дисфункцией левого желудочка. Через год лечения диализом уменьшилась масса миокарда левого желудочка, и снизилось давление в легочной артерии. При этом не было обнаружено связи между кровотоком в артериовенозной фистуле и давлением в легочной артерии.

Сходную динамику легочной гипертензии наблюдали A.Unal и соавт. [36], но при более коротком периоде наблюдения в течение 2-3 месяцев после формирования А-В фистулы, авторы также не нашли связи между кровотоком в АВ фистуле и уровнем ДЛА.

Распространенность ЛГ у больных на гемодиализе составляет от 22% [16], до 52% [27]. В большинстве работ ЛГ диагностировали по систолическому давлению в легочной артерии (СисДЛА) ≥ 35 мм рт.ст. [26, 36, 35], а не по среднему давлению в легочной артерии ≥ 25 мм рт.ст., как предлагается в Европейских рекомендациях по ЛГ [20]. При этом одни авторы диагностировали ЛГ при СисДЛА ≥ 40 мм рт.ст. [16], другие – при СисДЛА ≥ 30 мм рт.ст. [14]. Критерии включения больных в исследование также существенно различались, ряд авторов не включали в исследование больных с ХОБЛ и бронхиальной астмой, с сердечной недостаточностью [5]. Хорошо известно, что при выраженном застое в легких у больных с ХБП клинические проявления могут отсутствовать, так в одном из исследований 38% больных, у которых был обнаружен выраженный застой в легких, не имели клинических проявлений [15].

В нашем исследовании, через год лечения ГД давление в легочной артерии снизилось, частота легочной гипертензии также снизилась, особенно это касается больных с исходным СисДЛА > 50 мм рт.ст. Полученные данные обнадеживают, так как свидетельствуют о принципиальной возможности коррекции легочной гипертензии у больных на гемодиализе. Ряд авторов наблюдали положительную динамику ИММЛЖ у больных, начавших лечение гемодиализом [18, 19], при этом параллельно уменьшался венозный застой. Около трети больных, начинающих заместительную почечную терапию, имеют хроническую сердечную недостаточность [21]. Фракция выброса ЛЖ у обследованных нами больных существенно не изменилась через год лечения гемодиализом.

Нередко при эхокардиографическом исследовании сердца мы наблюдали нарушения региональной

сократимости миокарда, в том числе и у больных без ИБС, однако при планировании исследования, нами не ставилась задача количественной оценки этих нарушений. В литературе указывается, что нарушения региональной сократимости миокарда могут появляться во время гемодиализа [7, 11, 12] и влиять на функциональное состояние миокарда.

Длительность наблюдения в нашем исследовании составила 12 месяцев, что будет с больными при последующем наблюдении сказать трудно. В литературе имеются единичные наблюдения, которые свидетельствуют об отсутствии влияния кровотока по АВ фистуле на ДЛА при длительном наблюдении [35]. Вместе с тем, АВ фистула рядом авторов рассматривается как фактор риска ремоделирования левого желудочка и сердечной недостаточности у больных после аллотрансплантации почки [4].

Вероятно, все зависит от величины кровотока в АВ фистуле, трудно представить, чтобы большой кровоток совершенно не оказывал влияния на ремоделирование сердца. Тем не менее, связи между кровотоком в АВ фистуле и давлением в ЛА у обследованных нами больных мы не нашли. Перитонеальный диализ получает все большее распространение в России [1], интересно, что среднее ДЛА у больных, получающих лечение перитонеальным диализом, примерно на 10 мм рт.ст. меньше, чем у больных на ГД [32], распространенность ЛГ ниже [9], но достаточно высока – 42% [25].

Патогенез ЛГ на ГД сложен, обсуждается роль кровотока в АВ фистуле, артериальной гипертензии и сердечной недостаточности, гиперфосфатемии, гиперпаратиреозидизма, воспаления, васкулопатии с эндотелиальной дисфункцией, измененного ответа на вазоконстрикторы и других факторов [3, 6, 23]. Наши данные свидетельствуют о важной роли ГЛЖ и дисфункции левых отделов сердца у больных, получающих лечение гемодиализом, при этом, давление сначала повышается в легочных венах, а затем через легочные капилляры передается на легочную артерию [2]. То и другое потенциально можно корригировать, что позволяет надеяться на успех в лечении легочной гипертензии, по крайней мере, у ряда больных, получающих лечение гемодиализом.

Заключение

Легочная гипертензия наблюдается у половины больных на хроническом гемодиализе во время начала заместительной почечной терапии и ассоциирована с ГЛЖ, систолической и диастолической дисфункцией левого желудочка. Через год лечения гемодиализом по мере регресса ГЛЖ наблюдается снижение выраженности легочной гипертензии. Связи между кровотоком в артериовенозной фистуле и давлением в легочной артерии не наблюдается. Высокая частота легочной гипертензии через год лечения ГД диктует необходимость углублен-

ного исследования причин легочной гипертензии у больных на ГД с целью разработки лечебных мероприятий.

Никто из авторов не имеет конфликтов интересов.

Литература

1. Бикбов Б.Т., Тамплина Н.А. 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). Нефрология и диализ. 2014. 16: 190-227.
2. Гендлин Г.Е., Мелехов А.В., Новикова Н.А. Лечение легочной гипертензии – современные возможности. Атмосфера. Новости кардиологии. 2011. 2: 18-25.
3. Соломахина Н.И., Васильева М.П., Руденко Т.Е., Кутырина И.М. Легочная гипертензия – один из признаков поражения сердца при прогрессировании хронической болезни почек. Клиническая нефрология. 2013. 6: 4-7.
4. Сторожаков Г.И., Гендлин Г.Е., Тамплина Н.А. и др. Артериовенозная фистула как фактор риска ремоделирования левого желудочка и хронической сердечной недостаточности у больных после трансплантации почки. Вестник Российского государственного медицинского университета. 2006. 4: 33-38.
5. Agarwal R. Prevalence, determinants and prognosis of pulmonary hypertension among hemodialysis patients. Nephrol. Dial. Transplant. 2012. 27: 3908-3914.
6. Amin M., Fawzy A., Hamid M.A. and Elhendy A. Pulmonary hypertension in patients with chronic renal failure: role of parathyroid hormone and pulmonary artery calcifications. Chest. 2003. 124(6): 2093-2097.
7. Assa S, Hummel YM, Voors AA et al. Changes in left ventricular diastolic function during hemodialysis sessions. Am. J. Kidney Dis. 2013. 62: 549-556.
8. Avramovski P, Janakievska P, Sotirovski K et al. Accelerated progression of arterial stiffness in dialysis patients compared with the general population. Korean J. Intern. Med. 2013. 28: 464-474.
9. Bozbas S.S., Akcay S., Altin C. et al. Pulmonary hypertension in patients with end-stage renal disease undergoing renal transplantation. Transplant. Proc. 2009. 41: 2753-2756.
10. Bradbury B.D., Fissell R.B., Albert J.M. et al. Predictors of early mortality among incident US hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2007. 2: 89-99.
11. Burton J.O., Jefferies H.J., Selby N.M. et al. Hemodialysis-induced cardiac injury: determinants and associated outcomes. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2009. 4: 914-920.
12. Burton J.O., Jefferies H.J., Selby N.M. et al. Hemodialysis-induced repetitive myocardial injury results in global and segmental reduction in systolic cardiac function. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2009. 4: 1925-1931.
13. Chazot C., Vo-Van C., Deleaval P. et al. Predialysis systolic blood pressure evolution in incident hemodialysis patients: effects of the dry weight method and prognostic value. Blood Purif. 2012. 33: 275-283.
14. Dagli C.E., Sayarlioglu H., Dogan E. et al. Prevalence of and factors affecting pulmonary hypertension in hemodialysis patients. Respiration. 2009. 78: 411-415.
15. Enia G., Torino C., Panuccio V. et al. Asymptomatic Pulmonary Congestion and Physical Functioning in Hemodialysis Patients. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2013. 8: 1343-1348.
16. Esam H., Alhamad M., Hussam F. et al. Pulmonary hypertension in end-stage renal disease and post renal transplantation patients. J. Thorac. Dis. 2014. 6: 606-616.
17. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2013. 34: 2159-2219.
18. Foley R.N., Parfrey P.S., Kent G.M. et al. Serial change in echocardiographic parameters and cardiac failure in end-stage renal disease. J. Am. Soc. Nephrol. 2000. 11: 912-916.
19. Ganda A., Weiner S.D., Chudasama N.L. Echocardiographic changes following hemodialysis initiation in patients with advanced chronic kidney disease and symptomatic heart failure with reduced ejection fraction. Clin. Nephrol. 2012. 77: 366-375.
20. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. European Heart Journal. 2009. 30: 2493-2537.
21. Harnett JD, Foley RN, Kent GM et al. Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. Kidney Int. 1995. 47: 884-890.
22. Havlucic Y., Kursat S., Ekmekci C. et al. Pulmonary Hypertension in Patients with Chronic Renal Failure. Respiration. 2007. 74: 503-510.
23. Jeffery T.K., Morrell N.W. Molecular and cellular basis of pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension. Prog. Cardiovasc. Dis. 2002. 45: 173-202.
24. Kanar B., Ellam T., Jackson C., Kieley D.G. Pulmonary hypertension in renal disease: epidemiology, potential mechanisms and implications. Am. J. Nephrol. 2013. 37(3): 281-290.
25. Kumbar L., Fein P.A., Rafiq M.A. et al. Pulmonary hypertension in peritoneal dialysis patients. Adv. Perit. Dial. 2007. 23: 127-131.
26. Li Z., Liu S., Liang X. et al. Pulmonary hypertension as an independent predictor of cardiovascular mortality and events in hemodialysis patients. Int. Urol. Nephrol. 2014. 46: 141-149.
27. Mahdavi-Mazdeh M., Alijavad-Mousavi S., Yahyazadeh H. et al. Pulmonary Hypertension in Hemodialysis Patients. Saudi J. Kidney Dis. Transpl. 2008. 19: 189-193.
28. Nakhouli F., Yigla M., Gilman R. et al. The pathogenesis of pulmonary hypertension in haemodialysis patients via arteriovenous access. Nephrol. Dial. Transplant. 2005. 20: 1686-1692.
29. Noordzij M., Jager K.J. Increased mortality early after dialysis initiation: a universal phenomenon. Kidney Int. 2014. 85: 12-14.
30. Rabst S., Hammerstingl C., Hundt F. et al. Pulmonary Hypertension in Patients with Chronic Kidney Disease on Dialysis and without Dialysis: Results of the PEPPER-Study. PLoS ONE. 2012. 7: e353107.
31. Robinson B.M., Zhang J., Morgenstern H. et al. Worldwide, mortality risk is high soon after initiation of hemodialysis. Kidney Int. 2014. 85: 158-165.
32. Paneni F., Gregori M., Ciavarella G.M. et al. Relation between right and left ventricular function in patients undergoing

chronic dialysis. J. Cardiovasc. Med. 2013. 14: 289–295.

33. *Simonneau G., Robbins I.M., Beghetti M. et al.* Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J. Am. Coll. Cardiol. 2009. 54(1 Suppl): S43–S54.

34. *Sipahioglu M.H., Usuyat L., Liu L. et al.* Early systolic blood pressure changes in incident hemodialysis patients are associated with mortality in the first year. Kidney Blood Press Res. 2012. 35: 663–670.

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

36. *Unal A., Duran M., Tasdemir K. et al.* Does arterio-venous fistula creation affects development of pulmonary hypertension in hemodialysis patients? Ren. Fail. 2013. 35: 344–351.

37. *Wizemann V., Wabel P., Chamney P. et al.* The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients. Nephrol. Dial. Transplant. 2009. 24: 1574–1579.

38. *Yigla M., Fruchter O., Abaronson D. et al.* Pulmonary hypertension is an independent predictor of mortality in hemodialysis patients. Kidney Int. 2009. 75: 969–975.

Дата получения статьи: 30.09.15

Дата принятия к печати: 18.01.16

Гемодиализ и сердце: вопросов больше, чем ответов

**Е.М. Зелтынь-Абрамов^{1,3}, Н.Г. Потешкина¹, А.М. Андрусев^{2,3},
Н.И. Белафина³, Н.В. Соколова³**

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

² Кафедра нефрологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-
стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»
127473 Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Россия

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

Hemodialysis and heart: more questions than answers

E.M. Zeltyn-Abramov^{1,3}, N.G. Potheshkina¹, A.M. Andrushev^{2,3}, N.I. Belavina³, N.V. Sokolova³

¹ Chair of Therapy, Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU),
1, Ostrovitianov Str., 117997 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 Hospital 52, 3/2 Pekhotnaya Str., 123182 Moscow, Russian Federation

Ключевые слова: программный гемодиализ, сердечно-сосудистая смертность, ГД-ассоциированные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, междисциплинарный подход

Резюме

В статье представлены современные данные по заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) пациентов, находящихся на программном гемодиализе (ПГД). Согласно литературным данным, к концу первого года ПГД умирает примерно каждый пятый пациент, в структуре летальности лидирующее место занимают ССЗ и их осложнения. Высокая сердечная смертность является следствием сочетания традиционных и нетрадиционных факторов риска развития ССЗ у диализной популяции больных.

Нетрадиционные факторы риска представляют собой совокупность токсико-метаболических и гемодинамических воздействий на миокард, обусловленных как поражением почек, так и проводимой заместительной терапией. С позиции кардиолога особый интерес представляют ПГД-ассоциированные факторы риска ССЗ, среди которых самого пристального изучения заслуживают: гемодинамический синдиализный стресс, гемодиализ-индуцированная ишемия миокарда, гипергидратация, легочная гипертензия, интра- и постдиализная гипотензия, сердечная недостаточность с высоким сердечным выбросом и динамическая внутрижелудочковая обструкция. Все вышеперечисленные феномены обладают прямым повреждающим действием на миокард и приводят к усугублению сердечной недостаточности. Заявленные проблемы диктуют необходимость выработки определенной методологии оценки исходного кардиологического статуса пациентов на ПГД и его последующего мониторинга. Авторы предлагают на междисциплинарном уровне подходы к решению обозначенных проблем.

Abstract

Modern data on cardiovascular (CV) morbidity and mortality in patients on chronic hemodialysis (CHD) are described. According to published data, approximately one of five patients die by the end of the first year of CHD. High CV mortality of dialysis population is a consequence of a combination of

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

traditional and non-traditional risk factors. Non-traditional risk factors are represented by set of toxicometabolic and hemodynamic effects of renal damage load on myocardium and CHD *per se*.

For a cardiologist, CHD-associated CV risk factors are the subject of particular interest. Among them hemodynamic syndialysis stress, CHD-induced myocardial ischemia, overload, intra/post-dialysis hypotension, high output heart failure and dynamic intraventricular obstruction should be mentioned. All these phenomena cause direct myocardial injury and aggravation of heart failure. The problems listed dictate the need to develop a definite methodology of an initial assessment and follow up of cardiac status of CHD-patients. Authors propose interdisciplinary approaches to the above-mentioned problems.

Key words: *chronic hemodialysis, cardiovascular mortality, HD-associated CV risk factors, interdisciplinary approach*

Заболевания сердца являются причиной 40-50% летальных исходов пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии (ХБП5) [13, 18, 26, 21]. Результаты многолетних популяционных исследований, начатых в начале 70-гг прошлого века и продолжающихся до сих пор, свидетельствуют, что пациенты с ХБП5 умирают преимущественно от сердечно-сосудистых катастроф [27, 43, 45]. В абсолютном выражении пациенты, получающие заместительную почечную терапию (ЗПТ) диализными методами, имеют 10-50 кратный риск сердечно-сосудистой смерти по сравнению с общей популяцией [19, 21, 58, 59].

Становится все более очевидным, что программный гемодиализ (ПГД) ассоциируется с целым рядом самостоятельных факторов риска развития фатальных осложнений со стороны органов системы кровообращения [16, 44]. К началу 2014 года не менее 2,25 миллионов людей в мире, страдающих ХБП5, получали ПГД [24]. Количество пациентов, получающих этот вид заместительной почечной терапии, в большинстве стран, включая и Россию, неуклонно растет [29, 23, 1].

Среди причин смерти пациентов ПГД лидирующее место занимает сердечно-сосудистая патология. Важно отметить, что, невзирая на революционные изменения в технологии гемодиализа и постоянное совершенствование подходов к лечению пациентов с ХБП5, на протяжении последних 20 лет доля кардиоваскулярной патологии в структуре летальности пациентов ПГД не меняется и составляет 40-45% [60, 59, 23, 3, 2]. При этом особое внимание обращает на себя увеличение смертности в первый год ПГД, что в настоящее время все чаще рассматривается как глобальный феномен [16, 37, 44, 50]. Особенно впечатляет, что более трети летальных исходов (около 35%) наступает в течение первых трех месяцев ЗПТ [44], причем более половины случаев приходится на внезапную сердечную смерть [28]. Критической точки смертность пациентов на ПГД достигает к 120 дню и составляет 27,5 смертей на 100 пациентов в год, а интегральная годовичная смертность приближается к 20% [14, 50, 55]. Таким образом, к концу первого года ПГД умирает примерно каждый пятый пациент, что является несомненным вызовом профессиональному медицинскому сообществу.

Данные почечного регистра Великобритании свидетельствуют, что у пациента, начавшего ГД

в возрасте от 25 до 29 лет, средняя ожидаемая продолжительность жизни составляет только 18,5 лет, т.е. на 33 года меньше этого показателя в той же возрастной группе в общей популяции без ХБП5 [56]. У пациентов 65-74 лет (наиболее типичная возрастная группа для пациентов, начинающих ПГД в развитых странах), по данным Европейского почечного регистра, средняя ожидаемая продолжительность жизни составляет 5 лет – приблизительно на 50% меньше, чем в той же возрастной группе в общей популяции без ХБП5 [23].

Таким образом, по мере расширения диализной популяции, все более актуальными становятся вопросы диагностики, профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Необходимо подчеркнуть, что хроническая болезнь почек (ХБП) сама по себе является сильным независимым фактором риска развития и прогрессирования ССЗ и, по мере прогрессирования ХБП, возрастает частота встречаемости ССЗ [13, 26, 27].

По мнению экспертов, причиной такой зависимости является сочетание традиционных и нетрадиционных факторов риска развития ССЗ [37].

Традиционные факторы риска общеизвестны, в контексте обсуждаемых проблем наиболее важными представляются: артериальная гипертензия (АГ) с сопутствующим ремоделированием миокарда левого желудочка (ЛЖ), гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), гиперлипидемия, сахарный диабет и анемия. Особенность пациента с ХБП5 – присутствие большинства или всех традиционных факторов риска развития и прогрессирования ССЗ.

Нетрадиционные факторы риска представляют собой совокупность метаболических, токсических и гемодинамических особенностей, обусловленных как ХБП, так и непосредственного самим диализом (ХБП-диализ-ассоциированных) [34, 37, 42].

К группе токсико-метаболических факторов относятся значимое повышение провоспалительных цитокинов, гомоцистеина, гиперфосфатемия, гипер- и гипокальциемия, гиперпаратиреоз, дисбаланс натрия, калия и магния, оксидативный стресс и дефицит оксида азота, недостаточная очистка воды и т.д. [22, 46, 52, 1]. Результатом их действия является как прямой, так и опосредованный (через усиление хронического воспаления) кардиотоксический эффект, развитие микро- и макроваскулярной

эндотелиальной дисфункции, ускорение процессов атерогенеза и фиброза миокарда, повышение жесткости сосудов и стремительная кальцификация внутрисердечных структур [15, 37, 41]. Кроме того, значительные колебания уровня K^+ , Na^+ и Ca^{2+} играют ключевую роль в формировании электрофизиологических механизмов желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков и полной поперечной блокады сердца [47]. Нельзя недооценивать токсическое влияние на сердце азотемии, приводящее к формированию уремического фибринозного перикардита и специфического поражения миокарда (уремической кардиомиопатии) [41].

Важным фактором риска развития и прогрессирования ССЗ является наличие анемии, генез которой на финальной стадии ХБП связан, прежде всего, со снижением выработки эритропоэтина [26]. В течение первого года ЗПТ на фоне анемии отмечается компенсаторное увеличение сердечного выброса [51]. Данный механизм компенсации со временем приводит к истощению сократительной функции ЛЖ, его дилатации, кардиомегалии и, в конечном итоге, к формированию тяжелой застойной сердечной недостаточности (СН) [36, 1]. Коррекция анемии препаратами, стимулирующими эритропоэз, не приводит к снижению смертности от ССЗ, так как параллельно росту гемоглобина отмечается увеличение вязкости крови и усугубление АГ [53]. С практической точки зрения важно подчеркнуть, что в диализной популяции следует избегать полной коррекции анемии [26, 51, 53] – так, на сегодняшний день, большинство экспертов полагает, что целевые показатели гемоглобина должны находиться в интервале 11–12 г/дл. Это позволит компенсировать гемическую гипоксию миокарда и минимизировать риски прогрессирования ССЗ на фоне заместительной терапии эритропоэтинами.

Следует отметить безусловно более высокую, чем в общей популяции, частоту развития инфекционного эндокардита (ИЭ) [30]. По-прежнему трудной остается диагностика этой патологии у пациентов с кальцинированными клапанными пороками сердца как в силу сложности визуализации вегетаций, так и по причине «смазанности» клинической картины. Отдельной проблемой представляется развитие правосторонних ИЭ у пациентов с центральными венозными катетерами в качестве сосудистого доступа для ЗПТ.

С позиции кардиолога, работающего в нефрологической клинике, особый интерес представляют гемодиализ-ассоциированные факторы риска ССЗ. Особенностью этих факторов является неизбежность и повторяемость влияния самой процедуры на сердечную мышцу и параметры центральной гемодинамики (ЦГД) от диализа к диализу. Речь идет о формировании своеобразных «гемодинамических качелей», приводящих, в конечном счете, к стойкой дестабилизации основных компенсаторных меха-

низмов сердечно-сосудистой системы в целом. С нашей точки зрения самого пристального внимания и изучения заслуживают следующие факторы:

1. Повторяющийся гемодинамический стресс в ходе проведения процедуры ГД.

Результаты эхокардиографических (Эхо-КГ) исследований и позитронно-эмиссионной томографии, полученные во время диализных сессий, свидетельствуют о том, что в ходе каждой процедуры ГД в той или иной степени снижается перфузия миокарда, вызывая его преходящее оглушение («stunning»), что в конечном итоге может привести к фиксированным нарушениям локальной сократимости и развитию фиброза миокарда [12, 17, 5, 11]. Стал правомочным термин гемодиализ-индуцированное повреждение сердечной мышцы. Более того, преходящая гемодиализ-индуцированная ишемия миокарда является предиктором увеличения годичной смертности у пациентов на ПГД [12, 17].

2. Острая и/или хроническая гипергидратация (перегрузка объемом).

Общезвестно, что гипергидратация является существенным фактором риска дальнейшего прогрессирования АГ, ГЛЖ и ремоделирования ЛЖ [32, 36, 61, 4, 6]. Однако в контексте обсуждаемых проблем, крайне важным представляется изучение роли гипергидратации в формировании застойной СН. Острая декомпенсация ЗСН на фоне и вследствие гипергидратации приводит к развитию отека легких и тяжелой ишемии миокарда, что негативно отражается на основных детерминантах прогноза. Безусловно, проведение ГД критически уменьшает степень гипергидратации и ее деструктивное влияние на ССС. Но гемодинамический стресс в ходе процедуры ЗПТ, особенно в сочетании с избыточным объемом фильтрации, с одной стороны, и увеличение объемных характеристик сердца в междиализный период – с другой, будут приводить к дальнейшему прогрессированию процессов ремоделирования миокарда ЛЖ, формированию диастолической дисфункции и, в конечном итоге, нарастанию явлений ЗСН.

3. Легочная гипертензия (ЛГ) у пациентов на ПГД.

ЛГ у пациентов на ПГД является хорошо известным фактом, что нашло свое отражение в современной классификации. Также известно, что лечение данного состояния на сегодняшний день весьма проблематично и затратно. Около 50% пациентов, находящихся на ГД, имеют признаки ЛГ. Считается, что развитие ЛГ почти в 4 раза увеличивает показатели годичной смертности у пациентов с ХБП5 [62]. Формирование и/или прогрессирование ЛГ происходит как вследствие систолической дисфункции ЛЖ, обусловленной первыми двумя факторами, так и в результате специфического влияния на центральную гемодинамику функционирующей, как нативной артериовенозной фистулы (АВФ), так

и АВФ, сформированной с применением сосудистого протеза [48].

4. Нестабильность цифр АД под влиянием процедуры ГД.

Хорошо известен феномен интрадиализной и постдиализной гипотензии, который, в свою очередь, является причиной развития повторных эпизодов ишемии миокарда, а также вносит свой вклад в процессы ремоделирования ЛЖ [7, 8, 9, 20].

5. Сердечная недостаточность с высоким сердечным выбросом у пациентов с функционирующей АВФ.

Данное состояние представляет собой интересный гемодинамический парадокс: на фоне развернутой клинической картины ЗСН инструментально определяются высокие показатели сердечного выброса [38]. Это закономерно затрудняет трактовку клинической ситуации, так как достаточная фракция выброса ЛЖ (ФВЛЖ) традиционно в большинстве случаев считается показателем стабильного состояния сердечно-сосудистой системы. Не лишне напомнить, что постановка диагноза СН с высоким сердечным выбросом требует исключения тиреотоксикоза и тяжелой некомпенсированной анемии.

6. Динамическая внутрижелудочковая обструкция в ходе диализной сессии, приводящая к артериальной гипотензии и повышению потребности миокарда в кислороде [49].

Совокупное влияние традиционных и нетрадиционных факторов риска по мере прогрессирования ХПН приводит к снижению глобальной и регионарной сократимости ЛЖ, т.е. к развитию собственно ХСН. В ситуации развития СН основным механизмом компенсации является дальнейшая активация прессорных систем организма (симпатическая нервная система (СНС) и ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), что позволяет сохранить адекватный потребностям организма сердечный выброс. Однако поддержание гемодинамического status quo имеет свою цену. Эфферентная вазоконстрикция, развивающаяся вследствие гиперактивации СНС и РААС обеспечивает необходимый уровень гломерулярной фильтрации, но высокое сосудистое сопротивление рано или поздно приводит к снижению почечного кровотока. С определенного момента запускаются механизмы гипоксического повреждения канальцев, апоптоза нефронов, развития заместительного почечного фиброза. Эти процессы приводят к дальнейшему прогрессированию почечной недостаточности вследствие сохраняющейся ишемии почек, которая, в свою очередь, активирует СНС и РААС, поддерживает высокий уровень АД и приводит к замыканию порочного круга взаимного отягощения ХБП и ССЗ. Описанные механизмы лежат в основе формирования кардиоренального континуума, представляющего собой непрерывный ряд последовательных процессов повреждения и нарушения функции сердца

и почек [34, 42]. Таким образом, в преддиализный период уже сформированы конкретные предпосылки к дальнейшему усугублению СН – считается, что порядка 35-40% пациентов с ХБП5, к началу ЗПТ имеют признаки ХСН [19, 30, 10]. После начала ГД менее, чем через 2 года количество таких пациентов увеличивается еще на 25%, т.е. каждый второй будет иметь признаки ХСН [30].

Как уже было сказано выше, причиной более половины случаев сердечно-сосудистых летальных исходов в течение первого года ПГД является внезапная сердечная смерть. У данного контингента больных, в отличие от общей популяции, острая коронарная окклюзия – не ведущая причина внезапной сердечной смерти. Напротив, внезапная сердечная смерть объясняется суммированием негативных эффектов ГЛЖ, длительной артериальной гипертензии, гипергидратации, хронического воспаления, гиперактивации СНС, а также склонностью к желудочковым аритмиям вследствие электролитных нарушений – т.е. фатальным сочетанием традиционных и ХБП/диализ-ассоциированных факторов риска ССЗ [29, 47].

Вышеизложенное делает очевидной необходимость участия кардиолога в медицинском сопровождении пациентов с ХБП. Однако в реальной клинической практике работа кардиолога в отделениях нефрологии ограничивается достаточно формальной констатацией факта наличия у пациента ИБС в различных модификациях и назначением гипотензивных, липидоснижающих и антиангинальных препаратов согласно действующим рекомендациям. Наш опыт совместной работы и мнение целого ряда экспертов [37] свидетельствуют о неэффективности данного подхода, прежде всего у пациентов, находящихся на ПГД. Рутинное применение к этой категории больных традиционных рекомендаций по лечению и профилактике ССЗ не приносит желаемых результатов.

Среди причин сложившейся ситуации нам представляется необходимым с практической точки зрения выделить ряд проблем – клинического, диагностического и лечебного характера.

1. Не сформулированы целевые цифры АД у пациентов, находящихся на ПГД. Попытки достижения целевых значений приводят к росту летальности больных, особенно в первые три месяца от начала ГД [54]. Эти данные позволили ряду исследователей сформулировать т. н. реверсивную эпидемиологическую концепцию («reversed epidemiology concept»), согласно которой смертность от ССЗ в диализной популяции парадоксальным образом растет по мере снижения АД [31, 35].
2. Остаются до конца не изученными механизмы интра- и постдиализной гипотензии, которая закономерно приводит к развитию повторных эпизодов ишемии миокарда, утяжеляя течение

- ССЗ. Алгоритм ведения пациентов с этими осложнениями до настоящего времени является предметом обсуждения.
3. Необходима четкая трактовка влияния гемодинамического стресса на сердечно-сосудистую систему в каждом конкретном случае. Как определить – это ишемия коронарного генеза или специфического (ГД-индуцированного) характера? Каков алгоритм диагностических и лечебных мероприятий? С какого момента объективизация повторяющейся ишемии миокарда вследствие гемодинамического стресса в ходе ПГД может стать дополнительным показанием к реваскуляризации миокарда или к радикальной коррекции программы ГД, реконструкции сосудистого доступа, изменению его типа или даже смены вида диализа?
 4. Попытки медикаментозной коррекции и предотвращения гипергидратации малоэффективны и здесь решающее слово принадлежит строгой бессолевой диете и индивидуализации программы ГД (профилирование натрия и ультрафильтрации). При этом для определения необходимых объемов ультрафильтрации в ряде случаев целесообразно использование инструментальной оценки объема внеклеточной жидкости (биоимпедансометрии), что в нашей стране в клинической практике встречается пока относительно редко.
 5. Остаются открытыми несколько принципиально важных вопросов: каковы особенности механизма формирования ЛГ у пациентов на ПГД? Какова роль АВФ в ее формировании? В каких случаях требуется реконструкция сосудистого доступа (например, уменьшение диаметра анастомоза АВФ или формирование ее на другой руке) или принципиальное изменение его типа (лигирование АВФ и имплантация тоннельного двухпросветного ЦВК)? Почему у одних пациентов ЛГ быстро развивается в ходе ПГД, а у других этот процесс происходит крайне медленно или не развивается вообще? Ответы на эти вопросы привели бы к разработке обоснованной тактики торможения прогрессирования и лечения ЛГ у пациентов с ХБП5, получающих программный ГД.
 6. Не до конца ясны гемодинамические механизмы формирования и распространенность в диализной популяции сердечной недостаточности с высоким сердечным выбросом. Выявление пациентов с симптомокомплексом сердечной недостаточности и высоким сердечным выбросом является отдельной задачей, для решения которой могут потребоваться как зондирование правых отделов сердца, так и проведение острой пробы с временной компрессией АВФ.
 7. Какова диагностическая роль биохимических маркеров повреждения миокарда и сердечной недостаточности (тропонин I, КФК-МВ, NT-pro-BNP) у пациентов, находящихся на ПГД? Существует ли корреляция между этими показателями и степенью выраженности интрадиализного гемодинамического стресса?
 8. Не стандартизированы подходы к проведению рутинного, но обязательного, с нашей точки зрения, Эхо-КГ исследования у пациентов на ПГД. Простой вопрос: «Когда проводить Эхо-КГ с учетом диализных сессий и междиализных промежутков?» зачастую ставит в тупик и кардиолога и, тем более, нефролога. Некоторые общепризнанные представления об эхокардиографических предикторах риска развития кардиоваскулярных событий не подтверждаются у диализных пациентов. Например, риск СС событий у пациентов на ПГД одинаков при наличии эксцентрической и концентрической ГЛЖ [18], тогда как в общей популяции (и это отражено в последних Рекомендациях по лечению артериальной гипертензии Европейского Общества Гипертензии и Европейского Общества кардиологов [39]) он выше у пациентов с концентрической гипертрофией. Влияние ФВЛЖ как прогностического фактора риска внезапной смерти у пациентов на ПГД существенно отличается: риск внезапной сердечной смерти у пациентов на ПГД при сохраненной систолической функции ЛЖ более чем в 2 раза превышает подобный риск у пациентов в общей популяции и (28% и 12% соответственно) [40, 63].
 9. Данные мультицентровых исследований 4D, AURORA, ALERT свидетельствуют, что применение статинов у обсуждаемой категории пациентов приводит к хорошим биохимическим результатам в виде достижения целевых значений общего холестерина и липопротеинов низкой плотности, однако показатели летальности и частота нефатальных сердечно-сосудистых событий остаются неизменными, в отличие от общей популяции больных с ССЗ [25, 57].
 10. Не определено участие кардиолога в выборе оптимального сосудистого доступа для ПГД. Отсутствуют достаточно четко сформулированные кардиологические показания для реконструкции сосудистого доступа (или для смены его вида) или перевода пациента на перитонеальный диализ.

Заключение

Сердечно-сосудистые заболевания и обусловленная ими высокая летальность, остается одной из основных проблем диализной терапии. При этом, невзирая на совершенствование диализных технологий, доля кардиоваскулярных смертей в общей структуре летальности больных с ХБП5, получающих ЗПТ, на протяжении последних десятилетий остается неизменной. Очевидно, что для изменения

этой ситуации необходимо решить целый ряд проблем, касающихся оптимальной тактики ведения пациентов, коморбидных по сердечно-сосудистым заболеваниям. Заявленные проблемы диктуют необходимость выработки определенной методологии исходной оценки и последующего мониторинга кардиологического статуса нефрологических пациентов, что позволит в последующем как объективизировать эффективность проводимых лечебных мероприятий, так и предложить новые подходы к терапии.

Решение кардиологических проблем в нефрологии не может быть прерогативой только кардиолога. Без встречных предложений и текущего обсуждения поставленных задач нефрологическим сообществом невозможно достижение общей цели — снижение летальности от ССЗ в диализной популяции больных.

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.
2. 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 первая). Нефрология и диализ. 2014. 16(1): 11-127.
3. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2005 гг. Нефрология и диализ. 2007. 9(1): 6-85.
4. Дудко М. Ю., Шутков Е. В., Капитанов Е. Н., Ермоленко В. М. Влияние нарушений водного баланса на состояние сердечно-сосудистой системы у больных на заместительной почечной терапии. Нефрология и диализ. 2006. 8(3): 244-249.
5. Ильин А. П., Боговяленский В. Ф., Газизов Р. М., Полетаев И. В. Дисфункция миокарда у больных ХПН в возрасте старше 55 лет, находящихся на программном гемодиализе: Особенности диастолической и систолической дисфункции гипертрофированного миокарда и влияние процедуры гемодиализа на показатели гемодинамики. Нефрология и диализ. 2001. 3(3): 365-369.
6. Короткий А. В., Макеева Т. И., Заварицкая О. П., Земченков А. Ю. Артериальная гипертензия и гипертрофия миокарда на преддиализной стадии хронической болезни почек и при заместительной почечной терапии. Нефрология и диализ. 2009. 11(3): 251-257.
7. Строков А.Г. Терехов В.А. Гаврилин В.А. и соавт. Интрадиализная артериальная гипотензия и ее профилактика при помощи мониторинга относительного объема крови. Нефрология и диализ. 2010. 12(4): 250-253.
8. Шаффа Б. Гемодиализ: «сухой вес». история концепции. Нефрология и диализ. 1999. 1(2,3): 181-185.
9. Шутков А. М., Мاستыков В. Э., Едигарова О. М. Диастолическая дисфункция и интрадиализная гипотензия. Нефрология и диализ. 2003. 5(2): 156-160.
10. Шутков А. М., Мастыков В. Э., Едигарова О. М. Хроническая сердечная недостаточность у больных с хронической болезнью почек. Нефрология и диализ. 2005. 7(2): 140-144.
11. Шутков А. М., Едиганова О. М., Мастыков В. Э. Оценка массы миокарда левого желудочка у больных на программном гемодиализе. Нефрология и диализ. 2004. 6(2): 177-180.
12. Assa S., Hummel Y.M., Voors A.A. et al. Hemodialysis-induced regional left ventricular systolic dysfunction: prevalence, patient and dialysis treatment-related factors, and prognostic significance. Clin J Am Soc Nephrol. 2012. 7: 1615-1623.
13. Baigent C., Burbury K., Wheeler D. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. Lancet. 2000. 356: 147-152.
14. Bradbury B.D., Fissell R.B., Albert J.M. et al. Predictors of early mortality among incident US hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Clin J Am Soc Nephrol. 2007. 2: 89-99.
15. Briet M., Boutouyrie P., Laurent S. et al. Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD. Kidney Int. 2012. 82: 388-400.
16. Broers N.J., Cuijpers A.C., van der Sande F.M. et al. The first year on haemodialysis: a critical transition. Clin Kidney J. 2015 Jun. 8(3): 271-277.
17. Burton J.O., Jeffries H.J., Selby N.M. et al. Hemodialysis-induced repetitive myocardial injury results in global and segmental reduction in systolic cardiac function. Clin J Am Soc Nephrol. 2009. 4: 1925-1931.
18. Chang T.I., Friedman G.D., Green T. et al. Systolic blood pressure and mortality in prevalent haemodialysis patients in the HEMO study. J Hum Hypertens. 2011. 25(2): 98-105.
19. Cheung A.K., Sarnak M.J., Yan G. et al. HEMO Study Group: Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: Results of the HEMO Study. Kidney Int. 2004. 65: 2380-2389.
20. Chia-Ter Chao, Jenq-Wen Huang, Chung-Jen Yen. Intradialytic Hypotension and Cardiac Remodeling: A Vicious Cycle. BioMed Res Int. 01/2015. 2015:1-7.
21. de Jager D.J., Grootendorst D.C., Jager K.J. et al. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. JAMA. 2009. 302: 1782-1789.
22. Endemann D.H., Schiffrin E.L. Endothelial dysfunction. J Am Soc Nephrol. 2004. 15: 1983-1992.
23. ERA-EDTA registry. Annual Report 2013. Available at: <http://www.era-edta-reg.org/index>.
24. ESRD Patients in 2013. A Global Perspective. Available at: <http://www.vision-fmc.com>.
25. Fellstrom B.C., Jardine A.G., Schmieder R.E. et al. Rosuvastatin and Cardiovascular Events in Patients Undergoing Hemodialysis. N Engl Med. 2009. 360: 1396-1407.
26. Foley R.N., Parfrey P.S., Sarnak M.J. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. Am J Kidney Dis. 1998. 32: S112-S119.

27. Fort J. Chronic renal failure: a cardiovascular risk factor. *Kidney Int Suppl.* 2005. (99): S25–S29.
28. Franczyk-Skóra B., Gluba A., Banach M. *et al.* Prevention of sudden cardiac death in patients with chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2012. 13: 162.
29. Green D., Roberts P.R., New D.I. *et al.* Sudden cardiac death in hemodialysis patients: an in-depth review. *Am J Kidney Dis.* 2011. 57: 921–929.
30. Harnett J.D., Foley R.N., Kent G.M. *et al.* Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int.* 1995. 47: 884–890.
31. Hopkins K., Bakris G.L. Hypertension Goals in Advanced-Stage Kidney Disease *Clin J Am Soc Nephrol.* Dec 2009. 4 Suppl 1: S92–94.
32. Hung S.C., Kuo K.L., Peng C.H. *et al.* Volume overload correlates with cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2014. 85: 703–709.
33. Jaber B.L. Bacterial infections in hemodialysis patients: pathogenesis and prevention. *Kidney Int.* 2005. 67: 2508–2519.
34. Jardine A.G., Gaston R.S., Fellstrom BC *et al.* Prevention of cardiovascular disease in adult recipients of kidney transplants. *Lancet.* 2011. 378: 1419–1427.
35. Kalantar-Zadeh K., Block G., Humphreys M. *et al.* Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int.* 2003. 63: 793–808.
36. Konings C.J., Kooman J.P., Schonck M. *et al.* Fluid status, blood pressure, and cardiovascular abnormalities in patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2002. 22: 477–487.
37. Kumar S., Bogle R., Banerjee D. Why do young people with chronic kidney disease die early? *World J Nephrol.* 2014 Nov 6. 3(4): 143–155.
38. MacRae J.M., Pandeya S., Humen D.P. *et al.* Arteriovenous fistula-associated high-output cardiac failure: a review of mechanisms. *Am J Kidney Dis.* 2004. 43: e17–e22.
39. Mancía G., Fagard R., Narkiewicz K. *et al.* 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension *European Heart Journal.* 2013. 34: 2159–2219.
40. Mangrum J., Lin D., Dimarco J. *et al.* Prognostic value of left ventricular systolic function in renal dialysis patients. *Heart Rhythm.* 2006. 3: 154–154.
41. Mark P.B., Johnston N., Groenning B.A. *et al.* Redefinition of uremic cardiomyopathy by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging. *Kidney Int.* 2006. 69: 1839–1845.
42. McCullough P.A., Kellum J.A., Haase M. *et al.* Pathophysiology of the Cardiorenal Syndromes: Executive Summary from the Eleventh Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Blood Purif.* 2014. 37 Suppl 2: 2–13.
43. Neovius M., Jacobson S.H., Eriksson J.K. *et al.* Mortality in chronic kidney disease and renal replacement therapy: a population-based cohort study. *BMJ Open.* 2014. 4: e004251.
44. Noordzij M., Jager K.J. Increased mortality early after dialysis initiation: a universal phenomenon. *Kidney Int.* 2014. 85: 12–14.
45. Parfrey P.S., Foley R.N. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 1999. 10: 1606–1615.
46. Peev V., Nayer A., Contreras G. Dyslipidemia, malnutrition, inflammation, cardiovascular disease and mortality in chronic kidney disease. *Curr Opin Lipidol.* 2014. 25: 54–60.
47. Poulikakos D., Banerjee D., Malik M. Risk of Sudden Cardiac Death in Chronic Kidney Disease. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2014 Feb. 25 (2): 222–231.
48. Ramasubbu K., Deswal A., Herdejurgén C. *et al.* A prospective echocardiographic evaluation of pulmonary hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States: prevalence and clinical significance. *Int J Gen Med.* 2010. 3: 279–286.
49. Rhodes J., Shiller M.S., Tejani A. *et al.* Hemodialysis-induced subaortic obstruction in asymmetric septal hypertrophy. *Am Heart J.* 1992. 123: 807–810.
50. Robinson B.M., Zhang J., Morgenstern H. *et al.* Worldwide, mortality risk is high soon after initiation of hemodialysis. *Kidney Int.* 2014. 85: 158–165.
51. Segall L., Nistor I. *et al.* Heart failure in patients with chronic kidney disease: a systematic integrative review. *Biomed Res Int.* 2014. May: 937398.
52. Shishebor M.H., Oliveira L.P., Lauer M.S. *et al.* Emerging cardiovascular risk factors that account for a significant portion of attributable mortality risk in chronic kidney disease. *Am J Cardiol.* 2008. 101: 1741–1746.
53. Singh A.K., Szczech L., Tang K.L. *et al.* Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *New Engl J Med.* 2006. 355(20): 2085–2098.
54. Sipahioglu M.H., Usryat L., Liu L. *et al.* Early systolic blood pressure changes in incident hemodialysis patients are associated with mortality in the first year. *Kidney Blood Press Res.* 2012. 35: 663–670.
55. Soucie J.M., McClellan W.M. Early death in dialysis patients: risk factors and impact on incidence and mortality rates. *J Am Soc Nephrol.* 1996. 7: 2169–2175.
56. Steenkamp R., Shaw C., Feest T. UK Renal Registry 15th annual report: Chapter 5 survival and causes of death of UK adult patients on renal replacement therapy in 2011: national and centre-specific analyses. *Nephron Clin Pract.* 2013. 123. Suppl 1: 93–123.
57. Strippoli G.F.M., Craig J.C. Sunset for Statins after AV-RORA? *N Engl J Med.* 2009. 360: 1455–1457.
58. Tong A., Manns B., Hemmelgarn B. *et al.* Standardised outcomes in nephrology – Haemodialysis (SONG-HD): study protocol for establishing a core outcome set in haemodialysis. *Trials.* 2015. 16(1): 364.
59. United States Renal Data System: Annual Data Report, 2015. Available at: <http://www.usrds.org/adr.aspx>.
60. United States Renal Data System: Archived Reports. Available at: <http://www.usrds.org/archive.aspx>.
61. Wizemann V., Wabel P., Chamney P. *et al.* The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2009. 24: 1574–1579.
62. Yigla M., Fruchter O., Aharonson D. *et al.* Pulmonary hypertension is an independent predictor of mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2009. 75: 969–975.
63. Zipes D.P., Camm A.J., Borggrefe M. *et al.* ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Circulation.* 2006. 114: 385–484.

Дата получения статьи: 12.12.2015
Дата принятия к печати: 18.01.2016

Случай успешного лечения хронической сердечной недостаточности путем снижения объемного кровотока по артериовенозной фистуле спиральным корректором

(Клиническое наблюдение)

В.К. Корытцев¹, М.А. Мельников², П.Ф. Кравцов², А.А. Репин²

¹ *Кафедра госпитальной хирургии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 443099 Самара, ул. Чапаевская, 89*

² *Сосудистое отделение клиники госпитальной хирургии клиник ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 443079 Самара, проспект Карла Маркса, 165Б*

A case of successful treatment of chronic heart failure by reducing the blood flow in for arteriovenous fistula with spiral corrector

(A case report)

V.K. Koritcev¹, M.A. Melnikov², P.F. Kravcov², A.A. Repin²

¹ *Chair of Hospital Surgery Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya Str. Samara, 443099, Russian Federation*

² *Vascular department of the clinic Hospital Surgery Samara State Medical University, 165B Karl Marx Avenue. Samara, 443079, Russian Federation*

Ключевые слова: гемодиализ, артериовенозная фистула, коррекция, реконструкция, хроническая сердечная недостаточность

Резюме

Артериовенозная фистула является основным доступом для проведения хронического гемодиализа. Функционирующий артериовенозный доступ для гемодиализа является мощным гемодинамическим фактором, обуславливающим дополнительную нагрузку на сердце. Редким отдаленным осложнением постоянного сосудистого доступа у пациентов, получающих программный гемодиализ, является хроническая сердечная недостаточность. В таких случаях сердечная недостаточность характеризуется высоким минутным сердечным выбросом, и часто традиционная медикаментозная терапия не эффективна. Для того чтобы избежать неблагоприятный исход, требуется хирургическая коррекция кровотока по артериовенозной фистуле.

В статье приведен краткий обзор и анализ существующих хирургических методов лечения при избыточном сбросе крови в правое предсердие у пациентов, получающих программный гемодиализ с клиническими проявлениями хронической сердечной недостаточности.

Авторы предлагают новый хирургический способ коррекции избыточного кровотока по фистульной вене, лишенный ранее известных недостатков. Эффективность данного способа оценивалась с помощью исследования сердечной гемодинамики и кровотока в сосудах посредством эхокардиографии и цветового доплеровского картирования. Акцентировалось внимание на анатомическом и функциональном состоянии артериального и венозного сегментов артериовенозной фистулы, и измерялась величина шунтового кровотока – до и после операции.

Адрес для переписки: Андрей Александрович Репин

Телефон: +7 (927) 200-28-12 E-mail: a168i@yandex.ru

Abstract

Arteriovenous fistula is the main access for chronic hemodialysis. A functioning arteriovenous access for hemodialysis is an essential hemodynamic factor that contributes to additional load on the heart. Rare long-term complication of permanent vascular access in patients receiving hemodialysis is chronic heart failure. In such cases, heart failure is characterized by a high minute cardiac output and traditional medical therapy is often not effective. In order to avoid an unfavorable outcome, surgical correction of blood flow through the arteriovenous fistula is required.

The article provides a brief overview and analysis of existing surgical techniques for the treatment of excessive shunt of blood flow into the right atrium in patients receiving hemodialysis with clinical manifestations of chronic heart failure.

The authors propose a new surgical method of the correction of excessive blood flow in the fistulas without the disadvantages of known ones. The effectiveness of this method was assessed using studies of cardiac hemodynamics and blood flow in the vessels by echocardiography and color Doppler mapping. Our attention was focused on the anatomical and functional state of the arterial and venous segments of an arteriovenous fistula. The amount of shunt blood flow before and after surgery was measured.

Key words: *hemodialysis, arteriovenous fistula, correction, reconstruction, chronic heart failure*

В России десятки тысяч больных, страдающих хронической почечной недостаточностью в терминальной стадии (ТХПН), нуждаются в лечении различными методами внепочечного очищения крови. Их число ежегодно значительно увеличивается, темпы прироста пациентов с ТХПН в России превышают среднемировые [5]. Доля программного гемодиализа за 2011 год в нашей стране в общей структуре заместительной почечной терапии составила 72,5%, при этом количество пациентов, получающих диализ, составило 22616 человек [3].

Артериовенозная фистула является основным доступом для проведения хронического гемодиализа. Одним из отдаленных осложнений после формирования артериовенозной фистулы является избыточный сброс по фистульной вене, что приводит к высокому объему кровотока и развитию хронической сердечной недостаточности у больных с хронической болезнью почек [1]. Только патология сердца составляет в общей структуре смертности 47% у данных пациентов [2]. В подобных случаях сердечная недостаточность характеризуется высоким минутным сердечным выбросом, резистентна к медикаментозной терапии и требует хирургической коррекции кровотока по артериовенозной фистуле [6].

Целью хирургического вмешательства при возникновении сердечной недостаточности является уменьшение венозного возврата в правое предсердие путем снижения кровотока по постоянному сосудистому доступу [9].

В настоящее время при избыточном сбросе крови в правое предсердие у пациентов, получающих программный гемодиализ с клиническими проявлениями хронической сердечной недостаточности, используются различные методы коррекции. У авторов, занимающихся данной проблемой, пациентам с доказанной высокой объемной скоростью кровотока артериовенозного доступа выполнялись оперативные вмешательства, направленные на ре-

дукцию кровотока: дистальная перевязка артерии ниже артериовенозного анастомоза, реконструкция по типу пликация выносящего участка фистульной вены, реконструкция методом имплантации «bridge-графта», а в тяжелых случаях – прибегали к перекрытию сосудистого доступа. Каждый вид вмешательства имеет свои положительные и отрицательные стороны, и показания к тому или иному типу реконструкции должны определяться индивидуально [1].

Выбор оптимальной методики по-прежнему следует считать актуальным, он определяется тяжестью клинической картины. У каждого из перечисленного метода имеются недостатки. Метод дистальной перевязки артерии ниже артериовенозного анастомоза эффективен, не дает рецидивов, однако актуален лишь для нативных дистальных артериовенозных фистул. Более того, данный метод возможен только в случае положительного теста Allen. Метод «пликация» выносящего сегмента фистульной вены склонен давать рецидивы в раннем и отдаленном периодах, что снижает эффективность данного метода и приводит к необходимости повторного вмешательства. Эффективным методом хирургической коррекции объемной скорости кровотока, не дающим рецидива, показала себя реконструкция по методике «bridge-графт», однако на 3-м году наблюдения у 2 пациентов произошел необратимый тромбоз реконструированного доступа [1]. По литературным данным, частота тромбозов артериовенозных фистул – от 4 до 16% и сердечно-сосудистых протезов – от 25 до 80% ежегодно [10]. При полном перекрытии кровотока по фистульной вене пациент лишается постоянного сосудистого доступа.

Нами предложен способ реконструкции артериовенозной фистулы с применением экстравазального корректора. Данное устройство широко используется во флебологии с целью коррекции клапанной недостаточности вен нижних конечностей, как малотравматичный и безопасный метод [7, 8, 11]. С целью коррекции избыточного кровотока

по фистульной вене применение экстравазальных корректоров в литературе не описано. Благодаря предлагаемому методу возможно сохранение существующего сосудистого доступа для непрерывного проведения программного гемодиализа и снижение объемного кровотока по фистульной вене, что останавливает прогрессирование дилатации и гипертрофии правого предсердия и желудочка, а, следовательно, регрессирование симптомов хронической сердечной недостаточности. Приводим клинический пример.

Пациент В., 60 лет (история болезни №31071/742), поступил в нефрологическое отделение Клиник СамГМУ 19.12.2014 года с жалобами на одышку при ходьбе (150 метров); усталость, сердцебиение, непродолжительные (5-10 минут) боли за грудиной давящего характера при физической нагрузке, которые купируются приемом нитроглицерина. Из анамнеза: в 1999 году диагностирован хронический гломерулонефрит. В мае 2007 года проведена аллотрансплантация кадаверной почки. В июне 2007 года – острое отторжение трансплантата. В июле 2007 года наложена нативная артериовенозная фистула левого плеча для проведения программного гемодиализа. Объективно: общее состояние пациента – средней степени тяжести. В сознании. Кожные покровы бледные, цианоз видимых слизистых оболочек. Отеки нижних конечностей до средней трети голени. В нижних отделах легких выслушиваются влажные хрипы. ЧДД 21 в минуту. Тоны сердца глухие, ритм правильный. Левая граница сердца расширена на 1 см. Артериальное давление 90 и 60 мм рт.ст. Пульс 75 уд./мин, ритм правильный. Язык влажный. Живот мягкий, безбо-

лезненный. Печень не выступает из-под реберной дуги. Данные цветового доплеровского картирования от 24.12.14 г.: объемный кровоток по фистульной вене 3000 мл/мин. Данные ЭхоКГ от 24.12.14: выносящий тракт правого желудочка 38 мм. Клинический диагноз: Хронический гломерулонефрит с исходом в нефросклероз и терминальную ХПН. ИБС: стабильная стенокардия напряжения, 3 функциональный класс. Хроническая сердечная недостаточность, 3 функциональный класс по NYHA.

26.12.14 г. проведена операция реконструкции артериовенозной фистулы левого плеча. Горизонтальным разрезом длиной 8 см в кубитальной области обнажена артериолизованная подкожная вена диаметром 3 см. Проведена проверка на наличие тромботических масс в просвете. Выделена фистульная вена на расстоянии 1-2 см от анастомоза на протяжении 6 см в проксимальном направлении, взята на держалки, наложены турникеты. Далее установлен спиральный корректор, диаметром 12 мм. Спираль накручивали в проксимальном направлении по часовой стрелке на протяжении 30 мм. При данном диаметре корректора объемная скорость кровотока по фистульной вене составила 853 мл/мин по результатам цветового доплеровского картирования. Фиксация атравматической нерассасывающейся нитью 6,0 к стенке вены. Турникеты удалены. Систолическое дрожание определяется. Швы на рану.

Послеоперационный период протекал без особенностей. Больной отмечал улучшение самочувствия, значительное уменьшение одышки при минимальных физических нагрузках, толерантность к физическим нагрузкам возросла к концу 2-й неде-

Таблица 1

Динамика показателей Эхо-КГ и объемной скорости кровотока по АВФ у пациента В

Показатели	До операции (24.12.14 г.)	После реконструкции АВФ (26.01.15 г.)	Через 6 месяцев после реконструкции АВФ
ЧСС, уд./мин	94	80	76
КДРАЖ, мм	67	66	65
КСРАЖ, мм	44	44	42
КДОЛЖ, мл	236	200	181
КСОЛЖ, мл	91	91	89
ЗСЛЖ в диастолу, мм	8	8	8
ЗСЛЖ в систолу, мм	16	16	16
КДО/ММЛЖ, мл/г	0,68	0,58	0,55
ММЛЖ, г	347	343	330
ФВ, %	61	63	63
Выносящий тракт ПЖ, мм	38	30	29
Размер ПП, мм	50×42	22×16	21×15
Размер ЛП, мм	58×46 (апикальная позиция)	44×34	43×34
Регургитация	1-2 степени АоК, МК, ТК.	2 степени АоК	2 степени АоК
ОСК в АВФ, мл/мин	3000	871	917

ли наблюдения. Через 14 дней жалоб на одышку, отеки нижних конечностей, общую слабость пациент более не предъявлял. Объективно: кожные покровы бледно-розовые, цианоза слизистых оболочек нет. Дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД 18 в минуту. Тоны сердца глухие, ритм правильный. АД 130 и 80 мм рт. ст., пульс 80 ударов в минуту. Отеков на нижних конечностях нет. Язык влажный. Живот мягкий, безболезненный. Печень не выступает из-под реберной дуги. Стул регулярный. Данные ЦДК от 26.01.15 г.: объемный кровоток по фистульной вене 871 мл/мин. Наблюдалась положительная динамика по данным Эхо-КГ от 26.01.15 (см. табл. 1). Программный гемодиализ продолжают выполнять с использованием артериовенозной фистулы.

Хирургическая реконструкция артериовенозной фистулы, направленная на снижение кровотока до «целевых» показателей, приближающихся к 600 мл («правило 4×6»), но не более 1000 мл/мин, или 10% от сердечного выброса [9, 12], является эффективным методом лечения сердечной недостаточности подобного генеза. Одновременно предлагаемый способ позволяет сохранить существующий сосудистый доступ для проведения программного гемодиализа и купировать проявления хронической сердечной недостаточности.

Никто из авторов не имеет конфликтов интересов.

Литература

1. Алферов С.В. Гемодинамические нарушения при различных артериовенозных доступах для гемодиализа: Автореф. дисс. канд. мед. наук. СПб., 2013. 24 с.
2. Алферов С.В., Карпов С.А., Гринев К.М., Седов В.М. Особенности кардиогемодинамики у больных с сердечной недостаточностью, ассоциированной с функционирующим артериовенозным доступом для гемодиализа (кардиогемодинамика и артериовенозная фистула для гемодиализа) // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2012. URL: <http://www.microcirculatio.ru/>
3. 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 первая). Нефрология и диализ. 2014. Т. 16. № 1: 11-127.
4. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. 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). Нефрология и диализ. 2014. Т. 16. № 2: 192-227.
5. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1995-2005 (Отчет по данным регистра Российского диализного общества). Нефрология и диализ. 2007. Т. 9. №1: 6-85.
6. Енькина Т.Н., Лукичев Б.Г., Енькин А.А. и соавт. Коррекция кровотока по артериовенозной фистуле как метод лечения сердечной недостаточности у больных с хронической почечной недостаточностью на гемодиализе. Нефрология. 1999. Т.3. №1: 102-104.
7. Жуков Б.Н. Оптимизация диагностической программы и показаний к хирургической коррекции недостаточности клапанного аппарата глубоких вен у больных варикозной болезнью нижних конечностей. Новости хирургии. 2010. Т. 18. №1: 45-51.
8. Кравцов П.Ф. Оптимизация алгоритма диагностики и лечения клапанной недостаточности глубоких вен при варикозной болезни нижних конечностей: Автореф. дисс. канд. мед. наук. Самара, 2015. 23 с.
9. Мойсюк Я.Г., Беляев А.Ю. Постоянный сосудистый доступ для гемодиализа. Тверь. ООО «Издательство «Трида», 2004: 152 с.
10. Мойсюк Я.Г., Беляев А.Ю., Иноземцев А.С. и соавт. Постоянный сосудистый доступ для гемодиализа: современные тенденции. Нефрология и диализ. 2002. Т. 4. № 1: 14-24.
11. Махатилов Г.Н. Хирургическое лечение первичной хронической венозной недостаточности нижних конечностей в условиях несостоятельности клапанов глубоких вен: Автореф. дисс. доктор мед. наук. Махачкала, 2009: 164 с.
12. Чупрасов В.Б., Комарова Е.А., Ворон Е.А. Влияние величины кровотока по артериовенозной фистуле на размеры правых камер сердца у больных на программном гемодиализе. Нефрология. 2006. Т. 10. №2: 53-59.

Дата получения статьи: 28.03.2015

Дата принятия к печати: 15.01.16



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

Обучение проводится на базе Московского городского нефрологического центра при ГКБ № 52. Практические занятия проводятся в отделениях нефрологии, гемодиализа, перитонеального диализа, патологии трансплантированной почки, нефрологической реанимации, специализированной нефрологической поликлиники и включают клинические разборы больных со всем спектром нефрологической патологии.

Учебно-производственный план на 2016 год

Кафедра «Нефрологии» ФДПО

Штатная численность преподавателей 6 в том числе: зав. кафедрой 0,5; профессоров 2,0; доцентов 3,0; ассистентов 0,5.

Наименование цикла	Вид обучения: Професс, переподготовка, ОУ, ТУ, сертиф.	Контингент слушателей	Дата проведения	Продолжительность обучения (час)	Продолжительность обучения (мес.)	Число слушателей на цикле	Число курсанто- месяцев
"Нефрология"	ПП	анестезиологи- реаниматологи, терапевты, педиатры, урологи, хирурги	18.01.2016 – 27.04.2016	504	3,5	25	87,5
Болезни почек, почечная недостаточность и заместительная почечная терапия	ОУ серт.	нефрологи	18.01.16 – 16.03.2016	288	2	20	40
Поражения почек в практике терапевта	ОУ	терапевты, кардиологи, эндокринологи, урологи	11.04.2016 – 24.05.2016	216	1,5	25	37,5
Актуальные вопросы нефрологии и диализа	ОУ Серт.	нефрологи	10.05.2016 – 06.06.2016	144	1	20	20
"Нефрология"	ПП	анестезиологи- реаниматологи, терапевты, педиатры, урологи, хирурги	12.09.2016 – 19.12.2016	504	3,5	25	87,5
Болезни почек, почечная недостаточность и заместительная почечная терапия	ОУ Серт.	нефрологи	19.09.2016 – 14.11.2016	288	2	20	40
Поражения почек в практике терапевта	ОУ	терапевты, кардиологи, эндокринологи, урологи	14.11.2016 – 24.12.2016	216	1,5	25	37,5
Ключевые вопросы диагностики и лечения болезней почек.	ТУ	нефрологи, анестезиологи- реаниматологи, терапевты, педиатры, урологи, хирурги, кардиологи, эндокринологи	14.11.2016 – 26.11.2016	72	0,5	20	10
ВСЕГО:				2160	15,5	180	360

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 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

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) 196-10-11, 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.

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.
2. Нефрология: Учебное пособие для послевузовского образования. Под ред. Е.М. Шиловой. М.: ГЭО-ТАР-МЕДИА, 2007. 683 с.
3. Томили娜 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.
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).

For authors

AIMS AND SCOPE

Nephrology and Dialysis (N&D) is an official peer-reviewed journal of Russian Dialysis Society and Russian Society of Pediatric Nephrology, publishing 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.

Two peer-reviewers review all manuscripts submitted to N&D. 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.

MANUSCRIPT PREPARATION

'Nephrology and Dialysis' is 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. Authors who don't speak Russian are welcome to apply to the Editorial office for help in translating Title and Abstract of their manuscript into Russian.

The first page of the manuscript should contain the following information in Russian and in English: the title of the paper, names of the authors, their affiliation and street address(es). Besides the name of the corresponding author and his/her address, phone number(s) and e-mail should be provided. An example of the title page information is as follows:

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ МЕТОДАМИ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДИАЛИЗА И ТРАНСПЛАНТАЦИИ
ПОЧКИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 1998-2011 г.

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

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

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

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

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

Адрес для переписки: Борис Тахирович Бикбов, 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

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

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

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

³ *Moscow City Nephrology Center, Moscow City Hospital 52, 2/3 Pekhotnaya Str, 123182 Moscow, Russian Federation*
Corresponding author: Dr. Boris Bikbov, phone: +7 (499) 196-10-11, 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.

Thesis of a dissertations : family name and initials of the author, type of the thesis, title, year and city.

Examples:

1. 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).
2. Chronic Kidney Disease: A Practical Guide to Understanding and Management. Nahas M.El. and deera Levin A. Eds. Oxford Univ. Press. 2010.
3. Alsaad K.O., Herzenberg A.M. Distinguishing diabetic nephropathy from other causes of glomerulosclerosis: an update. *J. Clin. Pathol.* 2007. 60(1): 18–26.
4. 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.
5. Hjorth L. A Study of Renal Function in Children with Cancer. Thesis of Dissertation, Lund University, 2003.

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

ISN WORLD CONGRESS OF NEPHROLOGY 2017

April 21-25, 2017
Mexico City
www.wcn2017.org

ISN WORLD CONGRESS OF NEPHROLOGY
WCN 2017
MEXICO CITY
APRIL 21-25, 2017

Sustainability and Diversity

An event by

Advancing Nephrology Around the World

In partnership with

ISN SOCIETY OF Nephrology
1969

SLANH SOCIEDADE LATINOAMERICANA DE NEFROLOGIA E HIPERTENSÃO
1979

53rd CONGRESS ERA-EDTA VIENNA AUSTRIA MAY 21st-24th, 2016

ERA-EDTA 2016.ORG

54TH ERA-EDTA CONGRESS

Leading European Nephrology

Madrid, Spain
June 3rd-6th 2017

www.era-edta2017.org