

Российское диализное общество

Творческое объединение детских нефрологов

Нефрология и диализ

Т. 18 № 2 • 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».

- 94 Страница РДО
- 98 Состав больных и показатели качества лечения на заместительной терапии терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998-2013 гг.
Отчет по данным Регистра заместительной почечной терапии Российского Диализного Общества
Часть вторая
Б.Т. Бикбов, Н.А.Томилина
- ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ
- 165 Роль почек в поддержании кислотно-щелочного равновесия организма
Я.Ю. Багров, Н.Б. Манусова
- ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
- 172 Клинико-лабораторная и структурно-функциональная характеристика ишемической болезни почек у больных с гемодинамически значимым стенозом почечных артерий
О.Н. Сигитова, А.Р. Богданова
- 178 Новый адаптированный режим перитонеального диализа
Е.В. Шутов, А.Н. Исачкина, В.В. Зайцев,
Г.И. Лобов, Е.А. Горелова
- 186 Прогнозирование результатов трансплантации почки по факторам, связанным с состоянием пациентов до операции
Часть 1 – Результаты однофакторного анализа
А.Г. Столяр, Л.Н. Будкарь, С.И. Солодушкин
- 199 Прогнозирование результатов трансплантации почки по факторам, связанным с состоянием пациентов до операции
Часть 2 – Результаты многофакторного анализа
А.Г. Столяр, Л.Н. Будкарь, С.И. Солодушкин

- 208 ШКОЛА НЕФРОЛОГА
Полиорганная недостаточность у подростка с нулевой активностью комплемента, системным воспалительным ответом и аутоиммунными проявлениями – описание случая и подходы к дифференциальной диагностике
Т.Е. Панкратенко, Т.Ю. Абасеева, А.Л. Музуров, М.В. Кварацхелия, Х.М. Эмирова, А.А. Буров, Д.В. Зверев
- 222 НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ
Случай неходжкинской лимфомы, манифестировавший почечной недостаточностью
Л.В. Михайлова, Э.Г. Аглиуллина, Е.Л. Чернявская, С.В. Новиков
- 228 НЕКРОЛОГ
Багров Яков Юрьевич
- 229 Ситникова Валентина Пантелеевна
- 230 ОПЕЧАТКИ
К статье ко Всемирному дню почки
- 231 К Рекомендациям по ведению дислипидемии
- 232 ИНФОРМАЦИЯ
- 234 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 «Видаль 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 28.06.16

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. Andrusev
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

- 94 Russian Dialysis Society page
- 98 The contingent and treatment quality indicators in patients on replacement therapy of end stage renal disease in the Russian Federation in 1998-2013 years
Report of the Register of Renal Replacement Therapy of the Russian Dialysis Society
Part II
B.T. Bikbov, N.A. Tomilina
- REVIEWES AND LECTURES
- 165 Kidneys in maintaining of acid-base balance
Y.Y. Bagrov, N.B. Manusova
- ORIGINAL ARTICLES
- 172 Clinical laboratory and structural and functional characteristics of ischemic renal disease in patients with hemodynamically significant renal artery stenosis
O.N. Sigitova, A.R. Bogdanova
- 178 New adapted modality of peritoneal dialysis
E.V. Shutov, A.N. Isachkina, V.V. Zaytsev,
G.I. Lobov, E.A. Gorelova
- 186 Predicting the results of kidney transplantation by factors associated with the condition of patients before surgery
Part 1 – The results of univariate analysis
A.G. Stolyar, L.N. Budkar, S.I. Solodushkin
- 199 Predicting the results of kidney transplantation by factors associated with the condition of patients before surgery
Part 2 – The results of multivariate analysis
A.G. Stolyar, L.N. Budkar, S.I. Solodushkin

- EDUCATIONAL MATERIALS
- 208 Multiorgan failure in an adolescent with null complement hemolytic activity, systemic inflammatory syndrome and autoimmune manifestations – case description and approaches to differential diagnosis
T.E. Pankratenko, T.Yu. Abaseeva, A.L. Muzurov,
M.V. Kvaratskheliya, Kh.M. Emirova, A.A. Burov, D.V. Zverev
- CASE REPORT
- 222 A case of a non-hodgkin's lymphoma manifested by renal failure
L.V. Mikhaylova, E.G. Agliullina,
E.L.Chernyavskaya, S.V. Novikov
- IN MEMORIAM
- 228 Bagrov Y.Y.
- 229 Sitnikova V.P.
- ERRATUM
- 230 World Kidney Day Editorial
- 231 KGIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease
- 232 ANNOUNCEMENTS
- 234 FOR AUTHORS



РОССИЙСКОЕ ДИАЛИЗНОЕ ОБЩЕСТВО

УЧРЕЖДЕНО 23 апреля 1998 года

Председатель: Андрусев Антон Михайлович

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

Координационный совет:

- | | |
|-----------------------------------|---------------------------------|
| 1. Андрусев 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. IV Конгресс Нephрологов Новых Независимых Государств:

Даты проведения: 29.09-30.09.2016 г.

Место проведения: Белоруссия, Минск

Конгресс будет проводиться при участии Международного Общества Nephрологов

2. 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 Nephрологов

3. Московская городская научно-практическая конференция «Дни Nephрологии в Москве – 2016»

Даты проведения: 27.10-29.10.2016 г.

Место проведения: Россия, Москва

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

**4. 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

5. 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/>

Состав больных и показатели качества лечения на заместительной терапии терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998-2013 гг.

Отчет по данным регистра заместительной почечной терапии
Российского Диализного Общества

Часть вторая

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

¹ *отделение нефрологических проблем трансплантации почки ФБГУ
«ФНЦ Трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Министерства здравоохранения России*

² *кафедра нефрологии ФПДО ФГБУ ФГОУ «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»*

³ *ГБУЗ «ГКБ №52 Департамента здравоохранения г. Москвы»,
Московский городской нефрологический центр*

The contingent and treatment quality indicators in patients on replacement therapy of end stage renal disease in the Russian Federation in 1998-2013 years

Report of the Register of Renal Replacement Therapy of the Russian Dialysis Society
Part II

B. T. Bikbov^{1, 2}, 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, Moscow, Russian Federation*

² *Chair of Nephrology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry,
Moscow, Russian Federation*

³ *Moscow City Nephrology Center, Moscow City Hospital 52, Moscow, Russian Federation*

*Адрес для переписки: 123182, Москва, ул. Пехотная, 3 (ГКБ №52), корп. 3, каб. 503, Российское диализное общество
Телефон: +7 (499) 196-10-11 E-mail: boris.bikbov@gmail.com*

Ключевые слова: *регистр, заместительная почечная терапия, программный гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация почки, эпидемиология, здравоохранение, качество лечения*

Резюме

Вторая часть отчета Российского регистра заместительной почечной терапии содержит детальные данные о возрастном и нозологическом составе больных, ключевых показателях качества лечения, летальности и выживаемости пациентов на заместительной почечной терапии в Российской Федерации за период 1998-2013 гг. Для больных, получавших лечение гемодиализом и перитонеальным диализом, за указанный период приведена динамика обеспеченной дозы диализа, артериального давления, индекса массы тела, содержания в крови альбумина, гемоглобина, общего холестерина, общего кальция, фосфатов, паратиреоидного гормона. Специальное внимание уделено взаимной связи перечисленных показателей и, прежде всего, влиянию на них обеспеченной дозы диализа. Проанализированы особенности применения у больных на диализе антигипертензивной терапии, эритропоэз-стимулирующих препаратов, препаратов железа, средств для коррекции минерально-костных нарушений и дислипидемии. Для пациентов с функционирующим почечным трансплантатом указана динамика изменения расчетной скорости клубочковой фильтрации и применяемой иммуносупрессивной и сопутствующей медикаментозной терапии. Наряду с анализом количественных и качественных показателей лечения в отчете содержатся выводы и рекомендации по оптимизации оказания помощи больным, получающим лечение программным гемодиализом, перитонеальным диализом или имеющим функционирующий почечный трансплантат.

Abstract

The second part of the report of the Russian Renal Replacement Therapy Registry contains detailed data about demography and etiology of end-stage renal disease, comorbidities, as well as treatment patterns, key quality indicators, mortality and survival in patients have been receiving RRT in Russian Federation from 1998 to 2013. For patients treated by hemodialysis and peritoneal dialysis, we analyzed changes in dialysis dose, blood pressure, body mass index, serum albumin, hemoglobin, total cholesterol, total calcium, serum phosphates and parathyroid hormone over the considered period. Special attention was dedicated to the analysis of inter-relationships between aforementioned parameters, especially the influence of Kt/V on clinical and laboratory values. We also analyzed prescribed antihypertensive medications, formulations of iron medications, erythropoiesis stimulating agents, drugs for treatment of mineral and bone disorders, and dislipoproteinemia. For patients with functioning kidney graft we evaluated the estimated glomerular filtration rate, as well as immunosuppressive and antiviral therapy. Along with detailed data on quantitative and qualitative parameters the current report contains practical recommendations for improving patient care and outcomes.

Key words: *registry, renal replacement therapy, hemodialysis, peritoneal dialysis, kidney transplantation, epidemiology, public health, quality of treatment*

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	101
Индивидуальные данные по больным, получающим лечение программным гемодиализом	101
Состав больных на программном гемодиализе	101
Региональные различия состава больных на программном гемодиализе	103
Некоторые лабораторные и клинические данные о состоянии больных на программном гемодиализе	104
Обеспеченная доза диализа	104
Артериальное давление	106
Содержание гемоглобина	108
Содержание альбумина в плазме крови	110
Индекс массы тела	111
Показатели минерального обмена	112
Содержание холестерина крови	115
Медикаментозное лечение больных на диализе	116
Применение эритропоэз-стимулирующих препаратов и препаратов железа	117
Применение антигипертензивных препаратов	120
Применение медикаментозных препаратов для коррекции минеральных и костных нарушений	122
Применение медикаментозных препаратов для коррекции дислипидемий	123
Сопутствующие заболевания у больных на программном гемодиализе	123
Состав и характеристика тяжести «новых» гемодиализных больных	126
• Клиренс креатинина к началу лечения • Артериальное давление	
• Содержание гемоглобина • Содержание альбумина	
Динамика состояния больных в ходе лечения программным гемодиализом	130
• Динамика уровня артериального давления • Динамика содержания гемоглобина плазмы	
• Динамика содержания альбумина плазмы	
Летальность и выживаемость больных на программном гемодиализе	133
Инфицированность вирусами гепатитов В и С	137
Индивидуальные данные и показатели качества лечения ПД-больных	139
Состав больных на перитонеальном диализе	139
Некоторые лабораторные и клинические данные о состоянии больных на перитонеальном диализе	140
Летальность и выживаемость больных на перитонеальном диализе	143
Индивидуальные данные по пациентам с функционирующим почечным трансплантатом	146
Состав больных пациентов с трансплантатом почки	146
Функциональное состояние трансплантированной почки	148
Поддерживающая иммуносупрессия и сопутствующая медикаментозная терапия	150
Биопсия трансплантата	152
Летальность и выживаемость реципиентов, выживаемость почечного трансплантата	153
Заключение	162
Приложения	164
Условные сокращения	164
Использованные методы	164

Настоящей публикацией мы продолжаем отчет о состоянии заместительной почечной терапии (ЗПТ) в Российской Федерации в 1998-2013 гг. [1], который обобщает данные представленные в группу регистра Российского Диализного общества отделениями и центрами заместительной почечной терапии. Ниже мы приводим результаты подробного анализа сведений о составе больных на ЗПТ, показателях качества лечения, лекарственной обеспеченности, выживаемости и летальности.

Индивидуальные данные по больным, получающим лечение программным гемодиализом

Индивидуальные данные по ГД-больным были проанализированы на основании представленных в группу регистра сведений о 3643 пациентах из числа впервые начавших лечение ГД в течение 2013 года и о 16311 пациентах, лечившихся ГД на 31.12.2013, что составило соответственно 54,3% и 61,9% от их общего числа.

Состав больных на программном гемодиализе

Как и в предыдущие годы, подавляющее большинство больных, получавших ГД на 31.12.2013, было в молодом и трудоспособном возрасте (рис. 1). При этом, однако, сохранялась явная тенденция к увеличению возраста ГД-пациентов (рис. 2). Так, за пятилетний период доля больных моложе 45 лет снизилась на 6,7% (с 32,8% в 2009 г. до 26,1% в 2013 г.), доля больных от 45 до 64 лет практически не изменилась (54,3% и 53,1%, соответственно), тогда как доля пациентов 65 и более лет возросла на 8,1% (с 11,8% до 19,9% соответственно).

Средний возраст российских ГД-больных в 2013 г. также несколько увеличился и составил 52,9 г., тогда как в 2011 г. он был равен 50,9 г. При этом, однако, он по-прежнему существенно отличался от показателя в 65 лет, характерного для стран Европы, Северной Америки, Австралии и Японии, что, как мы полагаем, отражает сохраняющийся дефицит гемодиализной помощи, не позволяющий уделять должного внимания проблеме лечения терминальной ХПН у пожилых лиц.

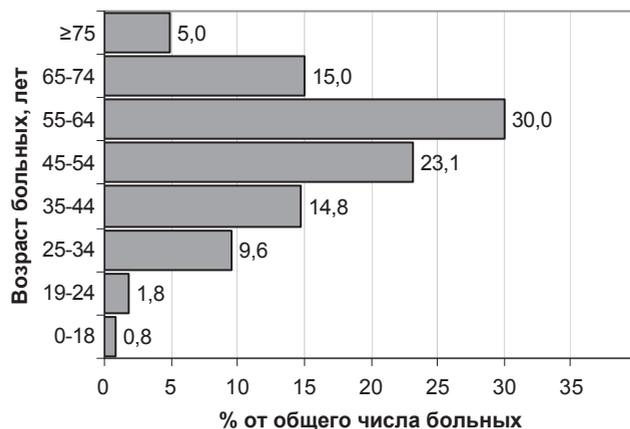


Рис. 1. Распределение по возрасту больных, лечившихся программным гемодиализом на 31.12.2013

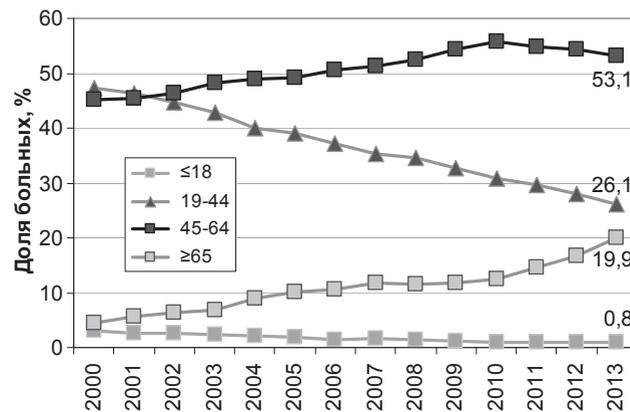


Рис. 2. Динамика возрастного состава больных, находившихся на лечении программным гемодиализом на 31.12, данные за 2000-2013 гг.

Структура причин терминальной ХПН (ТХПН) в разных возрастных группах, как и ранее, имела определенные различия (табл. 1). При том, что хронический гломерулонефрит остается наиболее частым диагнозом во всех возрастных группах, что может быть связано как с преобладанием молодого возраста среди ГД-больных в нашей стране, так и с гипердиагностикой этого заболевания, морфологическая верификация которого в отечественной нефрологической практике применяется все еще относительно редко, в детском возрасте значимый вклад в структуру ТХПН вносили врожденные и наследственные поражения почек. И с увеличением возраста среди причин ТХПН возрастала доля пиелонефрита и гипертонического нефросклероза, хотя удельный вес последнего и в старшей возрастной группе оставался весьма незначительным.

Наиболее заметно за последние годы возрасла доля пациентов с диабетической нефропатией и гипертоническим нефросклерозом (рис. 3). В целом за последние пять лет число ГД-больных как с диабетической нефропатией, так и с гипертоническим нефросклерозом увеличилось на 2,5%. Это увеличение наблюдалось в основном в старших возрастных группах, и в группе больных старше 65 лет за последние пять лет рост доли больных с диабетической нефропатией составил 3,9%, гипертонического нефросклероза – 2,8%.

Возраст больных довольно существенно варьировал в зависимости от характера заболевания, явившегося причиной ТХПН (рис. 4). Так, молодой возраст пациентов с диабетической нефропатией обусловлен значительным числом страдающих сахарным диабетом 1 типа, хотя их доля за последние

Таблица 1

Структура причин хронической почечной недостаточности в популяции больных, получающих лечение программным гемодиализом на 31.12.2013

Диагноз основного заболевания, явившегося причиной ХПН	В целом все ГД-больные		По возрастным группам* (%)			
	абсолют. кол-во	частота, %	≤ 18	19-44	45-64	≥ 65
Хронический гломерулонефрит	5649	37,8	20,5	50,0	37,8	22,5
Диабетический нефросклероз	2067	13,8	0,8	14,1	12,6	17,3
Пиелонефрит	1881	12,6	15,2	9,5	11,3	19,9
Поликистоз почек	1827	12,2	4,5	4,3	16,8	10,7
Поражение почек вследствие артериальной гипертензии	1081	7,2	2,3	1,9	7,7	13,3
Другие поражения почек	504	3,4	11,4	2,7	3,1	4,5
Поражение почек при системных заболеваниях	482	3,2	8,3	3,5	3,0	3,2
Врожденные и наследственные поражения почек	481	3,2	33,3	7,8	1,4	0,6
Интерстициальный нефрит	477	3,2	2,3	3,1	2,9	4,1
Хроническая почечная недостаточность неясной этиологии	345	2,3	1,5	2,3	2,1	2,8
Амилоидоз	150	1,0	0,0	0,8	1,0	1,2

* рассчитано только для больных, для которых известен и возраст, и нозология

годы существенно снизилась и в 2013 г. составила 44,6% от общего числа диабетиков (в 2011 г. – 51,0%, в 2009 г. – 61,8%).

Среди больных, получающих лечение ГД, преобладали мужчины (53,2% в целом по России).

В целом анализ динамики за 2000-2013 гг. показывает, что по мере увеличения доступности диализной помощи и роста обеспеченности в популяции ГД-больных отчетливо прослеживается тенденция к увеличению доли страдающих сахарным диабетом и пожилых лиц. Эти данные дают основание полагать, что нозологический и возрастной состав ГД-больных в нашей стране отражает сохраняющуюся недостаточную обеспеченность гемодиализом, когда в силу его де-

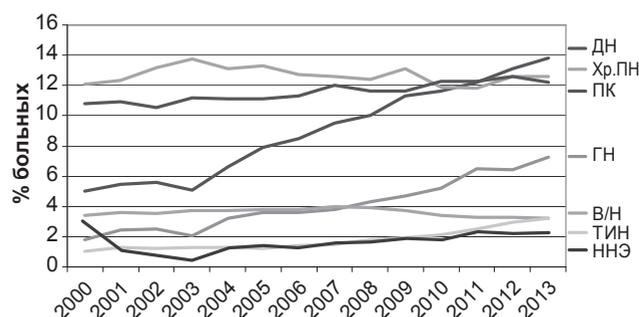


Рис. 3. Динамика за 2000-2013 гг. доли отдельных причин ТХПН у больных, находящихся на лечении ГД на 31.12

Хр.ПН – хронический пиелонефрит, ПК – поликистоз, ДН – диабетический нефросклероз, В/Н – врожденные и наследственные заболевания почек, ГН – гипертензивный нефросклероз, ТИН – тубулоинтерстициальный нефрит, ННЭ – нефропатия неясной этиологии)

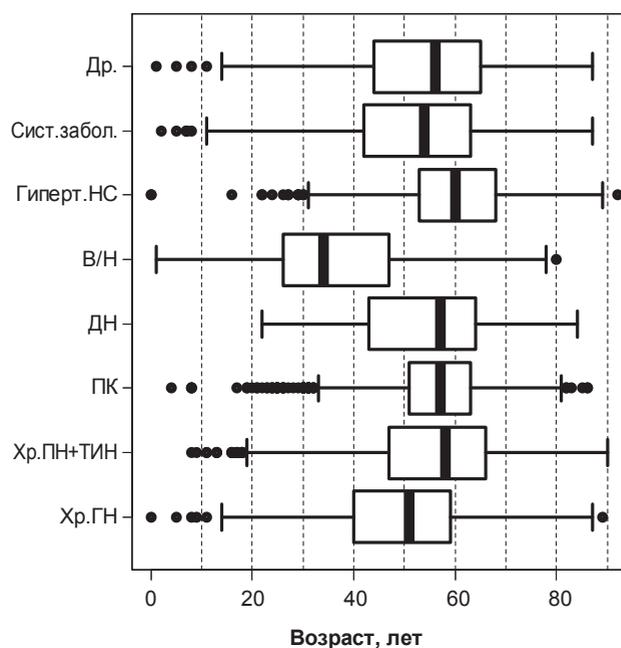


Рис. 4. Возрастная структура больных, находящихся на лечении программным гемодиализом на 31.12.2013 в зависимости от причины развития ТХПН

Хр. ГН – хронический гипертензивный нефросклероз, Хр.ПН+ТИН – хронический пиелонефрит и тубулоинтерстициальный нефрит, ПК – поликистоз, ДН – диабетический нефросклероз, В/Н – врожденные и наследственные заболевания почек, ГН – гипертензивный нефросклероз, СЗ – системные заболевания, Др. – другие заболевания почек

фицита возникает вынужденная необходимость в отборе больных, следствием чего является отказ в ГД-лечении таким наиболее сложным категориям больных, как лица пожилого возраста или страдающие сахарным диабетом.

Региональные различия состава больных на программном гемодиализе

В составе больных, получавших лечение программным гемодиализом на 31.12.2013, имелись выраженные региональные различия.

Прежде всего, это относится к возрасту больных, который находился в диапазоне от 48,4 г. в Дальневосточном ФО до 56,0 лет в Москве (рис. 5, табл. 2). Наиболее вероятным объяснением столь значительной разницы, по нашему мнению, являются различия в уровне обеспеченности ЗПГГ. В этой связи следует подчеркнуть, что за последние годы для всех субъектов Российской Федерации характерно увеличение среднего возраста ГД-больных (рис. 5), что, безусловно, отражает повсеместный рост обеспеченности ЗПГГ.

Как видно из табл. 3, в нозологической структуре ТХПН во всех федеральных округах преобладал хронический гломерулонефрит, однако его удельный вес был существенно ниже в Москве и Санкт-Петербурге и выше в других ФО. Разница в доле больных диабетическим нефросклерозом достигала почти двукратных значений (18,1% в Южном ФО и 8,7% в Дальневосточном ФО). Разница в доле больных гипертензивным нефросклерозом была почти четырехкратной (2,1% в Северо-Кавказском ФО и 8,7% в Северо-Западном ФО). Для ряда заболеваний она была почти двух-, а иногда и трехкратной. Это относится к системным заболеваниям соединительной ткани (1,9% в Санкт-Петербурге и 4,5% в Москве), врожденным и наследственным заболева-

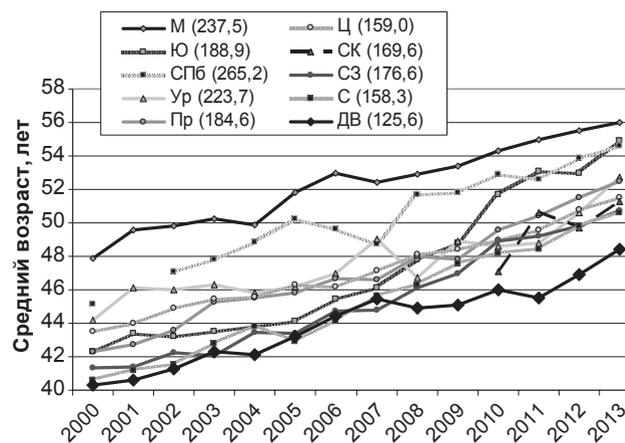


Рис. 5. Динамика среднего возраста больных на программном гемодиализе за 2000-2013 гг. по отдельным федеральным округам (в скобках рядом с обозначением региона указана обеспеченность ГД)

ниям почек (2,2% в Северо-Кавказском и 4,8% в Северо-Западном ФО), хроническому пиелонефриту (6,6% в Санкт-Петербурге и 21,0% в Уральском ФО) и поликистозу (5,9% в Санкт-Петербурге и с 13,6% в Приволжском ФО). Причины приведенных различий требуют специального изучения. Одной из них безусловно являются различия в критериях диагностики тех или иных заболеваний почек или упомянутого выше отбора больных на ГД, но маловероятно, чтобы эти объяснения были исчерпывающим. Следует анализировать также и региональные особенности распространенности отдельных нефропатий, в том числе в связи с демографическими особенностями населения отдельных регионов.

Если в среднем процент мужчин на ГД в Российской Федерации составил 53,2%, то их доля была существенно выше в Южном ФО (56,2%) и Москве (54,1%), и ниже – в Дальневосточном ФО (51,3%).

Таблица 2

Обеспеченность программным гемодиализом и особенности возрастного и полового состава больных по федеральным округам Российской Федерации, Москве и Санкт-Петербургу в 2013 г.

Федеральный округ	Обеспеченность ГД, больн./млн.	% больных, по которым имеются индивид. данные	Возраст ГД-больных (M±σ), лет	% больных старше 65 лет	% мужчин
Всего по России	183,4	61,7	52,9 ± 13,7	19,8	53,2
Центральный	159,0	52,6	51,5 ± 13,4	15,0	52,4
Москва	237,5	99,9	56,0 ± 14,7	31,0	54,1
Северо-Западный	176,6	57,0	50,7 ± 13,6	15,1	51,8
С-Петербург	265,2	46,4	54,6 ± 15,7	28,4	53,3
Южный	188,9	82,8	54,9 ± 13,9	24,5	56,2
Приволжский	184,6	51,0	52,5 ± 13,6	18,4	51,8
Уральский	223,7	51,6	52,7 ± 12,7	15,8	52,0
Сибирский	158,3	56,4	50,6 ± 13,6	12,9	53,3
Дальневосточный	125,6	83,8	48,4 ± 13,5	10,8	51,3
Северо-Кавказский	169,6	53,1	51,3 ± 13,4	15,2	53,7

Таблица 3

Структура причин терминальной хронической почечной недостаточности в популяции больных, получающих лечение программным гемодиализом на 31.12.2013, в федеральных округах, Москве и Санкт-Петербурге

Федеральный округ	Хр.ГН	Хр.ПН и ТИН	ПК	ДН	В/Н	ГН	СЗ	Другие
Российская Федерация	36,1	12,1	11,7	13,3	3,0	7,1	3,0	13,7
Центральный*	38,8	11,8	13,4	12,0	2,6	3,7	3,0	14,7
Москва	27,5	13,3	11,6	14,3	3,4	9,5	4,5	16,0
Северо-Западный*	40,0	9,4	11,8	11,2	4,8	8,7	2,2	11,8
Санкт-Петербург	27,2	6,6	5,9	9,3	2,5	6,0	1,9	40,5
Южный	33,4	9,0	9,2	18,1	2,7	8,0	3,0	16,6
Приволжский	38,2	11,0	13,6	13,5	2,6	7,4	2,9	10,7
Уральский	33,1	21,0	13,4	11,3	2,3	7,6	2,8	8,6
Сибирский	43,6	10,0	12,5	11,5	3,7	8,5	2,6	7,5
Дальневосточный	49,9	13,0	9,6	8,7	3,5	3,8	3,1	8,4
Северо-Кавказский	39,8	15,9	9,6	15,9	2,2	2,1	2,0	12,6

* показатели по Центральному и Северо-Западному федеральным округам рассчитаны без учета данных по Москве и Санкт-Петербургу

Таким образом, в настоящее время существуют выраженные различия в составе больных на программном гемодиализе между отдельными ФО и субъектами Федерации России. В определенной мере они могут быть объяснены различиями в доступности ГД, хотя это не исключает значения и других факторов, выяснение которых может быть предметом дальнейшего специального изучения.

Некоторые лабораторные и клинические данные о состоянии больных на программном гемодиализе

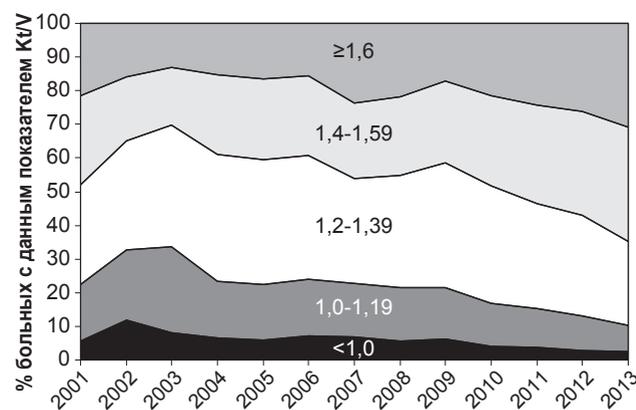
Индивидуальные данные по клиническим и лабораторным показателям были предоставлены для 31-39% (в зависимости от показателя) от общего числа ГД-больных на 31.12.2013 (табл. 4).

Неполнота предоставления индивидуальных данных накладывает ряд ограничений на возможности интерпретации полученных результатов. Во-первых, это снижает точность рассчитываемых средних показателей. Во-вторых, возможно искажение общей картины в силу того, что индивидуальные данные присылают преимущественно отделения, специально уделяющие внимание качеству лечения и имеющие поэтому более высокую долю больных с достигнутыми целевыми показателями. В этой связи мы напоминаем о настоятельной необходимости предоставлять в Регистр индивидуальные данные, ибо это позволит точнее охарактеризовать состояние больных на ЗПТ в нашей стране и оценить истинный уровень оказания им медицинской помощи. Лишь в таком случае Регистр станет полноценным инструментом мониторинга качества лечения и его улучшения.

Обеспеченная доза диализа

Показатель Kt/V (рис. 6) превысил минимальные рекомендованные значения 1,2 у 89,7% превалянтных пациентов, то есть получавших ГД в декабре 2013 г., причем у 31,0% он был выше 1,6. Значения Kt/V были ниже 1,0 у 2,6% больных и находились в диапазоне от 1,0 до 1,19 у 7,6%.

По сравнению с предыдущими годами можно отметить сокращение доли пациентов с низкими



	< 1	1-1.19	1.2-1.39	1.4-1.59	> 1.6
2001	5,7	16,8	29,6	26,3	21,6
2002	11,9	20,9	32,2	19,2	15,8
2003	8,2	25,3	36,4	16,9	13,2
2004	6,4	17,0	37,7	23,5	15,4
2005	5,8	16,5	37,2	24,0	16,5
2006	7,2	16,7	36,8	23,7	15,6
2007	6,8	16,1	31,1	22,5	23,5
2008	5,7	15,7	33,3	23,4	21,9
2009	6,1	15,3	37,2	24,4	17,0
2010	4,1	12,6	35,1	26,7	21,5
2011	3,8	11,3	31,3	29,3	24,3
2012	3,0	10,1	29,8	31,1	26,1
2013	2,6	7,6	24,9	33,9	31,0

Рис. 6. Распределение ГД-больных по значению Kt/V на декабрь 2001-2013 гг.

Таблица 4

Число больных, по которым имелись данные о лабораторных и клинических показателях в 2000-2013 гг.

Показатель \ Год	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Гемоглобин крови	2032	1344	3128	3453	4696	5717	5324	5313	6229	7390	9343	7911	9532	10358
АД	1751	1269	3018	3445	4715	5623	5295	5313	6106	7255	9301	7909	9403	10312
Kt/V	-	1007	2377	2261	3368	4499	4269	4712	4998	6360	8180	7141	8418	9464
Степень снижения мочевины	-	1094	2184	2293	3386	4420	4231	4283	5171	6025	8183	7003	7450	8124
Альбумин крови	689	1027	2653	2851	3885	4746	4454	4868	5693	6713	8896	7606	9032	10085
Индекс массы тела	856	997	2913	3277	4470	5151	5054	4718	5697	7308	9051	7530	8843	10246
Кальций общий	-	-	-	-	-	-	-	-	4006	5799	7731	7250	8462	10017
Фосфор плазмы	-	-	-	-	-	-	-	-	4300	6363	8187	7544	8909	10369
Паратгормон	-	-	-	-	-	-	-	-	2857	4675	6281	5843	7435	9243
Холестерин	-	-	-	-	-	-	-	-	3516	4411	5822	5872	7244	8341
Всего больных на ГД на 31.12	6601	7690	8229	9250	10313	11864	12958	14470	15975	17313	18981	20694	23111	26342

показателями Kt/V, что согласуется с ростом использования высокопоточных мембран (см. раздел «Гемодиализные мембраны» [1]). Однако доля высокопоточных мембран возросла значительно, чем доля пациентов с высокими значениями Kt/V. В этой связи следует отметить, что преимущества перед обычными мембранами и влияние показателя КоА, позволяющие достигнуть более высокого клиренса мочевины и уремических токсинов, начинают проявляться только при достаточных скоростях кровотока. Возможно, сохраняющаяся диспропорция между долей применения высокоэффективных и высокопоточных мембран и достигнутого Kt/V связана с не всегда достаточной скоростью кровотока у части больных. Однако имеющиеся в Регистре сведения не позволяют ответить на этот вопрос.

Следует отметить сохраняющуюся связь обеспеченного Kt/V и индекса массы тела (рис. 7), хотя она и менее выражена, чем в предыдущие годы. При низком ИМТ почти 95% больных достигают целевого уровня Kt/V, тогда как по мере увеличения ИМТ их доля снижается до 87%. Эта зависимость диктует необходимость индивидуального подбора диализатора и режима диализа (в первую очередь, длительности сеанса) для обеспечения нормальных значений Kt/V у пациентов с высокой и избыточной массой тела. В то же время, уровень Kt/V более 1,6 чаще всего отмечается у пациентов с недостаточностью питания, для которой характерна низкая масса тела и, как следствие этого, уменьшение объема распределения (рис. 8). В этой связи следует отметить, что часть пациентов с очень высокими значениями Kt/V имеет признаки недостаточности питания, что требует ее активной диагностики и коррекции.

Следует отметить также связь Kt/V с уровнем фосфатемии. Так после исключения детей и пациентов с ИМТ менее 20 кг/м² в группе пациентов с Kt/V

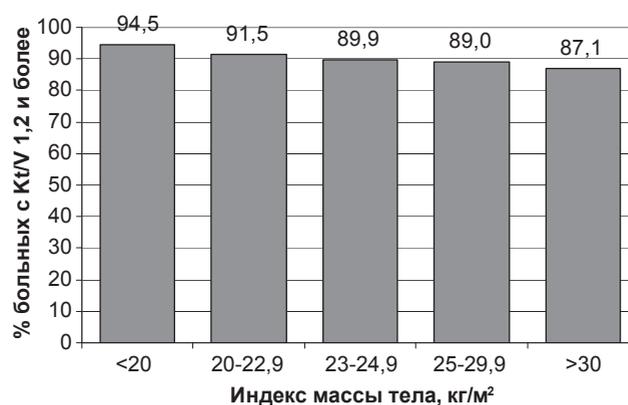


Рис. 7. Зависимость доли ГД-больных, достигающих целевых показателей Kt/V, от индекса массы тела (данные 2013 г. по 9285 пациентам)

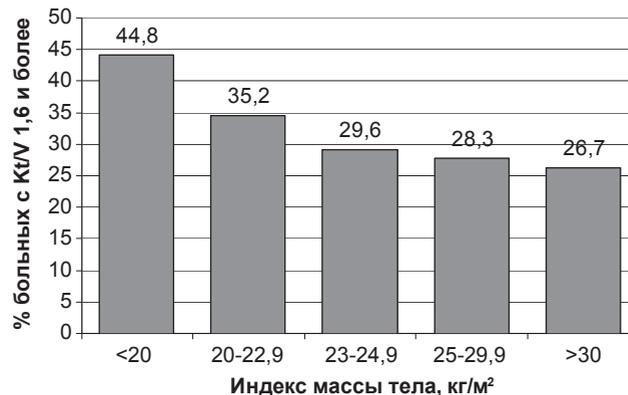


Рис. 8. Зависимость доли больных со значениями Kt/V 1,6 и более от индекса массы тела (данные 2013 г.)

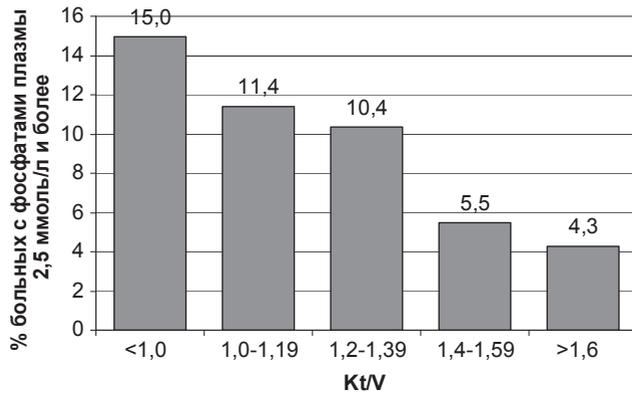
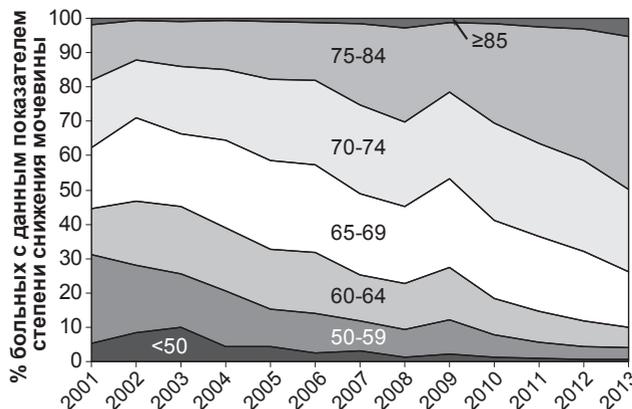


Рис. 9. Зависимость доли больных с крайне высоким содержанием фосфатов плазмы (2,5 ммоль/л и более) от достигнутого Kt/V (данные 2013 г. по 8400 пациентам)

более 1,4 доля имеющих крайне высокую гиперфосфатемию (более 2,5 ммоль/л) была минимальной – 4,3-5,5% по сравнению с 11-15% при других значениях Kt/V (рис. 9). Это позволяет предположить, что достижение Kt/V более 1,6 отражает у значительной части пациентов увеличение продолжительности сеансов диализа, благодаря чему достигается и более значительное удаление фосфатов.

В целом схожи с вышеприведенными и сведения об обеспеченной дозе диализа, оцененной по степени снижения мочевины (рис. 10): у 4,1% больных она была меньше 60%, у 5,7% – находилась в интервале 60-64%, в 40,3% случаев составляла 65-74%, и в 49,8% – была более 75%.



	< 50	50-59	60-64	65-69	70-74	75-84	≥ 85
2001	5,4	25,8	13,3	17,7	19,6	16,4	1,8
2002	8,3	19,8	18,6	24,3	16,8	11,5	0,7
2003	9,9	15,7	19,7	21,0	19,8	13,0	0,9
2004	4,5	16,2	18,1	25,8	20,4	14,5	0,5
2005	4,4	10,8	17,4	26,1	23,6	16,8	0,9
2006	2,4	11,6	17,9	25,4	24,7	16,7	1,3
2007	3,2	8,6	13,4	23,8	25,7	23,9	1,4
2008	1,4	7,9	13,4	22,6	24,4	27,6	2,7
2009	2,1	10,2	15,1	26,0	25,3	20,2	1,2
2010	1,3	6,4	10,7	22,8	28,4	29,0	1,5
2011	1,0	4,6	9,0	21,8	27,1	34,2	2,3
2012	0,6	3,9	7,2	20,3	26,4	38,4	3,1
2013	0,7	3,4	5,7	16,3	24,0	44,7	5,2

Рис. 10. Распределение гемодиализных больных по значению степени снижения мочевины на декабрь 2001-2013 гг.

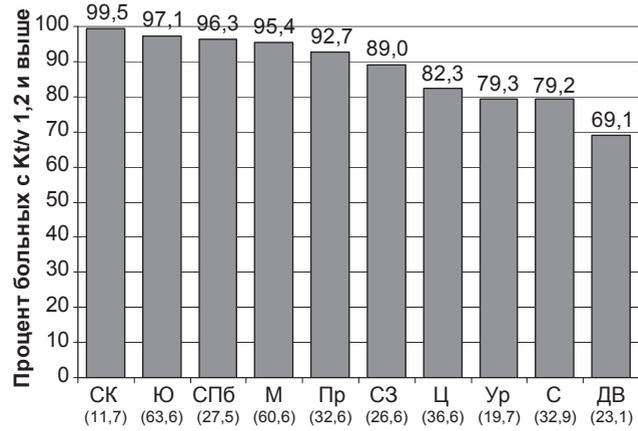


Рис. 11. Доля больных с Kt/V 1,2 и более в отдельных федеральных округах, Москве и Санкт-Петербурге (цифры под названием округа означают процент от общего числа больных на программном гемодиализе в округе, по которому была предоставлена информация в 2013 г.)

Таким образом, если ориентироваться на показатели Kt/V и степень снижения мочевины, практически каждый десятый больной в России получает неадекватный гемодиализ. Несмотря на улучшение этих показателей за последние годы, необходима дальнейшая работа по достижению целевых значений обеспеченной дозы диализа (Kt/V 1,2 и выше или степень снижения мочевины 65% и более). Важнейшей составляющей такой работы является правильное формирование сосудистого доступа, мониторинг его работы и профилактика развития осложнений со стороны доступа.

Процент больных с неадекватной дозой диализа существенно различался в федеральных округах (рис. 11, 12). В большинстве федеральных округов доля пациентов с Kt/V более 1,2 достигала 90% и более, тогда как в Центральном, Уральском и Сибирском ФО их доля составляла порядка 80%, а в Дальневосточном ФО – только 69,1%.

Артериальное давление

Систолическое АД в условиях программно-го гемодиализа (рис. 13) было нормальным (ниже 140 мм рт.ст.) только у 41,3% больных, и эта доля практически не отличалась от показателей предыдущих лет. Систолическое АД было повышенным и находилось в пределах 140-159 мм рт.ст. у 42,8% пациентов, в пределах 160-179 мм рт.ст. – у 13,3% и достигало 180 и более мм рт.ст. – у 2,7%. Диастолическое АД (рис. 14) было ниже 90 мм рт.ст. у 73,5% пациентов, у 20,2% оно составило 90-99 мм рт.ст. и у 6,2% достигало 100 и более мм рт.ст. В целом же артериальная гипертензия (повышение систолического АД до 140 и более и/или диастолического АД до 90 и более мм рт.ст.) выявлялась у 61,1% больных. По сравнению с предыдущими годами можно отметить положительную динамику

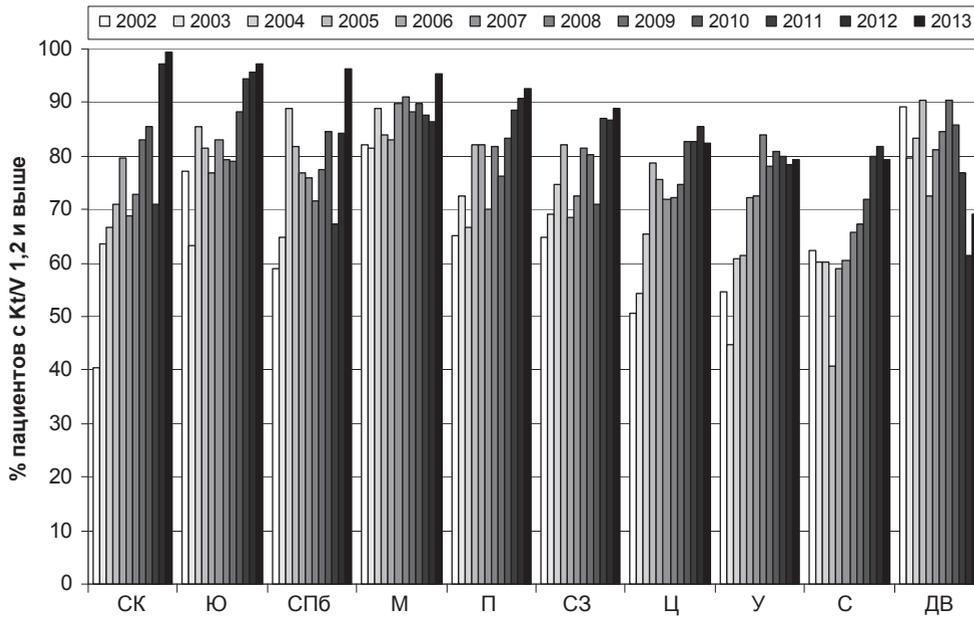
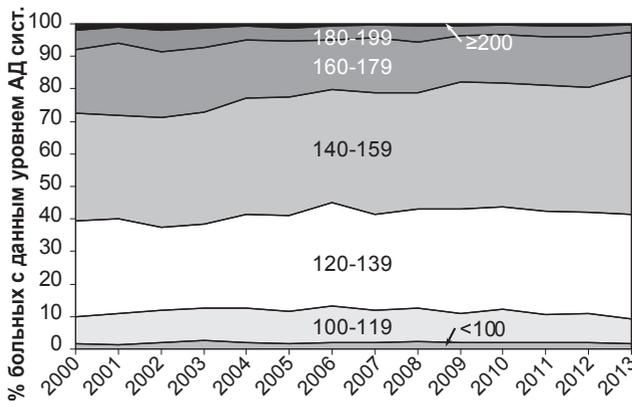


Рис. 12. Динамика доли пациентов с Kt/V 1,2 и выше за 2002-2013 гг. в отдельных федеральных округах, Москве и Санкт-Петербурге

наряду с адекватной ультрафильтрацией жесткого ограничения потребления с пищей поваренной соли и других натрий-содержащих субстанций. Кроме того, у больных на ГД важную роль в патогенезе АГ играет также активация ренин-ангиотензиновой и симпато-адреналовой систем во время и непосредственно после сеанса ГД, что особенно часто ассоциируется с высокими объемами ультрафильтрации за 3-4 часа процедуры ГД, потребность в которой прямо

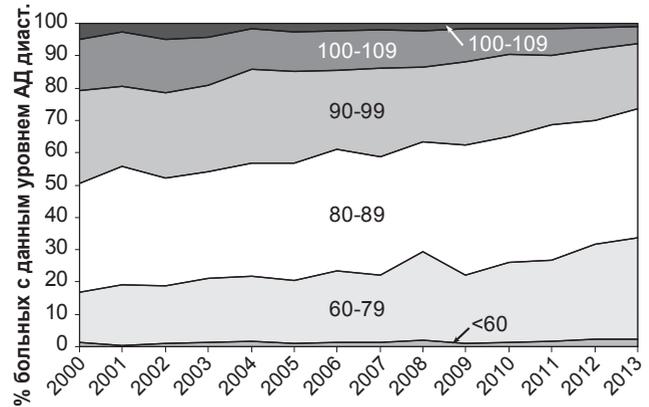
зависит от потребления поваренной соли. В таких условиях медикаментозная гипотензивная терапия у ГД-больных малоэффективна. Приходится констатировать, что высокая частота АГ указывает на отсутствие должного внимания к этим вопросам, что делает практически недостижимой нормализацию АД у ГД-пациентов.

известно, что АГ при ТХПН прежде всего обусловлена гиперволемией, и борьба с ней требует



	< 100	100-119	120-139	140-159	160-179	180-199	≥ 200
2000	1,5	8,4	29,4	33,2	19,7	5,9	1,9
2001	1,2	9,7	29,1	32,0	21,9	5,0	1,1
2002	2,1	9,9	25,5	33,8	20,0	6,7	2,0
2003	2,5	10,1	25,9	34,2	19,9	6,2	1,3
2004	1,9	10,7	28,8	35,7	17,9	4,3	0,7
2005	1,6	9,9	29,6	36,5	17,2	4,0	1,2
2006	1,9	11,4	31,6	34,8	15,4	4,1	0,8
2007	2,1	9,9	29,5	37,5	16,7	3,8	0,5
2008	2,3	10,3	30,6	35,6	15,7	4,8	0,7
2009	1,9	9,0	32,3	38,9	14,2	3,1	0,6
2010	2,0	10,1	31,6	38,2	14,9	2,8	0,5
2011	1,9	8,6	32,0	38,8	14,7	3,5	0,6
2012	1,8	9,2	30,9	38,4	15,6	3,6	0,5
2013	1,6	7,8	31,9	42,8	13,3	2,3	0,4

Рис. 13. Распределение гемодиализных больных по уровню систолического артериального давления (в мм рт.ст.) на декабрь 2000-2013 гг.



	< 60	60-79	80-89	90-99	100-109	≥ 110
2000	1,3	15,6	33,6	28,6	16,0	4,9
2001	0,4	18,8	36,7	24,6	16,8	2,7
2002	1,1	17,8	33,1	26,5	16,7	4,8
2003	1,4	19,6	33,1	26,9	14,6	4,4
2004	1,6	20,1	35,2	28,8	12,5	1,8
2005	0,9	19,5	36,5	28,3	12,2	2,6
2006	1,2	22,3	37,6	24,6	12,0	2,4
2007	1,4	20,7	36,5	27,4	12,0	2,0
2008	2,0	27,4	34,0	23,2	11,0	2,5
2009	0,9	21,2	40,2	25,9	10,2	1,7
2010	1,5	24,7	39,0	25,3	8,1	1,5
2011	1,6	25,2	41,8	21,6	8,4	1,5
2012	2,4	29,5	38,1	22,1	6,6	1,4
2013	2,2	31,6	39,7	20,2	5,1	1,1

Рис. 14. Распределение гемодиализных больных по уровню диастолического артериального давления (в мм рт.ст.) на декабрь 2000-2013 гг.

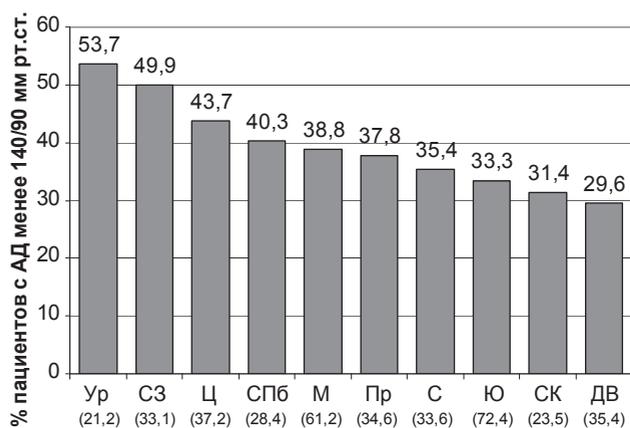


Рис. 15. Доля ГД-пациентов с нормальным артериальным давлением в отдельных федеральных округах, Москве и Санкт-Петербурге (цифры под названием округа означают процент от общего числа больных на программном гемодиализе в округе, по которому была предоставлена информация в 2013 г.)

Следует отметить, что АГ в качестве сопутствующей патологии была указана только у 37,2% пациентов (табл. 12), что может свидетельствовать о не всегда достаточном внимании к ее диагностике и лечению. В связи с этим необходимо напомнить, что артериальная гипертензия, в том числе у больных на программном гемодиализе, является фактором риска смерти, а также развития кардиальной патологии [2].

Как и в предыдущие годы, уровни артериального давления довольно существенно различались у пациентов в отдельных федеральных округах (рис. 15, 16). При этом за 2012-2013 гг. ни в одном из ФО не было явной положительной динамики, а в Северо-Кавказском ФО можно отметить даже ухудшение коррекции АГ. В целом же, как и ранее, ни в одном из федеральных округов терапия артериальной ги-

пертензии у больных на гемодиализе нельзя признать удовлетворительной.

В полном соответствии со сказанным выше доля пациентов с нормальным АД увеличивалась при росте Kt/V (рис. 17). Если среди пациентов с Kt/V менее 1,0 удельный вес нормотоников составил всего 31,6%, то с ростом обеспеченной дозы диализа он увеличивался, достигая почти 40% при значениях Kt/V 1,2 и более, что еще раз подтверждает необходимость достижения целевых значений дозы ГД для эффективного контроля АГ.

Подтвердилась также и выявленная в предыдущие годы связь между достижением нормотензии и полом и возрастом пациента. Так, среди женщин 65 лет и старше доля нормотоников составила 41,4%, тогда как в возрастных группах 19-44 и 45-64 лет она была 47,9% и 44,5%, соответственно. У мужчин 65 лет и старше она была равна 39,1%, а среди более молодых пациентов – почти на 10% меньше (31,8% в группе 19-44 лет и 33,2% – среди пациентов 45-64 лет).

АД существенно различалось и в зависимости от характера основного заболевания, явившегося причиной ТХПН. Как и следовало ожидать, более высокий процент пациентов с АГ выявлялся при гипертонивном (67,2%) и диабетическом нефросклерозе (74,7%), но он был ниже при поликистозе (50,7%) и врожденных и наследственных заболеваниях почек (52,6%), хроническом пиелонефрите (53,7%), тубуло-интерстициальном нефрите (57,4%), а также при хроническом гломерулонефрите (62,7%).

Содержание гемоглобина

Уровень гемоглобина крови (рис. 18) в декабре 2013 г. достигал 110 г/л и выше у 51,8% всех лечившихся больных. При этом следует отметить,

что в 8,4% случаев содержание гемоглобина превысило 130 г/л, что не соответствует последним рекомендациям KDIGO [7]. У 11,3% больных гемоглобин был ниже 90 г/л, причем у 4,3% – даже ниже 80 г/л. В целом анализ динамики уровня гемоглобина у больных на программном гемодиализе позволяет констатировать устойчивую тенденцию к снижению доли пациентов с выраженной анемией вплоть до 2011 г., но в 2012-2013 гг. обращает на себя внимание

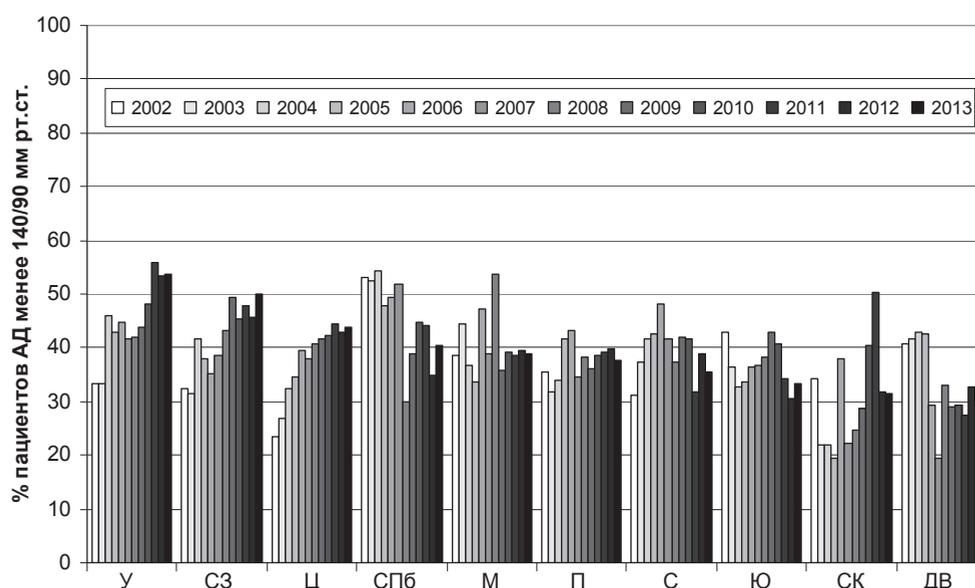


Рис. 16. Динамика доли пациентов нормальными уровнями артериального давления за 2002-2013 гг. в отдельных федеральных округах, Москве и Санкт-Петербурге

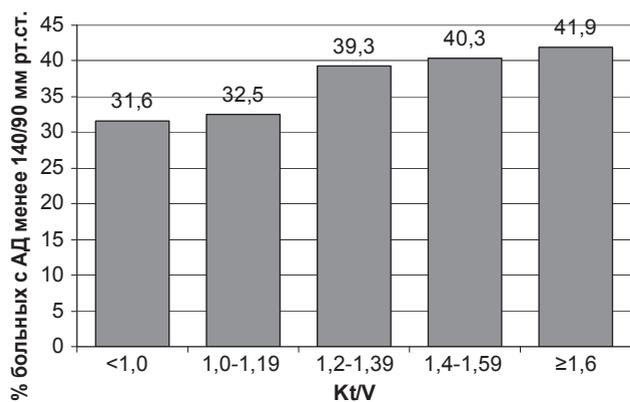
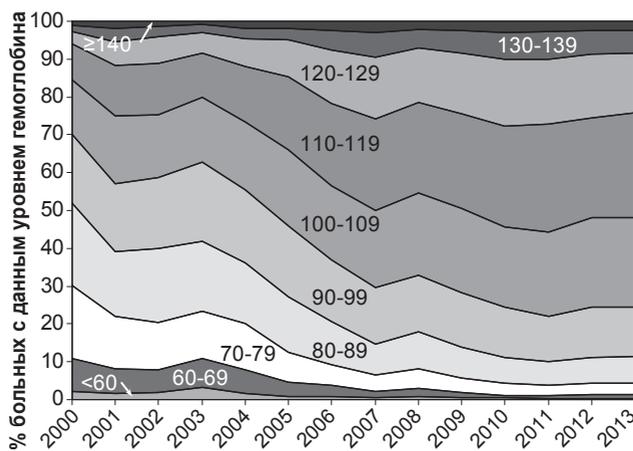


Рис. 17. Связь показателя адекватности диализа Kt/V и процента больных с нормальными значениями артериального давления среди пациентов, получающих лечение программным гемодиализом в декабре 2013 г. (данные по 9313 пациентам)

тенденция к некоторому увеличению доли таких больных (больных с уровнем гемоглобина менее 90 г/л в 2011 г. было 10,0%, в 2013 г. – 11,3%).

В разных федеральных округах показатели гемоглобина крови значительно варьировали, что во многом можно связать с уровнем обеспеченности препаратами эритропоэтина и железа (см. ниже). Доля пациентов с уровнем гемогло-



	< 60	60-69	70-79	80-89	90-99	100-109	110-119	120-129	130-139	> 140
2000	2,3	8,5	19,3	21,9	18,0	14,5	9,5	3,4	1,6	1,0
2001	1,7	6,4	13,8	17,2	17,9	17,9	13,5	6,3	3,3	2,0
2002	1,8	6,0	12,6	19,6	18,6	16,6	13,7	6,9	2,9	1,3
2003	3,2	7,8	12,5	18,4	20,9	17,0	11,7	5,4	2,2	0,9
2004	1,5	6,5	12,1	16,1	19,1	18,1	14,6	7,5	2,5	2,0
2005	0,9	3,7	8,0	14,6	18,7	20,1	19,2	9,9	3,0	1,9
2006	0,8	2,9	5,6	11,2	16,4	19,5	21,9	14,1	5,1	2,5
2007	0,5	1,7	4,4	8,1	15,0	20,3	24,1	16,5	6,4	3,0
2008	0,9	2,2	5,1	9,6	15,1	21,6	24,0	14,4	4,9	2,2
2009	0,5	1,6	3,8	7,9	14,4	22,3	25,0	16,0	6,1	2,4
2010	0,4	0,8	3,0	6,9	13,3	21,2	26,7	17,7	7,1	2,9
2011	0,4	0,8	2,7	6,2	12,0	22,2	28,6	17,3	7,2	2,7
2012	0,3	1,0	3,0	6,9	13,3	23,5	26,4	16,8	6,4	2,3
2013	0,4	0,9	3,0	7,0	13,2	23,7	27,6	15,8	6,0	2,4

Рис. 18. Распределение гемодиализных больных по уровню гемоглобина крови (в г/л) на декабрь 2000-2013 гг.

бина 100-115 г/л, который в настоящее время является целевым по международным рекомендациям KDIGO [7], достигала 40-43% в Санкт-Петербурге, Приволжском, Северо-Кавказском, Северо-Западном, Южном и Центральном ФО (рис. 19), тогда как она составляла 35-37% в Москве, Уральском, Дальневосточном и Сибирском ФО. Доля пациентов с уровнем гемоглобина менее 100 г/л (рис. 20) в Южном и Северо-Кавказском ФО составляла почти 30%, а в Москве и Санкт-Петербурге их было почти на 10% меньше. В то же время, доля пациентов с уровнем гемоглобина 130 и более г/л (рис. 21) была наименьшей в Южном ФО, а наибольшей и весьма существенной – в Санкт-Петербурге, что может свидетельствовать о подчас избыточной коррекции анемии у части больных, что идет вразрез с принятым в 2012 году рекомендациям KDIGO [7].

Определяющую роль в региональных различиях по уровню гемоглобина играла возможность адекватной диагностики запасов железа, тактика применения препаратов эритропоэтина и парентеральных форм железа (подробнее см. раздел «Применение эритропоэтина и препаратов железа у больных на программном гемодиализе», табл. 6).

Другим важным фактором в коррекции анемии является обеспеченная доза диализа. Известное из литературы влияние показателя Kt/V на уровень гемоглобина крови подтверждается и результатами анализа данных Российского регистра, согласно которым доля пациентов с анемией существенно увеличивается в областях низкого индекса обеспеченной дозы диализа Kt/V (рис. 22).

Наконец, известную роль играют также и перебои в обеспечении дорогостоящими лекарственными препаратами, в частности – препаратами эритропоэтина.

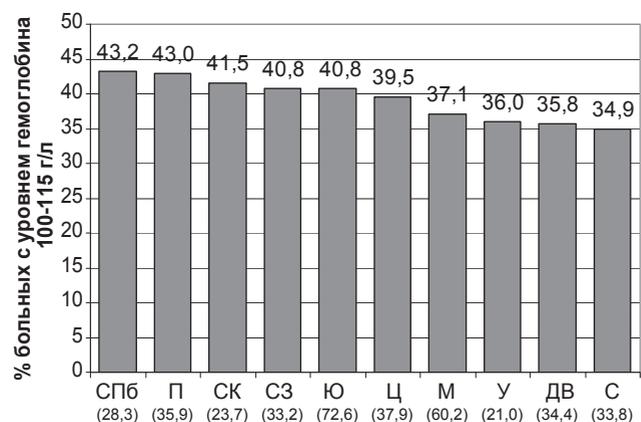


Рис. 19. Доля больных с уровнем гемоглобина 100-115 г/л в отдельных федеральных округах, Москве и Санкт-Петербурге (цифры под названием округа означают процент от общего числа больных на программном гемодиализе в округе, по которому была предоставлена информация в 2013 г.)

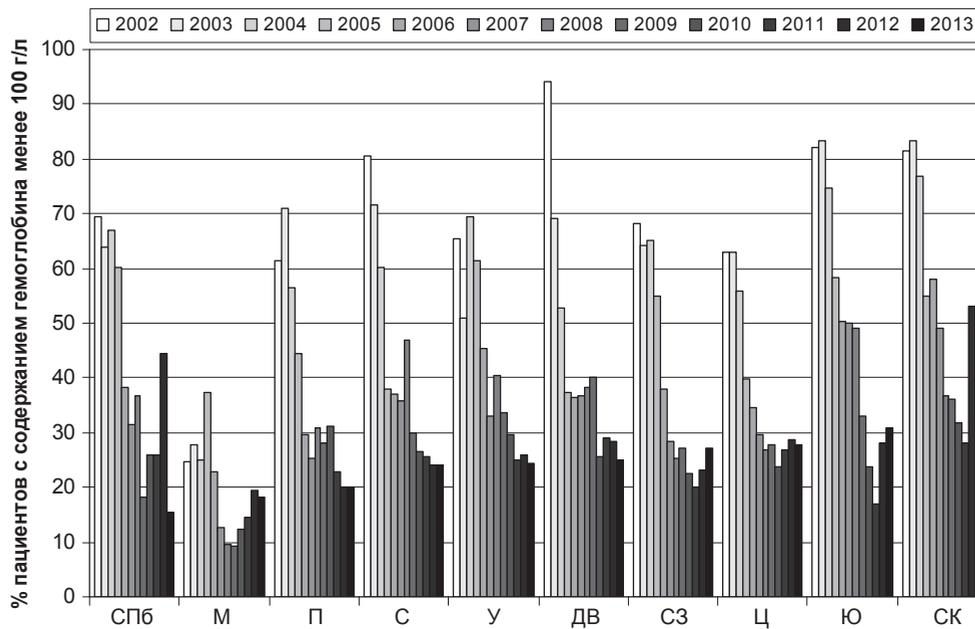


Рис. 20. Динамика доли пациентов с уровнем гемоглобина менее 100 г/л за 2002-2013 гг. в отдельных федеральных округах, Москве и Санкт-Петербурге

Содержание альбумина в плазме крови

Содержание альбумина крови (рис. 23) на конец 2013 г. не достигало 35 г/л у 9,1%, составляло 35-39,9 г/л у 33,6% и было выше 40 г/л у 57,2% ГД-пациентов.

Поскольку референтные границы нормы существенно зависят от метода определения, данные о содержании альбумина плазмы по различным федеральным округам нельзя сравнивать между собой напрямую.

В 2013 г. 162 отделения указали метод, при помощи которого определяется альбумин. Бромкрезоловый зеленый использовался в 134 отделениях, в которых проходило лечение 11432

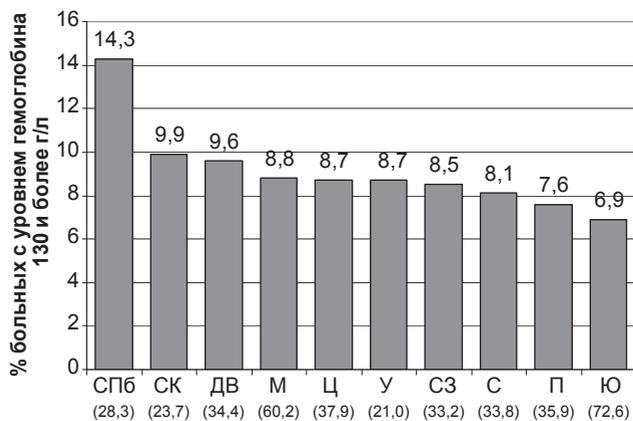


Рис. 21. Доля больных с уровнем гемоглобина 130 и более г/л в отдельных федеральных округах, Москве и Санкт-Петербурге (цифры под названием округа означают процент от общего числа больных на программном гемодиализе в округе, по которому была предоставлена информация в 2013 г.)

ГД-больных (43,4% от всех лечившихся на 31.12.2013), бромкрезоловый пурпурный – в 10 отделениях, где лечилось 1000 пациентов (3,8%), а в 24 отделениях, в которых лечилось 1753 больных (6,6%) применялись другие методы.

Из отделений, где содержание альбумина в плазме крови определялось бромкрезоловым зеленым, индивидуальные лабораторные данные имелись по 7180 больным. Именно по данным этой группы пациентов как наиболее представитель-

ной однородной по методу определения альбумина выборки и были исследованы связи между содержанием альбумина и другими показателями лечения.

В этой выборке содержание альбумина ниже 35 г/л выявлялось у 8,6%, составляло 35-39,9 г/л у 33,9% и превышало 40 г/л у 57,5% пациентов, что хорошо согласуется с общероссийскими данными по всем больным с известным уровнем альбумина крови.

При разных значениях достигнутого Kt/V существенно варьировала и доля пациентов с уровнем альбумина 40 г/л и более (рис. 24). Причем, в отличие от результатов предыдущих лет, доля пациентов с такими значениями альбумина была максимальной в группе с Kt/V 1,6 и более. Причины различий в направленности связи между Kt/V и уровнем альбумина в разные годы остается неясным и требует дальнейшего анализа. Одним из возможных объяснений такой вариабельности могут быть различия в восполнении потерь белка и аминокислот в группе пациентов, получающих диализ с применением высокопроницаемых мембран и гемодиализации, когда потери альбумина во время сеанса могут в 4-10 раз превышать таковые при «стандартном» гемодиализе [12]. В таких случаях требуется более тщательный мониторинг белково-энергетической недостаточности, а также увеличение содержания белка в рационе питания, что требует квалифицированной работы диетолога с больными на заместительной почечной терапии.

Между уровнем альбумина крови и выраженностью анемии имелась определенная связь. Она состояла в том, что чем значительнее была гипо-

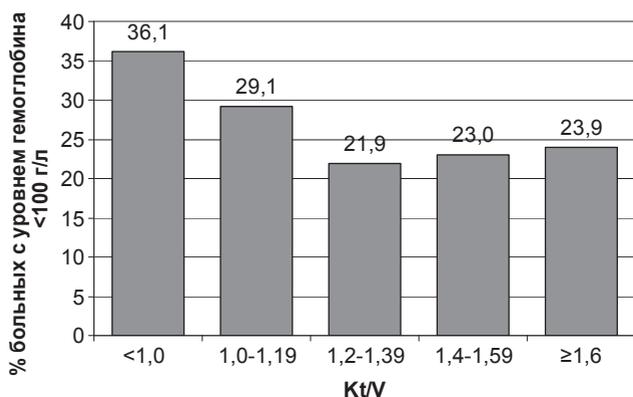


Рис. 22. Связь индекса Kt/V и доли пациентов с уровнем гемоглобина крови менее 100 г/л среди больных, получающих лечение программным гемодиализом в декабре 2013 г. (данные по 9339 пациентам)

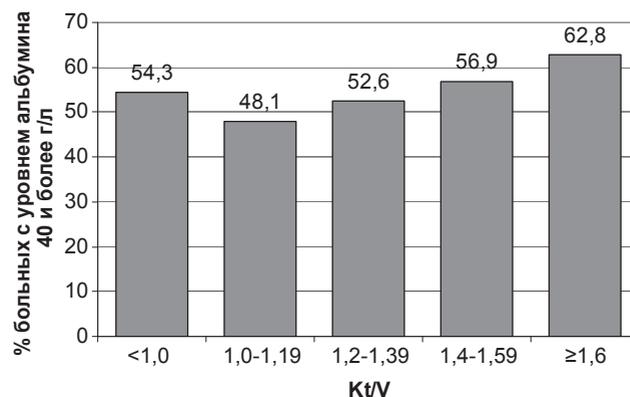


Рис. 24. Связь показателя адекватности диализа Kt/V и процента больных с содержанием альбумина 40 и более г/л среди пациентов, получающих лечение программным гемодиализом в декабре 2013 г. (данные по 6360 пациентам)

альбуминемия, тем чаще среди таких больных выявлялась значительная анемия, что может отражать негативную роль системного воспаления и/или его сочетания с недостаточностью питания в патогенезе анемии в условиях ГД. Так, среди пациентов с альбумином ниже 30 г/л доля больных с уровнем гемоглобина менее 100 г/л достигала 65,1%, среди имевших уровень альбумина 30-34,9 г/л она снижалась до 38,6%, при уровне альбумина 35-39,9 г/л – составляла 28,1%, а при альбумине крови более 40 г/л – 20,5%.

Индекс массы тела

Значения индекса массы тела (ИМТ) на конец 2013 года не достигали 20 кг/м² у 8,4% больных. ИМТ более 30 кг/м² определялся у 23,3%. При анализе данных за 2000-2013 гг. (рис. 25) можно отметить сохраняющуюся, хотя и не столь выраженную в сравнении с предыдущими годами тенденцию к сокращению доли пациентов с низкими значениями ИМТ, отражающими недостаточность питания. В то же время, этот маркер белково-энергетической

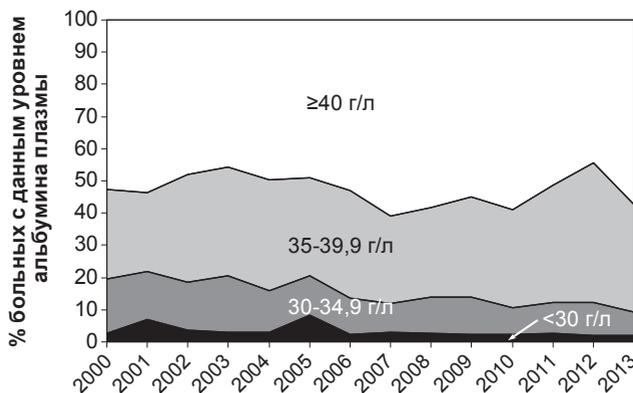


Рис. 23. Распределение гемодиализных больных по уровню альбумина крови (в г/л) на декабрь 2000-2013 гг.

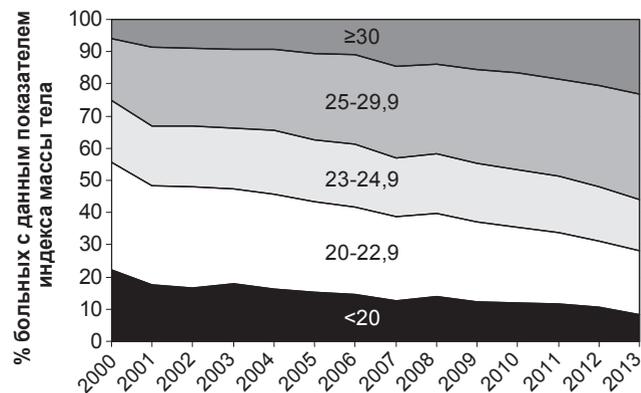


Рис. 25. Распределение гемодиализных больных по значению индекса массы тела (в кг/м²) на декабрь 2000-2013 гг.

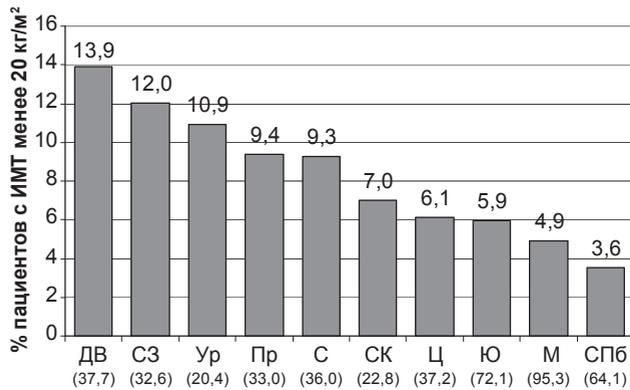


Рис. 26. Доля взрослых больных с индексом массы тела менее 20 кг/м² в отдельных федеральных округах, Москве и Санкт-Петербурге (цифры под названием округа означают процент от общего числа больных на программном гемодиализе в округе, по которому была предоставлена информация в 2013 г.)

недостаточности все еще выявляется практически у каждого двенадцатого пациента, что еще раз свидетельствует о важности работы диетолога в каждом отделении диализа.

Стабильно сохраняющейся особенностью российской популяции больных на гемодиализе является весьма значительная доля пациентов с низким ИМТ среди пациентов 19-44 лет (19,6%) по сравнению с более старшими возрастными группами (4,0%), что говорит о необходимости более тщательного мониторинга и своевременной коррекции состояния питания у молодых пациентов.

Доля взрослых пациентов с недостаточностью питания весьма существенно различалась в отдельных федеральных округах (рис. 26, 27). Так, больше всего пациентов с ИМТ менее 20 кг/м² было в Дальневосточном, Северо-Западном и Уральском ФО, а меньше всего – в Центральном и Южном ФО.

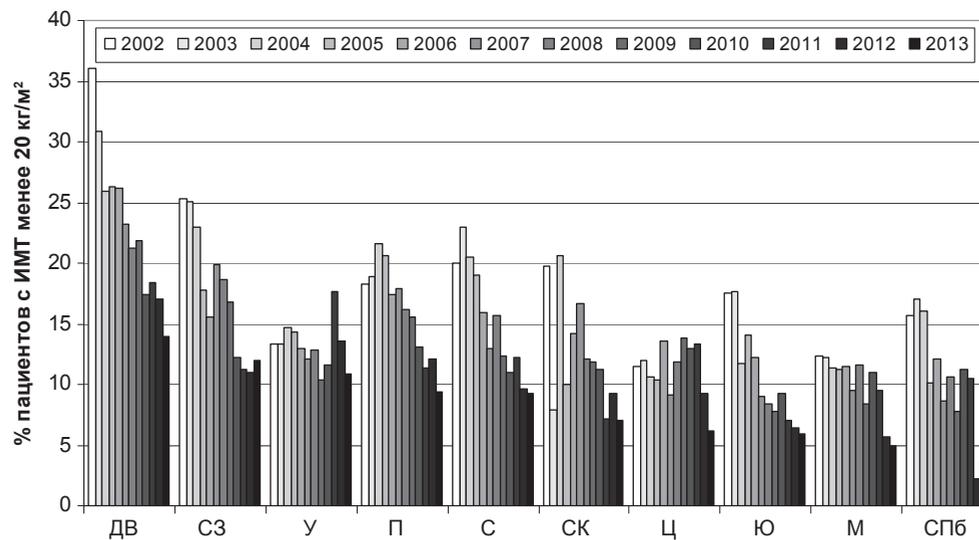


Рис. 27. Динамика доли взрослых пациентов с индексом массы тела менее 20 кг/м² за 2002-2013 гг. в отдельных федеральных округах, Москве и Санкт-Петербурге

Показатели минерального обмена

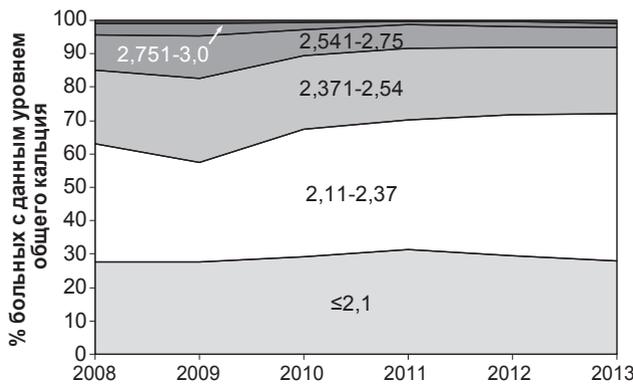
Начиная с 2008 года в Регистр собираются данные о содержании кальция (рис. 28), фосфатов (рис. 29), произведения кальция и фосфатов (рис. 30) и паратгормона (рис. 31) у больных на диализе. Следует отметить, что границы нормальных значений этих показателей могут варьировать в зависимости от конкретного набора реактивов в разных лабораториях, и в приведенных ниже суммарных данных по России может содержаться некоторая погрешность отнесения больных к той или иной группе по содержанию кальция, фосфора или паратгормона на границах смежных групп. Кроме того, нормальные показатели для детей существенно отличаются от значений для взрослых, поэтому в этом разделе отчета мы приводим только данные по пациентам старше 19 лет.

По состоянию на декабрь 2013 года менее половины больных на ГД имели рекомендуемые KDIGO показатели содержания кальция (44,1% больных), а явная гиперкальциемия была выявлена у 8,0%. По сравнению с 2008-2011 гг. можно отметить положительную динамику по уровню кальция крови, что, скорее всего, ассоциируется с увеличением доли пациентов, у которых используется диализирующий раствор с более низким содержанием кальция.

Целевое значение уровня фосфатов крови отмечалось у 57,4% больных, что существенно больше доли таких пациентов в предыдущие годы. Однако по-прежнему у почти каждого четвертого больного уровень фосфатов остается выше 2,0 ммоль/л, что неминуемо отрицательно сказывается как на развитии вторичного гиперпаратиреоза, так и в целом на прогнозе лечения.

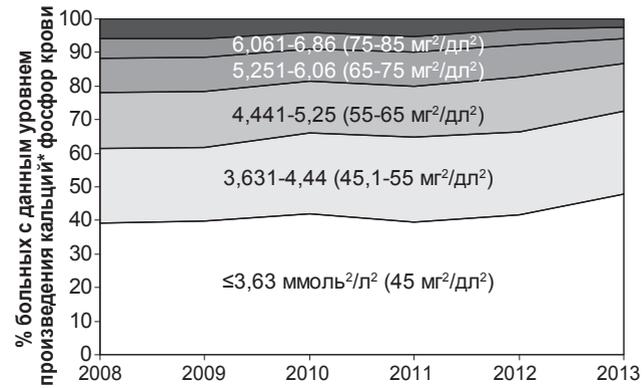
Согласно рекомендациям KDIGO целевыми считаются значения паратгормона (ПТГ) в пределах от 2 до 9 нормальных значений. Исходя из этого

и учитывая, что определения проводились в разных лабораториях, для обобщения имеющихся данных мы считали предельно допустимым содержание ПТГ до 600 пг/мл, а более высокие значения рассматривали как указание на явный гиперпаратиреоз. В соответствии с этой границей последний имелся у 28,6% больных. Наряду с этим, обращает на себя внимание также достаточно большой процент больных с пониженным (17,4%



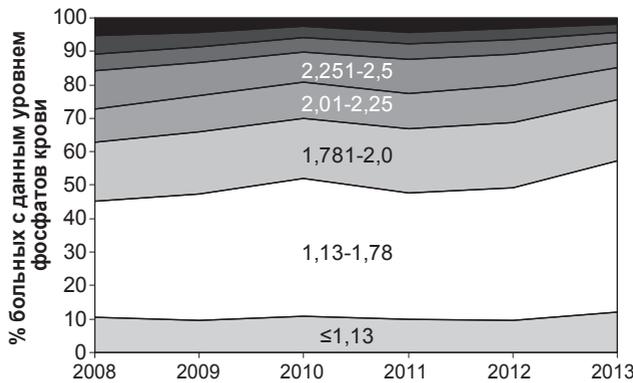
	≤ 2,1	2,11-2,37	2,371-2,54	2,541-2,75	2,75-3,0	≥ 3,01
2008	27,7	35,3	22,0	10,7	3,4	0,9
2009	27,5	29,8	25,1	13,0	3,7	0,9
2010	29,1	38,4	21,8	7,9	2,2	0,6
2011	31,4	38,9	21,3	7,0	1,1	0,3
2012	29,5	42,1	20,3	6,3	1,5	0,3
2013	27,9	44,1	19,9	5,8	1,5	0,8

Рис. 28. Распределение гемодиализных больных по уровню общего кальция крови (в ммоль/л) на декабрь 2008-2013 гг.



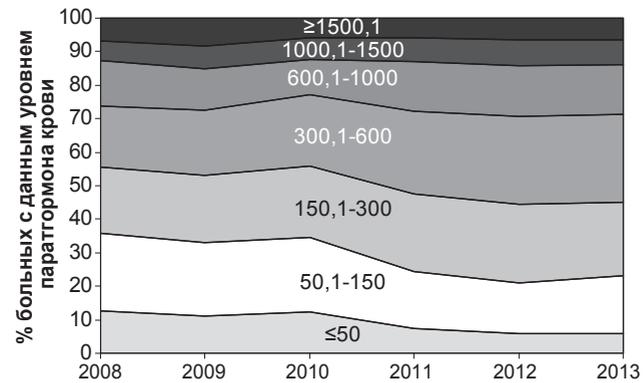
	2008	2009	2010	2011	2012	2013
≤ 3,63 ммоль²/л² (45 мг²/дл²)	39,1	39,7	42,1	39,6	41,5	47,8
3,631-4,44 (45,1-55 мг²/дл²)	22,4	21,8	24,1	25,1	24,7	24,6
4,441-5,25 (55-65 мг²/дл²)	16,5	16,8	15,3	15,2	16,4	14,2
5,251-6,06 (65-75 мг²/дл²)	10,2	10,3	9,6	10,2	9,8	7,6
6,061-6,86 (75-85 мг²/дл²)	6,0	5,5	4,7	4,6	4,5	3,4
≥ 6,861 (85 мг²/дл²)	5,8	5,9	4,1	5,4	3,1	2,4

Рис. 30. Распределение гемодиализных больных по произведению кальция и фосфатов крови на декабрь 2008-2013 гг. (указаны значения как в ммоль²/л², так и в мг²/дл² (в скобках))



	2008	2009	2010	2011	2012	2013
≤ 1,13	10,6	9,6	10,8	9,8	9,5	12,2
1,13-1,78	34,7	37,7	41,1	37,8	39,7	45,2
1,781-2,0	17,4	18,8	18,2	19,2	19,5	18,1
2,01-2,25	10,0	10,7	10,7	10,8	11,1	9,5
2,251-2,5	11,5	9,9	8,9	10,1	9,2	7,5
2,501-2,75	5,0	4,6	4,4	4,5	4,6	3,1
2,751-3,0	5,5	4,4	3,3	3,6	3,2	2,5
≥ 3,01	5,3	4,4	2,6	4,2	3,2	1,9

Рис. 29. Распределение гемодиализных больных по уровню фосфатов крови (в ммоль/л) на декабрь 2008-2013 гг.



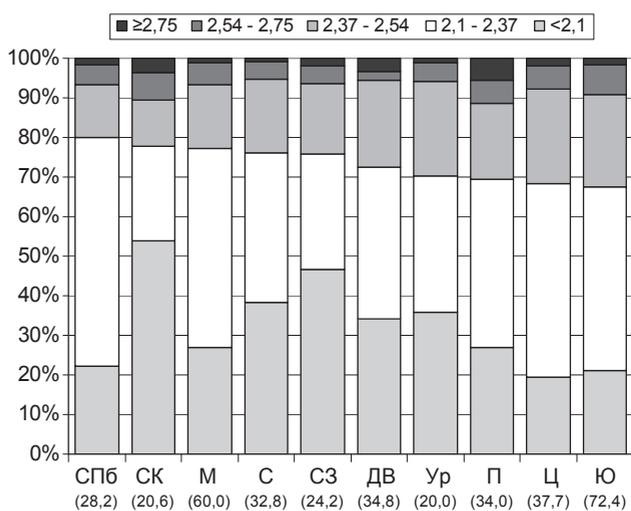
	2008	2009	2010	2011	2012	2013
≤ 50	12,7	11,2	12,2	7,3	5,9	5,8
50,1-150	23,1	21,8	22,4	17,1	15,2	17,4
150,1-300	19,7	20,0	21,4	23,1	23,3	22,0
300,1-600	18,3	19,3	21,0	24,8	26,4	26,3
600,1-1000	13,7	12,4	10,7	14,7	15,1	14,7
1000,1-1500	5,6	6,7	6,6	7,2	7,6	7,4
≥ 1500,01	6,9	8,4	5,7	5,9	6,5	6,4

Рис. 31. Распределение гемодиализных больных по уровню паратгормона крови (в пг/мл) на декабрь 2008-2013 гг.

больных) и крайне низким (5,8% больных) уровнем ПТГ в крови, что может указывать на развитие у них адинамической болезни кости. Доля пациентов с такими низкими значениями ПТГ с 2011 г. уменьшилась почти на 10% по сравнению с предыдущими годами, и такая быстрая динамика позволяет предположить, что у части пациентов низкие уровни ПТГ (почти у каждого четвертого больного в 2013 г.) в значительной степени обусловлены избыточным медикаментозным подавлением функ-

ции паращитовидных желез. В целом, существенные отклонения маркеров минеральных и костных нарушений у больных на диализе по-прежнему требуют пристального внимания и своевременной коррекции, что, в свою очередь, диктует необходимость мер по устранению недопустимо высокой гиперфосфатемии.

Показатели минерального обмена существенно варьировали между отдельными федеральными округами (рис. 32). Так, наибольшая доля пациентов



	≤ 2,1	2,11-2,37	2,371-2,54	2,541-2,75	> 2,75
СПб	22,1	57,8	13,3	5,2	1,6
СК	54,0	23,9	11,6	6,9	3,6
М	26,9	50,5	16,1	5,6	1,0
С	38,4	37,6	18,7	4,4	0,9
СЗ	46,6	29,1	17,8	4,6	1,9
ДВ	34,2	38,2	22,1	2,2	3,3
Ур	35,9	34,3	23,9	4,7	1,1
П	26,9	42,5	19,0	5,9	5,6
Ц	19,6	48,7	24,1	5,8	1,9
Ю	21,1	46,4	23,4	7,4	1,7

Рис. 32. Распределение ГД-пациентов в зависимости от содержания общего кальция крови в отдельных федеральных округах, Москве и Санкт-Петербурге (цифры под названием округа означают процент от общего числа больных на программном гемодиализе в округе, по которому была предоставлена информация в 2013 г.)
Федеральные округа отсортированы в соответствии с долей больных, имевших содержание общего кальция менее 2,37 ммоль/л

с содержанием общего кальция 2,11-2,37 ммоль/л, которое можно считать целевым, была в Санкт-Петербурге и Москве, а наименьшая доля – в Северо-Кавказском и Северо-Западном ФО.

В связи с уже упоминавшейся вариабельностью нормальных значений обсуждаемых показателей в разных лабораториях наибольший интерес представляет анализ высоких и крайне высоких значений содержания общего кальция. Наиболее высокой доля больных с содержанием общего кальция выше 2,54 ммоль/л была в Приволжском и Северо-Кавказском ФО, наименьшей – в Сибирском, Дальневосточном и Уральском ФО. При рассмотрении динамики доли пациентов за 2008-2013 гг. по федеральным округам (рис. 33) прежде всего можно отметить благоприятную динамику в Дальневосточном ФО, Санкт-Петербурге и Москве, тогда как в Северо-Западном ФО динамика, напротив, отрицательной.

Столь же выраженные различия наблюдались между отдельными федеральными округами и по уровню фосфатов крови (рис. 34). Доля больных с рекомендованными значениями фосфатов (в данном отчете принимаемыми за 1,13-1,78 ммоль/л) была наименьшей в Дальневосточном ФО, что сильно контрастировало с другими регионами России. Доля больных с гиперфосфатемией (2,5 ммоль/л и более) была максимальной в Дальневосточном ФО (24,7%), в то время как в Южном и Северо-Кавказском ФО она составляла только 2-5%. При оценке доли пациентов без явной гиперфосфатемии (рис. 35) благоприятная динамика выявляется в Санкт-Петербурге, Москве, Центральном ФО и негативная – в Дальневосточном ФО. Безусловно, различия в содержании фосфатов обусловлены многими показателями – как диетическими привычками населения региона, не зависящими непосредственно от качества лечения,

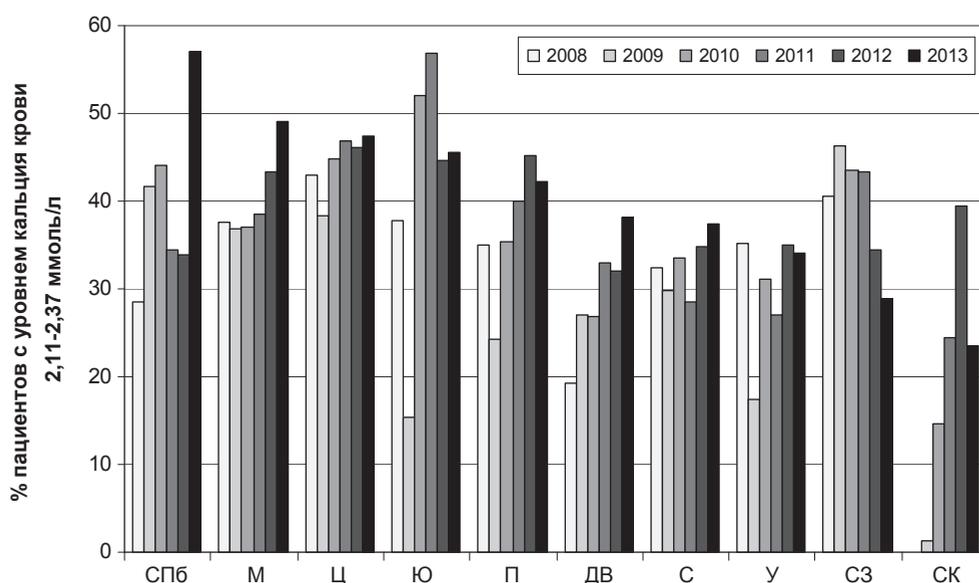
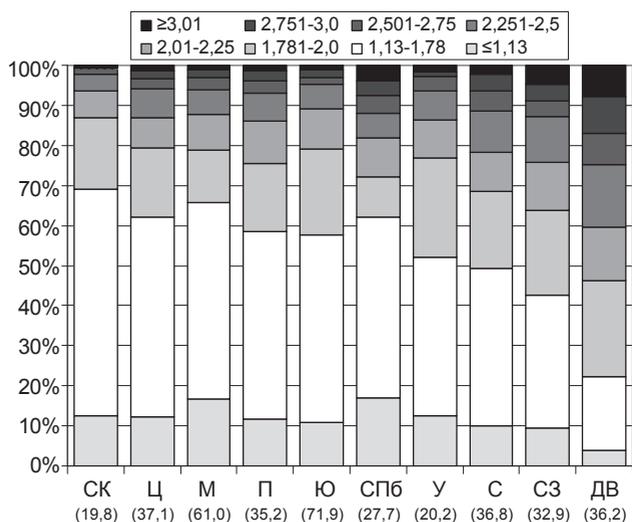


Рис. 33. Динамика доли взрослых пациентов с уровнем общего кальция крови 2,11-2,37 ммоль/л за 2008-2013 гг. в отдельных федеральных округах, Москве и Санкт-Петербурге

так и факторами, зависящими от медицинской помощи: наличия в штате отделения диетолога, доступности фосфат-связывающих препаратов, использования препаратов витамина Д и кальцимитиков, длительности сеанса диализа и характеристик применяемых диализаторов.

В соответствии со столь кардинальными различиями в уровнях фосфатов и общего кальция крови прослеживалась и выраженные межрегиональные особенности



	≤ 1,13	1,13-1,78	1,781-2,0	2,01-2,25	2,251-2,5	2,501-2,75	2,751-3,0	≥ 3,01
Ц	12,3	49,9	17,2	7,6	7,3	2,4	2,0	1,4
М	16,7	49,1	13,1	8,9	6,3	3,0	1,8	1,2
СЗ	9,3	33,2	21,3	11,9	11,5	3,8	4,2	4,8
СПб	17,0	45,1	10,1	9,8	6,1	4,5	3,4	4,0
Ю	11,0	46,6	21,7	9,9	6,1	1,8	1,8	1,2
П	11,7	47,0	17,0	10,5	6,9	3,0	2,5	1,5
У	12,5	39,5	24,9	9,6	7,2	3,4	1,3	1,6
С	10,0	39,4	19,2	9,5	10,5	4,8	4,4	2,1
ДВ	3,9	18,4	24,0	13,4	15,5	7,8	9,2	7,8
СК	12,4	56,5	18,0	6,5	4,3	1,2	0,3	0,6

Рис. 34. Распределение ГД-пациентов в зависимости от содержания фосфатов крови в отдельных федеральных округах, Москве и Санкт-Петербурге (цифры под названием округа означают процент от общего числа больных на программном гемодиализе в округе, по которому была предоставлена информация в 2013 г.)
Федеральные округа отсортированы в соответствии с долей больных, имевших содержание фосфатов 1,13-1,78 ммоль/л

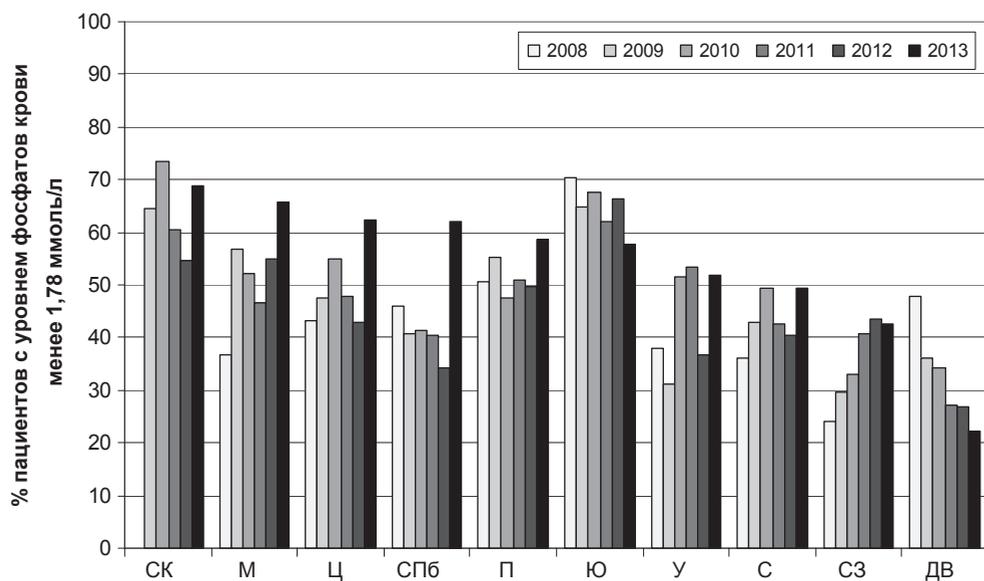


Рис. 35. Динамика доли взрослых пациентов с уровнем фосфатов крови менее 1,78 ммоль/л за 2008-2013 гг. в отдельных федеральных округах, Москве и Санкт-Петербурге

в распространенности и тяжести вторичного гиперпаратиреоза (рис. 36). Доля больных с тяжелым гиперпаратиреозом (в связи с отсутствием данных о референтных значениях отдельных лабораторий, за высокие были приняты показатели ПТГ 600 пг/мл и более, см. выше) была максимальной в Центральном и Уральском ФО, а минимальной – в Москве. В то же время, в Москве отмечалась наибольшая доля больных с ПТГ крови ниже 50 пг/мл, что может указывать на избыточное подавление функции паращитовидных желез, чреватое развитием адинамической болезни кости. Анализ динамики доли пациентов с уровнем ПТГ более 600 пг/мл позволяет говорить об ухудшении ситуации с лечением вторичного гиперпаратиреоза в Санкт-Петербурге и Северо-Кавказском ФО (рис. 37).

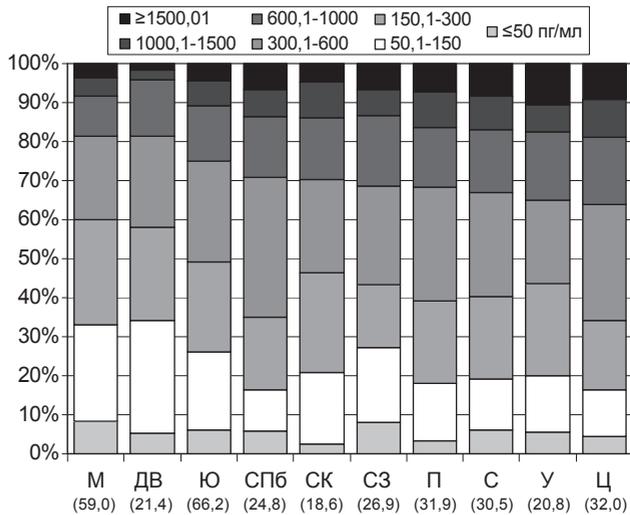
Выявленные межрегиональные различия заставляют еще раз обратить внимание персонала каждого конкретного отделения/центра диализа на необходимость тщательного контроля, профилактики и адекватной коррекции нарушений минерального обмена.

Содержание холестерина крови

Содержание общего холестерина крови (рис. 38) менее 3,9 ммоль/л отмечалось у 22,6% больных на декабрь 2013 г. У 43,3% пациентов этот показатель находился в пределах 3,9-5,17 ммоль/л, а у 34,1% – превышал нормальные значения, причем в 11,1% случаев имела место выраженная гиперхолестеринемия.

Содержание общего холестерина существенно варьировало в зависимости от федерального округа (рис. 39). Максимальной доля пациентов с содержанием общего холестерина 3,9-5,17 ммоль/л была в Северо-Кавказском ФО, минимальной – в Москве и Дальневосточном ФО. Доля больных с выраженной гиперхолестеринемией (6,18 ммоль/л и более) была наиболее высокой в Москве и Санкт-Петербурге, а наименьшей – в Северо-Кавказском и Уральском ФО.

Принимая во внимание многочисленные литературные данные о связи таких ключевых показателей лечения как летальность, количество дней госпитализации и стоимость



	≤ 50 пг/мл	50,1-150	150,1-300	300,1-600	600,1-1000	1000,1-1500	≥ 1500,01
М	8,3	24,7	26,9	21,6	10,1	4,7	3,7
ДВ	5,4	28,7	24,0	23,4	14,4	2,4	1,8
Ю	6,2	19,9	22,9	25,8	14,2	6,5	4,4
СПб	5,9	10,4	18,6	35,8	15,7	6,8	6,8
СК	2,6	18,2	25,5	23,8	15,9	9,3	4,6
СЗ	8,0	19,2	16,1	25,3	18,0	6,8	6,6
П	3,3	14,7	21,1	29,2	15,4	9,3	7,1
С	6,1	13,2	20,9	26,9	16,1	8,5	8,4
У	5,6	14,3	23,8	21,5	17,3	6,9	10,7
Ц	4,5	11,8	17,8	29,7	17,4	9,7	9,1

Рис. 36. Распределение ГД-пациентов в зависимости от содержания паратгормона в отдельных федеральных округах, Москве и Санкт-Петербурге (цифры под названием округа означают процент от общего числа больных на программном гемодиализе в округе, по которому была предоставлена информация в 2013 г.)

Федеральные округа отсортированы в соответствии с долей больных, имевших содержание паратгормона 600 пг/мл и более

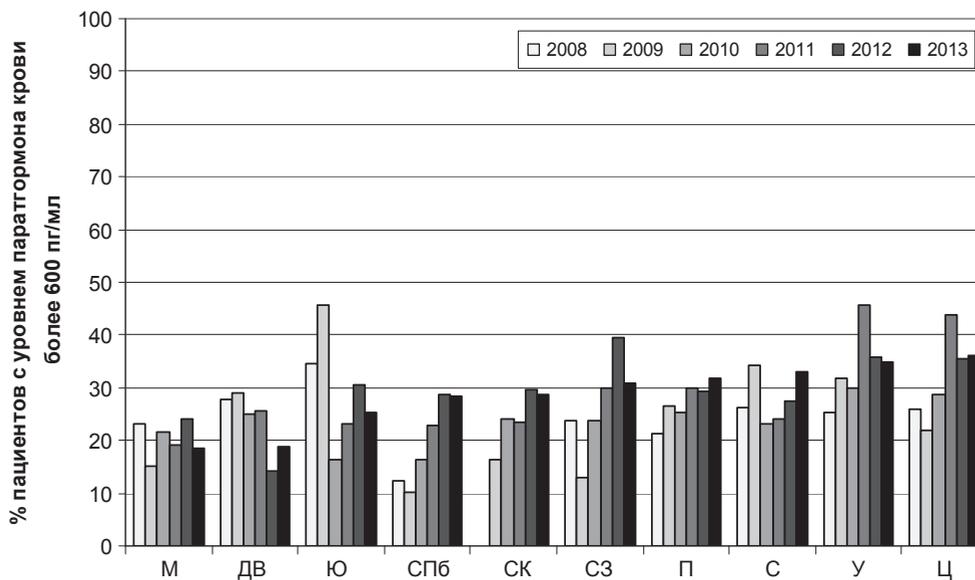


Рис. 37. Динамика доли взрослых пациентов с уровнем фосфатов крови более 600 пг/мл за 2008-2013 гг в отдельных федеральных округах, Москве и Санкт-Петербурге

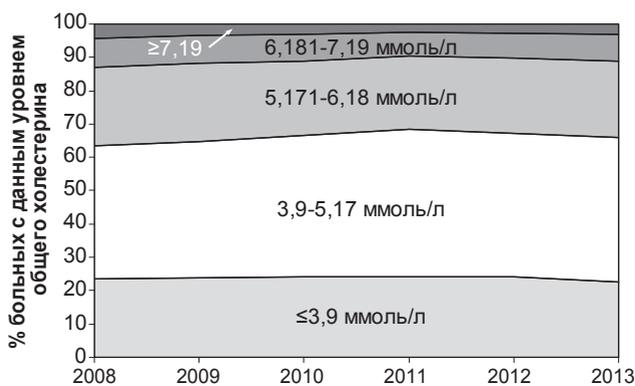
лечения с низкими значениями Kt/V и степени снижения мочевины, низким содержанием альбумина и гемоглобина, низким индексом массы тела и высоким артериальным давлением, с учетом изложенного выше следует заключить, что в нашей стране необходимо и далее уделять пристальное внимание обеспечению адекватной дозы диализа ($Kt/V \geq 1,2$ либо степень снижения мочевины $\geq 65\%$), полноценной коррекции анемии (целевой гемоглобин 100-115 г/л), артериальной гипертензии ($АД < 140/90$ мм рт.ст.), устранению гипоальбуминемии и недостаточности питания.

Обобщая полученные в настоящем отчете данные, следует признать, что нарушения минерального обмена, которые также отрицательно влияют на прогноз лечения, выявляются в нашей стране почти у половины ГД-больных. В частности, уровни в крови кальция, фосфора, паратгормона превышают рекомендуемые в настоящее время значения у 28,0%, 42,6% и 28,6% больных соответственно. В то же время, у существенной доли пациентов выявляются и их низкие значения, что наиболее критично в отношении кальция и паратгормона. Результаты анализа данных регистра, таким образом, демонстрируют необходимость усиления внимания к адекватной коррекции указанных расстройств, что является важнейшей предпосылкой эффективной медицинской реабилитации больных ГД. Требуют специального внимания случаи гипопаратиреоза с точки зрения их природы и исключения роли в их патогенезе избыточной терапии препаратами витамина Д и кальцимитетиками. Следует напомнить, что инициирующим фактором всех минеральных и костных нарушений является гиперфосфатемия, и важнейшая роль в её коррекции принадлежит диетологу, который отсутствует в большинстве отделений диализа.

Начиная с 2010 г. в Регистр поступают сведения о применении не только эритропоэз-стимулирующих препаратов, но также и медикаментов, применяемых для лечения

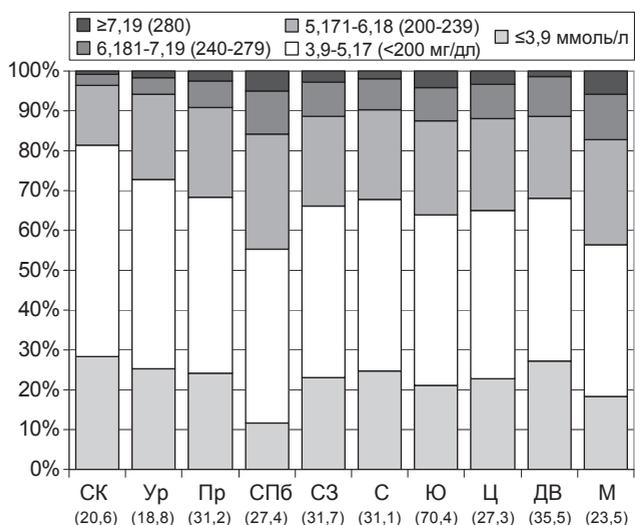
Медикаментозное лечение больных на диализе

Начиная с 2010 г. в Регистр поступают сведения о применении не только эритропоэз-стимулирующих препаратов, но также и медикаментов, применяемых для лечения



	2008	2009	2010	2011	2012	2013
$\le 3,9$ ммоль/л	23,5	23,8	24,1	24,1	24,2	22,6
3,91-5,17 (< 200 мг/дл)	40,1	41,1	42,6	44,1	42,9	43,3
5,171-6,18 (200-239 мг/дл)	23,4	23,3	22,3	22,0	22,6	23,0
6,181-7,19 (240-279 мг/дл)	8,6	8,6	8,0	7,2	7,5	7,8
$\ge 7,19$ (≥ 280 мг/дл)	4,4	3,3	3,0	2,5	2,9	3,2

Рис. 38. Распределение гемодиализных больных по уровню общего холестерина крови на декабрь 2008-2013 гг. (указаны значения как в ммоль/л, так и в мг/дл (в скобках))



	$\le 3,9$ ммоль/л	3,9-5,17 (<200 мг/дл)	5,171-6,18 (200-239)	6,181-7,19 (240-279)	$\ge 7,19$ (280)
М	18,2	38,1	26,5	11,4	5,8
Ц	22,8	42,2	23,1	8,4	3,4
СПб	11,8	43,4	29,0	10,7	5,1
СЗ	23,0	43,0	22,4	8,6	2,9
Ю	21,2	42,7	23,8	8,1	4,3
Пр	24,2	44,2	22,5	6,5	2,6
Ур	25,3	47,5	21,4	4,3	1,6
С	24,8	42,8	22,5	7,9	1,9
ДВ	27,3	40,6	20,5	10,1	1,4
СК	28,4	53,1	14,9	2,7	0,9

Рис. 39. Распределение ГД-пациентов в зависимости от содержания общего холестерина крови в отдельных федеральных округах, Москве и Санкт-Петербурге (цифры под названием округа означают процент от общего числа больных на программном гемодиализе в округе, по которому была предоставлена информация в 2013 г.)

Федеральные округа отсортированы в соответствии с долей больных, имевших содержание холестерина 3,9-5,17 ммоль/л

артериальной гипертензии, минерально-костных нарушений и дислипидемий у больных на диализе. В разделах отчета по указанным вопросам мы обобщили сведения о терапии этих синдромов у больных на программном гемодиализе и перитонеальном диализе, поскольку существующая форма отчетности Регистра учитывает лечение этих синдромов без разделения по видам диализа. Вопросы о применении этих лекарственных препаратов содержат только обобщенные данные по отделению в целом, что не позволяет в настоящее время выполнить более детальный анализ и выявить влияние использования того или иного препарата на клинические показатели (уровень АД, содержание кальция, фосфора, паратормона, липидов крови) у конкретного больного. Однако даже в таком обобщенном варианте сведения о лекарственной терапии больных на диализе позволяют оценить текущую практику лечения важных клинических синдромов.

Применение эритропоэз-стимулирующих препаратов и препаратов железа

Данные по использованию эритропоэз-стимулирующих препаратов (ЭСП) были получены из 250 (65,1%) отделений, в которых лечилось 19035 больных (72,3% больных), хотя по отдельным аспектам лечения анемии сведения были предоставлены меньшим числом отделений. В 2013 г. ЭСП применялись во всех отделениях и во всех областях России. Тем не менее, уровень гемоглобина, как обсуждалось выше, у больных на диализе, несмотря на существенный прогресс, все еще далек от идеального как в целом по Российской Федерации (рис. 18), так и по отдельным федеральным округам (рис. 20). Напомним, что согласно индивидуальным сведениям об уровне гемоглобина ГД-пациентов, лечившихся на декабрь 2013 г., содержание гемоглобина было ниже 100 г/л почти у каждого четвертого пациента.

В этом аспекте представляются важными результаты проведенного нами опроса относительно взгляда на «целевой» уровень гемоглобина в разных отделениях/центрах диализа (табл. 5). Выяснилось, что чаще всего в отделениях считают «целевым» уровень гемоглобина крови 110 г/л (36,0% отделений), 110-120 г/л (24,5%), 120 г/л (12,5%), 100-110 г/л (10,0%) и 100-120 г/л (9,0%). По сравнению с предыдущими годами стало меньше отделений, рассматривающих в качестве целевого уровень 120 г/л и более. В целом можно сказать, что принятые в отделениях «целевые» уровни гемоглобина соответствуют последним рекомендациям KDIGO по анемии [7], которые на основании всей имеющейся информации рекомендуют уровень гемоглобина 100-115 г/л для большинства пациентов.

В терапии препаратами эритропоэтина нуждалось 84,0% от всех больных, лечившихся в отделениях, представивших общие отчеты о работе

Таблица 5

Значения уровня гемоглобина, принимаемые за целевые, в отделениях диализа

Число отделений, предоставивших информацию	150	178	200
% от общего числа отделений	44,1	50,3	52,1
Число больных, проходящих лечение в отделениях, предоставивших информацию	12214	14666	16221
% от общего числа больных	59,1	63,5	61,6
Принятый в отделении целевой уровень гемоглобина (указан процент отделений)			
90-110 г/л	-	1,1	1,0
100-110 г/л	6,7	5,1	10,0
100-120 г/л	2,7	3,9	9,0
100-130 г/л	-	2,8	1,0
105-120 г/л	-	-	2,0
110 г/л	42,0	42,7	36,0
110-120 г/л	24,7	24,2	24,5
115-120 г/л	-	8,4	3,5
120 г/л	18,7	11,8	12,5
125-130 г/л	5,3	-	0,5

в 2013 г (в 2011 г. – 87,8%). Хотя все они в той или иной мере обеспечивались ЭСП, регулярно последние применялись только у 74,3% больных от всех нуждавшихся, а нерегулярно – у 25,7%, что практически не отличается от ситуации в 2011 г. – 76,4% и 23,6%, и в 2009 г. – 79,5% и 20,5%, соответственно. Среди получавших препараты ЭСП регулярно целевой уровень гемоглобина было достигнуто у 81,6% пациентов (в 2011 г. – у 73,4%), а среди получавших ЭСП нерегулярно – только у 49,8% (в 2011 г. – у 44,9%). Эти различия особенно красноречиво свидетельствуют о резко отрицательном влиянии на эффективность лечения перерывов в ЭСП-терапии, чаще всего обусловленных сбоями в организации обеспечения дорогостоящими препаратами. Эта проблема требует к себе пристального внимания с разных точек зрения и, прежде всего, с фармакоэкономической, поскольку перерывы в терапии ЭСП не только отрицательно сказываются на качестве жизни больных на ГД, но сопряжены также с повышенными затратами на лечение в связи с необходимостью использования в таких случаях повышенных дозировок ЭСП, а также из-за возникающих в условиях выраженной анемии серьезных осложнений.

В 121 отделении (48,4% от представивших информацию) применялись пролонгированные стимуляторы эритропоэза (в 86 отделениях аранесп, в 87 – мирпера).

В 2012-2013 гг. чаще стали поступать данные о применении разных препаратов для терапии анемии в течение года у одного и того же пациента, при этом число применяемых в течение года ЭСП у одного больного может доходить до пяти, препаратов

железа – до четырех. Приводимые в табл. 6 сведения отражают лишь наиболее частые сочетания препаратов, которые применялись более чем у 1% больных, тогда как значительная часть комбинаций разных препаратов одного класса в представленной таблице суммирована за первым из указанных отделением лекарственных средств.

Сведения из отделений, представивших индивидуальные данные за 2013 год, в основном согласуются с данными общих отчетов. Из них следует, что эритропоэз-стимулирующие препараты в этих отделениях получали 89,2% от числа лечившихся, причем у 61,4% пациентов лечение было регулярным, а 27,8% – нерегулярным. Следует отметить, что доля пациентов с регулярным приемом ЭСП за 2012-2013 гг. существенно (почти на 10%) снизилась. Не нуждались в приеме препаратов ЭСП 9,5% больных, а по не вполне понятным причинам ЭСП не получали 1,3% пациентов (табл. 6). Следует отметить, что доля пациентов с нерегулярным использованием препаратов эритропоэтина достигала почти 90% в ряде отделений Саратовской, Орловской и Московской областях, почти 70% в отделениях республики Коми и Вологодской области и составляла 40-50% в ряде отделений, находящихся во Владимирской, Мурманской и Новосибирской областях, Краснодарском крае, Санкт-Петербурге, республиках Ингушетия, Карачаево-Черкессия, Удмуртия и Чечня. Столь высокий процент нерегулярного использования ЭСП, увеличение числа таких отделений по сравнению с предыдущими годами, вызывают крайнюю озабоченность работой системы дополнительного лекарственного обеспечения в этих регионах, которая призвана на 100% удовлетворять потребность в ЭСП-терапии.

Доля использования парентеральных препаратов железа в 2013 г., согласно индивидуальным данным (табл. 6), существенно увеличилась и достигла 82,7%, причем инъекционные формы препаратов железа применялись одинаково часто не только при регулярном, но также и при нерегулярном использовании стимуляторов эритропоэза. Следует отметить, что для значительной части пациентов при этом отсутствовала возможность контролировать запасы железа (см. выше), что в совокупности с нерегулярным применением ЭСП не может не вызывать тревоги в связи с угрозой опасной для пациента перегрузки железом.

Пероральные препараты железа получали 4,0% больных, не нуждались в препаратах железа – 3,1%, а не получали их по каким-либо другим причинам – 2,6% пациентов.

Оценивая в целом ситуацию с лечением анемии по федеральным округам (табл. 7) и принимая во внимание наиболее точные данные, полученные из индивидуальных списков, можно констатировать, что максимальной доля больных, не нуждавшихся в ЭСП была в Москве и Санкт-Петербурге, и в них же была минимальной доля пациентов с уровнем гемоглобина менее 100 г/л.

Таблица 6

Применение препаратов эритропоэтина и железа в 2000-2011 гг. (на основании индивидуальных данных по больным)

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Число больных на ГА на 31/12	6601	7690	8229	9250	10313	11864	12958	14470	15922	17313	18981	20694	23111	26342
Применение препаратов эритропоэтина														
Частота использования отдельных препаратов эритропоэтина, %*														
эральфон	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,0	6,7	8,5	15,0	22,5
рекормон	18,4	44,0	48,6	35,2	39,0	60,7	56,0	42,8	40,3	28,9	35,0	28,8	17,1	17,3
аранесп	-	-	-	-	-	-	-	-	0,5	0,9	2,3	6,9	10,8	13,2
эпостим	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4,8	10,2	9,8	8,8
мирглера	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,6	3,1	9,1	9,7	7,2
эпокрин	50,0	30,7	37,4	42,4	41,5	23,5	17,5	22,7	21,9	25,0	22,1	18,8	10,4	6,1
верозлоэтин	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4,5	-	6,7	5,6
азприн	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3,9	5,2
эритроestim	26,4	22,5	13,3	14,8	18,6	4,7	1,1	0,4	0,6	1,0	1,1	4,6	3,5	4,9
бинокрит	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2,6
эпоэтин (без указания подробностей)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,4	2,3
эритропоэтин	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2,0
эпрекс, рекормон	-	-	-	-	-	-	-	-	26,7	33,2	12,4	6,0	5,3	2,0
эпрекс	5,3	2,8	0,7	7,7	0,9	11,1	25,5	34,0	3,5	7,6	4,9	5,3	0,5	0,4
эральфон, эпокрин, эпостим, рекормон, эпрекс	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3,3	-
верозлоэтин, эпостим, эральфон	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,3	-
эпокрин, эральфон	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,2	-
другие препараты ЭСП**	-	-	-	-	-	-	-	-	6,5	1,8	3,1	1,8	0,0	-
% больных, получавших препараты эритропоэтина														
регулярно	-	56,6	48,4	56,9	50,3	63,1	78,0	68,8	62,6	68,2	68,4	72,5	67,0	61,4
нерегулярно	-	22,1	15,1	22,1	15,7	18,4	17,1	27,4	31,0	25,6	25,1	21,6	23,5	27,8
не получали препараты ЭСП	-	-	-	-	-	-	1,4	0,9	2,5	2,2	2,7	1,7	1,4	1,3
не нуждались в препаратах ЭСП	-	-	-	-	-	-	3,6	2,8	3,9	4,1	3,9	4,3	8,1	9,5
Число больных, по которым имеются данные	664	1371	1643	1828	4793	5727	5201	4924	6234	7455	8898	8001	10383	11382,0
Применение препаратов железа														
Частота использования отдельных препаратов железа, % ***														
парентеральные препараты железа	0,0	7,9	36,7	36,2	40,8	61,0	73,0	81,8	78,7	79,9	84,6	90,1	72,7	82,7
венофер	0,0	7,9	36,7	36,2	40,8	61,0	73,0	81,8	78,6	74,5	73,2	76,2	48,8	37,2
ликфер	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,5	8,2	17,9
космофер	-	-	-	-	-	-	-	-	0,1	5,4	11,4	10,9	9,9	9,9

Таблица 6 (продолжение)

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
аргиферр	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,5	5,8	9,9
фермел	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7,8
венофер, ликфер	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5,3	4,7
фермел, космофер	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,8
венофер, космофер	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2,8
феррум-лек	53,9	31,6	13,1	11,5	7,1	5,0	1,0	0,2	0,3	1,1	1,6	0,6	1,0	0,4
ликферр, космоферр	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7,3	-
пероральные препараты железа	46,1	60,5	50,2	52,3	52,1	34,1	26,1	18,0	21,0	19,0	10,3	5,7	6,7	4,0
препараты железа не использовались	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,9	1,7	1,5	2,6
пациент не нуждался в препаратах железа****	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,5	1,9	2,6	3,1
% использования парентеральных препаратов железа у больных														
при регулярном лечении ЭСП	-	33,2	56,4	53,4	46,6	61,1	65,9	74,4	80,3	82,0	88,5	94,1	91,4	92,7
при нерегулярном лечении ЭСП	-	57,2	56,6	59,2	38,9	52,1	63,8	63,6	76,1	76,7	92,3	94,6	89,8	92,0
Число больных, по которым имелись данные	581	1128	1562	2008	4793	5729	4481	4224	5217	6297	8059	7503	8928	9984

* значительная часть пациентов в течение года получили разные ЭСП, приведенный процент отражает препарат указанного первым, или наиболее частое сочетание

** каждый из других ЭСП использовался менее чем 1% пациентов

*** часть пациентов в течение года получили разные препараты железа, приведенный процент отражает препарат указанного первым

**** информация начала собираться в систематизированном виде только с 2010 года

При этом именно Москва и Санкт-Петербург имели возможность обследования всех больных на содержание запасов железа, и это, учитывая наиболее благополучную ситуацию с коррекцией анемии в этих городах, демонстрирует значимые диагностики и своевременной коррекции дефицита железа как необходимого этапа терапии анемии у больных на диализе. В этой связи особенно обращают на себя внимание низкие возможности определения трансферрина и/или ферритина в Северо-Кавказском и Дальневосточном ФО. И хотя при отсутствии возможности оценки запасов железа применение ЭСП в этих ФО было весьма интенсивным (доля пациентов, не получавших ЭСП, была в этих ФО минимальной), в Северо-Кавказском ФО уровень гемоглобина крови не достигал 100 г/л у 33,0% больных. Отсюда в очередной раз встает вопрос о полном внедрении в практику всех отделений диализа последних рекомендаций по диагностике и лечению анемии у больных на диализе [7], согласно которым диагностика запасов железа является обязательной и сочетается с оптимально умеренным применением ЭСП и препаратов железа.

В завершении настоящего раздела следует констатировать, что процент пациентов с уровнем гемоглобина ниже 100 г/л практически не изменился, и анемия такой степени выявляется почти у каждого четвертого пациента на диализе. Наиболее важными причинами столь высокой распространенности анемии у больных на программном гемодиализе были перебои в регулярном использовании ЭСП почти у каждого четвертого пациента, отсутствие возможности определения запасов железа почти у каждого восьмого пациента, неадекватная обеспеченная доза диализа почти у каждого десятого больного, высокие уровни парат-гормона практически у каждого четвертого пациента. Несмотря на положительные изменения по ряду этих параметров, особенно в рамках отдельных регионов, эти проблемы сохраняются на протяжении целого ряда лет. Преодоление этих препятствий в достижении целевых значений гемоглобина по-прежнему остается крайне актуальной задачей, решение которой позволит улучшить прогноз пациентов на диализе и снизить затраты на лечение анемии.

Применение антигипертензивных препаратов

Информацию о лечении артериальной гипертензии в 2013 г. предоставили 175 отделений (61,6% от всех отделений диализа), в которых

Таблица 7

Региональные особенности использования препаратов эритропоэтина и парентерального железа в 2013 г.

	% больных с известными индивидуальными данными	% больных, не использующих или не нуждающихся в стимуляторах эритропоэза	% регулярно использующих ЭПО (от общего числа использующих)	% применения в/в препаратов железа при регулярном использовании ЭПО	% больных, у которых было возможно определение трансферрина или ферритина	% больных с уровнем гемоглобина менее 100 г/л
Центральный*	36,5	12,5	45,0	96,1	89,5	28,4
Москва	58,8	16,2	79,6	91,1	100,0	18,2
Северо-Западный*	34,3	12,8	46,7	88,0	98,8	27,2
Санкт-Петербург	31,5	21,1	59,5	97,3	100,0	15,3
Южный	75,1	13,6	63,4	87,0	86,1	30,9
Приволжский	36,1	5,8	73,9	93,6	88,9	20,3
Уральский	22,1	6,6	86,8	91,0	92,1	24,4
Сибирский	36,6	4,9	86,2	95,8	91,2	24,2
Дальневосточный	34,9	3,2	83,3	99,2	52,5	24,9
Северо-Кавказский	23,3	3,4	62,8	99,5	36,3	33,0

* показатели по Центральному, федеральным округам рассчитаны без учета данных по Москве и Санкт-Петербургу

лечилось 15390 больных (14548 больных на программном гемодиализе и 842 больных на перитонеальном диализе). При этом 69,5% от числа лечившихся больных нуждались в антигипертензивной терапии, и 98,7% из нуждавшихся ее получали. Однако, учитывая крайнюю вариабельность представлений наших респондентов (см. ниже) о «целевых» показателях АД, долю пациентов, нуждающихся в антигипертензивной терапии, следует интерпретировать с определенной осторожностью.

Анализ характера антигипертензивной терапии (табл. 8) показывает, что наиболее часто (у 52,1% больных) использовались предпочтительные при ХБП ингибиторы АПФ, и почти так же часто (у 49,8% больных) – дигидропиридиновые антагонисты кальциевых каналов. Следует признать, что имеющаяся в Регистре информация позволяет лишь частично охарактеризовать состояние лечения артериальной гипертензии, поскольку гипотензивная терапия на диализе должна анализироваться в аспекте не только медикаментозной терапии, но и показателей адекватности диализа и ряда других показателей. Эти сведения могут быть получены только при расширении поступающих в Регистр индивидуальных данных, что в настоящее время не представляется возможным, однако может быть реализовано при внедрении в отделения диализа современных информационных систем электронной истории болезни. За последние два года можно отметить некоторое уменьшение доли больных, принимающих ингибиторы АПФ и недигидропиридиновых антагонистов кальция, и тенденцию к увеличению применения антагонистов имидазольных рецепторов.

В 2013 г. по 6787 больным были предоставлены данные о количестве принимаемых антигипертензивных препаратов. На монотерапии находилось 27,9% диализных пациентов, 2 препарата получали 43,6%, 3 препарата – 23,1% и 4 или более препаратов – 5,5% больных.

Как упоминалось выше, представляется весьма важным анализ поступивших в Регистр данных о «целевых» показателях АД с точки зрения наших респондентов (табл. 9). В качестве таковых наиболее часто принимались значения АД 140/90 мм рт.ст. – в 42,9% отделений, 150/90 мм рт.ст. – в 14,7%, 140/100 и 150/100 мм рт.ст. – по 5,9% отделений каждое. Уровень АД 140/80 мм рт.ст. считали «целевым» в 4,7%, и 160/100 мм рт.ст. – в 4,1% отделений. Еще в 21,8% отделений были приняты свои «целевые показатели АД», однако каждое из них встречалось в меньше чем в 3% случаев. В 20,6% отделений в качестве «целевых» были приняты значения АД, в которых либо систолическое АД составляло 160 и более мм рт.ст., либо диастолическое АД составляло 100 и более мм рт.ст. Хотя действительно в настоящее время нет единого мнения об оптимальном артериальном давлении у больных на диализе, одна-

Таблица 8

Медикаментозное лечение артериальной гипертензии у больных на диализе

	2010	2011	2012	2013
Число отделений приславших данные	112	130	154	175
Нуждались в антигипертензивной терапии (% от числа лечившихся)	68,3	66,1	67,7	69,5
Получали антигипертензивную терапию (% от числа нуждавшихся в ней)	99,5	98,8	99,3	98,7
Классы лекарственных препаратов (% от числа получавших лечение)				
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	60,2	63,8	56,4	52,1
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	14,9	19,8	20,9	20,0
Дигидропиридиновые антагонисты кальция	51,1	50,3	46,6	49,8
Недигидропиридиновые антагонисты кальция	12,7	15,7	9,7	10,1
Альфа-адреноблокаторы	8,0	7,2	5,0	5,7
Бета-адреноблокаторы	44,5	44,1	39,4	44,1
Диуретики	2,3	1,0	1,5	1,5
Антагонисты имидазолиновых рецепторов	3,5	2,9	4,9	6,4
Другое	1,3	1,8	1,4	0,8

ко цифры «целевого» АД в 160/100 и более мм рт.ст. безусловно следует признать неадекватными.

В этой связи следует отметить, что по данным анализа Российского регистра ЗПГ, значения систолического АД выше 140 мм рт.ст. к началу лечения диализом были сопряжены с увеличением риска смерти [3], а снижение АД до уровня ниже 140/90 мм рт.ст. в первые полтора года лечения на диализе являлось фактором, который ассоциировался с лучшей выживаемостью, и это обуславливало показатели 3-летней выживаемости на 11,1% выше, чем в группе пациентов с АД 140/90 мм рт.ст. и более [4].

Таблица 9

Целевые значения АД, принятые в отделениях предоставивших информацию

	2011	2012	2013
	131	154	175
Целевые показатели систолического АД, % отделений			
120	-	0,7	0,0
130	6,1	5,9	4,7
135	1,5	1,3	1,2
140	51,9	50,7	54,1
145	6,9	7,2	6,5
150	25,2	28,3	24,7
155	0,8	0,0	0,6
160 и более	7,6	5,9	8,2
Целевые показатели диастолического АД, % отделений			
80	6,1	9,2	8,2
85	3,1	2,0	0,6
90	63,2	63,8	66,5
95	9,2	6,6	5,3
100	17,6	17,8	18,2
110	-	0,7	1,2
120	0,8	0,0	0,0

Применение медикаментозных препаратов для коррекции минеральных и костных нарушений

Как было показано выше (см. раздел «Показатели минерального обмена»), лабораторные признаки минеральных и костных нарушений выявляются почти у половины больных на диализе. Известно, что в профилактике и лечении минеральных и костных нарушений значительная роль принадлежит правильно подобранной диете (в первую очередь – ограничению фосфат-содержащих продуктов), адекватному применению медикаментозных препаратов, в том числе фосфат-связывающих, и содержанию кальция в диализирующем растворе. В этой связи следует напомнить, что диетолог работал только в 11,4% отделений гемодиализа (см. раздел «Лечение ГД-больных врачами смежных специальностей» [1]), а для 18,4% содержание кальция в диализирующем растворе составляло 1,75 ммоль/л (см. раздел «Используемый диализный раствор» [1]).

Сведения о медикаментозном лечении минеральных нарушений в 2013 г. были предоставлены 183 отделениями (47,6% отделений диализа), в которых лечилось 16349 пациентов (15427 больных на ГД и 922 на ПД). По полученным общим отчетам среди этих больных 39,2% имели гиперфосфатемию, 18,9% – гиперкальциемию (по результатам анализа индивидуальных данных – 42,6% и 28,0% соответственно). Уровень ПТГ в крови менее двух лабораторных норм был у 14,3% больных, составлял от 600 до 1000 пг/мл – у 18,6%, от 1000 до 1500 пг/мл – у 7,1% и более 1500 пг/мл – у 5,7%. Таким образом, около 1/3 больных имели выраженный гиперпаратиреоз (по индивидуальным данным его частота составляла 14,7%, 7,4% и 6,4% соответственно).

По сравнению с предыдущими годами (табл. 10) увеличилась доля пациентов, принимающих некальций содержащие фосфат-биндеры, возросла

также доля больных, использующих цинакальцет и парикальцитол. При этом доля пациентов, принимающих фосфат-биндеры, практически не изменилась и составила 72,2% от общего числа больных. Доля пациентов, получающих метаболиты витамина Д, за анализируемый промежуток времени колебалась и в 2013 г. составила 37,6%.

Взгляд на показания к назначению кальцимиметиков в разных отделениях весьма различается. В 2013 г. мы получили данные по этому вопросу из 96 отделений. В 2,1% из них считали назначение цинакальцета оправданным при уровне ПТГ крови 100-150 нг/мл, в 12,5% – при значениях 300-350 нг/мл, в 6,2% – 400-450 нг/мл, в 4,2% – 500 нг/мл, в 26% – 600 нг/мл, 14,6% – 700 нг/мл, 9,4% – 800 нг/мл, 18,8% – 900-1000 нг/мл, и 6,2% – при уровнях 1200 и более нг/мл. Таким образом, в большинстве отделений показанием к назначению этого препарата рассматривался уровень ПТГ крови 600 нг/мл и выше. Вместе с тем, вызывает удивление назначение цинакальцета при низких уровнях паратормона, что не согласуется с современными рекомендациями KDIGO [6].

Оценивая в целом состояние коррекции костно-минеральных нарушений у диализных больных, следует признать его весьма далеким от желаемого. При этом следует отметить явное несоответствие между распространенностью тяжелого гиперпаратиреоза (почти 30% больных) и применением цинакальцета и парикальцитола (12% больных), что обусловлено, в первую очередь, отсутствием достаточного обеспечения этими весьма дорогостоящими препаратами в большинстве субъектов Российской Федерации. В такой ситуации, когда невозможна эффективная медикаментозная коррекция тяжелого гиперпаратиреоза, значительная часть пациентов может нуждаться в паратиреоидэктомии, однако данные о частоте этого и других оперативных вмешательств у больных на диализе на общенациональном уровне отсутствуют.

Применение медикаментозных препаратов для коррекции дислипидемий

В последних рекомендациях KDIGO по лечению нарушений липидного обмена [11] гиполипидемические средства рекомендуются диализным больным в случаях, когда они уже принимали эти препараты к началу диализного лечения. В то же время, пациентам, не получавшим статины ранее,

Таблица 10

Медикаментозное лечение минеральных и костных нарушений у больных на диализе

	2010	2011	2012	2013
Применение фосфат-связывающих препаратов				
кальций-содержащих	63,2	61,3	59,0	55,6
не содержащих кальций	7,2	10,9	10,7	16,7
Метаболиты витамина Д	42,8	38,5	44,1	37,6
Цинакальцет	5,1	6,1	8,1	8,8
Парикальцитол	0,3	1,4	2,9	3,4

Таблица 11

Медикаментозное лечение дислипидемий у больных на диализе

	2010	2011	2012	2013
% больных с дислипидемиями				
Повышение общего холестерина крови	26,1	25,3	25,5	28,6
Дислипидемии в целом (включая гиперхолестеринемию)	27,5	31,1	31,9	37,3
% получавших лечение от имевших данное нарушение				
Получали лечение дислипидемий	72,3	56,0	53,5	50,6
Применение лекарственных препаратов (% от получающих лечение)				
Статины	95,5	95,9	95,3	94,3
Фибраты	3,7	2,3	2,2	1,7
Никотиновая кислота	9,7	12,0	7,7	5,5
Ингибиторы всасывания холестерина в кишечнике	4,9	3,2	1,3	1,1

их предлагают не назначать. Имеющиеся в регистре сведения не позволяют составить представление о том, была ли назначена терапия дислипидемии до или после начала диализа, поэтому данный раздел отчета носит скорее описательный характер, без возможности сделать какие-либо выводы.

Сведения о нарушениях липидного обмена в 2013 г. поступили из 148 (38,5% от общего числа отделений диализа) отделений, в которых лечилось 12901 пациент (12131 на ГД и 770 на ПД). По полученным данным повышение общего холестерина крови отмечалось у 28,6% больных, а дислипидемии в целом – у 37,3%. Среди пациентов с дислипидемиями лечение получали 50,6%, при этом практически во всех случаях использовались статины, другие классы препаратов применялись намного реже (табл. 11).

Сопутствующие заболевания у больных на программном гемодиализе

Наряду с лабораторными и клиническими показателями, которые отражают состояние больного на протяжении относительно небольшого отрезка вре-

мени, в Регистр поступают сведения о сопутствующих заболеваниях, многие из которых определяют клиническую тяжесть и долгосрочный прогноз.

Данные о сопутствующих заболеваниях были проанализированы на основании представленных анкет по 12992 больным (49,3%), получавшим лечение ГД на 31.12.2013.

Наиболее частой сопутствующей патологией были сердечно-сосудистые заболевания – они выявлялись у 51,1% больных, причем у 41% этих пациентов имело место сочетание нескольких нозологий. Таким образом, частота сердечно-сосудистой патологии несколько снизилась по сравнению с 2011 г., когда она выявлялась у 59,7% больных. Наиболее часто диагностировались артериальная гипертензия (37,2%), стенокардия (10,3%), сердечная недостаточность (6,9%), нарушения ритма сердца (5,1%), церебро-васкулярная болезнь (3,9%), инфаркт миокарда (3,5%) и нарушение мозгового кровообращения в анамнезе (3,1%), артериальная гипотензия (2,8%), поражение периферических сосудов (1,2%) (табл. 12). Довольно часто встречаемые формулировки дисметаболическая миокардиодистрофия (4,4%), гипертрофическая (1,9%) и дилатационная (1,3%) кардиомиопатия, по всей видимости, отражают долю больных с выраженной гипертрофией миокарда левого желудочка, весьма характерной для ТХПН.

На втором месте по распространенности находились заболевания печени и желудочно-кишечного тракта, которые выявлялись почти у четверти (27,8%) пациентов. Наиболее часто диагностировались хронический вирусный гепатит С (6,1%) или В (3,8%). Далее следовали хронический гастрит (11,4%), язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки (5,8%), патология желчевыводящих путей (5,0%) и хронический панкреатит (3,1%). Следует отметить, что около трети пациентов (32,4%) имели сочетание нескольких заболеваний печени и желудочно-кишечного тракта.

Вторичный гиперпаратиреоз был диагностирован у 16,5% пациентов, что несколько расходится с приведенными выше данными о частоте высокого уровня ПТГ в диализной популяции и может отражать разные взгляды на критерии диагностики этого тяжелого и весьма значимого осложнения ТХПН. Ренальная остеодистрофия констатирована у 3,9% больных (табл. 12). Патология опорно-двигательного аппарата выявлялась у 7,1% больных.

Хронические obstructивные заболевания легких выявлялись у 2,5% больных, туберкулез легких – у 0,7%, бронхиальная астма – в 0,6% случаев. Сахарный диабет как сопутствующее заболевание диагностировался у 5,3% пациентов и в большинстве случаев (4,0%) был представлен диабетом второго типа.

Обращает на себя внимание довольно высокая распространенность полинейропатии (4,3%), раз-

витие которой может быть связано с неадекватным диализом. У 5,4% в качестве сопутствующего заболевания был обозначен пиелонефрит.

По сравнению с предыдущими годами частота отдельных сопутствующих заболеваний несколько изменилась и для ряда патологий уменьшилась. Причины этих изменений могут быть разнонаправленными. С одной стороны, в Регистре с течением времени увеличивается доля больных, по которым представлены адекватные сведения о сопутствующей патологии. Кроме того, за счет увеличения среднего возраста диализной популяции можно ожидать увеличения процента пациентов с сопутствующими не-рэнальными заболеваниями. С другой стороны, возможно некоторое уменьшение числа больных с сопутствующими заболеваниями за счет увеличения доступности диализной помощи и более раннего выявления и успешного лечения сопутствующей патологии. Нельзя исключить также и неполного предоставления информации из части отделений, создающего ложное впечатление уменьшения представленности ряда соматических заболеваний.

Как и ранее, наиболее частой сопутствующей патологией была артериальная гипертензия, которая была отмечена в качестве сопутствующей патологии у 37,2% больных. Однако из анализа данных о показателях АД на конец года, как было указано выше, следует, что артериальная гипертензия (АД 140/90 и выше мм рт.ст.) выявлялась у 61,2% всех больных. Можно предполагать, таким образом, сохраняющиеся разночтения в интерпретации артериальной гипертензии у ГД-больных, а также недостаточное внимание к ее диагностике и лечению, и это при том, что имеются убедительные данные о негативном влиянии артериальной гипертензии на выживаемость больных [2], в том числе по данным Российского регистра ЗПТ [3].

Только 5,6% пациентов на программном ГД имели не осложненную соматической патологией хроническую почечную недостаточность (в 2011 г. этот показатель составлял 8,3%, в 2009 г. – 10,9%, в 2007 г. – 8,2%, в 2005 г. – 15,0%). Одно сопутствующее заболевание было диагностировано у 22,2% пациентов, два – у 13,7%, три – у 11,0%, четыре – у 7,3%, пять – у 4,7%, шесть и более – у 9,3% больных.

Поскольку состояние конкретного больного определяется не просто количеством имеющихся у него заболеваний, а их тяжестью и влиянием на качество и прогноз жизни, ниже приведены сведения о рассчитанном для пациентов на гемодиализе индексе коморбидности Чарльсон.

Среди больных, находившихся на лечении на 31.12.2013, минимальные значения (2 балла) индекса коморбидности Чарльсон (ИК) имели только 26,6% больных. Он составил 3 балла у 21,3%, 4 балла – у 21,6%, 5 баллов – у 15,7% и 6 и более баллов – у 16,7% больных (рис. 40). Таким образом, по сравнению с данными 2011 г., можно отметить

Таблица 12

Сопутствующие заболевания, диагностированные у больных, находящихся на программном гемодиализе на 31.12.2013 (указаны все заболевания с распространенностью более 1%)

Сопутствующее заболевание	Кол-во больных с данной патологией	% от общего числа больных
Артериальная гипертензия	4831	37,2
Вторичный гиперпаратиреоз	2150	16,5
Хронический гастрит/гастродуоденит	1477	11,4
Стенокардия	1332	10,3
Сердечная недостаточность	892	6,9
Хронический гепатит вследствие инфицирования вирусом гепатита С	799	6,1
Язвенная болезнь желудка и/или 12-перстной кишки	757	5,8
Атеросклероз	732	5,6
Пиелонефрит	708	5,4
Нарушения ритма сердца	662	5,1
Миокардиодистрофия дисметаболическая	569	4,4
Полинейропатия	565	4,3
Ренальная остеодистрофия/остеопатия	513	3,9
Цереброваскулярная болезнь	505	3,9
Хронический гепатит вследствие инфицирования вирусом гепатита В	489	3,8
Инфаркт миокарда	461	3,5
Хронический панкреатит	409	3,1
Нарушение мозгового кровообращения с инсультом	408	3,1
Хронический калькулезный холецистит	399	3,1
Артериальная гипотензия	368	2,8
Травма (с расшифровкой)	336	2,6
Хронические обструктивные заболевания легких	331	2,5
Остеохондроз позвоночника	326	2,5
Другая патология печени и ЖКТ	299	2,3
Узловой или диффузный зоб	271	2,1
Сахарный диабет 2 типа с терапией инсулином	262	2,0
Сахарный диабет 2 типа с терапией только пероральными препаратами	252	1,9
Доброкачественные опухоли	249	1,9
Злокачественные опухоли (в анамнезе)	248	1,9
Хронический некалькулезный холецистит	248	1,9
Желудочно-кишечное кровотечение (в анамнезе)	228	1,8
Гипертрофическая кардиомиопатия	221	1,7
Артроз	205	1,6
Инфекция ЛОР-органов	202	1,6
Преходящие нарушения мозгового кровообращения	175	1,3
Сахарный диабет 1 типа	170	1,3
"Диабетическая стопа"	163	1,3
Поражение периферических сосудов	159	1,2
Инфекция мочевыводящих путей и половых органов (не 320 код)	153	1,2
Варикозная болезнь нижних конечностей	152	1,2
Аутоиммунный тиреоидит	136	1,0
Приобретенный порок сердца	133	1,0

увеличение доли пациентов с большими значениями ИК. В распределении больных по ИК были выражены региональные различия (рис. 41). Имелась определенная тенденция к более высокой доле пациентов с низким ИК в округах с меньшей обеспеченностью ГД, что может отражать стремление к обеспечению ГД в первую очередь соматически менее отягощенных пациентов при существующей нехватке диализных мест. В целом же можно констатировать существенные различия в составе пациентов и обеспеченности ГД в рамках одного федерального округа.

Значения ИК среди впервые начавших в 2013 г. лечение пациентов были в целом сопоставимы с таковыми у больных, лечившихся к концу года (рис. 40), хотя среди впервые начавших лечение диализом отмечается несколько более высокий процент пациентов с ИК 5 и более (27,3% по сравнению с 24,7% у длительно находящихся на ГД).

Таким образом, значительная часть больных на программном гемодиализе имеет вы-

раженную соматическую отягощенность, что требует пристального внимания. Связь между распределением больных по индексу коморбидности Чарльсон и обеспеченностью ГД в нашей стране отражает доступность ГД для больных с ТХПН при разной отягощенности сопутствующей соматической патологией. С другой стороны, высокая распространенность сопутствующих заболеваний, их характер (доминирование сердечно-сосудистых заболеваний) и важное прогностическое значение требуют организации системы и повышения уровня медицинской помощи на преддиализном этапе как со стороны нефролога, так и врача общей практики. Значительная соматическая отягощенность больных на диализе диктует также необходимость выделения их в отдельную группу при взаимодействии со страховыми компаниями.

Состав и характеристика тяжести «новых» гемодиализных больных

Возраст подавляющего большинства так называемых «новых» (впервые начавших лечение) гемодиализных больных не превышал 64 лет, причем 25,1% были моложе 45 лет, 50,1% находились в возрасте от 45 до 64 лет и только 24,9% были старше 65 лет (рис. 42). Следует отметить сохраняющуюся отчетливую тенденцию к увеличению среднего возраста «новых» больных (рис. 43), что отражает увеличение доступности гемодиализной помощи.

Различия возрастной структуры так называемых «новых» больных и получавших ГД на декабрь 2013 г. в целом были незначительными, однако среди впервые начавших лечение гемодиализом было существенно больше пациентов старше 65 лет и, соответственно, меньше пациентов молодого возраста (рис. 42).

Структура причин терминальной ХПН в группе больных, впервые начавших лечение ГД в 2013 г., отличалось от таковой у длительно находящихся на гемодиализе (табл. 13) в основном за счет увеличения удельного веса диабетического нефросклероза (19,1% по сравнению с 13,8%), гипертензивного нефросклероза (10,9% по сравнению с 7,2%) и существенно более низкого процента хронического гломерулонефрита (27,1% по сравнению с 37,8%). При анализе динамики соотношения этих причин за 2000-2013 гг. (рис. 44) обращает на себя внимание тенденция к дальнейшему росту удельного веса диабетического нефросклероза (по-прежнему занимает второе место в нозологической структуре больных, начинающих лечение ГД), а также продолжающееся увеличение доли гипертензивного нефрангиосклероза (вышедшего в 2013 г. на четвертое место в структуре причин развития ТХПН среди впервые начинающих лечение ГД).

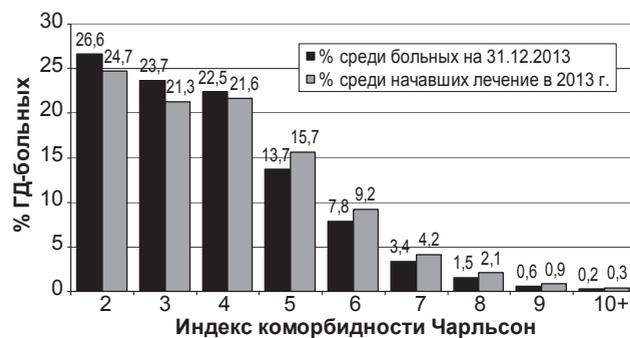


Рис. 40. Значения индекса коморбидности Чарльсон у больных, находящихся на программном гемодиализе на 31.12.2013 и среди впервые начавших лечение в 2013 г.

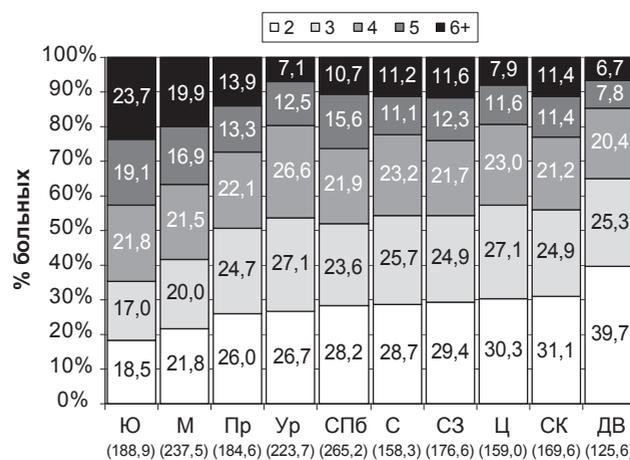


Рис. 41. Распределение ГД-больных в зависимости от индекса коморбидности Чарльсон в отдельных федеральных округах, Москве и Санкт-Петербурге (в скобках под столбцами указана обеспеченность региона гемодиализом в пересчете на ман. населения)

Таблица 13

Структура причин хронической почечной недостаточности в популяции больных, впервые начавших лечение программным гемодиализом в 2013 г.

Диагноз основного заболевания, явившегося причиной ХПН	В целом все ГД-больные		По возрастным группам* (%)			
	абсолют. кол-во	частота, %	≤ 18	19-44	45-64	≥ 65
Хронический гломерулонефрит	878	27,1	22,0	47,0	24,1	14,8
Диабетический нефросклероз	618	19,1	0,0	17,8	19,2	21,2
Пиелонефрит	383	11,8	6,0	7,0	10,8	18,7
Поражение почек вследствие артериальной гипертензии	352	10,9	4,0	2,5	11,2	18,4
Поликистоз почек	321	9,9	4,0	4,9	14,2	6,3
Другие поражения почек	169	5,2	12,0	3,0	5,2	6,9
Интерстициальный нефрит	153	4,7	0,0	4,4	4,9	5,1
Поражение почек при системных заболеваниях	152	4,7	10,0	4,5	5,0	3,8
Хроническая почечная недостаточность неясной этиологии	87	2,7	4,0	2,5	2,7	2,7
Врожденные и наследственные поражения почек	72	2,2	38,0	4,5	0,9	0,5
Амилоидоз	56	1,7	0,0	1,8	1,8	1,5

* рассчитано только для больных, для которых известен и возраст, и нозология

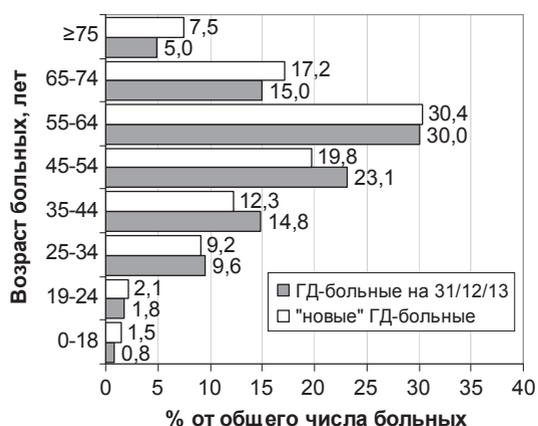


Рис. 42. Распределение по возрасту больных, впервые начавших лечение программным гемодиализом в 2013 г., и больных, находящихся на лечении на 31.12.2013

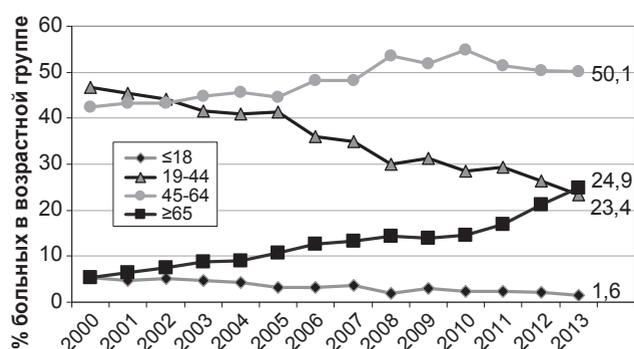


Рис. 43. Динамика возрастного состава больных, впервые начавших лечение программным гемодиализом в 2000-2013 гг.

Число больных, по которым были известны показатели тяжести состояния к началу лечения программным гемодиализом, несколько увеличилось по сравнению с предыдущими годами, и для разных показателей составило 34-36% от общего числа пациентов, впервые начавших ГД в 2016 г. (табл. 14). В связи с тем, что индивидуальные данные по больным к началу диализа известны только для трети всех начинающих диализ, положительные сдвиги в рассматриваемых ниже показателях следует трактовать со сдержанным оптимизмом, поскольку они могут быть обусловлены не истинным улучшением качества додиализной помощи и увеличением преемственности в работе отделений нефрологии и диализа, а вариабельностью, связанной с поступлением данных из наиболее хорошо работающих отделений. В то же время, тенденция к положительным изменениям в состоянии больных к началу диализа позволяет думать об их устойчивом характере, хотя по-прежнему значительная часть пациентов остается в «зоне риска» по перечисленным ниже клиническим и лабораторным показателям.

Среди пациентов старше 18 лет к началу лечения программным гемодиализом уровень креатинина в сыворотке крови у половины больных был выше 720 мкмоль/л, а у четверти превышал 950 мкмоль/л. Клиренс креатинина (рассчитан по формуле Cockcroft-Gault) при этом в 53,2% случаев был менее 10 мл/мин, а у 17,7% – превышал 15 мл/мин (рис. 45). В целом складывается впечатление несколько более высоких значений клиренса креатинина к началу диализа в 2013 г. по сравнению

Таблица 14

Число больных, по которым имелись данные о лабораторных и клинических показателях к началу ГД в 2000-2013 гг.

Показатель \ год	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Клиренс креатинина	795	641	621	758	915	1013	1086	1028	1147	1445	1645	1554	1975	2293
Гемоглобин крови	511	739	635	822	954	1133	1183	1147	1249	1531	1788	1570	2068	2407
АД	514	752	617	822	957	1144	1185	1147	1247	1523	1789	1572	2080	2429
Альбумин крови	197	573	471	589	782	943	887	911	1072	1323	1551	1465	1896	2271
Число больных, принятых на ГД за год	1629	2092	2239	2469	2525	3090	3468	4210	4535	4717	4792	5297	6112	6713

с предыдущими годами, что может быть связано с продолжающимся увеличением доли пациентов с диабетической нефропатией и соматически отягощенных больных среди начинающих лечение, а также со вводом в строй новых отделений/центров диализа.

Значения клиренса креатинина к началу лечения, как и в предыдущие годы, были существенно выше у мужчин (рис. 46). В какой мере этот факт отражает сложившуюся в некоторых центрах практику ориентироваться на концентрацию креатинина плазмы как на основной критерий показаний к началу заместительной терапии, остается неясным. Следует лишь напомнить о необходимости следовать в вопросе о начале ЗПТ текущих рекомендаций [10].

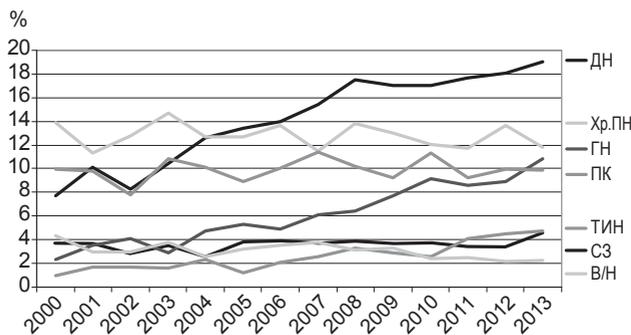


Рис. 44. Динамика за 2000-2013 гг. доли отдельных причин развития ТХПН у больных, впервые начавших лечение ГД

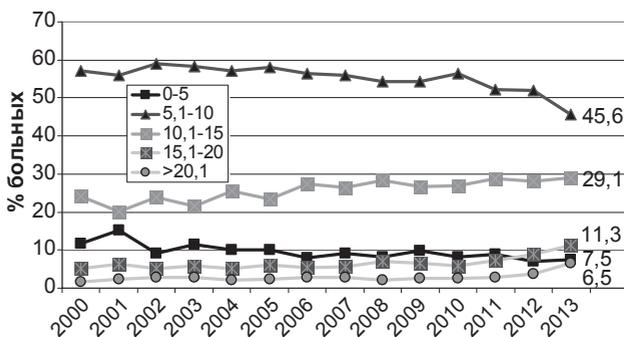


Рис. 45. Клиренс креатинина, рассчитанный по формуле Кокрофта-Гота, к началу лечения у больных, впервые принятых на программный гемодиализ в 2000-2013 гг. (данные по больным старше 18 лет)

Систолическое АД к началу диализа было ниже 140 мм рт.ст. лишь у 25,5% больных, при этом у 0,7% оно было менее 100 мм рт.ст., у 5,6 – в пределах от 100 до 119 мм рт.ст., и у 19,2% – в пределах 120-139 мм рт.ст. У 33,0% систолическое АД находилось в пределах 140-159 мм рт.ст., у 24,2% – в диапазоне 160-179 мм рт.ст., у 12,2% «новых» ГД-больных оно превышало 180 мм рт.ст., а в 5,0% было 200 и более мм рт.ст. (рис. 47). Диастолическое АД к началу диализа было нормальным (ниже 90 мм рт.ст.) только у 51,0% больных, при этом у 1,6% оно было менее 60 мм рт.ст., у 18,1% находилось в пределах 60-79 мм рт.ст., у 31,4% – в пределах 80-89 мм рт.ст. У 25,2% «новых» больных диастолическое АД составило 90-99 мм рт.ст., у 16,3% – 100-109 мм рт.ст. и у 7,5% – 110 и более мм рт.ст. (рис. 48). Можно говорить о сохранении отчетливой тенденции к уменьшению доли больных, имеющих к началу диализа крайне высокие цифры АД, и увеличению доли пациентов с нормальным или умеренно повышенным АД (особенно в отношении диастолического АД). Несмотря на эту положительную динамику, все еще три из каждых четырех больных к началу лечения диализом имеют артериальную гипертензию различной степени выраженности.

Выраженная гипоальбуминемия (ниже 30 г/л) выявлялась к началу лечения у 12,1% больных,

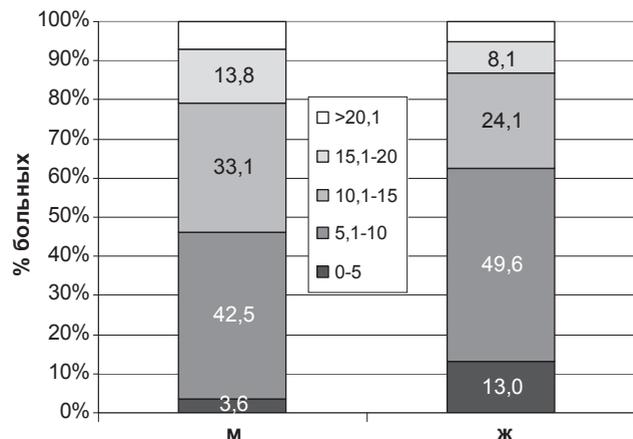
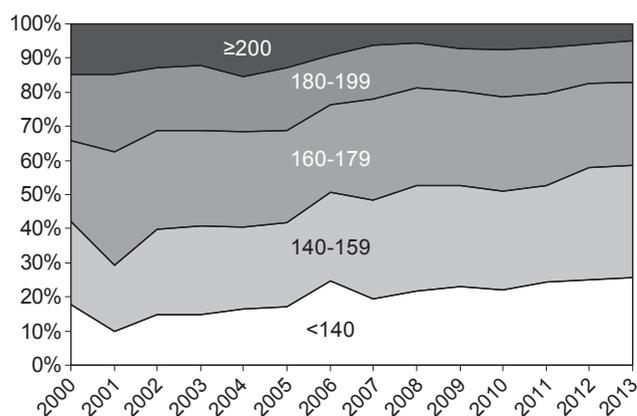
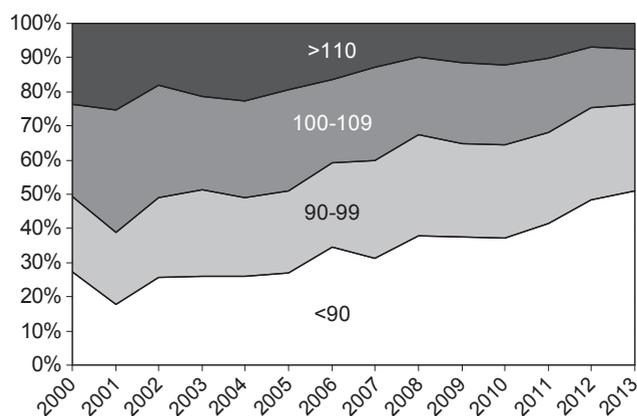


Рис. 46. Клиренс креатинина, рассчитанный по формуле Кокрофта-Гота, к началу лечения в зависимости от пола больных, впервые принятых на программный гемодиализ в 2013 гг. (данные по пациентам старше 18 лет)



	< 140	140-159	160-179	180-199	≥ 200
2000	17,9	24,3	23,5	19,4	15,0
2001	9,7	19,4	33,4	22,7	14,8
2002	14,7	25,1	29,0	18,4	12,7
2003	14,7	26,0	28,0	19,1	12,2
2004	16,4	24,1	27,8	16,1	15,6
2005	17,1	24,8	26,8	18,5	12,8
2006	24,6	26,2	25,6	14,4	9,2
2007	19,5	28,7	29,7	15,9	6,2
2008	21,7	30,8	28,8	13,2	5,6
2009	23,1	29,5	27,7	12,4	7,3
2010	22,1	29,1	27,6	13,9	7,4
2011	24,4	28,2	26,8	13,6	6,9
2012	25,1	32,8	24,7	11,4	6,0
2013	25,5	33,0	24,2	12,2	5,0

Рис. 47. Систolicеское артериальное давление к началу диализа у больных, впервые принятых на лечение программным гемодиализом в 2000-2013 гг.



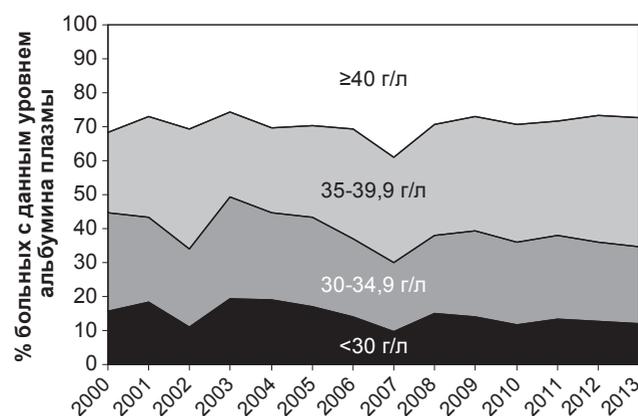
	< 90	90-99	100-109	≥ 110
2000	27,2	22,0	27,2	23,5
2001	17,7	21,3	35,6	25,4
2002	25,6	23,5	32,7	18,2
2003	26,0	25,3	27,1	21,5
2004	25,9	23,1	28,3	22,6
2005	26,9	24,0	29,8	19,3
2006	34,4	24,7	24,3	16,6
2007	31,4	28,4	27,4	12,7
2008	38,0	29,6	22,4	10,0
2009	37,4	27,6	23,4	11,6
2010	37,3	27,3	23,1	12,3
2011	41,4	26,6	21,9	10,1
2012	48,5	26,9	17,7	7,0
2013	51,0	25,2	16,3	7,5

Рис. 48. Диастolicеское артериальное давление к началу диализа у больных, впервые принятых на лечение программным гемодиализом в 2000-2013 гг.

у 22,6% содержание альбумина плазмы находилось в пределах 30-34,9 г/л, у 38,0% – 35-39,9 г/л и только у 27,3% превышало 40 г/л (рис. 49). Эти цифры незначительно отличаются от показателей 2008-2012 гг., и в целом за последние годы нельзя говорить о какой-либо определенной динамике уровня альбуминемии к началу диализа.

Несмотря на положительную динамику уровня гемоглобина к началу ГД, можно констатировать, что терапия анемии на додиализном этапе по-прежнему остается неудовлетворительной (рис. 50). К началу лечения ГД 71,5% больных имели содержание гемоглобина ниже 100 г/л. Тяжелейшая анемия с уровнем гемоглобина ниже 60 г/л выявлялась у 5,2% больных, а у 28,3% он находился в пределах 60-79 г/л, у 38,1% – в пределах 80-99 г/л. Всего у 23,1% больных показатели гемоглобина находились в пределах 100-120 г/л, и еще 5,4% имели гемоглобин 120 г/л и более. Эти данные отражают крайнюю ограниченность или неадекватность лечения эритропоэтином и препаратами железа больных на додиализной стадии ХПН. Несмотря на некоторое снижение доли пациентов с крайне тяжелой анемией по сравнению с данными предыдущих лет, лечение анемии на додиализном этапе по-прежнему оставляет желать лучшего.

Полученные нами данные еще раз высвечивают две все еще далекие от решения и во многом взаи-



	< 30	30-34,9	35-39,9	≥ 40
2000	15,7	28,9	23,9	31,5
2001	18,4	25,0	29,6	27,0
2002	11,0	22,9	35,5	30,6
2003	19,4	30,0	25,1	25,5
2004	18,9	25,8	25,1	30,2
2005	17,0	26,4	26,9	29,7
2006	13,9	23,2	32,4	30,6
2007	9,7	20,2	31,1	39,1
2008	15,1	22,8	32,6	29,5
2009	14,1	25,1	33,9	26,9
2010	11,7	24,2	34,8	29,4
2011	13,4	24,6	33,6	28,5
2012	12,8	23,3	37,2	26,7
2013	12,1	22,6	38,0	27,3

Рис. 49. Уровень альбумина к началу диализа у больных, впервые принятых на лечение программным гемодиализом в 2000-2013 гг.

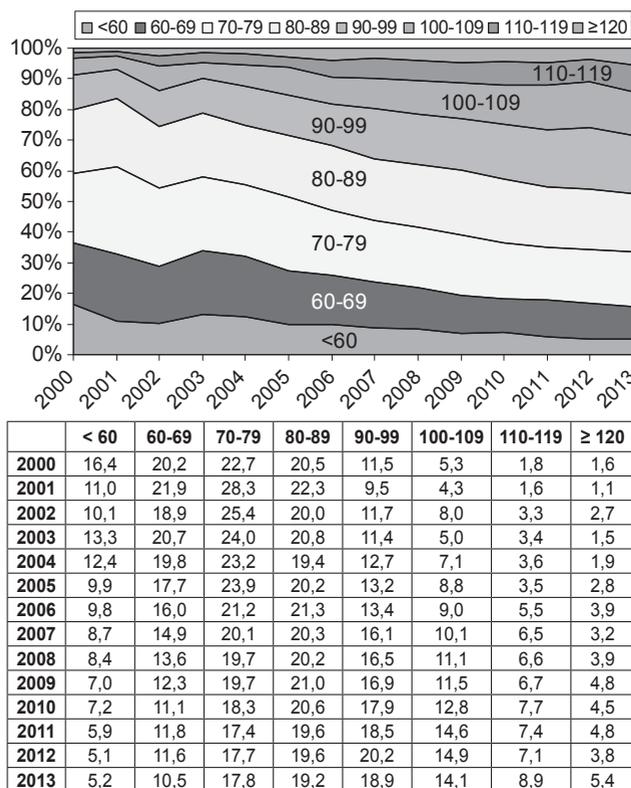


Рис. 50. Содержание гемоглобина к началу диализа у больных, впервые принятых на лечение программным гемодиализом в 2000-2013 гг.

мосвязанные проблемы оказания нефрологической помощи в Российской Федерации.

Первая состоит в сохраняющемся существенном отставании обеспеченности ЗПТ от реальной потребности в ней, что приводит к позднему началу диализа. И это вновь ставит вопрос о создании Федеральной и/или региональных программ поддержки ЗПТ, предусматривающих гармоничное комплексное развитие и трансплантации почки, и гемодиализа, и перитонеального диализа.

Вторая проблема состоит в отсутствии у многих больных на преддиализном этапе должного нефрологического мониторинга, вследствие чего значительная часть больных впервые появляется в поле зрения нефролога уже с выраженной и тяжелой уремией. Решение этой проблемы диктует необходимость целенаправленного скрининга на выявление ХПБ среди групп пациентов с общетерапевтической патологией, имеющих высокий риск развития ХПН. Программы раннего выявления хронической болезни почек должны также сопровождаться внедрением на уровне первичного звена комплексных программ нефропротекции, а также системы своевременного направления определенных категорий пациентов к нефрологу (среди таких показаний – скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин, высокая протенурия, факторы быстрого прогрессирования ХБП). В свою очередь, нефро-

логическое наблюдение на преддиализной стадии должно быть обеспечено как лабораторно, так и медикаментозно всем необходимым для диагностики и адекватной коррекции таких важнейших осложнений ХПН как анемия, нарушения минерального метаболизма, метаболический ацидоз. Решение же этого вопроса, в первую очередь, напрямую зависит от совершенствования организации нефрологической службы и пристального внимания к подготовке врачей-нефрологов.

Таким образом, представленные данные позволяют говорить о преобладании среди начинающих диализ пациентов с далеко зашедшей уремией, что по-прежнему может отражать связь с сохраняющимся дефицитом диализных мест, а также поздней диагностикой ТХПН. Как следствие, к началу лечения 76,5% пациентов имеют артериальную гипертензию и 34,7% – гипоальбуминемию. Вследствие отсутствия или крайнего ограничения адекватной диагностики запасов железа, применения препаратов железа и/или эритропоэтина на додиализной стадии ХПН подавляющее большинство больных (71,5%) имеют тяжелую анемию, причем почти каждый шестой пациент (15,6%) начинает лечение при уровне гемоглобина ниже 70 г/л. Несмотря на некоторое улучшение клинических показателей к началу лечения диализом по сравнению с предыдущими годами, у большинства больных они остаются крайне неудовлетворительными. Безусловно, столь выраженные проявления далеко зашедшей уремии не могут не сказываться отрицательно как на эффективности диализного лечения, так и на связанных с ним затратах.

Динамика состояния больных в ходе лечения программным гемодиализом

Наряду с данными о лабораторных и клинических показателях к началу лечения и на конец года, значительный интерес представляет их динамика в течение первого года лечения гемодиализом. В регистр были представлены данные о 2004 больных, у которых были известны параметры как к началу диализа, так и к декабрю 2013 года (медиана длительности лечения 6,0 мес, интерквартильный размах 2,9-8,9 месяца). Вполне ожидаемо, что при анализе этих данных отчетливо прослеживается явная положительная динамика всех имеющихся показателей за время лечения диализом.

Если к началу диализа медиана систолического АД составляла 150 мм рт.ст., а интерквартильный размах 140-170 мм рт.ст., то к декабрю 2013 года эти показатели составляли 140 и 130-150 мм рт.ст. соответственно (рис. 51). Медиана диастолического АД к началу диализа составляла 87 мм рт.ст. (интерквартильный размах 80-95 мм рт.ст.), а к декабрю 2013 г.

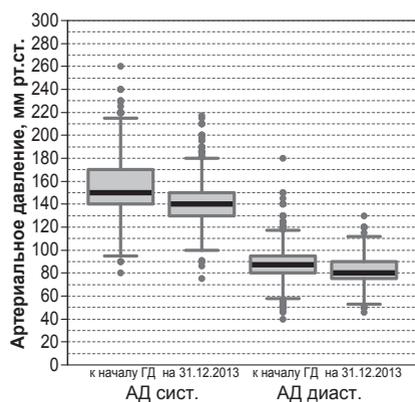


Рис. 51. Динамика артериального давления у больных с известным АД как к началу диализа, так и к декабрю 2013 года (данные по 1917 пациентам, пояснения см. в тексте)

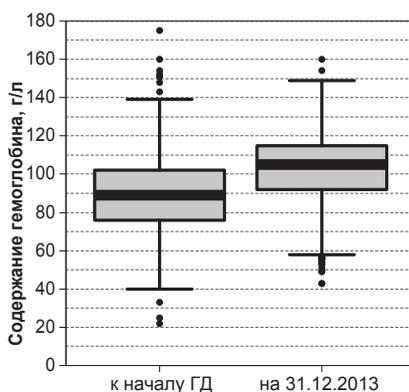


Рис. 52. Динамика уровня гемоглобина у больных с данными как к началу диализа, так и к декабрю 2013 года (данные по 1908 пациентам, пояснения см. в тексте)

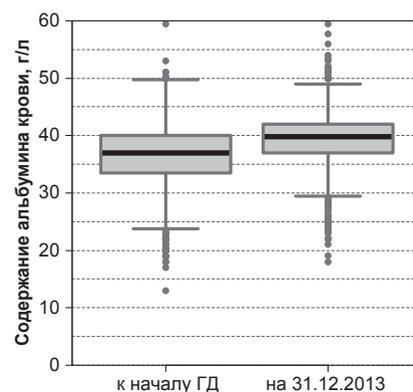


Рис. 53. Динамика уровня альбумина (в г/л) у больных с данными как к началу диализа, так и к декабрю 2013 года (данные по 1796 пациентам, пояснения см. в тексте)

она была равна 80 (интерквартильный размах 75-90 мм рт.ст.).

Следует также отметить рост уровня гемоглобина (рис. 52): к началу лечения гемодиализом медиана и интерквартильный размах составляли 89 и 76-102 г/л, а к декабрю 2013 года – 105 и 92-115 г/л соответственно.

При рассмотрении уровня альбумина также отмечается положительная динамика (рис. 53): к началу лечения гемодиализом медиана и интерквартильный размах составляли 37,0 и 33,5-40,0 г/л, а к декабрю 2013 года – 39,9 и 37,0-42,0 г/л соответственно¹.

Таким образом, ключевые клинические индикаторы, влияющие на прогноз лечения – уровень артериального давления, содержание гемоглобина и альбумина, улучшаются после начала лечения гемодиализом.

Однако наибольший интерес представляет не столько изменение того или иного показателя в течение 2013 г., сколько временной тренд за все время работы Регистра. Имеющиеся в Регистре данные позволяют оценить динамику вышеописанных показателей за период 2000-2013 гг. Эти сведения позволяют понять, насколько изменилась за этот период тактика лечения пациентов, впервые начинающих программный гемодиализ.

При рассмотрении уровня артериального давления видно, что после весьма продолжительного периода без явной динамики (в отдельные годы наблюда-

лись колебания доли больных с нормальным АД), за период 2010-2013 гг. наконец-то проявляется положительная тенденция к увеличению доли пациентов с нормальным АД; причем в первую очередь это относится к диастолическому, и в меньшей мере – к систолическому АД. В 2012-2013 г. доля пациентов с систолическим АД ниже 140 мм рт.ст. к началу лечения программным гемодиализом составила около 24%, тогда как к декабрю того же года – почти 39%, то есть разница в долях нормотоников составила 15% (рис. 54). Следует отметить, что схожую по выраженности динамику можно было видеть и в 2006 г., и в другие периоды, однако характер сохраняющейся от года к году тенденции эта динамика приобрела только в последние 4 года. Однако для окончательного суждения о том, насколько такая тенденция к уменьшению доли гипертоников связана с изменением тактики лечения и оптимизацией достижения сухого веса в раннем диализном периоде, необходим более глубокий анализ, выходящий за рамки данного отчета.

При рассмотрении динамики доли пациентов с целевым показателем диастолического давления

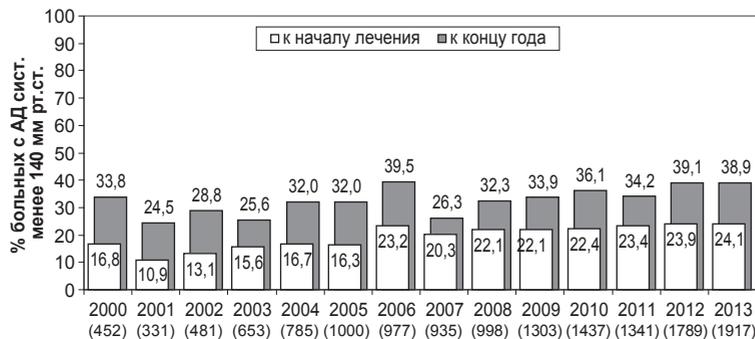


Рис. 54. Динамика уровня систолического АД у пациентов, впервые начавших лечение программным гемодиализом (данные за 2000-2013 гг., количество больных обозначено в скобках под годом)

¹ Как было указано выше, при интерпретации уровня альбумина плазмы крови возникают известные затруднения из-за разных методов определения, а также в связи с тем, что некоторые отделения возможно приводят в своих отчетах показатели процентного содержания альбумина от общего белка плазмы, но не абсолютные значения уровня альбумина, оцениваемые в граммах на литр.

(ниже 90 мм рт.ст.) можно отметить однозначное увеличение доли пациентов с нормальным диастолическим АД к началу лечения в 2012-2013 гг. по сравнению с предыдущим периодом (рис. 55). Так, среди впервые начавших гемодиализ эта доля доходила в 2012-2013 г. до 51%, а к концу года — до 71%, что почти на 10% больше результатов предыдущих лет. Однако абсолютные значения в разнице между долей имеющих нормальное диастолическое АД к концу первого года лечения и к началу диализа практически не изменились по сравнению с предыдущими годами, и эта разница составляла порядка 20%. Таким образом, можно сделать вывод, что в основном увеличение доли имеющих нормальное диастолическое АД было связано с изменением тактики ведения больных на додиализном этапе (рис. 48). В целом же следует констатировать по-прежнему неудовлетворительные результаты терапии артериальной гипертензии как на додиализном этапе, так и в ранний период диализа. Принимая во внимание поступившие из отделений сведения о «целевом» уровне АД (см. раздел «Применение антигипертензивной терапии у больных на диализе»), подчас недопустимо высоким, можно с уверенностью утверждать, что вопросу коррекции артериальной гипертензии на диализе и лежащей в ее основе гиперволемии во многих отделениях уделяется крайне мало внимания.

В отношении уровня гемоглобина можно говорить о сохраняющейся тенденции к уменьшению доли больных с уровнем гемоглобина ниже 100 г/л к началу лечения гемодиализом, тогда как доля таких пациентов к декабрю текущего года на протяжении последних пяти лет остается практически неизменной (рис. 56). Хотя эти показатели и выше, чем в 2000-2008 гг., в целом ситуация с терапией анемии как на додиализном этапе, так и на программном гемодиализе остается далекой от идеала. При анализе доли больных с уровнем альбумина 35 г/л и выше (рис. 57) за последние пять лет можно отметить определенные положительные тенденции, однако для окончательного суждения об этих тенденциях требуется дальнейшее наблюдение.

Безусловно, после начала лечения программным гемодиализом отмечается явная положительная динамика уровней артериального давления, гемоглобина и альбумина. Анализ этой динамики за последние пять лет в отноше-

нии артериальной гипертензии и выраженной анемии позволяет предполагать, что последняя в первую очередь обусловлена некоторым улучшением достижения целевых показателей на додиализном этапе лечения. При этом разница в доле больных, имеющих целевые значения к началу и к концу первого года лечения, практически не изменилась. Это позволяет думать об отсутствии существенных сдвигов в подходах к ведению больных в ранние сроки диализа.

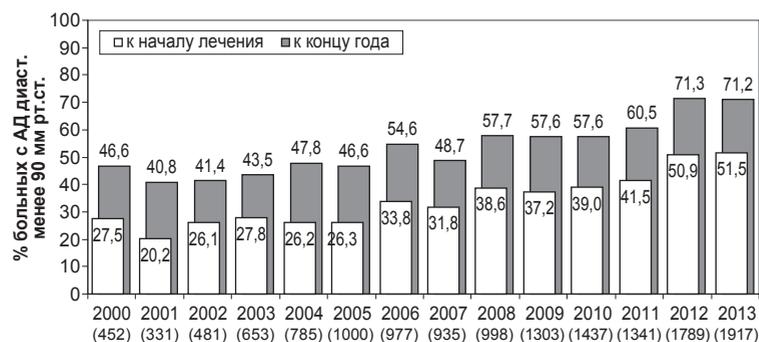


Рис. 55. Динамика уровня диастолического АД у пациентов, впервые начавших лечение программным гемодиализом (данные за 2000-2013 гг., количество больных обозначено в скобках под годом)

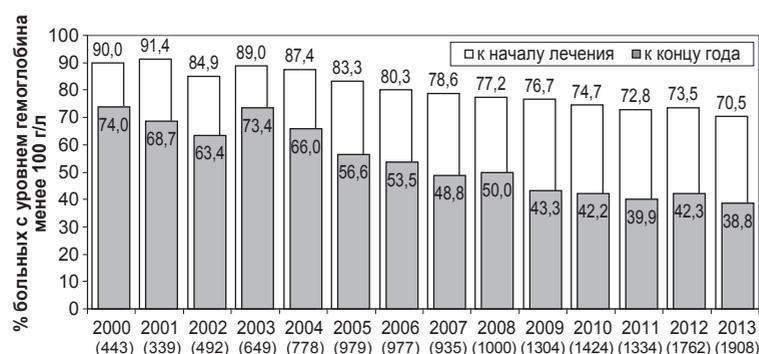


Рис. 56. Динамика уровня гемоглобина у пациентов, впервые начавших лечение программным гемодиализом (данные за 2000-2013 гг., количество больных обозначено в скобках под годом)

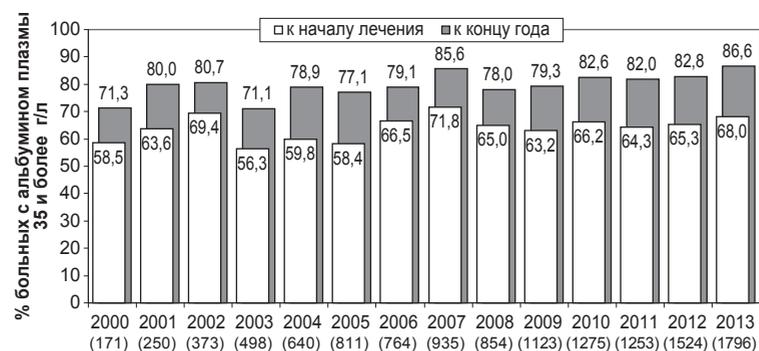


Рис. 57. Динамика уровня альбумина у пациентов, впервые начавших лечение программным гемодиализом, (данные за 2000-2013 гг., количество больных обозначено в скобках под годом)

Таблица 15

Показатели летальности в пересчете на 100 пациенто-лет в группе больных, лечившихся программным гемодиализом в течение года

	суммарный показатель за 2004-2008 гг.	2009		2010		2011		2012		2013		суммарный показатель за 2009-2013 гг.
		95% ДИ	95% ДИ	95% ДИ								
Возраст*	0-18	5,8	4,1-7,6	-	-	-	-	-	-	-	-	7,0
	19-44	5,0	4,7-5,4	4,5	3,8-5,2	4,3	3,5-5,0	3,9	3,3-4,5	4,4	3,8-5,1	4,3
	45-64	7,4	7,0-7,8	7,2	6,4-7,9	7,0	6,4-7,7	7,5	6,8-8,3	6,1	5,5-6,6	7,1
Пол**	≥ 65	12,3	11,2-13,5	11,6	9,5-13,7	15,8	13,7-18,0	11,3	9,4-13,2	11,4	10,0-12,9	13,4
	м	7,7	7,3-8,1	7,8	7,0-8,6	7,3	6,6-7,9	7,5	6,7-8,3	6,1	5,6-6,7	8,1
Первичное заболевание***	ж	6,4	6,0-6,7	6,5	5,7-7,3	6,4	5,7-7,0	6,5	5,7-7,2	6,2	5,6-6,8	7,0
	Хр.ГН	5,5	5,2-5,9	5,3	4,6-5,9	4,9	4,3-5,5	5,3	4,6-6,0	4,3	3,7-4,8	5,3
	Хр.ПН и ТИН	8,0	7,2-8,8	7,0	5,6-8,4	8,7	7,2-10,1	7,8	6,3-9,3	5,8	4,8-6,8	8,2
	ПК	4,9	4,2-5,6	4,9	3,6-6,3	4,6	3,5-5,7	4,8	3,5-6,0	4,4	3,4-5,4	5,0
	ЛН	13,8	12,4-15,3	11,4	9,3-13,5	12,3	10,4-14,2	12,0	10,0-14,0	10,1	8,6-11,5	12,8
Всё	В/Н	3,3	2,4-4,3	4,7	2,4-7,0	-	-	-	-	-	-	3,8
	Лр	11,1	10,1-12,2	10,6	8,6-12,5	13,0	11,2-14,9	9,6	8,0-11,3	9,3	8,0-10,6	11,2
		7,1	6,8-7,4	7,1	6,6-7,7	7,4	6,9-7,9	7,1	6,6-7,7	6,3	5,9-6,7	7,9
												7,2
												6,9-7,4

* рассчитано только для больных с известным возрастом ** рассчитано только для больных с известным полом «с» показатель не рассчитан, т.к. число смертей менее 30 95% ДИ – 95% доверительный интервал

В целом у значительной части пациентов ключевые лабораторные и клинические показатели после начала диализа продолжают оставаться ниже целевых значений, что свидетельствует о сохраняющейся недостаточной терапии упомянутых синдромов. Особую обеспокоенность вызывает недостаточное внимание к коррекции гиперволемии, которая, как обсуждалось выше, у значительной части пациентов на диализе является ведущим фактором в развитии и усугублении артериальной гипертензии и гипертрофии миокарда левого желудочка.

Летальность и выживаемость больных на программном гемодиализе

Сведения о летальности были доступны по 293 отделениям (76,3%). Средний показатель годичной летальности в 2013 г. составил 6,8% (8,4% в 2011 г., 8,0% в 2009 г., 8,3% в 2007 г., 7,8% в 2005 г., 8,4% в 2003 г., 9,1% в 2002 г., 11,2% в 2001 г., 10,1% в 2000 г., 13% в 1999 г.). Его величина в разных отделениях варьировала в широком диапазоне – от 0-2% до 27,8%.

Более точные представления о летальности и ее структуре, а также выживаемости могут быть получены только в результате анализа индивидуальных данных по больным, которые приведены ниже. При анализе уровня смертности мы использовали не процент умерших больных, а показатель летальности на 100 пациенто-лет².

Данные о годичной летальности больных, находившихся на лечении программным гемодиализом в 2004-2013 гг., представлены в табл. 15.

Вариабельность показателей годичной летальности за 2004-2013 гг. внутри отдельной группы пациентов может быть обусловлена несколькими причинами. Во-первых, изменением тактики лечения части пациентов отдельной возрастной или нозологической группы, ибо при общем улучшении качества лечения показатели летальности будут снижаться во всех возрастных, нозологических и гендерных группах пациентов. Во-вторых, изменениями возрастной и нозологической структуры больных на протяжении последних лет. При расчете общей летальности или

² Пояснения методики расчета и интерпретации показателя летальности на 100 пациенто-лет см. на <http://boris.bikbov.ru/?p=48>

Таблица 16

Число пациентов, по которым рассчитана выживаемость больных, впервые начавших лечение программным гемодиализом в 2009-2013 гг. (с первого дня ЗПТ на 90 день и 1-5 годы лечения)

		1 день	90 дней	1 год	2 года	3 года	4 года
Возраст	0-18	327	237	137	72	37	14
	19-44	4862	4321	3100	1836	998	447
	45-64	8706	7626	5581	3368	1813	814
	≥ 65	2937	2394	1563	819	411	182
Пол	м	9295	8122	5744	3276	1723	741
	ж	7606	6529	4678	2825	1531	709
Первичное заболевание	Хр.ГН	5249	4650	3386	1997	1119	497
	Хр.ПН и ТИН	2737	2375	1717	1014	521	251
	ПК	1647	1492	1142	760	422	193
	ДН	2831	2437	1678	944	490	222
	В/Н	444	385	261	162	86	35
	Гиперт.НС	1390	1174	789	462	253	102
	Сист.забол.	611	498	325	180	94	38
	Др	2467	1964	1280	632	289	124
Все		17376	14975	10578	6151	3274	1462

летальности в отдельных возрастных группах на итоговый показатель будет влиять доля пожилых пациентов и больных с васкулопатиями, имеющих более серьезный прогноз. В-третьих, учитывая относительно небольшую численность групп пациентов, эти колебания могут быть обусловлены случайными изменениями. Для того, чтобы свести к минимуму влияние этого фактора, мы также рассчитали суммарную летальность за пятилетний период 2009-2013 гг. (которая рассчитана на основании 4279 летальных исходов, зафиксированных за 59724 пациенто-лет наблюдения), показатели которой и приведены далее в тексте. В целях оптимизации печатной версии отчета мы также приводим суммарные показатели летальности за 2004-2008 гг. (которая рассчитана на основании 2597 летальных исходов, зафиксированных за 36670 пациенто-лет наблюдения), что позволяет также сравнить летальность за пятилетние периоды.

Летальность среди детей составила³ 7,0 на 100 пациенто-лет, и этот показатель практически не изменился, тогда как для большинства других групп можно отметить отчетливую тенденцию снижения летальности по сравнению с периодом 2004-2008 гг. (табл. 15). Летальность была минимальной – 4,3 на 100 пациенто-лет среди пациентов 19-44 лет. Она составила 6,9 на 100 пациенто-лет в возрастной группе 45-64 года и достигала 13,4 на 100 пациенто-лет среди пожилых пациентов. Летальность была несколько выше у мужчин по сравнению с женщинами – 7,3 и 6,5 на 100 пациенто-лет, соответственно. Среди больных с диабетическим нефросклерозом показа-

тели годичной летальности достигали 11,7 на 100 пациенто-лет, при гипертензивном нефросклерозе – 10,4 на 100 пациенто-лет, при системных заболеваниях – 10,8 на 100 пациенто-лет, при амилоидозе – 18,0 на 100 пациенто-лет. При хроническом гломерулонефрите и поликистозе почек летальность колебалась в пределах 4,7-5,0 на 100 пациенто-лет. В группе пациентов с диагнозом «хронический пиелонефрит» и «тубулоинтерстициальный нефрит» летальность достигала 7,9 на 100 пациенто-лет, что может отражать гипердиагностику этих заболеваний и существенную долю других болезней почек, скрытых за этим диагнозом.

В 2013 г. доля смертей от кардиоваскулярной патологии составляла 44,4%, от инфекционных осложнений – 8,7%, от злокачественных новообразований – 6,2%, вследствие отказа от лечения и суицида – 2,2%. Причины 28,0% смертей были неизвестны, а 10,5% смертей были обусловлены другими причинами.

Для увеличения точности расчетов, в первую очередь, в отдельных возрастных группах, мы объединили данные о причинах смерти за пятилетний период 2009-2013 гг., анализ которого приведен ниже.

В структуре летальности больных, находящихся на лечении ГД, преобладала кардиоваскулярная патология (47,7% всех летальных исходов). Далее следовали инфекционные осложнения (8,1%), злокачественные новообразования (5,4%), желудочно-кишечное кровотечение (3,1%), отказ от лечения или суицида (2,0%), уремия как следствие позднего начала ЗПТ или неадекватного диализа (0,8%). Другие причины, каждая из которых составляла менее одного процента в структуре летальности, обуславливали 13,9% всех смертей. Причина 23,0% смертей оставалась неизвестной.

³ Здесь и далее по тексту приведены средние значения летальности за 2009-2013 гг.

Таблица 17

Выживаемость больных, впервые начавших лечение программным гемодиализом в 2009-2013 гг. (с первого дня ЗПТ на 90 день и 1-5 годы лечения)

	90-дневная		1-летняя		2-летняя		3-летняя		4-летняя		5-летняя	
	95% ДИ	95% ДИ	95% ДИ	95% ДИ	95% ДИ	95% ДИ	95% ДИ	95% ДИ	95% ДИ	95% ДИ	95% ДИ	95% ДИ
Возраст*	0-18	95,2	92,0	88,7-95,4	90,4	86,6-94,5	90,4	86,6-94,5	84,9	76,9-93,7	84,9	76,9-93,7
	19-44	97,6	93,6	92,9-94,4	89,1	88,0-90,2	86,4	85,1-87,8	82,6	80,8-84,4	77,7	74,4-81,3
	45-64	96,0	91,0	90,4-91,7	85,5	84,7-86,4	80,4	79,3-81,6	75,5	74,0-77,1	71,0	68,3-73,8
	≥ 65	91,2	82,5	81,0-84,0	72,6	70,6-74,6	64,3	61,8-67,0	57,2	54,1-60,6	53,0	49,0-57,4
Пол**	м	96,2	91,2	90,5-91,8	84,9	84,1-85,9	79,9	78,8-81,1	74,6	73,1-76,2	69,9	67,4-72,6
	ж	95,3	90,3	89,5-91,0	85,2	84,2-86,1	80,5	79,3-81,8	75,8	74,2-77,4	71,6	68,8-74,6
Первичное заболевание***	Хр.ПН	97,3	93,9	93,2-94,6	89,9	88,9-90,9	86,5	85,2-87,8	82,6	80,9-84,4	79,5	76,7-82,4
	Хр.ПН и ТИН	95,4	90,5	89,3-91,6	84,4	82,8-86,0	78,7	76,5-80,9	73,8	71,0-76,7	70,3	66,1-74,8
	ПК	98,0	95,8	94,7-96,8	92,7	91,3-94,2	89,5	87,5-91,5	85,3	82,5-88,2	80,3	75,2-85,8
	ДН	94,9	86,3	84,9-87,7	76,9	75,0-78,8	69,2	66,8-71,6	62,9	60,0-66,0	51,4	43,5-60,7
	В/Н	98,1	96,3	94,4-98,3	93,5	90,6-96,5	91,4	87,8-95,2	85,2	78,5-92,5	80,2	69,4-92,6
	Гиперт.НС	94,2	87,3	85,4-89,2	78,7	76,1-81,4	73,7	70,6-76,9	68,6	64,8-72,6	64,3	58,8-70,3
Сист.забол.		91,3	83,8	80,7-87,0	76,9	72,8-81,1	71,9	67,1-77,1	64,9	58,4-72,1	62,4	54,8-71,1
	Др	90,9	82,2	80,5-83,8	75,6	73,5-77,7	69,8	67,2-72,6	63,7	60,1-67,5	63,0	59,3-67,0
Все	95,3	89,9	89,4-90,3	84,0	83,3-84,7	79,1	78,3-80,0	74,2	73,1-75,3	69,7	67,8-71,6	

* рассчитано только для больных с известным возрастом ** рассчитано только для больных с известным полом *** рассчитано только для больных с известным диагнозом
«<» показатель не рассчитан, т.к. число больных менее 30 95% ДИ – 95% доверительный интервал

В структуре кардиоваскулярной летальности доминировали сердечная недостаточность, нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, внезапная смерть и тромбоэмболия легочной артерии (13,0%, 11,8%, 5,0%, 3,8% и 1,9% всех летальных исходов соответственно), а в структуре инфекционной – септицемия (4,3% всех летальных исходов).

Анализ летальности в отдельных возрастных группах (проведен по 40 смертям среди детей, 784 пациента 19-44 лет, 2222 пациентов 45-64 лет и 1092 пациентов 65 и более лет) показал, что кардиоваскулярная патология является ведущей причиной смерти во всех возрастных группах (рис. 58). Смерть вследствие инфекционных осложнений находилась на втором месте, и ее удельный вес среди больных 19-44 лет составил 13,1%, тогда как среди старших возрастных групп – 4,9-7,9%. Процент смертей от злокачественных новообразований увеличивался с возрастом с 2,4 до 7,1%. Доля летальных исходов вследствие отказа пациента от лечения была практически одинаковой во всех возрастных группах (1,8-2,8%).

Имеющиеся данные позволяют также оценить выживаемость больных, впервые начавших лечение программным гемодиализом. Выживаемость всех больных, начавших лечение программным гемодиализом в 2009-2013 гг. (5-летняя выживаемость 70,3% – 95% ДИ 69,4-71,3) практически не отличалась от выживаемости пациентов, начавших лечение в 2004-2008 гг. (5-летняя выживаемость 69,7% – 95% ДИ 67,8-71,6), различия статистически незначимы ($p=0,80$).

Далее мы приводим показатели выживаемости пациентов, принятых на лечение в 2009-2013 гг., а в ряде специально оговоренных случаев они сопоставляются с выживаемостью начавших лечение в предшествующий пятилетний период 2004-2008 гг. В табл. 17 приведены данные о выживаемости больных, начиная с первого дня лечения (число больных указано в табл. 16). В табл. 18 приведены данные о выживаемости начиная с 91 дня лечения. Эта методика расчета, с одной стороны, позволяет исключить влияние смертности, связанной непосредственно с осложнениями преддиализной уремии, а с другой стороны делает возможным сравнение показателей выживаемости с международными данными.

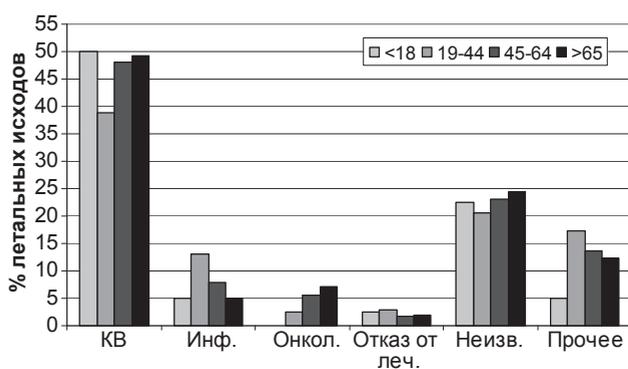


Рис. 58. Структура причин летальности в зависимости от возраста больных (данные о 4138 причинах смерти больных в 2009-2013 гг.).

Причины смерти: КВ – кардиоваскулярные, Инф. – инфекционные, Онкол. – злокачественные новообразования, Отказ от леч. – отказ от лечения или суицид, Неизв. – причина неизвестна

В результате (табл. 17) подтвердилась показанная ранее связь выживаемости с возрастом (рис. 59) и основным заболеванием почек (рис. 60), но не с полом пациента (рис. 61).

Максимальные темпы снижения выживаемости отмечались для всех групп пациентов в первые три месяца лечения гемодиализом. Так, среди всех начавших ГД больных снижение выживаемости за первые три месяца лечения составило 5,4%, тогда как за весь пятилетний срок – 30,3%. Таким образом, снижение выживаемости в первые три месяца (т.е. за 5% времени от 60 месяцев) обусловило почти 18% снижения выживаемости за весь период наблюдения. Столь существенное снижение выживаемости в первые три месяца лечения может быть обусловлено поздним выявлением ХХПН и как следствие этого – поздним началом диализа и смертью от уремии. В этой связи следует еще раз подчеркнуть необходимость развития программ раннего выявления хронической болезни почек в группах повышенного риска, которые позволяют, наряду с другими преимуществами, своевременно выявлять пациентов, требующих начала лечения диализом, что существенно снижает раннюю и общую летальность.

Общая выживаемость на программном гемодиализе и перитонеальном диализе (рис. 62), хотя на графике и отмечается некоторое расхождение кривых, статистически значимо не различается на протяжении всего пятилетнего периода наблюдения.

В сравнении с Европейскими данными [8] 2-летняя выживаемость в России при расчете с первого дня ГД была на 2,5% ниже среди пациентов 19-44 лет, и почти на 6% выше для пациентов 45-64 лет и старше 65 лет, и более чем на 9% выше для больных сахарным диабетом (рис. 63). При расчете с 91 дня лечения отмечалась такая же закономерность (рис. 64). Выживаемость пациентов в России была выше чем в США [13] во всех группах больных за исключе-

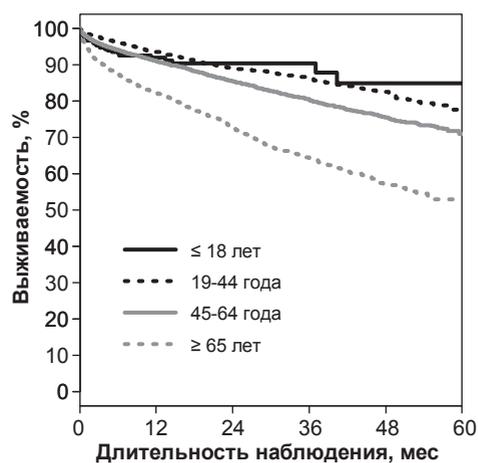


Рис. 59. Выживаемость в зависимости от возраста среди больных, начавших лечение программным гемодиализом в 2009-2013 гг. (анализ выживаемости в зависимости от первого вида диализа, начиная с первого дня лечения)

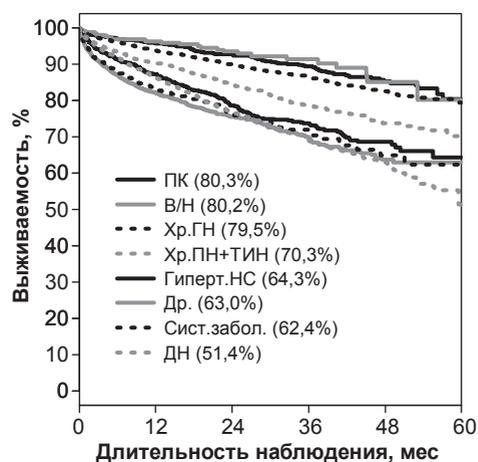


Рис. 60. Выживаемость в зависимости от заболевания почек, приведшего к развитию ХПН, среди больных, начавших лечение гемодиализом в 2009-2013 гг. (анализ выживаемости в зависимости от первого вида диализа, начиная с первого дня лечения)

В/Н – врожденные и наследственные заболевания почек, ПК – поликистоз, Хр. ГН – хронический гломерулонефрит, ДН – диабетический нефросклероз, Гиперт.НС – гипертензивный нефроангиосклероз, Сист.забол. – системные заболевания

нием детей, что можно связать с крайне высокими долями пациентов в США, у которых длительность диализной процедуры составляет менее четырех часов и у которых используется временный сосудистый доступ или сосудистый протез. Следует отметить, что лучшая выживаемость больных с диабетической нефропатией в России может быть связана с большой долей пациентов с сахарным диабетом 1 типа в российской популяции, тогда как для других стран характерно более значительное превалирование больных сахарным диабетом 2 типа (то есть относящихся к более старшей возрастной группе и имеющих больше сопутствующей патологии). Выживаемость детей в России оказалась почти на 3% ниже, чем в Европе при расчете с первого дня лечения, но не при расчете

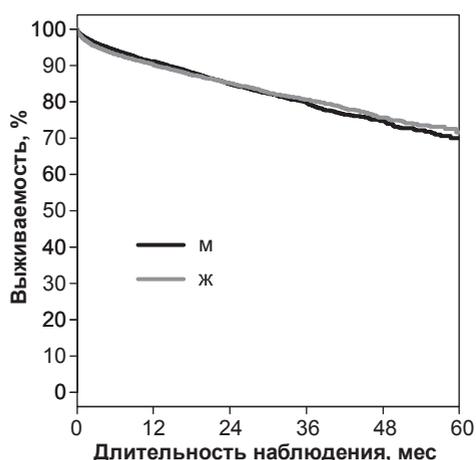


Рис. 61. Выживаемость в зависимости от пола больных, начавших лечение программным гемодиализом в 2009-2013 гг. (анализ выживаемости в зависимости от первого вида диализа, начиная с первого дня лечения)

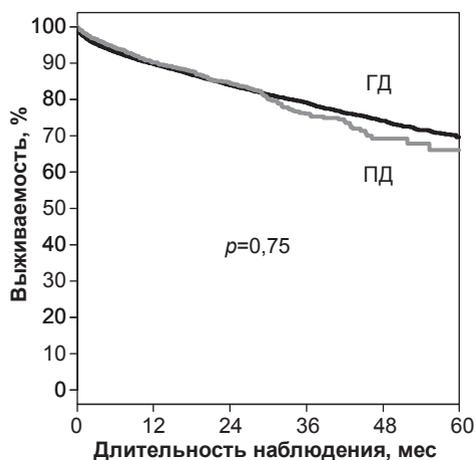


Рис. 62. Выживаемость больных на диализе (ПД – перитонеальный диализ, ГД – гемодиализ). Анализ выживаемости для ГД и ПД проведен в зависимости от первого вида диализа, начиная с первого дня диализа среди начавших лечение в 2009-2013 гг.)

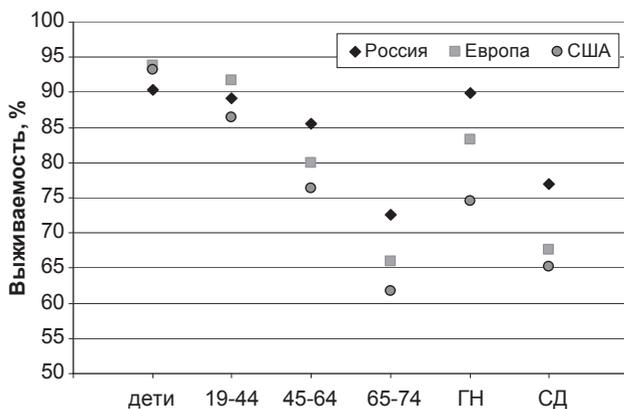


Рис. 63. Показатели двухлетней выживаемости больных на программном гемодиализе (с первого дня лечения) в России, Европе и США (данные по Европе приведены как суммарный показатель для гемо- и перитонеального диализа).

Отдельно приведены данные для разных возрастных групп (в Европе и США для группы детей возраст составляет 0-19 лет, в России – 0-18 лет), пациентов с гломерулонефритом (ГН) и сахарным диабетом (СД)

с 91 дня лечения, что может быть следствием более тяжелого состояния детей к началу лечения по сравнению с больными в Европе.

Вопросы дальнейшего совершенствования диализной помощи в нашей стране требуют повышенного внимания к двум аспектам лечения. Первый из них – это своевременная диагностика ХБП, организация системы наблюдения нефрологом на преддиализном этапе и повсеместная ликвидация дефицита диализных мест. Второй аспект – обеспечение адекватного диализа, своевременной и полноценной диагностики осложнений ТХПН и их современной терапии. В этой связи также необходимо внимание к возможности консультации диетологом, психологом и врачами других смежных специальностей.

Инфицированность вирусами гепатитов В и С

Данные об инфицированности вирусами гепатита за 2013 г. были представлены 166 отделениями (43,2% от общего количества отделений), в которых суммарно лечилось 74,2% от всех ГД-пациентов на 31.12.2013.

Согласно общим отчетам о работе отделения, среди пролеченных за год в этих центрах 19553 больных 17,6% (3439 пациентов) были инфицированы вирусами гепатита (6,0% – только гепатит В, 9,5% – только гепатит С, и 2,1% – микст-инфекция). Согласно индивидуальным данным, среди 16311 больных, получавших лечение ГД на конец 2013 г., процент инфицированных вирусным гепатитом В составил 11,3%, а вирусным гепатитом С – 13,2%. Хотя эти данные и позволяют думать, что сведения об инфицированности гепатитами в общих отчетах о работе отделения занижены, далее мы анализируем только последние, поскольку они охватывают большее число больных.

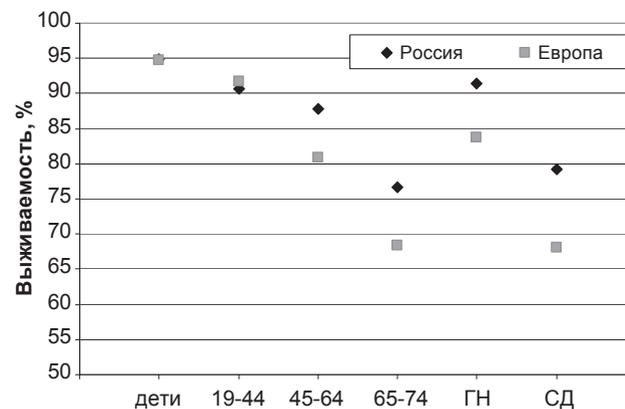


Рис. 64. Показатели двухлетней выживаемости больных на программном гемодиализе (с 91 дня лечения) в России и Европе (данные по Европе приведены как суммарный показатель для гемо- и перитонеального диализа).

Отдельно приведены данные для разных возрастных групп (в Европе для группы детей возраст составляет 0-19 лет, в России – 0-18 лет), пациентов с гломерулонефритом (ГН) и сахарным диабетом (СД)

Таблица 18
Выживаемость больных, впервые начавших лечение программным гемодиализом в 2009-2013 гг. (с 91 дня ЗПТ на 1-5 годы лечения + 90 дней)

	1-летния		2-летния		3-летния		4-летния		5-летния		
	95% ДИ	95% ДИ	95% ДИ	95% ДИ	95% ДИ	95% ДИ	95% ДИ	95% ДИ	95% ДИ	95% ДИ	
Возраст*	0-18	94,9	91,6-98,3	94,9	91,6-98,3	92,3	86,4-98,6	89,1	81,0-98,0	89,1	81,0-98,0
	19-44	94,7	93,9-95,4	90,7	89,6-91,7	87,1	85,7-88,6	82,6	80,5-84,8	79,6	76,2-83,2
	45-64	93,6	93,0-94,2	87,8	86,9-88,7	82,2	80,9-83,4	77,5	75,8-79,2	74,0	71,1-76,9
	≥ 65	88,0	86,6-89,5	76,6	74,4-78,9	68,4	65,5-71,3	61,4	57,8-65,3	58,2	53,8-62,9
Пол**	м	93,2	92,6-93,8	86,9	86,0-87,8	80,8	79,5-82,1	75,7	73,9-77,5	72,7	70,0-75,4
	ж	93,4	92,7-94,0	88,2	87,2-89,2	83,5	82,2-84,8	78,5	76,8-80,3	75,2	72,2-78,3
Первичное заболевание***	Хр.ГН	95,4	94,8-96,1	91,4	90,4-92,5	87,6	86,3-89,1	83,5	81,6-85,5	81,6	78,8-84,6
	Хр.ГПН и ТИН	93,6	92,6-94,7	87,0	85,3-88,7	81,2	78,9-83,6	76,4	73,4-79,6	73,7	69,3-78,3
	ПК	97,3	96,4-98,2	94,0	92,6-95,5	89,7	87,5-92,0	86,6	83,7-89,6	82,0	76,8-87,6
	ЛН	88,5	87,1-89,9	79,2	77,2-81,2	70,8	68,2-73,5	63,3	59,8-66,9	54,2	45,9-64,0
	В/Н	97,8	96,1-99,4	94,1	91,0-97,3	92,1	88,0-96,3	86,8	80,1-94,1	81,7	70,8-94,4
	Гиперт.НС	90,2	88,3-92,1	80,7	77,8-83,6	76,2	72,8-79,8	70,1	65,4-75,2	68,2	62,5-74,6
	Сист.забол.	89,6	86,6-92,6	82,1	77,8-86,6	76,1	70,6-82,1	71,1	64,2-78,7	68,3	60,1-77,7
	Др	88,6	87,0-90,1	82,1	80,0-84,3	74,0	70,9-77,3	69,4	65,3-73,7	69,4	65,3-73,7
	Все	92,8	92,3-93,2	86,8	86,1-87,4	81,3	80,4-82,3	76,4	75,1-77,6	73,1	71,1-75,1

* рассчитано только для больных с известным возрастом ** рассчитано только для больных с известным полом *** рассчитано только для больных с известным диагнозом
«-» показатель не рассчитан, т.к. число больных менее 30 95% ДИ – 95% доверительный интервал

Впервые в 2013 г. маркеры вирусных гепатитов были выявлены у 313 больных (1,6% от пролеченных за год). При этом маркеры гепатитов В и С были выявлены впервые примерно у одинакового количества больных (132 и 154 пациента (0,7% и 0,8%, соответственно), а микст-инфекция – у 27 пациентов (0,1%).

В сравнении с результатами анализа индивидуальных данных и общих отчетов (табл. 19) можно говорить о продолжающемся снижении как процента больных, инфицированных вирусными гепатитами, так и числа впервые инфицированных. Однако в целом доля инфицированных пациентов все еще довольно высока. Для ряда регионов это можно объяснить неблагоприятной ситуацией с проведением противоэпидемических мероприятий, в первую очередь – с вакцинацией против вирусного гепатита В. С другой стороны, довольно высокий уровень выявления впервые инфицированных может указывать также на недостаточную эффективность применяемых схем вакцинации у больных на диализе и необходимость ее проведения с контролем уровня приобретенных антител к вирусу гепатита В [5], [9].

Вакцинация больных против гепатита В проводилась в 78,3% отделений (78,3% в 2011 г., 75,9% в 2009 г., 79,5% в 2007 г., 66,8% в 2005 г. и 58,7% в 2003 г.), в которых проходили лечение 14984 пациента (77,6% от проходивших лечение в отделениях, предоставивших данные). Таким образом, несмотря на значительный процент отделений, в которых проводится вакцинация против вирусного гепатита В, при общем уменьшении процента инфицированных больных, почти каждый четвертый пациент из пролеченных ГД в 2013 г. не был обеспечен вакцинацией. Следует отметить также, что 9 из 166 отделений не имели возможности проводить вакцинацию персонала, и еще в 14 отделениях охват вакцинацией персонала был менее 80%.

Отдельные аппараты или помещения для больных, инфицированных вирусным гепатитом В, выделялись в 72,4% отделений (в 2011 г. – в 63,0%).

Доля инфицированных вирусом гепатита В существенно варьировала в зависимости от региона. Она была минимальной (1-4%) в Белгородской, Брянской, Владимирской, Иркутской, Калужской, Курганской, Московской, Мурманской, Ни-

Таблица 19

Доля больных, инфицированных вирусными гепатитами В и С, от общего числа лечившихся ГД в 1998-2013 гг.

ГОД	% инфицированных вирусным гепатитом			
	ТОЛЬКО HBV	ТОЛЬКО HCV	HBV + HCV	всего
1998	22,4	28,6	-	51,0
1999	16,8	22,3	-	39,1
2000	9,6	18,8	4,9	33,3
2001	11,7	16,4	6,0	34,1
2002	10,5	17,4	7,5	35,4
2003	9,8	17,2	5,3	32,4
2004	8,4	16,0	5,6	30,0
2005	7,4	15,0	4,7	27,1
2006	8,6	15,3	4,7	28,7
2007	8,0	15,2	4,1	27,3
2008	7,6	13,9	3,7	25,1
2009	6,6	12,5	3,5	22,6
2010	6,7	12,7	3,1	22,5
2011	6,5	11,3	2,8	20,6
2012	5,6	9,4	2,0	17,0
2013	6,0	9,5	2,1	17,6

жегородской, Орловской, Рязанской, Саратовской, Свердловской, Томской, Тюменской, Ульяновской и Челябинской областях, Пермском и Хабаровском краях, республиках Адыгея, Дагестан, Ингушетия, Калмыкия, Карелия, Мордовия, Саха (Якутия), Татарстан, Удмуртия, Чечня, Еврейской автономной области и Ханты-Мансийском автономном округе. Максимальная доля инфицированных больных (16-30%) отмечалась в Амурской, Омской и Тверской областях, Краснодарском крае, республике Коми.

Процент инфицированных гепатитом С был минимальным (1-4%) в Брянской, Калужской, Липецкой, Мурманской, Ростовской, Тюменской и Ярославской областях и достигал максимальных показателей (25-50%) в Алтайском крае, Амурской и Ивановской областях, Еврейской автономной области, республике Тыва.

Индивидуальные данные и показатели качества лечения ПД-больных

Состав больных на перитонеальном диализе

Индивидуальная информация была предоставлена по 1057 больным, получавшим ПД на конец 2013 года (50,4% от всех больных), и 280 пациентам, впервые начавшим лечение ПД в течение года (42,2% от их числа).

На основании индивидуальных данных можно сделать вывод, что возрастная структура ПД-

больных отличалась от таковой в отделениях гемодиализа за счет большей доли детей и пожилых пациентов. Среди лечившихся на конец 2013 года процент детей составил 10,1%, пациентов в возрасте 19-44 лет – 28,2%, 45-64 лет – 40,3%, больных 65 лет и старше – 21,4% (рис. 65). При этом следует отметить постепенное увеличение доли пожилых пациентов (рис. 66), наблюдаемое за время работы регистра и характерное также и для ГД-больных. За 2012-2013 гг. на ПД выросла также доля пациентов младше 18 лет, что можно считать положительной тенденцией – учитывая, что ПД является оптимальным методом диализа для детей. Среди впервые начавших лечение ПД в 2013 году 16,9% составляли дети, 28,3% – пациенты 19-44 лет, 35,5% – 45-64 лет, а доля больных 65 лет и старше достигла 19,3% (рис. 65).

В структуре причин ТХПН на ПД (табл. 20) так же, как и среди ГД-больных, доминировал гломерулонефрит (34,5%), хотя его доля и несколько уменьшилась по сравнению с предыдущими годами. В отличие от предыдущих лет нозологический состав ПД-больных и по доле других нозо-

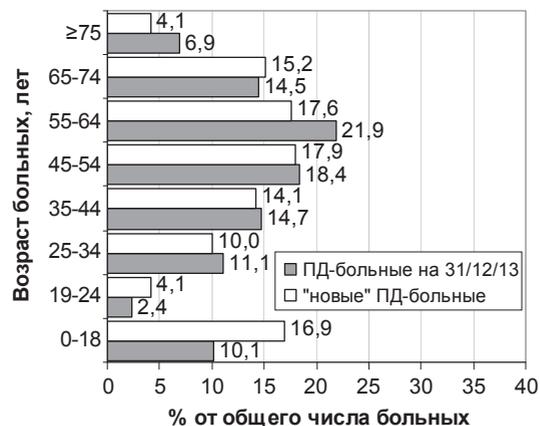


Рис. 65. Распределение по возрасту больных, впервые начавших лечение перитонеальным диализом в 2013 г., и больных, находящихся на лечении на 31.12.2013

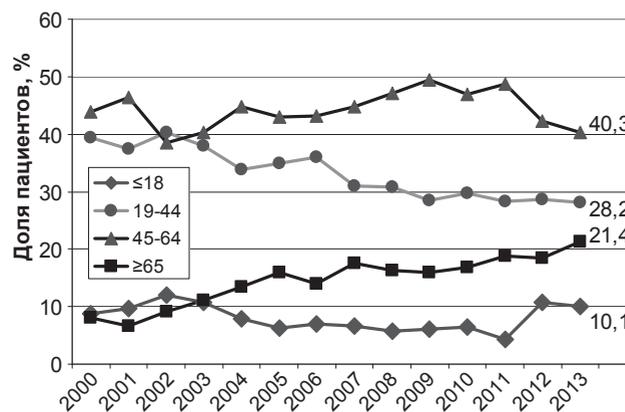


Рис. 66. Динамика возрастного состава больных, находившихся на лечении перитонеальным диализом на 31.12, данные за 2000-2013 гг.

Таблица 20

Структура причин хронической почечной недостаточности в популяции больных, получающих лечение перитонеальным диализом на 31.12.2013

Диагноз основного заболевания, явившегося причиной ХПН	В целом все ПД-больные		По возрастным группам* (%)			
	абсолют. кол-во	частота, %	≤ 18	19-44	45-64	≥ 65
Хронический гломерулонефрит	308	34,5	16,5	40,6	40,4	24,7
Диабетический нефросклероз	130	14,6	0,0	25,4	13,0	11,1
Пиелонефрит	105	11,8	6,2	12,3	10,5	16,3
Поликистоз почек	105	11,8	13,4	3,3	17,7	10,5
Врожденные и наследственные поражения почек	70	7,8	46,4	7,8	1,1	1,1
Поражение почек вследствие артериальной гипертензии	58	6,5	0,0	1,6	6,6	15,8
Поражение почек при системных заболеваниях	34	3,8	9,3	2,0	2,2	6,3
Интерстициальный нефрит	31	3,5	2,1	2,5	4,4	3,7
Хроническая почечная недостаточность неясной этиологии	23	2,6	1,0	2,5	1,4	5,8
Другие поражения почек	21	2,4	4,1	0,8	1,7	4,7
Амилоидоз	7	0,8	1,0	1,2	0,8	0,0

* рассчитано только для больных, для которых известен и возраст, и нозология

логий несущественно отличался от такового на ГД (табл. 28). При рассмотрении динамики причин ТХПН у ПД-больных (рис. 67) можно отметить, что за счет большей доли детей в 2012-2013 гг. увеличилась представленность врожденных и наследственных аномалий развития. В то же время снизилась доля диабетической нефропатии, хотя она по-прежнему остается второй по значимости после хронического гломерулонефрита причиной ТХПН на ПД.

В отличие от гемодиализа, среди больных на перитонеальном диализе преобладали женщины (55,1%).

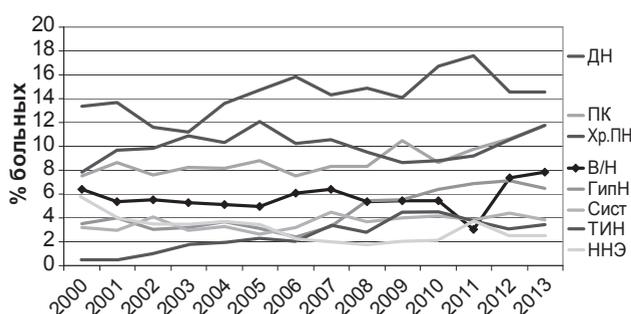


Рис. 67. Динамика за 2000-2013 гг. доли отдельных причин ТХПН у больных, находящихся на лечении ПД на 31.12

Хр.ПН – хронический пиелонефрит, ПК – поликистоз,
 ДН – диабетический нефросклероз,
 В/Н – врожденные и наследственные заболевания почек,
 ГН – гипертензивный нефросклероз,
 ТИН – тубулоинтерстициальный нефрит,
 ННЭ – нефропатия неясной этиологии

Некоторые лабораторные и клинические данные о состоянии больных на перитонеальном диализе

В группу регистра поступили индивидуальные данные по биохимическим и клиническим показателям 15-27% (в зависимости от показателя) пациентов от общего числа лечившихся на 31.12.2013 г. (табл. 21).

По состоянию на конец 2013 г. показатель Kt/V составлял 2,1 и выше у 44,6% больных, доля пациентов с Kt/V 1,7-2,09 была равна 43,9%, а процент больных, у которых он не достигал 1,7, снизился до 11,5% (рис. 68), что может отражать увеличение опыта работы за последние два года ряда относительно недавно начавших ПД отделений. Об этом, в частности, может свидетельствовать не только уменьшение доли пациентов с низким Kt/V, но и некоторое снижение частоты перитонитов. В то же время, нельзя исключить, что положительная динамика обусловлена фрагментарным предоставлением информации не более чем по трети всех пациентов на ПД, и окончательное суждение об истинном изменении качества лечения возможно только после увеличения поступления в регистр индивидуальных данных о состоянии ПД-больных.

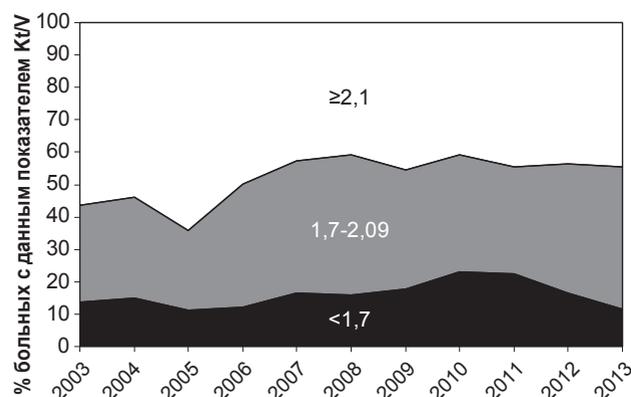
Распределение ПД-пациентов по транспортным характеристикам брюшины и, в частности, по показателю D/P креатинина (рис. 69), позволяет говорить об увеличении доли пациентов со значениями D/P 0,5-0,64 («низких транспортеров») до 34,2%. Тогда как доля ПД-больных с высокой проницаемостью брюшины сократилось до 19,8%, а доля «средних и средне-высоких транспортеров» – до 41,3%.

Таблица 21

Число ПД-больных, по которому имелись данные о лабораторных и клинических показателях на декабрь 2003-2013 гг.

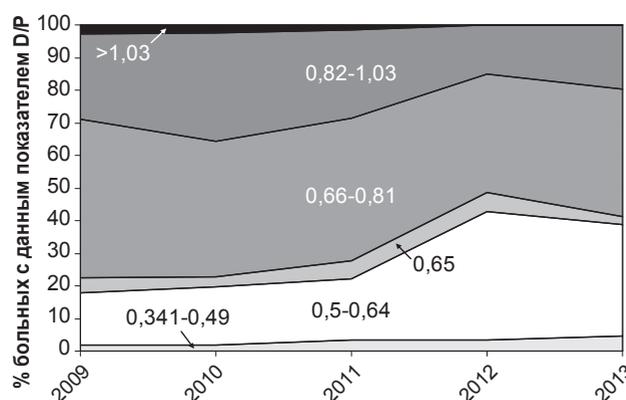
Показатель \ год	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Kt/V	255	323	330	480	372	480	526	467	543	371	312
Гемоглобин крови	249	379	372	534	446	618	618	575	691	509	564
АД	293	380	370	538	422	628	618	553	648	372	493
Альбумин крови	246	369	345	519	431	611	610	571	663	499	531
Индекс массы тела	246	336	343	533	428	594	612	492	566	353	443
Кальций общий	-	-	-	-	-	419	517	424	581	605	563
Фосфор плазмы	-	-	-	-	-	439	542	462	598	630	563
Паратгормон	-	-	-	-	-	308	449	396	538	520	465
Холестерин	-	-	-	-	-	412	524	449	585	628	540
Соотношение D/P	-	-	-	-	-	-	313	284	430	415	363
Число больных на ПД на 31/12	752	899	1102	1279	1426	1571	1652	1771	1922	1910	2098

Систолическое АД (рис. 70) было ниже 140 мм рт.ст. у 54,0% больных, находилось в интервале 140-159 мм рт.ст. у 30,4% и превышало 160 мм рт.ст. у 15,6% больных. Диастолическое АД (рис. 71) было ниже 90 мм рт.ст. у 69,4%, находилось в интервале 90-99 мм рт.ст. у 19,8% больных и у 10,8% превышало 100 мм рт.ст. Всего же артериальная гипертензия (АД 140/90 и более мм рт.ст.) выявлялась у 54,8% ПД-больных. Анализ динамики этого параметра позволяет констатировать отчетливую тенденцию к увеличению доли пациентов с нормальным диастолическим артериальным давлением, тогда как доля имеющих повышенное систолическое АД не



	<math>< 1,7</math>	1,7-2,09	$\ge 2,1$
2003	13,7	29,8	56,5
2004	14,9	31,3	53,9
2005	11,2	24,5	64,2
2006	12,3	37,9	49,8
2007	16,7	40,6	42,7
2008	15,8	43,3	40,8
2009	17,9	36,7	45,4
2010	22,9	36,4	40,7
2011	22,3	33,1	44,6
2012	16,4	39,9	43,7
2013	11,5	43,9	44,6

Рис. 68. Распределение больных на перитонеальном диализе по значению Kt/V на декабрь 2003-2013 гг.



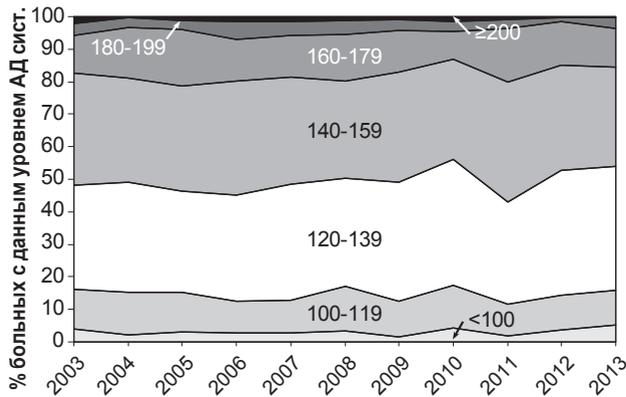
	2009	2010	2011	2012	2013
0,341-0,49	1,9	1,8	3,5	3,4	4,7
0,5-0,64	16,0	18,0	18,6	39,5	34,2
0,65	4,5	3,2	5,6	5,8	2,5
0,66-0,81	48,6	41,5	43,7	36,4	38,8
0,82-1,03	26,2	33,1	27,2	14,9	19,8
>1,03	2,9	2,5	1,4	0,0	0,0

Рис. 69. Распределение больных на перитонеальном диализе по показателю D/P на декабрь 2009-2013 гг.

имеет четкой тенденции к снижению. Это в значительной степени может отражать неадекватность ПД и, в частности, недостаточный уровень контроля гиперволемии.

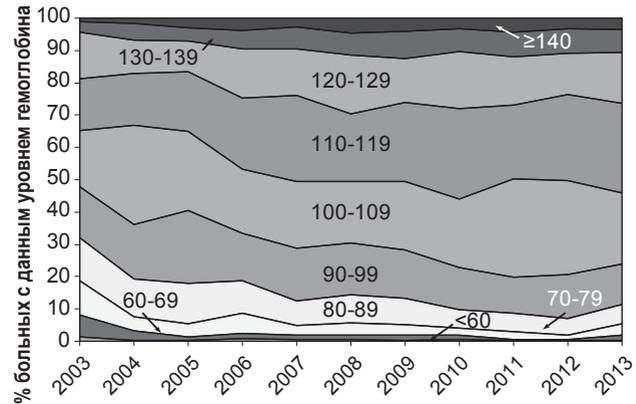
В лечении анемии у больных на ПД можно констатировать отсутствие явно выраженной динамики, однакостораживает некоторое увеличение за 2012-2013 гг. доли пациентов с уровнем гемоглобина ниже 100 г/л (в 2013 г. их доля составила 23,9%, в 2011 г. – 20,0%). Уровень гемоглобина у 49,6% находился в пределах 100-119 г/л, у 26,4% – превышал 120 г/л (рис. 72).

Уровень альбумина крови (рис. 73) был ниже 30 г/л у 7,9% больных, находился в интервале 30-34,9 г/л у 23,7%, 35-39,9 – у 40,7% и превышал 40 г/л у 27,7%. Учитывая довольно сильную вариабельность доли больных в каждой из категорий по уров-



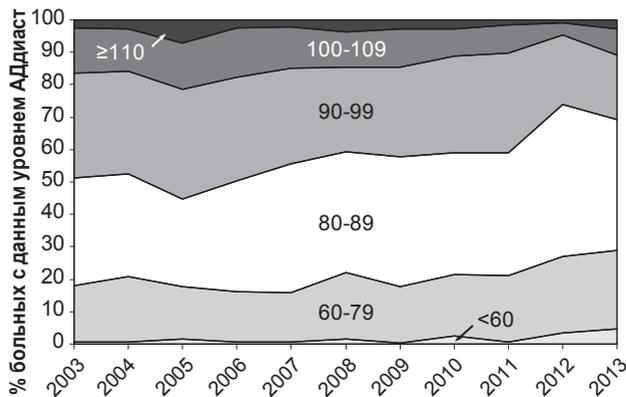
	< 100	100-119	120-139	140-159	160-179	180-199	≥ 200
2003	4,1	11,9	32,1	34,5	11,6	3,8	2,0
2004	2,1	13,2	33,9	31,8	15,5	3,2	0,3
2005	3,0	12,2	31,4	32,2	17,3	3,0	1,1
2006	2,8	9,7	32,7	34,9	13,0	5,2	1,7
2007	2,6	10,2	35,5	32,9	12,8	4,3	1,7
2008	3,5	13,7	33,0	30,1	14,2	4,3	1,3
2009	1,6	10,8	36,6	33,8	12,9	3,2	1,0
2010	4,2	13,2	38,7	30,7	8,7	3,1	1,4
2011	1,9	9,7	31,3	36,9	16,7	2,8	0,8
2012	3,8	10,5	38,4	32,3	13,4	1,3	0,3
2013	5,3	10,5	38,1	30,4	12,0	3,2	0,4

Рис. 70. Распределение больных на перитонеальном диализе по уровню систолического артериального давления (в мм рт.ст.) на декабрь 2003-2013 гг.



	< 60	60-69	70-79	80-89	90-99	100-109	110-119	120-129	130-139	≥ 140
2003	1,4	6,8	10,5	13,3	16,0	17,3	16,0	14,4	3,1	1,2
2004	0,3	2,9	4,5	11,6	16,9	30,6	16,1	10,4	5,0	1,8
2005	0,3	1,1	4,0	12,6	22,5	24,4	18,5	9,6	4,0	3,0
2006	0,9	1,5	6,2	10,1	14,8	19,7	22,1	15,2	5,8	3,7
2007	0,4	1,3	3,1	7,6	16,4	20,4	26,7	14,6	6,7	2,7
2008	0,5	1,3	3,9	8,7	16,0	19,1	20,9	18,1	6,8	4,7
2009	0,3	1,5	3,4	8,3	14,9	21,2	24,3	13,8	8,3	4,2
2010	0,5	1,4	2,1	5,9	12,9	21,2	28,0	17,7	7,1	3,1
2011	0,1	0,3	2,5	5,8	11,3	30,2	23,0	14,9	7,5	4,3
2012	0,2	0,4	1,4	5,1	13,6	29,1	26,5	13,0	7,5	3,3
2013	0,4	1,4	3,5	6,2	12,4	22,0	27,7	15,8	7,1	3,5

Рис. 72. Распределение больных на перитонеальном диализе по уровню гемоглобина крови (в г/л) на декабрь 2003-2013 гг.



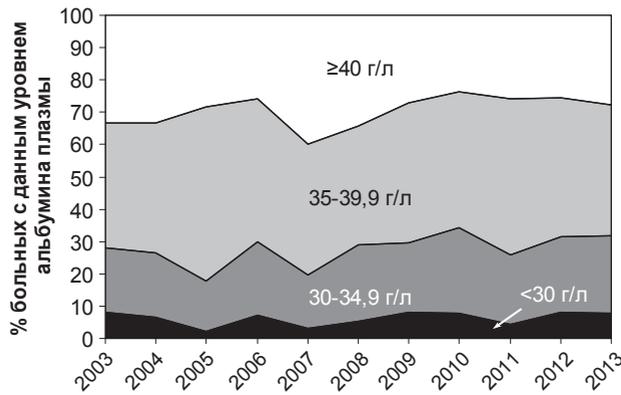
	< 60	60-79	80-89	90-99	100-109	≥ 110
2003	0,7	17,5	33,2	32,2	14,0	2,4
2004	0,5	20,3	31,6	31,8	12,9	2,9
2005	1,6	15,9	27,0	34,1	14,3	7,0
2006	0,7	15,4	34,0	32,0	15,2	2,6
2007	0,7	15,2	39,6	29,6	12,8	2,1
2008	1,4	20,6	37,3	26,2	10,8	3,7
2009	0,3	17,5	40,0	27,5	11,8	2,9
2010	2,4	19,2	37,6	29,7	8,5	2,7
2011	0,5	20,7	37,8	30,9	8,6	1,6
2012	3,5	23,4	47,0	21,5	3,5	1,1
2013	4,7	24,1	40,6	19,8	8,0	2,9

Рис. 71. Распределение больных на перитонеальном диализе по уровню диастолического артериального давления (в мм рт.ст.) на декабрь 2003-2013 гг.

ню альбумина за время работы регистра, трудно сделать какие-либо однозначные выводы по динамике уровня альбумина у больных на ПД. В равной степени это относится и к показателю индекса массы тела (рис. 74) и содержанию общего холестерина (рис. 75).

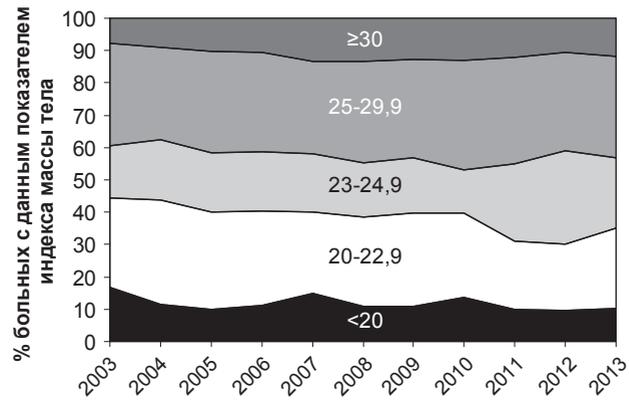
В отношении маркеров минеральных и костных нарушений (рис. 76-79) можно говорить о сохраняющейся доле пациентов с выраженным гиперпаратиреозом и явном увеличении доли больных гиперфосфатемией. Следует сказать, что данные по показателям минерального обмена необходимо трактовать с учетом ряда особенностей, подробно описанных в разделе отчета по гемодиализу [1]. В целом же следует отметить, что лишь менее половины больных на ПД имеют рекомендуемые KDIGO и Российскими национальными рекомендациями показатели содержания кальция (37,9% больных) и фосфатов крови (46,5%). В то же время, 14,4% больных имеют крайне высокие значения фосфатов (2,25 ммоль/л и выше), 9,2% – явную гиперкальциемию, почти у каждого третьего пациента (35,7%) уровень паратормона был выше 600 пг/мл.

Отдельные показатели качества лечения ПД- и ГД-больных, информация о которых поступает в Регистр, были сопоставимы, тогда как по ряду параметров больные на ГД и ПД существенно различались (рис. 80). На перитонеальном диализе было несколько больше больных с нормотензией (38,9% на ГД и 45,2% на ПД) и существенно меньше пациентов с уровнем альбумина крови более 40 г/л (57,2% на ГД и 27,7% на ПД). Выраженные различия отмечались и по показателям минерального обмена – среди больных на ПД было намного больше больных с уровнем паратормона >600 пг/мл (28,6% на ГД и 35,7% на ПД) и меньше больных с рекомендованным уровнем общего кальция (44,1% на ГД и 37,9% на ПД).



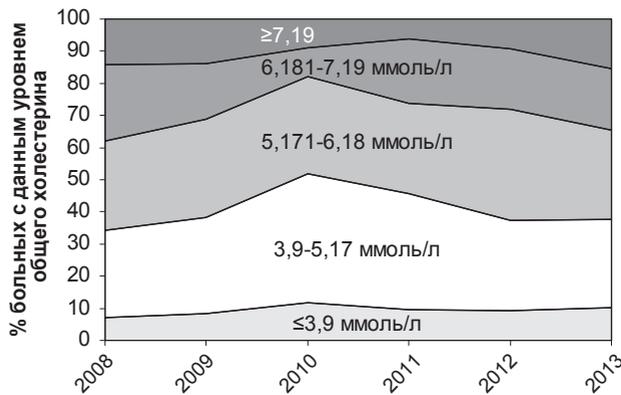
	< 30	30-34,9	35-39,9	≥ 40
2003	8,1	19,9	38,6	33,3
2004	6,5	20,1	40,1	33,3
2005	2,3	15,4	53,9	28,4
2006	7,1	22,9	44,1	25,8
2007	3,2	16,5	40,4	39,9
2008	5,4	23,6	36,8	34,2
2009	8,2	21,3	43,3	27,2
2010	7,7	26,4	42,2	23,6
2011	4,2	21,6	48,3	25,9
2012	8,2	23,2	42,9	25,7
2013	7,9	23,7	40,7	27,7

Рис. 73. Распределение больных на перитонеальном диализе по уровню альбумина крови (в г/л) на декабрь 2003-2013 гг. (данные только по пациентам 18 и более лет)



	< 20	20-22,9	23-24,9	25-29,9	≥ 30
2003	16,7	27,8	16,0	31,9	7,6
2004	11,6	32,1	18,8	28,6	8,9
2005	9,9	30,0	18,4	31,5	10,2
2006	11,2	29,0	18,5	30,6	10,7
2007	14,9	25,1	18,2	28,4	13,4
2008	10,9	27,4	17,0	31,1	13,5
2009	10,8	28,9	17,0	30,4	12,9
2010	13,6	26,2	13,2	33,9	13,0
2011	10,1	21,0	24,0	32,7	12,2
2012	9,6	20,4	28,9	30,6	10,5
2013	10,2	24,8	21,9	31,4	11,7

Рис. 74. Распределение больных на перитонеальном диализе по значению индекса массы тела (в кг/м²) на декабрь 2003-2013 гг. (данные только по пациентам 18 и более лет)

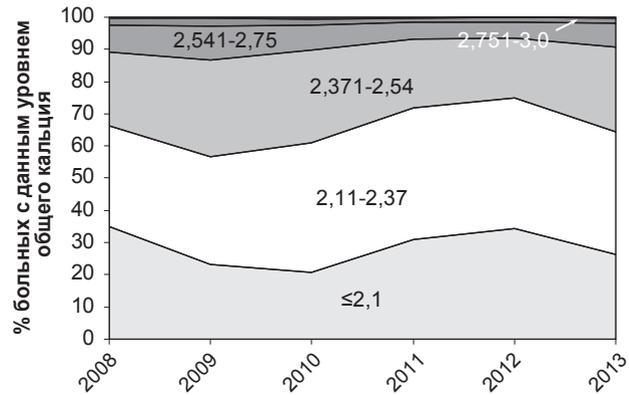


	2008	2009	2010	2011	2012	2013
$\le 3,9$ ммоль/л	7,0	8,4	11,8	9,6	9,4	10,2
3,9-5,17 (< 200 мг/дл)	27,2	30,0	40,1	36,2	27,9	27,6
5,171-6,18 (200-239)	27,9	30,3	30,1	28,0	34,7	27,6
6,181-7,19 (240-279)	23,5	17,4	9,1	19,8	18,8	19,3
$\ge 7,19$ (280)	14,3	13,9	8,9	6,3	9,2	15,4

Рис. 75. Распределение больных на перитонеальном диализе по уровню общего холестерина крови (в ммоль/л, в скобках – в мг/дл) на декабрь 2008-2013 гг. (данные только по пациентам 18 и более лет)

Летальность и выживаемость больных на перитонеальном диализе

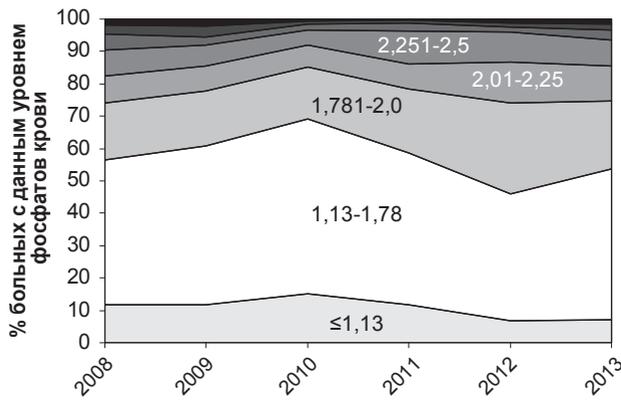
Данные о годичной летальности пациентов, лечившихся ПД, для повышения достоверности расчетов приведены как средние показатели за пятилетний период 2009-2013 гг., рассчитанные на



	$\le 2,1$	2,11-2,37	2,371-2,54	2,541-2,75	2,751-3,0	$\ge 3,01$
2008	34,8	31,5	22,9	8,1	2,4	0,2
2009	23,2	33,5	30,0	10,6	2,5	0,2
2010	20,8	40,1	29,0	7,8	1,9	0,5
2011	31,0	40,8	21,5	5,2	1,4	0,2
2012	34,4	40,6	18,5	4,8	1,6	0,0
2013	26,4	37,9	26,6	7,2	1,8	0,2

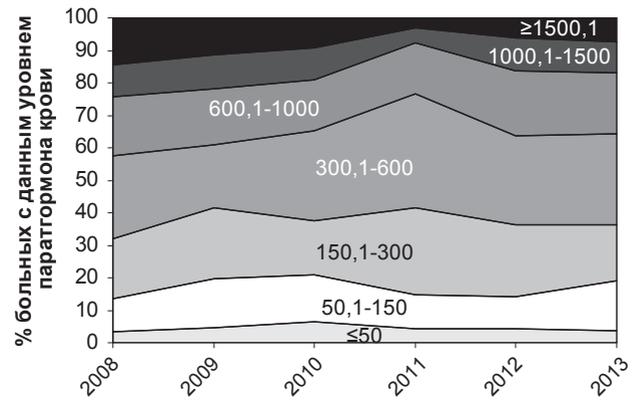
Рис. 76. Распределение больных на перитонеальном диализе по уровню общего кальция крови (в ммоль/л) на декабрь 2008-2013 гг. (данные только по пациентам 18 и более лет)

основании 4935 пациенто-лет наблюдения, за время которых констатировано 406 летальных исходов (табл. 22). Мы также приводим сведения о летальности за предыдущий пятилетний период 2004-2008 гг., рассчитанной на основании 3777 пациенто-лет наблюдения и 296 летальных исходов.



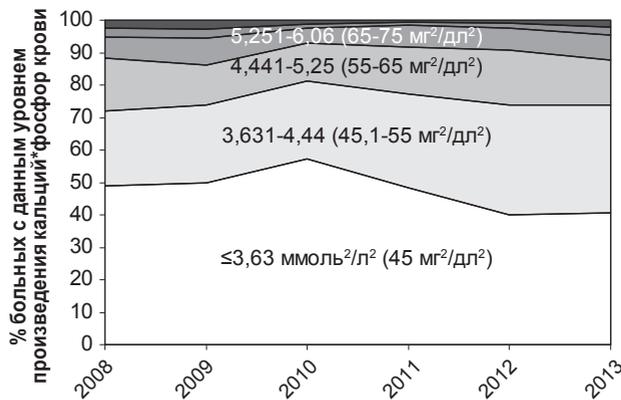
	2008	2009	2010	2011	2012	2013
≤ 1,13	11,6	11,6	15,2	11,7	6,7	7,1
1,13-1,78	44,9	49,3	53,9	47,0	39,2	46,5
1,781-2,0	17,5	16,8	16,0	19,6	28,1	21,0
2,01-2,25	8,4	7,9	6,9	7,9	12,7	11,0
2,251-2,5	8,0	6,3	4,5	10,0	9,4	7,8
2,501-2,75	5,0	2,6	1,9	2,5	1,6	3,2
2,751-3,0	2,7	3,5	0,9	1,0	1,3	1,8
≥ 3,01	1,8	2,0	0,6	0,3	1,1	1,6

Рис. 77. Распределение больных на перитонеальном диализе по уровню фосфатов крови (в ммоль/л) на декабрь 2008-2013 гг. (данные только по пациентам 18 и более лет)



	2008	2009	2010	2011	2012	2013
≤ 50 пг/мл	3,2	4,7	6,6	4,3	4,4	3,7
50,1-150	10,4	14,9	14,4	10,4	9,8	15,3
150,1-300	18,5	22,0	16,7	26,8	22,1	17,4
300,1-600	25,3	19,4	27,5	35,3	27,3	28,0
600,1-1000	18,2	17,1	15,7	15,4	20,2	18,7
1000,1-1500	9,7	10,5	10,1	4,8	10,0	9,5
≥ 1500,01	14,6	11,4	9,1	3,0	6,2	7,5

Рис. 79. Распределение больных на перитонеальном диализе по уровню паратгормона крови (в пг/мл) на декабрь 2008-2013 гг. (данные только по пациентам 18 и более лет)



	2008	2009	2010	2011	2012	2013
≤ 3,63 ммоль²/л² (45 мг²/дл²)	48,8	49,9	57,2	48,2	40,1	40,5
3,631-4,44 (45,1-55)	23,2	23,9	24,1	28,9	33,6	33,5
4,441-5,25 (55-65)	16,4	12,4	11,6	14,5	17,0	13,7
5,251-6,06 (65-75)	6,3	8,2	4,7	6,9	7,0	7,8
6,061-6,86	2,9	2,9	1,2	1,0	1,4	2,3
≥ 6,861 (85)	2,4	2,7	1,2	0,5	0,9	2,2

Рис. 78. Распределение больных на перитонеальном диализе по уровню кальция и фосфатов крови на декабрь 2008-2013 гг. (указаны значения как в ммоль²/л², так и в мг²/дл² (в скобках)) (данные только по пациентам 18 и более лет)

В отношении сравнения летальности больных на ПД и ГД (табл. 32) следует отметить, что хотя средние показатели годичной летальности были выше в когорте ПД-пациентов, 95% доверительные интервалы для показателей летальности больных на ПД и ГД пересекались практически для всех групп (за исключением группы пациентов женского пола). Интерпретация клинической ценности

этих различий должна быть крайне осторожной как вследствие пересечения доверительных интервалов, так и вследствие относительно небольшого числа больных и неоднородности показателей годичной летальности у больных на ПД. Выяснение причин такой вариабельности и выявление подгрупп пациентов с повышенным риском летального исхода выходит за рамки анализа данных регистра и требует углубленного анализа с учетом большего набора клинических и лабораторных показателей.

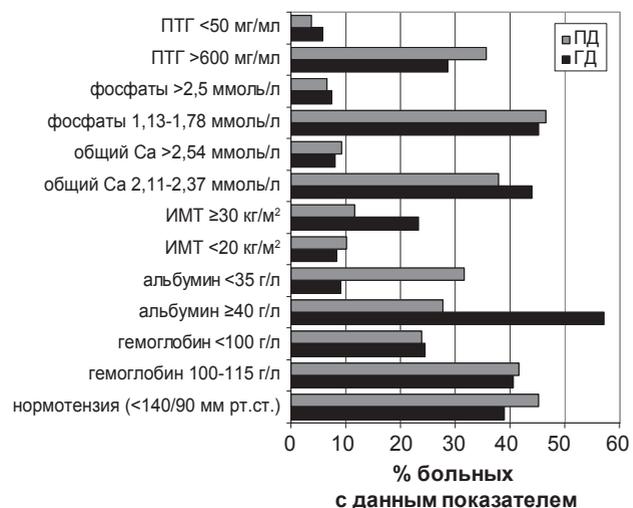


Рис. 80. Распределение больных на гемодиализе и перитонеальном диализе по ряду показателей качества лечения на декабрь 2013 г. (столбиками для каждого показателя указана доля больных в процентах)

Структура летальности больных на ПД в 2009-2013 гг. отличалась от таковой у пациентов на ГД (рис. 92), однако интерпретация этих различий затруднена из-за крайне высокой доли смертей с неизвестной причиной (на ПД достигала 46,2%, на ГД – 23,0%). Среди известных причин летальности больных на ПД преобладали кардиоваскулярные заболевания (38,2% смертей). Перитониты были причиной 2,1% смертей, а другие инфекционные осложнения – 6,0%. Злокачественные новообразования явились причиной смерти в 3,5% случаев, суицид и отказ от лечения – в 1,1%.

Сведения о выживаемости больных, рассчитанной с первого дня лечения, для начавших ПД в 2009-2013 гг., приведены в табл. 23 и 24 и на рис. 81-83. Показатели выживаемости с 91 дня приведены в табл. 25. В целом они повторяют все тенденции, характерные для выживаемости больных на ГД. Следует отметить, что из-за малого числа больных, по которому рассчитана выживаемость, размах 95% ДИ показателей выживаемости довольно значительный и не всегда позволяет сделать однозначные выводы о значимости различий выживаемости для отдельных подгрупп. Однозначно можно говорить только о более низкой выживаемости пациентов старше 65 лет и больных сахарным диабетом.

Таблица 22

Годичная летальность в пересчете на 100 пациенто-лет среди больных на перитонеальном диализе, приведены средние значения летальности за 2004-2008 и 2009-2013 гг.

		2004-2008 гг.		2009-2013 гг.	
			95% ДИ		95% ДИ
Возраст*	0-18	-		8,8	5,7-11,9
	19-44	5,3	4,0-6,6	6,0	4,7-7,2
	45-64	8,2	6,8-9,7	7,5	6,4-8,6
	≥65	14,5	11,2-17,7	13,2	10,7-15,7
Пол**	м	8,3	6,9-9,7	8,8	7,6-10,0
	ж	7,3	6,2-8,5	7,0	6,0-8,1
Первичное заболевание***	Хр.ГН	6,5	5,3-7,7	5,6	4,5-6,7
	Хр.ПН и ТИН	-		7,8	5,6-9,9
	ПК	-		-	
	ДН	11,9	8,9-14,9	12,2	9,7-14,7
	В/Н	-		-	
	Др	10,7	7,7-13,7	13,4	10,7-16,0
Все		7,8	6,9-8,7	8,2	7,4-9,0

* рассчитано только для больных с известным возрастом

** рассчитано только для больных с известным полом

«-» показатель не рассчитан, т.к. число смертей менее 30

95% ДИ – 95% доверительный интервал

Выживаемость больных на ПД (рис. 62) в целом не отличалась от таковой на ГД ($p=0,75$), а некоторое ее снижение на поздних сроках было статистически недостоверно и обусловлено, в первую очередь, малым числом больных (как уже сказано выше, с большим размахом 95% ДИ).

Таблица 23

Число пациентов, по которым рассчитана выживаемость больных, впервые начавших лечение перитонеальным диализом в 2009-2013 гг. (с первого дня ЗПТ на 90 день и 1-4 годы лечения)

		1 день	90 дней	1 год	2 года	3 года	4 года
Возраст	0-18	165	134	83	36	13	4
	19-44	480	433	284	155	75	27
	45-64	624	560	387	213	111	36
	≥ 65	246	209	121	69	32	11
Пол	м	746	653	429	238	116	40
	ж	750	661	434	233	114	37
Первичное заболевание	Хр.ГН	465	413	293	153	79	20
	Хр.ПН и ТИН	209	181	123	71	36	16
	ПК	109	98	77	47	28	14
	ДН	242	216	149	83	39	11
	В/Н	87	71	45	24	10	4
	Гиперт.НС	101	87	62	36	18	4
	Сист.забол.	48	40	24	14	8	3
	Др	307	263	118	50	14	6
Все		1568	1369	891	478	232	78

Таблица 24

Выживаемость больных, впервые начавших лечение перитонеальным диализом в 2009-2013 гг. (с первого дня ЗПТ на 90 день и 1-5 годы лечения)

	90-дневная		1-летняя		2-летняя		3-летняя		4-летняя		5-летняя	
	95% ДИ	95% ДИ										
Возраст*	0-18	95,4	92,2-98,8	86,7	80,9-92,9	84,4	78,0-91,3	78,3	66,4-92,4	78,3	66,4-92,4	-
	19-44	98,5	97,4-99,6	95,2	93,0-97,3	90,1	86,7-93,6	81,1	75,5-87,1	72,3	63,7-82,0	68,1
	45-64	98,2	97,1-99,3	93,1	91-95,3	89,2	86,2-92,2	81,6	77,1-86,3	75,1	68,5-82,4	75,1
Пол**	≥ 65	93,5	90,4-96,8	80,6	75,3-86,3	69,3	62,4-77,0	57,0	48,2-67,3	50,5	40,6-62,7	50,5
	м	96,6	95,3-98,0	91,5	89,3-93,7	85,6	82,5-88,8	76,8	72,1-81,7	69,1	62,4-76,5	66,4
Первичное заболевание***	ж	97,8	96,7-98,9	92,4	90,3-94,5	89,0	86,2-91,8	81,8	77,5-86,4	75,5	69,3-82,3	71,9
	Хр.ПН	98,2	97,0-99,5	94,4	92,2-96,7	89,1	85,5-92,7	82,7	77,4-88,3	81,4	75,7-87,5	81,4
Первичное заболевание***	Хр.ПН и ТИН	97,0	94,7-99,4	90,6	86,3-95,2	85,6	80,0-91,5	77,7	69,7-86,6	69,6	58,9-82,2	69,6
	ПК	97,1	94,0-100,0	96,1	92,5-99,9	94,6	89,9-99,5	92,3	86,0-98,9	87,6	77,5-99,1	87,6
	ЛН	97,5	95,5-99,5	90,4	86,5-94,5	83,1	77,4-89,2	71,0	62,6-80,6	58,1	46,5-72,5	51,6
	В/Н	92,8	87,5-98,5	86,5	79,0-94,8	84,5	76,3-93,6	74,6	61,0-91,2	74,6	61,0-91,2	74,6
	Гиперт.НС	92,8	87,8-98,1	79,9	71,9-88,7	73,5	64,3-84,0	65,8	54,8-79,0	59,8	46,0-77,7	-
	Сист.забол.	93,5	86,5-100,0	86,9	76,5-98,7	82,8	70,6-97,0	63,4	45,0-89,4	42,3	21,8-82,0	-
	Др	95,6	93,3-98,0	86,1	81,6-90,8	77,3	70,3-84,8	62,4	50,8-76,8	62,4	50,8-76,8	62,4
Все	96,6	95,6-97,5	90,3	88,7-91,9	84,7	82,5-86,9	76,0	72,7-79,5	69,3	64,7-74,2	66,1	60,1-72,7

* рассчитано только для больных с известным возрастом ** рассчитано только для больных с известным полом *** рассчитано только для больных с известным диагнозом
«-» показатель не рассчитан, т.к. число больных менее 30 95% ДИ – 95% доверительный интервал

Двухлетняя выживаемость ПД-больных в России по сравнению с Европой и США (рис. 84) была ниже среди детей (более чем на 8%), тогда как для всех остальных возрастных групп даже превышала таковую в США. Для пациентов 45 лет и старше она была также выше, чем в Европе. Выживаемость больных с гломерулонефритом и диабетической нефропатией в России оказалась также выше, чем в Европе и США, что отчасти может быть обусловлено меньшей долей больных с сахарным диабетом 2 типа. Следует отметить, что показатели выживаемости в Европе и часть показателей в США доступны только в виде суммарной статистики, включающей больных на гемодиализе и перитонеальном диализе, что затрудняет интерпретацию различий для отдельных возрастных или нозологических групп.

Согласно представленным индивидуальными данным, выживаемость методики ПД за последнее десятилетие практически не изменилась (рис. 85). Среди пациентов, начавших лечение в 2009-2013 гг., пятилетняя выживаемость методики составила 56,2% (табл. 26).

Индивидуальные данные по пациентам с функционирующим почечным трансплантатом

Состав реципиентов трансплантированной почки

Индивидуальные сведения имеются по всем реципиентам трансплантированной почки, наблюдавшимся на 31.12.2013.

Распределение реципиентов по возрасту (рис. 86) несколько отличалось от возрастного состава ГД- и ПД-пациентов за счет преобладания среди реципиентов почки лиц молодого возраста. Хотя возраст реципиентов с функционирующим трансплантатом варьировал в широком диапазоне – от 1,2 до 89 лет – почти 95% составляли лица моложе 65 лет и только примерно 5% относились к старшей возрастной группе (рис. 86).

Детей, жизнь которых обеспечивалась трансплантированной почкой, было только 4,5%, что не может не вызывать озабоченности, поскольку трансплантация почки является оптимальным видом ЗПТ вообще и для пациентов детского возраста особенно. Очевидно, что одной из неотложных задач здравоо-

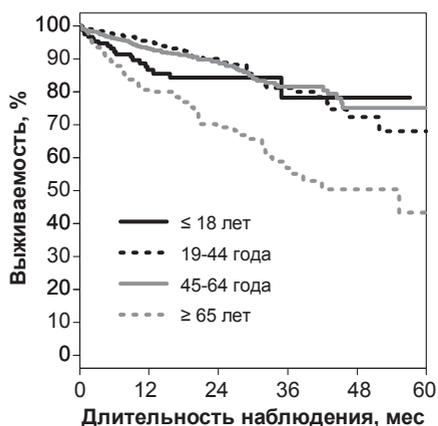


Рис. 81. Выживаемость в зависимости от возраста среди больных, начавших лечение перитонеальным диализом в 2009-2013 гг. (анализ выживаемости в зависимости от первого вида диализа, начиная с первого дня лечения)

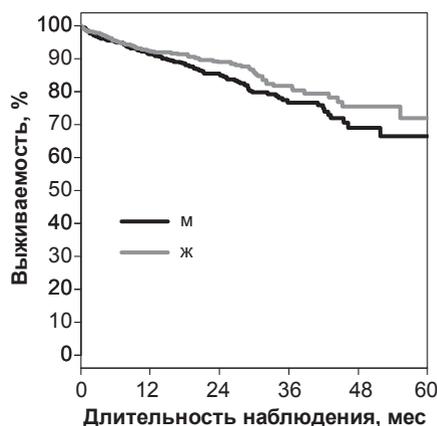


Рис. 83. Выживаемость в зависимости от пола среди больных, начавших лечение перитонеальным диализом в 2009-2013 гг. (анализ выживаемости в зависимости от первого вида диализа, начиная с первого дня лечения)

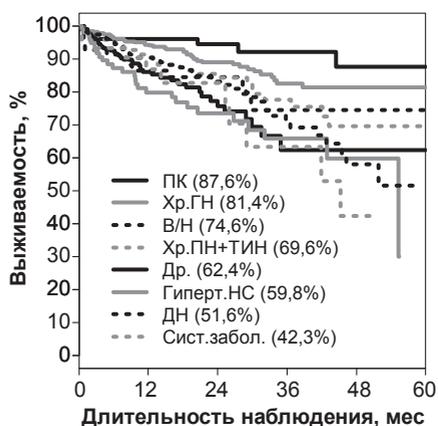


Рис. 82. Выживаемость в зависимости от заболевания почек, приведшего к развитию ХПН, среди больных, начавших лечение перитонеальным диализом в 2009-2013 гг. (анализ выживаемости в зависимости от первого вида диализа, начиная с первого дня лечения)

В/Н – врожденные и наследственные заболевания почек, ПК – поликистоз, Хр. ГН – хронический гломерулонефрит, ДН – диабетический нефросклероз, Гиперт.НС – гипертензивный нефроангиосклероз, Сист.забол. – системные заболевания

ранения в нашей стране является повышение активности трансплантации почки детям.

Доля мужчин среди пациентов с функционирующим трансплантатом составляла 58,8% как среди реципиентов трупного трансплантата, так и почки от живого родственного донора.

Данные об основном заболевании собственных почек пациента как причине терминальной ХПН получены нами по 84,4% реципиентов (табл. 27). Из них следует, что, как и в популяции больных на диализе, наиболее частой причиной тХПН у реципиентов трансплантированной почки был хронический гломерулонефрит (58,8%) (табл. 28). Это заболевание было преобладающей причиной развития тХПН во всех возрастных группах кроме детей

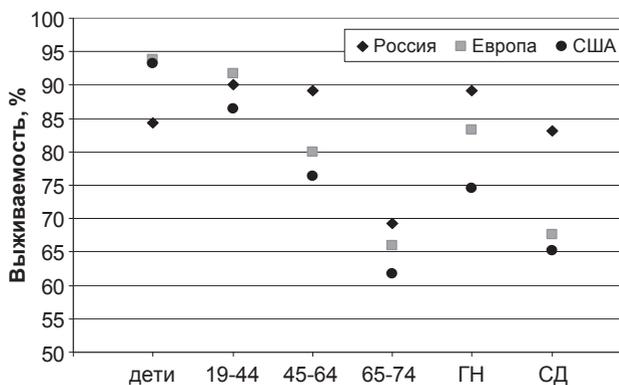


Рис. 84. Показатели двухлетней выживаемости больных на перитонеальном диализе (с первого дня лечения) в России, Европе (данные по Европе приведены как суммарный показатель для гемо- и перитонеального диализа) и США. Отдельно приведены данные для разных возрастных групп (в Европе для группы детей возраст составляет 0-19 лет, в России – 0-18 лет), пациентов с гломерулонефритом (ГН) и сахарным диабетом (СД). Данные по выживаемости больных в США в разных возрастных группах приведены с поправкой на пол, расу и структуру заболеваемости.



Рис. 85. Выживаемость методики перитонеального диализа среди начавших лечение в 2004-2008 и 2009-2013 гг. (анализ выживаемости в зависимости от первого вида диализа, начиная с первого дня лечения)

Таблица 25
Выживаемость больных, впервые начавших лечение перитонеальным диализом в 2009-2013 гг. (с 91 дня ЗПТ на 1-5 годы лечения + 90 дней)

	1-летния		2-летния		3-летния		4-летния		5-летния	
	95% ДИ	95% ДИ	95% ДИ	95% ДИ	95% ДИ	95% ДИ	95% ДИ	95% ДИ	95% ДИ	95% ДИ
Возраст*	0-18	89,7	84,0-95,7	88,4	82,4-94,9	82,1	69,8-96,5	82,1	69,8-96,5	-
	19-44	95,1	92,8-97,5	89,6	85,8-93,6	81,2	75,3-87,6	73,4	64,8-83,2	69,1
	45-64	93,8	91,6-96,0	89,0	85,8-92,4	83,1	78,6-87,8	76,5	69,8-83,8	76,5
	≥ 65	85,5	80,4-90,9	72,9	65,6-80,9	56,7	46,7-68,7	54,0	43,5-66,9	46,2
Пол**	м	93,0	90,8-95,3	86,3	82,8-89,8	79,4	74,7-84,4	71,5	64,7-79,1	68,8
	ж	94,0	92,1-96,0	90,1	87,2-93,0	81,3	76,4-86,5	77,2	70,9-84,1	73,6
Первичное заболевание***	Хр.ГН	95,1	92,8-97,4	90,0	86,4-93,7	82,9	77,2-89,0	82,9	77,2-89,0	82,9
	Хр.ГН и ТИН	91,1	86,5-95,9	86,9	81,2-93,1	77,9	69,1-87,8	71,8	60,9-84,6	71,8
	ПК	99,0	97,0-100,0	97,3	93,7-100,0	95,0	89,3-100,0	90,2	80,2-100,0	90,2
	ЛН	91,4	87,4-95,6	84,2	78,4-90,6	70,9	61,9-81,3	59,6	47,8-74,3	53,0
	В/Н	93,2	87,0-99,9	91,0	83,8-98,9	80,3	66,3-97,4	80,3	66,3-97,4	80,3
Сист.забол.	Гиперт.НС	86,0	78,7-94,1	76,7	66,9-87,9	70,9	59,5-84,4	64,4	49,9-83,2	-
	Сист.забол.	88,6	77,0-100,0	75,4	57,9-98,2	67,9	48,5-94,9	45,2	23,4-87,3	-
Все		88,3	83,7-93,3	77,5	69,6-86,3	65,3	53,2-80,2	65,3	53,2-80,2	65,3
		92,2	90,7-93,8	86,1	83,8-88,6	77,6	74,1-81,3	71,7	67,0-76,8	68,4

* рассчитано только для больных с известным возрастом ** рассчитано только для больных с известным полом *** рассчитано только для больных с известным диагнозом
 («») показатель не рассчитан, т.к. число больных менее 30 95% ДИ – 95% доверительный интервал

(табл. 27). В то же время, мы не можем исключить гипердиагностику гломерулонефрита в связи с отсутствием в подавляющем большинстве случаев его морфологической верификации. Второй по распространенности нозологической группой были врожденные и наследственные заболевания почек (9,7%), что согласуется с преобладанием среди реципиентов людей молодого возраста. Доля диабетического нефросклероза составила лишь 5,8%, поликистоза почек – 5,1%, доля гипертензивного нефросклероза была крайне низкой – 2,1%. Анализ динамики причин ТХПН в популяции реципиентов трансплантированной почки за период 2000-2013 гг. (рис. 87) позволяет предполагать тенденцию к увеличению среди них доли диабетической нефропатии, главным образом, в исходе сахарного диабета 1 типа, который в 2013 г. диагностирован у 83,4% реципиентов-диабетиков с функционирующим трансплантатом.

Функциональное состояние трансплантированной почки

За период 2009-2013 гг. мы получали информацию о величине расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ), которая позволяет судить о степени сохранности массы функционирующей почечной паренхимы. В 2013 г. эта информация была предоставлена по 1590 взрослым пациентам с почечным трансплантатом от трупного донора и по 237 – от живого родственного донора, что составляет 23,6% и 27,1% от всех реципиентов на 31.12.2013 соответственно. По сравнению с предыдущими годами в 2012-2013 гг. число пациентов с известной СКФ существенно увеличилось (в 2009 г. СКФ была известна для 358 пациентов, в 2010 г. – для 904, в 2011 г. – для 745). Поэтому ее динамику за период 2009-2013 гг. следует трактовать не как характеристику ее действительного изменения, а как приближение к представлению о реальном состоянии функции трансплантата в данной популяции.

Сведения об СКФ у детей с функционирующим трансплантатом были представлены в 2013 г. только для 23 пациентов, из которых у 2 можно было констатировать ХБП С1, у 13 – С2, у 5 – С3а, у 2 – С3б и в одном случае С4. Из них 15 пациентов имели трансплантат от живого родственного донора. Малое число наблюдений и специфичность этой группы не позволяет включить их в общий анализ. Поэтому ниже мы приводим сведения об СКФ у взрослых реципиентов.

Таблица 26

Выживаемость методики перитонеального диализа у больных, впервые начавших лечение в 2009-2013 гг. (с первого дня ЗПП на 90 день и 1-5 годы лечения)

	90-дневная		1-летняя		2-летняя		3-летняя		4-летняя		5-летняя		
	95% ДИ	95% ДИ	95% ДИ	95% ДИ	95% ДИ	95% ДИ	95% ДИ	95% ДИ	95% ДИ	95% ДИ	95% ДИ	95% ДИ	
Возраст*	0-18	96,1	93,1-99,2	90,3	85,4-95,5	85,7	79,0-93,0	76,9	66,2-89,4	58,6	38,9-88,2	-	
	19-44	96,6	94,9-98,2	89,9	87,0-92,9	81,5	77,1-86,2	73,5	67,7-79,7	73,5	67,7-79,7	65,2	54,0-78,6
	45-64	97,5	96,3-98,8	88,6	85,8-91,4	77,7	73,7-81,8	67,7	62,7-73,2	56,6	49,4-64,8	53,3	44,5-63,8
Пол**	≥ 65	96,6	94,2-98,9	88,7	84,1-93,5	79,0	72,4-86,2	70,1	61,1-80,4	65,1	54,8-77,3	65,1	54,8-77,3
	м	96,8	95,5-98,1	89,6	87,2-92,1	79,5	75,8-83,4	70,8	66,0-75,8	61,7	55,0-69,3	57,1	48,7-66,9
Первичное заболевание***	ж	96,9	95,7-98,2	88,3	85,7-90,9	79,9	76,3-83,6	70,1	65,2-75,4	63,5	56,8-70,9	56,0	45,5-69,0
	Хр.ПН	95,5	93,6-97,5	89,4	86,5-92,5	79,3	74,8-84,1	69,6	63,7-76,1	66,1	59,4-73,6	62,5	53,5-72,9
	Хр.ПН и ТИН	96,5	94,0-99,1	87,8	83,0-92,9	79,1	72,5-86,2	70,8	62,4-80,2	59,4	47,8-73,9	46,8	31,4-69,7
	ПК	100,0	-	90,1	84,2-96,5	82,8	75,3-91,2	78,6	69,7-88,7	71,1	59,1-85,5	71,1	59,1-85,5
	АН	96,9	94,7-99,2	87,5	83,0-92,3	76,9	70,5-83,8	65,3	57,0-74,7	60,3	50,7-71,8	60,3	50,7-71,8
Др	В/Н	98,9	96,6-100,0	88,9	81,4-97,1	81,0	70,6-93,0	77,2	65,3-91,3	61,7	38,6-98,7	30,9	7,1-100,0
	Гиперт.НС	96,9	93,6-100,0	89,1	82,5-96,2	74,9	64,9-86,5	57,7	44,6-74,6	43,3	26,6-70,4	-	-
	Сист.забол.	93,2	86,1-100,0	81,4	69,7-95,1	71,5	56,4-90,7	71,5	56,4-90,7	53,6	29,0-99,1	-	-
Все	Др	98,3	96,8-99,8	92,5	88,9-96,3	87,3	81,7-93,1	79,7	68,9-92,2	79,7	68,9-92,2	79,7	68,9-92,2
	Др	96,9	96,1-97,8	89,2	87,5-90,9	79,8	77,2-82,4	70,6	67,2-74,2	62,8	58,0-68,0	56,2	48,8-64,7

* рассчитано только для больных с известным возрастом ** рассчитано только для больных с известным полом *** рассчитано только для больных с известным диагнозом «-» показатель не рассчитан, т.к. число больных менее 30 95% ДИ – 95% доверительный интервал

Из представленных данных⁴ следует, что на конец 2013 г. 40,8% реципиентов трансплантированной почки хорошую или вполне удовлетворительную функцию трансплантата (градации С1 и С2), о чем свидетельствовали значения расчетной скорости клубочковой фильтрации выше 60 мл/мин (рис. 88-89). Незначительное снижение СКФ с градацией 3а (СКФ 45-59 мл/мин/1,73 м²) отмечалась у 28,6%, а выраженное снижение с градацией 3б (СКФ 30-44 мл/мин/1,73 м²) – у 20,7% реципиентов. Наконец, реципиенты с функцией трансплантата, соответствующей преддиализному или даже диализному уровню (градации СКФ 4 и 5), составляли в 2013 г. 8,6% и 1,3% соответственно.

Следует отметить, что СКФ зависит от целого ряда параметров, включая и срок, прошедший после трансплантации почки, и типа донора. Поэтому мы приводим значения СКФ для больных, имевших функционирующий трансплантат на 31.12.2013, в зависимости от длительности посттрансплантационного периода и наличия трансплантата от живого родственного или трупного донора (табл. 29). Эти данные убедительно свидетельствуют о преимуществе трансплантата от живого родственного донора в сохранности СКФ по крайней мере на протяжении первых 10 лет после трансплантации. Отсутствие статистически значимых различий в величине СКФ у реципиентов почки от разного типа доноров после 10 лет скорее связано с малым числом пациентов на этих сроках наблюдения.

Мы также оценили динамику изменения за год СКФ у одних и тех же пациентов (рис. 90), по которым имелись сведения и на декабрь 2012 и на декабрь 2013 года. Среди 1244 реципиентов среднее изменение СКФ составило 4,7±11,1 мл/мин/1,73 м² (медиана изменения – 3, интерквартильный размах от – 9 до 0). При этом у 48,1% за год не было зафиксировано значимого изменения СКФ (СКФ по сравнению с предыдущим годом либо вообще не изменилась, либо снизилась менее чем на 5 мл/мин/1,73 м² или увеличилась менее чем на 4 мл/мин/1,73 м²). Значительная часть

⁴ Просим обратить внимание, что данные за 2009-2011 гг. несколько отличаются от опубликованных в предыдущем отчете за счет существенного улучшения алгоритма сопоставления пациентов и полученных данных об СКФ

Таблица 27

Структура причин хронической почечной недостаточности в популяции пациентов с функционирующим почечным трансплантатом в на 31/12/2013*

Диагноз основного заболевания, явившегося причиной ХПН	В целом все пациенты		По возрастным группам** (%)			
	абсолют. кол-во	частота, %	≤ 18	19-44	45-64	≥ 65
Хронический гломерулонефрит	3410	58,8	15,3	57,4	65,1	56,9
Врожденные и наследственные поражения почек	562	9,7	44,3	14,2	1,7	1,5
Пиелонефрит	471	8,1	11,5	8,6	7,3	7,7
Диабетический нефросклероз	339	5,8	0,4	6,9	5,1	6,2
Поликистоз почек	297	5,1	4,7	2,5	7,5	11,9
Поражение почек при системных заболеваниях	164	2,8	7,7	3,5	1,6	1,5
Хроническая почечная недостаточность неясной этиологии	161	2,8	0,9	1,9	3,7	5,4
Интерстициальный нефрит	124	2,1	3,8	1,8	2,2	3,5
Поражение почек вследствие артериальной гипертензии	124	2,1	0,0	1,0	3,6	3,8
Другие поражения почек	123	2,1	11,1	1,9	1,6	1,2
Амфилоидоз	20	0,3	0,4	0,2	0,5	0,4

* сведения о диагнозе заболевания почек имеются у 84,4% пациентов

** рассчитано только для больных, для которых известен и возраст, и нозология

реципиентов продемонстрировала снижение СКФ: у 18,5% СКФ снизилась на 6-10 мл/мин/1,73 м², у 14,5% – на 11-20 мл/мин/1,73 м², а у 7,4% снижение составило 21 и более мл/мин/1,73 м². Существенно меньше пациентов продемонстрировали повышение СКФ в течение года: у 5,4% СКФ увеличилась на 5-9 мл/мин/1,73 м², у 3,8% – на 10-19 мл/мин/1,73 м² и у 2,3 – на 20 и более мл/мин/1,73 м². Таким обра-

зом, у значительной части больных можно отметить весьма выраженное снижение СКФ вследствие различных неблагоприятных влияний, среди которых наиболее частыми представляются процессы отторжения и/или нефротоксичности различных препаратов. В то же время, увеличение СКФ у ряда пациентов можно связать с благополучным купированием этих неблагоприятных влияний.

Структура причин хронической почечной недостаточности у больных, получающих лечение программным гемодиализом (ГД), перитонеальным диализом (ПД) и с функционирующим почечным трансплантатом (ТП) на 31.12.2013

Диагноз основного заболевания, явившегося причиной ХПН	Частота, %		
	ГД	ПД	ТП
Хронический гломерулонефрит	37,8	34,5	58,8
Диабетический нефросклероз	13,8	14,6	5,8
Пиелонефрит	12,6	11,8	8,1
Поликистоз почек	12,2	11,8	5,1
Поражение почек вследствие артериальной гипертензии	7,2	6,5	2,1
Другие поражения почек	3,4	2,4	2,1
Поражение почек при системных заболеваниях	3,2	3,8	2,8
Врожденные и наследственные поражения почек	3,2	7,8	9,7
Интерстициальный нефрит	3,2	3,5	2,1
Хроническая почечная недостаточность неясной этиологии	2,3	2,6	2,8
Амфилоидоз	1,0	0,8	0,3

Таблица 28

Таким образом, представленные данные позволяют констатировать удовлетворительную функцию трансплантата у большинства реципиентов. Однако сведения об СКФ получены менее чем для четверти всех реципиентов, и более точную картину можно будет составить в будущем при увеличении этой доли. Тем не менее, представленные данные важны для оценки функционального состояния донорской почки к определенному сроку после трансплантации, которое в значительной мере определяет выживаемость пересаженной почки.

**Поддерживающая
иммуносупрессия
и сопутствующая
медикаментозная терапия**

В 2013 г. в Регистр поступили данные о поддерживающей иммуносупрессии после трансплантации

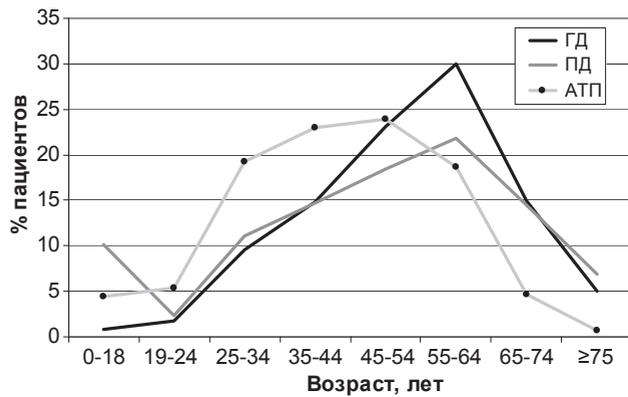


Рис. 86. Распределение по возрасту больных, находящихся на разных видах заместительной почечной терапии на 31.12.2013

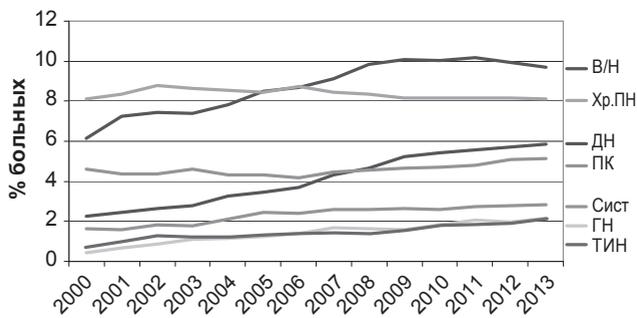


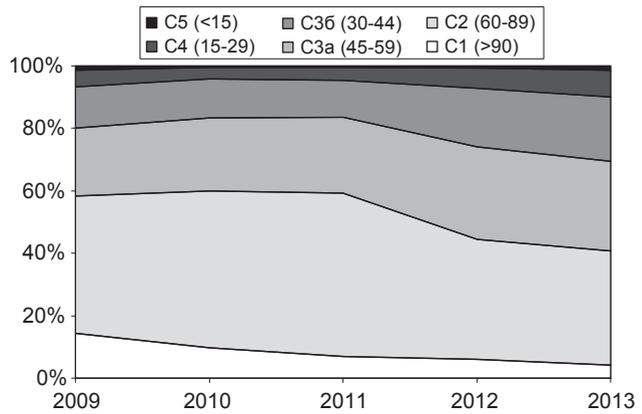
Рис. 87. Динамика за 2000-2013 гг. доли отдельных причин ТХПН у больных с функционирующим на 31.12 трансплантатом

Хр.ПН – хронический пиелонефрит, ПК – поликистоз, ДН – диабетический нефросклероз, В/Н – врожденные и наследственные заболевания почек, ГН – гипертензивный нефросклероз, ТИН – тубулоинтерстициальный нефрит

почки для 2713 реципиентов, что составило 39,5% от их общего числа (табл. 30).

Подавляющее большинство пациентов получали трехкомпонентную иммуносупрессию (74,1%), хотя их доля и несколько снизилась по сравнению с предыдущими годами. Двух-компонентную иммуносупрессию получали 25,4% реципиентов.

За 2012-2013 гг. произошло существенное изменение доли разных препаратов для базисной



СКФ	C1 (> 90)	C2 (60-89)	C3a (45-59)	C3b (30-44)	C4 (15-29)	C5 (< 15)
2009	14,2	44,1	21,8	13,1	5,3	1,4
2010	9,6	50,2	23,6	12,4	3,7	0,6
2011	7,0	52,2	24,3	11,8	4,2	0,5
2012	6,0	38,5	29,5	18,9	6,4	0,7
2013	4,2	36,6	28,6	20,7	8,6	1,3

Рис. 88. Распределение пациентов с функционирующим трансплантатом по градациям скорости клубочковой фильтрации, на 31.12 за 2009-2013 гг. (В таблице под рисунком приведено процентная доля каждой градации СКФ)

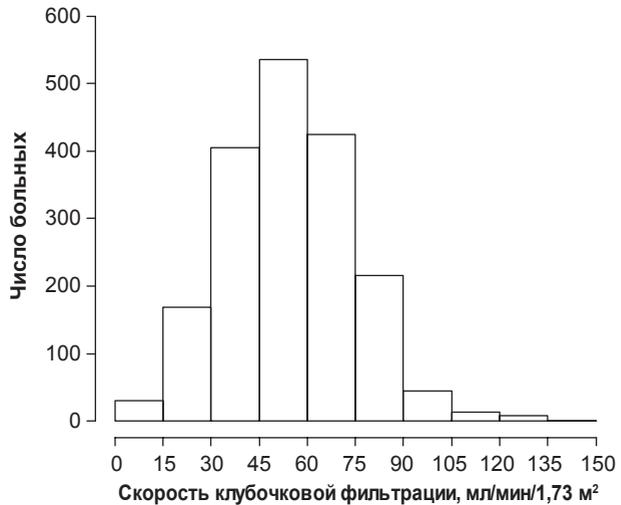


Рис. 89. Распределение по скорости клубочковой фильтрации больных, имеющих функционирующий почечный трансплантат на 31.12.2013 (по результатам 1827 пациентов)

Таблица 29

Рассчитанная СКФ у реципиентов почечного трансплантата, наблюдающихся на 31.12.2013, в зависимости от срока, прошедшего с момента трансплантации и типа донора

Время от момента трансплантации	Реципиенты от живого родственного донора		Реципиенты от трупного донора		P
	n	рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	n	рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	
<1 года	24	71,4±18,5	159	61,1±22,0	<0,005
1-2,9 года	54	71,4±17,4	341	58,4±18,5	<0,0005
3-4,9 года	52	63,1±19,3	383	53,6±19,1	<0,0005
5-9,9 года	90	62,6±18,9	417	51,2±19,0	<0,0005
10-14,9 года	15	41,9±20,6	197	51,0±18,5	0,09
15 и более лет	2	65,0±26,9	93	45,6±18,7	0,22

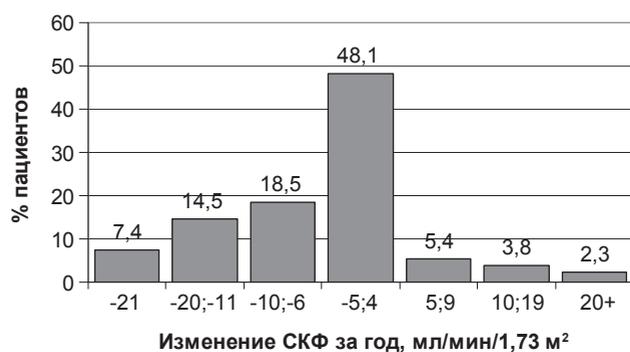


Рис. 90. Динамика изменения расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в течение года у 1244 реципиентов почечного трансплантата, СКФ которых была известна на 31.12.2012 и 31.12.2013

иммуносупрессии, хотя в большинстве случаев они по-прежнему представлены ингибиторами кальцинейрина. Постепенно снижается доля пациентов, получающих в качестве базисного иммуносупрессанта циклоспорин А – в 2013 г. их принимал только 47,2% больных по сравнению с 66,5% в 2010 г. Одновременно с этим увеличивается доля пациентов, принимающих такролимус – в 2013 г. она составила также 47,2%, тогда как в 2010 г. составляла только 28,8%. Несколько увеличилась и доля применения ингибиторов пролиферативного сигнала, из которых в 2013 г. эверолимус использовался у 4,2%, а сиролимус – только у 0,5% реципиентов.

Основным компонентом вспомогательной иммуносупрессии были микофенолаты, которые применялись в 2013 г. у 85,4% реципиентов. Почти у 75% принимавших микофенолаты, использовался майфортик, в остальных случаях – микофенолата мофетил. Азатиоприн применялся лишь у 1,7% реципиентов.

Кортикостероиды входили в состав поддерживающей иммуносупрессии у 88,9% реципиентов.

В 2012-2013 гг. существенно увеличилась доля использования генерических препаратов циклоспорина А, 2/3 которых были представлены именно генериками (Экорал, Паннимун Биорал). В меньшей мере использование генерических форм относится к препаратам микофенолата мофетила, среди которых генерики применялись менее чем у 3% реципиентов.

Из 72 отделений, в которых наблюдались реципиенты трансплантированной почки в 2013 г., информацию о мониторинге уровней иммуносупрессантов в крови предоставили 32 центра. На основании этих данных можно говорить о дальнейшем улучшении ситуации с мониторингом концентрации в крови, хотя при этом оставался неизвестным ряд вопросов, касающихся регулярности мониторинга, обеспеченности соответствующим оборудованием и реактивами. Мониторинг уровня ингибиторов кальцинейрина был доступен для пациентов

28 центров и выполнялся либо на базе 14 центров пострасплатационного наблюдения, либо в еще 14 клинических лабораториях. Чаще всего мониторинг проводился по C_0 и C_2 , реже – только по C_0 или определением большего числа точек и расчетом площади под кривой. Мониторинг концентрации прографа был доступен для пациентов 29 центров, из которых 17 выполняло определение уровня прографа на своей базе. Мониторинг концентрации в крови рапамуна был доступен для реципиентов в 11 центрах, 2 из которых выполняло определение на своей базе.

В 2013 г. существенно улучшилась и ситуация с обеспечением противовирусными препаратами, и на неполное обеспечение или перебои с поставками валганцикловира указали только 8 из 27 предоставивших информацию по данному вопросу центров. 6 центров указали на перебои с обеспечением иммуносупрессантами.

В целом можно говорить о достаточной обеспеченности иммуносупрессантами и противовирусными препаратами за счет федеральной программы «7 нозологий», и об увеличении возможности мониторинга концентрации иммуносупрессантов в крови. В тоже время для ряда центров пострасплатационного наблюдения эти базовые вопросы остаются не до конца решенными, и требуют скорейшей коррекции для обеспечения наилучших исходов лечения реципиентов трансплантированной почки.

Биопсия трансплантата

Биопсия трансплантированной почки как правило выполняется в центрах, осуществляющих оперативное вмешательство, и реже в нефрологических отделениях. Основным показанием к ней является выявление дисфункции пересаженной почки (индикационные биопсии), тогда как практика протокольных биопсий для планового мониторинга состояния трансплантированного органа еще не вошла в практику отечественного здравоохранения. По данным, представленным в Регистр из 32 отделений пострасплатационного наблюдения, в 2013 г. биопсия трансплантата выполнялась в 11 центрах, и еще 13 отделений при необходимости направляли своих пациентов в центры, имеющие возможность проведения биопсии. В 2011 г. центров, выполняющих биопсию трансплантата, было 10, в 2010 г. – только 7. В 2013 г. было выполнено 535 индикационных биопсии пересаженной почки, в 2011 г. – 402, в 2010 г. – 221. Говоря о методической стороне морфологического исследования биопсийного материала, следует отметить, что пока не во всех случаях выполняется иммунофлюоресцентное исследование, хотя оценка свечения $C4d$ является обязательным элементом диагностики отторжения трансплантированной почки.

Таблица 30

**Сведения об иммуносупрессии у пациентов с почечным трансплантатом, за 2007-2013 гг.
(только по пациентам с актуализацией информации за соответствующий год)**

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Число больных с известной иммуносупрессией	1350	1708	1550	1211	2127	2050	2731
Процент больных, принимавших следующие иммуносупрессанты:							
Циклоспорин	90,4	84,8	76,8	66,5	64,4	58,9	47,2
Кортикостероиды	91,2	93,9	94,5	89,7	91,9	90,5	88,9
Микофенолат мофетил	78,3	80,7	85,9	90,5	77,6	89,6	85,4
Азатиоприн	9,0	8,2	6,2	5,6	2,4	2,5	1,7
Сиролимус	0,7	0,5	0,3	0,5	0,1	0,0	0,5
Такролимус	5,3	11,4	19,2	28,8	31,7	36,4	47,2
Эверолимус	1,0	1,2	1,6	1,7	3,5	3,4	4,2
Из принимавших препараты циклоспорина использовали:							
Сандимун-Неорал	99,0	99,5	76,2	64,5	26,8	17,3	5,9
Панимун Биорал	0,1	0,4	0,1	0,2	0,0	0,0	6,7
Экорал	-	-	-	-	-	4,2	25,7
торговое название не указано	0,9	0,1	0,5	1,7	37,6	37,4	8,9
Из принимавших препараты микофенолата мофетила* использовали:							
Селлсепт	44,8	31,4	34,6	36,2	34,9	33,3	23,2
Майфортик	33,9	49,5	51,7	54,8	55,9	54,2	60,0
Майсепт	-	-	-	0,2	0,0	0,3	1,7
Микофенолат Тева	-	-	-	-	-	-	0,7
Микофенолат Мофетил ТЛ	-	-	-	-	-	-	0,1
Супреста				0,0	1,1	2,0	0,4
Из принимавших препараты такролимуса использовали:							
Програф	5,3	11,2	19,2	28,3	11,8	14,5	14,0
Адваграф	0,0	0,2	0,1	0,2	0,2	0,2	0,4
Такросел	-	-	-	-	-	-	1,6
торговое название не указано	-	-	-	0,2	19,7	21,7	31,2
Доля пациентов, получающих следующее число иммуносупрессивных препаратов**							
2	3,3	17,0	14,9	19,7	15,8	17,1	25,4
3	18,6	83,0	83,7	76,7	82,6	82,6	74,1
4	77,6	0,1	1,3	3,4	1,6	0,3	0,5
5	0,6	0,0	0,1	0,2	-	-	-

* сумма получающих Селлсепт и Майфортик может превышать значение принимавших микофенолат мофетил за счет того, что для части пациентов были указаны оба препарата этого класса

** сведения о пациентах, принимающих только один иммуносупрессант, исключены как неверные

**Летальность и выживаемость реципиентов,
выживаемость почечного трансплантата**

Трансплантация почки является видом ЗПТ с наименьшей летальностью и наиболее высокой выживаемостью. Поскольку летальность среди пациентов с почечным трансплантатом невысока, то для повышения достоверности расчетов мы объединили сведения о летальности и причинах смерти реципиентов почечного трансплантата за периоды 2004-2008 гг. и 2009-2013 гг. Таким образом, приводимые показатели основаны на анализе 295 летальных исходов в течение 29105 пациенто-лет наблюдения за первый из указанных период и 469 летальных исходов в течение 19623

пациенто-лет наблюдения за второй период. Учитывая, что летальность и выживаемость реципиентов с трупным трансплантатом и трансплантатом от живого родственного донора существенно различаются, мы проанализировали эти категории больных отдельно.

Летальность среди пациентов с трансплантированной почкой от трупного донора существенно снизилась за последние десять лет. Для реципиентов, наблюдавшихся в 2004-2008 гг., летальность составила 2,4 на 100 пациенто-лет наблюдения, тогда как среди наблюдавшихся в 2009-2013 гг. – 1,0 на 100 пациенто-лет наблюдения (табл. 31, табл. 32). Это снижение наблюдалось во всех возрастных, нозологических и гендерных группах.

Для реципиентов трансплантата от живого родственного донора летальность составила 1,9 на 100 пациенто-лет за период наблюдения 2004-2008 гг. и 0,8 на 100 пациенто-лет за период наблюдения 2009-2013 гг. (показатели рассчитаны на основании 37 летальных исходов в течение 1941 пациенто-лет наблюдения за 2004-2008 гг. и 37 летальных исходов в течение 4441 пациенто-лет наблюдения за 2009-2013 гг.). Следует отметить, что суммарный срок наблюдения и число смертей больных с трансплантатом от родственного донора очень невелико (и лишь незначительно превышает минимальный порог в 30 смертей, при котором возможен расчет летальности). Соответственно, при таком числе летальных исходов и числе пациенто-лет наблюдения всего лишь две смерти могут привести к росту или снижению среднего показателя летальности на 0,1 на 100 пациенто-лет (т. е. почти на 8%). Поэтому к трактовке среднего показателя летальности пациентов с трансплантатом от живого родственного донора следует подходить с определенной осторожностью, с учетом широкого размаха его 95% доверительного интервала.

Летальность реципиентов трансплантационной почки была в 7-8 раз ниже таковой в популяции диа-

лизных больных (табл. 32, рис. 92). При этом среди пациентов с трансплантационной почкой летальность была ниже от любых причин (рис. 91), за исключением смерти от инфекционных осложнений (23,2% в общей структуре летальности реципиентов почки). Формально доля смертей вследствие инфекционных осложнений была даже выше, чем от кардиоваскулярной патологии (17,1%); однако учитывая большую долю смертей с неизвестной причиной (43,0%) и наступление многих из них вне стационара, следует принимать сердечно-сосудистую патологию как основную причину смерти и у больных с функционирующим трансплантатом. Злокачественные новообразования были причиной смерти 5,1% пациентов, суицид – 0%. Смерть от уремии при снижении функции трансплантата, которая отражает дефицит диализных мест, была констатирована в 1,7% случаев. Приведенные данные свидетельствуют о необходимости должного мониторинга иммуносупрессивной терапии и повышенного внимания к профилактике и лечению инфекций у пациентов с трансплантационной почкой.

Если по имеющимся в регистре данным за 2009-2013 гг. суммарно было выполнено 4718 транспланта-

Таблица 31

Годичная летальность в пересчете на 100 пациенто-лет среди больных с функционирующим почечным трансплантатом, приведены средние значения летальности за 2004-2008 и 2009-2013 гг.

	2004-2008 гг.		2009-2013 гг.		
		95% ДИ		95% ДИ	
Трансплантат от трупного донора					
Возраст*	0-18	-	-	-	-
	19-44	2,0	1,7-2,3	0,7	0,6-0,9
	45-64	3,1	2,6-3,5	1,3	1,1-1,5
	≥ 65	-	-	-	-
Пол**	м	2,8	2,4-3,1	1,2	1,0-1,4
	ж	2,1	1,7-2,4	0,9	0,7-1,0
Первичное заболевание***	Хр.ГН	2,4	2,1-2,7	0,9	0,8-1,1
	Хр.ПН и ТИН	-	-	-	-
	ПК	5,0	3,3-6,7	-	-
	ДН	5,9	4,0-7,9	-	-
	В/Н	-	-	-	-
	Др	3,5	2,5-4,6	1,4	0,9-2,0
В целом от трупного донора	2,4	2,2-2,7	1,0	0,9-1,2	
В целом от живого родственного донора	1,9	1,3-2,5	0,8	0,6-1,1	

* рассчитано только для больных с известным возрастом

** рассчитано только для больных с известным полом

*** рассчитано только для больных с известным диагнозом

«-» показатель не рассчитан, т.к. число смертей менее 30
95% ДИ – 95% доверительный интервал

ций, то индивидуальные данные, на основании которых возможен расчет выживаемости, за тот же период имелись только по 3497 трансплантациям (74,1% от числа выполненных трансплантаций). Кроме того, в регистр ЗПГ не поступают сведения о ранних, в течение ближайшего послеоперационного периода потерях почечного трансплантата. Поэтому адекватный расчет выживаемости реципиентов и почечного трансплантата с первого дня после трансплантации почки представляется неточным, тогда как расчет выживаемости с 3-го месяца и/или со второго года после трансплантации почки, когда данные в Регистр поступают от наблюдающих пациента в позднем посттрансплантационном периоде нефрологов, существенно точнее, хотя и отражают в большой степени отдаленные результаты трансплантации почки. Исходя из сказанного в настоящем отчете, в отличие от отчетов предыдущих лет, мы **не приводим** сведения о выживаемости пациентов и трансплантатов с первого дня после операции, а рассматриваем выживаемость начиная с третьего месяца и со второго года после трансплантации.

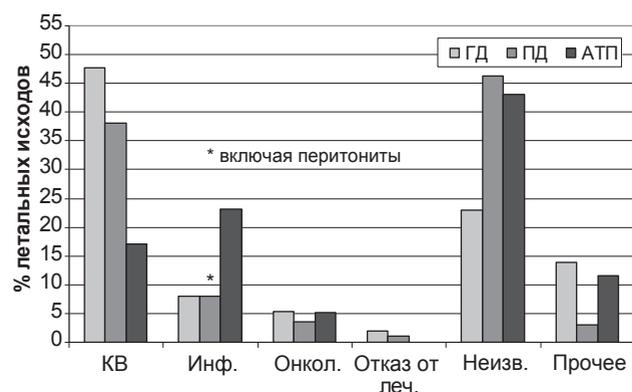


Рис. 91. Структура летальности больных на ГД, ПД и АТП на основании суммарных данных за 2009-2013 гг.

Причины смерти: КВ – кардиоваскулярные, Инф. – инфекционные, Онкол. – злокачественные новообразования, Отказ от леч. – отказ от лечения или суицид, Неизв. – причина неизвестна

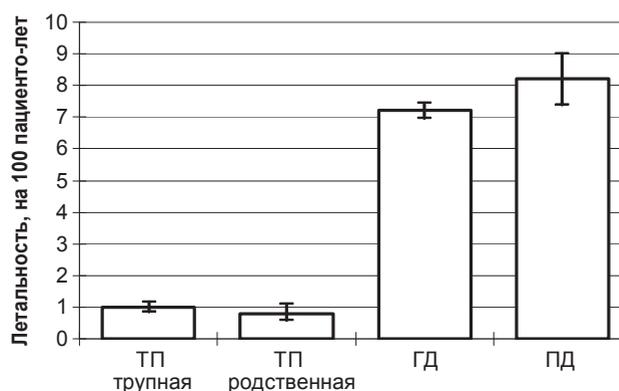


Рис. 92. Летальность больных в зависимости от вида заместительной почечной терапии, суммарные показатели за 2009-2013 гг.

ТП – реципиенты трансплантированной почки, ПД – перитонеальный диализ, ГД – гемодиализ.

Ниже приведены данные о выживаемости, при расчете которой за 100% было принято число реципиентов трупной почки, поступивших под наблюдение с 3 месяца после операции. В целом выживаемость реципиентов была существенно выше по сравнению с ПД и ГД (рис. 93).

Более подробная информация о выживаемости реципиентов, которым была выполнена трансплантация почки в период с 2009 по 2013 гг., приведена

в табл. 34 (число пациентов приведено в табл. 33). В целом к концу 1 года после операции она была практически одинаковой для реципиентов с трупным и родственным донорским органом, составляя соответственно 98,4 и 98,0%. Различий в выживаемости реципиентов не наблюдалось и к 3 году (96,8% и 96,4% соответственно) и через 5 лет после операции (96,4 и 94,1% соответственно). При анализе отдельных подгрупп реципиентов трупной почки

Таблица 32

Годичная летальность в пересчете на 100 пациенто-лет в группах пациентов с трансплантированной почкой (АТП) и больных, лечившихся перитонеальным диализом (ПД) и программным гемодиализом (ГД), средние значения летальности за 2009-2013 гг.

		АТП §		ГД		ПД	
			95% ДИ		95% ДИ		95% ДИ
Возраст*	0-18	-		7,0	4,8-9,1	8,8	5,7-11,9
	19-44	0,7	0,6-0,9	4,3	4,0-4,6	6,0	4,7-7,2
	45-64	1,3	1,1-1,5	6,9	6,6-7,2	7,5	6,4-8,6
	≥ 65	-		13,4	12,6-14,2	13,2	10,7-15,7
Пол**	м	1,2	1,0-1,4	7,3	7,0-7,6	8,8	7,6-10,0
	ж	0,9	0,7-1,0	6,5	6,2-6,8	7,0	6,0-8,1
Первичное заболевание***	Хр.ГН	0,9	0,8-1,1	5,0	4,7-5,3	5,6	4,5-6,7
	Хр.ПН и ТИН	-		7,9	7,0-8,7	7,8	5,6-9,9
	ПК	-		4,7	4,2-5,2	-	
	ДН	-		11,7	10,9-12,5	12,2	9,7-14,7
	В/Н	-		3,8	2,9-4,6	-	
	Др	1,4	0,9-2,0	11,2	10,1-12,2	13,4	10,7-16,0
Все		1,0	0,9-1,2	7,2	6,9-7,4	8,2	7,4-9,0

* рассчитано только для больных с известным возрастом

** рассчитано только для больных с известным полом

*** рассчитано только для больных с известным диагнозом

§ данные по летальности приведены только для реципиентов трупной почки

«-» показатель не рассчитан, т.к. число больных менее 30

95% ДИ – 95% доверительный интервал

Таблица 33

Число пациентов, по которым рассчитана выживаемость больных, которым впервые была осуществлена трансплантация почки в 2009-2013 гг. (с 1 дня трансплантации)

		1 день	3 мес	1 год	2 года	3 года	4 года
Трупный донор							
Возраст	0-18	212	192	149	100	53	18
	19-44	1433	1289	836	596	387	159
	45-64	1029	896	619	438	263	120
	≥ 65	33	28	15	11	5	1
Пол	м	1669	1471	995	696	439	184
	ж	1136	1017	680	489	295	131
Первичное заболевание	Хр.ГН	1481	1307	861	617	390	171
	Хр.ПН и ТИН	307	274	194	141	94	26
	ПК	184	166	118	75	43	23
	ДН	230	204	130	90	59	28
	В/Н	229	210	150	101	57	23
	Гиперт.НС	95	81	54	37	20	3
	Сист.забол.	85	76	56	45	23	12
	Др	216	188	120	82	51	29
В целом от трупного донора		2827	2506	1683	1188	737	315
Живой родственный донор		619	557	425	293	174	75

было выявлено, что выживаемость не зависела ни от возраста ($p=0,14$), ни от пола ($p=0,73$), ни от наличия сахарного диабета ($p=0,95$).

В табл. 35 приведена выживаемость почечных трансплантатов, при расчете которой единственной конечной точкой является возврат на диализ вследствие необратимой потери функции пересаженной почки. При этом случаи смерти с функционирующим трансплантатом рассматривались как цензурированный случай. Таким образом, данная методика расчета позволяет выявить факторы, влияющие только на выживаемость донорской почки. Применение этого метода расчета выживаемости дает возможность избежать влияния причин, приводящих к смерти без нарушения функции трансплантата. При таком расчете 5-летняя выживаемость трансплантированной почки (за 100% здесь и далее принято число больных на 3 мес после операции) при использовании трупного донорского органа составила 86,8%, а родственного – 82,0%. При анализе подгрупп среди реципиентов трупного органа было установлено, что возраст значимо влиял на выживаемость трансплантата ($p<0,01$), тогда как пол ($p=0,41$) и наличие диабетической нефропатии ($p=0,56$) влияния не оказывали.

В табл. 36 приведена выживаемость почечного трансплантата, при расчете которой конечными точками являлись возврат на диализ вследствие необратимой потери функции трансплантата и смерть пациента. Таким образом, данная методика расчета выживаемости позволяет оценить в целом эффективность трансплантации почки как метода ЗПТ и предполагает, что рассматривает смерть с функ-

ционирующим трансплантатом как его потерю. При этом виде расчета на выживаемость трансплантата влиял возраст ($p<0,02$), но не пол ($p=0,94$) или наличие диабетической нефропатии ($p=0,71$).

На основании приведенных данных можно констатировать увеличение выживаемости реципиентов и почечных трансплантатов по сравнению с предыдущими хронологическими периодами как в целом, так и среди отдельных подгрупп. Причем в первую очередь отмечалось увеличение выживаемости реципиентов и в меньшей степени, хотя также статисти-

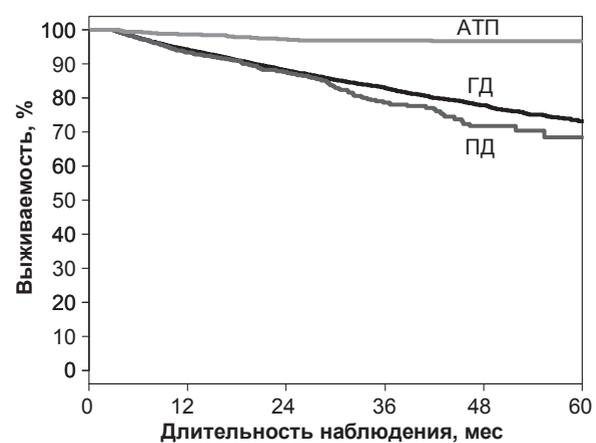


Рис. 93. Выживаемость больных в зависимости от вида заместительной почечной терапии. Выживаемость рассчитана начиная с третьего месяца лечения, в зависимости от первого вида заместительной почечной терапии среди начавших лечение в 2009-2013 гг.

АТП – реципиенты трансплантированной почки, ПД – перитонеальный диализ, ГД – гемодиализ

Выживаемость пациентов, которым была выполнена трансплантация почки в 2009-2013 гг. (с 3 месяца после трансплантации)

	1-летняя		2-летняя		3-летняя		4-летняя		5-летняя	
	95% ДИ		95% ДИ		95% ДИ		95% ДИ		95% ДИ	
Трушный донор										
Возраст*	0-18	98,3	96,3-100,0	94,1	90,2-98,2	94,1	90,2-98,2	94,1	90,2-98,2	-
	19-44	98,8	98,1-99,5	97,8	96,8-98,8	97,8	96,8-98,8	97,1	95,7-98,5	97,1
	45-64	98,2	97,2-99,1	97,0	95,7-98,3	96,0	94,4-97,6	96,0	94,4-97,6	96,0
	≥65	96,0	88,6-100,0	96,0	88,6-100,0	96,0	88,6-100,0	96,0	88,6-100,0	-
Пол**	м	98,2	97,5-99,0	97,0	96,0-98,1	96,6	95,5-97,7	96,0	94,5-97,4	96,0
	ж	98,8	98,1-99,6	97,5	96,3-98,7	97,2	96,0-98,5	97,2	96,0-98,5	97,2
Первичное заболевание***	Хр.ГН	98,9	98,2-99,5	97,8	96,9-98,8	97,6	96,6-98,6	97,2	95,9-98,5	97,2
	Хр.ГН и ТИН	96,8	94,6-99,0	95,1	92,3-98,0	93,7	90,4-97,2	93,7	90,4-97,2	93,7
	ПК	97,2	94,5-100,0	95,9	92,3-99,7	95,9	92,3-99,7	95,9	92,3-99,7	-
	ЛН	98,2	96,1-100,0	97,2	94,4-100,0	96,1	92,7-99,6	96,1	92,7-99,6	96,1
	В/Н	98,4	96,6-100,0	96,6	93,7-99,7	96,6	93,7-99,7	96,6	93,7-99,7	96,6
	Гиперт.НС	100,0	-	95,2	88,9-100,0	95,2	88,9-100,0	88,4	75,3-100,0	88,4
	Сист.забол.	98,6	95,9-100,0	96,6	92,1-100,0	96,6	92,1-100,0	96,6	92,1-100,0	96,6
	Др	98,8	97,2-100,0	97,9	95,5-100,0	97,9	95,5-100,0	97,9	95,5-100,0	97,9
В целом от трушного донора		98,4	97,9-99,0	97,1	96,3-97,9	96,8	95,9-97,6	96,4	95,4-97,4	96,4
Живой родственный		98,0	96,8-99,3	96,4	94,7-98,2	96,4	94,7-98,2	96,4	94,7-98,2	94,1

* рассчитано только для больных с трансплантатом от трушного донора с известным возрастом ** рассчитано только для больных с трансплантатом от трушного донора с известным диагнозом

*** рассчитано только для больных с трансплантатом от трушного донора с известным диагнозом

«с» показатель не рассчитан, т.к. число смертей менее 30 95% ДИ – 95% доверительный интервал

стически значимо – выживаемости трансплантатов (рис. 94).

Выживаемость трансплантатов от живого родственного и трушного донора (рис. 95), в отличие от предыдущих отчетов, статистически значимо не различалась. Возможно, на это повлияло улучшение выживаемости трансплантатов трушной почки. Имеющиеся данные не позволяют оценить, в какой мере эта динамика выживаемости связана с изменением режима иммуносупрессии или увеличением числа центров, выполняющих трансплантацию от живого родственного донора. Более детальный анализ причин некоторого ухудшения результатов трансплантации от живого родственного донора может быть проведен с учетом совокупности всех показателей только непосредственно в центрах, выполняющих операции.

Сравнение наших данных с международными представляется не вполне корректным, поскольку, как было отмечено выше, информация об исходах примерно 10-15% трансплантаций почки в раннем послеоперационном периоде в Регистр не поступает. За счет этого реальная выживаемость с первого дня операции может быть существенно ниже приводимой в Регистре на основании данных поступивших уже после выписки пациента из хирургического стационара, начиная с 3 месяца после операции. В то же время, в Европе и США данные о выживаемости реципиентов и трансплантатов фиксируются для всех больных, начиная с первого дня после трансплантации. Учитывая эти различия в поступлении информации и связанного с этим завышения истинной выживаемости трудно однозначно интерпретировать данные о 2-летней выживаемости трансплантатов, которая (при рассмотрении в качестве конечных точек перевода на диализ и смерти) в России для трушного трансплантата составила 92,6%, в Европе [8] – 94,0%, в США – 88,4% [13].

Выживаемость почечного трансплантата у пациентов, которым была выполнена трансплантация почки в 2009-2013 гг. (с 3 месяца после трансплантации, конечная точка – возврат на диализ)

	1-летняя		2-летняя		3-летняя		4-летняя		5-летняя	
		95% ДИ		95% ДИ		95% ДИ		95% ДИ		95% ДИ
Группный донор										
Возраст*	0-18	94,2	90,7-97,8	89,6	84,9-94,7	85,5	79,2-92,3	85,5	79,2-92,3	-
	19-44	97,7	96,8-98,6	95,1	93,6-96,5	91,1	88,9-93,3	87,6	84,5-90,7	84,2
	45-64	98,5	97,6-99,3	96,7	95,4-98,1	93,6	91,4-95,9	92,7	90,2-95,3	91,5
	≥ 65	100,0	-	100,0	-	83,3	58,3-100,0	83,3	58,3-100,0	-
Пол**	м	97,7	96,8-98,5	95,2	93,9-96,5	92,1	90,2-94,0	90,7	88,5-92,9	89,6
	ж	97,8	96,8-98,7	95,6	94,1-97,1	91,2	88,7-93,8	87,5	84,0-91,1	82,8
Первичное заболевание***	Хр.ГН	97,6	96,7-98,5	96,0	94,8-97,3	92,4	90,4-94,4	89,6	86,9-92,4	87,8
	Хр.ПН и ТИН	97,8	96,0-99,7	94,3	91,0-97,7	92,5	88,5-96,7	89,6	84,1-95,4	89,6
	ПК	96,2	93,0-99,5	93,6	89,4-98,0	89,9	83,6-96,7	89,9	83,6-96,7	-
	ДН	98,5	96,8-100,0	94,5	90,7-98,4	94,5	90,7-98,4	91,4	84,7-98,6	91,4
	В/Н	95,8	92,9-98,7	91,7	87,4-96,3	84,2	77,4-91,6	79,9	71,2-89,6	75,9
	Гиперт.НС	98,6	95,9-100,0	96,7	92,3-100	87,3	76,9-99,0	87,3	76,9-99,0	87,3
	Сист.забол.	100,0	-	98,1	94,6-100,0	94,2	86,3-100,0	94,2	86,3-100,0	94,2
	Др	100,0	-	97,9	95,0-100,0	95,1	90,5-100,0	95,1	90,5-100,0	85,7
В целом от группного донора		97,7	97,1-98,4	95,4	94,4-96,4	91,8	90,3-93,3	89,4	87,4-91,4	86,8
Живой родственной		98,0	96,8-99,2	96,4	94,7-98,2	94,2	91,6-96,8	89,4	85,0-94,1	82,0

* рассчитано только для больных с трансплантатом от группного донора с известным возрастом ** рассчитано только для больных с трансплантатом от группного донора с известным диагнозом
 *** рассчитано только для больных с трансплантатом от группного донора с известным диагнозом
 «-» показатель не рассчитан, т.к. число смертей менее 30 95% ДИ – 95% доверительный интервал

Приводимый ниже раздел описывает выживаемость больных и трансплантатов начиная со второго года после операции.

Пятилетняя выживаемость больных, которым впервые была выполнена трансплантация почки в период с 2009 по 2013 гг., приведена в табл. 37. Различия в выживаемости пациентов были статистически незначимы для разных возрастных групп ($p=0,14$), наличия диабетической нефропатии ($p=0,95$) и пола ($p=0,73$).

Выживаемость почечного трансплантата (начиная со второго года после операции) с учетом только возврата на диализ вследствие необратимой потери функции трансплантата приведена в табл. 38. При данном методе расчета на выживаемость также не влиял ни возраст ($p=0,17$), ни пол ($p=0,32$) реципиента, ни первичная патология почек ($p=0,70$).

Выживаемость почечного трансплантата (начиная со второго года после операции) с учетом как возврата на диализ вследствие необратимой потери функции трансплантата, так и смерти пациента приведена в табл. 39. При данном методе расчета различия в выживаемости не были статистически значимыми ни по возрасту ($p=0,13$) или полу ($p=0,47$) реципиента, ни по первичной патологии почек ($p=0,75$).

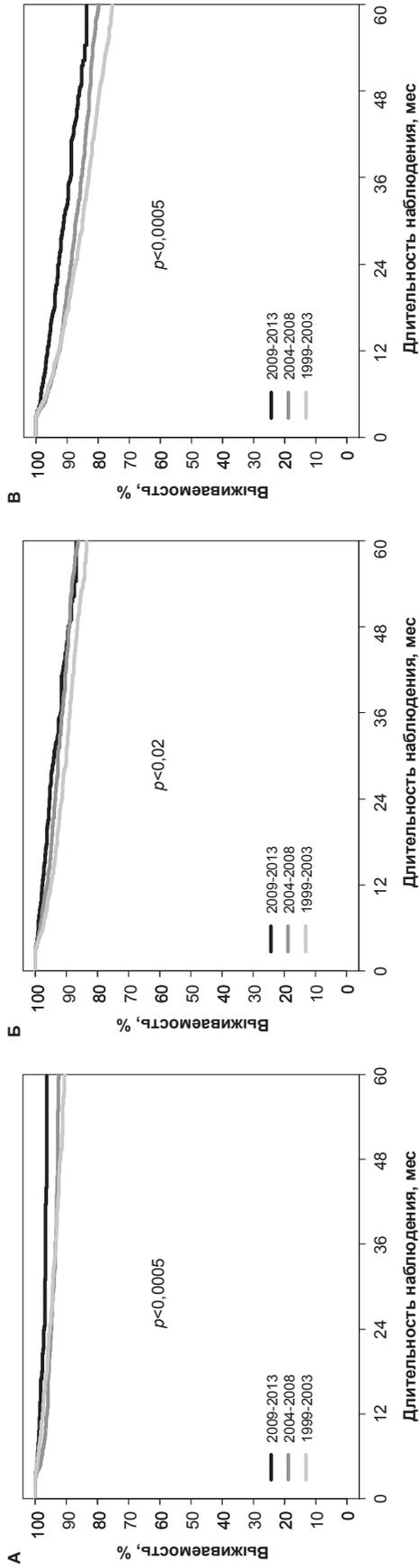


Рис. 94. Выживаемость пациентов и почечного трансплантата при трупной трансплантации почки в зависимости от года выполнения трансплантации. Выживаемость рассчитана с третьего месяца после трансплантации.

А – выживаемость пациентов, Б – выживаемость трансплантата, конечная точка – возврат на диализ;
 В – выживаемость трансплантата, конечные точки – возврат на диализ и смерть

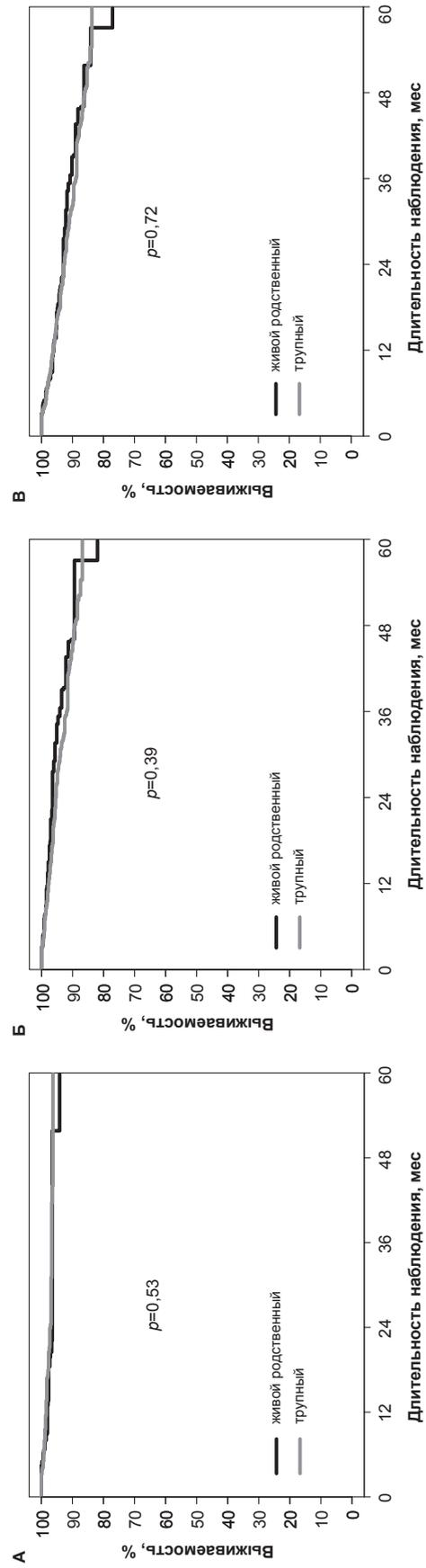


Рис. 95. Выживаемость реципиента и почечного трансплантата в зависимости от типа донора у пациентов, которым трансплантация почки была выполнена в 2009-2013 гг. Выживаемость рассчитана с третьего месяца после трансплантации.

А – выживаемость пациентов; Б – выживаемость трансплантата, конечная точка – возврат на диализ;
 В – выживаемость трансплантата, конечные точки – возврат на диализ и смерть

Таблица 36

Выживаемость почечного трансплантата у пациентов, которым была выполнена трансплантация почки в 2009-2013 гг.
(с 3 месяца после трансплантации, конечные точки – возврат на диализ или смерть)

	1-летняя		2-летняя		3-летняя		4-летняя		5-летняя	
		95% ДИ		95% ДИ		95% ДИ		95% ДИ		95% ДИ
Трушный донор										
Возраст*	0-18	92,5	88,7-96,5	84,4	78,7-90,4	80,5	73,7-87,9	80,5	73,7-87,9	-
	19-44	96,5	95,4-97,6	93,0	91,3-94,7	89,1	86,8-91,5	85,0	81,8-88,3	81,7
	45-64	96,7	95,4-97,9	93,8	92,0-95,7	89,9	87,3-92,6	89,0	86,2-91,9	87,9
	≥ 65	96,0	88,6-100,0	96,0	88,6-100,0	80,0	55,4-100,0	80,0	55,4-100,0	-
Пол**	м	95,9	94,9-97,0	92,4	90,8-94,0	89,0	86,9-91,1	87,0	84,5-89,6	86,0
	ж	96,6	95,4-97,8	93,2	91,4-95,1	88,7	86,0-91,5	85,0	81,5-88,8	80,5
Первичное заболевание***	Хр.ГН	96,5	95,4-97,6	93,9	92,4-95,5	90,2	88,0-92,4	87,1	84,3-90,1	85,4
	Хр.ГН и ТИН	94,7	91,9-97,6	89,7	85,6-93,9	86,7	81,9-91,8	83,9	78,1-90,3	83,9
	ПК	93,5	89,5-97,7	89,8	84,5-95,3	86,3	79,5-93,6	86,3	79,5-93,6	-
	ЛН	96,7	94,1-99,3	91,8	87,4-96,5	90,8	86,0-95,8	87,9	80,8-95,6	87,9
	В/Н	94,2	91,0-97,6	88,7	83,7-93,9	81,4	74,3-89,0	77,2	68,5-86,9	73,3
	Гиперт.НС	98,6	95,9-100,0	92,1	84,7-100,0	83,1	72,0-95,9	77,2	62,9-94,6	77,2
	Сист.забол.	98,6	95,9-100,0	94,8	89,2-100,0	91,0	82,3-100,0	91,0	82,3-100,0	91,0
	Др	98,8	97,2-100,0	95,8	92,2-99,6	93,1	88,1-98,4	93,1	88,1-98,4	83,9
В целом от трушного донора		96,2	95,4-97,0	92,6	91,4-93,9	88,8	87,2-90,5	86,1	84,0-88,3	83,7
Живой родственной		96,1	94,4-97,8	93,0	90,6-95,4	90,8	87,9-93,9	86,2	81,7-91,0	77,1

* рассчитано только для больных с трансплантатами от трушного донора с известным возрастом

** рассчитано только для больных с трансплантатами от трушного донора известным полом

*** рассчитано только для больных с трансплантатами от трушного донора с известным диагнозом

«-» показатель не рассчитан, т.к. число смертей менее 30

95% ДИ – 95% доверительный интервал

Таблица 37

Выживаемость почечного трансплантата у пациентов, которым была выполнена трансплантация почки в 2009-2013 гг. (с 3 месяца после трансплантации, конечные точки – возврат на диализ или смерть)

		12 мес (2 года после ТП)		24 мес (3 года после ТП)		36 мес (4 года после ТП)		48 мес (5 лет после ТП)	
			95% ДИ		95% ДИ		95% ДИ		95% ДИ
Трупный донор									
Возраст*	0-18	95,8	92,2-99,5	95,8	92,2-99,5	95,8	92,2-99,5	-	
	19-44	99,0	98,3-99,7	99,0	98,3-99,7	98,3	97,0-99,5	98,3	97,0-99,5
	45-64	98,8	97,9-99,8	97,8	96,5-99,2	97,8	96,5-99,2	97,8	96,5-99,2
	≥ 65	-		-		-		-	
Пол**	м	98,8	98,0-99,5	98,3	97,4-99,2	97,7	96,4-99,0	97,7	96,4-99,0
	ж	98,6	97,7-99,6	98,4	97,3-99,5	98,4	97,3-99,5	98,4	97,3-99,5
Первичное заболевание***	Хр.ГН	98,9	98,2-99,7	98,7	97,9-99,6	98,3	97,2-99,5	98,3	97,2-99,5
	Хр.ПН и ТИН	98,3	96,4-100,0	96,9	94,2-99,6	96,9	94,2-99,6	96,9	94,2-99,6
	ПК	98,7	96,2-100,0	98,7	96,2-100,0	98,7	96,2-100,0	-	
	ДН	99,0	97,1-100,0	97,9	95,1-100,0	97,9	95,1-100,0	97,9	95,1-100,0
	В/Н	98,2	95,8-100,0	98,2	95,8-100,0	98,2	95,8-100,0	98,2	95,8-100,0
	Гиперт.НС	95,2	88,9-100,0	95,2	88,9-100,0	88,4	75,3-100,0	88,4	75,3-100,0
	Сист.забол.	98,0	94,2-100,0	98,0	94,2-100,0	98,0	94,2-100,0	98,0	94,2-100,0
	Др	99,0	97,2-100,0	99,0	97,2-100,0	99,0	97,2-100,0	99,0	97,2-100,0
В целом от трупного донора		98,7	98,0-99,3	98,3	97,6-99,0	97,9	97,0-98,8	97,9	97,0-98,8
Живой родственный		98,4	97,1-99,7	98,4	97,1-99,7	98,4	97,1-99,7	96,0	91,3-100,0

* рассчитано только для больных с трансплантатом от трупного донора с известным возрастом
 ** рассчитано только для больных с трансплантатом от трупного донора известным полом
 *** рассчитано только для больных с трансплантатом от трупного донора с известным диагнозом
 («-») показатель не рассчитан, т.к. число смертей менее 30 95% ДИ – 95% доверительный интервал

Таблица 38

Выживаемость почечного трансплантата у пациентов, которым была выполнена трансплантация почки в 2009-2013 гг. (с 1 года после трансплантации, конечная точка – возврат на диализ)

		12 мес (2 года после ТП)		24 мес (3 года после ТП)		36 мес (4 года после ТП)		48 мес (5 лет после ТП)	
			95% ДИ		95% ДИ		95% ДИ		95% ДИ
Трупный донор									
Возраст*	0-18	95,2	91,4-99,0	90,8	84,9-97,1	90,8	84,9-97,1	-	
	19-44	97,4	96,2-98,5	93,3	91,2-95,4	89,6	86,7-92,7	86,2	81,8-90,9
	45-64	98,2	97,1-99,3	95,1	93,0-97,2	94,1	91,7-96,7	92,9	89,5-96,4
	≥ 65	-		-		-		-	
Пол**	м	97,5	96,4-98,5	94,3	92,6-96,1	92,8	90,7-95,0	91,7	89,2-94,4
	ж	97,8	96,6-99,0	93,3	90,9-95,8	89,5	86,0-93,1	84,7	79,1-90,7
Первичное заболевание***	Хр.ГН	98,4	97,5-99,3	94,6	92,8-96,5	91,8	89,2-94,5	90,0	86,4-93,7
	Хр.ПН и ТИН	96,4	93,6-99,3	94,5	90,8-98,4	91,5	86,2-97,2	91,5	86,2-97,2
	ПК	97,3	94,3-100,0	93,5	87,7-99,6	93,5	87,7-99,6	-	
	ДН	95,9	92,5-99,5	95,9	92,5-99,5	92,8	86,2-100,0	92,8	86,2-100,0
	В/Н	95,8	92,3-99,5	87,9	81,2-95,2	83,4	74,7-93,1	79,2	68,2-92,0
	Гиперт.НС	98,1	94,5-100,0	88,5	78,3-100,0	88,5	78,3-100,0	88,5	78,3-100,0
	Сист.забол.	98,1	94,6-100,0	94,2	86,3-100,0	94,2	86,3-100,0	94,2	86,3-100,0
	Др	97,9	95,0-100,0	95,1	90,5-100,0	95,1	90,5-100,0	85,7	73,1-100,0
В целом от трупного донора		97,6	96,8-98,4	93,9	92,5-95,4	91,5	89,5-93,4	88,9	86,1-91,8
Живой родственный		98,4	97,1-99,7	96,1	93,8-98,5	91,3	86,9-95,8	83,6	70,0-99,9

* рассчитано только для больных с трансплантатом от трупного донора с известным возрастом
 ** рассчитано только для больных с трансплантатом от трупного донора известным полом
 *** рассчитано только для больных с трансплантатом от трупного донора с известным диагнозом
 («-») показатель не рассчитан, т.к. число смертей менее 30 95% ДИ – 95% доверительный интервал

Таблица 39

**Выживаемость почечного трансплантата у пациентов,
которым была выполнена трансплантация почки в 2009-2013 гг.
(с 1 года после трансплантации, конечные точки – возврат на диализ или смерть)**

		12 мес (2 года после ТП)		24 мес (3 года после ТП)		36 мес (4 года после ТП)		48 мес (5 лет после ТП)	
			95% ДИ		95% ДИ		95% ДИ		95% ДИ
Трупный донор									
Возраст*	0-18	91,2	86,3-96,3	87,0	80,5-93,9	87,0	80,5-93,9	-	
	19-44	96,4	95,0-97,8	92,4	90,2-94,6	88,1	85,0-91,3	84,7	80,2-89,5
	45-64	97,1	95,6-98,5	93,0	90,6-95,5	92,1	89,4-94,9	90,9	87,4-94,5
	≥ 65	-		-		-		-	
Пол**	м	96,3	95,0-97,6	92,7	90,8-94,7	90,7	88,3-93,1	89,6	86,8-92,5
	ж	96,5	95,0-98,0	91,8	89,2-94,4	88,0	84,5-91,7	83,3	77,7-89,3
Первичное заболевание***	Хр.ГН	97,3	96,2-98,5	93,4	91,4-95,5	90,3	87,5-93,1	88,5	84,8-92,3
	Хр.ПН и ТИН	94,7	91,4-98,2	91,6	87,2-96,2	88,7	83,0-94,7	88,7	83,0-94,7
	ПК	96,0	92,2-100,0	92,2	86,1-98,8	92,2	86,1-98,8	-	
	ДН	95,0	91,1-99,0	93,9	89,6-98,4	90,9	83,9-98,4	90,9	83,9-98,4
	В/Н	94,1	89,9-98,5	86,3	79,5-93,8	81,9	73,1-91,7	77,8	66,9-90,5
	Гиперт.НС	93,4	86,4-100,0	84,3	73,2-97,0	78,3	63,9-95,8	78,3	63,9-95,8
	Сист.забол.	96,2	91,1-100,0	92,3	83,8-100,0	92,3	83,8-100,0	92,3	83,8-100,0
	Др	97,0	93,6-100,0	94,2	89,3-99,4	94,2	89,3-99,4	84,9	72,3-99,7
В целом от трупного донора		96,3	95,3-97,3	92,3	90,8-93,9	89,5	87,5-91,6	87,0	84,2-90,0
Живой родственный		96,7	94,9-98,6	94,5	91,9-97,2	89,8	85,3-94,4	80,3	66,8-96,5

* рассчитано только для больных с трансплантатом от трупного донора с известным возрастом

** рассчитано только для больных с трансплантатом от трупного донора известным полом

*** рассчитано только для больных с трансплантатом от трупного донора с известным диагнозом

«-» показатель не рассчитан, т.к. число смертей менее 30

95% ДИ – 95% доверительный интервал

Заключение

Представленные данные наглядно демонстрируют изменение состава больных на заместительной почечной терапии. Наиболее выраженными тенденциями являются увеличение среднего возраста больных на диализе и рост доли пациентов с сахарным диабетом и гипертензивным нефросклерозом – что в значительной мере отражает продолжающееся увеличение обеспеченности ЗПТ с возможностью принятия на лечение более сложных категорий пациентов.

Проведенный нами анализ показателей качества лечения позволяет говорить о дальнейшем увеличении доли пациентов с достигнутым целевым индексом Kt/V, отмечается явное улучшение по контролю уровня фосфатемии, и имеются определенные успехи в контроле артериальной гипертензии. В то же время, на протяжении последних лет сохраняется стабильной доля пациентов с уровнем гемоглобина менее 100 г/л и доля пациентов с крайне высоким уровнем паратиреодного гормона. Несмотря

на значительное улучшение возможностей лабораторной диагностики, остается достаточно высоким процент пациентов с невозможностью адекватного обследования для выявления причин анемии, а также диагностики ацидоза, определения паратормона и маркеров воспалительной реакции. Важным является также и существенная вариабельность между субъектами Российской Федерации в достижении целевых значений лабораторных показателей, что указывает на недостаточные диагностические или терапевтические возможности в целом ряде случаев.

Данные о ключевых показателях качества лечения к началу ЗПТ демонстрируют намного меньшую адекватность коррекции анемии и артериальной гипертензии. С одной стороны, эта неадекватность коррекции отражает позднее выявление пациентов с далеко зашедшей уремии – что требует как проведения скрининга для раннего выявления ХБП в группах высокого ри-

ска ее развития, так и улучшения преемственности в лечении больных между врачами разных специальностей и нефрологами. С другой стороны, она свидетельствует о не всегда полной обеспеченности лекарственными препаратами больных с додиализной ХБП – что требует соответствующего юридического и организационного решения.

Дальнейшее улучшение возможности адекватной диагностики и лечения важнейших синдромов, характерных для терминальной почечной недоста-

точности, во всех регионах и отделениях позволит обеспечить наилучшее качество лечения и увеличить выживаемость пациентов на всех этапах заместительной почечной терапии.

При сборе данных и подготовке настоящего отчета в группе Регистра работали: **Н.Г. Перегудова, И.В. Аникин, Н.А. Зиновьева, Е.И. Медведева.**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в данной публикации.

Литература

- 1 Бикбов Б.Т., Тамплина Н.А. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998-2013 гг. (отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии. Часть первая). Нефрология и диализ. 2015; 17(3 Приложение): 5-111
- 2 Бикбов Б.Т. Выживаемость и факторы риска неблагоприятных исходов у больных на программном гемодиализе. Нефрология и диализ 2004; 6: 280-296.
- 3 Бикбов Б.Т., Тамплина Н.А. Факторы риска смерти больных, впервые начинающих лечение гемодиализом (по данным Регистра Российского диализного общества). Нефрология и диализ 2008; 10: 35-43
- 4 Бикбов Б.Т., Тамплина Н.А.. Влияние динамики артериального давления на выживаемость больных на программном гемодиализе: когортное исследование (по данным Российского регистра заместительной почечной терапии) // Сборник тезисов VII съезда научного общества нефрологов России. Москва, 2010 – с. 182-183
- 5 Инфекция, ассоциированная с гемодиализом. Европейские рекомендации по оптимальной практике гемодиализа (Перевод А.Г. Строкова под редакцией И.В. Островской и Б.Т. Бикбова). Нефрология и диализ 2004; Приложение: 74-88.
- 6 Клинические практические рекомендации по диагностике, оценке, профилактике и лечению минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек (перевод А.Ю. Земченкова под ред. А.М. Андрусева). Нефрология и диализ 2011 13(1): 8-12
- 7 Практические Клинические рекомендации KDIGO по анемии при хронической болезни почек (перевод А.Ю. Земченкова под ред. Е.В.Захаровой). Нефрология и диализ, в печати
- 8 ERA-EDTA Registry: ERA-EDTA Registry 2011 Annual Report. Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands, 2013. – 131 p.
- 9 KDIGO Clinical Practice Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease. *Kidney International* (2008) 73 (Suppl 109), S1–S99 (доступно также на http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/kdigo_guideline_for_hep_c_in_ckd.php)
- 10 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney international*, Suppl.2013; 3: 1–150
- 11 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney inter.*, Suppl. 2013; 3: 259–305
- 12 Krieter DH, Canaud B. High permeability of dialysis membranes: what is the limit of albumin loss? *Nephrol Dial Transplant*. 2003 Apr;18(4):651-4
- 13 U S Renal Data System, USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2013.

Список сокращений

95% ДИ – 95% доверительный интервал	ОПН – острая почечная недостаточность
А – амилоидоз	ПД – перитонеальный диализ
АД – артериальное давление	ПК – поликистоз
АТП – аллотрансплантат трупной почки	СЗ – поражение почек при системных заболеваниях
В/Н – врожденные и наследственные поражения почек	ТИН – интерстициальный нефрит
ГД – программный гемодиализ	ТП – трансплантация почки
Гиперт. НС – гипертензивный нефроангиосклероз	ТХПН – терминальная хроническая почечная недостаточность
ГН – поражение почек вследствие артериальной гипертензии	ФО – федеральный округ
ДН – диабетический нефросклероз	ХБП – хроническая болезнь почек
Др. – другие поражения почек	ХПН – хроническая почечная недостаточность
ЗПТ – заместительная почечная терапия	Хр.ГН – хронический гломерулонефрит
ИК – индекс коморбидности Charlson	Хр.ПН – хронический пиелонефрит
ННЭ – хроническая почечная недостаточность неясной этиологии	ЭПО – эритропоэтин
	ЭСП – эритропоэз-стимулирующие препараты

Использованные методы

В настоящем отчете приводятся данные, относящиеся только к центрам, оказывающим помощь больным ХПН, тогда как информация о больных с ОПН из расчетов исключена.

Расчет выживаемости больных проводился по методу Каплана-Майера. При расчете выживаемости больных на диализе срок наблюдения рассчитывался от даты начала лечения диализом, конечной точкой была смерть, и больные цензурировались в случае трансплантации почки, потери контакта или окончания наблюдения. При расчете выживаемости пациентов с почечным трансплантатом срок наблюдения рассчитывался от даты трансплантации, конечной точкой была смерть, и больные цензурировались при возврате на диализ, потере контакта или окончании наблюдения. При расчете выживаемости трансплантата срок наблюдения рассчитывался также, а конечной точкой в одном случае являлся возврат на диализ, а в другом – как возврат на диализ, так и смерть пациента (подробнее см. раздел «Больные с функционирующим почечным трансплантатом»).

Краткое объяснение методик расчета выживаемости, летальности, описания данных при помощи медианы и интерквартильного размаха, построения ящичковых диаграмм даны в предыдущих отчетах [1, 2] и на сайте http://boris.bikbov.ru/category/med_stat/page/2/.

Литература

1. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. О состоянии заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 2001 г. *Нефрология и диализ* 2004; 6: 4-42.
2. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. О состоянии заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2003 г. *Нефрология и диализ* 2005; 7: 204-275.

Роль почек в поддержании кислотно-щелочного равновесия организма

Я.Ю. Багров, Н.Б. Манусова

**ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН,
194223 Санкт-Петербург, Проспект Мориса Тореза д. 44, Россия**

Kidneys in maintaining of acid-base balance

Y.Y. Bagrov, N.B. Manusova

**I.M. Sechenov Institution of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Science,
194223 St-Petersburg, 44 Morisa Toreza prospect, Russia**

Ключевые слова: почки, кислотно-щелочной баланс

Резюме

Организм – это единое целое, и работа всех систем взаимосвязано обеспечивает выполнение задач по созданию и поддержанию гомеостаза. В норме рН плазмы крови и внеклеточной жидкости поддерживается в очень узких пределах, создавая оптимальные условия для нормального функционирования. Для поддержания кислотно-щелочного равновесия существуют различные буферные системы, рабочее состояние которых поддерживается физиологическими механизмами организма. В зависимости от основания буферные системы можно разделить на три основные: бикарбонатная, фосфатная, белковая. Для восстановления истощенных буферных систем включаются физиологические механизмы: быстродействующие – легкие и гемоглобин; и долгосрочные – почки и печень. В проксимальном канальце почечного нефрона изоосмотично реабсорбируется до 70% профильтровавшегося бикарбоната. Подкисление мочи (удаление водородного иона из организма) происходит в дистальных отделах нефрона и собирательных трубках, в основном благодаря работе противоточно-множительной системы (П-МС) почки. Этиология ацидоза и алкалоза может быть и почечной, и внепочечной, но в любых ситуациях на почки ложится большая часть работы по восстановлению кислотно-щелочного равновесия.

Abstract

The body is a single entity, and many interconnected systems are working together, creating and maintaining homeostasis. Normal pH of blood plasma and extracellular fluid are sustained in very narrow limits, providing optimal conditions for normal functioning of the body. There are several buffer systems, maintaining acid-base balance. Depending on the base, buffer systems can be divided into three main groups: bicarbonate, phosphate and protein. The restoration of exhausted buffer systems includes numerous physiological mechanisms: fast-acting – lungs and the hemoglobin; and long-acting – kidneys and liver. Proximal tubule of the renal nephron reabsorbs by isoosmotic transport up to 70% pre-filtered bicarbonate. Acidification of the urine (removal of hydrogen ion from the body) occurs in the distal nephron and collecting tubes mainly due to the work of countercurrent-multiplying system of the kidney. The etiology of acidosis and alkalosis can be renal and extrarenal, but under any condition the kidneys bear most of the work on the restoration of the acid-base balance.

Key words: kidney, acid-base balance

Почка является исполнительным органом в цепи рефлексов, обеспечивающих постоянство состава и объема внутренней среды организма. Традиционно мы оперируем понятиями водно-солевого, осмотического, кислотно-щелочного и т.д. гомеостаза, однако

следует помнить, что это деление условно и используется для удобства изложения и понимания; организм – это единая система, и работа всех механизмов взаимосвязано обеспечивает выполнение задач по созданию и поддержанию гомеостаза организма в целом.

Адрес для переписки: Наталья Борисовна Манусова

Телефон: 8 (812) 296-33-31 *E-mail:* manusova.nat@yandex.ru

Конечные продукты метаболизма всех веществ – вода, углекислый газ и аммиак, в избыточных количествах эти вещества представляют опасность для организма. В норме в организме образуется почти в 20 раз больше кислых продуктов, чем щелочных, в связи с этим доминируют системы, обеспечивающие нейтрализацию, экскрецию и секрецию избытка соединений с кислыми свойствами. К этим системам относятся химические буферные системы и физиологические механизмы регуляции кислотно-щелочного равновесия (КЩР).

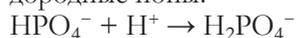
В норме рН плазмы крови и внеклеточной жидкости поддерживается в очень узких пределах – от 7,35 до 7,45. Такие параметры рН обеспечивают оптимальные условия для нормального функционирования клеток человеческого организма. Функция буферных систем состоит в том, чтобы превращать сильные кислоты, которые вызывают значительный сдвиг рН в слабые, незначительно влияющие на рН, а также в том, чтобы превращать сильные основания в слабые. В зависимости от основания буферные системы можно разделить на три главные:

1. Бикарбонатная буферная система. Бикарбонатная буферная система является наиболее важным внеклеточным буфером. Она может регулировать величину рН как через легкие, так и через почки. В проксимальных канальцах нефрона реабсорбируется 70-80 % профильтрованного HCO_3^- , остальное количество бикарбоната реабсорбируется в дистальных сегментах. Щелочной резерв плазмы крови в значительной степени зависит от состояния бикарбонатной буферной системы. В первичной моче ионы H^+ реагируют с ионами бикарбоната, образуя углекислоту, которая диссоциирует на углекислый газ и воду:



Вода или реабсорбируется с помощью осмотических механизмов, или выводится с мочой – в зависимости от состояния водного баланса организма. Углекислый газ диффундирует из просвета канальца в клетку, где вновь образуется угольная кислота, которая вновь диссоциирует на ионы. Таким образом, простая химическая реакция обеспечивает КЩР организма. Скорость, направление, другими словами эффективность ее, зависят от многих физиологических причин – наличие ферментов, переносчиков через мембраны, гормонального фона и т.д.

2. Фосфатная буферная система – главный внутриклеточный буфер для нейтрализации метаболических кислот. Роль кислоты в этом буфере выполняет дигидрофосфат натрия (NaH_2PO_4), роль основания – гидрофосфат натрия (Na_2HPO_4). Принцип действия фосфатного буфера аналогичен бикарбонатному, т.е. он нейтрализует водородные ионы.



Почки играют ключевую роль в регуляции концентрации фосфатов в крови, так как являются основным органом их экскреции. В реабсорбции фосфатов принимают участие все отделы нефрона, но главную роль играет проксимальный сегмент, в нормальных условиях с мочой выделяется около 10% поступивших в клубочковый фильтрат фосфатов. Нерабсорбированный фосфат в дистальных частях нефрона связывается с водородным ионом и выводится из организма, поддерживая КЩР [7]. Если концентрация фосфатов в сыворотке крови превышает пороговый уровень, то размер их экскреции с мочой увеличивается [13].

3. Белковая буферная система – представляет собой белки плазмы, гемоглобин и белки внутриклеточной жидкости. Они могут взаимодействовать как с летучими, так и с нелетучими кислотами. Из белков крови наиболее мощной буферной системой является гемоглобин, константа диссоциации кислотных групп которого зависит от его насыщения кислородом [8].

Эффективность и продолжительность работы буферных систем зависит от их буферной емкости. Буферные системы крови не устраняют и не восстанавливают нарушения КЩР, а лишь поддерживают его за счет своей емкости. И только при истощении буферной емкости систем, обеспечивающих КЩР, меняется рН плазмы крови и внеклеточной жидкости. Для того чтобы этого не произошло, включаются физиологические регуляторные механизмы. Быстро реагирующими системами являются легкие и гемоглобин крови, они включаются мгновенно при угрозе нарушения КЩР [8]. Главная роль в восстановлении кислотно-щелочной буферной емкости организма принадлежит почкам, причем на восстановление истощенной кислотно-щелочной буферной емкости почкам требуется значительное время – до 10-12 часов [5].

Способность поддержания гомеостаза почками обеспечивается особенностями их морфофункционального строения. Уже при рассмотрении макроанатомии почки, прежде всего, обращает на себя внимание наличие различных зон, которые образуются однотипными отделами нефронов (рис. 1).

На рисунке 1 видно, что нефроны, в зависимости от их расположения и строения, делятся на два типа:

- 1) *корковые (с короткой петлей)* составляют 80-85% нефронов; их клубочки находятся в корковом веществе, а относительно короткие петли Генле (не содержащие тонкого восходящего сегмента) не проникают в мозговое вещество.
- 2) *юкстамедуллярные (с длинной петлей)* составляют 15-20% нефронов; их клубочки лежат вблизи кортико-медуллярной границы и крупнее, чем в корковых нефронах. Петля Генле – длинная (за счет тонкой части с длинным восходящим

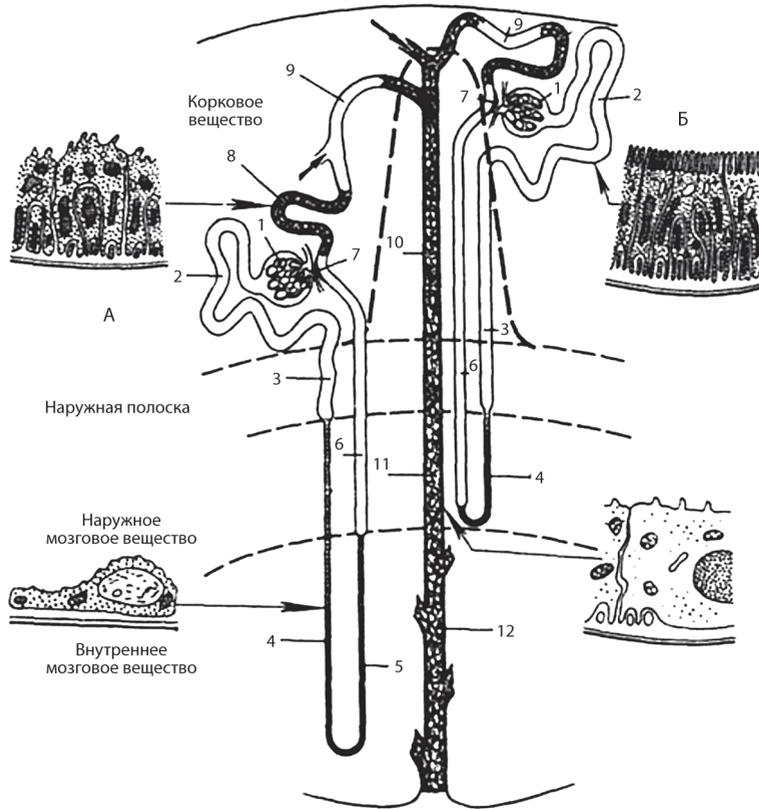


Рис. 1. Строение нефрона [цитируется по: <http://www.grandars.ru/college/medicina/nefron-pochki.html>]

- А – юкстамедулярный нефрон; Б – корковый нефрон;
- 1 – почечное тельце; 2 – проксимальный извитой каналец;
- 3 – проксимальный прямой каналец;
- 4 – нисходящее тонкое колено петли Генле;
- 5 – восходящее тонкое колено петли Генле;
- 6 – дистальный прямой каналец (толстое восходящее колено петли нефрона);
- 7 – плотное пятно дистального канальца (macula densa);
- 8 – дистальный извитой каналец; 9 – связующий отдел;
- 10 – собирательная трубка коркового вещества почки;
- 11 – собирательная трубка наружного мозгового вещества;
- 12 – собирательная трубка внутреннего мозгового вещества

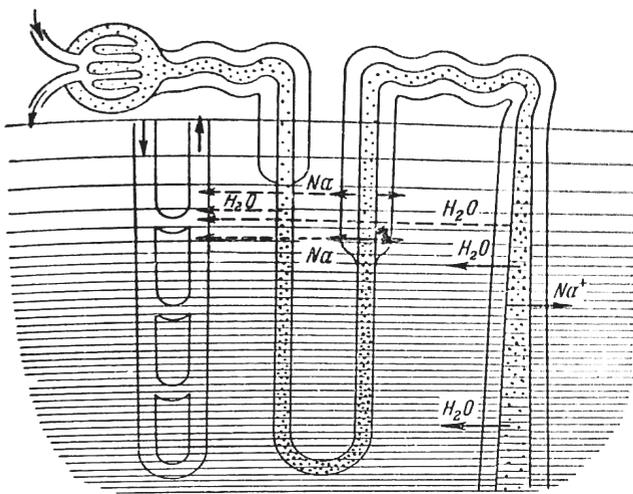


Рис. 2. Работа противоточно-множительной системы почки при образовании гипертоничной мочи [13]

Концентрация натрия в просвете нефрона символизируется густотой точек, а осмолярность в интерстиции – густотой штриховки. Стрелками указано направление движения жидкости и ионов.

сегментом), глубоко проникает в мозговое вещество до вершины сосочка, где делает резкий поворот на 90° и возвращается в корковое вещество. Такое строение сосочка – параллельно расположенные сосуды, нисходящее и восходящее колена петли Генле, собирательные трубки – обеспечивает создание гипертонической среды в интерстиции сосочка, необходимой для концентрирования мочи [2, 4].

Концентрирование мочи осуществляется благодаря противоточно-множительной системе (П-МС), когда незначительный осмотический градиент по направлению вертикальной оси почки от коры к ее сосочку обеспечивает создание гипертоничной мочи. В корковом веществе, во всех его элементах: канальцах, сосудах и интерстиции, осмолярность одинаковая – 300 мосМ/л, а в сосочке она достигает уже 1500 мосМ/л. Работа этой же П-МС обеспечивает удаление из организма ионов водорода. Кислотность окончательной мочи приблизительно равна 5 единицам рН (рис. 2) [2, 12].

Уникальна и кровеносная система почек. По сути дела кровеносная система почки *отключена от общей системы регуляции кровообращения*; в норме тонус ее резистивных сосудов не зависит от симпатического контроля и сосудистых рефлексов. Сужение почечных сосудов может вызывать только чрезвычайно сильная симпатическая стимуляция [4]. Кроме того почка – единственный орган, сосудистая система которого дважды распадается на капилляры. Приносящая артериола в капсуле Шумлянского-Боумана образует первичную капиллярную сеть, которая собирается в выносящую артериолу, спускающуюся вдоль прямых канальцев (петля Генле, собирательные трубки). Здесь она вновь переходит в перитубулярные фенестрированные капилляры, которые оплачивают прямые отделы нефрона и затем кровь уже по венам возвращается в системный кровоток [4].

Рассмотрим работу транспортных систем в различных отделах нефрона, совокупно обеспечивающих создание и поддержание КЩР.

В начале нефрона, в его клубочке, вместе со 120-110 мл/мин воды фильтруются все низкомолекулярные вещества, которые свободно проходят через полупроницаемую мембрану клубочка. Ультрафильтрат, идентичный по составу веществ

плазме крови, поступает в проксимальный извитой каналец.

Изоосмотичная проксимальная реабсорбция обеспечивает полное всасывание ряда веществ первичной мочи – глюкозы, белков, аминокислот и витаминов. Кроме того, в проксимальных отделах канальцев всасывается 2/3 профильтровавшихся воды и натрия, большие количества ионов калия, двухвалентных катионов, ионы хлора, бикарбоната, фосфата, а также мочевиная кислота и мочевина. К концу проксимального отдела в его просвете остается только 1/3 объема ультрафильтрата, и, хотя его состав уже существенно отличается от плазмы крови, осмотическое давление первичной мочи остается таким же, как в плазме. Апоикальная мембрана клеток проксимального канальца проницаема для воды, а ионы, растворенные в ней, переносятся активно с затратой энергии. В результате активного переноса создается осмотический градиент, который тотчас уравновешивается молекулами воды. Таков принцип работы любой изоосмотичной системы [6].

В проксимальных извитых канальцах, как отмечено выше, реабсорбируется 2/3 профильтровавшегося натрия (так называемой *натриевой нагрузки*): 70% в виде NaCl и 30% в виде NaHCO₃. Высокая транспортная активность клеток проксимальных канальцев обеспечивается их строением. Апоикальная поверхность клеток проксимальных канальцев покрыта *щеточной каемкой*, почти в 40 раз увеличивающей площадь контакта мембраны с канальцевой жидкостью. Базолатеральная поверхность клеток также увеличена – за счет многочисленных базальных отростков, которые, переплетаясь с такими же отростками соседних клеток, образуют систему довольно широких каналов (базолатеральный лабиринт). Характерная особенность базолатеральной части клетки – наличие большого числа митохондрий (рис. 1).

Электрический потенциал и низкая концентрация Na⁺ в клетке создают *движущую силу* для поступления его из канальцевой жидкости. Существуют два пути такого переноса. Один из них – сопряженный транспорт (котранспорт, или симпорт) с участием анионов, главным образом фосфата, сульфата, хлорида и аминокислот. Однако значительное количество натрия поступает в клетку за счет Na⁺-H⁺-обмена (противоточного транспорта, или антипорта): Na⁺ переносится внутрь, а H⁺ – наружу. Попавший в клетку натрий выводится затем из нее в межклеточное пространство при участии Na,K-АТФазы базолатеральной мембраны, а секретруемые из клеток в канальцевую жидкость ионы H⁺ нейтрализуются присутствующим в ней анионами. Бикарбонатный анион образует угольную кислоту. Карбоангидраза щеточной каемки проксимального канальца катализирует распад угольной кислоты на H₂O и CO₂. Дioxid углерода диффундирует в клетки, где под действием уже внутриклеточной карбоангидразы вновь образуется угольная кислота, диссоциирующая на H⁺ и HCO₃⁻. В то время как ионы H⁺ проходят обратно через апоикальную мембрану в просвет канальца в первичную мочу за счет противоточного обмена с Na⁺, ионы HCO₃⁻ выводятся из клетки через базолатеральную мембрану системой ко-транспорта с Na⁺ в соотношении 3:1 в интерстиций и далее в системный кровоток. Таким образом, клетки проксимального отдела нефрона принимают участие в восстановлении буферной емкости организма, удаляя ионы водорода и сохраняя бикарбонатный ион [6].

Далее первичная моча, изоосмотичная плазме крови, но отличающаяся от нее по составу, поступает в петлю Генле, где и начинает работать П-МС, позволяющая почке концентрировать или разводить мочу в зависимости от потребностей организма [2]. Как уже указывалось выше, противоточно-множительная система, локализованная в интерстиции сосочка, образована параллельно расположенными нисходящим и восходящим коленами петли Генле, собирательными трубками, сосудами и интерстициальной тканью. Первичная моча движется в отделах петли в противоположных направлениях, а процессы транспорта веществ в одном колене системы усиливаются ("умножаются") за счет деятельности другого колена, из-за разницы концентрационных и осмотических градиентов (рис. 2). Определяющую роль в работе П-МС играет восходящее колено петли Генле, стенка которого непроницаема для воды, но активно реабсорбирует в окружающее интерстициальное пространство ионы натрия. В результате интерстициальная ткань становится гиперосмотичной по отношению к содержимому нисходящего колена петли. Стенка же нисходящего колена проницаема для воды, которая пассивно уходит из просвета канальца в гиперосмотичный интерстиций.

В интерстиции сосочка есть собственная система, определяющая его осмолярность – гиалуроновая кислота и фермент ее деполимеризующий – гиалуронидаза. Гиалуроновая кислота способна накапливать реабсорбированные ионы натрия и освобождать их при деполимеризации под действием гиалуронидазы. При этом изменяется осмолярность интерстициальной ткани сосочка [2].

Таким образом, в нисходящем колене моча из-за всасывания воды по мере продвижения к сосочку становится все более и более гиперосмотичной, так как устанавливается осмотическое равновесие с интерстицием. В восходящем колене, из-за активного всасывания натрия и непроницаемости стенки канальца для воды, канальцевая жидкость становится все менее осмотичной, и в корковый отдел дистального канальца приходит уже опять изоосмотичная моча. Однако ее количество из-за всасывания воды и солей в петле Генле существенно уменьшается (рис. 2) [2, 10].

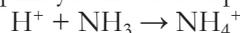
В дистальном отделе нефрона завершается обратное всасывание электролитов и воды (факультативная реабсорбция), а также секретируются ионы водорода, придающие окончательной моче кислую реакцию. Только в дистальных отделах нефрона секреция ионов H^+ происходит с участием H^+ -АТФазы, локализованной на апикальной мембране, т.е. транспорт ионов водорода не сопряжен с транспортом ионов натрия [13].

В том месте, где дистальный прямой каналец прилежит к сосудистому полюсу клубочка, стенка каналца, контактирующая с приносящей и выносящей артериолами, образует плотное пятно (*macula densa*), которое входит в состав юкстагломерулярного комплекса (рис. 1). Клетки плотного пятна обладают осморорецепторной функцией, синтезируют и выделяют ренин и оксид азота, регулируя сосудистый тонус приносящей и выносящей клубочковой артериолы, тем самым меняя работу почек таким образом, чтобы сохранить гомеостаз [11].

Далее моча по связующему отделу дистального каналца поступает в собирательные трубки. Этот отдел нефрона поддерживает водно-электролитное равновесие в организме, изменяя свою проницаемость для воды и ионов, как клеток, так и межклеточного пространства. Здесь тоже работает механизм «гиалуроновая кислота – гиалуронидаза», который регулируется вазопрессинном [2]. Под влиянием антидиуретического гормона проницаемость стенки собирательной трубки для воды меняется, делая ее похожей то на нисходящее, то на восходящее колено петли Генле и внося вклад в работу П-МС. Собирательные трубки выстланы кубическим и призматическим эпителием, в составе которого различают светлые и темные клетки. Светлые – участвуют в реабсорбции электролитов и воды с помощью водных каналов, которые формируются интегральным белком плазмолеммы аквапорином. Темные – секретируют катионы водорода, подкисляющие окончательную мочу. Собирательные трубки расположены в сосочке параллельно восходящему колену петли Генле, такое расположение обеспечивает их участие в работе П-МС. Как уже упоминалось, стенка собирательной трубки становится проницаемой для воды только в присутствии вазопрессина. В этом случае, по мере продвижения мочи по собирательным трубкам к вершине сосочка, в интрестиции которого концентрация осмотически активных веществ максимальна из-за реабсорбции ионов натрия в восходящем колене петли Генле, все больше воды пассивно уходит по осмотическому градиенту и моча становится все более концентрированной и кислой [9, 13].

Таким образом, в почечных каналцах тесно переплетаются механизмы поддержания водно-солевого и кислотно-щелочного равновесия, и уменьшение концентрации ионов H^+ в крови может ограничить реабсорбцию Na^+ в почечных каналцах.

Есть еще один механизм выведения водородных ионов. Он сопряжен с дезаминированием аминокислот. Аммонийногенез происходит на протяжении всего почечного каналца, но более активно идет в дистальных каналцах и собирательных трубках коркового и мозгового слоев. Аммиак, который образуется в результате дезаминирования аминокислот, легко диффундирует через клеточные мембраны. В каналцевой жидкости аммиак, присоединяя ион водорода, превращается в катион аммония, который уже не может реабсорбироваться:



Аммонийный катион NH_4^+ взаимодействует с анионами Cl^- , SO_4^{2-} и с органическими кислотами (лактат и другие) с образованием аммонийных солей, которые выводятся с мочой. Таким образом, этот механизм не только восстанавливает КЩР, но избавляет организм от токсичного аммиака [14].

Нарушения КЩР приводят либо к ацидозу, либо к алкалозу; исходя из рассмотренных физиологических механизмов, мы видим, что любые нарушения функции нефрона могут привести к патологии такого рода. Это касается транспорта водородного и бикарбонатного ионов, фосфатов, аминокислот и т.д. Сдвиг pH в любую сторону – это только симптом, возникающий как проявление многих заболеваний, однако именно этот симптом может оказаться ведущим в клинической картине и требующим срочных мер для его купирования.

Среди основных причин нарушения КЩР можно выделить:

- *экзогенные* (расстройства функций сердечно-сосудистой, дыхательной и пищеварительной систем, почек, печени, системы крови, костно-минерального обмена, обмена веществ в органах и тканях)
- *эндогенные* (избыточное поступление в организм веществ кислого или щелочного характера)
- *по причинам и механизмам развития* (газовые, негазовые и смешанные)
- *по тяжести* – компенсированные и некомпенсированные.

Но каковы бы не были причины нарушений КЩР – участие почек в его восстановлении обязательно. Однако почки могут не справиться с этой задачей из-за их собственной патологии. Наиболее часто сопровождаются нарушениями КЩР различные тубулопатии, а также заболевания, ведущие к изменениям в секреции ренина, альдостерона, антидиуретического гормона и другие виды почечной патологии, приводящие к нарушению клубочково-каналцевого баланса.

Примером тубулопатий с нарушением КЩР может служить почечный каналцевый ацидоз (ПКА) в отношении которого выделяют три основных типа (Табл. 1) [1].

Таблица 1

Типы почечного канальцевого ацидоза

	Тип I <i>дистальный</i>	Тип II <i>проксимальный</i>	Тип IV <i>Гиперкалиемический</i>
HCO_3^-	Может быть очень низким	Вариабельно низкий	обычно 15-18 ммоль/л
K^+	низкий	Относительно низкий	Высокий
pH мочи	> 6.0 (полный дПКА)	< 5.5 (если HCO_3^-)	обычно < 5.5
U-V pCO_2	снижен	нормальный	снижен
FE HCO_3^-	< 5 %	> 15 %	< 5 %
Нефрокальциноз/литиаз	Да	Нет	Нет

U-V pCO_2 = Разница между pCO_2 мочи (U) и крови (V); FE = Фракционная экскреция

Таблица 2

Клинические признаки первичных соль-теряющих болезней с гипокалиемией

Признаки	Антенатальный синдром Барттера	Антенатальный синдром Барттера с тугоухостью	Классический синдром Барттера	Синдром Гительмана
Генный дефект	SLC12A1 KCNJ1	BSND двугенная	CLCNKB	SLC12A3
Возраст развития симптомов	Антенатально	Антенатально	Варьирует	Детский и подростковый возраст
Полигидрамнион/недоношенность	Есть	Есть	Редко	Нет
Полнурия	Есть	Есть	Обычно есть	Нет
Остановка в развитии	Есть	Есть	Обычно есть	Нет
Отставание в росте	Есть	Есть	Обычно есть	Очень редко
Мышечные спазмы, тетания, слабость	Нет	Нет	Очень редко	Есть
Нефрокальциноз	Есть	Нет	Редко	Нет
Нейросенсорная тугоухость	Нет	Есть	Нет	Нет
Эпизоды дегидратации	Тяжелые	Тяжелые	Редко тяжелые	Легкие
Mg^{2+} в плазме	Нормальный	Нормальный или низкий	Нормальный или низкий	Низкий
Экскреция Ca^{2+} с мочой	Высокая	Транзиторно низкая или нормальная	Обычно нормальная	Низкая
Экскреция NaCl с мочой	Высокая	Очень высокая	Вариабельное повышение	Слегка повышена
Максимальная осмоляльность мочи	Изо-/гипостенурия	Изо-/гипостенурия	Обычно нормальная	Нормальная
Экскреция PGE_2^* с мочой	Высокая	Высокая	Часто повышена	Обычно нормальная

* PGE_2 , простагландин E2

Проксимальный ПКА может наблюдаться в составе синдрома Фанкони (Де Тони-Дебре-Фанкони), сочетаясь с полиурией, гипокалиемией, гипофосфатемией, глюкозурией и аминоацидурией вследствие генерализованной дисфункции проксимального канальца.

Ряд тубулопатий сопровождаются картиной гипохлоремического гипокалиемического алкалоза. Это, прежде всего, синдром Барттера, первичным звеном в развитии которого является нарушение реабсорбции натрия в петле Генле с развитием полиурии и гиповолемии, в ответ на которую проис-

ходит активация системы ренин-ангиотензин-альдостерон, что приводит к почечной потере калия и внеклеточному транспорту бикарбоната с развитием алкалоза. Менее выражена картина алкалоза при синдроме Гительмана, характерным признаком которого является гипомагниемия (Табл. 2) [2].

Как видно из вышеизложенного, кислотно-щелочное равновесие организма поддерживается и восстанавливается при непосредственном участии почек. Транспорт и водородных (кислотных), и щелочных ионов проходит на протяжении всего нефрона, при нарушении этого транспорта и возникают алкалоз и ацидоз. Эти клинические симптомы могут быть и результатом сочетанного поражения почек и других органов.

Никто из авторов не имеет конфликтов интересов.

Литература

1. *Конрад М. Тубулопатии.* Детская нефрология. Практическое руководство. Ред. Э. Лойман, А.Н. Цыгин, АА. Саркисян. М. Литтера, 2010. 220-230
2. *Гинецинский А.Г.* Физиологические механизмы водно-солевого равновесия. Издательство АН СССР. М.-Л. 1963: 93-110.
3. *Alpre S. L.* Genetic diseases of acid-base transporters. *Annu. Rev. Physiol.* 2002. 64: 899-923.
4. *Chade A.R.* Renal vascular structure and rarefaction. *Compr Physiol.* 2013. 3(2): 817-831.
5. *Dussol B.* Acid-base homeostasis: metabolic acidosis and metabolic alkalosis. *Nephrol. Ther.* 2014. 10(4): 246-257.
6. *Hamm L.L., Nakboul N., Hering-Smith K.S.* Acid-Base Homeostasis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015. 10(12): 2232-2242.
7. *Hoening M. P., Zeidel M.L.* Homeostasis, the milieu intérieur, and the wisdom of the nephron. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2014. 9(7): 1272-1281.
8. *Jensen F.B.* Red blood cell pH, the Bohr effect, and other oxygenation-linked phenomena in blood O₂ and CO₂ transport. *Acta Physiol. Scand.* 2004. 182(3): 215-227.
9. *Roy A., Al-bataineh M.M., Pastor-Soler N. M.* Collecting duct intercalated cell function and regulation. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015. 10(2): 305-324.
10. *Sands J.M., Layton H.E.* Advances in understanding the urine-concentrating mechanism. *Annu. Rev. Physiol.* 2014. 76: 387-409.
11. *Schnermann J., Castrop H.* Function of the juxtaglomerular apparatus: control of glomerular hemodynamics and renin secretion. In: *The Kidney. Physiology and Pathophysiology*, edited by Alpern RJ, Caplan MJ, Moe OW, editors. 5th Ed., London, Waltham, San Diego, Elsevier Academic Press, 2013: 757-801.
12. *Ulrich K. J.* Das Nierenmarc. Struktur, Stoffwechsel, und Function. *Ergebnisse der Physiologie, biologischen Chemie und experimentellen Pharmacologie.* 1959. 50: 28.
13. *Wagner C.A., Devuyst O., Bourgeois S., Mohebbi N.* Regulated acid-base transport in the collecting duct. *Pflugers Arch.* 2009. 458(1): 137-156.
14. *Weiner I.D., Verlander J.W.* Renal ammonia metabolism and transport. *Compr. Physiol.* 2013. 3(1): 201-220.

Дата получения статьи: 10.02.2016

Дата принятия к печати: 30.03.2016

Клинико-лабораторная и структурно-функциональная характеристика ишемической болезни почек у больных с гемодинамически значимым стенозом почечных артерий

О.Н. Сигитова, А.Р. Богданова

Кафедра общей врачебной практики ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49, Казань, Россия

Clinical laboratory and structural and functional characteristics of ischemic renal disease in patients with hemodynamically significant renal artery stenosis

O.N. Sigitova, A.R. Bogdanova

Department of General Practice, Kazan State Medical University, 49, Butlerov str., Kazan, Russian Federation

Ключевые слова: ишемическая болезнь почек, гемодинамически значимый стеноз почечной артерии, диагностика

Резюме

Диагностика ишемической болезни почек базируется на выявлении «гемодинамически значимого» стеноза почечных артерий. Предложенные критерии гемодинамической значимости стеноза различаются по данным разных авторов. С целью оптимизации критериев ранней диагностики ишемической нефропатии изучены клинико-лабораторные и структурно-функциональные показатели почек у больных с различной степенью атеросклеротического стеноза почечных артерий: 50-70% и >70%.

При обследовании 257 пациентов с ишемической болезнью сердца с продолжительностью заболевания $10,0 \pm 1,2$ лет выявлено 57 пациентов с ишемической нефропатией (22,2%). Для ишемической нефропатии характерно латентное прогрессирующее течение, раннее снижение относительной плотности мочи, отсутствие значимой протеинурии и патологических изменений мочевого осадка. Пациенты разделены на две группы в зависимости от степени стеноза почечных артерий: 50-70% просвета и >70%. В обеих группах отсутствовали клинические проявления ишемической нефропатии, кроме артериальной гипертензии; были снижены по сравнению с пациентами без стеноза почечных артерий скорость клубочковой фильтрации и относительная плотность мочи; уменьшен объем почек и повышена их экзогенность без достоверных различий между группами. В соответствии с полученными данными стеноз почечной артерии от 50% до 70% является гемодинамически значимым и может служить критерием диагностики ишемической нефропатии.

Abstract

Diagnosis of ischemic renal disease is based on the identification of “hemodynamically significant” renal artery stenosis. Proposed criteria of hemodynamic significance of stenosis vary according to different authors. In order to optimize the criteria for early diagnosis of ischemic nephropathy clinical and laboratory structural and functional parameters of the kidneys in patients with varying degrees of atherosclerotic renal artery stenosis: 50-70% and >70% were studied.

In a study of 257 patients with coronary heart disease with disease duration 10.0 ± 1.2 years revealed 57 patients with ischemic nephropathy (22.2%). For ischemic nephropathy that is characterized by latent progressive course, the early decline in the relative density of urine, lack of significant proteinuria and

Адрес для переписки: Алина Расыховна Богданова

Телефон: 8 (927) 246-63-94 *E-mail:* _alinochka@mail.ru

pathological changes in the urinary sediment. The patients were divided into two groups depending on the degree of renal artery stenosis: 50-70% of the lumen and >70%. In both groups there were no clinical manifestations of ischemic nephropathy, except for hypertension; were reduced compared to patients without renal artery stenosis, glomerular filtration rate and the relative density of urine; reduced volume of the kidneys and increased kidney echogenicity without significant differences between the groups. In accordance with the findings, renal artery stenosis from 50% to 70% is hemodynamically significant and can serve as diagnostic criterion of ischemic nephropathy.

Key words: *ischemic renal disease, hemodynamically significant renal artery stenosis, diagnosis*

В современном понимании к ишемической болезни почек (ИБП) относится генерализованная ишемия почечной ткани, которая обусловлена двухсторонним или односторонним (при наличии одной почки) атеросклеротическим стенозом почечных артерий (ПА). Определение ИБП в настоящее время не имеет четких диагностических критериев и продолжает обсуждаться. Диагностика ИБП строится на выявлении «гемодинамически значимого» стеноза ПА, приводящего к хронической ишемической нефропатии. В соответствии со стандартизированными критериями хронической болезни почек (ХБП), развивающейся в данном случае вследствие ИБП, необходимо наличие структурных или функциональных нарушений со стороны почек или, при отсутствии таковых, изолированного снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин [KDIGO, 2002]. Однако предложенные критерии гемодинамически значимого стеноза почечных артерий различаются: Сидоренко Б.А., [2007] предлагает критерием ИБП считать стеноз ПА $\geq 70\%$, Шилов Е.М. [2008] и Фомин В.В. [2008] – $\geq 50\%$. При этом четкие обоснования гемодинамической значимости критериев авторами не приводятся.

Распространенность ИБП в популяции неизвестна. Как правило, ИБП выявляется в группах риска: у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) – 42-54%, с хронической почечной недостаточностью – 22% [Jacobson H.R., 1988; Rimmer J.M., 1993; Appel R.G., 1995], с распространенным атеросклерозом – 82% [Alcasar J.M., 2001], ишемической болезнью сердца (ИБС) – от 22% [Сигитова О.Н., Богданова А.Р., 2014] до 90% [Mailloux L.U., 1994]. Распространенность атеросклеротического поражения ПА растет с увеличением возраста: в возрасте 64-75 лет ее частота составляет около 20%, а после 75 лет достигает 42% [Фомин В.В., 2002].

ИБП в клинической практике нередко выявляется на поздних стадиях ХБП. Определенная трудность диагностики ИБП на амбулаторном этапе связана с тем, что ее клинические проявления, в частности, артериальная гипертензия, неспецифичны, а изменения мочевого осадка не характерны. Поэтому АГ, связанную с ИБП, на догоспитальном этапе часто длительно принимают за эссенциальную.

В то же время, прогрессирование ИБП приводит не только к снижению функции почек вплоть

до терминальной почечной недостаточности, но и повышает риск сердечно-сосудистых осложнений, в том числе и за счет присоединения более резистентной вазоренальной АГ. Позднее выявление ИБП – на стадии стенозирующего атеросклероза ПА – сужает выбор методов лечения ИБП и ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний и в целом ухудшает прогноз заболевания. Так, снижение СКФ ниже 63 мл/мин повышает риск развития острого повреждения почек при оперативной реваскуляризации ИБС [Сигитова О.Н., Богданова А.Р., 2014], а острый коронарный синдром, инфаркт миокарда и прогрессирующая стенокардия являются противопоказанием к оперативному лечению ИБП. Больным с ИБП относительно или абсолютно противопоказаны ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II из-за риска развития острого повреждения почек вследствие гипоперфузии, обусловленной гемодинамическим эффектом данных препаратов [Svarstad E. et al., 2001; Фомин В.В., Шилов Е.М., 2006].

В связи со сказанным, важным представляется вопрос о своевременной диагностике заболевания, когда применение консервативных методов нефропротекции позволит реально улучшить его прогноз. Данная проблема, а также необходимость уточнения критериев гемодинамической значимости стеноза ПА, явились обоснованием к проведению данного исследования.

Цель исследования: оптимизация критериев ранней диагностики ИБП на основании результатов оценки клинико-лабораторных и структурно-функциональных показателей почек у больных с различной степенью атеросклеротического стеноза почечных артерий.

Материалы и методы исследования

Группу наблюдения составили 57 пациентов с ИБП, выявленных при обследовании почек и почечных артерий у 257 пациентов с ИБС (М/Ж=183/74, $61,8 \pm 0,6$ лет), госпитализированных в кардиологическое и кардиохирургическое отделения ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр» (г. Казань). В исследование не включали больных с хроническими заболеваниями

почек в анамнезе, хронической сердечной недостаточностью II В-III стадий.

Протокол обследования больных с ИБС включал: изучение анамнеза; клиническое обследование с измерением САД и ДАД, расчетом индекса массы тела (ИМТ); липидограмму – уровни холестерина (ХС), липопротеидов высокой и низкой плотности (ЛПВП и ЛПНП), триглицеридов (ТГ); оценку функции почек по скорости клубочковой фильтрации (по формуле Кокрофта-Голта), относительной плотности мочи в утренней порции (на фоне обычного питьевого режима, без диуретиков), протеинурии; исследование структурных особенностей почек (размеры, экзогенность, объем почек по формуле Дергачева А.И., 1995 г.) по данным ультразвукового исследования; гемодинамики почек – по показателям ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) и ангиографии. ХБП устанавливали по критериям NKF KD (2002). В контрольную группу вошли 30 здоровых человек (М/Ж=3/1) в возрасте от 45 до 68 лет ($59,3 \pm 0,6$ лет).

Результаты исследования и обсуждение

Длительность ИБС составила от 0,3 до 54 лет ($8,1 \pm 0,5$ лет). По данным анамнеза и анализа медицинской документации выявлено, что обследование почек и почечных артерий на догоспитальном этапе у пациентов не проводилось. При опросе пациенты имели жалобы, обусловленные ИБС и АГ, и не имели – со стороны почек и мочевых путей. При целенаправленном опросе у 19 пациентов (7,4%) выявлена никтурия до 2-3 раз за ночь, не связанная с приемом диуретиков и свидетельствующая о нарушении концентрационной функции почек.

Нарушения гемодинамики почек по УЗДГ выявлены у 67 больных ИБС (26,1%), из них у 46 (68,6%) – стенозы от 30 до 90% просвета ПА, у 5 (7,5%) –

окклюзия ПА и сморщивание почек; у 16 (23,9%) – повышение индексов резистентности. При сравнении показателей гемодинамики у данных пациентов с пациентами без нарушений гемодинамики (табл. 1) выявлены более высокие линейные скорости кровотока и индексы резистентности.

Для верификации диагноза ИБП ангиография ПА проведена у 35 пациентов (52,2%) с нарушениями почечной гемодинамики, выявленными при УЗДГ почечных артерий. В результате ангиографии выявлен двухсторонний атеросклероз ПА у всех обследованных пациентов. У 32 (47,8%) ангиография не проведена из-за тяжести состояния по основному заболеванию или резкого снижения функции почек (ХБП IV-V ст.), однако учитывая наличие двухстороннего стеноза ПА по данным УЗДГ ПА и соответствующих показателей гемодинамики у данных пациентов, а также отсутствие в анамнезе заболеваний почек и других возможных причин снижения функции почек, наличие системного атеросклероза, дислипидемии, синдрома почечной недостаточности (СКФ $58,5 \pm 0,9$ и $55,4 \pm 2,2$ мл/мин соответственно, $p > 0,05$), артериальной гипертензии, диагноз ИБП с большой долей вероятности имел место и у данных пациентов.

Оценка функции почек у больных с нарушениями гемодинамики по данным УЗДГ показала, что СКФ > 90 мл/мин имели 5 пациентов (7,5%), 89-60 мл/мин – 26 больных (38,8%), 59-30 мл/мин – 27 (40,3%), 29-15 мл/мин – 8 (11,9%), < 15 мл/мин – 1 (1,5%).

В итоге диагноз ИБП по критериям двухстороннего стеноза ПА более чем на 50% был подтвержден у 57 пациентов или у каждого пятого больного с ИБС (22,2%). При этом у 32 пациентов (56,1%) стеноз составил от 50 до 70% просвета ПА, более 70% – у 25 пациентов (43,9%). У 10 пациентов с ИБС стеноз ПА был менее 50% просвета, и функция почек была сохранной (СКФ > 60 мл/мин), т.е. данные показатели не соответствовали критериям ХБП, однако выявленное снижение относительной плотности мочи указывало на наличие тубулоинтерстициальных изменений.

Таблица 1

Показатели гемодинамики почек у пациентов с ИБС

Показатели	Пациенты с нарушениями гемодинамики почек, n=67	Пациенты без нарушений гемодинамики почек, n=190
Диаметр правой ПА (см)	$0,44 \pm 0,003$	$0,51 \pm 0,004^{***}$
Диаметр левой ПА (см)	$0,46 \pm 0,003$	$0,52 \pm 0,009^{***}$
Линейная скорость кровотока правой ПА (мл/сек)	$163,4 \pm 7,4$	$104,9 \pm 0,3^{***}$
Линейная скорость кровотока левой ПА (мл/сек)	$139,8 \pm 5,9$	$101,1 \pm 0,3^{***}$
Индекс резистентности правой ПА	$0,70 \pm 0,008$	$0,60 \pm 0,002^{***}$
Индекс резистентности левой ПА	$0,72 \pm 0,01$	$0,60 \pm 0,001^{***}$
Степень стеноза правой ПА (%)	$67,0 \pm 1,0$	-
Степень стеноза левой ПА (%)	$61,0 \pm 1,4$	-

Примечание. Достоверность разницы показателей между группами: *** – $p < 0,001$.

Длительность ИБС на момент обследования пациентов и выявления ИБП составила $10,0 \pm 1,2$ лет. В группе пациентов с ИБП соотношение М/Ж – 1,1/1, возраст – от 49 до 95 лет с преобладанием пациентов пожилого возраста ($65,8 \pm 1,2$ лет). У всех пациентов с ИБП выявлена АГ, преимущественно III степени, длительность АГ составила $17,4 \pm 1,3$ лет. До поступления в МКДЦ все пациенты наблюдались у участкового врача с гиперто-

нической болезнью. Уровни САД и ДАД на фоне антигипертензивной терапии составили, соответственно, $169,7 \pm 3,5$ и $97,9 \pm 2,0$ мм рт.ст., т.е. не достигали целевых значений. Никтурия при активном опросе выявлена у 12 больных ИБП (21%).

Из анамнеза установлено, что на амбулаторном этапе лишь 5 больных получали гиполипидемическую терапию без достижения целевых уровней липидов: уровень ХС составил $5,86 \pm 0,1$ ммоль/л, ЛПНП – $3,8 \pm 0,1$ ммоль/л, ТГ – $2,05 \pm 0,1$ ммоль/л, т.е. были выше значений, которые являются целевыми для категории пациентов очень высокого кардиоваскулярного риска, уровень ЛПВП составил $1,05 \pm 0,02$ ммоль/л. Согласно классификации гиперлипидемий ВОЗ Па тип диагностирован у 18 пациентов (31,6%), Пб – у 34 (59,6%). Изолированное повышение ЛПНП имели 5 пациентов с ИБП (8,8%). У большинства пациентов с ИБП – 52 человека (91,2%) – показатели липидограммы соответствовали высокоатерогенным Па и Пб типам гиперлипидемий.

Протеинурия и изменения в осадке мочи у больных ИБП отсутствовали. Микроальбуминурия выявлена у 15 пациентов с ИБП (26,3%), т.е. у относительно небольшого числа пациентов, что можно объяснить отсутствием внутриклубочковой гиперфильтрации и гипертензии из-за сниженного кровотока по ПА. Данный факт отражает преимущественно не-протеинурический вариант поражения почек при ИБП. Низкая относительная плотность мочи ($1014,1 \pm 0,8$) свидетельствует о нарушении концентрационной функции почек и формировании тубулоинтерстициального нефросклероза. Средняя СКФ в наблюдаемой группе (57 пациентов) составила $55,8 \pm 2,4$ мл/мин. Значения СКФ соответствовали I ст. ХБП у 3 больных (5,2%); II – у 18 (31,6%); III – у 27 (47,4%); IV-V – у 9 (15,8%). Обращает на

себя внимание, что ХБП поздних стадий (III-V ст.) имели более половины больных ИБП – 36 (63,2%). В то же время, у 21 больного с ИБП функция оказалась либо сохранной (>90 мл/мин у 3 пациентов), либо незначительно сниженной (60-89 мл/мин у 18 пациентов), то есть сохранная или относительно сохранная СКФ также не позволяет исключить ИБП. Объем почек ($116,2 \pm 3,8$ мм³) у пациентов с ИБП был меньше по сравнению с контрольной группой ($143,7 \pm 2,8$ мм³, $p \leq 0,001$) и, наряду со сниженной СКФ и относительной плотностью мочи, отражал развитие нефросклероза.

Для оценки «гемодинамической значимости» стеноза ПА пациенты были разделены на две подгруппы: 1 подгруппу составили пациенты со стенозом ПА от 50 до 70% просвета, 2 подгруппу – $>70\%$. Подгруппу сравнения составили пациенты без нарушений гемодинамики или стенозами ПА менее 50%. Как видно из таблицы 2, пациенты со стенозом почечной артерии $>70\%$ имели достоверно более высокую линейную скорость кровотока и повышенные индексы резистентности.

Относительная плотность мочи в обеих подгруппах была достоверно ниже (соответственно, $1014,5 \pm 1,3$ и $1011,7 \pm 1,0$), чем в подгруппе сравнения ($1015,8 \pm 0,4$) без разницы между ними (табл. 3).

Уровень СКФ у больных 1 подгруппы ($53,8 \pm 4,8$ мл/мин) был ниже, чем в подгруппе сравнения ($74,1 \pm 1,4$ мл/мин), $p < 0,001$, не отличаясь от СКФ во 2 подгруппе ($58,4 \pm 3,8$ мл/мин). Объем почек у пациентов обеих подгрупп был меньше, чем в группе сравнения, с тенденцией к более значительному снижению объема при стенозе ПА $>70\%$, но также без достоверной разницы между подгруппами с различной степенью стеноза ПА. Сниженная функция почек в обеих группах без разницы между группами, повышенная экзогенность в сочетании

Таблица 2

Показатели гемодинамики почек у пациентов с ИБС в зависимости от степени стеноза почечных артерий

Показатели	Группы	Пациенты со стенозом ПА 50-70%, n=32	Пациенты со стенозом ПА >70%, n=25	Группа сравнения, n=200
Диаметр правой ПА (см)		$0,42 \pm 0,009^{***\wedge}$	$0,48 \pm 0,004^{\Delta\Delta\Delta}$	$0,51 \pm 0,004$
Диаметр левой ПА (см)		$0,48 \pm 0,006^{***\wedge}$	$0,38 \pm 0,009^{\Delta\Delta\Delta}$	$0,52 \pm 0,009$
Линейная скорость кровотока по правой ПА (мл/сек)		$130,6 \pm 9,9^{***}$	$289,5 \pm 10,8^{\Delta\Delta\Delta}$	$104,9 \pm 0,3$
Линейная скорость кровотока по левой ПА (мл/сек)		$116,4 \pm 7,6^{***}$	$173 \pm 11,6^{\Delta\Delta\Delta}$	$101,1 \pm 0,3$
Индекс резистентности правой ПА		$0,69 \pm 0,02^{\wedge}$	$0,67 \pm 0,01^{\Delta\Delta\Delta}$	$0,60 \pm 0,002$
Индекс резистентности левой ПА		$0,7 \pm 0,02^{***\wedge}$	$0,65 \pm 0,02^{\Delta}$	$0,60 \pm 0,001$
Степень стеноза правой ПА (%)		$56 \pm 1,03^{***\wedge}$	$76,2 \pm 2,2^{\Delta\Delta\Delta}$	-
Степень стеноза левой ПА (%)		$60 \pm 0,64^{\wedge}$	$57,5 \pm 4,6^{\Delta\Delta\Delta}$	-

Примечание. Достоверность разницы показателей:

- между подгруппами пациентов со стенозом ПА 50-70% и $>70\%$: *** – $p < 0,001$;
- между подгруппами пациентов со стенозом ПА 50-70% и $<50\%$: ^ – $p < 0,05$; ^^^ – $p < 0,001$;
- между подгруппами пациентов со стенозом ПА $>70\%$ и $<50\%$: $\Delta\Delta\Delta$ – $p < 0,001$.

Таблица 3

**Оценка функции почек у пациентов с ИБП
в зависимости от степени стеноза почечных артерий**

Показатели	Группы	Пациенты со стенозом ПА 50-70%, n=32	Пациенты со стенозом ПА >70%, n=25	Группа сравнения, n=200
Относительная плотность мочи		1014,5±1,3 ^{***}	1011,7±1,0 ^{ΔΔΔ}	1015,8±0,4
Креатинин крови (мкмоль/л)		148,9±14,4 ^{***}	134,2±8,6	105,8±1,6
Мочевина (ммоль/л)		10,5±0,9 ^{***}	9,2±1,3 ^Δ	6,6±0,2
СКФ (мл/мин)		53,8±4,8 ^{***}	58,4±3,8 ^{ΔΔΔ}	74,1±1,4
Объем почек (мм ³)		116,5±6,9 [°]	104,5±4,3 ^{ΔΔΔ}	136,1±2,3

Примечание. Достоверность разницы показателей:

- между подгруппами пациентов со стенозом ПА 50-70% и >70%: * – $p < 0,05$;
– между подгруппами пациентов со стенозом ПА 50-70% и <50%: ^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$;
– между подгруппами пациентов со стенозом ПА >70% и <50%: Δ – $p < 0,05$; ΔΔΔ – $p < 0,001$.

с уменьшенным объемом почек в сравниваемых подгруппах без различий между ними не позволяли сделать заключение о преобладании степени нефросклероза в подгруппе со стенозом >70% просвета ПА и, соответственно, о достоверной разнице «гемодинамической значимости» стенозов ПА в сравниваемых подгруппах.

Таким образом, у пациентов со стенозом ПА 50-70% так же, как и при стенозе >70%, повышены уровни креатинина и мочевины сыворотки крови; снижены СКФ и концентрационная функция, уменьшен объем почек и повышена экзогенность ткани почек, что позволяет сделать вывод о том, что стеноз ПА от 50 до 70% ее просвета уже имеет гемодинамическую значимость и является обоснованным критерием ранней диагностики ишемической болезни почек.

Выводы

1. ИБП выявлена у 22,2% пациентов с ИБС на фоне гипер- и дислипидемии, с длительностью ИБС к моменту диагностики ИБП 10,0±1,2 лет.
2. ИБП имеет латентное течение, длительно «скрывается» под маской ИБС и гипертонической болезни, резистентной к антигипертензивной терапии. Стеноз ПА становится гемодинамически значимым в среднем к возрасту 65,8±1,2 лет.
3. Стеноз ПА от 50% до 70%, как и ≥70%, является гемодинамически значимым и может служить критерием более ранней диагностики ИБП.
4. К особенностям течения ИБП, наряду с вышесказанным, также относится раннее снижение относительной плотности мочи, прогрессирующее уменьшение размеров почек в сочетании с повышением их экзогенности; не-протеинурический вариант нефропатии и отсутствие патологических изменений мочевого осадка.

Никто из авторов не имеет конфликтов интересов.

Литература

1. Атеросклеротический стеноз почечных артерий – находится ли эта проблема в ведении кардиолога?: Учеб.-метод. пособие / Под ред. Д.Д. Иванова. Киев: Аврора, 2006. 242 с.
2. Бузиашвили Ю.И., Бершвиц И.И., Орехова Н.К. и др. Ишемическая болезнь сердца у больных вазоренальной гипертензией атеросклеротической этиологии. Кардиология. 1996. 10: 73-75.
3. Вилкокс К.С. Реноваскулярная гипертензия в 2000 году: выявление, диагноз и лечение. Нефрология и диализ. 2000. 2. 4: 230-236.
4. Игнатов А.М., Смирнов А.В., Доброгравов В.А. и др. Ишемическая болезнь почек. Нефрология. 2004. 8. 2: 19-27.
5. Игонин В.А. Артериальная гипертензия при ишемической болезни почек: клинические проявления, особенности диагностики, состояние прессорных механизмов и эндотелиальной функции, пути оптимизации лечения: автореферат дисс... Доктора мед. наук. Москва, 2007: 47 с.
6. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента: Монография / Под ред. Б.А. Сидоренко. М.: ЛИТТЕРРА, 2007: 352 с.
7. Кутырина И.М., Швецов М.Ю., Мухин Н.А. и др. Ишемическая болезнь почек (атеросклеротическая реноваскулярная гипертензия) – клинический вариант распространенного атеросклероза и причина хронической почечной недостаточности. Вестник Российской Академии медицинских наук. 2008. 11: 24-33.
8. Мухин Н.А., Козловская Л.В., Кутырина И.М. и др. Ишемическая болезнь почек. Consilium medicum. 2002. 4. 7: 14-17.
9. Мухин Н.А., Козловская Л.В., Кутырина И.М. и др. Ишемическая болезнь почек. Терапевтический архив. 2003. 6: 5-11.
10. Мухин Н.А., Моисеев В.С. Ишемическая болезнь почек. Врач. 2003. 3: 7-10.
11. Мухин Н.А., Фомин В.В., Моисеев С.В. и др. Нефрогенная артериальная гипертензия: эволюция лечения. Терапевтический архив. 2005. 8: 70-78.
12. Мухин Н.А., Фомин В.В. Атеросклеротический стеноз

почечных артерий. Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца. М.: MEDIA MEDICA, 2007: 248-273.

13. Нефрология: Национальное руководство / Под ред. Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2009: 720 с.

14. Нефрология: Учебное пособие для послевузовского образования / Под ред. Е.М. Шилова. М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2008: 712 с.

15. Сигитова О.Н., ЩербакOVA А.Г. Ишемическая болезнь почек. Земский врач. 2010. 4: 17-22.

16. Сигитова О.Н., Богданова А.Р., Архитов Е.В. О факторах риска, особенностях течения и критериях диагностики ишемической болезни почек у больных ишемической болезнью сердца. Архив внутренней медицины. 2013. 5 (13): 16-20.

17. Фолмин В.В. Ишемическая болезнь почек: клинико-патогенетические особенности, диагностика и лечение. Клиническая медицина. 2008. 4: 8-13.

18. Фолмин В.В. Ишемическая болезнь почек: клиническая картина, патогенез, тактика ведения: автореф. дис.... доктора мед. наук. Москва, 2008. 265 с.

19. Фолмин В.В., Моисеев С.В., Швецов М.Ю. и др. Артериальная гипертензия при ишемической болезни почек: клинические особенности и течение. Терапевтический архив. 2005. 6: 27-32.

20. Adamczak M., Wiecek A. Ischemic nephropathy – pathogenesis and treatment. Nefrología (Madr). 2012. 32 (4): 432-438.

21. Alhadad A. Predictors of long-term beneficial effects on blood pressure after percutaneous transluminal renal angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis / Alhadad A., Mattiasson I., Ivancev K. et al. Int. Angiol. 2009. 28 (2): 106-112.

22. Alkazaz J.M., Rodicio J.L. Ischemic nephropathy: clinical characteristics and treatment. Am.J.Kidney. Dis. 2000. 36. 5: 883-893.

23. Baboola K., Evans C., Moore R.H. Incidence of end-stage renal disease in medically treated patients with severe bilateral atherosclerotic renovascular disease. American Journal of Kidney Disease. 1998. 31: 971-977.

24. Bonnici T., Goldsmith D. Renal and cardiac arterial disease: parallels and pitfalls. Br. J. Cardiol. 2008. 15: 261-265.

25. Buller C.E., Nogareda J.G., Ramanathan K. et al. The profile of cardiac patients with renal artery stenosis. J. Am. Coll. Cardiol. 2004. 43: 1606-1613.

26. Cheung C.M., Hegarty J., Kalra P.A. Dilemmas in the management of renal artery stenosis. Br. Med. Bull. 2005. 73-74: 35-55.

27. Ducher M., Cerutti C., Marquand A. et al. How to limit screening of patients for atheromatous renal artery stenosis in two-drug resistant hypertension? J. Nephrol. 2005. 18: 161-165.

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

29. Hansen K.J., Dean R.H. Atherosclerotic renovascular disease: evaluation and management of ischemic nephropathy. Rutherford Vascular Surgery. 2000. 45: 1665-1682.

30. McClellan W.M., Langston R.D., Presley R. Medicare patients with cardiovascular disease have a high prevalence of chronic kidney disease and a high rate of progression to end-stage renal disease. J. Am. Soc. Nephrol. 2004. 15 (7): 1912-1919.

31. Zhang Y., Ge J.B., Qian J.Y., Ye Z.B. Prevalence and risk factors of atherosclerotic renal artery stenosis in 1200 chinese patients undergoing coronary angiography. Nephron Clin. Pract. 2006. 104 (4): 185-192.

Дата получения статьи: 30.11.2014

Дата принятия к печати: 24.3.2016

Новый адаптированный режим перитонеального диализа

Е.В. Шутов^{1, 4}, А.Н. Исачкина², В.В. Зайцев², Г.И. Лобов³, Е.А. Горелова⁴

¹ Российская Медицинская Академия последипломного Образования, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

³ Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, 199034, Россия, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6

⁴ ГКБ им. С.П. Боткина, 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр., д. 5

New adapted modality of peritoneal dialysis

E.V. Shutov^{1, 4}, A.N. Isachkina², V.V. Zaytsev², G.I. Lobov³, E.A. Gorelova⁴

¹ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, 2, Barrikadnaya str., 125993 Moscow, Russian Federation

² I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41, Kirochnaya str., 191015 Saint-Petersburg, Russian Federation

³ Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, 199034 Saint-Petersburg, Russian Federation

⁴ S.P. Botkin City Clinical Hospital of Healthcare Department of Moscow, 5, 2nd Botkinsky pr., Moscow, 125284, Russia

Ключевые слова: перитонеальный диализ, объем ультрафильтрации, адекватность, натрий

Резюме

Стандартным режимом перитонеального диализа (СРПД) является 4-5-разовый обмен диализного раствора (ДР) с короткими временными интервалами между обменами (4-5 часов) и 1 обменом ночью (8-9 часов) с применением глюкозо-содержащих растворов.

Цель исследования: изучить влияние нового адаптированного режима перитонеального диализа (АРПД): двух обменов (через 3 часа) и двух (через 9 часов) на транспортные свойства брюшины и адекватность.

Материал и методы: данное исследование было рандомизированным, открытым, проспективным, локальным и сравнительным. В исследование было включено 90 пациентов: 45 пациентов получали АРПД и 45 пациентов получали СРПД в течение 6 месяцев. У больных определяли недельный КТ/V, объем ультрафильтрации (УФ), перитонеальный клиренс электролитов каждые 3 месяца. Исследование завершило 80 человек.

Результаты: КТ/V в группах больных на АРПД и на СРПД значимо не изменился. УФ в группе больных на АРПД осталась без изменений, в то время как у больных на СРПД объем УФ к 6 мес достоверно снизился с $1,37 \pm 0,5$ до $1,21 \pm 0,4$ л ($p < 0,05$). Отношение концентрации креатинина в диализате к концентрации в крови ($D/P_{\text{креат}}$) у больных на СРПД увеличилось с $0,74 \pm 0,04$ до $0,78 \pm 0,04$ ($p < 0,05$), у больных на АРПД изменений не произошло. Удаление Na у больных на АРПД оказалось достоверно выше ($151,9 \pm 53,0$ ммоль/24ч), чем в группе на СРПД ($88,48 \pm 42$ ммоль/24 ч). У больных на АРПД к концу исследования АД не изменилось, тогда как у больных на СРПД систолическое и диастолическое АД достоверно увеличились (со $129,1 \pm 15,5$ до $132,14 \pm 14,5$ мм рт.ст.; с $75,5 \pm 9,7$ до $79,6 \pm 8,0$ мм рт.ст., соответственно).

Заключение: применение АРПД позволяет уменьшить негативное влияние ДР на брюшину. При АРПД удаляется больше натрия с диализатом, АД сохраняется неизменным в динамике, в то время как при СРПД отмечается увеличение АД. Использование АРПД позволяет пациенту использовать большой дневной период без обмена для лучшей социальной реабилитации.

Адрес для переписки: Евгений Викторович Шутов

Телефон: +7 (499) 728-82-11 E-mail: shutov_e_v@mail.ru

Abstract

Aim of the study: we investigated the influence of the new (adaptive) regime of peritoneal dialysis (ARPD): two short dwell times (3 hours) and two long dwell times (9 hours) on the transport properties of the peritoneum and adequacy treatment.

Material and methods: this study was a randomized, open, prospective, comparative and local. Ninety patients were studied: 45 patients had their treatment with ARPD and 45 patients received a standard treatment with SRPD for 6 months. We measured peritoneal KT/V urea, volume ultrafiltration (UF), D/Pcreat, and removal of sodium through the peritoneum. Those parameters were monitored every 3 months. Eighty patients out of 90 randomized completed the study.

Results. KT/Vurea in patients on both regimens did not change significantly. UF in the group on ARPD remained unchanged, while UF in patients on SRPD substantially reduced from 1.37 ± 0.5 to 1.21 ± 0.41 ($p < 0.05$). D/Pcreat increased from 0.74 ± 0.04 to 0.78 ± 0.4 ($p < 0.05$) in patients on SRPD after 6 months, but did not change in patients on ARPD. Sodium removal in patients on ARPD was much higher (151.9 ± 53.0 mmol/24h) than in the group on SRPD 88.48 ± 42 mmol/24h ($p < 0.05$). After 6 months BP did not change greatly in patients on ARPD, whereas systolic and diastolic BP increased substantially in patients on SRPD (from 129.1 ± 15.5 to 132.14 ± 14.5 mmHg; from 75.57 ± 9.7 to 79.6 ± 8.0 mmHg, respectively).

Conclusion: the application of ARPD reduces the negative effects of dialysis solution on peritoneum. The highest removal of sodium in patients on ARPD rather than on SRPD can explain the changes in BP, ARPD allows patients to use daytime (without changes) for their better rehabilitation.

Key words: peritoneal dialysis, sodium, volume of ultrafiltration, adequacy

Введение

Ежегодно во всем мире растет число пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН), требующих проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ) [17]. Результаты лечения больных гемодиализом и перитонеальным диализом (ПД) сравнимы, но в первые годы терапии они все же несколько лучше у больных, получающих ПД [8, 26, 33, 36, 37]. Перитонеальный диализ является методом первого выбора ЗПТ, так как позволяет дольше сохранять остаточную функцию почек, имеет преимущество перед гемодиализом при трансплантации почек, обеспечивает лучшее качество жизни и большую свободу [18]. Однако «выживаемость» метода до сих пор остается ниже, чем у гемодиализа. Главной причиной, приводящей к прекращению лечения ПД, является нарушение транспортных свойств перитонеальной мембраны под влиянием применения бионесовместимых диализных растворов (ДР). Применение новых более биосовместимых растворов, к сожалению, до конца не решило эту проблему и значительно удорожило метод ПД. Поэтому вопросы длительного сохранения транспортных характеристик перитонеальной мембраны являются предметом постоянного изучения.

Основной причиной летальности больных, получающих ЗПТ, являются сердечно-сосудистые осложнения [19, 21]. Так, ретенция натрия и воды является одним из факторов, способствующих артериальной гипертензии (АГ) у больных на диализе. Не зря в настоящее время адекватность диализа определяется не только клиренсом креатинина и мочевины, но и объемом ультрафильтрации (УФ) [11].

Постоянный амбулаторный перитонеальный диализ (ПАПД) остается наиболее распространенным методом ПД в мире и в нашей стране, при котором стандартно больной в течение дня проводит 3-4 обмена ДР через равные короткие промежутки времени или 1 обмен ночью. Однако до сих пор не было выполнено работ по изучению изменений в адекватности диализа, УФ, удалению натрия при изменении такого стандартного режима диализа (СРПД) на другие. В то время как при автоматическом ПД, такие попытки были успешно предприняты [5].

Цель исследования – изучить влияние нового (адаптированного) режима диализа (АРПД): двух коротких обменов (через 3 часа) и двух длинных (через 9 часов) на транспортные свойства брюшины и адекватность.

Материалы и методы

Данное исследование было рандомизированным, открытым, проспективным, локальным и сравнительным. В исследование было включено 90 пациентов: 45 пациентов получали АРПД и 45 пациентов получали СРПД (группа сравнения) в течение 6 месяцев. Среди 90 пациентов было 49 мужчин и 41 женщина, средний возраст составил $45,18 \pm 13,5$ лет. Пациенты наблюдались на базе отделения диализа №2 СЗГМУ им. И.И. Мечникова и ГКБ им. С.П. Боткина (с января 2012 по январь 2015 г). Все обследуемые выполняли четыре обменных процедуры в сутки, применяя диализирующий раствор с содержанием глюкозы 1,5%, 2,3% и 4,25%. Объем заливаемого раствора при каждом обмене составлял 2 литра. Всем пациентам выполнялось общеклиническое исследование, включавшее сбор жалоб,

анамнеза, данные физикальных и лабораторных методов исследования. Транспортные характеристики перитонеальной мембраны для низкомолекулярных веществ оценивались по D/P креатинина в стандартном тесте перитонеального равновесия (ПЭТ) [31], а масса удаляемого натрия (в ммоль) и объем удаляемой воды (ультрафильтрация, в литрах) – оценивались в суточных пробах диализата.

Критерии включения в исследование:

1) В исследование были включены пациенты со средне-высокими и средне-низкими транспортными характеристиками брюшины, у которых соотношение концентрации креатинина в диализате к концентрации его в плазме ($D/P_{\text{креат}}$) составляло от 0,50 до 0,81. В дальнейшем транспортные характеристики брюшины оценивали через 3 и 6 месяцев. Изучались в динамике объем ультрафильтрации, транспорт натрия, глюкозы и калия с ДР. Количество удаляемого вещества с диализатом определялось по формуле:

$$(V_{\text{ДР}} \times C_{\text{ДР}}) - (V_{\text{ВЛ}} \times C_{\text{ВЛ}}), \text{ где}$$

$V_{\text{ДР}}$ – суточный объем дренируемого диализата,

$C_{\text{ДР}}$ – средняя концентрация изучаемого вещества в дренируемом диализате,

$V_{\text{ВЛ}}$ – объем вливаемого ДР,

$C_{\text{ВЛ}}$ – концентрация изучаемого вещества.

Адекватность удаления низкомолекулярных веществ через перитонеальную мембрану оценивали по индексу KT/V .

Перитонеальный KT/V за неделю = (объем дренируемого ДР за 24 ч × конц. мочевины) / конц. мочевины в плазме × 7 (число дней в нед.) / V ,

где V – объем жидкости больного

Клиренс мочевины нормализуется по отношению к общему объему воды в теле пациента. Мы использовали для определения объема воды формулу Watson [35]:

$$\text{мужчины: } V(\text{л}) = 2,447 + 0,3362 \times M + 0,1074 \times H - 0,09516 \times A$$

$$\text{женщины: } V(\text{л}) = -2,097 + 0,2466 \times M + 0,1074 \times H - 0,09516 \times A,$$

где M – масса тела (кг), H – рост (см), A – возраст (лет)

2) В исследование были включены только те пациенты, которые продемонстрировали приверженность к лечению на предшествующем этапе

Среднее артериальное давление вычислялось с помощью следующей формулы:

$$(2 \times \text{ДАД} + \text{САД}) / 3, \text{ где}$$

ДАД – диастолическое давление,

САД – систолическое давление.

После клинического и лабораторного обследования пациенты, находящиеся на ПАПД были рандомизированы на две равные группы в зави-

симости от назначенного режима обменов ДР (АРПД и СРПД). Соотношение используемых диализных растворов с различной осмолярностью было индивидуальным. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Дизайн исследования

Первую группу составили 45 пациентов с терминальной ХПН, получавших АРПД (рис. 1) в режиме двух коротких обменов (через 3 часа) и двух длинных (через 9 часов). В лечении больных использовались диализные растворы с содержанием глюкозы 1,5% (64,5% обменов); с 2,3% концентрацией глюкозы (32,3% обменов) и с концентрацией глюкозы 4,25% (3,2% обменов). Выбор раствора той или иной концентрации определялся необходимым объемом ультрафильтрации.

Основными заболеваниями, приведшими к хронической болезни почек в этой группе больных, были хронический гломерулонефрит (в 53,3% случаев), диабетическая нефропатия (в 15,6% случаев), гипертоническая болезнь в 17,8% и хронический пиелонефрит в 13,3% случаев.

Во вторую группу вошло 45 пациентов с терминальной ХПН, получавших СРПД (рис. 2). Во время лечения перитонеальным диализом пациенты данной группы использовали диализирующие растворы с содержанием глюкозы 1,5% (65,4% обменов), 2,3% (30,8% обменов) и 4,25% (3,8% обменов). Структура причин ХБП в данной группе: хронический гломерулонефрит (в 57,8% случаев), гипертоническая болезнь (20% случаев), диабетическая нефропатия (в 8,9%), хронический пиелонефрит (в 8,9% случаев) и нефропатия неясной этиологии (в 4,4 % случаев).

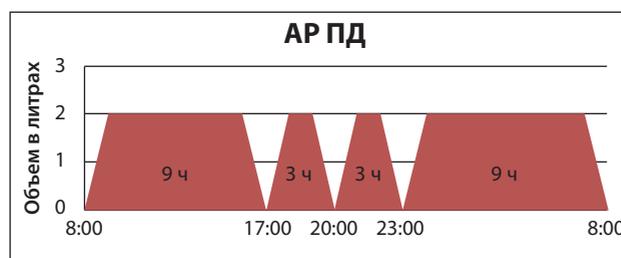


Рис. 1. Адаптированный режим ПА



Рис. 2. Стандартный режим ПА

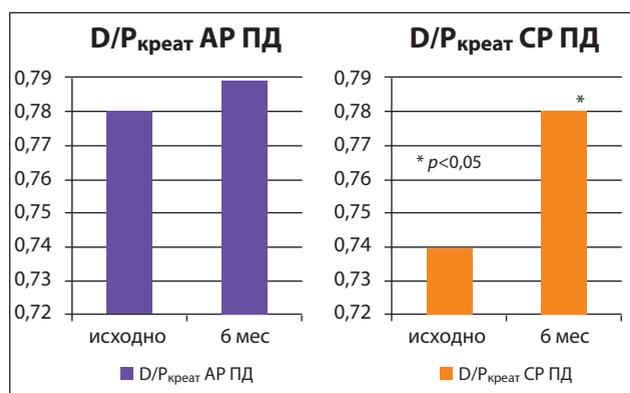


Рис. 3. Изменения соотношения D/P_{креат} в динамике в 2-х группах

Статистически достоверной разницы по характеристике перитонеальной мембраны, остаточной функции почек, АД – в изучаемых группах отмечено не было.

Если в течение периода наблюдения у больного возникал диализный перитонит, пациент выводился из исследования, так как перитонит может существенно изменять транспортные свойства брюшины [1].

Статистический анализ

Статистическая обработка данных выполнена на персональном компьютере: предварительная сводка данных наблюдения – с помощью *Microsoft Excel*, детальный статистический анализ – с помощью пакета *Statistica for Windows, v.10*. Все данные наблюдения (анамнестические, клинические, лабораторные и инструментальные) были обработаны методами параметрической и непараметрической статистики. В частности, параметрическая статистика, применялась после обязательной проверки исходной информации на нормальность распределения выборок на основе общеизвестных значений показателей описательной статистики нормального распределения (равенство моды, медианы и среднего арифметического, значения эксцесса и асимметрии ≈ 0). Результаты анализа представлены средними значениями (M) данных и величинами стандартного отклонения (σ). Оценка статистической значимости различий средних осуществлялась на основе парного t -критерия Стьюдента. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. При $p > 0,05$ различия считались статистически недостоверными.

Для статистического анализа различий, в ситуациях, когда не подтверждался закон нормального, Гауссова распределения выборок, применялись: непараметрический критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность; для небольших выборок – точный критерий Фишера, расчеты которых для качественных признаков проводились на основе групповых таблиц сопряженности.

Результаты

Первую группу больных составили 45 пациентов (22 женщины и 23 мужчины; средний возраст $44,6 \pm 13,5$ лет), получавшие АРПД. Средняя продолжительность нахождения на ПАПД – $12,1 \pm 5,1$ месяца. За весь период наблюдения у больных первой группы возникло 4 эпизода диализного перитонита, что явилось причиной вывода этих пациентов из исследования.

Во вторую группу вошло 45 больных (24 женщины и 21 мужчина), получавшие ПАПД в стандартном режиме. Средний возраст пациентов составил $45,7 \pm 13,6$ лет. Продолжительность нахождения на ПАПД в среднем была $12,5 \pm 4,9$ месяца. За период наблюдения во второй группе было зарегистрировано 6 эпизодов диализного перитонита, закончили исследование 39 пациентов.

По полу и возрасту группы существенно не различались. Не отмечалось также различий по индексу массы тела, величина которого колебалась около верхней границы нормальных значений. В таблице 1 представлены лабораторные параметры и результаты расширенного теста перитонеальной эквивибрации в динамике.

По результатам исследования через 6 месяцев после лечения было выявлено повышение D/P_{креат} (в ПЭТ тесте, через 4 часа) с $0,74 \pm 0,04$ до $0,78 \pm 0,04$ ($p < 0,05$) в группе, которая получала стандартный режим диализа. В то время как D/P_{креат} в группе, получавшей АРПД, не изменился. На протяжении всего периода наблюдения посредством проведения каждые 3 месяца ПЭТ-теста были установлены изменения скорости перитонеального транспорта низкомолекулярных веществ и электролитов у пациентов.

Масса удаляемого натрия была значительно выше в группе больных на АРПД. Удаление Na у больных на АРПД составило $151,9 \pm 53,0$ ммоль/24 ч, а у больных в группе на СРПД $88,48 \pm 42$ ммоль/24 ч ($p < 0,05$).

Индекс КТ/V перитонеальный в группе на АРПД и на СРПД статистически значимо не изменился. Величина «дозы диализа» во всех группах соответствовала адекватному диализу.

Объем ультрафильтрации в группе АРПД составил исходно $1,41 \pm 0,28$ л, при ПЭТ-тесте и в динамике остался без изменений через 3 и 6 месяцев лечения, в то время как у больных на СРПД объем УФ к 6 месяцев статистически достоверно снизился с $1,37 \pm 0,5$ до $1,21 \pm 0,4$ л ($p < 0,05$).

Уровень натрия в крови исходно в обеих группах не отличался, а к концу исследования оказался выше у пациентов на СРПД $139 \pm 2,5$ ммоль/л по сравнению с пациентами на АРПД $136,91 \pm 2,0$ ммоль/л ($p < 0,05$).

В таблице 2 представлены средние значения систолического и диастолического АД исходно, через

Таблица 1

Лабораторные параметры и результаты расширенного теста перитонеальной экилибрации в динамике

Показатели	АР ПД			СР ПД		
	Исходно n=45	3 мес n=43	6 мес n=41	Исходно n=45	3 мес n=41	6 мес n=39
Мочевина крови, ммоль/л	19,8±3,7	19,7±3,6	19,7±3,6	20,9±6,1	18,5±6,9	19,36±6,0
Мочевина диализата, ммоль/л	18,7±3,6	18,6±3,6	18,6±3,62	19,5±5,8	18,4±6,7	17,±5,3
Креатинин крови, мкмоль/л	705,2±181,9	697,4±169,9	697,2±172,9	768,6±235,2	747,5±229,0	722,1±227,9
Креатинин диализата, мкмоль/л	676,9±176,4	668,5±175,1	662,6±175,1	603,0±193,8	609,5±203,9	611,6±215,6
Натрий крови, ммоль/л	137,4±2,9	136,9±2,3	136,9±2,2	137,3±3,0	138,5±3,2	139,0±2,5**
Натрий диализата (средний за сутки), ммоль/л	128,5±3,6	127,5,1±3,1	128,5±3,1	126,5±3,1	125,2±2,7	124,4±18,3**
Кальций крови, ммоль/л	2,3±0,1	2,34±0,1	2,3±0,1	2,4±0,3	2,3±0,2	2,3±0,1
Кальций диализата, ммоль/л	2,1±0,1	2,1±0,1	2,2±0,1	2,1±0,1	2,2±0,1	2,1±0,1
Фосфор крови, ммоль/л	1,9±0,2	1,9±0,2	1,9±0,2	1,8±0,7	1,9±0,7	1,9±0,6
Фосфор диализата, ммоль/л	1,5±0,2	1,5±0,3	1,6±0,3	1,5±0,3	1,5±0,3	1,5±0,3
Объем УФ, л (сут)	1,4±0,3	1,4±0,2	1,4±0,3	1,4±0,5	1,1±0,4**	1,2±0,4**
КТ/v недельный	1,9±0,4	2,1±0,3	2,1±0,3	2,2±0,6	2,3±0,5	2,1±0,5
D/P _{креатинина} (4 часа)	0,78±0,07	0,77±0,08	0,79±0,08	0,74±0,04	0,76±0,07	0,78±0,04*

Примечание: – использованы средние значения показателей за указанный период, * – достоверная разница внутри исследуемой группы, ** – достоверная разница между группами, достоверность различий с показателем $p < 0,05$.

Таблица 2

Динамика АД в двух группах

Параметры	АР ПД			СР ПД		
	Исходно	3 мес	6 мес	Исходно	3 мес	6 мес
САД, мм рт.ст.	129,24±11,16	128,28±10,82	127,91±10,27	129,11±15,5	131,9±14,6	132,14±14,5**
ДАД, мм рт.ст.	73,07±6,32	71,73±5,81	71,42±5,79	75,52±9,7	79,1±9,5	79,61±8,8**

Примечание. * – достоверная разница внутри исследуемой группы, ** – достоверная разница между группами, достоверность различий с показателем $p < 0,05$.

3 и 6 месяцев лечения у пациентов на разных режимах диализа.

Изменения значений среднего АД в 2-х исследуемых группах представлены на рис. 4. К 6 мес лечения у больных на АРПД систолическое, диастолическое и среднее АД достоверно не изменились, тогда как у больных на СРПД артериальное

давление достоверно увеличилось: систолическое со 129,11±15,5 до 132,14±14,5 мм рт.ст.; диастолическое АД с 75,52±9,7 до 79,6±8,8 мм рт.ст.; среднее АД с 93,3±5,4 до 97,12 мм рт.ст. ($p < 0,05$).

Обсуждение

Выбор оптимального вида ПД – ПАПД или автоматический ПД – определяется следующими параметрами: вариантом транспортных характеристик «перитонеальной мембраны», предпочтениями больного, доступностью получения АПД. Преимущественный рост числа больных на АПД в некоторых странах [17, 32, 2] (в США более 70%, в Канаде более 60%) был обусловлен 2-мя важными факторами: возможностью получения АПД за счет государства и выбором больных, которым обеспечивалась лучшая социальная адаптация. Сравнение же этих 2-х модальностей ПД, однако, не свидетельствует однозначно в пользу АПД. Во многих исследованиях показано более быстрое снижение остаточной функции почек у больных, получающих АПД [11,

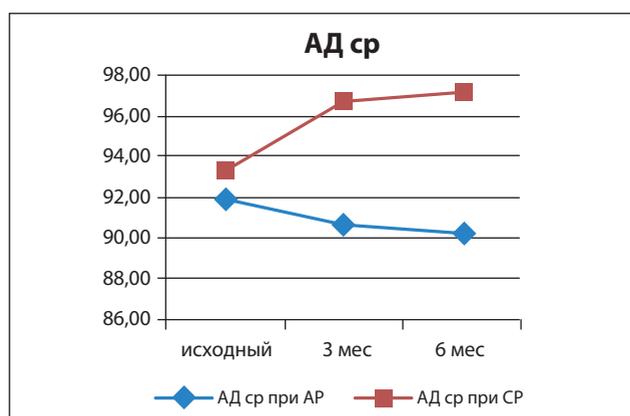


Рис. 4. Показатели среднего АД

14-16, 22, 25]. При АПД в связи с тем, что диализ происходит в ночное время, остается больше времени на работу, семью, учебу. Однако большинство исследований показывает, что качество жизни у этих пациентов существенно не отличается от больных на ПАПД [3, 9, 29]. В частности, это объясняется плохим сном у пациентов на АПД, частым пробуждением из-за звуковых тревог циклера, поломками аппаратов, периодически возникающей болью в животе при сливе диализата. В нашем исследовании предпринята попытка изменения режима ПАПД, который с одной стороны улучшает социальную адаптацию пациентов, за счет наличия 2-го длительного обмена, позволяющего больному работать и учиться без перерыва, с другой стороны уменьшить негативный эффект высокой концентрации глюкозы на брюшину [27, 28]. При этом немаловажно, что ПАПД является менее дорогостоящим методом лечения.

Изучение адекватности диализа по перитонеальному КТ/ч не выявило различий в динамике в обеих группах больных. Летальность пациентов, получающих ПД, слабо коррелирует с индексом КТ/ч, большее значение придает остаточной функции почек (не было целью исследования) и скорости удаления низкомолекулярных веществ через перитонеальную мембрану. Выживаемость больных «высоких» транспортеров ниже, чем остальных [4, 34]. Одним из объяснений этого положения является снижение УФ у «высоких» транспортеров. Однако с учетом того, что у этих больных применение «коротких» обменов все-таки позволяет добиться адекватного удаления жидкости, данное объяснение не является вполне исчерпывающим. На наш взгляд более разумным объяснением может быть диссоциация между удалением жидкости и Na через брюшину. В работе Tian X., Wang T. [30] было показано, что у больных с остаточной функцией почек Na удаляется лучше, чем только через перитонеальную мембрану, что, по их мнению, может быть одной из причин лучшей выживаемости пациентов. В нашем исследовании у больных, получавших АРПД, транспортные свойства брюшины со временем лечения не изменились, в то время как у больных на СРПД достоверно увеличился $D/P_{\text{креатинина}}$ с $0,74 \pm 0,04$ до $0,78 \pm 0,04$, что свидетельствует о повреждении брюшины. Удаление Na у больных на АРПД оказалось статистически достоверно выше ($151,9 \pm 53,0$ ммоль/24 ч), чем в группе на СРПД $88,48 \pm 42$ ммоль/24 ч. Применение режимов с коротким временем экспозиции, в частности, при АПД, также приводит к снижению удалению Na из организма [24].

Важной составляющей адекватного лечения ПД является не только сохранение остаточной функции почек и транспортных свойств брюшины, но и адекватное удаление жидкости. Объем сливаемого диализата во время проведения процедуры диализа – результат действия ультрафильтрации и абсорб-

ции растворов. Ультрафильтрация обеспечивается в основном осмотическим давлением ДР и зависит от разницы между осмотическим давлением в ДР и кровью, площади поверхности брюшины, коэффициента отражения осмотического вещества [6]. Уменьшение ультрафильтрации с течением времени может объясняться следующими причинами: повышением транспорта веществ [13], увеличением лимфатической [20] и тканевой абсорбции [12]. Как правило, повышение транспорта жидкости и глюкозы тесно коррелирует с падением ультрафильтрации. Быстрое всасывание глюкозы приводит к падению осмотического градиента и, следовательно, к снижению ультрафильтрации. В литературе обсуждается влияние на перитонеальную мембрану бионесовместимых растворов и перитонитов. В исследуемых группах отмечалась низкая частота перитонитов, что обусловлено тщательным отбором пациентов на лечение перитонеальным диализом в нашем отделении и соответствует средней частоте перитонитов в центре 1 случай в 45-55 мес. Частота перитонитов не различалась в обеих группах. В настоящее время признано, что основной причиной, вызывающей повреждение брюшины и снижение ультрафильтрации, является применение высоких концентраций глюкозы, которая воздействует негативно прямо или опосредованно через продукты деградации глюкозы или конечные продукты гликозилирования.

При использовании АРПД негативное воздействие высоких концентраций глюкозы уменьшено из-за большей по времени экспозиции ДР в брюшной полости по сравнению со СРПД, что и отразилось на результатах. В исследуемой группе на АРПД объем ультрафильтрации со временем лечения не изменился, и составил за сутки в среднем $1,41 \pm 0,28$ л, в то время как у больных на СРПД объем УФ к 6 месяцев статистически достоверно снизился с $1,37 \pm 0,5$ до $1,21 \pm 0,4$ л ($p < 0,05$). Снижение количества, удаляемого Na и жидкости, могли послужить причиной того, что в группе со СРПД зафиксировано достоверное увеличение АД систолического, диастолического и среднего, а в группе больных на АРПД изменений АД зафиксировано не было. Худший контроль АД при автоматическом ПД также связывают с малым объемом удаляемого Na при «коротких» обменах по сравнению с ПАПД [23].

У больных, получающих ПД, часто встречается гипергидратация, которая может вносить существенный вклад в развитие артериальной гипертензии и гипертрофии левого желудочка – независимого предиктора летальности у больных на ЗПТ [7]. Гипергидратация, как правило, сочетается с увеличением экстрацеллюлярного натрия. Адекватное удаление натрия и жидкости через перитонеальную мембрану с диализатом является, таким образом, критически важным для предотвращения артериаль-

ной гипертензии и сердечно-сосудистых осложнений, особенно в условиях утраты остаточной функции почек.

Заключение

Предложенный нами режим проведения ПД решает несколько важнейших задач ЗПГ. Во-первых, улучшает социальную реабилитацию пациентов, давая им возможность продолжать работу или учебу, сохраняя нормальный сон. Во-вторых, сохраняет дольше транспортные функции брюшины, тем самым давая надежду на долгое применение ПАПД. В-третьих, позволяет удалять большую массу натрия и жидкости из организма пациента, тем самым профилируя возникновение сердечно-сосудистых осложнений. И наконец, эта модальность, что немаловажно, доступна в широкой практике в нашей стране и не требует дополнительных затрат. Однако надо отметить, что необходимо проведение дальнейших более масштабных исследований.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Шутов Е.В. Постоянный амбулаторный перитонеальный диализ в лечении терминальной уремии. Дисс. докт. мед. наук. М. 2000.
2. Canadian Institute for Health Information. Canadian Organ Replacement Register Annual Report: Treatment of End-Stage Organ Failure in Canada, 2001 to 2010. Ottawa. Ontario. Canada: CIHI. 2011.
3. Cnossen T.T., Usyat L., Kotanko P. et al. Comparison of outcomes on continuous ambulatory peritoneal dialysis versus automated peritoneal dialysis: results from a USA database. *Perit. Dial. Int.* 2011. 31(6): 679–684.
4. Davies S.J., Phillips L., Russell G.I. Peritoneal solute transport predicts survival on CAPD independently of residual renal function. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998.13(4): 962–968.
5. Fischbach M., Issad B., Dubois V., Taamma R. The beneficial influence on the effectiveness of automated peritoneal dialysis of varying the dwell time (short/long) and fill volume (small/large): a randomized controlled trial. *Perit. Dial. Int.* 2011.3(4): 450-458.
6. Flessner M.F. Net ultrafiltration in peritoneal dialysis: Role of direct fluid absorption into tissue. *Blood Purif.* 1992.10 (3-4): 136-147.
7. Foley R.N., Parfrey P.S., Harnett J.D. et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int.* 1995. 47(1):186–192.
8. Ganesh S.K., Hulbert-Shearon T., Port F.K. Mortality Differences by Dialysis Modality among Incident ESRD Patients with and without Coronary Artery Disease. *J Am. Soc. Nephrol.* 2003.14(2): 415 – 424.
9. Guney I., Solak Y., Atalay H. et al. Comparison of effects of automated peritoneal dialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis on health-related quality of life, sleep quality, and depression. *Hemodial. Int.* 2010.14(4): 515–522.
10. Hakemi M.S., Najafi J., Nassiri A.A. et al. Association of overtime urine volume and ultrafiltration changes with patient survival in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Ren Fail.* 2012. 34(10):1223-1228.
11. Hamada C., Osada S., Inoue S. et al. Effects of automated peritoneal dialysis on residual urinary volume. *Perit. Dial. Int.* 2000. 20(2): 239–241.
12. Heimbürger O., Wang T., Lindholm B. Alterations and solute transport with time on peritoneal dialysis. *Perit. Dial. Int.* 1999. 19. 2: 83-90.
13. Heimbürger O., Waniewski J., Werynski A. et al. Lymphatic absorption in CAPD patients with loss of ultrafiltration capacity. *Blood Purif.* 1995. 13(6): 327-329.
14. Hidaka H., Nakao T. Preservation of residual renal function and factors affecting its decline in patients on peritoneal dialysis. *Nephrology (Carlton).* 2003. 8(4): 184–191.
15. Hiroshige K., Yuu K., Soejima M. et al. Rapid decline of residual renal function in patients on automated peritoneal dialysis. *Perit. Dial. Int.* 1996. 16(3): 307–315.
16. Hufnagel G., Michel C., Queffelec G. et al. The influence of automated peritoneal dialysis on the decrease in residual renal function. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999. 14 (5): 1224–1228.
17. Jain A.K., Blake P., Cordy P. et al. Global trends in rates of peritoneal dialysis. *J Am. Soc. Nephrol.* 2012. 23(3): 533–544.
18. Lameire N., Van Biesen W. Epidemiology of peritoneal dialysis: a story of believers and nonbelievers. *Nat. Rev. Nephrol.* 2010. 6(2): 75-82.
19. Liem Y.S., Wong J.B., Hunink M.G. et al. Comparison of hemodialysis and peritoneal dialysis survival in the Netherlands. *Kidney Int.* 2007. 71(2): 153-158.
20. Mactier R.A., Khanna R., Twardowski Z. Ultrafiltration failure in CAPD due to excessive peritoneal cavity lymphatic absorption. *Am. J. Kidney Dis.* 1987. 10 (6): 461-466.
21. McDonald S.P., Marshall M.R., Johnson D.W. et al. Relationship between dialysis modality and mortality. *J Am. Soc. Nephrol.* 2009. 20(1): 155-163.
22. Michels W.M., Verduijn M., Grootendorst D.C. et al. Decline in residual renal function in automated compared with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011. 6(3): 537–542.
23. Ortega O., Gallar P., Carreño A. et al. Peritoneal sodium mass removal in continuous ambulatory peritoneal dialysis and automated peritoneal dialysis: influence on blood pressure control. *Am. J. Nephrol.* 2001. 21(3): 189-93.
24. Rodríguez-Carmona A., Fontán M.P. Sodium removal in patients undergoing CAPD and automated peritoneal dialysis. *Perit. Dial. Int.* 2002. 22(6): 705-13.
25. Rodríguez-Carmona A., Pérez-Fontan M., García-Naveiro R. et al. Compared time profiles of ultrafiltration, sodium removal, and renal function in incident CAPD and automated peritoneal dialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2004. 44(1): 132–145.
26. Sanabria M., Muñoz J., Trillos C. et al. Dialysis Outcomes in Colombia (DOC) Study: a comparison of patient survival on peritoneal dialysis vs hemodialysis in Colombia. *Kidney Int. Suppl.* 2008 (108): 165-172.
27. Shutov E., Isachkina A., Gorelova E. Optimization peri-

toneal dialysis treatment. 50th ERA-EDTA Congress, May 18-21 2013. Istanbul – Poster Num: 424 –MP.

28. *Shutov E., Isachkina A., Lobov G.* New mode continuous ambulatory peritoneal dialysis. ISPD 2016 Congress, Melbourne 27 Feb.-1 Mar, Poster Num -267.

29. *Sunder S., Kalra O.P., Nashine S. et al.* Comparative study of adequacy of dialysis and health-related quality of life in patients on CAPD and APD. *Perit. Dial. Int.* 2008. 28(5): 542–544.

30. *Tian X.K., Wang T.* Dissociation between the correlation of peritoneal and urine Kt/V with sodium and fluid removal: a possible explanation of their difference on patient survival. *Int. Urol. Nephrol.* 2005. 37(3): 611-614.

31. *Twardowski Z., Promant B., Nolph K. et al.* Peritoneal equilibration test. *Perit. Dial. Bull.* 1987. 7: 138-147.

32. United States Renal Data System. Bethesda, MD: US Department of Public Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health. 2012.

33. *Vonesh E.F., Snyder J.J., Foley R.N. et al.* Mortality studies comparing peritoneal dialysis and hemodialysis: what do they tell us? *Kidney Int. Suppl.* 2006. (103): S3-S11.

34. *Wang T., Heimbürger O., Waniowski J. et al.* Increased peritoneal permeability is associated with decreased fluid and small-solute removal and higher mortality in CAPD patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998. 13(5): 1242–1249.

35. *Watson P.E., Watson I.D., Batt R.D.* Total body water volumes for adult males and females estimated from simple anthropometric measurements. *Am. J. Clin. Nutr.* 1980. 33(1): 27-39.

36. *Weinhandl E.D., Foley R.N., Gilbertson D.T. et al.* Propensity-matched mortality comparison of incident hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010. 21(3): 499-506.

37. *Yeates K., Zhu N., Vonesh E. et al.* Hemodialysis and peritoneal dialysis are associated with similar outcomes for end – stage renal disease treatment in Canada. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012. 27(9): 3568-3575.

Дата получения статьи: 30.01.2016

Дата принятия к печати: 12.04.2016

Прогнозирование результатов трансплантации почки по факторам, связанным с состоянием пациентов до операции

Часть 1 – Результаты однофакторного анализа

А.Г. Столяр¹, Л.Н. Будкар², С.И. Солодушкин^{3,4}

¹ Отделение нефрологии, ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1» г. Екатеринбурга, 620102 Екатеринбург, Волгоградская, 185, Россия

² НПО «Клиника терапии и диагностики профессиональных заболеваний», ФБУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» ПОЗРПП Роспотребнадзора, 620014 Екатеринбург, Попова, 30, Россия

³ Кафедра вычислительной математики, Уральский федеральный университет, 620002 Екатеринбург, Мира, 19, Россия

⁴ Институт математики и механики Уральского отделения Российской академии наук, 620990 Екатеринбург, Софьи Ковалевской, 16, Россия

Predicting the results of kidney transplantation by factors associated with the condition of patients before surgery

Part 1 – The results of univariate analysis

A.G. Stolyar¹, L.N. Budkar², S.I. Solodushkin^{3,4}

¹ Department of Nephrology Regional Clinical Hospital №1 Ekaterinburg, 620102 Ekaterinburg, 185, Volgogradskaya str., Russia

² SPD «Clinic of treatment and diagnosis of professional diseases» FBSI «Ekaterinburg medical scientific centre of prophylaxis and protection of health by the workers of industry enterprises» Russian consumers' supervision, 620014 Ekaterinburg, 30, Popova str., Russia

³ Department of Computational Mathematics, Ural Federal University, 620002 Ekaterinburg, 19, Mira str., Russia

⁴ Institute of Mathematic and Mechanic, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 620990 Ekaterinburg, 16, Sofii Kovalevskoy str., Russia

Ключевые слова: результаты трансплантации почки, ренальный аллотрансплантат, прогнозирование, однофакторный анализ, выживаемость, потеря трансплантата, хроническая трансплантационная нефропатия

Резюме

Аллотрансплантация почки (АТП) – наилучший метод заместительной почечной терапии. Целью исследования явилось выявление факторов, связанных с состоянием пациентов до трансплантации, для прогнозирования ее результатов.

Материал и методы: проведен ретроспективный анализ когорты реципиентов почечного трансплантата из 350 человек; из них мужчин 229 (65,4%), женщин 121 (34,6%). Возраст пациентов составлял в среднем $37,07 \pm 0,57$ лет. Срок после АТП колебался от 1 сут. до 30 лет. Изучались следующие исходы АТП: статус пациента (жив или нет), статус ренального аллотрансплантата (РАТ) – функционирует или нет, развитие хронической трансплантационной нефропатии (ХТН). Основными методами статистики были: описательные статистики, методы корреляционного анализа (критерии Pearson, Kendall, Spearman), выживаемость (Wilcoxon-Gehan, Kaplan-Meier). Использовался пакет прикладных программ SPSS, 16.

Адрес для переписки: Столяр Алексей Геннадьевич, 620075, Екатеринбург, Луначарского, 130-11
Телефон: 8 (343) 351-16-76 E-mail: ambr375@mail.ru

Результаты: методами однофакторного анализа выявлены следующие значимые предикторы результатов АТП, связанные с состоянием пациента до операции ($p < 0,05$). Для жизни пациента: возраст, индекс коморбидности, уровень гемоглобина, альбумина, АЛТ, длительность диализа, курение, трудовая деятельность во время диализа. Для РАТ: индекс коморбидности, уровень гемоглобина, альбумина, АЛТ, гипертрофия левого желудочка, курение, трудовая деятельность во время диализа. Для ХТН: возраст, уровень гемоглобина, АЛТ, курение.

Abstract

Kidney transplantation (KT) is the best method of renal replacement therapy. The aim of the study was to identify factors associated with the condition of patients before transplantation to predict outcomes of kidney transplantation.

Materials and methods: retrospective analysis was undertaken in cohort of 350 renal transplant recipients: 229 men (65.4%) and 121 women (34.6%). Average patient age was 37.07 ± 0.57 years. The period after operation ranged from 1 day up to 30 years. The following KT outcomes were studied: status of patient (alive or not), the status of renal allograft (functioning or not), the development of chronic transplant nephropathy (CTN). The main methods of statistics were descriptive statistics, correlation analysis methods (Pearson, Kendall, Spearman criteria), survival (Wilcoxon-Gehan, Kaplan-Meier). SPSS 16 software was used.

Results: methods of univariate analysis revealed the following significant predictors of ATP results associated with the condition of the patient before the surgery ($p < 0,05$). For patient survival: age, comorbidity index, hemoglobin level, albumin, ALT, duration of dialysis, smoking, employment during dialysis. For renal transplant survival: comorbidity index, hemoglobin level, albumin, ALT, left ventricular hypertrophy, smoking, and employment during dialysis. For CTN: age, hemoglobin level, ALT, smoking.

Key words: results of kidney transplantation, prediction, renal allotransplant, univariate analysis, survival, graft loss, chronic transplant nephropathy

Актуальность

1. Аллотрансплантация почки (АТП) является наилучшим методом заместительной почечной терапии терминальной почечной недостаточности (ТПН) [3, 4, 5]. Ежегодно в мире производится приблизительно 69000 операций трансплантации почки. Число АТП неуклонно растет как во всем мире [12], так и в Российской Федерации. Абсолютное число пациентов с функционирующим трансплантатом в РФ по данным регистра Российского диализного общества на 31.12.2011 составляло 5932 человека, а 31.12.2013 уже 6865 человек, тогда как 10 лет назад (данные на 31.12.2003) эта цифра была лишь 3173 человека [1]. В течение последнего времени наблюдается существенное улучшение результатов АТП. По данным Opelz G. (Collaborative Transplant Study) [9] 5-летняя выживаемость ренальных аллотрансплантатов (РАТ) в период 2001-2005 гг. составила 81%, тогда как в период 1991-1995 гг. она составляла только 70%.

Для улучшения результатов АТП необходимо определение предикторов, определяющих исход АТП. К ним относятся как факторы иммунологического подбора [3, 5, 2, 10], так и факторы, связанные с донором почки и ишемически-реперфузионным повреждением трансплантата [8, 11, 6], а также ряд других.

Цель исследования: определение предикторов исходов трансплантации почки и прогнозирование результатов АТП по факторам, связанным с состоянием пациентов до операции.

Материал и методы исследования

Проанализированы материалы наблюдений 350 пациентов, перенесших операцию АТП. В исследование были включены все пациенты вне зависимости от пола, возраста, основного заболевания почек, сопутствующей патологии. Максимальный период наблюдения после операции составил 352 мес (29,3 лет), минимальный срок наблюдения – одни сутки; средний срок наблюдения – $79,1 \pm 3,4$ мес, медиана – 68 мес. Мужчин среди пациентов было 229 человек (65,4%), женщин – 121 человек (34,6%). Возраст пациентов составлял в среднем $37,07 \pm 0,57$ лет (от 12 лет до 61 года). При этом, детей до 18 лет наблюдалось 8 человек (2,3%), возрастная группа от 18 до 29 лет составила 81 человек (23,1%), от 30 до 39 лет – 112 человека (32%), от 40 до 49 лет – 108 человека (30,9%), от 50 до 59 лет – 39 человек (11,1%), 60 лет и более – 2 человека (0,6%).

Основные заболевания почек, приведшие к развитию ТХПН, были разделены на следующие группы: 1 – хронический гломерулонефрит (51%), 2 – врожденные аномалии развития мочевыводящих путей (6,6%), 3 – тубуло-интерстициальные болезни (4%), 4 – диабетическая нефропатия (2,8%), 5 – другие уточненные заболевания почек (2,8%), 6 – неуточненная нефропатия (32,8%).

Средняя продолжительность диализа до АТП составляла $26,64 \pm 1,29$ мес. Десять пациентов (2,8%) получали до АТП лечение перитонеальным диализом. Пять пациентов (1,4%) перенесли урежающе-

щую трансплантацию почки. От живых родственников доноров было выполнено 8 операций АТП (2,3%), остальные трансплантации – с использованием трушного донора. Первичных трансплантаций проведено 338 (96,6%), повторных – 12 (3,03%).

Для типирования антигенов системы НЛА применялся как серологический метод (специфических сывороток фирмы «Гисанс», г. Москва) – в период 1990-2001 гг., так и молекулярно-генетический метод (реагенты фирмы «Protrans», Германия) – в период 2002-2012 гг.

Использовались три протокола иммуносупрессивной терапии (ИМСТ): 1) циклоспорин+преднизолон+азатиоприн (1990-1998 гг. 96 пациентов – 27,43%); 2) циклоспорин+преднизолон+микофенолат (1999-2010 гг., 228 пациентов – 65,14%); 3) такролимус+преднизолон+микофенолат (2008-2010 гг., 26 пациентов – 7,43%). Кроме того, у 174 пациентов (44,5%) применялись блокаторы рецепторов интерлейкина-2 (базиликсимаба и даклизумаба) в качестве индукционной ИМСТ.

Проводился анализ выживаемости пациентов и ренальных аллотрансплантатов (РАТ) после операции АТП. При этом любая утрата трансплантатов (вследствие отторжения, либо гибель пациента с функционирующим трансплантатом и др.) расценивались как потеря РАТ. Под хронической дисфункцией трансплантата (ХДТ) понимали повышение креатинина более 0,135 ммол/л в течение более 3 месяцев. Отметим, что при анализе исхода «ХДТ» из расчетов не исключались пациенты, умершие с имеющейся дисфункцией трансплантата.

В данном исследовании изучены следующие «основные исходы» трансплантации почки: 1 – пациент после АТП жив с функционирующим трансплантатом, 2 – пациент жив, но вернулся на диализ в связи с прекращением функции трансплантата, 3 – пациент жив с функционирующим трансплантатом, но есть хроническая дисфункция трансплантата (ХДТ), 4 – смерть пациента.

На момент проведения данного исследования живых пациентов с функционирующим трансплантатом было 114 человек – 32,6%; живых пациентов, утративших функцию трансплантата и вернувшихся на гемодиализ, было 68 человек – 19,4%; пациентов, имевших на момент исследования ХДТ, было 81 человек – 23,1%; умерших пациентов было 87 человек – 24,9%.

Изучалось влияние факторов, предшествующих АТП, связанных с реципиентом, на результаты операции: пол, возраст, основное заболевание почек, продолжительность диализа, индекс коморбидности по М. Чарлсон [7], данные лабораторных исследований (уровень гемоглобина, альбумина, холестерина, АЛТ), индекс массы тела, курение, трудовая реабилитация во время диализа.

Для проведения анализа использовался пакет прикладных программ SPSS, версия 16. Основными

методами статистики были описательные статистики, методы корреляционного анализа (вычисляли коэффициент Пирсона для данных, представленных в интервальной шкале, и коэффициенты Kendall и Spearman для данных в ранговой шкале), выживаемость (критерий Wilcoxon-Gehan, оценки Kaplan-Meier, Кокс-регрессия), логистический регрессионный анализ. Для данных, представленных в интервальной шкале, приводились средние значения \pm стандартные ошибки средних.

Результаты исследования

На первом этапе был проведен однофакторный анализ для выделения предикторов, значимо влияющих на результаты АТП.

1. Пол пациентов. Не было выявлено статистически достоверной разницы в выживаемости пациентов и РАТ в зависимости от пола реципиентов ($p=0,596$ и $p=0,316$, соответственно, Wilcoxon-Gehan statistic). Пол не был также значимо связан с развитием ХДТ ($\tau=0,118$, $p=0,053$; Kendall), хотя можно говорить о тенденции – мужчины более склонны к развитию ХДТ.

2. Возраст пациентов. При проведении корреляционного анализа была обнаружена отрицательная корреляция между возрастом пациентов и продолжительностью жизни после АТП (чем старше пациент, тем меньше продолжительность жизни): $r=-0,167$, $p=0,002$; Spearman. В то же время, значимой корреляции между возрастом больных и выживаемостью РАТ обнаружено не было: $r=-0,061$, $p=0,258$, Spearman.

При анализе выживаемости реципиентов в зависимости от возраста удалось обнаружить достоверно большую продолжительность жизни пациентов возрастом ≤ 30 лет по сравнению с больными в возрасте >30 лет ($p=0,02$; Wilcoxon-Gehan statistic).

Показатели выживаемости пациентов в зависимости от возраста представлены в таблице 1, кривые выживаемости – на рисунке 1.

Анализ с использованием математического аппарата теории выживаемости показал отсутствие значимого различия в продолжительности функционирования трансплантатов пациентов, отличающихся по возрасту в группах ≤ 30 лет и старше 30 лет ($p=0,269$; Wilcoxon-Gehan statistic).

Корреляционный анализ установил наличие статистически достоверной связи между возрастом пациентов и развитием ХДТ ($\tau=-0,102$, $p=0,043$; Kendall): более молодой возраст пациентов ассоциировался с большим риском развития ХДТ после операции.

3. Основное заболевание почек. При анализе влияния основного почечного заболевания на результаты АТП получены следующие данные. При включении в сравнительный анализ выживаемости пациентов всех пяти групп в зависимости от

Таблица 1

Показатели выживаемости пациентов в зависимости от возраста

Возраст пациентов, лет	Показатели выживаемости пациентов в разные сроки после АТП, %					К концу срока наблюдения, %	Срединное время выживаемости (мес)
	6 мес	12 мес	36 мес	60 мес	120 мес		
Возраст ≤ 30 лет	91	89	86	79	77	77 (264 мес)	264,00
Возраст > 30 лет	81	79	76	73	64	48 (312 мес)	226,08

Таблица 2

Показатели выживаемости трансплантатов пациентов с различными основными заболеваниями почек

Основное заболевание почек	Показатели выживаемости РАТ в разные сроки после АТП, %					К концу срока наблюдения, %	Срединное время выживаемости (мес)
	6 мес	12 мес	36 мес	60 мес	120 мес		
Хронический гломерулонефрит	79	78	73	63	55	23 (312 мес)	144,84
Врожденные аномалии развития мочевыводящих путей	69	69	59	55	41	41 (204 мес)	76,23
Тубулоинтерстициальные болезни	88	88	75	75	54	54 (246 мес)	246,00
Диабетическая нефропатия	100	100	100	88	88	88 (126 мес)	126,00
Сахарный диабет 1 типа	100	100	100	80		80 (78 мес)	78
Сахарный диабет 2 типа	100	100	100	100	100	100 (126 мес)	126
Другие уточненные болезни	90	90	90	90	45	45 (246 мес)	125,33
Неуточненная нефропатия	68	66	59	53	45	45 (252 мес)	85,72

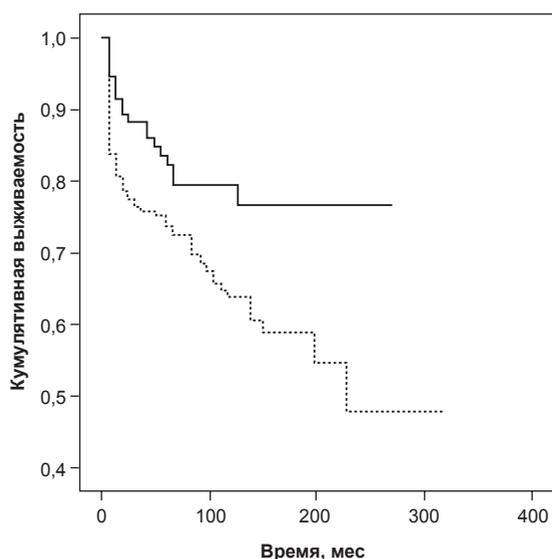


Рис. 1. Кривые выживаемости пациентов 2 возрастных групп

Пояснения: сплошная линия – кривая выживаемости пациентов в возрасте ≤ 30 лет, n (число пациентов на момент начала исследования) = 96, пунктирная линия – кривая выживаемости пациентов в возрасте > 30 лет, n = 249

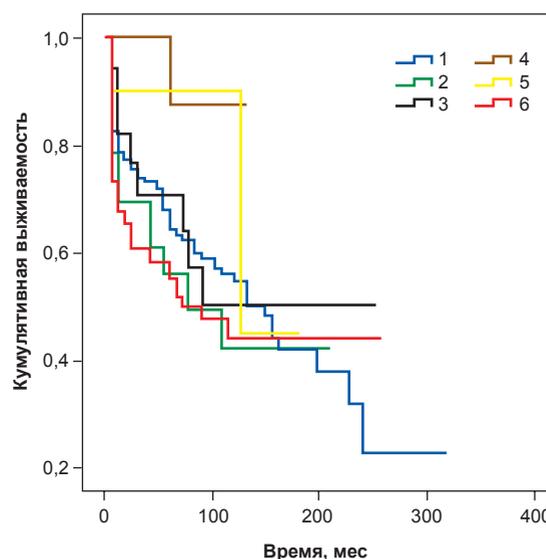


Рис. 2. Кривые выживаемости РАТ пациентов с разными заболеваниями почек

Пояснения: 1 – хронический гломерулонефрит, n = 198; 2 – врожденные аномалии развития мочевыводящих путей, n = 23; 3 – тубулоинтерстициальные болезни, n = 17; 4 – диабетическая нефропатия, n = 11; 5 – другие заболевания почек, n = 10; 6 – неуточненная нефропатия (красная линия), n = 90

Таблица 3

Показатели выживаемости РАТ пациентов с диабетической нефропатией и другими нефропатиями

Вид нефропатии	Показатели выживаемости РАТ в разные сроки после АТП, %					К концу срока наблюдения, %	Срединное время выживаемости (мес)
	6 мес	12 мес	36 мес	60 мес	120 мес		
Диабетическая нефропатия	100	100	100	88	88	88 (126 мес)	126,00
Другие нефропатии	76	75	69	61	51	29 (128,25 мес)	128,25

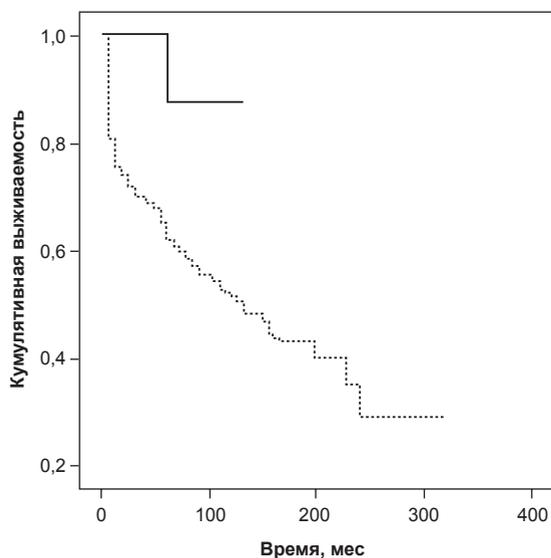


Рис. 3. Кривые выживаемости РАТ пациентов с диабетической нефропатией и другими нефропатиями

Пояснения: 1 – кривая выживаемости РАТ пациентов с диабетической нефропатией (сплошная линия), 2 – кривая выживаемости РАТ пациентов с другими нефропатиями (пунктирная линия)

исходного заболевания почек достоверной разницы как в выживаемости больных, так и продолжительности функционирования РАТ получено не было ($p=0,544$ – для пациентов; Wilcoxon-Gehan statistic).

При аналогичном сравнении выживаемости РАТ пациентов была установлена достоверная разница в их выживаемости ($p=0,041$; Wilcoxon-Gehan statistic). Показатели выживаемости трансплантатов и кривые их выживаемости в зависимости от диагноза заболевания почек представлены в таблице 2 и на рисунке 2.

Как показывают данные, приведенные в таблице 2 и на рисунке 2, наибольшая продолжительность функционирования трансплантата наблюдалась для пациентов с диабетической нефропатией (ДН). В представленном исследовании больных с ДН наблюдалось 11 человек (2,8%). Из них пациентов с сахарным диабетом 1 типа было 8 человек, а сахарным диабетом 2 типа – 3 человека. Только 1 пациент с сахарным диабетом 2 типа не получал инсулинотерапию на момент АТП. При сравнении продолжительности жизни больных с ДН и прочими нозологическими формами достоверной раз-

ницы получено не было ($p=0,154$; Wilcoxon-Gehan statistic), но выживаемость РАТ была статистически достоверно больше у пациентов с диабетической нефропатией ($p=0,037$; Wilcoxon-Gehan statistic). Данные результаты, возможно, объясняются малым числом пациентов с ДН в исследуемой когорте, а также сроком наблюдения после АТП (срок наблюдения при диабетической нефропатии был до 88 мес., а при остальных нефропатиях – до 204 мес). Показатели выживаемости и кривые выживаемости трансплантатов пациентов с ДН и другими нефропатиями представлены в таблице 3 и на рисунке 3.

4. Продолжительность диализа до АТП. Корреляционный анализ не выявил взаимосвязи продолжительности диализа до АТП и результатов трансплантации почки. При этом показатели корреляционного анализа для пациентов были: $r=-0,083$, $p=0,172$; а для почечных трансплантатов: $r=-0,071$, $p=0,246$; Pearson.

При использовании методики выживаемости удалось показать значимое различие выживаемости РАТ пациентов, находившихся на диализе до АТП менее 1 года по сравнению с пациентами, находившимися на диализе в течение срока от 12 до 36 мес ($p=0,018$; Wilcoxon-Gehan statistic). Статистически достоверно большую выживаемость трансплантатов имели пациенты с продолжительностью диализа от 12 до 36 мес. Численность группы больных, находившихся на диализе до АТП ≤ 12 месяцев, была 55 человек, а группы пациентов, находившихся на диализе до АТП от 12 до 36 мес – 126 человек. Показатели выживаемости трансплантатов пациентов и кривые их выживаемости этих двух групп представлены в таблице 4 и на рисунке 4.

В то же время, выживаемость трансплантатов пациентов, находившихся на диализе более 36 месяцев, не отличалась от выживаемости трансплантатов пациентов, находившихся на диализе от 12 до 36 месяцев ($p=0,417$; Wilcoxon-Gehan statistic).

Корреляционный анализ не обнаружил связи между продолжительностью диализа до АТП и развитием ХДТ ($\tau=0,064$, $p=0,256$; Kendall). Длительность диализа до АТП имела взаимосвязь с индексом коморбидности ($\tau=0,113$, $p=0,019$; Kendall) – более продолжительное время диализа ассоциировалось с увеличением ИК.

Таблица 4

Показатели выживаемости РАТ пациентов в зависимости от продолжительности диализа до АТП

Длительность диализа до АТП	6 мес	12 мес	36 мес	60 мес	120 мес	К концу срока наблюдения, %	Срединное время выживаемости (мес)
Длительность диализа до АТП ≤ 12 мес	75	75	65	49	44	36 (264 мес)	64,08
Длительность диализа до АТП > 12 мес	83	82	78	71	57	25 (252 мес)	153,08

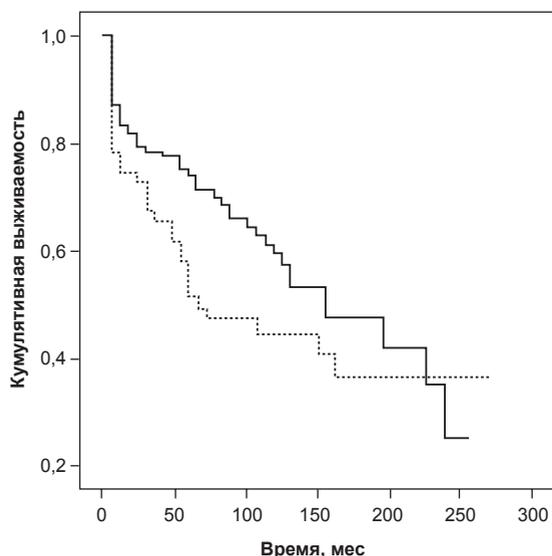


Рис. 4. Кривые выживаемости РАТ пациентов с разными сроками диализа до АТП

Пояснения: кривая выживаемости РАТ пациентов с продолжительностью диализа до АТП от 12 до 36 мес — сплошная линия, $n = 55$; кривая выживаемости РАТ пациентов с продолжительностью диализа до АТП до 12 мес — пунктирная линия, $n = 126$

5. **Число АТП.** Первичных трансплантаций было выполнено 338 (96,6%), повторных (ретрансплантаций) — 12 (3,4%). В данной когорте пациентов не выявлено статистически достоверного различия в выживаемости пациентов и РАТ в зависимости от числа трансплантаций ($p=0,627$ и $p=0,609$, для пациентов и РАТ соответственно; Wilcoxon-Gehan statistic).

6. **Анемия.** Уровень гемоглобина в исследуемой когорте пациентов составил $95,57 \pm 17,82$ г/л (от 47,0 до 150,0 г/л). Пациенты были разделены на 2 группы: «группа 0» — пациенты с уровнем гемоглобина до операции $\leq 100,00$ г/л (численность — 190 человек), «группа 1» — пациенты с уровнем гемоглобина до операции $> 100,00$ г/л (численность — 134 человека). Выживаемость пациентов и РАТ были достоверно выше у пациентов с уровнем гемоглобина до АТП $> 100,00$ г/л ($p < 0,001$ для пациентов и трансплантатов; Wilcoxon-Gehan statistic). Ниже приведены таблицы 5 и 6, содержащие показатели выживаемости пациентов и трансплантатов в зависимости от уровня гемоглобина до операции АТП,

а также рисунки 5 и 6, демонстрирующие кривые выживаемости пациентов и трансплантатов.

Корреляционный анализ показал статистически достоверную связь между уровнем гемоглобина до АТП и развитием ХДТ ($\tau = -0,155$, $p = 0,007$; Kendall). Чем ниже был уровень гемоглобина до трансплантации, тем больше риск развития ХДТ.

Таким образом, анемия выступает значимым предиктором результатов трансплантации почки. Адекватная коррекция анемии до АТП является обязательным условием успешной трансплантации.

7. **Индекс массы тела.** Не было выявлено корреляции между индексом массы тела (ИМТ) на момент АТП и статусом пациентов и РАТ после АТП ($\tau = -0,088$, $p = 0,157$ — для пациентов; $\tau = -0,036$, $p = 0,246$ — для РАТ; Kendall).

8. **Уровень общего холестерина у пациентов до АТП.** Уровень холестерина среди пациентов до операции АТП составлял $4,55 \pm 1,26$ ммоль/л (от 2,10 до 8,82 ммоль/л). Медиана, первая и третья quartили уровня холестерина соответственно равны 4,40, 3,68 и 5,21 ммоль/л. Не было обнаружено взаимосвязи между уровнем холестерина и продолжительностью жизни пациентов после АТП, как и длительностью функционирования РАТ. Показатели корреляционного анализа для пациентов были: $r = -0,077$, $p = 0,329$, для почечных трансплантатов — $r = -0,044$, $p = 0,246$; Pearson. Корреляционный анализ не выявил статистически значимой связи между ХДТ и холестерином пациентов до АТП ($\tau = -0,137$, $p = 0,054$; Kendall). Хотя, в последнем случае, наблюдалась тенденция к статистической достоверности: чем меньше был уровень холестерина до АТП, тем больше вероятность развития ХДТ после АТП.

9. **Уровень альбумина.** Средний уровень альбумина пациентов до АТП составил $40,15 \pm 5,02$ г/л (от 20,0 до 52,0 г/л). Медиана, первая и третья quartили уровня альбумина соответственно равны 40,0, 37,7 и 42,7 г/л. Корреляционный анализ показал наличие статистически достоверных связей между уровнем альбумина до операции и статусом пациента и трансплантата после АТП: $\tau = -0,198$, $p = 0,002$ — для статуса пациента и $\tau = -0,224$, $p = 0,001$ — для статуса РАТ; Kendall. Установлена отрицательная корреляционная зависимость: чем меньше уровень альбумина до АТП, тем выше риск смерти пациента и потери трансплантата.

Таблица 5

Показатели выживаемости пациентов в зависимости от уровня гемоглобина до АТП

Уровень гемоглобина до АТП	Показатели выживаемости пациентов в разные сроки после АТП, %					К концу срока наблюдения, %	Срединное время выживаемости (мес)
	6 мес	12 мес	36 мес	60 мес	120 мес		
Гемоглобин $\leq 100,0$ г/л	79	76	71	65	60	36 (252 мес)	196,17
Гемоглобин $> 100,00$ г/л	95	95	94	90	76	76 (276 мес)	276,00

Таблица №6

Показатели выживаемости РАТ пациентов в зависимости от уровня гемоглобина до АТП

Уровень гемоглобина до АТП	Показатели выживаемости РАТ в разные сроки после АТП, %					К концу срока наблюдения, %	Срединное время выживаемости (мес)
	6 мес	12 мес	36 мес	60 мес	120 мес		
Гемоглобин $\leq 100,0$ г/л	74	72	66	54	46	21 (252 мес)	103,55
Гемоглобин $> 100,00$ г/л	89	89	85	79	66	37 (276 мес)	234,96

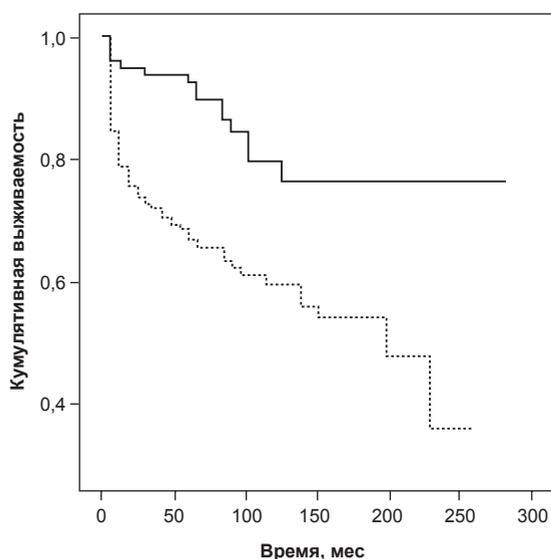


Рис. 5. Кривые выживаемости пациентов в зависимости от уровня гемоглобина до АТП

Пояснения: кривая выживаемости пациентов с уровнем гемоглобина $\leq 100,00$ г/л – пунктирная линия, кривая выживаемости пациентов с уровнем гемоглобина $> 100,00$ г/л – сплошная линия

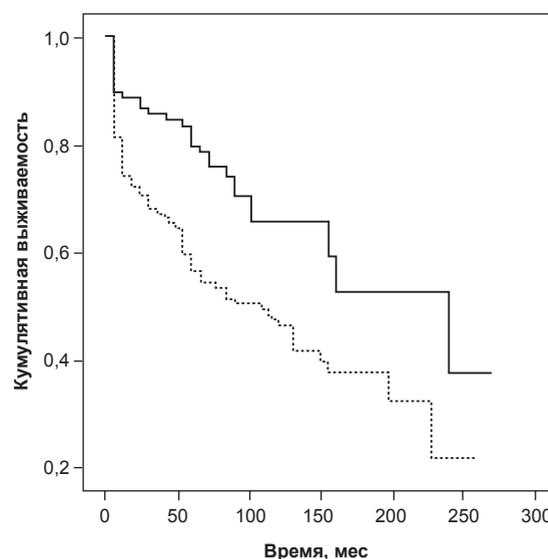


Рис. 6. Кривые выживаемости РАТ пациентов в зависимости от уровня гемоглобина до АТП

Пояснения: кривая выживаемости РАТ пациентов с уровнем гемоглобина $\leq 100,0$ г/л – пунктирная линия, кривая выживаемости РАТ пациентов с уровнем гемоглобина $> 100,0$ г/л – сплошная линия

Корреляционный анализ не выявил статистически достоверной взаимосвязи между уровнем альбумина до АТП и развитием ХДТ ($\tau = -0,092$, $p = 0,184$; Kendall).

Данные корреляционного анализа согласовывались с анализом выживаемости пациентов и РАТ в зависимости от уровня альбумина до АТП. Пациенты были разделены на 2 группы: одна группа с уровнем альбумина < 40 г/л (численность группы – 140 человек), другая группа с уровнем альбумина $\geq 40,00$ г/л (численность группы – 183 человека). Выживаемость пациентов и РАТ пациентов, имеющих перед АТП уровень альбумина ≥ 40 г/л, была статистически значимо более высокой, чем у больных, имеющих до АТП уровень альбумина $< 40,00$ г/л ($p = 0,002$ для сравнения выживаемости

пациентов, $p < 0,001$ для сравнения выживаемости РАТ; Wilcoxon-Gehan statistic). Показатели продолжительности жизни пациентов и РАТ и кривые выживаемости в зависимости от уровня альбумина до АТП представлены в таблицах 7 и 8 и на рисунках 7 и 8.

Таким образом, уровень альбумина у пациентов до АТП является значимым предиктором результатов трансплантации почки.

10. **Влияние вирусных гепатитов и дисфункции печени у пациентов до АТП на результаты трансплантации почки.** Наличие вирусного гепатита до АТП было известно у 82 больных (23,43%). Структура вирусных гепатитов в исследуемой когорте была следующей: гепатит В – 30 человек (36,59%), гепатит С – 28 человек (34,15 %), гепатит В+С – 15

Таблица 7

Показатели выживаемости пациентов в зависимости от уровня альбумина до АТП

Уровень альбумина до АТП	Показатели выживаемости пациентов в разные сроки после АТП, %					К концу срока наблюдения, %	Срединное время выживаемости (мес)
	6 мес	12 мес	36 мес	60 мес	120 мес		
Альбумин до АТП < 40,00 г/л	85	80	75	66	53	31 (252 мес)	193,92
Альбумин ≥ 40,00 г/л	90	90	87	86	81	78 (276 мес)	276,00

Таблица 8

Показатели выживаемости РАТ пациентов в зависимости от уровня альбумина до АТП

Уровень альбумина до АТП	Показатели выживаемости РАТ в разные сроки после АТП, %					К концу срока наблюдения, %	Срединное время выживаемости (мес)
	6 мес	12 мес	36 мес	60 мес	120 мес		
Альбумин до АТП < 40,00 г/л	75	73	69	51	32	16 (252 мес)	79,18
Альбумин ≥ 40,00 г/л	89	89	84	82	72	44 (264 мес)	238,28

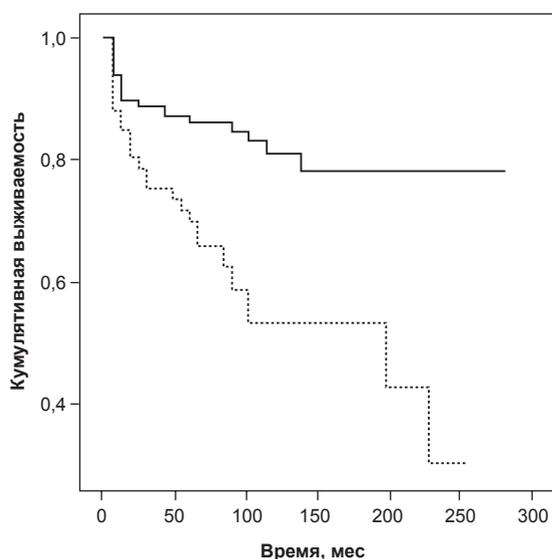


Рис. 7. Кривые выживаемости пациентов в зависимости от уровня альбумина до АТП

Пояснения: кривая выживаемости пациентов с уровнем альбумина <40 г/л – пунктирная линия, кривая выживаемости пациентов с уровнем альбумина ≥40 г/л – сплошная линия

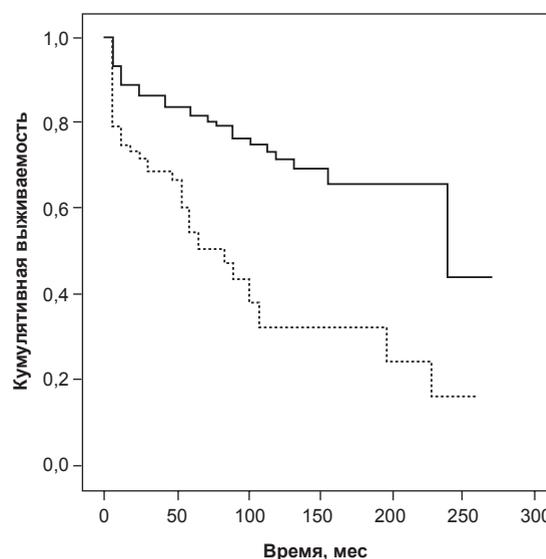


Рис. 8. Кривые выживаемости РАТ пациентов в зависимости от уровня альбумина до АТП

Пояснения: кривая выживаемости РАТ пациентов с уровнем альбумина <40 г/л – пунктирная линия, кривая выживаемости РАТ пациентов с уровнем альбумина ≥40 г/л – сплошная линия

человек (18,30 %), подозрение на вирусный гепатит на момент АТП (недифференцированный гепатит) – 9 человек (10,98 %).

Выживаемость пациентов и их трансплантатов в зависимости от наличия перед АТП вирусного гепатита статистически значимо не различалась ($p=0,698$ для пациентов и $p=0,465$ для РАТ; Wilcoxon-Gehan statistic). Не было выявлено достоверного различия в выживаемости пациентов и РАТ в зависимости от наличия вирусного гепатита В на момент АТП ($p=0,746$ для пациентов и $p=0,340$ для РАТ; Wilcoxon-Gehan statistic).

При сравнительном анализе показателей выживаемости пациентов в зависимости от наличия гепатита С до АТП также не было получено статистически достоверной разницы ($p=0,160$; Wilcoxon-Gehan

statistic). Выживаемость трансплантатов пациентов, имеющих до операции гепатит С, статистически также не отличалась от выживаемости трансплантатов пациентов без гепатита С до АТП ($p=0,615$; Wilcoxon-Gehan statistic).

Далее проведен анализ влияния дисфункции печени перед АТП на ее результаты. Пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа – уровень АЛТ до операции ≤40 Ед/л (численность группы – 120 человек), 2 группа – уровень АЛТ до операции >40 Ед/л (численность группы – 41 человек). Оказалось, что выживаемость как пациентов, так и ренальных аллотрансплантатов, имеющих повышенную активность АЛТ, была достоверно ниже ($p<0,001$ – для пациентов и РАТ; Wilcoxon-Gehan statistic). Показатели выживаемости пациентов и РАТ, а также кривые вы-

Таблица 9

Показатели выживаемости пациентов в зависимости от значения АЛТ до АТП

Уровень АЛТ до АТП	Показатели выживаемости пациентов в разные сроки после АТП, %					К концу срока наблюдения, %	Срединное время выживаемости (мес)
	6 мес	12 мес	36 мес	60 мес	120 мес		
АЛТ ≤ 40 Ед/л	93	92	92	89	87	78 (252 мес)	252,00
АЛТ > 40 Ед/л	79	79	68	57	36	24 (246 мес)	84,43

Таблица 10

Показатели выживаемости РАТ пациентов в зависимости от значения АЛТ до АТП

Уровень АЛТ до АТП	Показатели выживаемости пациентов в разные сроки после АТП, %					К концу срока наблюдения, %	Срединное время выживаемости (мес)
	6 мес	12 мес	36 мес	60 мес	120 мес		
АЛТ ≤ 40 Ед/л	89	88	86	79	72	64 (252 мес)	252,00
АЛТ > 40 Ед/л	74	74	63	46	31	18 (246 мес)	56,56

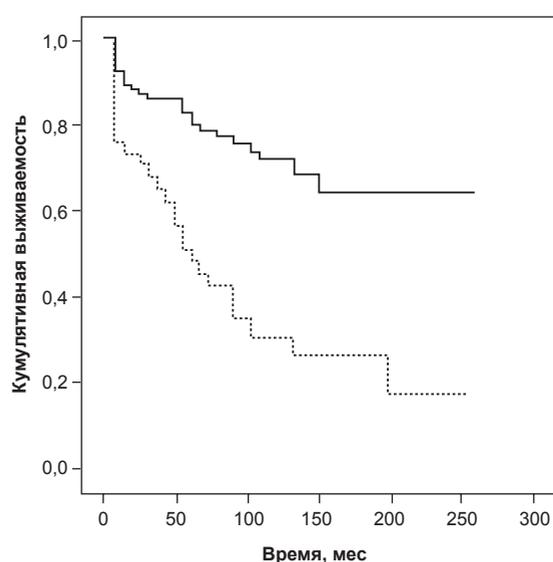


Рис. 9. Кривые выживаемости пациентов в зависимости от значения АЛТ до АТП

Пояснения: кривая выживаемости пациентов со значением АЛТ ≤ 40 Ед/л до АТП – сплошная линия, кривая выживаемости пациентов со значением АЛТ > 40 Ед/л до АТП – пунктирная линия

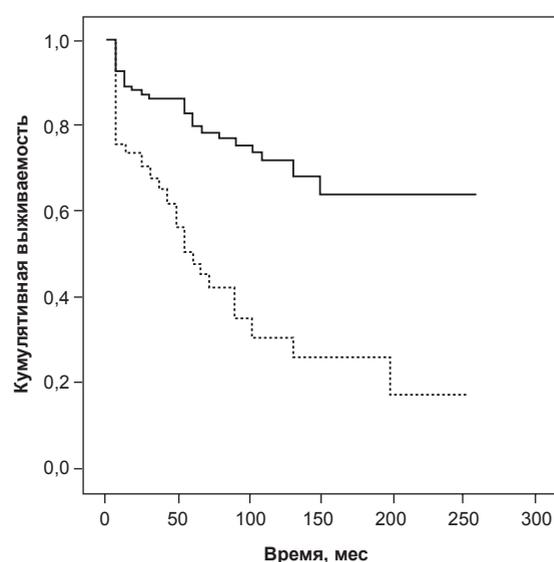


Рис. 10. Кривые выживаемости РАТ пациентов в зависимости от значения АЛТ до АТП

Пояснения: кривая выживаемости РАТ пациентов со значением АЛТ ≤ 40 Ед/л до АТП – сплошная линия, кривая выживаемости РАТ пациентов со значением АЛТ > 40 Ед/л до АТП – пунктирная линия

живаемости в зависимости от уровня АЛТ до АТП представлены в таблицах 9 и 10 и на рисунках 9 и 10.

Корреляционный анализ выявил статистически достоверную связь между уровнем АЛТ до АТП и развитием ХДГ ($\tau=0,187$, $p=0,01$; Kendall). Чем выше активность АЛТ до трансплантации, тем выше риск развития ХДГ.

Таким образом, показано, что для результатов АТП имеет значение не столько наличие вирусного гепатита до АТП, сколько активность гепатита. Пациенты с дисфункцией печени требуют пристального обследования на наличие вирусного гепатита и при необходимости определения тактики этиотропной терапии.

11. Оценка влияния коморбидности на результаты АТП. Проведено исследование влияния

сопутствующей (экстрапочечной) патологии, имеющейся у пациентов до трансплантации почки на ее результаты с помощью индекса коморбидности М. Чарлсон. Индекс коморбидности (ИК) был определен для 307 пациентов исследуемой когорты (87,71%). Индекс коморбидности, равный 2, означал, что пациент имеет терминальную почечную недостаточность. Большие значения данного индекса говорили о наличии и другой патологии. Число пациентов с ИК, равным 2, составили 112 человек (36,48%), с индексом 3 – 95 человек (30,94%), с индексом 4 – 62 пациента (20,20%), с индексом 5 – 25 (8,14%), с индексом 6 – 11 (3,58%), с индексом 7 и 8 по 1 человеку (0,33%).

Корреляционный анализ показал наличие достоверной взаимосвязи между ИК и статусом пациента

Таблица 11

Показатели выживаемости пациентов в зависимости от значения индекса коморбидности до АТП

Индекс коморбидности	Показатели выживаемости пациентов в разные сроки после АТП, %					К концу срока наблюдения, %	Срединное время выживаемости (мес)
	6 мес	12 мес	36 мес	60 мес	120 мес		
ИК ≤ 3	83	82	77	70	61	44 (312 мес)	222,65
ИК > 3	78	75	70	58	44	0 (234 мес)	108,12

Таблица 12

Показатели выживаемости РАТ пациентов в зависимости от значения индекса коморбидности до АТП

Индекс коморбидности	Показатели выживаемости трансплантатов в разные сроки после АТП, %					К концу срока наблюдения, %	Срединное время выживаемости (мес)
	6 мес	12 мес	36 мес	60 мес	120 мес		
ИК ≤ 3	83	82	77	70	61	44 (312 мес)	222,65
ИК > 3	78	75	70	58	44	0 (234 мес)	108,12

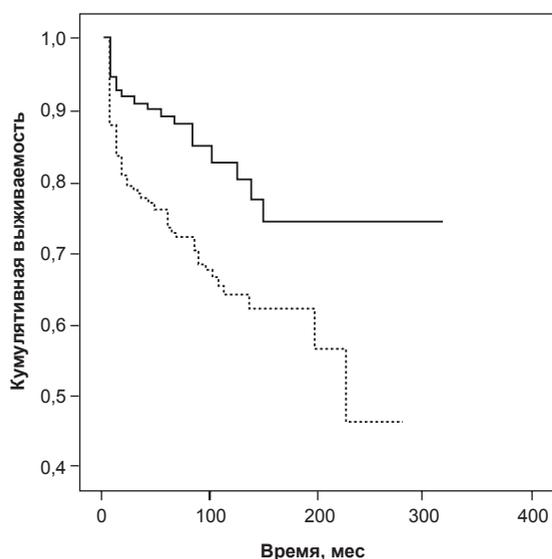


Рис. 11. Кривые выживаемости пациентов в зависимости от значения ИК до АТП

Пояснения: кривая выживаемости пациентов со значением ИК до АТП ≤ 3 – сплошная линия, кривая выживаемости пациентов со значением ИК до АТП > 3 – пунктирная линия

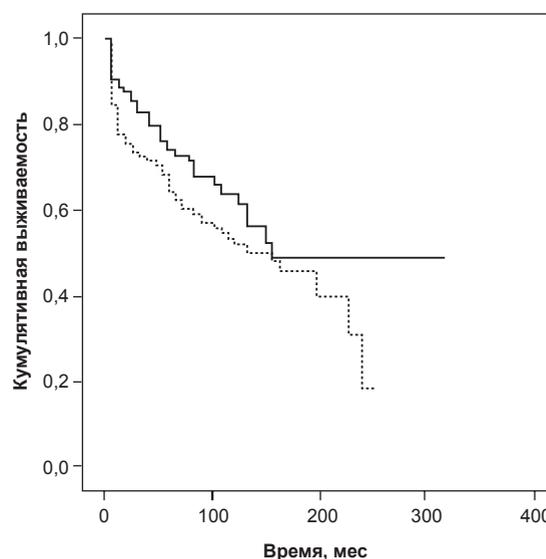


Рис. 12. Кривые выживаемости РАТ пациентов в зависимости от значения ИК до АТП

Пояснения: 1 – кривая выживаемости РАТ пациентов со значением ИК до АТП ≤ 3 (сплошная линия), 2 – кривая выживаемости РАТ пациентов со значением ИК до АТП > 3 (пунктирная линия)

($\tau=0,189, p=0,001$; Kendall). Чем больше был индекс, тем больше риск смерти пациента. Связь между ИК и статусом трансплантата не была статистически значимой ($\tau=0,091, p=0,114$; Kendall).

Далее был применен математический аппарат теории выживаемости для анализа влияния коморбидности на результаты АТП. При общем сравнении показателей выживаемости всех пациентов с разными ИК было получено статистически достоверное различие ($p=0,004$; Wilcoxon-Gehan statistic). Для выживаемости трансплантатов в зависимости от индекса коморбидности перед АТП статистически достоверного различия получено не было ($p=0,078$; Wilcoxon-Gehan statistic).

Далее пациенты были разделены на 2 группы. «Группа 2» – индекс коморбидности равен 2, и «групп-

па 3» – индекс коморбидности > 2. При сравнении выживаемости пациентов и РАТ в данных группах было получено статистически значимое различие для выживаемости пациентов, и тенденция к достоверному различию выживаемости РАТ ($p=0,002$ для пациентов и $p=0,068$ для РАТ; Wilcoxon-Gehan statistic).

Далее пациенты были вновь разделены на 2 группы. «Группа 3» – ИК ≤ 3 и «группа 4» – ИК > 3. При сравнении выживаемости трансплантатов в данных группах было получено статистически достоверное различие как для пациентов ($p=0,003$; Wilcoxon-Gehan statistic), так и для РАТ ($p=0,047$; Wilcoxon-Gehan statistic). Пациенты с индексом коморбидности ≤ 3 имеют достоверно лучшие показатели выживаемости, как пациентов, так и трансплантатов.

Таблица 13

Показатели выживаемости пациентов в зависимости от наличия ГЛЖ до АТП

ГЛЖ	Показатели выживаемости пациентов в разные сроки после АТП, %					К концу срока наблюдения, %	Срединное время выживаемости (мес)
	6 мес	12 мес	36 мес	60 мес	120 мес		
Отсутствие ГЛЖ до АТП	99	97	95	91	82	72 (252 мес)	252,00
Наличие ГЛЖ до АТП	84	81	77	70	62	54 (276 мес)	276,00

Таблица 14

Показатели выживаемости РАТ пациентов в зависимости от наличия ГЛЖ до АТП

ГЛЖ	Показатели выживаемости трансплантатов в разные сроки после АТП, %					К концу срока наблюдения, %	Срединное время выживаемости (мес)
	6 мес	12 мес	36 мес	60 мес	120 мес		
Отсутствие ГЛЖ до АТП	97	95	92	87	75	65 (252 мес)	252,00
Наличие ГЛЖ до АТП	76	76	69	56	51	23 (276 мес)	127,01

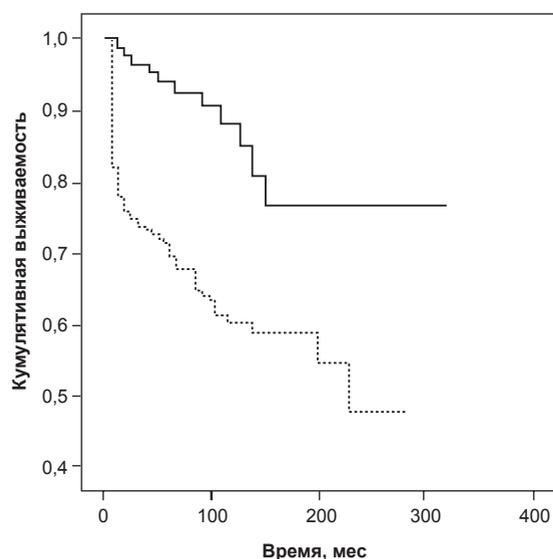


Рис. 13. Кривые выживаемости пациентов в зависимости от наличия ГЛЖ до АТП

Пояснения: кривая выживаемости пациентов без ГЛЖ до АТП – сплошная линия, $n = 85$;
1 – кривая выживаемости пациентов с наличием ГЛЖ до АТП – пунктирная линия, $n = 226$

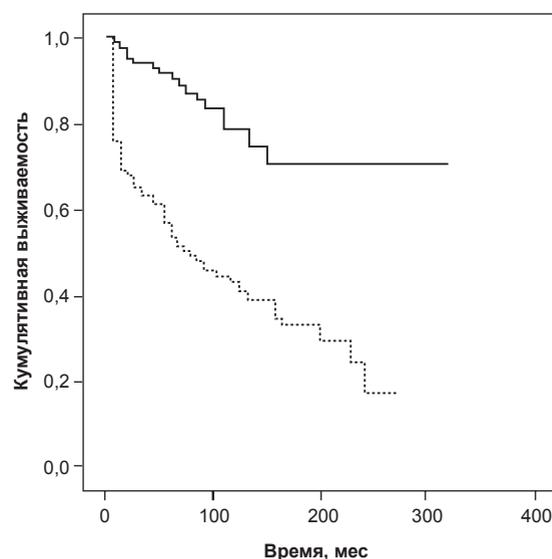


Рис. 14. Кривые выживаемости РАТ пациентов в зависимости от наличия ГЛЖ до АТП

Пояснения: кривая выживаемости РАТ пациентов без ГЛЖ до АТП – сплошная линия,
кривая выживаемости РАТ пациентов с наличием ГЛЖ до АТП – пунктирная линия

Характеристики продолжительности жизни больных и функционирования РАТ и кривые выживаемости в зависимости от значения ИК представлены в таблицах 11 и 12 и на рисунках 11 и 12.

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод о том, что индекс коморбидности является значимым предиктором выживаемости пациентов и РАТ после АТП. При значении ИК >2 , достоверно возрастает риск смерти пациентов; при значении ИК >3 – риск потери трансплантатов.

12. **Гипертрофия левого желудочка.** Удалось показать значение гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) для результатов АТП. Выявлено статистически достоверное различие как для продолжительности жизни пациентов, так и длительности функционирования РАТ в зависимости от наличия ГЛЖ

до АТП ($p < 0,001$ для пациентов и трансплантатов; Wilcoxon-Gehan statistic). Показатели выживаемости пациентов и трансплантатов в зависимости от наличия ГЛЖ до операции АТП показаны в таблицах 13 и 14 и на рисунках 13 и 14.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что гипертрофия левого желудочка у пациентов с ХПН выступает значимым предиктором результатов АТП.

13. **Курение.** В результате проведенного корреляционного анализа установлены достоверные связи факта курения до АТП и статуса пациента после операции ($\tau = 0,127$, $p = 0,04$; Kendall), а также статуса трансплантата ($\tau = 0,148$, $p = 0,024$; Kendall).

Методика выживаемости также позволила подтвердить данные корреляционного анализа относительно роли курения на результаты трансплантации

Таблица 15

Показатели выживаемости пациентов в зависимости от курения до АТП

Курение	Показатели выживаемости пациентов в разные сроки после АТП, %					К концу срока наблюдения, %	Срединное время выживаемости (мес)
	6 мес	12 мес	36 мес	60 мес	120 мес		
Курящие до АТП	90	90	85	72	69	61 (180 мес)	180,00
Некурящие до АТП	91	90	88	86	81	64 (312 мес)	312,00

Таблица 16

Показатели выживаемости РАТ пациентов в зависимости от курения до АТП

Курение	Показатели выживаемости трансплантатов в разные сроки после АТП, %					К концу срока наблюдения, %	Срединное время выживаемости (мес)
	6 мес	12 мес	36 мес	60 мес	120 мес		
Курящие до АТП	92	92	59	51	44	44 (168 мес)	126,72
Некурящие до АТП	88	87	83	79	69	38 (312 мес)	225,87

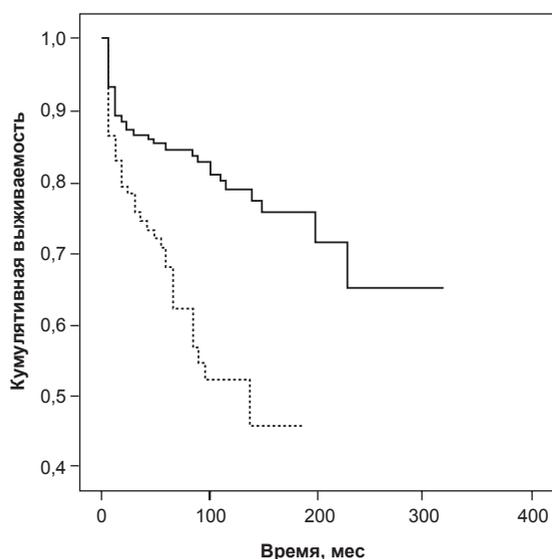


Рис. 15. Кривые выживаемости пациентов в зависимости от факта курения до АТП

Пояснения: кривая выживаемости некурящих пациентов до АТП – сплошная линия, $n = 203$; кривая выживаемости курящих пациентов до АТП – пунктирная линия, $n = 90$

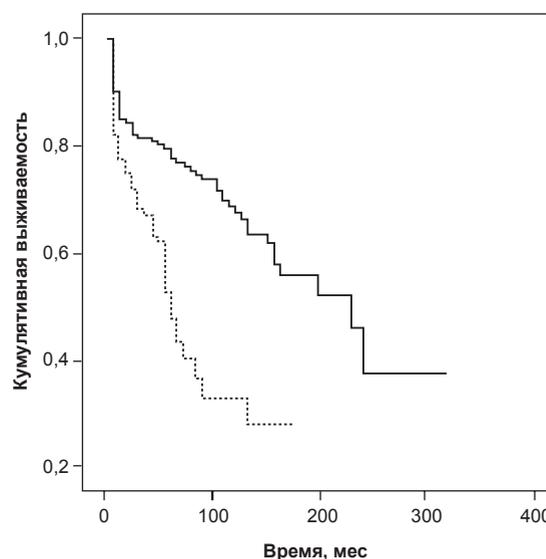


Рис. 16. Кривые выживаемости РАТ пациентов в зависимости от факта курения до АТП

Пояснения: кривая выживаемости РАТ некурящих пациентов до АТП – сплошная линия, кривая выживаемости РАТ курящих пациентов до АТП – пунктирная линия

почки. Выживаемость курящих пациентов после АТП была достоверно ниже ($p=0,043$; Kaplan-Meier, Log Rank – Mantel-Cox). Продолжительность функционирования трансплантатов курящих пациентов была статистически значимо ниже, чем не курящих ($p=0,038$; Wilcoxon-Gehan statistic). Показатели выживаемости пациентов и РАТ, а также кривые выживаемости пациентов и трансплантатов в зависимости от курения до трансплантации почки представлены в таблицах 15 и 16 и на рисунках 15 и 16.

Также обнаружена взаимосвязь между курением до АТП и развитием дисфункции трансплантата ($\tau=0,274, p<0,001$; Kendall).

Таким образом, курение до АТП можно рассматривать в качестве одного из значимых предикторов исхода операции. Требуется убедительно объяснять

куращим пациентам необходимость отказа от этой привычки с целью улучшения качества и продолжительности их жизни.

14. **Влияние трудовой реабилитации пациентов на диализе на результаты трансплантации почки.** Большая часть исследуемой группы больных составили люди трудоспособного возраста: 247 человек в возрасте от 18 до 60 лет (70,6%). Среди них работающих до начала заместительной почечной терапии (ЗПТ) было 214 человек, то есть 86,6%. Во время проведения ЗПТ гемодиализом либо перитонеальным диализом число работающих снизилось в 7 раз – 29 пациентов (13,6%).

При изучении выживаемости пациентов, сохранивших трудоспособность во время терапии диализом, а также продолжительности функцио-

нирования у них ренальных аллотрансплантатов (РАТ) была обнаружена статистически достоверная разница в продолжительности жизни – пациентов после АТП и трансплантатов ($p < 0,001$ – для пациентов и трансплантатов; Wilcoxon-Gehan statistic). 1-, 5-, 10-летняя выживаемость пациентов, работавших во время терапии диализом, была 99, 96, 92%, неработающих 78, 55, 40%, соответственно. 1-, 5-, 10-летняя выживаемость трансплантатов пациентов, работавших во время терапии диализом, была 97, 89, 80%, неработающих 72, 38, 20% соответственно.

Таким образом, сохранение пациентом способности к трудовой деятельности (трудовая реабилитация) является значимым предиктором результатов трансплантации почки.

Заключение по части 1

Методами однофакторного анализа выявлены следующие значимые предикторы результатов АТП, связанные с состоянием пациента до операции:

- 1) для жизни пациента: возраст, индекс коморбидности, уровень гемоглобина, альбумина, АЛТ, длительность диализа, курение, трудовая деятельность во время диализа;
- 2) для ренальных аллотрансплантатов: индекс коморбидности, уровень гемоглобина, альбумина, АЛТ, курение, трудовая деятельность во время диализа;
- 3) для развития хронической дисфункции трансплантата: возраст, уровень гемоглобина, АЛТ, курение.

Авторы Столяр А.Г. и Будкарь Л.Н. заявляют об отсутствии конфликта интересов. Автор Солoduшкин С.И. заявляет, что работа выполнена при поддержке РФФИ, проект № 14-01-00065, и Программы развития УрФУ (постановление 211 правительства РФ № 02.А03.21.0006 от 27.08.2013).

Литература

1. Бикбов Б.Т., Тамиллина Н.А. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998-2013 г. (Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии). Нефрология и диализ. 2015. Т. 17. №3: 81-85.
2. Зарецкая Ю.М., Абрамов В.Ю., Мойсюк Я.Г. и др. О влиянии тканевой совместимости по HLA и некоторых других факторов на выживаемость аллотрансплантата (по результатам трансплантации трупной почки за 25 лет. Трансплантология. 2011. 2–3: 39-47.
3. «Национальное руководство по нефрологии» Под редакцией Мухина Н.А. ГЭОТАР-Медиа, 2009. 716 с.
4. «Трансплантация почки». Под редакцией Данович Г.М. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2013. 848 с.
5. «Трансплантация почки». Под редакцией Kalble T., Alcaraz A., Budde K. и соавт. М.: ООО «Издательский дом «АБВ-пресс», 2010. 98 с.
6. Carden D.L., Granger D.N. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. J Pathol. 2000 Feb. 190 (3): 255-266.
7. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chron Dis. 1987. 40. 5: 373-383.
8. Moreso F., Seron D., Gil-Vernet S, et al. Donor age and delayed graft function as predictors of renal allograft survival in rejection-free patients. Nephrol Dial Transplant. 1999. 14: 930-35.
9. Opelz G. (Collaborative Transplant Study). <http://www.ctstransplant.org/>
10. Opelz G., Wujciak T., Dybler B. et al. HLA compatibility and organ transplant survival. Collaborative Transplant Study. Rev Immunogenet. 1999. 1(3): 334–342. CTS Collaborative Transplant Study. http://ctstransplant.org/protected/dataR/html_all/K-21111-0207.html
11. Summers D.M., Johnson R.J, Hudson A., et al. Effect of donor age and cold storage time on outcome in recipients of kidneys donated after circulatory death in the UK: a cohort study. Lancet. 2013. 381: 727-34.
12. <https://www.kidney.org/news/newsroom/factsheets/Organ-Donation-and-Transplantation-Stats>.

Дата получения статьи: 03.07.2015

Дата принятия к печати: 22.02.2016

Прогнозирование результатов трансплантации почки по факторам, связанным с состоянием пациентов до операции

Часть 2 – Результаты многофакторного анализа

А.Г. Столяр¹, Л.Н. Будкар², С.И. Солодушкин^{3,4}

¹ Отделение нефрологии, ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1» г. Екатеринбург, 620102 Екатеринбург, Волгоградская, 185, Россия

² НПО «Клиника терапии и диагностики профессиональных заболеваний», ФБУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» ПОЗРПП Роспотребнадзора, 620014 Екатеринбург, Попова, 30, Россия

³ Кафедра вычислительной математики, Уральский федеральный университет, 620002 Екатеринбург, Мира, 19, Россия

⁴ Институт математики и механики Уральского отделения Российской академии наук, 620990 Екатеринбург, Софьи Ковалевской, 16, Россия

Predicting the results of kidney transplantation by factors associated with the condition of patients before surgery

Part 2 – The results of multivariate analysis

A.G. Stolyar¹, L.N. Budkar², S.I. Solodushkin^{3,4}

¹ Department of Nephrology Regional Clinical Hospital №1 Ekaterinburg, 620102 Ekaterinburg, 185, Volgogradskaya str., Russia

² SPD «Clinic of treatment and diagnosis of professional diseases» FBSI «Ekaterinburg medical scientific centre of prophylaxis and protection of health by the workers of industry enterprises» Russian consumers' supervision, 620014 Ekaterinburg, 30, Popova str., Russia

³ Department of Computational Mathematics, Ural Federal University, 620002 Ekaterinburg, 19, Mira str., Russia

⁴ Institute of Mathematic and Mechanic, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 620990 Ekaterinburg, 16, Sofii Kovalevskoy str., Russia

Ключевые слова: результаты трансплантации почки, ренальный аллотрансплантат, прогнозирование, однофакторный анализ, выживаемость, потеря трансплантата, хроническая трансплантационная нефропатия

Резюме

Цель исследования, материал и методы описаны в части 1.

Результаты. Методами многофакторного анализа выявлены следующие значимые предикторы результатов АТП, связанные с состоянием пациента до операции ($p < 0,05$). Для жизни пациента: гемоглобин, альбумин, АЛТ, холестерин, курение. Для РАТ: гемоглобин, альбумин, курение. Для развития хронической трансплантационной нефропатии: курение, гемоглобин, АЛТ, индекс коморбидности.

Abstract

The aim of the study, materials and methods are described in the first part of the article.

Results: Methods of multivariate analysis revealed the following significant predictors of ATP results associated with the condition of the patient before the surgery ($p < 0,05$): for the life of the patient:

Адрес для переписки: Столяр Алексей Геннадьевич, 620075, Екатеринбург, Луначарского, 130-11
Телефон: 8 (343) 351-16-76 E-mail: ambr375@mail.ru

hemoglobin level, albumin, ALT, cholesterol, smoking; for renal transplant: hemoglobin level, albumin, smoking; for chronic transplant nephropathy: smoking, hemoglobin level, ALT, comorbidity index.

Key words: results of kidney transplantation, predicting, renal allotransplant, multivariate analysis, survival, graft loss, chronic transplant nephropathy

1. Прогнозирование исхода АТП для жизни пациента

1.1. Использование логистической регрессии

Была построена прогностическая модель для оценки вероятности смерти пациентов после АТП в течение периода наблюдения с использованием следующих предикторов: возраст, пол, уровень гемоглобина, альбумина, АЛТ до АТП, уровень холестерина, наличие ГЛЖ, курение, индекс массы тела, продолжительность диализа до АТП, значение индекса коморбидности, факт трудовой деятельности пациента во время периода диализа. Поскольку корреляция между предикторами может негативно отразиться на качестве модели (т. е. идентифицируемости параметров уравнения) применялся метод пошагового отбора переменных – Forward LR. Коэффициенты уравнения логистической регрессии представлены в таблице 1.

Таким образом, было получено 4 предиктора исхода по факторам, связанным с пациентом до АТП: гемоглобин (чем ниже уровень, тем выше риск для жизни пациента), альбумин (чем ниже уровень, тем выше риск для жизни пациента), уровень АЛТ (чем выше уровень, тем выше риск для жизни пациента), уровень холестерина (чем выше уровень, тем выше

риск для жизни пациента). Приведем формулу для расчета вероятности смерти пациента с помощью логистической регрессии.

$$y = 6,867 - 0,034 \times \text{Гемоглобин} - 0,184 \times \text{Альбумин} + 0,018 \times \text{АЛТ} + 0,368 \times \text{Холестерин}$$

$$P (\text{Смерть пациента}) = \exp(y) / (1 + \exp(y)).$$

Классификационная таблица 2 показывает, что построенная модель имеет высокую общую предсказательную способность (82,8%). При этом, в случае предсказания благоприятного исхода модель дает высокий процент правильных прогнозов (94,9%), в случае неблагоприятного исхода данная модель обладает низкой точностью правильного прогноза (42,9%).

Тест Hosmer-Lemeshow (Chi-square=2,501, $p=0,962$) показывает следующее. Тестируется нулевая гипотеза, состоящая в том, что разница между прогнозируемыми и наблюдаемыми значениями статистически недостоверна. Поскольку $p=0,962$, нет оснований отвергнуть нулевую гипотезу, т. е. статистика Hosmer-Lemeshow показывает, что модель хорошо соответствует наблюдаемым данным. Псевдо-R2-статистика, Nagelkerke R Square=0,351 подтверждают прогностическую достоверность модели.

Таблица 1

Коэффициенты уравнения логистической регрессии; оценка вероятности смерти пациента после АТП по факторам, связанным с пациентом до операции

Предикторы	B	SE	Sig.	Exp(B)
Гемоглобин	-,034	,014	,017	,967
Альбумин	-,184	,056	,001	,832
АЛТ	,018	,008	,026	1,018
Холестерин	,368	,163	,024	1,444
Constant	6,867	2,398	,004	960,497

Пояснения: B – коэффициент в уравнении логистической регрессии при соответствующем предикторе, SE – стандартная ошибка среднего, Sig. – значимость коэффициента B, Exp(B) – отношение шансов смерти при изменении предиктора на одну единицу.

Таблица 2

Классификационная таблица

Наблюдалось		Предсказывалось		
		Статус пациента		Процент корректности
		0	1	
Статус пациента	0	131	7	94,9
	1	24	18	42,9
Общая предиктивная точность модели				82,8

Таблица 3

Анализ клинических примеров по данной модели логистической регрессии; прогнозирование вероятности смерти пациента после АТП по факторам, связанным с пациентом до операции

Пациент	Гемоглобин (г/л)	Альбумин (г/л)	АЛТ (Ед)	Холестерин (ммоль/л)	Расчетная вероятность смерти, %	Жив или нет на момент исследования
Н	120	40	12	5,0	7,47	Да
П	115	38	19	5,9	17,92	Да
Р	70	36	88	4,8	77,09	Нет

Таблица № 4

Таблица коэффициентов Кокс регрессии; прогнозирование выживаемости пациентов после АТП по факторам, связанным с пациентом до операции

Предикторы		B	SE	Sig.	Exp(B)
Курение	Не курил до АТП	-,851	,341	,013	,427
	Курил до АТП	0			
Альбумин		-,159	,036	,000	,853
АЛТ		,009	,004	,027	1,009
Холестерин		,268	,122	,029	1,307

Пояснения: B – коэффициент в уравнении Кокс-регрессии при соответствующем предикторе, SE – стандартная ошибка среднего, Sig. – значимость коэффициента B, Exp(B) – относительный риск смерти при изменении предиктора на одну единицу.

В таблице 3 приводятся клинические примеры, демонстрирующие предсказательную способность данной модели.

Пациенты *Н* и *П* имели все предикторы модели в пределах нормы, и для них была вычислена вероятность летального исхода, которая оказалась низкой. Оба пациента живы на момент исследования. В отличие от них пациент *Р* имел из 4 предикторов модели 3 предиктора вне нормы. Для пациента *Р* также была вычислена вероятность летального исхода, которая была высокой. На момент проведения исследования пациент не был жив.

1.2. Использование Кокс-регрессии

Кроме того, для анализа выживаемости пациентов по факторам, связанным с их состоянием до АТП, был применен метод Кокс-регрессии. Были использованы те же предикторы, что и для построения модели логистической регрессии. Данные по модели представлены в таблице 4.

Получено 4 предиктора исхода для жизни пациента: курение (факт курения повышает риск смерти пациента), уровень альбумина, АЛТ и холестерина до АТП.

Приведем формулу для оценки действия предиктора. Пусть H_0 – начальный риск, H_1 – скорректированный риск, K – изменение предиктора, тогда $H_1 = H_0 \times (Exp(B))^K$.

Рассмотрим пример работы с моделью. Пусть риск смерти после пересадки H_0 у курящего пациента был оценен 25%; пациент на этапе анализа до АТП отказался от курения. Таким образом, после

коррекции данного фактора, риск смерти составит $H_1 = 0,25 \times 0,427^1 = 0,107$, т. е. 10,7%. Таким образом, риск уменьшится на $H_1 - H_0 = 25\% - 10,7\% = 14,3\%$.

2. Прогнозирование исхода АТП для трансплантата

2.1. Использование логистической регрессии

С помощью логистической регрессии построена модель исходов АТП для статуса трансплантата (0 – функционирует, 1 – не функционирует). В анализ были включены те же предикторы, что и для моделирования исхода для жизни пациента. Коэффициенты уравнения регрессии представлены в таблице 5.

После построения модели оказалось, что предиктивной ролью для статуса трансплантата обладали следующие факторы: курение, уровень гемоглобина и альбумина до АТП.

Приведем формулу для расчета вероятности потери РАТ по факторам до операции с использованием логистической регрессии:

$$y = 10,972 - 0,854 \times [Некурение=1, Курение=0] - 0,044 \times \text{Гемоглобин} - 0,168 \times \text{Альбумин}$$

$$P(\text{Потеря РАТ}) = \exp(y) / (1 + \exp(y)).$$

Данная модель демонстрирует достаточно высокую точность прогноза – в 72,8% случаев. При этом точность прогноза потери РАТ составляет 52,9%, для функционирования РАТ – 85,5%. Прогностическую точность модели характеризуют тест Hosmer-Lemeshow (Chi-square=4,926, $p=0,765$), псевдо-R2-статистика, Nagelkerke R Square=0,335).

Таблица № 5

Коэффициенты уравнения логистической регрессии; прогноз для трансплантата по факторам, связанным с пациентом до АТП

Предикторы		B	SE	Sig.	Exp(B)
Курение	Не курил до АТП	-,854	,395	,031	,426
	Курил до АТП	0			
Гемоглобин		-,044	,012	,000	,957
Альбумин		-,168	,051	,001	,846
Constant		10,972	2,172	,000	5,822E4

Таблица 6

Анализ клинических примеров по модели логистической регрессии; прогноза исхода АТП для ренального аллотрансплантата

Пациент	Гемоглобин (г/л)	Альбумин (г/л)	Курение, 0 – курит, 1 – не курит	Вероятность потери РАТ	Функционирует или не функционирует РАТ на момент исследования
Е	126	42	1	7,71	Да
С	118	41	1	12,33	Да
Ш	115	38	0	38,41	Нет
Ч	80	32	0	88,85	Нет

Таблица 7

Коэффициенты уравнения Кокс-регрессии; прогнозирование выживаемости трансплантатов по факторам, связанным с пациентом до АТП

Предикторы		B	SE	Sig.	Exp(B)
Курение	Не курил до АТП	-,945	,276	,001	,389
	Курил до АТП	0			
Гемоглобин		-,024	,008	,003	,977
Альбумин		-,113	,033	,001	,893

Далее приводим анализ клинических примеров прогнозирования исхода для статуса трансплантата (таблица 6).

Пациенты **Е** и **С** имели все предикторы построенной модели в пределах нормы. У них была вычислена вероятность потери трансплантата, которая оказалась низкой. Оба трансплантата функционируют на момент проведения исследования. Пациенты **Ш** и **Ч** имели уровни гемоглобина и альбумина до АТП ниже нормы и курили. Для них также была вычислена вероятность потери трансплантата, которая была высокой. На момент проведения исследования трансплантаты этих пациентов не функционировали.

2.2. Использование Кокс-регрессии

Для прогнозирования судьбы трансплантата по факторам, связанным с пациентом до АТП была построена модель Кокса. В качестве предикторов были выбраны те же, что и в предыдущих моделях. Данные представлены в таблице 7.

В результате были получены те же 3 предиктора, что и в модели логистической регрессии: курение, уровень гемоглобина и альбумина до АТП.

3. Прогнозирование исхода – хроническая дисфункция трансплантата

3.1. Использование логистической регрессии

С помощью логистической регрессии построена модель исхода трансплантации почки – развитие ХДТ, в зависимости от факторов, связанных с пациентом до АТП. Используются выше перечисленные предикторы. Данные по модели представлены в таблице 8.

Выделено 4 предиктора развития ХДТ: курение, уровень гемоглобина, АЛТ, значение индекса коморбидности. Приводим формулу для расчета вероятности развития ХДТ по факторам до операции с использованием логистической регрессии.

Таблица 8

Коэффициенты уравнения логистической регрессии; прогнозирование развития ХДТ по факторам, связанным с пациентом до операции

Предикторы		B	SE	Sig.	Exp(B)
Курение	Не курил до АТП	-1,164	,473	,014	,312
	Курил до АТП	0			
Гемоглобин		-,025	,011	,021	,975
АЛТ		,030	,012	,015	1,030
Индекс коморбидности		-,413	,164	,012	,662
Constant		4,292	1,346	,001	73,112

Таблица 9

Коэффициенты уравнения Кокс-регрессии; прогнозирование развития ХДТ по факторам, связанным с пациентом до операции

Предиктор		B	SE	Sig.	Exp(B)
Курение	Не курил до АТП	-,674	,215	,002	,510
	Курил до АТП	0			

$$y = 4,292 - 1,164 \times [\text{Некурение}=1, \text{Курение}=0] - 0,025 \times \text{Гемоглобин} + 0,030 \times \text{АЛТ} - 0,413 \times \text{Индекс_Коморбидности}$$

$$P(\text{ХДТ}) = \exp(y) / (1 + \exp(y))$$

Тест Hosmer-Lemeshow (Chi-square=7,053, $p=0,531$), псевдо-R2-статистика, Nagelkerke R Square – 0,257) подтверждают прогностическую достоверность модели.

3.2. Использование Кокс-регрессии

При построении регрессионной модели использованы те же факторы, что и в предыдущих моделях. Данные модели представлены в таблице 9.

В результате построения модели получен 1 предиктор для развития ХДТ по факторам, связанным с пациентом до операции – курение.

Заключение части 2

Таким образом, методами многофакторного анализа выявлены следующие значимые предикторы результатов АТП, связанные с состоянием пациента до операции:

- 1) для жизни пациента: гемоглобин, альбумин, АЛТ, холестерин, курение;
- 2) для ренального аллотрансплантата: гемоглобин, альбумин, курение;
- 3) для развития хронической дисфункции трансплантата: курение, гемоглобин, АЛТ, индекс коморбидности.

Учет и коррекция данных прогностических факторов может существенно повлиять на результаты АТП.

Общее обсуждение

Успехи в хирургической технике, консервации органов, применении современной иммуносупрессии, совершенствовании тканевого типирования позволили существенно увеличить долговременную выживаемость ренальных аллотрансплантатов [11]. Тем не менее, значительная часть пациентов демонстрируют дисфункцию трансплантата, которая прогрессирует и ведет к потере трансплантата [25]. В связи с этим, проводится большее число исследований, позволяющих определить факторы риска смерти пациентов и потерь ренальных аллотрансплантатов.

Влияние возраста реципиентов. Doyle S.E. и соавт. (2000) предприняли исследование, в котором сравнивали выживаемость пациентов и трансплантатов между когортой пациентов старше 60 лет и когортой пациентов в возрасте 18-59 лет [8]. Результаты АТП (продолжительность жизни пациентов и функционирования ренальных трансплантатов) были хуже в когорте пациентов старше 60 лет. Факторами риска для пациентов и РАТ в данном исследовании были: сердечно-сосудистые заболевания, онкологические процессы и курение до трансплантации почки. При отсутствии выявленных факторов риска результаты АТП в когорте пациентов старше 60 лет были сопоставимы с результатами пациентов в возрасте 18-59 лет [8].

Foley D.P. и соавт. (2005) сравнивали результаты АТП между когортой реципиентов в возрасте старше 60 лет (315 человек) и 3 когортами реципиентов более молодого возраста. Выживаемость пациентов в группе реципиентов старше 60 лет была статистически значимо хуже [10].

Faravardeh A. и соавт. в 2013 г. опубликовали данные исследования по выявлению предикторов смерти и потери трансплантатов у пожилых пациентов. В данном исследовании сравнивались 3 когорты реципиентов почки, получивших трансплантат между 1963 и 2012 годами: в возрасте <50 лет [$n=2900$], от 50 до 64 лет [$n=1218$] и ≥ 65 лет [$n=364$], по причинам потери РАТ и смерти пациентов. Потеря трансплантата, связанная со смертью пациентов, была выше среди реципиентов в возрасте ≥ 65 лет. Факторами риска потери трансплантата в группе ≥ 65 лет выступили: панель-реагирующие антитела $>10\%$, застойная сердечная недостаточность, отсроченная функция трансплантата и клеточное отторжение. Для когорты пожилых пациентов смертность была ассоциирована с болезнью коронарных артерий и застойной сердечной недостаточностью. Для этих же пациентов после 2000 года факторами риска смерти были: болезнь коронарных артерий, потеря трансплантата, болезнь периферических сосудов. Для трансплантатов факторами риска потери были: застойная сердечная недостаточность и клеточное отторжение [9].

Согласно полученным нами данным, обнаружена достоверная взаимосвязь между возрастом пациентов и их выживаемостью: чем старше пациент, тем меньше продолжительность жизни ($r=-0,167$, $p=0,002$; Spearman). Выживаемость реципиентов возрастом ≤ 30 лет была достоверно выше выживаемости пациентов возрастом >30 лет ($p=0,02$; Wilcoxon-Gehan statistic).

Влияние основного заболевания. Ряд исследователей не обнаруживают различия в выживаемости реципиентов-диабетиков и не диабетиков после АТП. Bittar J. и соавт. (2006) показали, что 1-, 3-, 5-летняя выживаемость РАТ у пациентов с диабетической нефропатией составила 82,7%, 70,9% и 63,0%, а у пациентов недиабетической нефропатией 87,6%, 79,0%, и 72,5% соответственно ($p=0,6$). 5-летняя выживаемость пациентов-диабетиков была 90,5% против 89,0% пациентов-недиабетиков ($p=0,9$) [6].

Foley D.P. и соавт. (2005) не обнаружили влияния диабета у реципиентов старше 65 лет на результаты АТП [10].

Boucek P. и соавт. [7] показали, что результаты трансплантации почки пациентов с сахарным диабетом 2 типа не отличались от результатов пациентов не-диабетиков по показателям выживаемости пациентов и РАТ, по числу потерь РАТ – смерть пациентов с функционирующим трансплантатом. Статистически значимые различия были только по числу ампутаций в группе диабетиков.

По данным клиники Мейо (2014) результаты трансплантации почки у диабетиков и не диабетиков (5-летняя выживаемость трансплантатов) к настоящему времени не различаются [28].

В проведенном нами исследовании продолжительность жизни больных с диабетической нефро-

патией не отличалась от продолжительности жизни пациентов с другими нефропатиями ($p=0,154$; Wilcoxon-Gehan statistic). В то же время, выживаемость РАТ была статистически достоверно выше у пациентов с диабетической нефропатией ($p=0,037$; Wilcoxon-Gehan statistic). Данные результаты, по-видимому, объясняются малым числом пациентов с ДН в исследуемой когорте, а также сроком наблюдения после АТП (срок наблюдения при диабетической нефропатии был до 88 мес, а при остальных нефропатиях – до 204 мес).

Продолжительность диализа до АТП. Ojo A. и соавт. в исследовании 2000 года обнаруживают, что продолжительность диализа до АТП является предиктором смерти пациентов с функционирующим трансплантатом [18].

Arnol M. и соавт. (2011) изучили влияние продолжительности заместительной почечной терапии (ЗПП) на выживаемость пациентов и трансплантатов в когорте 445 реципиентов, получивших почку от трупного донора. Среднее время ЗПП составило 4,7 года. Продолжительность диализа была длительнее у погибших (median 6,8 vs. 4,6 years; $p=0,022$) и потерявших трансплантат пациентов (5,7 vs. 4,6 years; $p=0,035$). Риск смерти был значимо выше, когда продолжительность диализа до АТП была больше, чем 4,7 года (HR 2,12; $p=0,042$) [5].

Lai X. и соавт. (2014) показывают при изучении когорты пациентов (166 человек в возрасте старше 60 лет), что продолжительное время диализа (HR 1,011 для увеличения на 1 мес, 95% CI 1,002-1,020) является фактором риска смерти [14].

В проведенном нам исследовании корреляционный анализ не выявил взаимосвязи продолжительности диализа до АТП и результатов трансплантации почки ($r=-0,083$, $p=0,172$ – для жизни пациентов; $r=-0,071$, $p=0,246$ – для РАТ; Pearson). В то же время, выживаемость РАТ пациентов, находившихся на диализе до АТП менее 1 года, по сравнению с пациентами, находившимися на диализе в течение от 12 до 36 мес, была статистически значимо меньше ($p=0,018$; Wilcoxon-Gehan statistic), что может, на наш взгляд свидетельствовать о том, что пациенты, получавшие диализ менее 12 мес имели больше факторов риска потери РАТ. В то же время, длительность диализа до АТП имела взаимосвязь с индексом коморбидности ($\tau=0,113$, $p=0,019$; Kendall) – более длительное время диализа ассоциировалось с увеличением ИК.

Влияние анемии на результаты АТП. Анемия является фактором риска летальности, кардиоваскулярной заболеваемости и хронической почечной недостаточности. Thorp M.L. и соавторы [24] в ретроспективном исследовании, включавшем 5885 пациентов с ХБП, у которых был измерен уровень гемоглобина, установили следующее: среди пациентов с анемией (уровень гемоглобина <105 г/л) отмечался значимо более высокий уро-

вень смертности (HR=5,27, CI=4,37-6,35), госпитализаций по причине кардиоваскулярной патологии (HR=2,18, CI=1,76-2,70), развития терминальной почечной недостаточности (HR=5,46, CI=3,38-8,82) по сравнению с пациентами без анемии. Таким образом, в данном исследовании показано, что анемия у пациентов с ХБП является предиктором кардиоваскулярной заболеваемости и развития терминальной почечной недостаточности. Согласно полученным нами данным, анемия у пациентов на диализе, перенесших АТП, проявляет себя, как значимый предиктор летального исхода и потери трансплантата после операции. Пациенты с уровнем гемоглобина до операции $\leq 100,00$ г/л имели значимо худшие показатели выживаемости как для больных, так и для РАТ по сравнению с пациентами с уровнем гемоглобина до операции $> 100,00$ г/л ($p < 0,001$ для пациентов и трансплантатов; Wilcoxon-Gehan statistic).

Анемия у пациентов на диализе является одним из факторов, обуславливающих развитие ГЛЖ [23, 17]. Мы также получили данные, что анемия у пациентов с ТХПН, ожидающих трансплантацию почки, была связана с ГЛЖ ($\tau = -0,145$, $p = 0,01$; Kendall): чем ниже был уровень гемоглобина, тем выше риск ГЛЖ.

Сочетание анемии и ГЛЖ является фактором риска, как для жизни пациента, так и для развития сердечно-сосудистых катастроф для пациентов с хронической болезнью почек [26]. Исследование было проведено на 2423 пациентах со скоростью клубочковой фильтрации от 15 до 60 мл/мин. Первичными суммарными исходами считали инфаркт миокарда, инсульт и смерть, вторичные кардиальные исходы включали только инфаркт миокарда и фатальную коронарную болезнь. Комбинация анемии и ГЛЖ ассоциировалась с первичными и вторичными исходами.

Проведенный нами многофакторный анализ показал, что анемия у пациентов до АТП выступает значимым, независимым предиктором всех изученных исходов АТП (смерть, потеря трансплантата, либо развитие ХДТ).

Гипертрофия левого желудочка. Значение ГЛЖ для выживаемости пациентов с хронической почечной недостаточностью изучалось во многих исследованиях. ГЛЖ является фактором риска смертности в данной категории больных [22, 3].

London G.M. и соавт. (2001) показали, что в когорте 153 пациентов, находящихся на гемодиализе, антигипертензивная терапия и терапия анемии привели к значительному снижению массы левого желудочка ($p < 0,01$). Это позитивно сказалось на выживаемости пациентов, что было показано с помощью Кокс-регрессии [15].

Исследование Zoccali C. с соавт. (2004) продемонстрировало, что изменение индекса массы миокарда левого желудочка является независимым предиктором кардиоваскулярных событий среди па-

циентов на гемодиализе, как в однофакторном, так и в многофакторном анализе [27].

Бикбов Б.Т. и соавт. (2004) также показали, что ГЛЖ является предиктором летального исхода пациентов недиабетиков на гемодиализе [2]. 5-летняя выживаемость в группе больных с процентом превышения индекса массы левого желудочка по сравнению с нормальным значением менее 50% составила 92,6%, а в группе пациентов со значением данного показателя более 50% – 69,0% ($p < 0,05$), относительный риск смерти 3,23 (ДИ 1,01-10,29, $p < 0,05$).

Нам удалось показать значение ГЛЖ для результатов АТП. Выявлено статистически достоверное различие как для продолжительности жизни пациентов, так и длительности функционирования РАТ в зависимости от наличия ГЛЖ до АТП ($p < 0,001$ для пациентов и трансплантатов; Wilcoxon-Gehan statistic). Также имеется взаимосвязь ГЛЖ до АТП и развития дисфункции трансплантата ($p = 0,007$; Kendall).

Влияние уровня альбумина на выживаемость пациентов с терминальной почечной недостаточностью является известным фактом и отмечено как в зарубежных, так и в отечественных исследованиях [16, 4, 13]. Гипоальбуминемия у пациентов с ТПН является свидетельством пониженного нутриционного статуса, а также наличия системного воспаления [20, 13].

В исследовании А.М. Андрусевы и соавт. [1] приводятся данные, что снижение уровня альбумина крови на каждый 1 г/л после 36 г/л у пациентов к началу ПАПД приводит к возрастанию риска смерти в 1,1 раза.

Б.Т. Бикбов и соавт. [2] показали, что пациенты недиабетики на гемодиализе с пороговым значением концентрации альбумина более 35 г/л имели 5-летнюю выживаемость 90,4% в группы пациентов со значением альбумина менее 35 г/л – 73,4% ($p < 0,02$); относительный риск смерти 3,34 (ДИ 1,17-9,48, $p < 0,05$).

В исследовании Н.А. Новиковой 2010 года [4] показано, что снижение альбумина сыворотки даже до относительно нормальных значений (< 38 г/л) у пациентов с ТПН, получающих лечение перитонеальным диализом, было ассоциировано с меньшей степенью клинической компенсации по данным объективного обследования и результатам опросников по оценке пациентами их здоровья, а также худшими показателями нутриционного статуса: N PCR 0,76 (0,5-1,57) против 0,94 (0,44-1,45) г/кг/день при высоком уровне альбумина, $p = 0,02$, более высоким риском ИБС (увеличение функционального класса стенокардии при снижении концентрации альбумина, $r = -0,4$, $p = 0,006$), более тяжелой АГ и нарушениями сердечного ритма (увеличение одиночных желудочковых экстрасистол в 7 раз, $p = 0,007$; их куплетов в 10 раз, $p = 0,02$; снижение вариабельности сердечного ритма).

Мы получили данные, согласно которым альбумин выступил значимым предиктором исходов АТП как в однофакторном, так и в многофакторном анализе. Пациенты с уровнем альбумина до АТП <40,00 г/л имели значимо худшие показатели выживаемости как для самих пациентов, так и для РАТ в сравнении с пациентами с уровнем альбумина до АТП ≥40,00 г/л ($p=0,002$ для сравнения выживаемости пациентов, $p<0,001$ для сравнения выживаемости РАТ; Wilcoxon-Gehan statistic). В моделях логистической и Кокс-регрессии альбумин явился предиктором исхода АТП как для жизни пациента, так и для статуса РАТ ($p<0,05$).

Индекс коморбидности М. Чарлсон. Отечественные исследователи в области нефрологии неоднократно обращали внимание на данный предиктор исходов среди пациентов на диализе. Андрусев А.М. с соавт. [1] продемонстрировали, что при значениях ИК в диапазоне от 3 до 6 риск смерти составил 5,1 в сравнении с референс-группой пациентов, имевших минимальный балл – 2. При ИК ≥7 риск смерти достигал 7,5. При минимальном значении исходного ИК, равном 2, выживаемость больных через 4 года после начала перитонеального диализа достигала 72%, тогда как у больных с ИК от 3 до 6 она составила лишь 33%.

Бикбов Б.Т. и соавт. [2] показали, что больные недиабетики, находящиеся на гемодиализе, с индексами коморбидности 2, 3, 4 имеют практически одинаковые показатели выживаемости, в то время как пациенты с индексом 5 и выше – значительно худшие показатели, которые также были близки друг к другу. На этом основании было сформировано две группы больных: первая – с ИК от 2 до 4 и вторая – с ИК от 5 до 14. Пятилетняя выживаемость для пациентов 1 группы равнялась 74,2% и 50,0% – для больных 2 группы ($p<0,005$), относительный риск смерти 2,58 (ДИ 1,41-4,74, $p<0,005$).

В проведенном нами исследовании ИК выступил значимым предиктором исходов АТП, как для жизни пациента, так и для статуса РАТ в однофакторном анализе. Пациенты с ИК до трансплантации ≤3 имели достоверно лучшие показатели выживаемости после АТП как для больных, так и для РАТ по сравнению с пациентами с ИК до операции >3 ($p=0,003$; Wilcoxon-Gehan statistic), так и для РАТ ($p=0,047$; Wilcoxon-Gehan statistic). В модели логистической регрессии ИК также был значимым, независимым предиктором развития ХДТ ($p=0,012$).

Влияние курения на результаты АТП. Исследований, посвященных влиянию курения на почечную функцию, немного [19, 20]. Kasiske В.Л. и Klinger D. [12] выявили в ретроспективном анализе более значительные потери трансплантатов среди курящих пациентов, что было ассоциировано с сердечно-сосудистой смертностью.

Мы получили данные, согласно которым курение является предиктором потери пациентов и РАТ.

Выживаемость курящих пациентов после АТП была достоверно ниже, чем некурящих ($p=0,043$; LogRank). Продолжительность функционирования трансплантатов курящих пациентов была статистически значимо ниже, чем некурящих ($p=0,038$; Wilcoxon-Gehan statistic). Обнаружена взаимосвязь курения до АТП и развитием хронической дисфункции трансплантата ($\tau=0,274$, $p<0,001$; Kendall). Кроме того, курение пациентов до АТП выступило предиктором как смерти реципиентов, так и потери пациентов и развития ХДТ в многофакторном анализе ($p<0,05$).

Проведенное исследование показало наличие достаточно большого числа факторов, связанных с пациентом до АТП, влияющих на ее результаты. Мы предлагаем ориентироваться на эти данные для прогнозирования результатов АТП и, одновременно, продолжить изучение влияния, как обнаруженных предикторов, так и идти по пути выявления новых прогностических факторов с целью улучшения результатов трансплантации почки.

Авторы Столяр А.Г. и Будкарь Л.Н. заявляют об отсутствии конфликта интересов. Автор Солодушкин С.И. заявляет, что работа выполнена при поддержке РФФИ, проект № 14-01-00065, и Программы развития УрФУ (постановление 211 правительства РФ № 02.А03.21.0006 от 27.08.2013).

Литература

1. Андрусев А.М., Титова Н.А., Бикбов Б.Т., Томиллина Н.А. Перитонеальный диализ: ранние предикторы отдаленных результатов. Нефрология и диализ. 2003. Т. 5. №4: 362-368.
2. Бикбов Б.Т., Киржман В.В., Ушакова А.И., Камшилова Н.И., Томиллина Н.А. Предикторы летального исхода у больных на гемодиализе. Нефрология и диализ. 2004. Т. 6. №2: 154 – 163.
3. Волгина Г.В., Перепеченных Ю.В., Бикбов Б.Т., и соавт. Факторы риска кардиоваскулярных заболеваний у больных с хронической почечной недостаточностью. Нефрология и диализ. 2000. Т. 2. №4: 252-259.
4. Новикова Н.А., Гендлин Г.Е., Сторожак Г.И., Томиллина Н.А., Андрусев А.М. Выживаемость больных хронической терминальной почечной недостаточностью, получающих постоянный амбулаторный перитонеальный диализ. Клиническая нефрология. 2010. №4: 26-33.
5. Arnol M., Buturović-Ponikvar J., Kandus A. Association of Pretransplant Renal Replacement Therapy Duration With Outcome in Kidney Transplant Recipients: A Prevalent Cohort Study in Slovenia. Therapeutic Apheresis and Dialysis. DOI: 10.1111/j.1744-9987.2011.00943.x.
6. Bittar J., Cepeda P., de la Fuente J., et al. Renal transplantation in diabetic patients. Transplant Proc. 2006. Apr. 38(3): 895-8.
7. Boucek P., Saudek F., Pokorna E., et al. Kidney transplanta-

tion in type 2 diabetic patients: a comparison with matched non-diabetic subjects. *Nephrol Dial Transplant*. 2002. 17: 1678–1683.

8. *Doyle S.E., Matas A.J., Gillingham K. and Rosenberg M.E.* Predicting clinical outcome in the elderly renal transplant recipient. *Kidney International*. 2000. 57: 21442150; doi:10.1046/j.1523-1755.2000.00066.x.

9. *Faravardeh A., Eickhoff M., Jackson S., et al.* Predictors of graft failure and death in elderly kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2013. 96. 12: 1089-1096.

10. *Foley D.P., Patton P.R., Meier-Kriesche H.U et al.* Long-term outcomes of kidney transplantation in recipients 60 years of age and older at the University of Florida. *Clin Transpl*. 2005: 101-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>.

11. *Kasiske B.L., Gaston R.S., Gourishankar S., et al.* Long-term deterioration of kidney allograft function. *Am J Transplant*. 2005. 5: 1405-1414.

12. *Kasiske B.L., Klinger D.* Cigarette smoking in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol*. 2000. 11: 753-759.

13. *Kaysen G.A., Dubin J.A., Müller H-G., et al.* Inflammation and reduced albumin synthesis associated with stable decline in serum albumin in hemodialysis patients. *Kidney International*. 65. №4: 1408-1415.

14. *Lai X., Chen G., Qiu J., Wang C., Lizhong C.* Recipient-Related Risk Factors for Graft Failure and Death in Elderly Kidney Transplant Recipients. *PLOS*. Published: November 12. 2014. DOI: 10.1371.

15. *London G.M., Pannier B., Guerin A.P. et al.* Alterations of left ventricular hypertrophy in and survival of patients receiving hemodialysis: follow-up of an interventional study. *J Am Soc Nephrol*. 2001 Dec. 12(12): 2759-67.

16. *Lowrie E.G., Lew N.L.* Death risk in hemodialysis patients: The predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis*. 1990. 15: 458-482.

17. *Mann J.F.E.* What are the short-term and long-term consequences of anemia in CRF patients? *Nephrol Dial Transplant*. 1999. 14 (Suppl 2): 29-36.

18. *Ojo A.O., Hanson J.A., Wolfe R.A., Leichtman A.B., Agodoa L.Y. and Port F.K.* Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney International*. 2000. 57, 307–313; doi:10.1046/j.1523-1755.2000.00816.x.

19. *Orth S.R., Ogata H., Ritz E.* Smoking and the kidney. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 15. 10: 1509-1511.

20. *Orth S.R., Schreier R.W., Ritz E.* The renal risks of smoking. *Kidney Int*. 1997. 51: 1669-1677.

21. *Sameiro-Faria M., Ribeiro S., Costa E., et al.* Risk Factors for Mortality in Hemodialysis Patients: Two-Year Follow-Up Study. *Disease Markers*. 2013. 35. 6: 791–798. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/518945>.

22. *Silberberg J.S., Barre P.E., Prichard S.S., Sniderman A.D.* Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int*. 1989 Aug. 36(2): 286-90.

23. *Silberberg J.S., Rabal D.P., Patton R., Sniderman A.D.* Role of anemia in the pathogenesis of left ventricular hypertrophy in end-stage renal disease. *Am J Cardiol*. 1989. № 64: 222-224.

24. *Thorpe M.L., Johnson E.S., Yang X., et al.* Effect of anemia on mortality, cardiovascular hospitalizations and end-stage renal disease among patients with chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)*. 2009. 14 (№ 2): P. 240-6.

25. *Wang W., Li X.B., Yin H., et al.* Factors affecting the long-term renal allograft survival. *Chinese Medical Journal*. 2011. 124. 8: 1181-1184.

26. *Weiner D.E., Tighiouart H., Vlagopoulos P.T., et al.* Effects of Anemia and Left Ventricular Hypertrophy on Cardiovascular Disease in Patients with Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005. № 16: 1803-1810.

27. *Zoccali C., Benedetto F.A., Mallamaci F., et al.* Left ventricular mass monitoring in the follow-up of dialysis patients: Prognostic value of left ventricular hypertrophy progression. *Kidney Int*. 2004. 65: 1492-1498.

28. <http://newsnetwork.mayoclinic.org/discussion/mayo-clinic-study-shows-5-year-survival-of-diabetes-and-non-diabetes-patients-post-kidney-transplant/>.

Дата получения статьи: 3.07.2015

Дата принятия к печати: 22.02.2016

Полиорганная недостаточность у подростка с нулевой активностью комплемента, системным воспалительным ответом и аутоиммунными проявлениями – описание случая и подходы к дифференциальной диагностике

**Т.Е. Панкратенко¹, Т.Ю. Абасеева¹, А.Л. Музуров², М.В. Кварацхелия³,
Х.М. Эмирова³, А.А. Буров¹, Д.В. Зверев⁴**

¹ ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский институт им. М.Ф. Владимирского; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

² ГБОУ ДПО Российская медицинская академия постдипломного образования МЗ РФ; 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, Российская Федерация

³ ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова МЗ РФ; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

⁴ ГБУЗ Детская городская больница св. Владимира ДЗМ; 107014, г. Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3

Multiorgan failure in an adolescent with null complement hemolytic activity, systemic inflammatory syndrome and autoimmune manifestations – case description and approaches to differential diagnosis

**T.E. Pankratenko¹, T.Yu. Abaseeva¹, A.L. Muzurov², M.V. Kvaratskheliya³,
Kh.M. Emirova³, A.A. Burov¹, D.V. Zverev⁴**

¹ Moscow regional research and clinical institute; 61/2, Shchepkina str., Moscow, 129110

² Russian medical academy of postgraduate education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993

³ Moscow state medical-dental university; 20-1, Delegatskaya str., Moscow, 127473

⁴ St. Vladimir's clinical children's hospital; 1/3, Rubtsovsko-Dvortsovaya str., Moscow, 107014

Ключевые слова: острая почечная недостаточность, криоглобулинемия, комплемент, менингококцемия, тромботическая микроангиопатия

Резюме

В статье представлено описание случая острой почечной недостаточности (ОПН) у подростка 16 лет, возникшей на фоне тяжелой системной воспалительной реакции, протекавшей с массивными геморрагическими высыпаниями, развитием синдрома полиорганной недостаточности (СПОН), признаками тромботической микроангиопатии/диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), криоглобулинемией. В дальнейшем выявлена постоянная нулевая гемолитическая активность комплемента. Дифференциальная диагностика проводилась между менингококцемией, сепсисом, системными васкулитами (в том числе криоглобулинемическим васкулитом), заболеваниями из группы тромботических микроангиопатий (ТМА). Одновременно с диагностическим поиском проводилась интенсивная терапия, включавшая применение антибиотиков широкого спектра действия, плазмообменов, пульсовых введений метилпреднизолона, инфузий иммуноглобулина, что привело к улучшению общего состояния пациента, стиханию вос-

Адрес для переписки: 124460, Москва, Зеленоград, 1213-128. Панкратенко Татьяна Евгеньевна
Телефон: 8 (499) 268-73-68 E-mail: tatiana2103@inbox.ru

паления, стойкому исчезновению симптомов ТМА/ДВС. В исходе заболевания у подростка развился нефросклероз, хроническая болезнь почек (ХБП) 4 ст.

На основании анализа проявлений заболевания в острый период, тщательного лабораторного обследования, катамнестического наблюдения мы пришли к выводу о наличии у подростка наследственного дефицита компонентов терминального отдела комплемента, что предрасположило его к повторным эпизодам менингококцемии. Последний эпизод осложнился СПОН, ДВС, ОПН с исходом в нефросклероз. Дальнейшая терапия должна быть направлена на замедление прогрессирования ХБП, а также на профилактику рецидивов инвазивной менингококковой инфекции, для чего показана вакцинация подростка тетравалентной менингококковой вакциной.

Abstract

The article describes a case of acute renal failure (ARF) in a 16 years old adolescent. Renal failure arose on the background of severe systemic inflammatory syndrome with pronounced hemorrhagic rash, multiorgan failure in combination with signs of thrombotic microangiopathy, disseminated intravascular coagulation (DIC), cryoglobulinemia. Persistent null complement hemolytic activity was further revealed in the patient. The differential diagnosis concerned meningococemia, sepsis, systemic vasculitis, including cryoglobulinemic vasculitis, thrombotic microangiopathies (TMAs). Along with diagnostic search intensive complex therapy was carried out, including application of wide spectrum antibiotics, plasma exchanges, methylprednisolone pulses, infusions of human immunoglobulin. The therapy resulted in the improvement of the patient's general condition, subsiding of inflammation, stable disappearance of TMA/DIC symptoms. Nephrosclerosis and chronic kidney disease (CKD) stage 4 has developed in the outcome of the acute disease.

After careful analysis of the disease manifestation and course during acute period, laboratory examination, follow-up observation we came to a conclusion that the teenager has hereditary terminal complement deficiency predisposing him to recurrent meningococemia. The last acute episode was complicated by multiorgan failure, ARF, DIC and resulted in nephrosclerosis. Further therapy in our patient must be targeted to the slowing of CKD progression and to the prevention of invasive meningococcal infection by vaccination with a tetravalent meningococcal vaccine.

Key words: acute renal failure, cryoglobulinemia, thrombotic microangiopathy, complement, meningococemia, thrombotic microangiopathy

Острая почечная недостаточность нередко входит в состав синдрома полиорганной недостаточности (СПОН). Последняя часто осложняет состояния с массивным выбросом провоспалительных медиаторов, например, сепсис, особенно осложненный синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). Развитие СПОН возможно и при заболеваниях, связанных с повреждением сосудов макро- и микроциркуляторного русла: фульминантных васкулитах, первичных и вторичных тромботических микроангиопатиях (ТМА).

При сепсисе СПОН обусловлен как воздействием токсинов микроорганизмов, так и неадекватным, гиперреактивным ответом иммунной системы с массивным выбросом провоспалительных медиаторов: интерлейкинов (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10), фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерферона γ (ИФН γ), оксида азота (NO), фактора активации тромбоцитов и т.д. Воздействие комплекса эндотоксинов бактерий и медиаторов воспаления вызывает вазодилатацию и повреждение эндотелия, повышение проницаемости стенок сосудов микроциркуляторного русла. В результате развивается синдром «капиллярной утечки», отек интерстиция, нарушается перфузия тканей, что и приводит к функциональной недостаточности органов и систем. В возникновении острого почечного повреждения при сепсисе

играют роль падение эффективного внутрисосудистого объема и системная гипотензия вследствие вазодилатации, почечная вазоконстрикция, непосредственное воздействие эндотоксинов и цитокинов на эндотелий почечных капилляров и почечный эпителий, активация клеток воспаления [10, 12].

При системных васкулитах повреждение сосудистой стенки обусловлено воздействием иммунных комплексов (ИК) с участием аутоантител. ИК активируют комплемент, способствуют привлечению клеток воспаления и секреции провоспалительных цитокинов. Происходит повреждение эндотелия, развивается воспаление и некроз стенок сосудов различного калибра, при ряде заболеваний – с образованием гранулем. Клинические проявления включают слабость, лихорадку, геморрагическую сыпь с инфильтрацией (пальпируемого пурпура), иногда – с некрозами и изъязвлениями. Нередко выявляется поражение суставов, легких, почек [3, 4, 8, 26]. В редких случаях васкулиты принимают крайне тяжелое, фульминантное течение с развитием легочно-почечного синдрома, СПОН с потребностью в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и заместительной почечной терапии (ЗПТ), высокой частотой летальных исходов [29, 30, 32].

Наконец, к полиорганной недостаточности могут приводить ТМА – атипичный гемолитико-уре-

мический синдром (аГУС), тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФС). При этих состояниях нарушение перфузии тканей и развитие мультиорганной дисфункции обусловлено распространенным тромбозом сосудов микроциркуляторного русла. Патогенетические причины ТМА разнообразны. При аГУС повреждение эндотелия обусловлено аномально активированным компонентом, при ТТП – резким снижением активности ADAMTS 13 – протеазы, расщепляющей мультимеры фактора Виллебранда. При КАФС в повреждении эндотелия играют роль антифосфолипидные антитела. Общими для всех ТМА лабораторными признаками являются микроангиопатическая гемолитическая анемия и тромбоцитопения потребления. Необходимо отметить, что анемия (иногда с признаками гемолиза) и тромбоцитопения характерны и для сепсиса, осложненного ДВС, а ТМА (особенно КАФС) может осложниться сепсисом, что затрудняет дифференциальную диагностику этих состояний. Кроме того, вторичная ТМА и ДВС могут сопровождать фульминантное течение васкулита. [5, 6, 14, 19].

Итак, с патогенетической точки зрения сепсис, тяжелые формы системных васкулитов мелких сосудов и ТМА объединяет распространенное поражение микроциркуляторного русла с нарушением перфузии тканей и полнорганной недостаточностью. Разграничить эти состояния на основании клинической картины бывает непросто, что иллюстрирует представленный нами случай.

Больной X, 16 лет 7 мес, поступил в отделение реанимации больницы по месту жительства 28.01.13 с жалобами на многократную рвоту в течение суток, лихорадку до 40, геморрагические высыпания на коже.

В анамнезе у ребенка с раннего возраста отмечалась гиперактивность с дефицитом внимания. Курит с 12 лет, периодически злоупотребляет алкоголем. Отец и мать хронические заболевания отрицают. Старший брат 19 лет – здоров, служит в армии.

В 2008 г. в возрасте 12 лет, впервые после перенесенного острого респираторного заболевания отмечалась лихорадка до 39-40, умеренные геморрагические высыпания на коже. Клинически установлен диагноз менингококцемии. Госпитализирован в инфекционное отделение, на фоне антибактериальной терапии лихорадка купировалась на 3-й день, высыпания разрешились.

В феврале 2011 г, в возрасте 14 лет, заболел ОРЗ с кашлем, явлениями ринита, повышением температуры тела до 38°C. Через шесть дней – нарастание лихорадки до 40°C, рвота до 10 раз в сутки, появились геморрагические элементы на коже с некротическим компонентом, более обильные, чем в первый раз.

Госпитализирован в отделение реанимации. Отмечалась выраженная артериальная гипотензия – артериальное давление (АД) 70/40 мм рт.ст. Судорог, менин-

геальных симптомов не было. В общем анализе крови: гемоглобин (Hb) 155 г/л, лейкоцитоз (L) $27,6 \times 10^9$ /л (нейтрофилы палочкоядерные 37%, сегментоядерные 36%), тромбоцитопения (до 19×10^9 /л) с быстрым восстановлением числа тромбоцитов; в биохимическом анализе крови – АЛТ, АСТ до 180 ед/л, мочевины 6,1 ммоль/л, креатинина 93 мкмоль/л, в коагулограмме: растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) 19-17 мг/л (норма до 4 мг/л), Д-димер резко положительный, протромбиновый индекс (ПТИ) 64-89%. Общий анализ мочи – без патологии. В мазке из носа и зева менингококк не высеян.

Получал антибактериальную терапию (цефтриаксон в сочетании с амикацином), переливания иммуноглобулина, тромбомассы, плазмы, инфузионную терапию, на фоне чего состояние стабилизировалось, лихорадка прекратилась на 3 сутки, высыпания разрешились.

В дальнейшем в редких анализах мочи и крови патологических изменений не было, биохимический анализ крови не сдавал, эпизодов геморрагических высыпаний не отмечалось.

Настоящее заболевание развилось внезапно, после вечеринки, на которой подросток употреблял «энергетический напиток». Употребление алкоголя и наркотиков накануне заболевания отрицает.

При поступлении в отделение реанимации по месту жительства состояние очень тяжелое: вялый, лихорадит до 40, на коже – множественные геморрагические элементы с некротическим компонентом, разного размера. Ожирение II ст (масса тела 100 кг при росте 176 см, ИМТ 32 кг/м²). Тоны сердца глухие, АД 80/40 мм рт.ст. При обследовании: в общем анализе крови – Hb 155 г/л, L 35×10^9 /л (палочкоядерные 25%, сегментоядерные 68%), Тр 44×10^9 /л, АЛТ 1400 ед/л, АСТ 2500 ед/л. По данным эхокардиографии – диффузная гипокинезия миокарда. Начата антибактериальная терапия (цефтазидим 4 г/сут), проведена инфузия плазмы 600 мл. Анурия с 11.00 29.01.13, несмотря на инфузию кристаллоидов в дозе 30 мл/кг (3000 мл).

Через сутки (30.01.13) переведен в отделение детской реанимации ГБУЗ МО МОНИКИ им М.Ф. Владимирского. При поступлении больной в сознании, очень вялый, адинамичный. Не лихорадит (t 36,7°C). Сохранились обильные геморрагические высыпания на коже, отмечалась одышка до 46 в мин, тахикардия до 110 ударов в мин. Тоны сердца глухие, АД 90/38 мм рт.ст. В связи с сохраняющейся анурией проведена процедура продолженной вено-венозной гемодиализации (ПВВГДФ) с объемом ультрафильтрации 3000 мл. Проведена инфузия плазмы 1000 мл.

Учитывая сохраняющуюся анурию и потребность в ЗПТ, 31.01.13 переведен в Детский центр гравитационной хирургии крови и гемодиализа ГБУЗ ДГКБ св. Владимира ДЗМ.

Поступил в очень тяжелом состоянии. Слабый, адинамичный. В сознании, контактен, временами возбужден. Тошнота, многократная рвота кофейной гущей.

Кожа розовая, выраженная гиперемия лица. На коже и слизистых — множественные геморрагические элементы неправильных «звездчатых» очертаний, размерами от 3-4 мм до очагов 5х6 см, местами — с элементами поверхностных некрозов (рис. 1-3). Петехии в местах наложения экутов и манжеток, электродов. Одышка без втяжений уступчивых мест грудной клетки, частота дыхания 28-30 в мин. В легких дыхание ослаблено, плохо проводится в нижние отделы, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритмичные, частота сердечных сокращений 109 в мин. Артериальной гипертензии нет, АД 105/62 мм рт.ст. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации, безболезненный во всех отделах. Пальпация печени, селезенки затруднена из-за избыточной подкожно-жировой клетчатки. Диареи нет. Анурия.

При экстренном обследовании (табл. 1) подтверждена тромбоцитопения, лейкоцитоз с резким «левым сдвигом», шизоциты в мазке крови не обнаружены; по данным биохимического анализа крови — высокая азотемия, гиперферментемия, умеренная гипербилирубинемия. Были резко повышены показатели воспаления: С-реактивный белок (СРБ) 384 мг/л (высокочувствительный СРБ 233 мг/л), прокальцитонин тест >200 нг/мл. В коагулограмме — протромбиновый индекс 86%, международное нормализованное отношение (МНО) 1,13, фибриноген 8,8 г/л, антитромбин III 70%, протеин С 46%, плазминоген 35%, Д-димер 12,06 мкг/мл (норма до 0,24), содержание антиген фактора фон Виллебранда 630% от нормы.

При ультразвуковом исследовании органы брюшной полости — без явных патологических изменений. Почки — паренхима без выраженных изменений, размеры не увеличены, кровоток не оценен из-за технических сложностей. Эхо-кардиография: полости сердца не расширены, фракция выброса 60%, недостаточность митрального и трикуспидального клапанов.



Рис. 1-3. Геморрагически-некротические высыпания на коже больного X, 16 лет

В течение суток развилось делириозное состояние, что потребовало глубокой медикаментозной седации и ИВЛ. Менингеальных и очаговых симптомов не было, люмбальная пункция не выполнена по техническим причинам.

Таким образом, у подростка имели место лихорадка, которая быстро купировалась с началом антибактериальной терапии, геморрагически-некротическая сыпь на коже, ОПН с развитием анурии, поражение ЦНС в виде нарушения сознания (делириозное состояние), поражение сердечно-сосудистой системы (кратковременная гипокинезия миокарда с выраженной артериальной гипотензией), печени (синдром цитолиза). В анализах крови обращали на себя внимание признаки активного системного воспаления (нейтрофильный гиперлейкоцитоз с выраженным сдвигом в сторону юных форм, крайне высокие значения СРБ и прокальцитонина), выраженная тромбоцитопения, а также синдром цитолиза (крайне высокие значения АДГ, КФК, АСТ, АЛТ).

При дообследовании в посеве крови роста нет, посев из носа и зева на менингококк от 01.02.13, ПЦР (в плазме крови) на менингококк, пневмококк, гемофильную палочку от 31.01.13 (после 3-х суток антибактериальной терапии) отрицательные. Анализы крови на HBs-Ag, антитела к вирусу гепатита С, вирусу иммунодефицита человека, бледной трепонеме, йерсиниям отрицательные. Аутоантитела (антигуклеарный фактор, рANCA, сANCA, антикардиолипидные антитела IgG, IgM, антитела к бета-2 гликопротеидам IgG, IgM) не обнаружены; волчаночный антикоагулянт слабо положительный (коэффициент 1,7); обнаружены криоглобулины ++++; активность в плазме протеазы ADAMTS 13 <5%, обнаружен ингибитор ADAMTS 13; антиген фактора Виллебранда — 630%, в тесте с сенсбилизированными эритроцитами барана — отсутствие гемолитической активности комплемента; в сыворотке крови компоненты комплемента C3 102 мг/мл, C4 31 мг/мл (в пределах нормы).

Итак, при дообследовании выделить микробный возбудитель не удалось. В то же время в сыворотке обнаружены криоглобулины в высоком титре, выявлено отсутствие гемолитической активности комплемента при нормальном содержании в сыворотке крови фракций C3 и C4. Выраженная тромбоцитопения, прогрессирующая анемия и резкое повышение АДГ заставляли заподозрить ТМА, а крайне низкая активность фермента ADAMTS 13 в сочетании с наличием в плазме его ингибитора позволяли трактовать ситуацию как аутоиммунный вариант тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП). Тем не менее, учитывая ведущий в клинической картине синдром системного воспаления, геморрагическую сыпь, СПОН, диагноз был сформулирован следующим

Таблица 1

Динамика лабораторных показателей пациента X. в остром периоде

Дата	Нв, г/л	Тр., *10 ⁹ /л	L, *10 ⁹ /л	Юные формы, %*	Сегм., %	СОЭ, мм/час	Альб., г/л	Креа, мкМ/л	ЛДГ, ед/л	АЛТ, ед/л	СРБ, мг/л
31.01.13	104**	29	35,4	25	56	84	34	691	8800	4500	384
03.02.13	123	56	56,2	20	65	33	49	695	5255	3835	
8.02.13	74	169	15,6	2	67	40	32	426	573		
11.02.13	58	218	7,5		77	46	29	534	380		33
07.03.13	108	290	9,4		60	39	25	655	170	3	13
11.03.13	115	299	8,5		45	38	38	834		8	7
19.03.13	109	235	7,6		35	36	40	633	153	13	

* Юные формы – миелоциты+метамиелоциты+палочкоядерные нейтрофилы, %

** Жирным шрифтом выделены значения, выходящие за пределы нормы.

Сокращения:

Нв – гемоглобин, Тр. – тромбоциты, L – лейкоциты, Сегм. – сегментоядерные нейтрофилы, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, Альб. – альбумин, Креа – креатинин, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, АЛТ – аланинаминотрансфераза, СРБ – С-реактивный белок.

образом: Септицемия (менингококцемия)? Вторичная криоглобулинемия. Вторичная ТМА. Синдром полиорганной недостаточности, острая почечная недостаточность, стадия анурии.

Таким образом, у пациента имелись признаки и инфекционного процесса (сепсиса), и аутоиммунного заболевания (криоглобулинемии), и ТМА, причем каждый из этих процессов мог вносить вклад в тяжесть состояния больного, что и диктовало необходимость комплексной терапии: антибактериальной, иммуносупрессивной, плазмазамещающей.

Продолжена ЗПТ (сеансы ПБВГДФ), антибактериальная терапия антибиотиком широкого спектра действия (тиенам 2 г/сут), антикоагулянтная терапия (фрагмин 5000 ед/сут).

Учитывая возможное участие эндотоксина в патогенезе заболевания, 01.02.13 проведен сеанс гемосорбции (гемоперфузия через колонку LPS ADSORBER на аппарате Multifiltrat). 31.01, 02.02, 04.02.13 проведено три сеанса плазмафереза с объемом замещения 3000-3500 мл (альбумин 5% 400 мл, свежесамороженная плазма 2600-3100 мл). После сеансов плазмафереза внутривенно вводили метилпреднизолон по 1000 мг, всего 3 введения. В дни без плазмаферезов внутривенно переливали свежесамороженную плазму в объеме 800-1000 мл/сут. Кроме того, с 01.02.13 в течение 7 дней внутривенно вводили пентаглобин по 5 г.

На фоне терапии состояние пациента улучшилось: он не лихорадил, гемодинамика оставалась стабильной. К 04.02.13 прекращена медикаментозная седация, восстановилось сознание и самостоятельное дыхание, больной был экстубирован. Анурия сохранялась в течение 11 суток, затем диурез постепенно нарастал и с 17.02.13 составлял 2500-3000 мл/сут. Последний сеанс гемодиализа – 16.02.13, однако уровень азотемии оставался высоким (мочевина 13-15 ммоль/л, креатинин до 830 мкмоль/л). По данным анализов крови, в первые несколько дней сохранялся гиперлейкоцитоз (до 68×10^9 /л)

нейтрофильного характера со сдвигом в сторону юных форм (до 25%), в дальнейшем с постепенным снижением; содержание тромбоцитов постепенно повышалось, превысило 150×10^9 /л с 8.02.13 и в дальнейшем оставалось стойко нормальным. Отмечалось быстрое снижение уровней ЛДГ, АСТ, АЛТ, СРБ, прокальцитонина (табл. 1)

Параллельно с лечением проводилось дальнейшее обследование пациента.

07.02.13 выполнена биопсия кожи (элемента сыпи и на границе некротизированного элемента). В дерме – очаговые склеротические изменения, слабо выраженные периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты, в части сосудов – гиалиновые тромбы и набухание эндотелия. При иммунофлуоресценции: гранулярное свечение IgG и IgM в тромбах в просвете сосудов, положительная реакция с IgG в стенках сосудов. Заключение: описанные изменения неспецифичны, могут наблюдаться при криоглобулинемии. Убедительных данных за СКВ и системный васкулит не обнаружено.

05.02.13 взята кровь на исследование полиморфизма генов системы свертывания. Обнаружен следующий генотип: FGB (фибриноген) G/G; F2 (протромбин) G/G; F5 (Лейденская мутация) G/G; SERPINE 1 (PAI-1) – 4G/5G; ITGA2 (гликопротеин 1a) C/C; ITGB 3 (тромбоцитарный рецептор фибриногена) T/C; MTHFR: 677 C>T – C/T; MTHFR: 1298 A>C (метилентетрагидрофолатредуктаза) – A/C; MTR: 2756 A>G (метионинсинтаза) A/G; MTRR: 66 A>G (122 M) (метионинсинтаза-редуктаза) A/G. Таким образом, у пациента выявлены неблагоприятные (прокоагулянтные) гетерозиготные полиморфизмы генов ингибитора активатора плазминогена, тромбоцитарного рецептора фибриногена и генов ферментов фолатного цикла. Заключение врача-генетика: данные полиморфизмы ассоциированы со снижением фибринолитической активности крови (PAI-1), гиперагрегацией тромбоцитов, повышенной потребностью в фолатах, склонностью к гипергомоцистемии.

В повторных пробах сыворотки от 04.02.13, 18.02.13, 24.02.13 – нулевая гемолитическая активность комплемента при нормальном содержании компонентов С3 и С4.

20.02.13 получена информация, что у брата пациента 19 лет, служившего в армии, остро развилось лихорадочное состояние с сыпью и явлениями менингизма, и через сутки он погиб. Данные аутопсии не представлены.

В связи с сохраняющейся почечной недостаточностью 05.03.2013 выполнена биопсия почки. Препарат для световой микроскопии представлен фрагментом соединительной ткани (рубцовые изменения). В препарате для иммунофлюоресценции 3 клубочка, 1 полностью склерозирован, в остальных – ишемия капиллярных петель. Диффузно-очаговый склероз интерстиция и атрофия канальцев. Артерии и артериолы – без особенностей. Иммунофлюоресценция: IgG, IgA, IgM, С3, С1q, фибрин, капта, лямбда – нет. Заключение: Нефросклероз. Данных за иммунокомплексный гломерулонефрит нет.

Таким образом, по результатам углубленного обследования, включавшего биопсию кожи и биопсию почки, данных за системное заболевание соединительной ткани, иммунокомплексный гломерулонефрит, хроническую ГМА не получено.

К 18.03.13 состояние пациента стабилизировалось: значительно снизилась азотемия (мочевина 13 ммоль/л, креатинин 440 мкмоль/л), полностью нормализовался уровень АДГ, тромбоцитов, показатели коагулограммы. Сохранялась небольшая анемия (Hb 109 г/л), умеренная артериальная гипертензия (до 140/100 мм рт.ст).

Подросток был выписан домой на антигипертензивной терапии амлодипином (5 мг 1 раз/сут), с рекомендацией приема курантила (75 мг 3 раза/сут) в течение месяца и фолиевой кислоты 3 мг/сут в день длительно.

В дальнейшем наблюдался амбулаторно. Общее состояние оставалось относительно стабильным, самочувствие не нарушено: подросток продолжал учебу в колледже, жалоб не предъявлял. Динамика основных лабораторных показателей представлена в табл. 2. В коагулограмме – повышение РФМК (7,5 мг%), остальные показатели

в пределах нормы. В пробах крови от 24.05.13 криоглобулины не обнаружены, волчаночный антикоагулянт не обнаружен. ПЦР (в плазме крови) на ДНК цитомегаловируса, вируса Эпштейна-Барр, вирусов герпеса I, II, VI типов, токсоплазмы – отрицательная. Активность ADAMTS 13-52%. Анализы крови и мочи на паратуберкулез от февраля 2014 г отрицательные. В разовых анализах мочи – протеинурия до 1,5 г/л, мочевого осадок спокойный (эритроциты – 0, лейкоциты – 1-2 в п/зр). При последнем осмотре в отделении в мае 2014 г (в возрасте 17 лет 11 мес) сохранялось ожирение II ст. (рост 177 см, вес 100 кг, ИМТ 32 кг/м²), артериальная гипертензия (АД 130/80 – 160/100 мм рт.ст). По данным лабораторного обследования, сохранялась умеренная азотемия (расчетная СКФ по формуле Кокрофта-Голта 33 мл/мин), уровень гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов в пределах нормы. Протеинурия возросла до 2,5 г/л (в разовых анализах).

Постоянно сохранялась нулевая гемолитическая активность комплемента.

Обсуждение

Данный случай представлял существенные диагностические трудности. Имевшиеся симптомы (геморрагически-некротическая сыпь, лихорадка, проявления СПОН) могут наблюдаться при ряде состояний (менингококцемия, септицемия, первичные и вторичные ГМА, фульминантное течение васкулитов). В то же время, тяжелое общее состояние пациента не позволяло отложить начало лечения до постановки точного диагноза. В связи с этим мы проводили диагностический поиск параллельно с интенсивной посиндромной терапией.

В первые несколько суток в клинической картине доминировали синдром системного воспаления и СПОН. С учетом клинических и лабораторных данных (гиперлейкоцитоз с выраженным «левым» сдвигом, крайне высокие значения прокальцитонина и СРБ, тромбоцитопения) состояние соответствовало диагностическим критериям сепсиса (табл. 3). [12, 15]

Таблица 2

Динамика лабораторных показателей пациента К.Х. в период катamnестического наблюдения.

Дата	Нв, г/л	Тр., *10 ⁹ /л	L, *10 ⁹ /л	Юные формы, %	Сегм., %	СОЭ, мм/час	Альб., г/л	Креа, мкмМ/л	АДГ, ед/л	АЛТ, ед/л	СРБ, мг/л
20.05.13	117*	228	7,4		47	22	44	373	163	35	
21.08.13	121	267	7,5		44	10	45	277	164	31	
21.11.13	147	306	11,8		60	8	41	283		28	
27.02.14	138	278	7,5		48	17	43	307	308	25	2,6
22.05.14	145	228	9,6		55	18	37	349	322	51	1,2

* Жирным шрифтом выделены значения, выходящие за пределы нормы.

Сокращения:

Нв – гемоглобин, Тр. – тромбоциты, L – лейкоциты, Сегм. – сегментоядерные нейтрофилы, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, Альб. – альбумин, Креа – креатинин, АДГ – лактатдегидрогеназа, АЛТ – аланинаминотрансфераза, СРБ – С-реактивный белок.

Таблица 3

Диагностические критерии сепсиса

Сепсис диагностируется на основании документированной инфекции или подозрения на инфекцию в сочетании с двумя и более признаками из нижеперечисленных:	
Общие симптомы	Лихорадка $>38,3$ или гипотермия $<36,0$
	ЧСС >90 в мин или $>2SD$ от возрастной нормы
	Тахипноэ
	Нарушения сознания
	Выраженные отеки или положительный баланс жидкости (задержка жидкости >20 мл/кг/24 часа)
	Гипергликемия $>7,7$ ммоль/л в отсутствие диабета
Показатели воспаления	Лейкоцитоз >12000 /мкл или <4000 /мкл
	Нормальный уровень лейкоцитов при наличии $>10\%$ незрелых форм
	Уровень СРБ $>2SD$ от нормы
	Уровень прокальцитонина $>2SD$ от нормы
Гемодинамические показатели	Артериальная гипотензия (САД <90 мм рт.ст. или СрАД <70 мм рт.ст., или снижение САД более чем на 40 мм рт.ст. от обычного)
Показатели органной дисфункции	Артериальная гипоксемия ($PaO_2/FiO_2 < 3000$)
	Олигурия (диурез менее 0,5 мл/кг/час в течение не менее 2-х часов, несмотря на адекватное восполнение жидкости)
	Прирост креатинина более 44 мкмоль/л за сутки
	Нарушения коагуляции (МНО $>1,5$ или АЧТВ >60 с)
	Парез кишечника (отсутствие кишечных шумов)
	Тромбоцитопения ($<100\ 000$ /мкл)
Показатели перфузии тканей	Гиперлактатемия (>1 ммоль/л)
	Мраморность кожи, положительная проба «белого пятна»

Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений,
САД – систолическое артериальное давление,
СрАД – среднее артериальное давление

Учитывая наличие характерных геморрагически-некротических высыпаний на коже, наиболее вероятным представлялся диагноз менингококцемии – септической формы инфекции, вызванной *Neisseria meningitidis*.

Neisseria meningitidis – грамотрицательный диплококк, нестойкий во внешней среде, но обладающий многочисленными факторами вирулентности: полисахаридной капсулой, эндотоксином – липополисахаридом клеточной стенки (LOS), иммуноглобулином А1 – протеазой, способствующей выживанию менингококка во внутренней среде организма. Большинство случаев инвазивной инфекции связано с серогруппами менингококка А, В, С, W, X, Y; в нашей стране чаще встречаются серогруппы А, В и С.

В подавляющем большинстве случаев менингококковая инфекция протекает субклинически (в виде бессимптомного носительства). При этом

носительство в популяции в период эпидемий превышает 50% и может достигать 90% в студенческих общежитиях и армейских казармах. У 10-15% инфицированных менингококком лиц развивается назофарингит. Инвазивная менингококковая инфекция (менингит, менингококцемия или их сочетание) составляет не более 20% клинически явных случаев. Пик заболеваемости инвазивной менингококковой инфекцией у детей наблюдается в возрасте до двух лет, второй (меньший) пик приходится на возраст 15-25 лет. [7, 9, 11]

Попадая в кровоток, менингококки выделяют значительное количество эндотоксина. Эндотоксин повреждает эндотелий, провоцирует массивный выброс интерлейкинов, ФНО α , NO и других провоспалительных медиаторов клетками иммунной системы, активирует комплемент и систему внутрисосудистой коагуляции. В результате усугубляется повреждение эндотелия, резко повышается проницаемость сосудистой стенки с выходом жидкости из сосудистого русла в интерстиций (синдром «капиллярной утечки»), развивается ДВС-синдром – массивное тромбообразование в сосудах различного калибра с последующей кровотоковостью вследствие потребления факторов коагуляции. Явления лейкокластического васкулита сосудов микроциркуляторного русла, обтурация их тромбами и бактериальными эмболами

ведет к ишемическим повреждениям. Их клинические проявления – геморрагически-некротические высыпания на коже (вплоть до образования обширных дефектов мягких тканей, некрозов фаланг пальцев и т.п.). В результате воздействия эндотоксина, цитокинов, распространенного нарушения микроциркуляции развивается СПОН, а при молниеносных формах – инфекционно-токсический шок. Летальный исход возможен в течение нескольких часов, летальность при менингококцемии составляет 10-40%. [17, 23]

В защите от менингококковой инфекции, особенно от ее инвазивных форм, исключительно важную роль играет комплемент-опосредованная бактерицидная активность сыворотки.

Комплемент – система белков, включающая около 30 сывороточных компонентов и несколько мембранных ингибиторов и рецепторов. Основные

компоненты комплемента C1-C4 обозначают как «проксимальные», компоненты C5-C9 – как «терминальные». Система комплемента функционирует по принципу каскадной активации.

Известно три пути активации комплемента (рис. 4). Классический путь участвует в реакциях специфического иммунитета, запускается комплексом антиген-антитело и опосредован компонентами C1, C2 и C4. В лектиновом пути участвует белок манноз-связывающий лектин (МСЛ), способный образовывать связи с олигосахаридами клеточной стенки бактерий независимо от их антигенной специфики и через МСЛ-ассоциированные сериновые протеазы активировать C4. Оба эти пути приводят к формированию комплекса C4bC2a – C3-конвертазы классического пути, активирующей C3 компонент комплемента. Альтернативный путь состоит в самопроизвольном гидролизе C3 компонента с образованием активной его формы C3b. C3b связывается с мембраной микробных клеток и при присоединении стабилизирующего компонента В формирует C3-конвертазу альтернативного пути – C3bBb. Таким образом, осуществляется положительная обратная связь – дальнейшее усиление активации компонента комплемента C3.

Итак, все три пути сходятся на активации компонента комплемента C3. С его участием образуется C5-конвертаза, запускающая формирование МАК – комплекса C5a-C9, который содержит гидрофильный центр-пору. Опосредованное МАК массивное повреждение мембран приводит к нарушению внутренней среды и осмотическому лизису микробных клеток. В отличие от клеток бактерий, клетки человека защищены от воздействия комплемента рядом факторов-ингибиторов комплемента, как сывороточных (C4b-связывающий белок, фактор H, фактор I), так и мембранных (MCP, CR1, DAF и др.) [20, 33]

Комплемент опосредует бактерицидный эффект и в специфических, и в неспецифических реакциях иммунитета. В ряде исследований показано, что инвазивные формы менингококковой инфекции чаще встречаются у лиц с отсутствием бактерицидной активности сыворотки в отношении данных конкретных штаммов менингококка. Последнее может быть связано как с отсутствием специфических антител, так и с дефицитом комплемента. Действительно, среди лиц с дефицитом терминальных компонентов комплемента (C5-C9) заболеваемость инвазивными формами менингококковой инфекции значительно выше, чем в популяции в целом. В межэпидемический период и в странах с низкой заболеваемостью

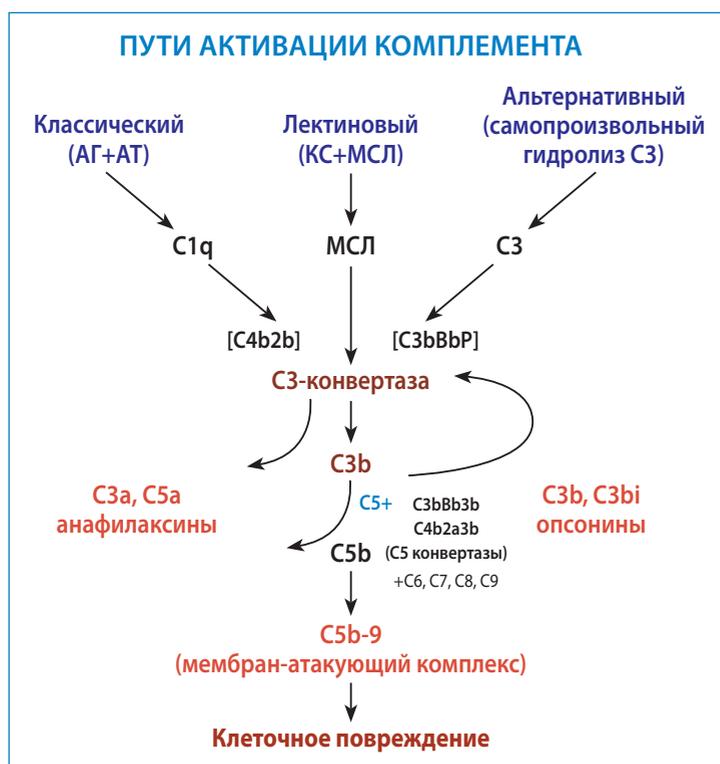


Рис. 4. Пути активации комплемента

АГ – антиген, АТ – антитело,
 КС – олигосахариды клеточной стенки бактерий,
 МСЛ – манноз-связывающий лектин,
 C1-C9 – компоненты комплемента, C4b2b, C3bBbP – C3-конвертазы,
 C3bBb3b, C4b2a3b – C5-конвертазы,
 C5b-9 – мембран-атакующий комплекс.

индивидуумы с дефицитом комплемента могут составлять существенную часть больных с инвазивными формами менингококковой инфекции [1, 20]

Дефицит компонентов комплемента встречается в популяции с частотой около 0,03%. Распространенность генетически обусловленного дефицита отдельных компонентов комплемента сильно варьирует в разных географических регионах; наиболее распространены дефицит C2 (1:10000), C9 (1:1000). Приобретенный дефицит компонентов комплемента встречается несколько чаще и может быть обусловлен снижением их синтеза при нарушении функции печени, усиленным потреблением при аутоиммунных и иммунокомплексных заболеваниях или потерями с мочой при нефропатиях с массивной протеинурией [1, 20, 25].

Дефицит любого из основных компонентов комплемента проявляется *in vitro* отсутствием или резким снижением гемолитической активности сыворотки (СН 50) в тесте с сенсibilизированными эритроцитами барана [13, 23, 25]

Дефицит проксимальных компонентов комплемента (C1, C2, C4) предрасполагает к аутоиммунным заболеваниям (СКВ-подобный синдром); дефицит факторов C3, C5-C9, пропердина, фактора В ассоциирован с повышенной заболеваемостью инвазивными формами менингококковой инфекции,

при этом дефицит C5-C8 увеличивает риск менингококковой инфекции в 7000-10000 раз, а дефицит C9 – в 1400 раз. Лица с дефицитом терминальных компонентов комплемента (ДТКК) подвержены повторным эпизодам инвазивной менингококковой инфекции, а первый эпизод возникает, как правило, в более старшем возрасте (10-15 лет), чем в среднем в популяции (3-24 мес). Тем не менее, смертность от менингококцемии среди таких больных ниже, чем среди больных с нормальной активностью комплемента. Последнее, возможно, связано с меньшим высвобождением эндотоксина менингококками в отсутствие нормальной бактериолитической активности сыворотки. [1, 20, 25]

Клинические и лабораторные данные нашего пациента соответствовали картине менингококцемии [7, 9, 13, 20]. Кроме того, в анамнезе у него отмечалось два аналогичных (хоть и менее тяжелых) эпизода, а старший брат во время службы в армии умер от инфекции с геморрагической сыпью и явлениями менингизма. В этой связи существенной находкой оказалась нулевая гемолитическая активность комплемента в тесте СН 50 при нормальном содержании в сыворотке крови компонентов C3 и C4. Поначалу можно было предположить снижение гемолитической активности комплемента за счет потребления в крайне остром системном воспалительном процессе. Однако нулевая гемолитическая активность комплемента сохранилась и при стихании системного воспаления, что указывало на постоянный дефицит комплемента.

Исходя из клинических и анамнестических данных, можно было предположить, что у нашего пациента имели место повторные эпизоды менингококцемии на фоне наследственного дефицита комплемента.

К сожалению, менингококковую инфекцию не удалось подтвердить бактериологически. Равным образом не удалось выделить из крови и в посевах со слизистых какой-либо другой патогенный микроорганизм. Отрицательные результаты бактериологических анализов могли быть обусловлены тем, что посевам со слизистой, посев крови, кровь на ПЦР для определения ДНК менингококка, пневмококка, гемофильной палочки были собраны через трое суток от начала лечения антибиотиками широкого спектра действия, что значительно снижает вероятность обнаружения возбудителя [13, 17]. Поскольку пациенту проводились процедуры плазмообмена, инфузии плазмы и иммуноглобулина, определение в сыворотке крови антител к менингококку также было бы неинформативным.

Отсутствие микробиологического подтверждения менингококцемии или другой бактериемии заставило нас рассмотреть другие вероятные диагнозы.

Геморрагически-некротические высыпания на коже, поражение почек с развитием ОПН, поражение ЦНС не позволяли исключить системный васкулит.

Фульминантное течение с полиорганным поражением могут принимать АНЦА-ассоциированные васкулиты (гранулематоз Вегенера, микроскопический полиангиит), узелковый полиартериит. Тяжесть состояния больных в этом случае чаще всего обусловлена дыхательной недостаточностью (вследствие альвеолярного кровотечения), ОПН (вследствие развития экстракапиллярного полулуночного гломерулонефрита или множественных инфарктов почек, гломерулярной ишемии), сердечно-сосудистой недостаточностью, а также системной воспалительной реакцией как вследствие аутоиммунного процесса, так и присоединения бактериальной или грибковой инфекции. Подтверждающими диагностическими тестами служит выявление в сыворотке крови аутоантител к нейтрофильным цитоплазматическим антигенам: миелопероксидазе (перинуклеарные, рАНСА) и протеиназе PR-3 (цитоплазматические, сАНСА) или морфологическое исследование биоптатов пораженных органов (кожи, почек) [3, 4, 29]

Повторные эпизоды геморрагической сыпи могут наблюдаться при геморрагическом васкулите (пурпуре Шенлейн-Геноха) – иммунокомплексном негранулематозном васкулите мелких сосудов, связанном с аномальным гликозилированием IgA1, снижением его клиренса в печени и образованием иммунных комплексов (ИК) IgA1-IgG. Определенную роль в патогенезе пурпуры Шенлейн-Геноха играет активация системы комплемента как по лектиновому, так и по альтернативному пути. Иммунокомплексное повреждение сосудистой стенки приводит к развитию лейкоцитокластического васкулита с поражением кожи, суставов, желудочно-кишечного тракта, почек, в редких случаях – ЦНС и легких. Симптомы геморрагического васкулита в тяжелых случаях включают лихорадку, головные боли и судороги (как проявления цереброваскулита), боли в животе, тошноту и рвоту, кровотечения из желудочно-кишечного тракта, артралгии, поражение почек с развитием гломерулонефрита, в редких случаях – ОПН. [24, 27]

Лихорадкой, поражением почек, легких, ЦНС, сердца, кожи, а также анемией, тромбоцитопенией, лейкопенией может проявляться и системная красная волчанка (СКВ) [2]. Дифференциальная диагностика с васкулитами проводится с учетом спектра аутоантител: рАНСА, сАНСА указывают на васкулит; антинуклеарный фактор (АНФ), антитела к двуспиральной ДНК, антифосфолипидные антитела чаще обнаруживаются при СКВ. [3, 4, 29].

Отсутствие АНЦА, АНФ, антител к двуспиральной ДНК у нашего пациента делало диагнозы АНЦА-ассоциированных васкулитов и СКВ маловероятными, но не исключало их полностью, поскольку встречаются серонегативные формы этих заболеваний [29, 32].

В ряде случаев существенную помощь в дифференциальной диагностике васкулитов и ТМА оказывает биопсия пораженных органов, в частности, кожи (элементов сыпи) и почки.

В биоптате кожи пациента на 11-е сутки заболевания обнаружены слабо выраженные периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты, в части сосудов – гиалиновые тромбы и набухание эндотелия, гранулярное свечение IgG и IgM в тромбах в просвете сосудов, положительная реакция с IgG в стенках сосудов. Убедительных данных за системный васкулит, СКВ нет, описанные изменения могут наблюдаться при криоглобулинемии.

В биоптате почки (через два месяца от дебюта заболевания) данных за иммунокомплексный гломерулонефрит не обнаружено, выявлена картина нефросклероза: из трех клубочков один полностью склерозирован, в остальных – ишемия капиллярных петель; диффузно-очаговый склероз интерстиция и атрофия канальцев; артерии и артериолы – без особенностей, иммунофлюоресценция негативная.

Таким образом, патоморфологические изменения, выявленные в биоптатах кожи и почки нашего пациента, оказались неспецифичны. Однако в совокупности с данными иммунологического обследования, они послужили нам основанием для окончательного исключения АНЦА-васкулитов и СКВ, а так же пурпуры Шенлейн-Геноха. Для последней патогномоничны депозиты IgA в стенках сосудов дермы [24, 27], отсутствующие в биоптате кожи нашего пациента.

В сыворотке крови пациента в остром периоде обнаружены криоглобулины в высоком титре, патоморфологические изменения в биоптате кожи были аналогичны таковым при криоглобулинемии. Эти два факта заставили нас рассмотреть диагноз криоглобулинемического васкулита.

Криоглобулины – иммуноглобулины классов IgG и IgM, преципитирующие при температуре менее 37°C. Выделяют три типа криоглобулинемии. Криоглобулинемия I типа (моноклональная) ассоциирована с лимфопротрофиеративными заболеваниями, при которых IgG или IgM секретируются В-клеточным клоном, доброкачественным или злокачественным. При криоглобулинемиях II или III типа (смешанных) происходит избыточная продукция поликлональных IgG и моно- или поликлональных IgM, при этом последние обладают активностью ревматоидного фактора (т.е. способны образовывать комплексы с IgG). Смешанные криоглобулинемии ассоциированы с инфекциями (чаще всего – с хронической инфекцией вирусом гепатита C, но также при ВИЧ-инфекции, инфекциях вирусом Эпштейна-Барр, цитомегаловирусом), а также с аутоиммунными, лимфопротрофиеративными заболеваниями. Редко смешанная криоглобулинемия развивается вне связи с определенным этиологическим фактором (эссенциальная). Поликлональные

криоглобулины могут транзиторно выявляться при острых инфекциях.

Криоглобулины I типа не активируют систему комплемента, по крайней мере, *in vitro*. Сосудистое повреждение носит ишемический характер. Оно обусловлено гиперпродукцией моноклональных иммуноглобулинов с развитием гипервискозного синдрома и обструкции мелких сосудов преципитатами патологического иммуноглобулина, а ОПН может быть следствием обтурации почечных канальцев аналогичными преципитатами. При смешанной криоглобулинемии повреждение тканей и органов опосредовано васкулитом. В его патогенезе ключевым является образование крупных иммунных комплексов, содержащих IgM, IgG, вирусные антигены, и активация комплемента по классическому пути. В итоге развивается лейкоцитокластический васкулит мелких сосудов; при иммунофлюоресцентном исследовании в стенках сосудов выявляются депозиты IgG, IgM, C1q. При биопсии почки чаще всего обнаруживается особый вариант мембранопротрофиеративного гломерулонефрита, получивший название криоглобулинемического нефрита. Его характерной чертой является обструкция капилляров клубочков гиалиновыми псевдо-тромбами, содержащими циркулирующие иммунные комплексы, состоящие из криоглобулинов и поликлональных иммуноглобулинов.

Для криоглобулинемического васкулита характерна триада: пурпура, артралгии и слабость, часто в сочетании с лихорадкой, миалгиями. Возможно образование кожных язв, некрозов пальцев кистей и стоп, нейропатии. Проявления поражения почек варьируют от микрогематурии и протеинурии до развернутого нефротического синдрома и ОПН.

В редких случаях смешанная криоглобулинемия манифестирует тяжелым, жизнеугрожающим состоянием с поражением ЦНС и миокарда, альвеолярным кровотечением, ишемией кишечника, геморрагическими и язвенно-некротическими поражениями кожи. [3, 8, 26, 28].

У нашего пациента, несмотря на высокий титр криоглобулинов в начале заболевания, клиническое течение болезни было не характерным для криоглобулинемического васкулита. Мы не выявили маркеров хронических инфекций, прежде всего HCV. При повторных обследованиях криоглобулины в сыворотке крови не обнаруживались, моноклональный белок не выявлен, что позволило исключить криоглобулинемический васкулит. Криоглобулинемия оказалась транзиторной и, вероятно, являлась вторичной по отношению к инфекционному процессу.

Таким образом, при обследовании больного в остром периоде и дальнейшем наблюдении мы исключили АНЦА-ассоциированные васкулиты, пурпуру Шенлейн-Геноха, СКВ, криоглобулинемический васкулит.

В дебюте заболевания у нашего пациента имелись клинико-лабораторные симптомы ТМА: остро развившаяся анемия, тромбоцитопения в сочетании с резким повышением АДГ, ОПН, поражением ЦНС (делирий). По данным коагулограммы, выявлены признаки гиперкоагуляции с дефицитом противосвертывающих факторов. Кроме того, определялся нулевой уровень активности ADAMTS 13 в плазме крови пациента и ингибирование активности ADAMTS 13 в плазме здоровых доноров (рис. 6), на основании чего можно было предположить диагноз тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП)

ТТП – заболевание из группы ТМА, связанное с дефицитом активности ADAMTS 13 – металлопротеиназы, расщепляющей мультимеры фактора Виллебранда. Последние, накапливаясь, провоцируют адгезию тромбоцитов и образование «белых» тромбоцитарных тромбов в сосудах микроциркуляторного русла. ТТП проявляется «пентадой» симптомов: микроангиопатической гемолитической анемией, тромбоцитопенией, неврологической симптоматикой, лихорадкой, поражением почек (чаще всего умеренным, без развития анурии и уровнем креатинина до 200 мкмоль/л). Главным лабораторным признаком, позволяющим отличить ТТП от других видов ТМА, является крайне низкая плазменная активность ADAMTS 13 (<5%). [16]

Однако низкая активность ADAMTS 13 наблюдается не только при ТТП. Повышенная продукция мультимеров фактора Виллебранда и резкое снижение активности ADAMTS 13 вследствие потребления описано при сепсисе с ДВС-синдромом. Так, Т. Ото с соавторами выявили крайне низкую активность ADAMTS 13 (<5%) у 17 из 109 (15,6%) пациентов с сепсис-индуцированным ДВС [22].

Шестикратно повышенное содержание фактора Виллебранда в плазме крови нашего пациента, лабораторные симптомы системной воспалительной реакции, I фазы ДВС позволяли предположить, что падение активности ADAMTS 13 было обусловлено потреблением при сепсисе с ДВС, что не противоречило диагнозу менингококцемии. Кроме того, для ТТП не характерны некротическая сыпь, морфологические явления васкулита с набуханием эндотелия сосудов микроциркуляторного русла [16, 19], имевшие место в нашем случае. Учитывая вышеуказанные особенности, мы сочли возможным исключить диагноз ТТП.

Симптомы ТМА у подростка могли быть также проявлением аГУС или КАФС. Мы сочли необходимым рассмотреть в плане дифференциальной диагностики и эти заболевания.

Атипичный ГУС обусловлен неконтролируемой активацией комплемента по альтернативному пути вследствие количественного или функционального дефицита регуляторов комплемента. При воздействии провоцирующих факторов (инфекция,

вакцинация, чрезмерная физическая нагрузка и др.) происходит бурная активация комплемента с потреблением С3, образование МАК на мембранах эндотелия капилляров и, вследствие повреждения эндотелия, распространенный тромбоз микроциркуляторного русла в сочетании с отеком, расслоением, пролиферацией эндотелия [19].

Для реализации патогенетического механизма аГУС необходима интактная функция терминального отдела комплемента. У нашего пациента выявлена перманентная нулевая гемолитическая активность комплемента при нормальном уровне С3, что указывало на дефицит терминальных компонентов комплемента. По нашему мнению, развитие аГУС у пациента с ДТКК весьма маловероятно.

Патогенез КАФС связан с активацией эндотелиальных клеток под действием антифосфолипидных антител, что приводит к системной гиперкоагуляции с распространенным тромбообразованием в мелких сосудах, нередко в сочетании с тромбозами крупных артерий и вен. Клинически это выражается симптомами полиорганного поражения. Чаще всего страдают почки, ЦНС, сердце, легкие. Характерно также генерализованное ливедо, поверхностные некрозы кожи, ишемические язвы конечностей. Критериями диагностики КАФС являются признаки поражения не менее 3-х органов и систем, возникшие одновременно или в срок до 1 недели, гистологическое подтверждение окклюзии мелких сосудов, а также лабораторное выявление антифосфолипидных антител: антикардиолипиновых и/или антител к $\beta 2$ гликопротеидам и/или волчаночного антикоагулянта.

У нашего пациента не обнаружены ни антифосфолипидные антитела, ни значимого повышения волчаночного антикоагулянта в плазме, что дало нам основание исключить диагноз КАФС.

Таким образом, мы исключили у нашего пациента и основные формы ТМА как самостоятельные заболевания. По нашему мнению, морфологическая картина васкулита мелких сосудов в сочетании с тромбозом в биоптате кожи соответствует инфекционному васкулиту с ДВС, что характерно для менингококцемии и не противоречит установленному нами диагнозу.

Определенные затруднения вызывала трактовка результатов нефробиопсии, поскольку малое количество материала не позволяло провести полноценное исследование и точно верифицировать диагноз. Наличие ишемии капиллярных петель в двух из трех клубочков у пациента с признаками микроангиопатического гемолита в остром периоде снова давало основания обсуждать диагноз ТМА, чему соответствовало и быстрое (за два месяца) развитие нефросклероза в исходе ОПН.

Однако развитие нефросклероза в исходе ОПН описан и при менингококцемии. Тяжелое ОПН с потребностью в диализе осложняет менингококцемию примерно в 10% случаев. В 1% случаев в исходе ин-

вазивной менингококковой инфекции развивается ХБП, обусловленная кортикальным некрозом с последующим нефросклерозом [18, 21, 31]. Интересно, что по данным T.Ото, при сепсисе с ДВС уровень креатинина был достоверно выше, а ОПП выявлялось достоверно чаще группы больных с активностью ADAMTS 13 <20% чем в группе больных с активностью ADAMTS 13 >20% [22]. Возможно, крайне низкая активность ADAMTS 13 у нашего пациента явилась маркером тяжести тромботического процесса в рамках индуцированного менингококцемией ДВС. Нельзя также исключить, что активному тромбообразованию и усугублению тяжести ОПП способствовала генетическая тромбофилия, выявленная у больного при генетическом обследовании.

Изложенный нами диагностический поиск можно суммировать следующим образом.

В острый период у подростка отмечались ярко выраженные клинические и лабораторные признаки системной воспалительной реакции, СПОН, ДВС в фазе гиперкоагуляции/ТМА. Наиболее вероятным представлялся диагноз септицемии (менингококцемии?), осложненной СПОН, ОПП, ДВС. Однако, поскольку этот диагноз не был подтвержден бактериологически, мы вынуждены были провести широкий диагностический поиск, включавший системные васкулиты, криоглобулинемический васкулит, ТТП, аГУС, КАФС.

АНЦА-ассоциированные васкулиты, СКВ, КАФС были исключены на основании отсутствия специфических для каждого заболевания антител в сыворотке крови, пурпура Шенлейн-Геноха – учитывая отсутствие депозитов IgA в сосудах биоптата кожи. Выявленный в начале заболевания высокий титр криоглобулинов указывал на возможность криоглобулинемического васкулита. Однако криоглобулинемия оказалась транзиторной и не подтвердилась при последующих обследованиях, что позволяет трактовать ее как вторичную по отношению к острой инфекции. Таким образом, по нашему мнению, выявление криоглобулинемии не противоречит диагнозу менингококцемии.

Обнаруженные у нашего пациента в разгар заболевания лабораторные признаки ТМА и крайне низкая активность ADAMTS 13 (<5%) указывала на ТТП. Однако такое же снижение активности ADAMTS 13 описано в литературе и при сепсисе с ДВС, что обусловлено потреблением ADAMTS 13 в связи с повышенной продукцией фактора Виллебранда. Следовательно, в нашем случае низкая активность ADAMTS 13 не противоречила диагнозу менингококцемии.

Необычной находкой у больного явилась постоянная нулевая гемолитическая активность комплемента при нормальном содержании C3 и C4. Эти данные указывали на дефицит терминальных компонентов комплемента – состояние, предрасполагающее к повторным эпизодам инвазивной

менингококковой инфекции. В анамнезе у подростка отмечено два эпизода клинически диагностированной менингококцемии. Кроме того, его брат в возрасте 19 лет погиб от инфекции, клинически сходной с менингококковой. На основании этих сведений мы предположили, что у нашего пациента имеется генетически обусловленный дефицит терминальных компонентов комплемента, предрасполагающий к повторным заболеваниям менингококцемией. Настоящий, третий, эпизод оказался самым тяжелым, осложнившись СПОН и ОПП. Развитие ОПП с исходом в ХБП не противоречит диагнозу менингококцемии, поскольку, по данным литературы, встречается при этом состоянии в 1% случаев.

В то же время, перманентная нулевая гемолитическая активность комплемента у нашего больного позволила нам исключить диагноз аГУС, поскольку для реализации патогенеза этого заболевания требуется интактная функция терминального отдела комплемента.

Таким образом, наиболее вероятным нам представляется диагноз менингококцемии на фоне врожденного дефицита терминального отдела комплемента, осложненной СПОН, ДВС, ОПП.

Тяжесть состояния больного в остром периоде вынуждала нас начать лечение, не дожидаясь окончательной верификации диагноза. Мы применили антибиотики широкого спектра действия, проникающие через гематоэнцефалический барьер, процедуры плазмообмена в сочетании с пульсовыми введениями метилпреднизолона. ОПП обусловило необходимость заместительной почечной терапии (ПВВГДФ, гемодиализа).

Комбинированная и посиндромная терапия привела к улучшению общего состояния больного, разрешению полиорганной недостаточности, в дальнейшем – к частичному восстановлению функций почек, что позволило прекратить ЗПТ. Однако у подростка осталось значительное снижение фильтрационной функции почек, соответствующее ХБП IV стадии.

Прогрессирование ХБП в таком случае определяется обычными механизмами и факторами риска (артериальной гипертензией, ожирением, гиперхолестеринемией и т.п.), по поводу чего должна проводиться соответствующая терапия. Поскольку сохраняется дефицит гемолитической активности комплемента, предрасполагающий к инфекции инкапсулированными бактериями, показано назначение антибактериальной терапии при интеркуррентных респираторных заболеваниях, а также вакцинация подростка менингококковой, пневмококковой, гемофильной вакциной.

Заключение

Представленный случай полиорганной недостаточности у подростка с нулевой активностью

комплемента, системным воспалительным ответом, криоглобулинемией вызвал у нас существенные диагностические трудности. Сложность ситуации усугублялась тяжелым состоянием пациента и необходимостью одновременно с диагностическим поиском проводить неотложную терапию. Посиндромный подход, тем не менее, позволил спасти жизнь и стабилизировать состояние пациента. В результате дальнейшего обследования, катamnестического наблюдения, тщательного анализа литературных источников мы пришли к выводу о наличии у нашего пациента врожденного дефицита терминального отдела комплемента, возникновении на этом фоне повторных эпизодов менингококцемии, последний из которых осложнился СПОН, ОПН, с формированием в исходе нефросклероза и ХБП. Предрасположенность нашего пациента к повторным эпизодам менингококцемии диктует необходимость его вакцинации и профилактического применения антибиотиков, действующих на менингококк, при интеркуррентных респираторных заболеваниях.

Мы считаем, что наш случай представляет интерес для широкого круга специалистов – инфекционистов, реаниматологов, нефрологов – поскольку касается редкой и тяжелой патологии со своеобразной клинической картиной, требующей неотложной терапии.

Никто из авторов не имеет конкурирующих интересов.

Литература

1. Белобородов В.Б., Платонов А.Е., Вершинина И.В. Клинические особенности менингококковой инфекции у лиц с дефицитом терминальных компонентов комплемента. Терапевтический архив. 1999. 11: 14-18.
2. Захарова Е.В., Ипатьева Е.И., Тареева Е.И. Особенности течения и прогностические факторы неблагоприятных исходов системной красной волчанки и системных васкулитов с поражением почек. Нефрология и диализ. 2006. 8. 2: 128-140.
3. Захарова Е.В. ANCA-ассоциированные и криоглобулинемические васкулиты: диагностика и лечение (Обзор литературы). Нефрология и диализ. 2005. 7. № 1: 6-25.
4. Захарова Е.В., Яковлев В.Н., Виноградова О.В., и соавт. ANCA-ассоциированные васкулиты с поражением легких и почек: клинико-морфологическая характеристика, лечение, исходы. Клиническая медицина. 2013. № 7: 38-43.
5. Козловская Н.А., Тамиллина Н.А., Столяревич Е.С. и соавт. Катастрофический антифосфолипидный синдром у молодой больной системной красной волчанкой. Нефрология и диализ. 2010. 12. № 3: 209-221.
6. Макацария А.А., Бицадзе В.О., Хизроева А.Х. Катастрофический антифосфолипидный синдром и тромботический «шторм». Сибирский медицинский журнал. 2010. 25. № 4: 118-122.
7. Малеев В.В., Кожевникова Г.М. Клиника и диагностика менингококковой инфекции. Бюллетень «Вакцинация». 2009. № 3: <http://www.privivka.ru/ru/expert/bulletin/archive/?id=50&tid=344>.
8. Милванова С.Ю., Козловская А.В., Гордовская Н.Б. Полиморфизм клинических проявлений криоглобулинемического васкулита, ассоциированного с хроническим гепатитом С. Альманах клинической медицины. 2014. № 30: 46-51.
9. Харламова Ф.С. Менингококковая инфекция у детей. Лечащий врач. 2008. 1 <http://www.lvrach.ru/2008/01/4755564/>.
10. Angus D.C., van der Pol T. Severe sepsis and septic shock. N Engl J Med. 2013. 369. № 9: 840-851.
11. Brandtzaeg P., van Deuren M. Classification and pathogenesis of meningococcal infections. Method Mol Biol. 2012. 799: 21-35.
12. Dellinger P.R., Levy M.M., Rhodes A. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Critical Care Medicine. 2013. 41. № 2: 580-637.
13. Dornelles R.D., Pasqualotto A.C., Quadros M. et al. Deficiency of the eighth component of complement associated with recurrent meningococcal meningitis: case report and literature review. Braz J Infect Dis. 2004. 8. № 4: 328-330.
14. Emmi G., Silvestri E., Squatrito D. et al. An approach to differential diagnosis of antiphospholipid antibody syndrome and related condition. The Scientific World Journal. 2014: article ID 341342, 8 p.
15. Faix J.D. Biomarkers of sepsis. Crit Rev Clin Lab Sci. 2013. 50. № 1: 23-36.
16. George J.N. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. N Engl J Med. 2006. 354: 1927-1935.
17. Guarner J., Geer P.W., Whytney A. et al. Pathogenesis and diagnosis of human meningococcal disease using immunohistochemical and PCR assays. Am J Clin Pathol. 2004. 122. №5: 754-764.
18. Kennedy C., Khilji S., Dorman A. et al. Bilateral Renal Cortical Necrosis in Meningococcal Meningitis. Case Reports in Nephrology. 2011. article ID 274341, 3 p.
19. Laurence J. Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): treating the patient. Clin Adv in Hemat and Oncol. 2013. 11. № 10. Suppl 15: 4-16.
20. Lewis A.L., Ram S. Meningococcal disease and the complement system. Virulence. 2014. 5. № 1: 98-126.
21. Marotto M.S., Marotto P.C., Sztajn bok J. et al. Outcome of acute renal failure in meningococemia. Ren Fail. 1997. 19: 807-10.
22. Omo T., Mimuro J., Madoiva S. et al. Severe secondary deficiency of von Willebrand factor–cleaving protease (ADAMTS13) in patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: its correlation with development of renal failure. Blood. 2006. 107. № 2: 528-534.
23. Pathan L., Faust S.N., Levin M. Pathophysiology of meningococcus meningitis and septicemia. Arch Dis Child. 2003. 88. № 7: 601-607.
24. Trnka P. Henoch-Schonlein purpura in children. Journal of Paediatrics and Child Health. 2013. 49: 995–1003.
25. Pettigrew H.D., Teuber S.S., Gershin M.E. Clinical Significance of Complement Deficiencies. Ann of the New York

Acad of Scienc. 2009. 1173: 108–123.

26. *Ramos-Casals M., Stone J.H., Cid M.C., Bosch X.* The cryoglobulinemias. *Lancet*. Aug 23. 2011 [Medline].

27. *Reamy B.V., Williams P.M.* Henoch-Schönlein Purpura. *Am Fam Physician*. 2009. 80. № 7: 697-704.

28. *Retamozo S., Brito-Zeron P., Bosch X. et al.* Cryoglobulinemic disease. *Hematol Malignan Oncology Journal*. Nov 15 2013 [Medline].

29. *Semple D., Keogh J., Forni L., Venn R.* Vasculitis on the intensive care unit – part 1: diagnosis. *Critical Care*. 2005. 9: 92-97.

30. *Semple D., Keogh J., Forni L., Venn R.* Vasculitis on the intensive care unit – part 2: treatment and prognosis. *Critical Care*. 2005. 9: 193-197.

31. *Slack R., Hawkins K.C., Gilbooley L.* Long-term outcome of meningococcal sepsis-associated acute renal failure. *Pediatr Crit Care Med*. 2005. 6: 477-9.

32. *Soding P.F., Lockwood C.M., Park G.R.* The intensive care of patients with fulminant vasculitis. *Anaesth Intens Care*. 1994. 22: 81-89.

33. *Tedesco F.* Inherited complement deficiencies and bacterial infections. *Vaccine*. 2008. 26. Suppl 8: 13-18.

Дата получения статьи: 25.09.2015

Дата принятия к печати: 25.03.2016

Случай неходжкинской лимфомы, манифестировавший почечной недостаточностью

Л.В. Михайлова¹, Э.Г. Аглиуллина¹, Е.Л. Чернявская², С.В. Новиков²

¹ ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12

² БУЗОО «ГКБ №1 им. Кабанова А.Н.» 644112, г. Омск, ул. Перелета, д. 7

A case of a non-hodgkin's lymphoma manifested by renal failure

L.V. Mikhaylova¹, E.G. Agliullina¹, E.L. Chernyavskaya², S.V. Novikov²

¹ The State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Training «Omsk State Medical University» of the Ministry of Health Care of the Russian Federation, 12, Lenin str., 644099 Omsk, Russian Federation

² State budgetary healthcare institution of Omsk region «Kabanov City Clinical Hospital №1», 7, Pereleta str., 644112 Omsk, Russian Federation

Ключевые слова: неходжкинская лимфома, почечная недостаточность, интерстициальный нефрит, экстранодальная лимфома, лимфоматозная инфильтрация почек

Резюме

Неходжкинские лимфомы – группа различных по клиническим и морфологическим проявлениям заболеваний, относящихся к злокачественным новообразованиям лимфоидной и кроветворной тканей. Проявления неходжкинских лимфом зависят от локализации опухолевого очага и скорости пролиферации опухолевых клеток. Первичное развитие очага опухоли в лимфоидной ткани нелимфоидных органов (желудочно-кишечного тракта, органов дыхания, кожи, почек и др.) определяется как экстранодальный вариант неходжкинской лимфомы. Клиника может быть обусловлена нарушением функции, сдавлением пораженного органа и сосудисто-нервных пучков, а также рядом неспецифических симптомов, связанных с опухолевой прогрессией. Такой широкий спектр клинических проявлений нередко затрудняет постановку диагноза.

Поражение почек при неходжкинских лимфомах встречается крайне редко, так как лимфоидная ткань в почках практически отсутствует. При неходжкинских лимфомах могут развиваться некоторые формы гломерулонефритов, а также острая почечная недостаточность вследствие инфильтрации паренхимы почек опухолевыми клетками или обструкции опухолью мочевых путей и сосудов почек. При этом неходжкинская лимфома с первичной экстранодальной локализацией в почках может дебютировать с острой почечной недостаточности, а специфические проявления могут появиться позже. В такой ситуации трудности постановки гематологического диагноза ложатся на плечи врачей-нефрологов.

В данной статье мы приводим описание клинического случая неходжкинской лимфомы, проявившейся почечной недостаточностью вследствие двусторонней лимфоматозной инфильтрации почек.

Abstract

Non-Hodgkin's lymphomas are the group of diseases with different clinical and morphological manifestations related to malignant neoplasms of lymphoid and hematopoietic tissues. Manifestations of non-Hodgkin's lymphomas depend on the localization of the tumor focus and the tumor cell's proliferation speed. Initial development of tumor foci in the lymphoid tissue of non-lymphoid organs (gastrointestinal tract, respiratory system, skin, kidney, etc.) is defined as extranodal embodiment of non-Hodgkin's lymphoma. The clinic manifestations can be caused by dysfunction, compression of the affected organ and neurovascular bundles, as well as by a number of non-specific symptoms associated with tumor progression. Such a wide range of clinical manifestations often makes the diagnosis rather difficult.

Адрес для переписки: 644112, г. Омск, ул. Перелета, д. 7,

кафедра пропедевтики внутренних болезней ОмГМУ, Михайловой Л.В.

Телефон: 8 (3812) 73-33-37 E-mail: mihalysa@mail.ru

The kidneys' defeat in non-Hodgkin's lymphoma is extremely rare, as the lymphoid tissue in the kidneys is virtually nonexistent. In case of non-Hodgkin's lymphoma some forms of glomerulonephritis and acute renal failure due to renal parenchymal infiltration of tumor cells or tumor obstruction of the urinary tract and kidneys' blood vessels can develop. This non-Hodgkin's lymphoma with primary extranodal localization in the kidneys could make his debut with acute renal failure, and specific symptoms may appear later. In this situation, the difficulties of the hematological diagnosis are entrusted to nephrologists.

In this article, we describe a clinical case of non-Hodgkin's lymphoma, manifested by renal failure due to bilateral renal lymphomatous infiltration.

Key words: non-Hodgkin's lymphomas, renal failure, interstitial nephritis, extranodal lymphoma, renal lymphomatous infiltration

Введение

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) – гетерогенная группа злокачественных лимфопролиферативных опухолей, различающихся по биологическим свойствам, морфологическому строению, клиническим проявлениям, ответу на терапию и прогнозу. НХЛ возникают из В-лимфоцитов (около 80% случаев НХЛ), Т-лимфоцитов (от 15% до 20% от НХЛ), или Т-киллеров (НК/Т-клеток) (редкие формы) [10]. В США в 2013 году зарегистрировано около 70 тыс. новых случаев НХЛ и около 19 тыс. случаев смерти от НХЛ [14]. НХЛ составляют около 4,5% от всех злокачественных опухолей и являются девятой по значимости причиной смерти от рака среди мужчин и седьмой среди женщин. Большинство случаев НХЛ зарегистрировано у пациентов старше 65 лет [6, 12].

НХЛ начинаются с появления одиночного опухолевого узла, который может располагаться в лимфатических узлах и лимфоидной ткани тимуса или селезенки (нодальное поражение), лимфоидной ткани нелимфоидных органов – желудочно-кишечного тракта, кожи, ЦНС, органов дыхания и др. (экстранодальное поражение) или в костном мозге (лейкемические варианты) [2]. Распространение НХЛ происходит путем лимфогенного или гематогенного метастазирования. Наиболее часто первым проявлением НХЛ является поражение периферических лимфоузлов (35-38%): они безболезненные, плотные, не спаяны с кожей и окружающими тканями, а позже образуют конгломераты. Вовлечение в процесс селезенки составляет 30-40% случаев, печени – 15-50%, костного мозга – 30-40%, ЖКТ – 10-24%, костей – 5-15%, легочные поражения составляют от 3 до 6% [4]. Первичные НХЛ ЦНС встречаются преимущественно у лиц старше 60-70 лет, причем возможно как солидное паренхиматозное поражение, так и лептоменингеальное. Отмечено, что клиническая симптоматика появляется за несколько недель до диагностики опухоли и определяется её локализацией, за исключением поражения мозговых оболочек, клинические проявления которого редки [1]. Вовлечение почек в патологический процесс при НХЛ возникает крайне редко, т.к. в почках почти отсутствует лимфоидная ткань. По данным ряда авторов, повреждение почек

у пациентов с НХЛ встречается с частотой до 10% и может реализоваться в виде паранеопластических гломерулопатий (экстракапиллярного или мембрано-пролиферативного гломерулонефрита, мембранозной нефропатии, болезни минимальных изменений, фокально-сегментарного гломерулосклероза), а также острой почечной недостаточности (ОПН) вследствие инфильтрации паренхимы почек опухолевыми клетками, обструкции опухолью мочевых путей и сосудов [5, 8, 9]. Частыми гистологическими подтипами лимфом с поражением почек являются диффузная В-крупноклеточная лимфома и мелко-клеточная Т-лимфоцитарная лимфома, реже – лимфома из НК/Т-клеток [11].

Клинические проявления НХЛ обусловлены расположением опухолевых очагов и пролиферативной активностью опухолевых клеток, возможны симптомы нарушения функции пораженного органа, сдавления сосудов, нервных пучков, трахеи, пищевода, желчевыводящих путей и др. В 20% случаев в костном мозге развивается лейкемическая трансформация. До лейкемизации гемограмма не имеет характерных особенностей. Общими проявлениями болезни, связанными с прогрессированием лимфомы, являются: лихорадка и озноб, проливные ночные поты, выраженная и необъяснимая слабость, кожный зуд, похудание [13]. Поскольку поражение почек при НХЛ обусловлено развитием ОПН и гломерулопатий, его следует заподозрить при возникновении олигоанурии, отеков, изменениях в анализе мочи, повышении азотистых шлаков, увеличении почек в размерах при УЗИ или КТ/МРТ.

НХЛ диагностируют на основании морфологического (цитологического или гистологического) и иммуногистохимического исследования опухолевого образования. Чаще всего выполняют биопсию периферических лимфатических узлов. Целью иммунофенотипирования является определение В- и Т-клеточного происхождения опухоли и уровня нарушения дифференцировки. Поскольку возможно расположение опухолевых очагов в любых органах и тканях, план обследования должен включать: физикальное исследование с осмотром и пальпацией всех групп периферических лимфатических узлов, различные методы визуальной диагностики с обязательной КТ всех зон локализации лимфа-

тической ткани (шея, грудная клетка, брюшная полость, малый таз, по показаниям – головной мозг). При подозрении на вовлечение ЖКТ показаны эндоскопические исследования с биопсией участков слизистой оболочки (ФГДС, ФКС). Для исключения поражения костного мозга осуществляют билатеральную трепанобиопсию и пункционное исследование костного мозга [2].

При подозрении на поражение почек у больного с НХЛ необходимо выполнять морфологическое исследование почечной ткани с использованием световой и электронной микроскопии и иммунофлюоресценции. Данные световой микроскопии позволят обнаружить инфильтрацию паренхимы почек лимфоидными клетками, а также тубулоинтерстициальное поражение, связанное с гемолизом или осложнениями терапии НХЛ («синдром лизиса опухоли»/уратная нефропатия, радиационная нефропатия, нефротоксическое воздействие полихимиотерапии). При гломерулярном поражении почек на фоне НХЛ проведение электронной микроскопии и иммунофлюоресценции позволит определить тип гломерулопатии в зависимости от типа и характера отложения депозитов.

Описание случая

Приводим клинический случай лимфомы с поражением обеих почек, клинически проявившейся почечной недостаточностью.

Пациентка Б., 61 года, переведена в отделение диализа ГКБ №1 12 января 2012 года из БСМП №1, где в течение одного месяца получала лечение гемодиализом по поводу ОПН. На момент поступления предъявляла жалобы на выраженную общую слабость, снижение аппетита, головокружение, снижение зрения.

Считает себя больной с осени 2010 года, когда на фоне повышения АД до 160/90 мм рт. ст. появилась неврологическая симптоматика в виде слабости в ногах, шаткости походки, ощущения онемения конечностей, в связи с чем больная была госпитализирована по скорой помощи с подозрением на ОНМК. В стационаре по данным МСКТ головного мозга ОНМК не подтвердилось, выявлены признаки умеренно выраженной сосудистой энцефалопатии, внутренней гидроцефалии. По результатам УЗИ почек структурной патологии не выявлено, размеры почек: правой – 100*40 мм, паренхима 15 мм, левой – 108*40 мм, паренхима 15 мм. Проведено исследование гормонов щитовидной железы – выявлен гипотиреоз, назначен L-тироксин. Принимала препараты из группы иАПФ, сосудистые, ноотропы, на фоне лечения отмечалась положительная динамика, но сохранялась общая слабость.

Летом 2011 г. без видимой причины отметила уменьшение количества и потемнение мочи. Не обследовалась, лечилась самостоятельно настоями

трав, диурез восстановился. С сентября 2011 года нарастающая общая слабость, слабость в ногах, головокружение. В октябре-ноябре 2011 года проходила обследование в терапевтическом стационаре. В общих анализах крови и мочи отклонений от нормы не выявлено, креатинин 126 мкмоль/л. По МСКТ головного мозга с контрастированием выявлены многочисленные супратенториальные очаги. Неврологом выставлен диагноз: Субкортикальная артериопатия Бинсвангера. Назначены сосудистые препараты, проводимое лечение с незначительным эффектом. В декабре 2011 г. появилась клиника почечной недостаточности: анурия, тошнота, рвота, отеки нижних конечностей. Амбулаторно по УЗИ выявлено увеличение почек: размеры правой – 125*76 мм, паренхима 30 мм, левой – 128*73 мм, паренхима 28 мм. По неотложной помощи доставлена в урологическое отделение БСМП №2. При обследовании выявлена гиперазотемия, анемия, по МСКТ ОБП с контрастированием: почки значительно увеличены в размерах, снижена выделительная функция. Диагностирован острый интерстициальный нефрит с развитием ОПН, требующей заместительной почечной терапии. Переведена в БСМП №1, где в условиях ОРИТ проводились ежедневные сеансы гемодиализа, пульс-терапия преднизолоном по 500 мг в/в в течение 3 дней, затем преднизолон в таблетках по 30 мг в сутки, гемо- и плазматрансфузии, антибиотики, антикоагулянты, гастропротекторы. На фоне проводимого лечения сохранялись анурия и гиперазотемия, в связи с чем консультирована нефрологом ГКБ №1, рекомендован перевод в отделение диализа для дальнейшего лечения.

При поступлении в ГКБ №1 12.01.2012 г.: Состояние тяжелое. Сознание ясное. Активна в пределах кровати. Телосложение правильное. Нормостеник. Масса тела снижена. Периферические лимфоузлы, щитовидная железа, молочные железы без особенностей. Кожа бледная, без высыпаний, умеренной влажности. Стопы и голени пастозны. Грудная клетка симметрична, обе половины одинаково участвуют в акте дыхания. ЧД 18 в минуту. При сравнительной перкуссии определяется легочный звук, дыхание жесткое, ослаблено в нижних отделах слева, побочных дыхательных шумов нет. Границы относительной сердечной тупости не расширены. АД 150/90 мм рт.ст. ЧСС 92 в минуту. Тоны сердца ритмичны, приглушены. Язык влажный, у корня белый налет. Передняя брюшная стенка мягкая, безболезненная. Перкуторно во фланках живота притупление. Печень на 2 см выступает из-под реберной дуги. Селезенка, поджелудочная железа, почки не пальпируются.

В общем анализе крови выявлена анемия, выраженное ускорение СОЭ, однократно – небольшой тромбоцитоз. Количество лейкоцитов в норме, лейкоцитарная формула без особенностей (табл. 1). Анализы мочи не выполнялись по причине анурии.

В биохимическом анализе крови – гиперазотемия (креатинин 353 мкмоль/л, мочевина 18 ммоль/л), калий 4,22 ммоль/л, общий белок 61 г/л, альбумины 36 г/л. По ЭКГ определялась синусовая тахикардия 105 в минуту.

Таким образом, данные анамнеза и результаты обследования свидетельствовали о быстром развитии почечной недостаточности с анурией в сочетании с увеличением почек. При этом очевидного этиологического фактора ухудшения функции почек выявлено не было. Рабочим диагнозом оставался «Острый интерстициальный нефрит», возможно, лекарственной этиологии, т.к. из анамнеза известно о самолечении травами, кроме того, пациентка дважды проходила исследование с внутривенным введением рентгеноконтрастных средств. Проводилась дифференциальная диагностика с системными заболеваниями, в том числе с системным васкулитом, а также амилоидозом, паранеопластическим процессом. При выполнении ревмотестов отмечено повышение СРБ до 10 мг/л, при этом ревматоидный фактор и антистрептолизин были отрицательные. По данным электрофореза белков сохранялась гипопроотеинемия (общий белок 56 г/л), гипоальбуминемия, гипергаммаглобулинемия (альбумины – 41%, гамма-глобулины – 26%). Иммунограмма, исследование крови на ANCA и ANA не были выполнены по техническим причинам. В рамках онкопоиска проводилась ФГДС (выявлен эрозивный гастрит), при гинекологическом исследовании патологии не выявлено. Запланировано выполнение МСКТ органов грудной клетки и брюшной полости. Решение вопроса о выполнении биопсии почки, безусловно, показанной в данном случае с целью диагностики основного процесса в почках, было отложено до стабилизации состояния пациентки.

С 16.01.2012 г. отмечалось прогрессивное ухудшение состояния: на фоне сохраняющейся анурии

и гиперазотемии нарастание слабости, учащенное сердцебиение. 17.01.2012 г. появилось угнетение сознания – сопор, пациентка переведена в ОРИТ, осмотрена неврологом. Срочно выполнена нативная МСКТ головного мозга, органов брюшной полости, по результатам которой выявлены признаки геморрагического инсульта в лобной доле справа, субарахноидальное кровоизлияние. Размеры почек: правой – 147×91 мм, левой – 140×89 мм; паренхима обеих почек значительно утолщена, полостная система сдавлена. В коагулограмме – выраженные изменения в виде удлинения протромбинового времени, АЧТВ, тромбинового времени, снижения уровня фибриногена, повышения Д-димеров в 20 раз. Диагноз: ОНМК по геморрагическому типу в бассейне правой передней мозговой артерии. На фоне нарастающего отека мозга, сердечно-сосудистой недостаточности на пятые сутки пребывания в стационаре произошла остановка сердечной деятельности, констатирована биологическая смерть.

Основной клинический диагноз. Комбинированное заболевание: 1. Острый интерстициальный нефрит с развитием ОПН. 2. ОНМК по геморрагическому типу в бассейне правой передне-мозговой артерии. Субарахноидальное кровоизлияние.

Результаты аутопсии. Головной мозг: справа с захватом лобной теменной и части височной доли в глубоких отделах полость 4,7 см, заполненная свернувшейся кровью, желудочки мозга расширены, в просвете кровь. Сосуды основания головного мозга плотные, спавшиеся, тонкостенные с атеросклеротическими бляшками. В краях гематомы пропитывание ткани кровью, периваскулярный, перипеллюлярный отек; пролиферация клеток глии; стаз, сладж эритроцитов в мелких сосудах. Легкие обычных размеров. В капиллярах межальвеолярных перегородок, периваскулярно – скопления лимфоидных элементов с полиморфными ядрами, мелкодисперсным хроматином. Сердце массой 400 г.

В миокарде – межмышечный отек, вакуолярная белковая дистрофия, гипертрофия кардиомиоцитов. В капиллярах миокарда – стазы из лимфоидных бластных клеток. Печень массой 1600 г, размерами 21×27×7 см. В печени наблюдается вакуолярная белковая дистрофия гепатоцитов, склероз стенок протоков, мелкофокусная инфильтрация портальных трактов полиморфными лимфоидными элементами. Поджелудочная железа: междольковый склероз, липоматоз, склероз стенок протоков, периваскулярно – инфильтрация лимфоидными элементами с полиморфными ядрами. Почки: макроскопически – увеличены каждая до 430 гр, размерами 17×12×10 см, поверхность дольчатая с мелкодисперсными кровоизлияниями. Билатерально в строме диффузная обиль-

Таблица 1

Динамика показателей общего анализа крови больной Б.

	12.01.2012	13.01.2012	16.01.2012	17.01.2012
Лейкоциты ×10 ⁹ /л	7,0	4,7	5,3	5,7
палочкоядерные, %	2	3	3	3
сегментоядерные, %	77	63	58	72
миелоциты, %	-	-	1	-
эозинофилы, %	-	-	-	-
базофилы, %	-	2	-	-
лимфоциты, %	17	23	32	17
моноциты, %	4	9	6	8
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	321	247	225	267
Эритроциты ×10 ¹² /л	2,99	2,86	2,71	2,72
Гемоглобин, г/л	81	79	79	74
СОЭ, мм/час	54	38	50	34

ная инфильтрация из полиморфных лимфоидных клеток, сдавливающая каналы (рис. 1). В расширенных венулах, капиллярах отдельных клубочков скопления аналогичных клеток, отдельные клубочки деформированы, фрагментированы, склерозированы (рис. 2). Структура надпочечника справа нарушена: определяются два узла размерами 1,5 см и 2,3 см. В коре, мозговом слое, окружающей клетчатке – скопления лимфоидных элементов с полиморфными ядрами, мелкодисперсным хроматином. Селезенка массой 130 г, размерами 10×6×5 см. Рисунок строения селезенки стерт за счет диффузной пролиферации лимфоидных элементов с полиморфными ядрами, мелкодисперсным хроматином, кровоизлияниями, отмечено отложение гранул гемосидерина. Парааортальные забрюшинные лимфоузлы справа размерами до 1,5-2,5 см. Рисунок строения лимфатических узлов стерт за счет диффузной пролиферации лимфоидных элементов с полиморфными ядрами с мелкодисперсным хроматином, инфильтрация данными элементами капсулы лимфоузлов, окружающей клетчатки (рис. 3). Костный мозг: на фоне массивных кровоизлияний очаговые скопления полиморфных лимфоидных элементов. В щитовидной железе обильная лимфо-плазмочитарная инфильтрация, склероз стромы. В дерме: кровоизлияния, периваскулярно – инфильтрация полиморфными лимфоидными клетками.

Основной патологоанатомический диагноз. Первое конкурирующее заболевание: генерализованная диффузная мелко-крупноклеточная лимфома с поражением парааортальных забрюшинных лимфоузлов, селезенки, печени, надпочечника справа, почек, миокарда, легких, костного мозга. Второе конкурирующее заболевание: внутримозговая гематома правой лобной, теменной, височной доли головного мозга с прорывом в желудочки головного мозга при атеросклерозе сосудов.

Обсуждение

Основным проявлением НХЛ в описанном случае явилась почечная недостаточность, которая дебютировала с уменьшения количества мочи и в течение полугода «привела» больную к необходимости в заместительной почечной терапии. Задолго до симптомов почечной недостаточности, несмотря на проводимое лечение, сохранялась необъяснимая выставляемыми диагнозами постоянная общая слабость. Ни ознобов, ни лихорадки, ни похудания у пациентки не отмечалось. Характерных для лейкоэмизации НХЛ изменений в общем анализе крови не было. Поскольку заболевание манифестировало почечным повреждением, биопсия почки помогла бы поставить диагноз, но в условиях отделения диализа ее выполнение было невозможно в связи с тяжелым состоянием пациентки и гипокоагуляцией по данным коагулограммы. Учитывая наличие пораже-

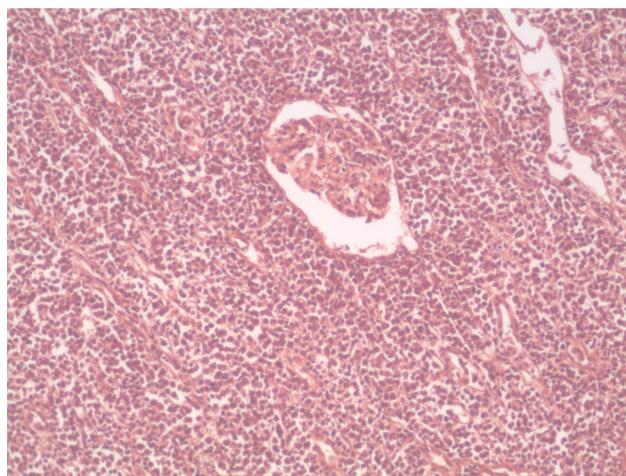


Рис. 1. Почка. Диффузная обильная инфильтрация из полиморфных лимфоидных клеток, сдавливающая каналы. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 250.

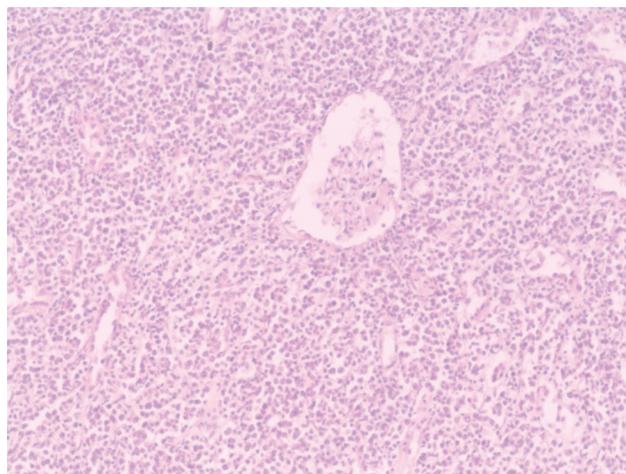


Рис. 2. Почка. В капиллярах отдельных клубочков – скопления полиморфных лимфоидных клеток, отдельные клубочки деформированы, склерозированы. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 250.

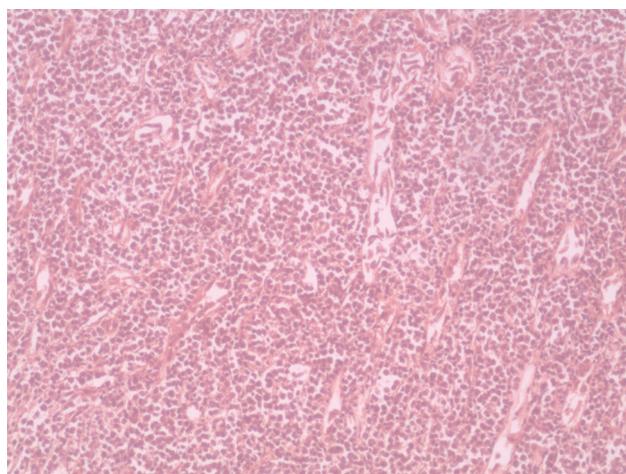


Рис. 3. Лимфатический узел. Диффузная пролиферация лимфоидных элементов с полиморфными ядрами с мелкодисперсным хроматином. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 250.

ния костного мозга по результатам аутопсии, в постановке диагноза могло бы помочь исследование костномозгового пунктата, но отсутствие характерных изменений в гемограмме и исследовании белковых фракций не позволили заподозрить НХЛ или множественную миелому, а значит, необходимости в выполнении пункции костного мозга формально не было. Возможно ли было поставить диагноз НХЛ на предшествующих последней госпитализации этапах, а самое главное – повлияло бы специфическое воздействие на очаг опухоли на исход заболевания? Ответить на эти вопросы трудно. В течение месяца перед поступлением в отделение диализа ГКБ №1 противопоказаний к проведению биопсии почки не было, и диагноз НХЛ мог быть поставлен на основании морфологического исследования почечной ткани. Лечение острого интерстициального нефрита при лимфопролиферативных заболеваниях требует обязательного воздействия на очаг опухоли, при прогрессировании которой все терапевтические вмешательства, направленные на отдельные звенья патогенеза острого интерстициального нефрита, будут заведомо безуспешными. Однако в случае назначения специфического лечения к имеющейся почечной недостаточности могли присоединиться осложнения терапии НХЛ: «синдром лизиса опухоли», нефротоксическое воздействие химиотерапии и радиационная нефропатия [7].

По результатам аутопсии в структуре головного мозга не описано солидных образований, поражения мозговых оболочек и лимфоидных элементов в сосудах и желудочках, что позволяет рассматривать аутопсийную картину как возникшее осложнение атеросклеротического поражения сосудов головного мозга (артериопатии Бинсвангера). ОНМК по геморрагическому типу с формированием внутримозговой гематомы внесло свои коррективы в исход госпитализации.

Таким образом, особенности течения заболевания у данной пациентки с преобладанием клиники поражения почек, а также ограничение объема диагностических мероприятий в связи с тяжестью состояния не позволили поставить диагноз неходжкинской лимфомы при жизни пациентки, он был установлен посмертно.

Заключение

В заключение хотелось бы обратить внимание на то, что острое почечное повреждение на фоне диффузной инфильтрации паренхимы почек со сдавлением канальцев характерно для злокачественных лимфоидных заболеваний, в том числе НХЛ [3]. При этом НХЛ с первичной экстра nodальной локализацией может дебютировать с острой почечной недостаточностью, а специфические проявления могут появиться позже. Зачастую нефрологам приходится осуществлять диагностику не только пора-

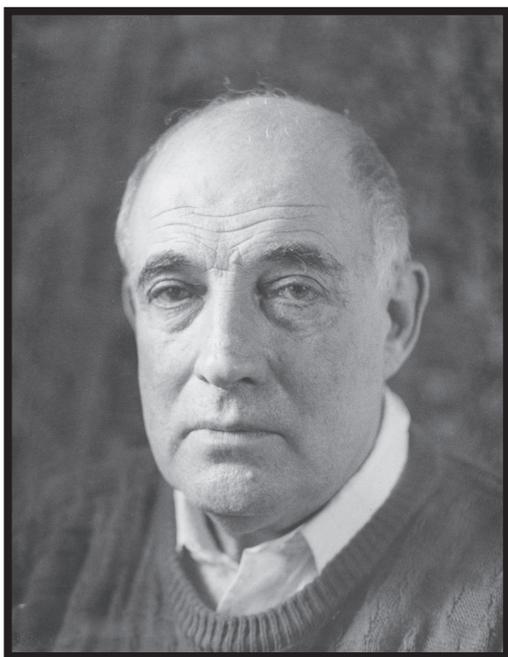
жения почек, но и гематологических заболеваний, что сопровождается значительными диагностическими и тактическими трудностями. Большую роль в своевременной постановке диагноза играет исследование костного мозга, а также иммунохимические исследования крови, однако ведущая роль принадлежит полноценному исследованию почечной ткани с проведением световой, электронной микроскопии и иммунофлюоресценции.

Никто из авторов не имеет конфликтов интересов.

Литература

1. Богданов А.Н., Максимов А.Г., Саржевский В.О., Аюсов Н.А. Особые формы неходжкинских лимфом. Практическая онкология. 2004. Т.5. №3: 216-222.
2. Клиническая онкогематология: Руководство для врачей / Под ред. М.А.Волковой. М.: Медицина, 2001: 576 с.
3. Нефрология: неотложные состояния / Под ред. Н.А. Мухина. М.: Эксмо. 2010: 288 с.
4. Основы клинической гематологии: учебное пособие / С.А. Волкова, Н.Н. Боровков. – Н. Новгород: Издательство Нижегородской гос. медицинской академии, 2013: 400 с.
5. Ткаченко Н.Я., Варясин В.В., Жукова М.Е. и др. Поражение почек при диссеминированной неходжкинской лимфоме (лимфосаркоме) – случай почечной недостаточности вследствие билатеральной лимфоматозной инфильтрации. Нефрология и диализ. 2001. Т. 3. № 4: 61-72.
6. Bellera C., Proulx D. Barriers to inclusion of older adults in randomised controlled clinical trials on Non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2013. 39(7): 812-817.
7. Merlini G., Pozzari C. The Kidney in Plasma Cell Dyscrasias. Edited by Herera G.A. Karger. 2007. 153: 66-86.
8. Napoli M., Montinaro A.M. et al. The bilateral renal lymphoma: an incurable disease? Case report. *G. Ital. Nefrol.* 2014. 31(1). pii: gin/31.1.13.
9. Shi-Jun Li, Hui-Ping Chen et al. Renal Involvement in Non-Hodgkin Lymphoma: Proven by Renal Biopsy. *PLoS One.* 2014. 9(4). e95190.
10. Smith M.R. Non-Hodgkin's lymphoma. *Curr Probl Cancer.* 1996. 20(1): 6-77.
11. Vedovo F., Pavan N. Incidence and distribution of lymphoid neoplasm of the urinary tract and male genital organs in an urban area of northern Italy in the last decade. *Urologia.* 2014. 6(81). 20-23.
12. Wang H.T., Yang B et al. Analysis for clinicopathological features, therapy and prognosis of 30 elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* 2013. 1(6): 1464-1470.
13. Zelenetz AD, Advani RH et al. Non-Hodgkin's lymphomas. *J Natl Compr Canc Netw.* 2008. 6(4): 356-421.
14. Zelenetz AD, Wierda WG et al. Non-Hodgkin's lymphomas, version 1.2013. *J Natl Compr Canc Netw.* 2013. 11(3): 257-272.

Дата получения статьи: 14.10.2015
Дата принятия к печати: 05.05.2016



27 марта 2016 года в Санкт-Петербурге в возрасте 86 лет скончался Яков Юрьевич Багров, замечательный врач, ученый, многолетний автор и член редакционного совета журнала «Нефрология и Диализ». В этом номере мы публикуем очередную статью Якова Юрьевича, работу над которой он закончил буквально за несколько недель до смерти и еще успел порадоваться предстоящей публикации. В работе была и еще одна статья, которую мы надеемся подготовить к печати и опубликовать в ближайшее время.

Яков Юрьевич был не просто коллегой, он был другом для многих из нас, и невозможно передать в коротком тексте, да даже если бы и не в коротком, что он значил для людей, которым оказал честь своей дружбой и привязанностью. Но для тех, кто не был с ним близко знаком, мы хотим рассказать хотя бы немного о личности, жизни и работе Я.Ю. Багрова.

Я.Ю. Багров родился в 1929 году в г. Златоусте, в медицинской семье. Его отец, Ю.Б. Багров, был хирургом. В 1947 году Яков Юрьевич поступил в 1-й Ленинградский медицинский институт, после окончания института работал врачом-терапевтом в г. Беломорске, в Карелии, затем врачом «Скорой помощи» в Ленинграде. В 1958-1961 гг. он учился в аспирантуре Ленинградского санитарно-гигиенического института,

а с 1961 г. и до последних дней жизни работал в Институте эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН – сначала младшим, затем старшим, потом ведущим и главным научным сотрудником и, наконец, заведующим лабораторией сравнительной физиологии и биохимии тканевых барьеров. Доктор медицинских наук (1986), Я. Ю. Багров опубликовал более ста научных работ, в том числе был соавтором коллективной монографии «Очерки психофармакологии человека» (1968) и автором монографии «Водно-солевой гомеостаз при недостаточности кровообращения» (1984), которая стала настольной книгой врачей самых разных профессий – нефрологов, терапевтов, кардиологов, анестезиологов....

Как ученый Яков Юрьевич обладал необыкновенно широким взглядом не только на проблемы водно-солевого гомеостаза, которыми много лет занимался непосредственно, но и на физиологию в целом, да, пожалуй, и на биологию в самом широком смысле этого слова. Объектом его исследований были и простейшие, и высшие позвоночные, для его работ был характерен эволюционный и в то же время холистический подход, и это очень ощущается даже в названиях его своеобразных статей-лекций, опубликованных в нашем журнале: «Эволюция и болезнь», «Генерализованные отеки: патогенез и лечение», «Роль почки в гормональных механизмах гомеостаза», «Почка, гормоны и беременность», «Роль почек в поддержании кислотно-щелочного равновесия организма».

Я.Ю. Багров вел большую педагогическую работу, на протяжении многих лет читал два оригинальных курса лекций в Медицинской академии им. И.М. Мечникова, и те, кому довелось слушать его в институте или на конференциях, будут помнить их в первую очередь потому, что они заставляли и учили думать. Казалось, что он сам вместе со слушателями движется от одного отдела нефрона к другому и принимает личное участие в процессах внутриканальцевого транспорта, и это было так наглядно и ярко, что никакие современные и высокотехнологичные «презентации в режиме реального времени» не идут ни в какое сравнение.

Но самое главное (нет, еще не самое, но очень важное) – Яков Юрьевич до самых последних дней оставался практикующим врачом, несмотря на проблемы с собственным здоровьем. Для великого множества друзей, родственников, знакомых, «знакомых знакомых» и совершенно незнакомых людей, очень известных и вполне заурядных, он был врачом личным, врачом семейным, консультантом и даже, если можно так выразиться, медицинским диспетчером. Настоящий клиницист широчайшего диапазона, он понимал медицину как мало кто, и в практической медицине, как и в науке, обладал редким даром увидеть ситуацию в целом.

А вот теперь самое главное – обаяние личности. В круг его друзей входили ученые, поэты, режиссеры, журналисты... Он был энциклопедический человек, в истинном смысле слова «полимат». Любил и глубоко понимал историю, литературу, музыку, точные науки, всего не перечислить. По внутренней сути он был читатель книг, особенно стихов. Знал наизусть километры поэтических текстов, сам писал стихи, серьезные и «на случай», но всегда талантливые и уместные. Впрочем, и это не было бы так важно (книги ведь, даже и сейчас, многие читают и довольно многие пишут) если бы не доброта, настоящий, непоказной интерес к людям и настоящая же, непоказная скромность, абсолютное нравственное чутье, безупречная гражданская позиция, мужество, внутреннее достоинство и всеобъемлющее чувство юмора.

Ну, вот на этом, наверное, и закончим. Будем помнить.

Друзья, коллеги



Медицинская общественность Воронежской области, детские нефрологи России с глубоким прискорбием извещают, что 27 марта 2016 года ушла из жизни профессор кафедры госпитальной и поликлинической педиатрии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач России Ситникова Валентина Пантелеевна.

Ситникова В.П. в 1953 г. окончила 2-й Московский Государственный медицинский институт с отличием. В 1957 г. защитила кандидатскую диссертацию на тему «Значение электрокардиологического метода исследования для диагностики врожденных пороков сердца у детей». С 1957 по 1959 гг. работала ассистентом кафедры госпитальной педиатрии Воронежского государственного медицинского института им. Н.Н. Бурденко, с 1959 г. по 2002 г. заведовала этой кафедрой, с 2002 г. по настоящее время работала в должности профессора кафедры. В 1975 г. защитила докторскую диссертацию на тему «Течение и исход гломерулонефрита у детей», являлась автором более 350 научных работ, соавтор монографий и учебно-методических пособий, посвященных заболеваниям почек у детей.

В течение многих десятков лет на кафедре госпитальной педиатрии под ее руководством успешно развивалось научное направление по обследованию и лечению детей с заболеваниями почек, создан нефрологический центр на базе Воронежской Областной детской клинической больницы № 1.

Профессор В.П. Ситникова – заслуженный врач России, награждена орденом «Трудового Красного Знамени», медалью «За доблестный труд», грамотами Министерства Здравоохранения СССР, Министерства Здравоохранения России, областной и городской администрации г. Воронежа, Союза женщин России, БУЗ ВО «ВОДКБ №1», ВГМА им. Н.Н. Бурденко. Имела звание «Почетный профессор ВГМА им. Н.Н. Бурденко». Лауреат премии «Женщина» в номинации «Общественное признание». Являлась членом Международной ассоциации детских нефрологов, членом президиума Творческого объединения детских нефрологов России, членом правления женсовета г. Воронежа. Активно работала в качестве члена Диссертационного совета Д208.009.02 при ВГМУ им. Н.Н. Бурденко. Руководила выполнением 28 диссертаций, включая 3 докторские, которые успешно защищены и утверждены Высшей аттестационной комиссией РФ.

Валентина Пантелеевна останется в наших сердцах как светлый человек, прекрасный учитель, ученый международного уровня, высокопрофессиональный педиатр.

Коллеги

К ПЕРЕДОВОЙ СТАТЬЕ

Сосредоточим внимание на детстве, предотвратим последствия болезней почек

Опубликовано в журнале «Нефрология и диализ»,
том 18, №1, 2016 г., стр.13

Извещение об ошибке

В таблице 2 к статье «Сосредоточим внимание на детстве, предотвратим последствия болезней почек» была допущена ошибка.

В оригинале статьи на английском языке аббревиатура HN была ошибочно расшифрована как Hypertension, соответственно при переводе на русский язык аббревиатура HN была переведена как АГ и расшифрована как Артериальная гипертензия. Авторы статьи, уже после ее публикации, заметили ошибку и внесли исправления.

На английском языке HN следует расшифровывать как Hereditary nephropathy, соответственно на русском языке аббревиатура должна быть представлена как НН, и расшифрована как Наследственные нефропатии (см. ниже, прим. ред.).

Авторы статьи, переводчик и редактор перевода приносят читателям свои извинения за допущенную ошибку.

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%
<u>НН</u>	<u>10-19%</u>	<u>НН</u>	<u>12-22%</u>
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;

***НН: Наследственные нефропатии;** 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.*

Глубокоуважаемые Коллеги!

В опубликованных в №4 за 2015 год
Рекомендациях KDIGO по ведению Дислипидемии у пациентов с ХБП
таблица №4 в главе №2 была опубликована с опечатками.

Ниже приводим исправленные данные.

Приносим извинения за допущенные ошибки.

Таблица 4 | Рекомендуемые дозы (мг/сут) статинов у взрослых с ХБП

Перпарат	рСКФ G1-G2	рСКФ G3a-G5, включая пациентов на ГД или перенесших трансплантацию почки
Ловастатин	ОП	НД
Флувастатин	ОП	80 ¹
Аторвастатин	ОП	20 ²
Розувастатин	ОП	10 ³
Симвастатин / Эзетимиб	ОП	20/10 ⁴
Правастатин	ОП	40
Симвастатин	ОП	40
Питавастатин	ОП	2

Различные статины могут быть доступны не во всех странах. В странах Азии может быть целесообразным использование более низких доз, чем те, которые используются в крупных исследованиях статинов в популяциях с ХБП. Обратите внимание, что розувастатин в дозе 40 мг ежедневно не рекомендуется для использования при ХБП 1-2 у не-трансплантированных пациентов, т.к. может увеличить риск побочных эффектов со стороны почек. Циклоспорин подавляет метаболизм некоторых статинов, вызывая повышение их уровней в крови. Данные основаны на исследованиях ¹ALERT, ²4D, ³AURORA, ⁴SHARP. Сокращения: рСКФ, расчетная скорость клубочковой фильтрации; ОП, общая популяция; НД, не сделано или не изучено.



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 курсанго-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

В.Т. 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 подрисуночные 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. Шилова. М.: ГЭО-ТАР-МЕДИА, 2007. 683 с.
3. *Томилина Н.А., Гендлин Г.Е., Жидкова Д.А. и др.* Гипертрофия миокарда левого желудочка после трансплантации почки: факторы риска и возможности регресса. Тер. Архив. 2009. 81(8): 42-48. (Tomilina N.A., Gendlin G.E., Zhidkova D.A. *et al.* Left ventricular myocardial hypertrophy after transplantation of the kidney: risk factors and possible regress. Ter. Arkh. 2009. 81(8): 42-8. Transl. from Russian).

4. *Alsaad K.O., Herzenberg A.M.* Distinguishing diabetic nephropathy from other causes of glomerulosclerosis: an update. *J. Clin. Pathol.* 2007. 60(1): 18–26.
5. *Novick A.C.* Alternative bypass techniques in renal revascularization. In: *Renal Vascular Disease*. Novick A.C., Scoble 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 и 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. Томила^{1,2,3}

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

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

³ ГБУЗ «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., Scoble 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

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

SLANH SOCIEDAD LATINOAMERICANA DE NEFROLOGIA E HIPERTENSION SOCIEDADE LATINOAMERICANA DE NEFROLOGIA E HIPERTENSÃO

Leading European Nephrology

54th ERA-EDTA CONGRESS

Madrid, Spain
www.era-edta2017.org June 3rd-6th 2017

Leading European Nephrology

55th ERA-EDTA CONGRESS

Copenhagen
 Denmark May 24th - 27th 2018

Photo courtesy of Geelip Harst