

Российское диализное общество

Творческое объединение детских нефрологов

Нефрология и диализ

Т. 18 № 4 • 2016

Russian Dialysis Society

Nephrology and Dialysis

Главный редактор
Н.А. Томилина

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

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

358 Страница РДО

362 Заместительная почечная терапия
в новых нормативных документах на 2017
А.Ю. Земченков, А.М. Андрусев, М.А. Виталюева

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ
374 Хроническая HCV-инфекция в условиях заместительной
почечной терапии
М.Л. Зубкин, В.И. Червинко, Е.В. Крюков, Н.Ф. Фролова,
А.И. Ушакова, О.В. Логунов, О.Н. Котенко

387 Нефротический синдром:
роль ангиопоэтинов в патогенезе
В.М. Ермоленко, Н.Н. Филатова

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
394 Внезапная смерть и интервал QTc
у пациентов на гемодиализе
А.Б. Сабодаш, К.А. Салихова, Г.А. Земченков,
О.В. Макарова, В.В. Скатерникова,
А.В. Банишевская, А.Ю. Земченков

404 Факторы риска неблагоприятного исхода
гемолитико-уремического синдрома у детей
С.В. Байко, А.В. Сукало

416 Динамика артериальной гипертензии и выживаемость
у пациентов на гемодиализе
А.Б. Сабодаш, К.А. Салихова, Г.А. Земченков,
О.В. Макарова, В.В. Скатерникова, Н.С. Казанцева,
А.В. Банишевская, А.Ю. Земченков

- ШКОЛА НЕФРОЛОГА
- 431 Плацентарные факторы ангиогенеза и дифференциальная диагностика при массивной протеинурии у беременных
Клиническое наблюдение и обзор литературы
А.В. Беспалова, Н.Л. Козловская, Ю.В. Коротчаева, Т.В. Бондаренко
- 440 Ангиогенные и антиангиогенные факторы у беременных с хронической болезнью почек: роль коэффициента sFlt-1/PlGF в прогнозировании и диагностике преэклампсии
И.Г. Никольская, Е.И. Прокопенко, А.В. Ватазин, Т.С. Будыкина
- НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ
- 452 Случай одномоментного возникновения саркомы Капоши у близких родственников с синдромом Альпорта в раннем посттрансплантационном периоде
Наблюдение из практики
М.И. Крылова, Е.Н. Унарова, А.В. Николаев, С.П. Шестакова, Ж.Г. Николаева, У.С. Портнягина
- 459 Особенности респираторной тактики при двусторонней интерстициальной пневмонии на фоне хронического отторжения трансплантата почки
Р.А. Ибадов, А.Ш. Арифжанов, У.К. Юлдашев, Н.А. Стрижков, З.А. Шаниева, С.Д. Абдуллаева, С.Х. Ибрагимов
- НЕКРОЛОГ
- 464 Александр Эдуардович Мационис
- 465 ИНФОРМАЦИЯ
- 468 Информация для авторов
- 474 Страница ISN

ISSN 1680-4422

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

Телефон редакции:
(499) 196-10-11

Почтовый адрес:
123182, г. Москва, ул. Пехотная,
д. 3, корпус 3, этаж 1,
редакция журнала

E-mail: nephro-dial@yandex.ru

Адрес в Интернете:
<http://www.nephro.ru>

Журнал зарегистрирован
в Комитете РФ по печати
№ 015855 от 22.04.99 г.

Тираж 2000 экз.

Издательство ЗАО «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 20.01.17

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

358 Russian Dialysis Society page

362 Renal replacement therapy
in new legislative conditions for 2017
A.Yu. Zemchenkov, A.M. Andrusev, M.A. Vitaliueva

REVIEWS AND LECTURES

374 Chronic HCV-infection among patients
receiving renal replacement therapy
M.L. Zubkin, V.I. Chervinko, E.V. Kryukov, N.F. Frolova,
A.I. Ushakova, O.V. Logunov, O.N. Kotenko

387 Nephrotic syndrome:
role of the angiopoietins in the pathogenesis
V.M. Ermolenko, N.N. Filatova

ORIGINAL ARTICLES

394 Sudden death and interval QTc in hemodialysis patients
A.B. Sabodash, K.A. Salikhova, G.A. Zemchenkov,
O.V. Makarova, V.V. Skaternikova, A.V. Banishevskaya,
A.Y. Zemchenkov

404 Risk factors for poor outcome
of hemolytic uremic syndrome in children
S.V. Baiko, A.V. Sukalo

416 Arterial hypertension dynamics and survival in hemodialysis
patients
A.B. Sabodash, K.A. Salikhova, G.A. Zemchenkov,
O.V. Makarova, V.V. Skaternikova, A.V. Banishevskaya,
N.S. Kazantseva, A.Y. Zemchenkov

- EDUCATIONAL MATERIALS
- 431 Placental angiogenesis factors and differential diagnosis of severe proteinuria during pregnancy
Case report and review
A.V. Beshpalova, N.L. Kozlovskaya,
U.V. Korotchaeva, T.V. Bondarenko
- 440 Angiogenic and antiangiogenic factors in pregnant women with chronic kidney disease: the role of sFlt-1/PlGF ratio in the prediction and diagnosis of preeclampsia
I.G. Nikolskaya, E.I. Prokopenko, A.V. Vatazin, T.S. Budikina
- CASE REPORT
- 452 The case of Kaposi`s sarcoma in family members with Alport syndrome after renal transplantation
M.I. Krylova, E.N. Unarova, A.V. Nikolaev,
S.P. Shestakova, J.G. Nikolaeva, U.S. Portnyagina
- 459 Features of respiratory tactic for bilateral interstitial pneumonia in the setting of the chronic kidney graft rejection
A case report
R.A. Ibadov, A.Sh. Arifjanov, U.K. Yuldashev, N.A. Strijkov,
Z.A. Shanieva, S.D. Abdullaeva, S.Kh Ibragimov
- IN MEMORIAM
- 464 Matsionis A.E.
- 465 ANNOUNCEMENTS
- 468 FOR AUTHORS
- 474 ISN page



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

Исполнительный комитет:

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

Секретариат РДО:

**Водорезова А.В.
Алпацкая Т.Н.**

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

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

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



РОССИЙСКОЕ ДИАЛИЗНОЕ ОБЩЕСТВО

УЧРЕЖДЕНО 23 апреля 1998 года

Правила подписки на журнал «Нефрология и диализ»

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

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

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

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



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

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

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

1. Фамилия _____ Имя _____ Отчество _____

2. Почтовый адрес для рассылки журнала:

Почтовый индекс

Республика(область, край) _____

Город _____

Улица _____

Дом _____

Телефон: код города (_____) тел. _____

3. Контактные данные:

Мобильный телефон: _____

E-mail: _____

4. Название учреждения _____

_____ отделение _____

5. Специальность:

нефролог терапевт эндокринолог

хирург кардиолог реаниматолог

прочее _____

5.1. Специализация:

консервативная нефрология общая хирургия урология

гемодиализ сосудистая хирургия анестезиология

перитонеальный диализ хирургия диализного доступа эндокринология

трансплантация

прочее _____

6. Должность:

главный специалист по нефрологии зав. кафедрой

доцент научный сотрудник зав. отделением

врач ординатор аспирант

прочее _____

7. Ученое звание _____

8. Я желаю получать:

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

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

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





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

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

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО № 1.11/17

Российское Диализное Общество сообщает о мероприятиях, планируемых РДО в 2017 г.:

**1. Научно-практическая конференция, приуроченная к Всемирному Дню Почки 2017
(рабочее название «Заболевание почек и ожирение»)**

Планируемая дата проведения: 10 марта 2017 г.
Место проведения: Россия, Москва

2. X научно-практическая конференция РДО Приволжского Федерального Округа

Планируемые даты проведения: 13-14 апреля 2017 г.
Место проведения: Россия, Саратов

3. Научно-практическая конференция «Дни нефрологии в Санкт-Петербурге 2017»

в рамках которой пройдут:

XI Общероссийская конференция РДО

XVI Международная школа-семинар по нефрологии (СМЕ курс ISN)

Планируемые даты проведения: 18-20 мая 2017 г.
Место проведения: Россия, Санкт-Петербург

4. VI научно-практическая конференция РДО Сибирского Федерального Округа

Планируемые даты проведения: 22-23 сентября 2017 г.
Место проведения: Россия, Новосибирск

5. IX региональная конференция РДО в Северо-Западном Федеральном округе

Планируемые даты проведения: 9-10 декабря 2017 г.
Место проведения: Россия, Санкт-Петербург

Председатель РДО

Андрусев А. М.

Контакты:

Председатель РДО Андрусев А.М.

тел.: (499) 196-3122

e-mail: am_andrusev@mail.ru

Ответственный секретарь РДО: Водорезова А.В.

тел.: (499) 196-1011; (965) 137-0352

e-mail: rosdialysis@mail.ru

сайт: <http://www.nephro.ru/>

Заместительная почечная терапия в новых нормативных документах на 2017

А.Ю. Земченков^{1,2}, А.М. Андрусев¹, М.А. Виталиева³

¹ Общероссийская общественная Организация Нефрологов

Российское Диализное Общество, 123182 г. Москва, ул. Пехотная, д. 3, корп. 3

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
кафедра внутренних болезней и нефрологии,

191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

³ Комитет по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга,

191023, Санкт-Петербург, Малая Садовая ул., 1

Renal replacement therapy in new legislative conditions for 2017

A.Yu. Zemchenkov^{1,2}, A.M. Andrushev¹, M.A. Vitaliueva³

¹ Russian Dialysis Society, Pehotnaia str., 3, bld. 3. 123182, Moscow, Russian Federation

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

³ Public Health committee of St.-Petersburg Government,
Malaya Sadovaya str., 1, 191023, St.-Petersburg, Russian Federation

Ключевые слова: диализ, клинико-статистические группы, стандарты, тарифы

Резюме

Представлены изменения в нормативных документах Правительства РФ, Министерства здравоохранения РФ и Федерального Фонда обязательного медицинского страхования, вышедших в конце 2016 года, и краткое обсуждение их влияния на условия оказания медицинской помощи пациентам, нуждающимся в заместительной почечной терапии (ЗПТ). Клинико-статистические группы (КСГ) установлены отдельно для оказания медицинской помощи в условиях стационара и в условиях дневного стационара. Сеансы диализа, являясь отдельной оплачиваемой услугой, могут проводиться и в условиях дневного (круглосуточного) стационара, и в амбулаторных условиях. Необходимая плановая лекарственная терапия синдромов ХБП С5Д оплачивается или в рамках КСГ 40 (КСГ 41), предусматривающих месячное ведение пациентов в условиях дневного стационара, или из бюджетных источников (дополнительное лекарственное обеспечение – ДЛО), соответственно. Увеличены (на 4,28%) рекомендованные дифференцированные тарифы на различные варианты диализа (гемодиализ, гемодиализация, автоматизированный перитонеальный диализ, продленные методики ЗПТ и др.), которые не должны зависеть от условий оказания медицинской помощи.

Abstract

New normative documents of Government, Health care ministry and Federal fund for compulsory health insurance issued in December 2016 substantially change the conditions for the medical aid administering – particularly – in the field of renal replacement therapy. The potential consequences and necessary actions are discussed. New lists of Diagnosis-Related Groups were set up separately for in-patient and day hospital condition of medical care render. Dialysis sessions can be reimbursed as the unit of healthcare in condition of hospital (day hospital) admittance or in outpatient condition. The necessary medicinal therapy of CKD G5D syndromes can be reimbursed within the framework of DRG 40 (DRG 41) which provides one month patient management or be provided by budgetary funded system of Supplementary Drug Providing, accordingly. The different recommended tariffs (enlarged by 4,28% from year 2016) for hemodiafiltration, automated peritoneal dialysis, prolonged renal replacement therapy and others were established; the prices should not depend on condition of healthcare render. The DRG 112 (for inpatient condition) and DRG 42 were established for dialysis access placement.

Key words: dialysis, diseases-related groups, standards, tariffs

Адрес для переписки: Земченков Александр Юрьевич. 191104, Россия, Санкт-Петербург, Литейный пр., 56
Телефон: +7 (812) 275-73-36 E-mail: kletk@inbox.ru

22.12.2016 Министерство здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ) и Федеральный фонд обязательного медицинского страхования (ФОМС) совместным письмом [5] *направили для использования в работе* «Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования» в 2017 году (далее – Рекомендации 2017). Этот документ заменил соответствующие рекомендации, направленные в регионы РФ совместным письмом МЗ РФ и ФОМС от 24.12.2015 [4], а в предшествующие годы – письмом МЗ РФ 15.12.2014 [3] и приказом ФОМС №229 от 14.11.2013 [4]. История вопроса и анализ документов представлены в публикациях в нашем журнале ранее [1, 2].

Указанные документы постепенно конкретизируют рекомендованные способы оплаты медицинской помощи в системе обязательного медицинского страхования (ОМС) параллельно с происходящим расширением спектра применения оплаты по клинико-статистическим группам – КСГ (или по клинико-профильным группам КПП): если в 2013 году модель стартовала со 187 КСГ, то на 2017 год установлены 315 КСГ для круглосуточного стационара и 120 КСГ для дневного стационара. При этом Рекомендации на 2017 год, как и в прошлом году заметно меняют некоторые детали их использования в отношении оплаты заместительной почечной терапии. Как и ранее, письмо Минздрава России направлено в регионы *во исполнение пункта 2 постановления Правительства Российской Федерации от 19.12.2016 № 1403 "О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2016 год и на плановый период 2018 и 2019 годов"* [9] (далее – Программа), предписывающего Минздраву России совместно с Федеральным фондом ОМС давать разъяснения по вопросам формирования и экономического обоснования территориальных программ обязательного медицинского страхования.

23.12.2016 г. Минздрав России в соответствии с постановлением Правительства РФ [9] направляет в региональные органы государственной власти в сфере охраны здоровья и в территориальные фонды ОМС *письмо* о формировании и экономическом обосновании территориальной программы госгарантий на 2017 и на плановый период 2018 и 2019 годов [8]. Во втором разделе последнего сохранилось важное положение:

*«16. Заместительная почечная терапия методами гемодиализа и перитонеального диализа застрахованным лицам проводится в рамках **первичной специализированной и специализированной** медицинской помощи и оплачивается по тарифам, утвержденным в установленном порядке за счет средств обязательного медицинского страхования, в том числе, в части приобретения расходных материалов, при этом проезд пациентов до места оказания медицинских услуг не включен в тариф на оплату медицинской помощи» (стр. 33)».*

Подчеркнем, что последняя фраза уже два года остается неразъясненной; и в благоприятном варианте ее можно трактовать как то, что в установленный тариф эти расходы не входят, а доставка амбулаторных пациентов на гемодиализ финансируется из других источников. Например, в Санкт-Петербурге инвалиды I группы имеют возможность пользоваться социальным такси (кроме того, очень небольшая часть пациентов, *требующих сопровождения*, по-прежнему доставляется Скорой помощью). Важнее было в этом положении другое – Методическими рекомендациями 2017 (как и в 2016 году) диализ уже не относится исключительно к специализированной помощи, оказываемой в условиях дневного стационара и в стационарных условиях (как в 2015 году), но может проводиться и в амбулаторных условиях.

На 2017 год постановлением Правительства [9] при оплате медицинской помощи, оказанной в стационарных условиях и в условиях дневного стационара помимо используемой в настоящее время оплаты *за законченный случай* лечения заболевания, включенного в соответствующую клинико-статистическую (КСГ) или клинико-профильную группу (КПП), вводится оплата:

«за прерванный случай оказания медицинской помощи при переводе пациента в другую медицинскую организацию, преждевременной выписке пациента из медицинской организации при его письменном отказе от дальнейшего лечения, летальном исходе, а также при проведении диагностических исследований, оказании услуг диализа».

К сожалению, авторы всех этих документов, как и в прошлом году, не сформулировали положения об оплате диализа компактно, и установленные требования приходится собирать по всем текстам, содержащим, естественно, повторения. Диализ оказался в пункте, начинающимся со слов *«за прерванный случай...»*, хотя к прерванному случаю отношения не имеет, разделителем позиций следует считать слова *«а также при...»*, то есть, постановлением Правительства для медицинской помощи в (дневном) стационаре установлены способы оплаты: за законченный случай, за прерванный случай, за диагностические исследования, за диализ.

Таким образом, диализ внесен в немногочисленные исключения из общего правила, устанавливающего оплату помощи в (дневном) стационаре только по КСГ (КПП).

Соответственно, при планировании объема средств, предназначенных для финансового обеспечения медицинской помощи, оказываемой в (дневном) стационаре и оплачиваемой по КСГ (КПП), из общего объема средств, рассчитанного исходя из нормативов терпрограммы, исключаются средства, предназначенные на оплату медицинской помощи вне системы КСГ (КПП) в случаях, являющихся исключениями (к которым относится диализ).

В этом же пункте исключений из общего правила оплаты только по КСГ фраза «включающая различные методы оплаты (оплата осуществляется за услугу)» относится к положению, что в отличие от 2014 года, когда диализ в соответствии с методическими рекомендациями оплачивался как проводимый только в стационарных условиях или в условиях дневного стационара, с 2015 года диализ может оплачиваться и как проводимый в амбулаторных условиях. Ниже по тексту подчеркивается, что независимо от условий проведения – в стационаре (дневном) или амбулаторно – тариф на процедуру должен быть одинаковым.

Итак, теперь предусматривается оплата диализа, проведенного:

- а) в стационарных условиях и в условиях дневного стационара (по КСГ и услуге)
- б) в амбулаторных условиях (по тарифу)

Ниже рассмотрены оба варианта оказания специализированной помощи пациентам нефрологического профиля диализными методами.

Оплата проведения диализа в стационарных условиях и в условиях дневного стационара

При оплате медицинской помощи, оказанной в стационарных условиях и в условиях дневного стационара, постановлением Правительства Российской Федерации от 19.12.16 № 1403 [9] установлены способы оплаты за законченный случай лечения, за прерванный случай оказания медицинской помощи, а также при проведении диагностических исследований, оказании услуг диализа.

Соответственно, Методическими Рекомендациями 2017 установлено, что «оплата медицинской помощи в стационарных условиях и в условиях дневного стационара за счет средств ОМС осуществляется по КСГ (КПГ) во всех страховых случаях, за исключением:

- заболеваний, при лечении которых применяются виды и методы ВТМП, на которые Программой установлены нормативы финансовых затрат на единицу предоставления медицинской помощи или средняя стоимость оказания медицинской помощи,
- социально-значимых заболеваний,
- а также – **процедур диализа, включающих различные методы** (оплата осуществляется за услугу).

При этом в соответствии с п. 2 раздела I методического письма:

*«Оплата медицинской помощи за услугу – составной компонент оплаты, применяемый **дополнительно** к оплате по КСГ в рамках одного случая госпитализации **строго в соответствии с перечнем услуг, установленных настоящими рекомендациями**»*

Перечень услуг, касающихся заместительной почечной терапии (Приложение 4), не изменился с 2016 года, когда он был впервые установлен; дифференцированно представлены условия выполнения

различных процедур (стационарно, дневной стационар, амбулаторно) стоимость каждой услуги в расчете на единицу оплаты (без учета коэффициента дифференциации) увеличилась на 4,28% в сравнении с прошлым годом (Таблица 1).

Описание указанных процедур содержится в Клинических рекомендациях Ассоциации Нефрологов и Российского Диализного Общества «Лечение пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии (ХБП5) методами гемодиализа и гемодиафильтрации» и «Лечение пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии методом перитонеального диализа», размещенных на сайтах Ассоциации Нефрологов и Российского Диализного Общества¹ и планирующихся к печати в ближайшее время.

Обратите внимание, что в действующей редакции приказа Минздрава России от 27.12.2011. № 1664н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг» в редакции приказа Минздрава России от 29.09.2016 N 751н [10] **таких услуг пока нет**, кроме пп. 3 и 12 («Гемодиализ» и «Перитонеальный диализ»); в действующей редакции приказа номеру услуги А18.05.002.001 соответствует «Альбуминовый гемодиализ». Таким образом, для системы оплаты по федеральной модели КСГ **уже второй год** используется проект новой Номенклатуры медицинских услуг, не утвержденный приказом Минздрава России.

В соответствии с п. 5.4 раздела I Рекомендаций, «для оплаты указанных процедур, оказываемых в стационарных условиях и в условиях дневного стационара, применяется способ оплаты медицинской помощи за услугу. При этом стоимость услуги с учетом количества фактически выполненных услуг является **составным компонентом оплаты случая лечения**, применяемым **дополнительно к оплате по КСГ в рамках одного случая лечения**».

Какие варианты случаев лечения предусмотрены в Методических рекомендациях 2017?

«Случай госпитализации – случай лечения в стационарных условиях и (или) условиях дневного стационара, в рамках которого осуществляется ведение одной медицинской карты стационарного больного, являющийся единицей объема медицинской помощи в рамках реализации территориальной программы обязательного медицинского страхования»

В документе указано, что «Расшифровка групп в соответствии с МКБ 10 и Номенклатурой, а также инструкция по группировке случаев, включающая, в том числе, правила учета дополнительных классификационных критериев, и подходов к оплате медицинской помощи в амбулаторных условиях (далее – Инструкция), представляется Федеральным фондом ОМС территориальным фондам ОМС в электронном виде.

¹ http://nonr.ru/?page_id=3178

(сайт Научного общества нефрологов России) и <http://www.nephro.ru/index.php?r=site/contentView&cid=8> (сайт Российского диализного общества)

Таблица 1

Рекомендуемая стоимость услуг диализа

№	Код	Услуга	Условия оказания	Единица оплаты	Стоимость 1 услуги, рубли
1	A18.05.002; A18.05.002.002	Гемодиализ, Гемодиализ интермиттирующий низкопоточный	стационарно, дневной стационар, амбулаторно	услуга	5 949,10
2	A18.05.002.001	Гемодиализ интермиттирующий высокопоточный	стационарно, дневной стационар, амбулаторно	услуга	6 246,30
3	A18.05.011	Гемодиафильтрация	стационарно, дневной стационар, амбулаторно	услуга	6 439,70
4	A18.05.004	Ультрафильтрация крови	стационарно	услуга	5 458,50
5	A18.05.002.003	Гемодиализ интермиттирующий продленный	стационарно	услуга	16 410,40
6	A18.05.003	Гемофильтрация крови	стационарно	услуга	17 146,30
7	A18.05.003.001	Ультрафильтрация продленная	стационарно	услуга	14 938,50
8	A18.05.011.001	Гемодиафильтрация продленная	стационарно	услуга	17 882,30
9	A18.05.002.005	Гемодиализ продолжительный	стационарно	сутки	31 129,40
10	A18.05.003.002	Гемофильтрация крови продолжительная	стационарно	сутки	32 601,30
11	A18.05.011.002	Гемодиафильтрация продолжительная	стационарно	сутки	34 073,20
12	A18.30.001	Перитонеальный диализ	стационарно, дневной стационар, амбулаторно	день обмена	4 722,40
13	A18.30.001.001	Перитонеальный диализ проточный	стационарно	день обмена	23 120,30
14	A18.30.001.002	Перитонеальный диализ с использованием автоматизированных технологий	стационарно, дневной стационар, амбулаторно	день обмена	5 826,30
15	A18.30.001.003	Перитонеальный диализ при нарушении ультрафильтрации	стационарно, дневной стационар, амбулаторно	день обмена	5 090,30

В 2016 году эти инструкции и электронные таблицы вышли уже вскоре после выхода Рекомендаций 2017 и датированы 27.12.2016 [8].

«Инструкция...» существенно выросла в объеме (89 страниц) и в п.9 содержит, как и в прошлом году, детальные объяснения по применению большого числа КСГ, в том числе, раздел «Оплата медицинской помощи с применением методов диализа» – стр. 73-76, а также раздел «Оплата медицинской помощи в случае отторжения, отмирания трансплантата органов и тканей».

Раздел о диализе, во многом являясь копией письма ФФОМС от 22.01.16, постепенно приобретает четкость в формулировках (впрочем, все изменения внесены уже в редакцию прошлогоднего письма от 29.04.16 [7]). Письмо расширенно и с примерами разъясняет способы применения КСГ и тарифов на услуги диализа для оплаты и учета объемов. При проведении диализа в стационаре и в дневном стационаре для сеансов диализа определен способ оплаты медицинской помощи за услугу. При этом стоимость фактически оказанного числа услуг диализа является составным компонентом оплаты случая лечения, применяемым дополнительно к оплате по КСГ в рамках одного случая лечения. Лечение пациентов с острым почечным повреждением осуществляется только в условиях стационара. Дневной

стационар может являться структурным подразделением медицинской организации, оказывающей как первичную специализированную медико-санитарную, так и специализированную медицинскую помощь.

В качестве примеров использования КСГ (с добавлением в качестве компонента оплаты стоимости фактически выполненных сеансов) при лечении в стационаре приводится КСГ112 «Почечная недостаточность» или КСГ113 «Формирование, имплантация, реконструкция, удаление, смена доступа для диализа» в случае выполнения соответствующих вмешательств. Ни Методические Рекомендации 2017, ни Письмо ФФОМС с «Инструкцией...» не содержат ограничений на использование других КСГ при лечении в стационаре диализных пациентов, которые госпитализированы для лечения иной патологии (кардиологической, хирургической, травматологической и т.д.). При лечении в условиях дневного стационара может применяться КСГ41 «Лекарственная терапия у больных, получающих диализ» (коэффициент относительной затратоемкости – 3,25) в случае включения в оплату стоимости лечения диализного пациента лекарственной терапии синдромов и осложнений ХБП и диализа (эритропоэз-стимулирующие препараты, препараты железа, фосфат-связывающие вещества, кальциймиметики, препараты витамина Д и др.). Сле-

дует отметить, что в 2016 году из доступных на сайтах территориальных фондов данных (81 из 85) лекарственная терапия была включена в оплату по ОМС в 15 регионах и не включена – в 66 регионах; при этом тариф на стандартный диализ (А18.05.002) в последних составил в среднем 6149 рублей, а регионах с включенной лекарственной терапией – 5778 рублей. Эта обратная от ожидаемой зависимость объясняется, вероятно, тем, что факт включения лекарственной терапии перекрывается влиянием на величину тарифа финансовых возможностей региона.

«Учитывая ... пожизненный характер проводимого лечения и [относительно] постоянное количество процедур в месяц у подавляющего большинства пациентов, в целях учета выполненных объемов медицинской помощи в рамках реализации терпрограммы ОМС за единицу объема в условиях дневного стационара принимается один месяц лечения». Этот тезис непонятен, если не знать, что он без изменения перекочевал из 2014 года, когда сеансы и ведение пациента объединялось в одном КСГ98, которая и определяла полную стоимость лечения пациента на диализе (включая сеансы диализа). В текущих условиях, когда число сеансов за период времени ничем не ограничено и их фактическое число входит в качестве компонента в общую оплату по КСГ, указание на месячный период следует, видимо относить к длительности одного случая по КСГ40 и КСГ41. Длительность лечения по стационарным КСГ с добавлением в качестве компонента оплаты стоимости фактически проведенных сеансов диализа, естественно – соответствует длительности госпитализации.

Не вполне понятно, на какой срок лечения в дневном стационаре рассчитано применение КСГ42 «Формирование, имплантация, удаление, смена доступа для диализа». Если использовать его для перевода на короткий срок из амбулаторного центра диализа в крупный центр, выполняющий создание и реконструкцию диализных доступов, выделенной суммы может хватить на покрытие расходов при создании многих вариантов диализных доступов ($КОЗ[3,25] \times БС[13 \text{ тыс.}] = 42 \text{ тыс. руб.}$). В качестве компонента при оплате по КСГ42 (как и по всем другим КСГ) учитывается число фактически проведенных сеансов диализа.

Возможное применение понижающих или повышающих коэффициентов к КСГ (КУС, КУ, КСЛП) не распространяется на стоимость услуг. Применение коэффициента дифференциации (при наличии) к стоимости услуги осуществляется с учетом доли расходов на заработную плату в составе тарифа на оплату медицинской помощи (то есть, к зарплате коэффициент применяется, в остальной части тарифа – нет). В этой связи в специальной таблице приведена доля зарплаты в стоимости услуг диализа, рекомендованный диапазон которой составляет 20-40% для стандартных по продолжительности проце-

дур (ГД, ГДФ и др.) и 15-30% для продолжительных процедур и перитонеального диализа.

В «Инструкциях...» повторен также прошлогодний тезис о том, что «Учитывая постоянный характер проводимого лечения, осуществляется ведение одной истории болезни стационарного больного...» по форме, утвержденной приказом Минздрава СССР № 1030 от 04.10.1980 (несмотря на отмену последнего приказом Минздрава СССР № 750 от 05.10.1988) до издания нового альбома образцов учетных форм.

Как в «Инструкциях...», так и в письме Минздравсоцразвития РФ от 30.11.2009 № 14-6/242888 содержится искаженная информация о *наличии* рекомендации Минздрава России «использовать в своей работе для учета деятельности бланки, утвержденные Приказом N 1030» – тем более – «в течение календарного года (в том числе и в случае ведения электронной истории болезни), несмотря на количество законченных случаев лечения по данной нозологии у конкретного пациента (с момента начала проведения диализа в текущем году до 31 декабря текущего года)». Таких рекомендаций Минздрав России никогда не выпускал. В то же время, необходимо помнить, что приказ Минздрава России № 254 от 13.08.2002 «О совершенствовании организации диализной помощи в Российской Федерации» ни в какой части не отменен и содержит специальную форму – Учетную форму № 003-1/у (вкладыш к истории болезни) «Карта динамического наблюдения диализного больного» (Приложение № 4) ведения истории болезни, не ограниченную сроком использования в 1 год.

В электронном виде доступны также файлы Excel «Расшифровка КС [для Круглосуточного Стационара]» и «Расшифровка ДС [для Дневного Стационара]» – смотри сайт nephro.ru – «Новости».

Итак, услуга диализа *с учетом количества фактически выполненных услуг является составным компонентом оплаты случая лечения* при госпитализации по любой КСГ, в том числе, по КСГ нефрологического профиля.

Приложение 1 к Рекомендациям 2017 содержит следующие КСГ (Таблица 2).

То есть, в случае использования КСГ 112 (коэффициент относительной затратноемкости 1,66) при предположительной базовой ставке для круглосуточного стационара 22,0 тыс. рублей расчетный объем финансового обеспечения за госпитализацию пациента с почечной недостаточностью (без сеансов диализа) составит около 36,0 тыс. рублей. Сумма, конечно, скромная, но, например, для урологических КСГ средневзвешенный коэффициент затратноемкости составляет 1,2, для специализированных терапевтических профилей – 1,04÷1,49, для терапии – 0,77.

Остается вопрос: если для стационарного лечения сеансы в качестве услуги выставляются дополнительно к КСГ, по которому пациент госпитализирован, то к какому КСГ должны выставляться сеансы, проведенные в условиях дневного стационара?

Таблица 2

**Выдержка из Приложения 1
к Методическим рекомендациям 2017**

«Распределение КСГ заболеваний по профилям медицинской деятельности (КПП) и рекомендуемые коэффициенты относительной затратоемкости КСГ/КПП (для медицинской помощи, оказанной в стационарных условиях)» (стр. 44 письма)		
№	Профиль (КПП) и КСГ	Коэффициент относительной затратоемкости
18	Нефрология (без диализа) (стр. 44 письма)	1,69
112	Почечная недостаточность	1,66
113	Формирование, имплантация, реконструкция, удаление, смена доступа для диализа	1,82
114	Гломерулярные болезни (стр. 47 письма)	1,71
178	Системные поражения соединительной ткани	1,78
199	Гипертоническая болезнь в стадии обострения (стр. 48-49 письма)	0,70
227	Тубулоинтерстициальные болезни почек, другие болезни мочевой системы	0,86

Таблица 3

**Выдержка из Приложения 2
к Методическим рекомендациям 2017**

Распределение КСГ заболеваний по профилям медицинской деятельности (КПП) и рекомендуемые коэффициенты относительной затратоемкости КСГ/КПП (для медицинской помощи, оказанной в условиях дневного стационара) (стр. 53 письма)		
№	Профиль (КПП) и КСГ	Коэффициент относительной затратоемкости
18	Нефрология (без диализа)	2,74
40	Гломерулярные болезни, почечная недостаточность (без диализа)	1,60
41	Лекарственная терапия у больных, получающих диализ	3,25
42	Формирование, имплантация, удаление, смена доступа для диализа	3,18
43	Другие болезни почек	0,80

Обратите внимание, что КСГ для стационарных условий и для дневного стационара имеют независимую нумерацию. Приложение 2 к Рекомендациям 2017 содержит следующие КСГ (Таблица 3).

В случае использования КСГ 40 для месячного ведения амбулаторного пациента (при предпо-

жительной базовой ставке для дневного стационара 13,0 тыс. руб.) на обследование и медикаментозную терапию в течение месячного лечения в амбулаторном режиме расчетный объем финансового обеспечения составит около 20,0 тыс. руб. – сумма, в принципе, близкая к той, которая получалась (и, в целом, одобрялась Федеральным фондом) при расчете стандартов месячного ведения пациента на диализе².

Таким образом, мы окончательно возвратились к исходной схеме сочетания КСГ для амбулаторного ведения (госпитализации) и услуг для процедур диализа – схеме, которая существует в Санкт-Петербурге с 2010 года, отойдя от идеи объединить их в одном КСГ 98 в соответствии с Методическими рекомендациями 2014.

Вместе с тем, в представленных Рекомендациях 2017 по-прежнему не содержится прямых разъяснений по различиям в использовании КСГ40 и КСГ41. При предположительной базовой ставке для дневного стационара 13,0 тыс. руб. на месяц расчетный объем финансового обеспечения по КСГ41 «Лекарственная терапия у больных, получающих диализ» составит более 40,0 тыс. руб. – сумма, если и не перекрывающая все возможные потребности, то достаточная для финансового обеспечения лекарственной терапии для большинства пациентов даже без дополнения из системы ДЛО.

В сопровождающем письме Федерального фонда ОМС файлах в формате Excel «Расшифровка_КС(АС)_2017» (лист «Группировщик детальный») вы найдете множество вариантов операций по созданию/реконструкции диализного доступа, хотя все это – практически единственная КСГ-113 («Формирование, имплантация, реконструкция, удаление, смена доступа для диализа») с приемлемым для большинства операций коэффициентом относительной затратоемкости – 1,82 (при предположительной базовой ставке для круглосуточного стационара в сумме 22 тыс. руб. – получается около 40,0 тыс. руб., хотя отдельные операции в эту сумму, безусловно, не уложатся. Имплантация ПД катетера, ранее вынесенная в другой КСГ («Другие операции на органах брюшной полости (уровень 2) – КСГ277 с коэффициентом затратоемкости 1,19) теперь также отнесена к КСГ113, как и другие операции по формированию диализного доступа.

Указанные услуги, как и разнообразные виды диализа, пока отсутствуют в действующей Номенклатуре медицинских услуг (приказ МЗ РФ от 27.12.2011 № 1664н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг» в редакции приказа МЗ от 29.09.2016

² Письмо ФОМС от 31.03.14 №1086/21-3 Директору департамента мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Минздрава России [о проектах стандартов специализированной медицинской помощи пациентам с хронической болезнью почек 5 стадии, получающих лечение гемодиализом и перитонеальным диализом].

№ 751н) [10]. Зато появилась возможность не прятать названия реальных операций по созданию диализного доступа за искусственно сопоставленными имеющимися в перечне услуг названиями операций, например, «артериализация венозного русла».

Важно отметить, что КСГ «Формирование, имплантация, удаление, смена доступа для диализа» есть в списке КСГ как для стационарных (КСГ113 с коэффициентом затратоёмкости 1,82), так и для условий дневного стационара (КСГ 42 с коэффициентом затратоёмкости 3,17). С учетом различия в базовой ставке сумма выделяется практически одинаковая – 40,0 тыс. рублей. Вопрос о создании диализного доступа в условиях дневного стационара – актуальный для сегодняшней практики «вынужденного» стационарозаменения: до половины первичных сосудистых доступов в Санкт-Петербурге создаются в условиях сверхкоротких госпитализаций.

В основном тексте Рекомендаций 2017 сохранились комментарии из прошлогодних Рекомендаций, конкретизирующие некоторые общие положения для проведения диализа в стационарных условиях и в условиях дневного стационара (п. 5.4 Раздела I Методических рекомендаций):

«При этом в период лечения, как в круглосуточном, так и в дневном стационаре, пациент должен обеспечиваться всеми необходимыми лекарственными препаратами, в том числе для профилактики осложнений. В случае если обеспечение лекарственными препаратами осуществляется за счет других источников (кроме средств ОМС), оказание медицинской помощи с применением диализа осуществляется в амбулаторных условиях».

В п. 5.2 того же раздела представлены важные положения для случаев сочетания в одной госпитализации ВТМП и специализированной помощи – например, при развитии ОПП после сердечно-сосудистой хирургии (возможно, в результате контраст-индуцированной нефропатии):

«При направлении в медицинскую организацию ... с целью комплексного обследования и (или) предоперационной подготовки пациентов [по-видимому, диализ может быть такой подготовкой – А.З.], которым в последующем необходимо проведение хирургического лечения, в том числе в целях дальнейшего оказания высокотехнологичной медицинской помощи, указанные случаи оплачиваются в рамках специализированной медицинской помощи по КСГ, формируемой по коду МКБ 10 либо по коду Номенклатуры, являющемуся классификационным критерием в случае выполнения диагностического исследования».

«После оказания в медицинской организации ... высокотехнологичной медицинской помощи, при наличии показаний пациент может продолжить лечение в той же организации в рамках оказания специализированной медицинской помощи. Указанные случаи оказания специализированной медицинской помощи оплачиваются по КСГ, формируемой по коду МКБ 10».

Проведение диализа в амбулаторных условиях

Разделение диализа на проводимый в амбулаторных условиях и в условиях дневного стационара (в стационарных условиях), в основном, происходит от так и не разрешенной дилеммы о включении или не включении расходов на медикаментозную терапию (строго говоря, непосредственно не связанную с сеансами диализа) в стоимость сеанса. Действительно, медикаментозная коррекция анемии, артериальной гипертензии, минеральных и костных нарушений при ХБП, белково-энергетической недостаточности и прочих синдромов ХПН может быть не всегда привязана к сеансам диализа (ни по кратности, ни по пути введения препаратов). Что же касается диагностических процедур, необходимых с разной кратностью для пациентов на диализе, то почти никакие из них не связаны с процедурой диализа, в том числе, с ее кратностью в месяц.

При проведении диализа в амбулаторных условиях оплата осуществляется за медицинскую услугу – одну процедуру экстракорпорального диализа и один день перитонеального диализа. При этом в целях учета объемов медицинской помощи целесообразно учитывать лечение в течение одного месяца как одно обращение [обращение – это несколько посещений] (в среднем 13 процедур экстракорпорального диализа, 12-14 в зависимости от календарного месяца, или ежедневные обмены с эффективным объемом диализата при перитонеальном диализе в течение месяца). При проведении диализа в амбулаторных условиях обеспечение лекарственными препаратами для профилактики осложнений осуществляется за счет других источников».

Вместе с тем, в подушевой норматив финансирования на прикрепившихся лиц расходы на оплату диализа в амбулаторных условиях (как и некоторые другие виды расходов, например, при диспансеризации и профилактических осмотрах) **не включаются**.

Следующим положением тарифы на услуги диализа при его проведении в амбулаторных условиях приравниваются к стоимости услуг диализа при его проведении в условиях стационара или дневного стационара:

Тарифы на услуги устанавливаются дифференцированно по методам диализа (гемодиализ, гемодиализация, перитонеальный диализ). При этом, учитывая одинаковые затраты, абсолютная стоимость услуг диализа является одинаковой, независимо от условий его оказания [в амбулаторных условиях или в условиях дневного стационара]. Перечень рекомендованных тарифов (без учета коэффициента дифференциации) на оплату процедур диализа с учетом применения различных методов представлен в Приложении 4. Применение коэффициента дифференциации (при наличии) к стоимости услуги осуществляется с учетом доли расходов на заработную плату в составе тарифа на оплату медицинской помощи».

Для стоимости сеансов заместительной почечной терапии в качестве услуг, дополнительно выставляемых к КСГ при проведении диализа в условиях дневного стационара, в тексте существует дополнительная оговорка (которой нет для проведения диализа в амбулаторных условиях):

Применение поправочных коэффициентов к стоимости услуг недопустимо.

Означает ли такое различие между текстами для условий дневного стационара и амбулаторных условий различные подходы (и, значит, применение поправочных коэффициентов к стоимости услуг *для амбулаторных условий допустимо*), или это неполное копирование текста (техническая ошибка) – из Рекомендаций 2017, как и ранее – не ясно.

В целом, данные положения означают, что стоимость услуг диализа не зависит от условий его проведения – стационар, дневной стационар, в амбулаторных условиях. Отличие заключается только в обеспечении лекарственными препаратами для профилактики осложнений – при проведении диализа в стационарных условиях либо в условиях дневного стационара данные расходы включаются в стоимость соответствующей КСГ (КПП), а при проведении в амбулаторных условиях обеспечиваются за счет иных источников (средств бюджета).

Вместе с тем, в 2016 году разброс стоимости услуг диализа утвержденных территориальными фондами регионов был очень существенным, коэффициент

вариации по разным услугам составил от 11% до 31% (не считая ПД); отклонение от рекомендованной стоимости, например, для сеанса стандартного гемодиализа составила 246 ± 992 рубля (от -1349 до +4008 рублей; от -24% до 70%). Самым большим разбросом характеризовалась стоимость дня лечения перитонеальным диализом: отклонение от рекомендованной стоимости -102 ± 1402 рубля (от -2664 до +9261 рублей; от -59% до +202%). На Рисунке 1 представлен разброс региональных тарифов на все варианты диализных методов (по информации, доступной на сайтах территориальных фондов).

Распределение региональных тарифов по каждой методике указывает на длинный хвост в сторону увеличения от установленных на федеральном уровне тарифов (медианы – вблизи 25-ой перцентили) за исключением тарифов на перитонеальный диализ, для которого картина обратная – длинный хвост в сторону снижения от установленных на федеральном уровне тарифов (медиана – вблизи 75-ой перцентили), хотя, в целом, отклонения региональных тарифов от установленных на федеральном уровне хорошо коррелирует (Рисунок 2).

Обращает на себя группа регионов (овал А на Рисунке 2), вдове снизивших федеральный тариф на ПД при совпадении регионального тарифа с федеральным для ГД.

В целом, регионы более «благоприятно» относятся к тарифам на ГД, чем к базовой ставке для дневного стационара, по которой все в большем числе

регионов осуществляется амбулаторное ведение пациентов на диализе: значительная часть регионов приняла федеральный тариф на гемодиализ, тогда как базовая ставка по дневному стационару имеет отчетливую тенденцию к снижению (Рисунок 3): медиана отклонения составляет -3415 (ИР -2019÷-4968) рублей (-26%) для базовой ставки ДС, тогда как для ГД медиана равна 0 (-10÷ +459 рублей).

Анализ возможного влияния тарифной политики регионов на обеспеченность диализом планируется представить по мере готовности данных Российского регистра пациентов на ЗПТ Российского диализного общества.

Используя термин «заместительная почечная терапия», два рассмотренных документа связывают, тем не менее, с системой КСГ только диализ. Трансплантация почки, как и некоторые другие виды ВТМП, финансируется по нормативам, установленным Постановлением Правительства РФ от 19.12.2016 № 1403 [9].

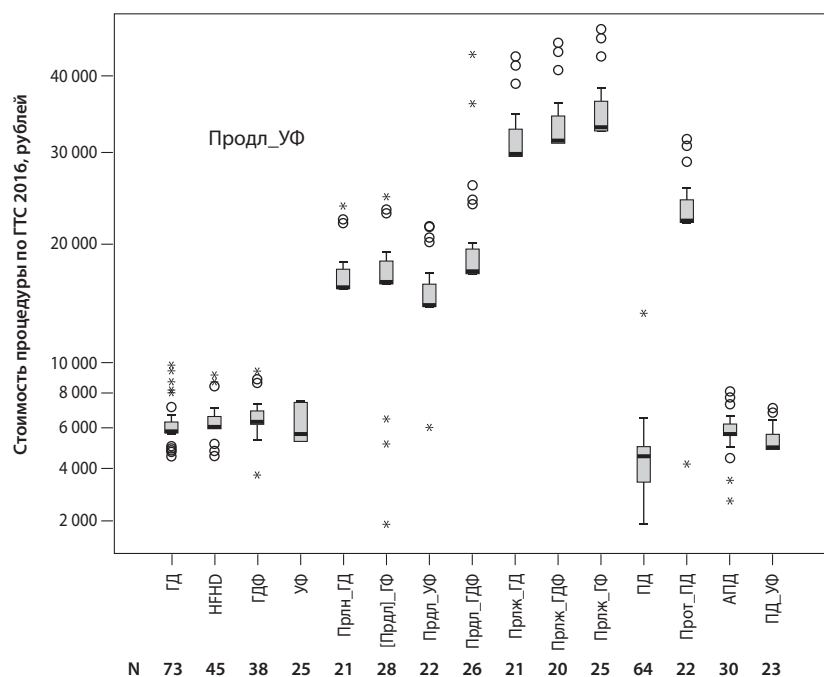


Рисунок 1. Разброс региональных тарифов на диализные процедуры

Для удобства представления шкалы стоимости – степенная (неравномерная).
 ГД – гемодиализ, ГДФ – гемодиализация, УФ – ультрафильтрация,
 HFHD – высокопоточный ГД, ПД – перитонеальный диализ,
 Прот_ПД – проточный ПД, АПД – автоматизированный ПД,
 ПД_УФ – ПД при нарушении УФ (с использованием растворов с полимером глюкозы), Прлн – продленная методика, Прлж – продолжительная методика

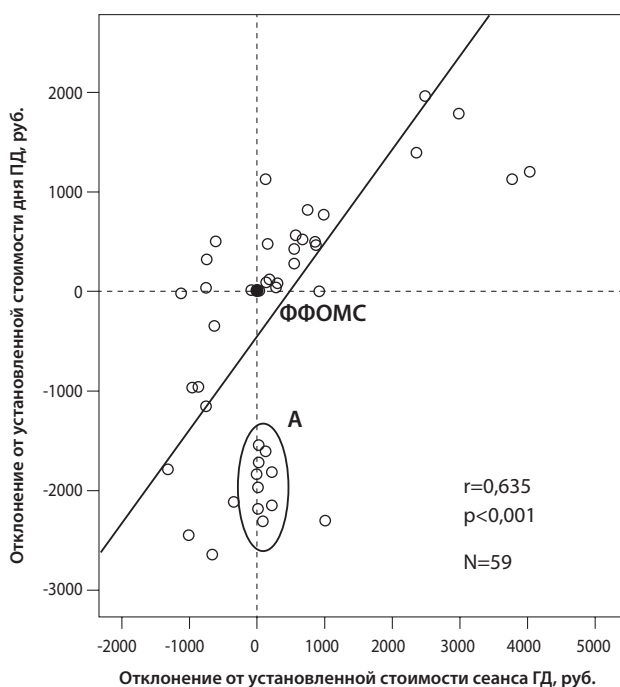


Рисунок 2. Корреляция между отклонениями региональных тарифов от установленных на федеральном уровне между ГД и ПД

A – группа регионов, вдвое снизивших федеральный тариф на ПД при совпадении регионального тарифа с федеральным для ГД.

Черная точка – точка отсчета отклонений от установленного значения Федеральным Фондом ОМС (ФФОМС)

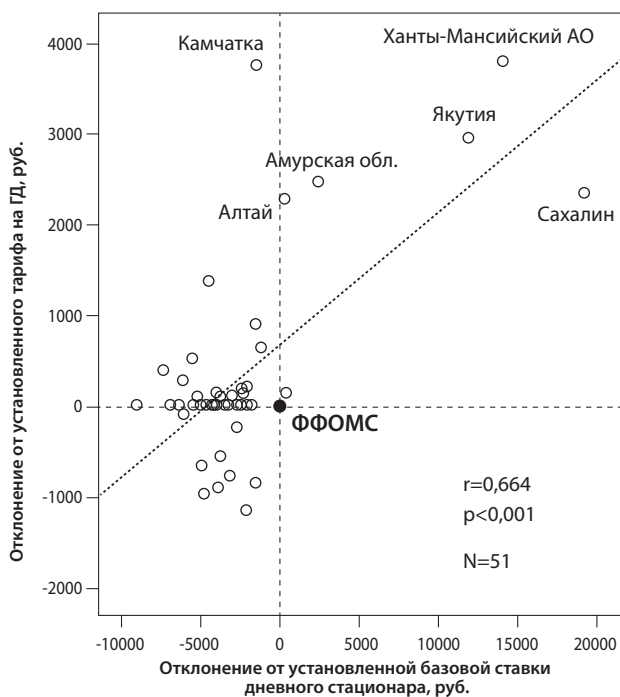


Рисунок 3. Корреляция между отклонением от установленных на федеральном уровне регионального тарифа на ГД и базовой ставки дневного стационара

Черная точка – точка отсчета отклонений от установленного значения Федеральным Фондом ОМС (ФФОМС)

Заслуживает упоминания еще два рекомендованных показателя в Письме МЗРФ от 23.12.16 № 11-9/10/2-7796 «О формировании и экономическом обосновании территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2016 год». Рекомендуемые объемы специализированной медицинской помощи в стационарных условиях по профилю «нефрология» составляет 1,2 госпитализации на 1000 жителей в год при средней длительности пребывания в стационаре 11,5 дней (13,8 койко-дней на 1000 жителей в год, в том числе, 8,7 дней – для взрослых, 5,1 – для детей) (Приложение 4 к письму) [6]. На прежнем уровне воспроизведено рекомендуемое значение показателей нагрузки на одну должность врача в многопрофильной больнице – 12 коек на 1 врачебную должность и на 1 сестринский пост – 15 коек (Таблица 7.1) [6].

Финансовые затраты на проведение диализа весьма существенны; Рекомендации 2017 специально определяют особые правила определения базовой ставки дневного стационара при превышении специально рассчитываемого «порогового значения» числа законченных случаев проведения заместительной почечной терапии. Некоторые виды помощи (например, лечение гиперпаратиреоза) для федеральных медицинских организаций финансируются из федерального бюджета (см. Приложение 2. Таблица 4).

Таким образом, на 2017 год («и на плановый период 2018 и 2019 гг.») закреплен реализованный в 2016 году подход, определяющий оплату месячного ведения амбулаторного пациента на диализе или госпитализации по КСГ в сочетании с оплатой за фактически проведенные за этот период сеансы диализа по установленным на федеральном уровне тарифам. В небытие ушла идея объединить лечение пациента и сеансы диализа в единственной КСГ98 (образца 2015 года).

Тем не менее, Рекомендации 2017, как и все рекомендации, остаются необязательным к исполнению документом, и регионы будут существенным образом влиять на то, как они будут воплощены в жизнь. В конце концов, КСГ это, прежде всего, математическая модель финансового обеспечения медицинской помощи, и регионам РФ необходимо провести оценку расходов на нефрологию в целом, в том числе подлежащую оплате по КСГ (при переходе на федеральную модель), а также реализацию мер, направленных на ограничение роста потребности в заместительной почечной терапии путем реализации нефропротективной стратегии.

Авторы *благодарят* сотрудников Территориального фонда ОМС Санкт-Петербурга за ценные замечания и предложения, без которых представление об обсуждаемых документах было бы неполным.

Никто из авторов не имеет конфликтов интересов.

Литература

1. Земченков А.Ю. Заместительная почечная терапия в новых нормативных документах. *Нефрология и Диализ*. 2014. 16(4): 414-417.
2. Земченков А.Ю., Андрусев А.М., Виталюева М.А. Заместительная почечная терапия в новых нормативных документах. *Нефрология и диализ*. 2015; 17(4):467-477.
3. Письмо МЗ РФ от 15.12.2014 №11-9/10/2-9454 «Рекомендации по способам оплаты специализированной медицинской помощи в стационарных условиях и в условиях дневного стационара на основе групп заболеваний, в том числе клинико-статистических групп (КСГ) и клинико-профильных групп (КПГ), за счет средств системы обязательного медицинского страхования».
4. Письмо МЗ РФ от 24.12.2015 № 11-9/10/2-7983 и ФОМС от 24.12.2015 8089/21-и «О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования».
5. Письмо МЗ РФ от 22.12.2016 № 11-8/10/2-8266 и ФОМС от 22.12.2016 12578/26/и «О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования».
6. Письмо МЗ РФ от 23.12.2016 № 11-7/10/2-8304 «О формировании и экономическом обосновании территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2017 год и плановый период 2018 и 2019 годов».
7. Письмо Федерального Фонда от 22.01.2016 № 362/21-3/и (в ред. от 29.04.2016) «О дополнении к Методическим рекомендациям по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования, направленным письмом Минздрава России № 11-9/10/2-7938, ФФОМС № 8089/21-и от 24.12.2015» (вместе с "Инструкцией по группировке случаев, в том числе правила учета дополнительных классификационных критериев").
8. Письмо Федерального Фонда ОМС №12708/26-2/и от 27.12.2016 о направлении в электронном виде расшифровок КСГ для медицинской помощи, оказанной в стационарных условиях и в условиях дневного стационара и инструкции по группировке случаев и подходам к оплате медицинской помощи в амбулаторных условиях.
9. Постановления Правительства Российской Федерации от 19.12.2016 г. № 1403 "О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2017 год и плановый период 2018 и 2019 годов".
10. Приказ МЗ РФ от 27.12.2011 г. № 1664н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг в ред. Приказов МЗ РФ от 28.10.2013 # 794н, от 10.12.2014 № 813н и от 29.09.2016 N 751н.
11. Приказ Федерального Фонда ОМС от 14.11.2013 г. № 229 «Об утверждении "Методических рекомендаций по способам оплаты специализированной медицинской помощи в стационарных условиях и в дневных стационарах на основе групп заболеваний, в том числе клинико-статистических групп (КСГ) и клинико-профильных групп (КПГ) за счет средств системы обязательного медицинского страхования". Federal Fund of obligatory medical insurance Order 14.11.2013 №229.

Дата получения статьи: 13.01.2017

Дата принятия к печати: 13.01.2017

Приложение 1

Определения:

Случай госпитализации – случай лечения в стационарных условиях и (или) условиях дневного стационара, в рамках которого осуществляется ведение одной медицинской карты стационарного больного, являющийся единицей объема медицинской помощи в рамках реализации территориальной программы обязательного медицинского страхования

Оплата медицинской помощи за услугу – составной компонент оплаты, применяемый дополнительно к оплате по КСГ в рамках одного случая госпитализации строго в соответствии с перечнем услуг, установленных настоящими рекомендациями.

Оплата медицинской помощи по КСГ (КП) – оплата медицинской помощи по тарифу, рассчитанному исходя из установленных: базовой ставки, коэффициента затратно-емкости и поправочных коэффициентов.

Базовая ставка – средняя стоимость законченного случая лечения. Размер базовой ставки устанавливается на год отдельно для стационарных условий и для условий дневного стационара, но может корректироваться не чаще 1 раза в квартал. устанавливается тарифным соглашением, принятым на территории субъекта Российской Федерации

Коэффициент относительной затратно-емкости – устанавливаемый *настоящими рекомендациями* коэффициент затратно-емкости клинко-статистической группы заболеваний или клинко-профильной группы заболеваний, отражающий отношение ее затратно-емкости к базовой ставке

Поправочные коэффициенты – устанавливаемые на территориальном уровне: управленческий коэффициент, коэффициент уровня (подуровня) оказания медицинской помощи, коэффициент сложности лечения пациентов.

Приложение 2
Таблица 4

Приложение к Программе государственных гарантий
бесплатного оказания гражданам медицинской помощи
на 2017 год и на плановый период 2018 и 2019 годов

из Раздела II. Перечень видов ВТМП, не включенных в базовую программу ОМС, финансовое обеспечение которых осуществляется за счет средств, субсидий из бюджета Федерального фонда ОМС федеральным государственным учреждениям, дотаций федеральному бюджету из бюджета Федерального фонда ОМС в целях предоставления субсидий бюджетам субъектов РФ и бюджетных ассигнований бюджетов субъектов РФ					
55. Трансплантация почки	N18.0, N04, T86.1	Терминальная стадия поражения почек. Врожденный нефротический синдром. Отмирание и отторжение трансплантата почки.	хирургическое лечение	трансплантация почки	864510
66. Комбинированное лечение сосудистых осложнений сахарного диабета (нефропатия, диабетической стопы, ишемических поражений сердца и головного мозга), включая реконструктивные органосохраняющие пластические операции стопы, заместительную инсулиновую терапию системами постоянной подкожной инфузии, с мониторингом гликемии, в том числе у пациентов с трансплантированными органами	E10.6, E10.7, E11.6, E11.7, E13.6, E13.7, E14.6, E14.7	Сахарный диабет 1 и 2 типа с сочетанным поражением сосудов почек, сердца, глаз, головного мозга, включая пациентов с трансплантированными органами.	хирургическое лечение, терапевтическое лечение	комплексное лечение, включая имплантацию средств суточного мониторинга гликемии с компьютерным анализом variability суточной гликемии с целью предупреждения и коррекции жизнеугрожающих состояний комплексное лечение, включая хирургическое и (или) лазерное лечение, диабетической ретинопатии	86300
Комплексное лечение тяжелых форм тиреотоксикоза, гиперпаратиреоза	E21.0, E21.1, E35.8, D35.8	Первичный, вторичный и третичный гиперпаратиреоз с тяжелыми полиорганными поражениями, резистентный к консервативному лечению. Первичный гиперпаратиреоз в структуре МЭН-1 и МЭН-2 синдромов. Гиперпаратиреоз с жизнеугрожающей гиперкальциемией.	хирургическое лечение, терапевтическое лечение	хирургическое лечение онкологических образований паращитовидных желез (парааденоэктомия, удаление эктопически расположенной парааденомы, тотальная парааденоэктомия с аутоотрансплантацией паращитовидной железы в мышцы предплечья с применением интраоперационного УЗИ, выделением возвратного нерва, интраоперационным определением динамики уровня паратиреоидного гормона и предоперационной кальцийснижающей подготовки, включающей применение кальциймиметиков, программным ГА у пациентов с ХБП	

Хроническая HCV-инфекция в условиях заместительной почечной терапии

**М.Л. Зубкин^{1,2}, В.И. Червинко², Е.В. Крюков³, Н.Ф. Фролова⁴, А.И. Ушакова⁴,
О.В. Логунов¹, О.Н. Котенко⁴**

¹ **Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского
Роспотребнадзора, 125212, ул. Адмирала Макарова 10, Москва, Россия**

² **Филиал Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова,
107392, ул. Малая Черкизовская 7, Москва, Россия**

³ **Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко,
105229, Госпитальная пл. д. 3 Москва, Россия**

⁴ **Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города
Москвы, 123182, ул. Пехотная, д. 3/2, Москва, Россия**

Chronic HCV-infection among patients receiving renal replacement therapy

**M.L. Zubkin^{1,2}, V.I. Chervinko², E.V. Kryukov³, N.F. Frolova⁴, A.I. Ushakova⁴,
O.V. Logunov¹, O.N. Kotenko⁴**

¹ **G.N. Gabrichevsky Research Institute for epidemiology and microbiology,
10 Admiral Makarov str, 125212, Moscow, Russian Federation**

² **The branch of the S.M.Kirov Military Medical Academy,
7 Malaya Cherkizovskaya str, 107392, Moscow, Russian Federation**

³ **N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital,
3 Gospital'naya sq., 105229, Moscow, Russian Federation**

⁴ **Moscow City Clinical Hospital № 52, Healthcare Department of Moscow,
2/3 Pekhotnaya str, 123182 Moscow, Russian Federation**

Ключевые слова: хроническая HCV-инфекция, заместительная почечная терапия, препараты прямого противовирусного действия

Резюме

Несмотря на значительное снижение распространенности хронической HCV-инфекции среди больных, получающих заместительную почечную терапию, проблема сохраняет свою актуальность в первую очередь для тех, кому планируется или была выполнена пересадка почки, поскольку инфицирование вирусом гепатита С неблагоприятно влияет как на выживаемость реципиентов, так и на сроки функционирования трансплантатов. Применение противовирусной терапии интерфероном ограничивалось значительным числом серьезных нежелательных явлений в диализной популяции и было противопоказано для реципиентов почечного трансплантата ввиду высокого риска развития необратимых кризов отторжения. Назначение рибавирина, напротив, считалось недопустимым у больных, получающих лечение гемодиализом, в связи с возможностью усугубления нефрогенной анемии.

Внедрение в клиническую практику современных препаратов прямого противовирусного действия радикально повысило эффективность и безопасность лечения хронической HCV-инфекции. Однако применение этих препаратов при тяжелой почечной дисфункции имеет ряд важных особенностей, в первую очередь, в связи с возможностью неблагоприятных межлекарственных взаимодействий с иммуносупрессантами, назначаемыми после трансплантации почки.

*Адрес для переписки: Михаил Леонидович Зубкин
Телефон: 8 (499) 196-19-53 E-mail: m-zubkin@yandex.ru*

В настоящем обзоре рассматриваются характер течения и прогноз хронической HCV-инфекции у больных на заместительной почечной терапии, а также возможности, условия и тактика применения новых противовирусных препаратов в этой популяции.

Abstract

Despite a significant decrease in the prevalence of chronic HCV-infection among patients receiving renal replacement therapy, it is still a challenge, primarily for patients in a waiting list and after kidney transplantation, because HCV-infection adversely affects both recipient survival, and the duration of the graft functioning. The use of antiviral therapy with interferon has limited effect due to a significant number of serious adverse events in the dialysis population. Besides, it was shown to be dangerous for kidney transplant recipients because of the high risk of irreversible rejection. Prescription of ribavirin, on the contrary, was considered inappropriate for patients on hemodialysis, because of the possibility of worsening of renal anemia.

The introduction of modern direct antiviral drugs into clinical practice has radically improved the efficacy and safety of the treatment of chronic HCV-infection. However, the use of these drugs in patients with severe renal dysfunction is quite specific primarily due to the possibility of adverse drug-drug interaction with immunosuppressors in kidney transplant recipients.

In this review, we consider the development of chronic HCV-infection and the prognosis in patients on renal replacement therapy, as well as the opportunities, conditions and tactics for the new antiviral therapies in this patient population.

Key words: *chronic hepatitis C virus infection, renal replacement therapy direct-acting antiviral agents*

Инфицирование вирусом гепатита С (HCV) охватывает, по сообщениям разных авторов, от 120 до 185 миллионов человек, т.е. около 3% от общей численности жителей Земли [49, 62, 67, 101]. Приблизительно у 60-80% инфицированных лиц происходит хронизация заболевания и при этом у 1/5 из них в пределах 25 лет формируется цирроз печени (ЦП). У четверти больных с ЦП развивается гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) и/или декомпенсация печеночной функции [41, 91].

За последние годы стало ясно, что инфекция HCV может также являться этиологическим фактором целого ряда других серьезных заболеваний, таких как смешанная криоглобулинемия, клиническим проявлением которой является криоглобулинемический васкулит, В-клеточная неходжкинская лимфома, мембранопрлиферативный гломерулонефрит, заболевания щитовидной железы (тиреоидит и папиллярный рак), сахарный диабет 2 типа и др. [38, 77].

Наконец, особую роль хроническая HCV-инфекция играет в условиях заместительной почечной терапии (ЗПТ) у больных с терминальной (пятой) стадией хронической болезни почек. Являясь фактически осложнением ЗПТ (как правило, лечения гемодиализом), HCV-инфекция может с одной стороны приводить к развитию хронического гепатита со всеми известными последствиями, а с другой – выступать в роли триггера «внепеченочных» проявлений болезни, что обычно наблюдается у реципиентов почечного трансплантата (РПТ). Более того, на фоне длительной иммуносупрессии, необходимой для поддержания функции пересаженной почки, помимо вышеуказанных типичных для хронической HCV-инфекции «внепеченочных» манифестаций могут возникать ее специфические

«посттрансплантационные» проявления. Это подразумевает целый ряд особенностей курации HCV-инфицированных больных, получающих ЗПТ, в том числе касающихся назначения этиологического (противовирусного) лечения.

Противовирусная терапия хронической HCV-инфекции вошла в широкую клиническую практику с конца 80-х годов прошлого века первоначально в виде монотерапии интерфероном, а в последующем в комбинации с рибавирином и внесла значительный вклад в торможение прогрессирования как хронического гепатита С (ХГС), так и некоторых «внепеченочных» проявлений заболевания. Однако ее эффективность, в особенности у больных с 1-м генотипом вируса, оставалась неудовлетворительной. Лечение сопровождалось возникновением значительного числа нежелательных явлений и было ограничено угрозой развития кризов отторжения после трансплантации органов, в особенности почек.

Создание и внедрение в клиническую практику препаратов прямого противовирусного действия (ППД) коренным образом изменило возможности лечения хронической HCV-инфекции, существенно повысив его эффективность и безопасность. Более того, новые противовирусные препараты, мишенями которых стали белки, обеспечивающие репликацию вируса, могут применяться при далеко зашедших стадиях заболеваний печени и почек и являются безопасными в отношении активации иммунного ответа.

Целью настоящего обзора является анализ особенностей течения и прогноза хронической HCV-инфекции у больных, получающих ЗПТ, оценка возможности, а также условий и тактики применения современных противовирусных препаратов при тяжелом повреждении функции почек.

Хроническая HCV-инфекция у больных, получающих лечение гемодиализом

Несмотря на широкое внедрение в клиническую практику методов профилактики парентеральных вирусных гепатитов, HCV-инфекция по-прежнему достаточно широко распространена во многих центрах гемодиализа (ГД), как за рубежом, так и в России. В одном из последних обзоров на эту тему Morales JM и Fabrizi F 2015 [72], обратили внимание на существенное снижение частоты инфицированных больных в диализных центрах развитых стран (до 3-10%), в то время как в странах с более низким уровнем социально-экономического развития этот показатель остается еще достаточно высоким и колеблется в диапазоне от 15 до 75%. Уровень инфицирования HCV диализных больных, по данным Российского регистра ЗПТ, составляет в среднем по стране 11,6%, варьируя в зависимости от региона от 1-4% до 25-50% [3].

За последние 15 лет в Российской Федерации произошло изменение спектра генотипов HCV за счет некоторого уменьшения числа больных, инфицированных по-прежнему преобладающим генотипом 1b (52,8%), и увеличения доли лиц с генотипом 3a (36,3%) [88]. В отличие от общей картины по стране, в диализной популяции подавляющее преимущество генотипа 1b вируса за последние годы стало еще более заметным [2].

В настоящее время ведущее значение в распространении HCV-инфекции в диализных центрах придается нозокомиальному пути заражения. Этот вывод основан на результатах изучения вирусных изолятов методами молекулярной биологии [71, 83, 103]. Косвенным доказательством нозокомиальной передачи инфекции является связь инфицирования HCV с продолжительностью лечения ГД [74, 79, 80]. Так, доля инфицированных больных составляла 20% среди пациентов, срок лечения которых оказался более 10 лет, и 50% среди тех, у кого «диализный стаж» превышал 20 лет [40]. В этом контексте следует также отметить повышенный риск инфицирования HCV среди пациентов, получавших лечение ГД в специализированных центрах, в сравнении с пациентами на «домашнем» ГД [11] или на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе [11, 78]. Роль гемотрансфузий в распространении HCV-инфекции в отделениях ГД за последние годы значительно снизилась в связи с внедрением в клиническую практику препаратов рекомбинантного эритропоэтина и существенным улучшением контроля качества донорской крови [68].

Трансплантация почки является пусть минимальным, но все же дополнительным фактором риска инфицирования HCV, так как, помимо опасности заражения в процессе оперативного вмешательства, существует также угроза, связанная с возможным инфицированием донора [70].

Поскольку нозокомиальный путь заражения рассматривается в качестве основного в диализных цен-

трах, сохраняется значение так называемых «универсальных методов профилактики», подразумевающих приоритет гигиенических мероприятий со стороны персонала и стерилизацию диализного оборудования [58]. При строгом соблюдении практики фундаментального инфекционного контроля в настоящее время не считается оправданным раздельное получение диализных процедур инфицированных и неинфицированных больных, будь то в отдельных залах или на специально выделенных диализных аппаратах, за исключением ситуаций с локальными вспышками острой HCV-инфекции [14, 58, 112].

Клиническая симптоматика и характер течения хронической HCV-инфекции у больных, получающих лечение ГД, характеризуется целым рядом особенностей. В частности, был показан существенно более низкий уровень вирусной нагрузки и активности трансаминаз у диализных больных [9, 32, 42].

При этом снижение вирусемии в условиях лечения ГД может объясняться несколькими механизмами:

- 1) адсорбцией вируса на поверхности диализной мембраны;
- 2) его деструкцией под воздействием гидравлического давления;
- 3) искажением результатов ПЦР под влиянием гепарина, используемого в процессе процедуры ГД;
- 4) феноменом непрямого влияния ГД на организм через усиление продукции эндогенного интерферона- α и других цитокинов, в частности, фактора роста гепатоцитов (HGF);
- 5) гипотетической возможностью проникновения вируса через мембрану в диализат (допускается при повреждении диализной мембраны) [1, 16, 36, 68].

Причины более низкой активности трансаминаз в популяции больных на диализе не вполне ясны. Рассматривается возможность дефицита пиридоксина вследствие самой процедуры (данные противоречивы) [47, 84, 110, 111], связь с высокой метаболической активностью гомоцистеина [52], а также нарушения синтеза, секреции в кровь и ускоренной деструкции этих ферментов под влиянием "уремических токсинов" [31]. Снижение границы нормальной активности АЛТ до 27 Ед/л у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек повышало чувствительность детекции HCV-инфекции до 50%, а специфичность – до 100% [28]. Guh J.Y. и соавт. 1995 [48] предлагали снизить верхнюю границу нормальных показателей активности у этой категории больных еще существеннее – до уровня 18 Ед/л для АСТ и 16 Ед/л для АЛТ.

Слабая связь между уровнем трансаминаземии и активностью патологического процесса в печени в условиях лечения ГД определяет высокую актуальность оценки тяжести заболевания в зависимости от морфологической картины. Как известно, оптимальным методом диагностики воспалительной активности и выраженности фиброза является пункционная биопсия печени. Однако высокий

риск возможных осложнений у диализных больных, в первую очередь кровотечений, повышает необходимость поиска неинвазивных методов обследования. Возможность использования транзиторной эластографии печени у пациентов, получающих лечение ГД, оценили в своем исследовании Liu CH и соавт. 2011 [64]. Такой подход оказался более информативным по сравнению с расчетом APRI-теста (соотношение уровней активности АСТ и тромбоцитов). Однако, отсутствие убедительных доказательств корреляции данных, полученных с помощью этих методов, с результатами пункционной биопсии печени не позволяют считать их в настоящий момент адекватной заменой для оценки стадии поражения печени у больных на ГД. Во многих случаях, особенно при необходимости выбора между трансплантацией почки или одновременной трансплантацией почки и печени, альтернатива пункционной биопсии печени, по мнению большинства авторов, на сегодняшний день отсутствует [58, 68, 87, 97]. В целях большей безопасности для выполнения пункционной биопсии печени в условиях лечения ГД может быть рекомендован трансюгулярный доступ [7].

Характер морфологических изменений в печени при ХГС у диализных больных также имеет ряд существенных отличий по сравнению с пациентами без заболеваний почек. Так, воспалительная активность и степень фиброза печени оказались менее выраженными у больных в диализной популяции. В бразильском исследовании Trevisoli JE и соавт. 2008 [108], активное воспаление фиброз были обнаружены у 27,7% и 47,2% больных, получающих лечение ГД, тогда как в отсутствие почечной патологии такая морфологическая картина наблюдалась статистически значительно чаще, соответственно у 59,5% и 73% пациентов. Аналогичные результаты были продемонстрированы в публикациях Aslania FM и соавт., 2012 и Cotler SJ и соавт., 2002 [8, 21].

В японской популяции ЦП и ГЦК были констатированы соответственно у 8,6% и 1,8% анти-HCV-позитивных диализных больных, тогда как по литературным данным частота этих грозных осложнений у больных без заболеваний почек колебалась соответственно в диапазонах 15-20% и 5-28% [53].

Существует несколько вариантов, объясняющих более «мягкое» течение хронической HCV-инфекции в условиях лечения ГД. Во-первых, это может быть связано с менее агрессивным характером иммунного ответа в условиях «уремического иммунодефицита», характеризующегося функциональными дефектами различных иммунокомпетентных клеток. В частности, известно об уменьшении в этих условиях продукции костимуляторов B7-2 антиген-представляющими клетками, что становится причиной развития T-клеточной дисфункции [45]. Сниженная экспрессия рецептора и повреждение сигнального пути VAVF-молекулы становится также причиной дисбаланса субпопуляций В-клеток [59, 86]. Во-вторых, низкая вирусная нагрузка

сама по себе является фактором ослабления иммунного ответа [68]. Наконец, в-третьих, стимуляция продукции фактора роста гепатоцитов (HGF) во время процедуры гемодиализа, по-видимому, может способствовать регенерации печеночных клеток [54, 81].

Тем не менее, несмотря на, казалось бы, более благоприятное течение хронической HCV-инфекции у больных, получающих лечение ГД, риск неблагоприятных исходов, по данным мета-анализа Fabrizi F. и соавт., 2007, оказался все же выше у больных, инфицированных HCV, по сравнению с неинфицированными [34, 37]. С этим согласуются результаты и более поздних исследований [16, 63, 82].

Хроническая HCV-инфекция у реципиентов почечного трансплантата

Доля инфицированных HCV реципиентов почечного трансплантата в развитых странах колеблется от 1,8 до 8% [72].

Иммунодефицит, связанный с постоянным приемом иммуносупрессивных препаратов, создает особые условия и может изменять клинико-лабораторные проявления и течение хронической HCV-инфекции. При этом нередко происходит нарушение продукции антител к HCV (анти-HCV), что требует обязательного определения вирусной РНК методом ПЦР в целях верификации диагноза.

В условиях ятрогенного иммунодефицита значительно возрастает риск возникновения традиционных «печеночных» осложнений ХГС, а именно ЦП и ГЦК. В то же время, существуют различные оценки в отношении степени доказательности связи хронической HCV-инфекции с ее «внепеченочными» проявлениями и осложнениями у РПТ. Предполагается наиболее сильная связь вирусемии с развитием гломерулонефрита трансплантата и трансплантационной гломерулосклерозии [10, 20]. Гломерулонефрит может возникать в виде рецидива патологического процесса, имевшего место в собственных почках или *de novo*. При этом после пересадки почки, в отличие от ситуации с собственными почками, хроническая HCV-инфекция ассоциируется не только с мембрано-пролиферативным гломерулонефритом, но и с мембранозной нефропатией [23, 73, 85, 95].

Существует значительное количество публикаций, свидетельствующих о наличии связи хронической HCV-инфекции с началом сахарного диабета после ТП [5, 10, 39, 43]. Мета-анализ, посвященный изучению этой проблемы, подтвердил четырехкратное увеличение риска развития сахарного диабета у HCV-инфицированных реципиентов по сравнению с неинфицированными [35]. Также имеются указания на возможную связь HCV с возникновением посттрансплантационных лимфолиферативных заболеваний [10, 17, 18].

Роль вируса в развитии эпизодов острого отторжения и инфекционных осложнений достаточ-

но противоречива. Тем не менее, не следует игнорировать сообщения о связи персистенции HCV в организме с тяжелыми бактериальными инфекциями, в частности с септическими состояниями [66, 90].

Иммуносупрессия способствует увеличению вирусной нагрузки после ТП [55]. Однако прямых доказательств влияния возросшего уровня вирусии на прогрессирование поражения печени получить не удалось [29]. Тем не менее, по данным Kamar N и соавт. 2005 [57], из 52 РПГ с прослеженной динамикой морфологических изменений у 40,4% за время наблюдения произошло нарастание выраженности фиброза. К факторам риска прогрессирования относятся исходная степень тяжести повреждения печени (до пересадки почки) [57], а также факт инфицирования HCV после трансплантации [107].

Имеется ограниченное число исследований, в которых сравнивались данные, полученные с помощью транзитной эластографии печени, с результатами прижизненного морфологического исследования [75]. Поскольку в отличие от диализных больных риск осложнений пункционной биопсии печени у реципиентов почечного трансплантата минимален и практически не отличается от больных с вирусными гепатитами без патологии почек, биопсия, по-прежнему, остается «золотым стандартом» диагностики активности и стадии заболевания в этой популяции.

Прогрессирование хронического гепатита С и развитие внепеченочных проявлений этой инфекции приводит к снижению выживаемости реципиентов [19, 72, 100]. Было также установлено, что у инфицированных больных выше риск сокращения срока функционирования почечного трансплантата, по сравнению с неинфицированными [33].

Опыт лечения хронической HCV-инфекции в условиях заместительной почечной терапии («эра интерферона»)

До появления современных препаратов прямого противовирусного действия лечение хронической HCV-инфекции у больных с терминальной стадией хронической болезни почек представляло собой достаточно трудную задачу, поскольку и интерферон, и рибавирин, составляющие основу противовирусной терапии в те годы, элиминируются почками. При тяжелом повреждении почечной функции существенно меняются их фармакокинетические параметры. Так, максимальная концентрация в крови, период полувыведения и площадь под кривой стандартного интерферона у диализных больных оказались достоверно выше по сравнению с лицами, имеющими нормальную функцию почек [93]. С этим была связана, с одной стороны, более высокая эффективность, а с другой – худшая переносимость препарата [30, 105]. Рибавирин (RBV), главным побочным действием которого является способность вызывать гемолиз,

первоначально считался неприемлемым для рутинного применения у больных, получающих лечение ГД. Преимущества пегилированного интерферона (Peg-IFN), очевидные в общей популяции больных с ХГС, у диализных пациентов, оказались предметом дискуссии. Рекомендации KDIGO 2008 [58] исключали применение Peg-IFN и RBV у больных на ГД, ограничиваясь монотерапией стандартным интерфероном. Однако применение Peg-IFN, как в уменьшенной, так и в обычной дозировке в комбинации с RBV, назначавшимся по специальной схеме, в реальной клинической практике показало обнадеживающие результаты, хотя и сопровождалось некоторым увеличением частоты нежелательных явлений. Устойчивый вирусологический ответ, под которым понималось отсутствие вирусии в течение 24 недель после отмены препаратов (УВО24) [22], наблюдался в 50-86% случаев [15, 65, 92, 109]. Это позволило экспертам Американской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD) и Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) разрешить при тщательном мониторинге лабораторных показателей применение комбинации Peg-IFN и RBV (последний в значительно редуцированных дозах) клиницистам, имеющим соответствующий опыт [22, 44].

В то же время, применение интерферона, обладающего иммуномодулирующим действием, в результате которого с высокой частотой развивались необратимые кризы отторжения трансплантата, было противопоказано пациентам после трансплантации почки [12, 58, 72]. Таким образом, лечение хронической HCV-инфекции у больных с терминальной стадией хронической болезни почек в эру применения интерферона было возможно исключительно до пересадки почки, а именно, во время лечения ГД.

Современная противовирусная терапия хронической HCV-инфекции

С появлением в 2014 году новых препаратов прямого противовирусного действия (ППД) началась новая эпоха в лечении хронической HCV-инфекции, что позволило внедрить в клиническую практику так называемые безинтерфероновые схемы.

Целью противовирусной терапии, также как и в эпоху применения интерферона, остается эрадикация вируса, что является ключевым фактором предотвращения развития печеночных и внепеченочных проявлений и осложнений HCV-инфекции. Критерием эффективности лечения, по-прежнему, признается достижение устойчивого вирусологического ответа, т.е. отсутствие вируса в крови после окончания терапии при условии применения высокочувствительных методов детекции с нижним порогом определения вируса ≤ 15 МЕ/мл. По мнению большинства экспертов, позитивные результаты лечения препаратами ППД, достигнутые через 12

и 24 недели после прекращения лечения, совпадают в 99% случаев и поэтому, в отличие от интерферонотерапии, эффективность новых препаратов принято оценивать через 12 недель, т.е. по показателю УВО12.

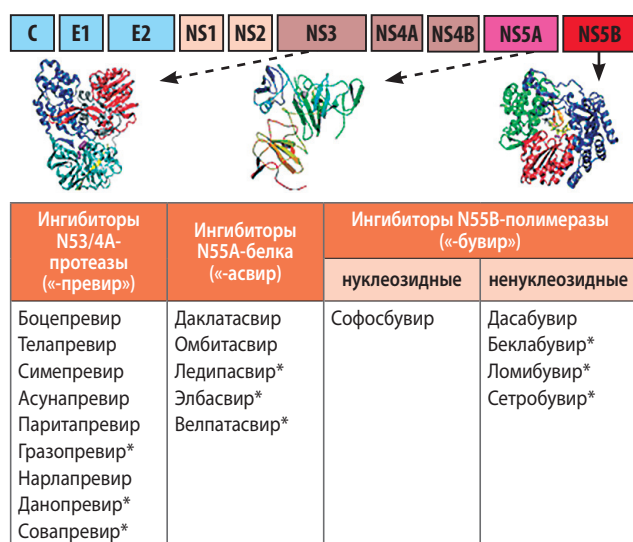
Как известно, в геноме HCV идентифицировано несколько структурных и неструктурных генов на единственной рамке считывания (core, E1, E2, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A и NS5B). Неструктурные белки HCV, к числу которых относятся фермент протеаза (NS3/NS4A), а также основные белки комплекса репликации NS5A и NS5B (РНК-зависимая РНК-полимераза), играют решающую роль в процессе вирусной репродукции.

Действие современных препаратов (ППД) направлено непосредственно на блокаду этих белков. В зависимости от характера мишеней выделяют несколько групп этих лекарственных средств (рис. 1).

Название ингибиторов NS3/NS4A (протеазы) характеризуется наличием суффикса «-превир» (симепревир, асунапревир, паритапревир, grazoprevir, narlaprevir). Их действие основано на блокировании фермента, обеспечивающего начальный этап цикла вирусной репликации, в результате которого нарушается расщепление собранного в процессе трансляции на рибосоме полипротеина до отдельных структурных и неструктурных белков.

Ингибиторы NS5A-белка (основного белка комплекса репликации), в названии которых используется суффикс «-асвир» (омбитасвир, даклатасвир, ледипасвир, велпатасвир, элбасвир), блокируют процесс репликации и сборку вирусных частиц.

В названии ингибиторов NS5B (РНК-зависимая РНК-полимераза) используется суффикс «-бувир». Они делятся на нуклеозидные (софосбувир) и нуклеозидные (дасабувир). Эти препараты ингибируют



* препараты, не зарегистрированные в РФ

Рис. 1. Точки приложения препаратов прямого противовирусного действия при хронической HCV-инфекции

Таблица 1

Преимущества и недостатки препаратов прямого противовирусного действия в сравнении с комбинацией пегинтерферона и рибавирина

Преимущества	Недостатки
Эффективность	Возможность клинически значимых мутаций
Безопасность/переносимость	
Длительность терапии	
Возможность применения при более тяжелых стадиях поражения печени и почек	Стоимость
Отсутствие риска обострения аутоиммунных заболеваний и реакции отторжения трансплантированного органа	

активность главного фермента, обеспечивающего вирусную репликацию.

Необходимо подчеркнуть, что препараты ППД не применяются в виде монотерапии. Современные схемы лечения ХГС представляют собой разнообразные комбинации препаратов с различными точками приложения. В некоторых клинических ситуациях действие препаратов ППД может быть усилено добавлением рибавирина.

В Российской Федерации в настоящее время зарегистрированы следующие препараты: асунапревир (Сунвепра®), даклатасвир (Даклинза®); комбинация препаратов паритапревир, усиленный ритонавиром + омбитасвир + дасабувир (Викейра Пак); софосбувир (Совальди®), симепревир (Совриад®), нарлапревир (Арланса®). В США и в Европейском Союзе также зарегистрированы комбинации препаратов софосбувир + ледипасвир (Harvony®); grazoprevir + элбасвир (Zepatier®).

Комбинация препаратов даклатасвир и асунапревир применяется только у пациентов с HCV генотипа 1b, Викейра Пак (в сочетании с рибавирином или без него) назначается при 1 (1a и 1b) генотипе вируса.

Комбинация софосбувира с даклатасвиром является универсальной (пангенотипичной), поскольку может использоваться при всех (1, 2, 3, 4, 5 и 6) генотипах HCV [92].

В отношении возможности применения препаратов интерферона в новых условиях единое мнение среди экспертов отсутствует. В то время как американские гепатологи считают использование этих препаратов уже неприемлемым, их европейские коллеги допускают назначение интерферона в сочетании с рибавирином и софосбувиром при всех генотипах HCV в режиме укороченного курса терапии продолжительностью 12 недель.

Преимущества и недостатки современных препаратов ППД указаны в таблице 1. Внедрение их в клиническую практику позволило добиться достижения УВО в 90-100% случаев.

Учитывая преимущественно печеночный путь метаболизма всех (за исключением софосбувира) зарегистрированных в настоящее время противовирусных препаратов, любой из них может быть использован у пациентов с тяжелыми нарушениями почечной функции (хроническая болезнь почек 5-й стадии, включая лиц, получающих лечение гемодиализом). В соответствии с инструкцией по применению, назначение софосбувира ограничено скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин [69].

Одним из важнейших преимуществ некоторых препаратов ППД (софосбувир, даклатасвир и ледипасвир) является возможность их использования даже при ЦП класса В и С по шкале Child-Pugh [51].

В соответствии с рекомендациями EASL [25] и AASLD/IDSA [4] к категории пациентов, нуждающихся в приоритетном назначении новых противовирусных препаратов, относятся больные с криоглобулинемическим васкулитом, мембранопролиферативным гломерулонефритом с клиническими проявлениями нефротического или нефритического синдромов, а также реципиенты трансплантатов, в частности почки.

При лечении хронической HCV-инфекции новыми препаратами ППД следует иметь в виду, что пути их метаболизма, осуществляемого с помощью ряда ферментов и белков-транспортёров, таких как изофермент 3A4 цитохрома P450, Р-гликопротеин и полипептида, транспортирующий органические анионы 1B1 (OATP1B1), схожи с метаболизмом иммуносупрессивных препаратов, применяемых в трансплантологии, в частности, ингибиторов кальциневрина [91]. Наиболее благоприятный, т.е. минимальный, спектр межлекарственных взаимодействий с иммунодепрессантами имеют софосбувир и даклатасвир, менее благоприятный – большинство ингибиторов NS3/NS4A протеазы. Таким образом, при одновременном назначении препаратов ППД необходимо учитывать спектр возможных межлекарственных взаимодействий [27].

Современное лечение хронической HCV-инфекции у больных на заместительной почечной терапии

В настоящее время в мире накоплено достаточно большое число наблюдений за больными с ХГС, получавшими терапию препаратами ППД. В то же время, опыт применения безинтерфероновых режимов лечения у пациентов с тяжелым повреждением почечной функции пока невелик.

В рамках исследования RUBY-1 препарат Викайра Пак в стандартной дозировке назначался в течение 12 недель 20 больным ХГС без ЦП с 4-5 стадиями ХБП [89]. 13 из них получали лечение ГД. У пациентов с HCV генотипа 1а дополнительно был использован RBV (200 мг за 4 часа до начала процедуры диализа). УВО12 составил 95% (с учетом пациентов, оставав-

шихся под наблюдением). Случаев прекращения терапии в связи с развитием нежелательных явлений (НЯ) не было. Однако у части больных лечение рибавирином прерывалось в связи с нарастанием выраженности анемии. Зафиксирован 1 случай летального исхода через две недели после завершения терапии в результате желудочно-кишечного кровотечения и сердечной недостаточности, развившихся вне связи с приемом противовирусных препаратов.

В двух японских исследованиях [104, 106] была изучена эффективность и безопасность комбинации препаратов асунапревир (200 мг/сут) и даклатасвир (60 мг/сут) в общей группе из 49 диализных больных с или без ЦП. У всех пациентов определялся HCV генотипа 1; продолжительность лечения составила 24 недели. Обобщенный показатель УВО12 был достигнут в 98% случаев. Элиминация HCV произошла, в том числе у 3 больных с исходно определявшимися резистентными вариантами вируса (несущими мутации в регионе NS5A). Более того, при сравнении с группой контроля, состоявшей из 56 больных с сохранной почечной функцией [106], оказалось, что у диализных пациентов авиремия была достигнута статистически значительно быстрее, а частота УВО12 была достоверно выше. Не зафиксировано случаев развития НЯ, потребовавших отмены препаратов. У 1 пациента после прекращения лечения развился рецидив ГЦК.

В исследовании C-SURFER 235 больным с 4-5 стадиями ХБП (из них 179 получали лечение ГД) в течение 12 недель проводилась противовирусная терапия препаратом Zepatier в стандартной дозировке [96]. У всех пациентов определялся 1 генотип вируса; у части из них был диагностирован ЦП. Из общей группы больных были выделены 113 человек, которые получали лечение отсроченно – после 12-недельного приема плацебо. Эффективность противовирусной терапии оказалась одинаково высокой как в основной группе, так и в группе, первоначально получавшей плацебо. С учетом пациентов, остававшихся под наблюдением, УВО12 составил 99%. НЯ развивались с одинаковой частотой в основной группе и в группе плацебо. Досрочное прекращение терапии не требовалось пациентам в основной группе и произошло у 5 больных с отсроченным назначением препарата; причем в 1 случае серьезное НЯ, по мнению исследователей, было связано с приемом лекарственного средства.

Как известно, применение софосбувира ограничено скоростью клубочковой фильтрации свыше 30 мл/мин. Тем не менее, в течение последнего года было опубликовано несколько исследований с целью изучения эффективности и безопасности софосбувир-содержащих схем терапии у больных с 4-5 стадиями ХБП.

В одном из них [13] наблюдались 15 пациентов с выраженной почечной дисфункцией (12 получали лечение диализом), инфицированные HCV генотипа 1. Всем больным была назначена

противовирусная терапия софосбувиром в комбинации с симепревиrom (150 мг/сут). 11 пациентов принимали софосбувир в дозе, сниженной до 200 мг ежедневно, а четверо – по 400 мг через день. УВО12 был достигнут у 87% пациентов. Случаев досрочного прекращения лечения и развития серьезных НЯ не было.

В двух других исследованиях [76, 102] софосбувир назначался больным с 4-5 стадиями ХБП в полной дозе – 400 мг ежедневно. Схема лечения 21 пациента (19 из них были диализными) включала сочетание софосбувира со стандартной дозой симепревира, а еще 4 больных, также получавших лечение ГД – сочетание софосбувира с ледипасвиром в стандартной дозировке. 23 больных были инфицированы HCV 1 генотипа, остальные двое – HCV 3 и 4 генотипа. УВО12 составил 100% при отсутствии серьезных НЯ.

Desnoyer A и соавт. 2016 [24] продемонстрировали отсутствие накопления определяемого в крови метаболита софосбувира GS-331007 в условиях длительного лечения ГД и более высокую эффективность софосбувир-содержащих схем противовирусной терапии при использовании полной дозы препарата ежедневно, по сравнению с его приемом 3 раза в неделю.

В соответствии с имеющимися эпидемиологическими данными [88] в Российской Федерации среди инфицированных HCV больных в подавляющем большинстве случаев (99,3%) определяются 1, 2 и 3 генотипы вируса. В настоящее время имеется достаточно широкий выбор современных препаратов для лечения пациентов с 1 генотипом без применения интерферона. В то же время, безинтерфероновые схемы лечения больных, инфицированных HCV 2 и 3 генотипа, предполагают обязательное включение в них софосбувира, использование которого, как было указано выше, ограничено скоростью клубочковой фильтрации, и это обстоятельство представляет серьезную проблему. Данные, свидетельствующие о безопасности применения софосбувира, в том числе у диализных больных, были получены в группах с ограниченным числом пациентов, инфицированных преимущественно 1 генотипом вируса, и поэтому нуждаются в дальнейшем уточнении. В обновленных рекомендациях AASLD/IDSA 2016 для лечения больных с тяжелым повреждением функции почек (СКФ < 30 мл/мин), инфицированных 2 и 3 генотипами HCV, предлагается, по-прежнему, использовать комбинацию пэгинтерферона с рибавирином.

В настоящее время проводятся клинические испытания новых пангенотипичных препаратов ППД (молекулы АВТ 493 и АВТ 530), фармакокинетические свойства которых позволяют использовать их даже у больных со скоростью клубочковой фильтрации ниже 15 мл/мин [60].

Недавно были представлены обнадеживающие результаты по применению препаратов ППД

у HCV инфицированных пациентов после пересадки почки.

В исследование из Франции были включены 25 РПТ [56]. У 11 из них был выраженный фиброз или ЦП. 13 больных имели активный МПГН с высоким риском потери трансплантата: у 6 гломерулонефрит развился на фоне КГВ, а у 7 был ассоциирован с хронической HCV-инфекцией без криоваскулита. Еще в одном случае отмечался активный КГВ без поражения почек. Все пациенты получали лечение софосбувир-содержащими схемами. У 19 больных был вирус генотипа 1. Из них софосбувир с ледипасвиром получали 7 пациентов, софосбувир с симепревиrom – 6, а софосбувир с даклатасвиром – 3. Двум РПТ с быстро прогрессирующим фиброзом была назначена комбинация даклатасвир + софосбувир с рибавирином, а еще 1 реципиент после трансплантации почки и печени с фиброзирующим холестатическим гепатитом получал Пег-ИФН, RBV и софосбувир. HCV 2 или 3 генотипа определялся у трех больных; еще у четырех – генотипа 4. При вирусе генотипа 2 и 3 назначался софосбувир с рибавирином, а при 4 – софосбувир с ледипасвиром или даклатасвиром. УВО12 был достигнут в 100% случаев, вне зависимости от исходного наличия ЦП. При этом у реципиентов с КГВ уровень протеинурии оставался без изменений, а исчезновение криоглобулинов наблюдалось только у 1 больного.

В составе иммуносупрессивной терапии у 19 РПТ был такролимус, у 5 – циклоспорин А и еще у 1 – эверолимус. Обращало на себя внимание снижение концентрации такролимуса в крови в процессе приема препаратов ППД с достижением минимального уровня на момент окончания терапии. У 3 пациентов во время лечения отмечалось снижение скорости клубочковой фильтрации на 10 и более мл/мин, тогда как у остальных функция трансплантата оставалась стабильной.

В американском исследовании софосбувир-содержащие схемы противовирусной терапии хронической HCV-инфекции получали 20 РПТ, причем в 9 случаях трансплантация была выполнена от HCV-положительных доноров [105]. У 9 больных был диагностирован выраженный фиброз или ЦП. Так же, как и в работе французских авторов, УВО12 составил 100%. Практически у всех РПТ схема иммуносупрессивной терапии включала такролимус и только у 1 больного – циклоспорин А. В процессе терапии наблюдалось статистически значимое снижение концентрации такролимуса (медиана от 5,9 до 4,5 нг/мл), что потребовало коррекции дозы у 45% больных. У 4 реципиентов наблюдалось повышение концентрации креатинина плазмы крови более чем на 0,25 мг/дл: у 2 – оно оказалось необратимым, у остальных уровень креатинина вернулся к первоначальным значениям после коррекции дозы такролимуса.

По мнению авторов обоих исследований, применение препаратов ППД у HCV-инфицированных

РПТ оказалось высокоэффективным и безопасным. Однако требуется тщательный мониторинг за показателями функции почек и концентрацией ингибиторов кальциневрина в крови.

Алгоритм курации диализных больных с хронической HCV-инфекцией, ожидающих трансплантацию почки

Согласно рекомендациям EASL [25] инфицированные пациенты, получающие лечение ГД и включенные в лист ожидания ТП, рассматриваются в качестве кандидатов для проведения противовирусной терапии хронической HCV-инфекции. Предпочтение отдается схемам лечения без интерферона и без рибавирина. В связи с недостаточным опытом такой терапии в диализной популяции лечение рекомендуется проводить с особой осторожностью.

Предполагают, что противовирусная терапия, применяемая до пересадки почки, позволит снизить смертность от печеночных осложнений и предотвратить повреждение функции трансплантата вследствие HCV-специфических причин.

После трансплантации почки должны назначаться безинтерфероновые режимы терапии ХГС с учетом возможных межлекарственных взаимодействий препаратов ППД с иммуносупрессантами, в первую очередь с циклоспорином А и такролимусом.

В настоящее время в американском сообществе трансплантологов формируется принципиально иная позиция по вопросу применения противовирусного лечения хронической HCV-инфекции в условиях заместительной почечной терапии, радикально отличающаяся от предложенных ранее. Она базируется на следующих принципах: во-первых, выживаемость реципиентов и трансплантатов, в особенности инфицированных HCV, в значительной мере связана с продолжительностью лечения ГД. Лучшие показатели выживаемости наблюдаются при более коротком диализном стаже [6, 50, 99]. Во-вторых, пересадка почки от инфицированного HCV донора инфицированному реципиенту позволит увеличить число трансплантаций и более чем в два раза сократить период пребывания в листе ожидания [97]. В-третьих, препараты ППД, в отличие от интерферон-содержащих схем, могут быть использованы после ТП с хорошим эффектом без угрозы отторжения трансплантата [56, 97].

В соответствии с изложенной позицией, некоторыми авторами [61, 97] предлагается обновленный алгоритм курации диализных больных, включенных в лист ожидания. При планировании ТП от живого неинфицированного донора противовирусная терапия назначается на этапе лечения ГД. В случае пересадки трупной почки инфицированному реципиенту без фиброза или с незначительным фиброзом печени (F0-2 по шкале METAVIR) предпочтительно использование трансплантата от инфицированного донора с последующим назначением препаратов ППД через

2-3 месяца после операции. Пациентам, не согласным на пересадку почки от HCV-позитивного донора, а также больным с предполагаемым коротким периодом нахождения в листе ожидания или имеющим противопоказания к ТП, противовирусная терапия ХГС назначается в период лечения ГД с учетом того, что элиминация HCV позволит значительно улучшить их жизненный прогноз.

Потенциальному реципиенту с выраженным фиброзом (F3 по шкале METAVIR) или с компенсированным ЦП показано лечение препаратами ППД. В случае успеха выполняется ТП от неинфицированного донора.

Тяжесть повреждения печени, а именно, степень выраженности фиброза, является решающим фактором для определения возможности трансплантации почки без одновременной трансплантации печени. Поскольку данные о надежности неинвазивных методов диагностики стадии печеночного процесса в настоящий момент ограничены, вопрос о ТП у HCV-инфицированных больных решается на основании результатов пункционной биопсии печени, которая должна быть выполнена перед включением пациента в лист ожидания. В связи с тем, что за время, прошедшее до ТП, у части больных может произойти прогрессирование фиброза, по мнению некоторых авторов, прижизненное морфологическое исследование целесообразно повторять через 5 лет, в том случае если на момент первой биопсии стадия фиброза оценивалась на уровне 1-2 и через 3 года, если первоначально определялась стадия фиброза 3 [46].

Больным с декомпенсированным ЦП возможна только одномоментная трансплантация почки и печени. Критерии компенсации ЦП, лежащие в основе принятия такого решения, неоднозначны у ведущих мировых трансплантологов. По мнению части из них, определяющим фактором для одновременной трансплантации двух органов является уровень давления заклинивания печеночной вены 10 и более мм рт.ст. [26], тогда как для других – показанием к выполнению этой операции помимо указанного критерия является нарушение белково-синтетической функции, тромбоцитопения, наличие варикозно расширенных вен пищевода и энцефалопатия [61, 94, 98].

Внедрение в клиническую практику современных противовирусных препаратов ППД, таких как софосбувир, даклатасвир и ледипасвир позволяет использовать их на всех стадиях ЦП, а при эрадикации вируса отсрочить потребность в трансплантации печени или даже отказаться от нее у больных с компенсированным циррозом. Однако возможность применения софосбувира в подобной ситуации у больных, получающих лечение ГД, остается в настоящее время неопределенной, т.к. назначение препарата ограничено низкой скоростью клубочковой фильтрации, и лишь дальнейшие исследования могут внести ясность в эту проблему.

Таким образом, хроническая HCV-инфекция у пациентов, получающих ЗПТ, является серьезной проблемой. Создание новых противовирусных препаратов и внедрение их в клиническую практику открыло широкие возможности лечения и перспективы радикального улучшения прогноза для больных на диализе и реципиентов почечного трансплантата, а также стремительного снижения числа инфицированных лиц в этой популяции.

М.А. Зубкин является лектором компаний «Бристол-Майерс Сквибб», «ЭббВи», "МСД Фармасьютикалс".

Литература

1. Савин Е.А. Вирусные гепатиты (частные аспекты проблемы). Санкт-Петербург: Наука. 1996. 190.
2. Станке А.А., Балакирев Э.М., Червинко В.П. и др. Изменения в структуре генотипов HCV у больных, получающих лечение программным гемодиализом. Тезисы VII Российской научно-практической конференции с международным участием «Вирусные гепатиты – эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика». 2007. с. 70-71.
3. Томилини Н.А., Бикбов Б.Т. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998-2013 гг. Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии. Часть вторая. Нефрология и диализ. 2016. 18(2): 98-164.
4. AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology*. 2015. 62(3): 932-954.
5. Abbott KC, Lentine KL, Bucci JR et al. Impact of diabetes and hepatitis after kidney transplantation on patients who are affected by hepatitis C virus. *J Am Soc Nephrol*. 2004. 15: 3166–3174.
6. Abbott KC, Krista L, Lentine KL, et al. The Impact of Transplantation with Deceased Donor Hepatitis C-Positive Kidneys on Survival in Wait-Listed Long-term Dialysis Patients. *American Journal of Transplantation* 2004. 4(12): 2032-2037.
7. Ahmad A, Hasan F, Abdeen S et al. Transjugular liver biopsy in patients with end-stage renal disease. *J Vasc Interv Radiol*. 2004. 15: 257-260.
8. Aslinia FM, Wasan SK, Mindikoglu AL et al. End-stage renal disease and African American race are independent predictors of mild liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C infection. *J Viral Hepat*. 2012. 19(5): 371-376.
9. Badalamenti S, Catania A, Lunghi G et al. Changes in viremia and circulating interferon-alpha during hemodialysis in hepatitis C virus-positive patients: only coincidental phenomena? *Am J Kidney Dis*. 2003.42:143-150.
10. Baid-Agrawal S, Pascual M, Moradpour D et al. Hepatitis C virus infection and kidney transplantation in 2014: what's new? *Am J Transplant*. 2014. 14: 2206–2220.
11. Barril G, Traver JA. Prevalence of hepatitis C virus in dialysis patients in Spain. *Nephrol Dial Transplant*. 1995. 10(6): 78-80.
12. Belga S, Doucette KE. Hepatitis C in non-hepatic solid organ transplant candidates and recipients: A new horizon. *World J Gastroenterol*. 2016. 22(4): 1650-1663.
13. Bhamidimarri KR, Czul F, Peyton A et al. Safety, efficacy and tolerability of half-dose sofosbuvir plus simeprevir in treatment of Hepatitis C in patients with end stage renal disease. *J Hepatol*. 2015. 63(3): 763-5.
14. Bianco A, Bova F, Nobile CG et al. Healthcare workers and prevention of hepatitis C virus transmission: exploring knowledge, attitudes and evidence-based practices in hemodialysis units in Italy. *BMC Infect Dis*. 2013. 13: 76.
15. Bruchfeld A, Lindahl K, Reichard O et al. Pegylated interferon and ribavirin treatment for hepatitis C in haemodialysis patients. *J Viral Hepat* 2006. 13(5): 316-321.
16. Bunchorntavakul C, Maneerattanaporn M, Chavalitdhamrong D. Management of patients with hepatitis C infection and renal disease *World J Hepatol*. 2015. 7(2): 213-225.
17. Burra P, Buda A, Livi U et al. Occurrence of post-transplant lymphoproliferative disorders among over thousand adult recipients: Any role for hepatitis C infection? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006. 18: 1065–1070.
18. Caillard S, Lelong C, Pessione F et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders occurring after renal transplantation in adults: Report of 230 cases from the French Registry. *Am J Transplant*. 2006. 6: 2735–2742.
19. Carbone M, Cockwell P, Neuberger J. Hepatitis C and kidney transplantation. *Int J Nephrol*. 2011. 2011: 593291.
20. Cosio FG, Roche Z, Agarwal A et al. Prevalence of hepatitis C in patients with idiopathic glomerulopathies in native and transplant kidneys. *Am J Kidney Dis*. 1996. 28(5): 752-758.
21. Cotler SJ, Diaz G, Gundlapalli S et al. Characteristics of hepatitis C in renal transplant candidates. *J Clin Gastroenterol*. 2002. 35(2): 191-5.
22. Craxi A. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*. 2011. 55(2): 245-264.
23. Cruzado JM, Carrera M, Torras J et al. Hepatitis C virus infection and de novo glomerular lesions in renal allografts. *Am J Transplant*. 2001. 1(2): 171-178.
24. Desnoyer A, Pospai D, Le MP et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of a full dose sofosbuvir-based regimen given daily in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2016. [Epub ahead of print] doi: 10.1016/j.jhep.2016.02.044
25. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *Journal of Hepatology*. 2015. 63(1): 199-236.
26. Eason JD, Gonna TA, Davis CL et al. Proceedings of consensus conference on simultaneous liver kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2008. 8: 2243–2251.
27. eMedFusion. Drug interaction chart. 2015. Available from: <http://www.hep-druginteractions.org>.
28. Espinosa M, Martin-Malo A, Alvarez de Lara MA et al. High ALT levels predict viremia in anti-HCV-positive HD patients if a modified normal range of ALT is applied. *Clin Nephrol*. 2000. 54: 151-156.
29. Etik DO, Ocal S, Boyacioglu AS. Hepatitis C infection in hemodialysis patients: A review. *World J Hepatol*. 2015. 7(6): 885-895.
30. Fabrizi F, Dulai G, Dixit V et al. Meta-analysis: interferon

- for the treatment of chronic hepatitis C in dialysis patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003. 18(11-12): 1071-1081.
31. *Fabrizi F, Lunghi G, Andrulli S et al.* Influence of hepatitis C virus (HCV) viraemia upon serum aminotransferase activity in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1997. 12: 1394-1398.
32. *Fabrizi F, Martin P, Dixit V et al.* Biological dynamics of viral load in hemodialysis patients with hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis.* 2000. 35: 122-129.
33. *Fabrizi F, Martin P, Dixit V et al.* Hepatitis C virus antibody and survival after renal transplantation: meta-analysis of observational studies. *Am J Transplant.* 2005. 5: 1452-1461.
34. *Fabrizi F, Martin P, Dixit V et al.* Meta-analysis: Effect of hepatitis C virus infection on mortality in dialysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004. 20(11-12): 1271-1279.
35. *Fabrizi F, Martin P, Dixit V et al.* Post-transplant diabetes mellitus and HCV seropositive status after renal transplantation: Meta-analysis of clinical studies. *Am J Transplant.* 2005. 5: 2433-2440.
36. *Fabrizi F, Messa P, Martin P.* Impact of hemodialysis therapy on hepatitis C virus infection: a deeper insight. *Int J Artif Organs.* 2009. 32: 1-11.
37. *Fabrizi F, Takkouche B, Lunghi G et al.* The impact of hepatitis C virus infection on survival in dialysis patients: meta-analysis of observational studies. *J Viral Hepat.* 2007. 14: 697-703.
38. *Ferri C, Sebastiani M, Gunggoli D et al.* Hepatitis C virus syndrome: A constellation of organ- and non-organ specific autoimmune disorders, B-cell non-Hodgkin's lymphoma, and cancer. *W J Hepatol.* 2015. 7(3): 327-343.
39. *Finni PE, Souza ER, Rioja S et al.* Is hepatitis C a risk factor to posttransplant diabetes mellitus after renal transplantation in patients using tacrolimus? *Transplant Proc.* 2004. 36(4): 884-885.
40. *Fissell RB, Bragg-Gresham JL, Woods JD et al.* Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS. *Kidn Int.* 2004. 65: 2335-2342.
41. *Freeman AJ, Dore GJ, Law MG et al.* Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology.* 2001. 34: 809-816.
42. *Furusyo N, Hayashi J, Ariyama I et al.* Maintenance hemodialysis decreases serum hepatitis C virus (HCV) RNA levels in hemodialysis patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol.* 2000. 95: 490-496.
43. *Gentil MA, Luna E, Rodriguez-Algarra G et al.* Incidence of diabetes mellitus requiring insulin treatment after renal transplantation in patients with hepatitis C. *Nephrol Dial Transplant.* 2002. 17(5): 887-891.
44. *Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB.* American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology.* 2009. 49(4): 1335-1374.
45. *Girndt M, Sester M, Sester U et al.* Molecular aspects of T- and B-cell function in uremia. *Kidney Int Suppl.* 2001. 78: 206-211.
46. *Gordon CE, Balk EM, Becker BN et al.* KDOQI US commentary on the KDIGO clinical practice guideline for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2008. 52: 811-825.
47. *Gressner AM, Sittel D.* Plasma pyridoxal 5-phosphate concentrations in relation to apo-aminotransferase levels in normal, uraemic, and post-myocardial infarct sera. *J Clin Chem Clin Biochem.* 1985. 23: 631-636.
48. *Gub JY, Lai Y, Yang CY et al.* Impact of decreased serum transaminase levels on the evaluation of viral hepatitis in hemodialysis patients. *Nephron.* 1995. 69: 459-465.
49. *Hanafiah MK, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST.* Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology.* 2013. 57(4): 1333-1342.
50. *Hernig-Ulf Meier-Kriesche, Friedrich K. Port, Akinlolu O. Ojo et al.* Effect of waiting time on renal transplant outcome. *Kidney International.* 2000. 58(3): 1311-1317.
51. *Hill L.* Hepatitis C Virus Direct-Acting Antiviral Drug Interactions and Use in Renal and Hepatic Impairment. *Top Antivir Med.* 2015. 23(2): 92-96.
52. *Huang JW, Yen CJ, Pai MF et al.* Association between serum aspartate transaminase and homocysteine levels in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2002. 40: 1195-1201.
53. *Isbida H, Agishi T, Koyama I et al.* Hemodialysis paradox: survey on the incidence rate of hepatocellular carcinoma in anti-hepatitis virus C-antibody-positive chronic hemodialysis patients. *Artif Organs.* 2001. 25(1): 58-60.
54. *Isbiki Y, Obnishi H, Muto Y et al.* Direct evidence that hepatocyte growth factor is a hepatotrophic factor for liver regeneration and has a potent antihepatitis effect in vivo. *Hepatology.* 1992. 16: 1227-1235.
55. *Izopet J, Rostaing L, Sandres K et al.* Longitudinal analysis of hepatitis C virus replication and liver fibrosis progression in renal transplant recipients. *J Infect Dis.* 2000. 181: 852-858.
56. *Kamar N, Marion O, Rostaing L et al.* Efficacy and safety of sofosbuvir-based antiviral therapy to treat hepatitis C virus infection after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2016. 16(5): 1474-1479.
57. *Kamar N, Rostaing L, Selves J et al.* Natural history of hepatitis C virus-related liver fibrosis after renal transplantation. *Am J Transplant.* 2005. 5(7): 1704-1712.
58. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO).* KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of Hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2008. 109: 1-99.
59. *Kim YS, Cho SG, Cho ML et al.* B cell-associated immune profiles in patients with end-stage renal disease (ESRD). *Exp Mol Med.* 2012. 44(8): 465-472.
60. *Kosloski MP, Dutta S, Zhao W, et al.* Pharmacokinetics, safety, and tolerability of next generation direct acting antivirals ABT-493 and ABT-530 in subjects with renal impairment. *J Hepatol.* 2016. 2(64): 405-406.
61. *Ladino M, Pedraza F, Roth D.* Hepatitis C Virus Infection in Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2016. [Epub ahead of print] doi.org/10.1681/asn.2016010030
62. *Lavanchoy D.* The global burden of hepatitis C. *Liver Int.* 2009. 29: 74-81.
63. *Liu CH, Kao JH.* Treatment of hepatitis C virus infection in patients with end-stage renal disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011. 26: 228-239.
64. *Liu CH, Liang CC, Huang KW et al.* Transient elastography to assess hepatic fibrosis in hemodialysis chronic hepatitis

- C patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011. 6: 1057-1065.
65. Liu C-H, Liang C-C, Liu C-J, et al. Pegylated interferon-2a plus low-dose ribavirin for the retreatment of dialysis chronic hepatitis C patients who relapsed from prior interferon monotherapy. *GUT*. 2009. 58: 314-316.
66. López-Medrano F, Fernández-Ruiz M, Morales JM et al. Impact of hepatitis C virus infection on the risk of infectious complications after kidney transplantation: data from the RESITRA/REIPI cohort. *Transplantation*. 2011. 92(5): 543-549.
67. Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Fibrosis and disease progression in hepatitis C. *Hepatology*. 2002. 36(1): 47-56.
68. Marinaki S, Boletis J, Sakellariou S et al. Hepatitis C in hemodialysis patients. *World J Hepatol*. 2015. 7(3): 548-558.
69. Maruyama A, Partovi N, Yoshida EM et al. A review of direct-acting antivirals for the treatment of hepatitis C in patients with advanced chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2015. 1-6. doi: 10.1093/ndt/gfv361.
70. McIntyre PG, McCrudden EA, Dow BC et al. Hepatitis C virus infection in renal dialysis patients in Glasgow. *Nephrol Dial Transplant*. 1994. 9: 291-295.
71. McLaughlin KJ, Cameron SO, Good T et al. Nosocomial transmission of hepatitis C virus within British dialysis center. *Nephrol Dial Transplant*. 1997. 12: 304-309.
72. Morales JM, Fabrizi F. Hepatitis C and its impact on renal transplantation. *Nat Rev Nephrol*. 2015. 11(3): 172-182.
73. Morales JM, Pascual-Capdevila J, Campistol JM et al. Membranous glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection in renal transplant patients. *Transplantation*. 1997. 63: 1634-1639.
74. Muller GY, Zabaleta ME, Arminio A et al. Risk factors for dialysis-associated hepatitis C in Venezuela. *Kidney Int*. 1992. 41: 1005-1008.
75. Munoz R, Ramirez E, Fernandez I et al. Correlation between fibroscan, liver biopsy, and clinical liver function in patients with hepatitis C virus infection after renal transplantation. *Transplant Proc*. 2009. 41: 2425-2426.
76. Nazario HE, Ndungu M, Modi AA. Sofosbuvir and simeprevir in hepatitis C genotype 1-patients with end-stage renal disease on haemodialysis or GFR <30 ml/min. *Liver Int*. 2016. 36(6): 798-801.
77. Negro F, Forton D, Craxi A et al. Extrahepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2015. 149(6): 1345-1360.
78. Neto MC, Draibe SA, Silva AE et al. Incidence of and risk factors for hepatitis B virus and hepatitis C virus infection among hemodialysis and CAPD patients: evidence for environmental transmission. *Nephrol Dial Transplant*. 1995. 10: 240-246.
79. Niu MT, Coleman PJ, Alter MJ. Multicenter study of hepatitis C virus infection in chronic hemodialysis patients and hemodialysis center staff members. *Am J Kidney Dis*. 1993. 22: 568-573.
80. Oguchi H, Miyasaka M, Tokunaga S et al. Hepatitis virus infection (HBV and HCV) in eleven Japanese hemodialysis units. *Clin Nephrol*. 1992. 38: 36-43.
81. Okano J, Shiota G, Kawasaki H. Protective action of hepatocyte growth factor for acute liver injury caused by D-galactosamine in transgenic mice. *Hepatology*. 1997. 26: 1241-1249.
82. Okob EJ, Bucsi JR, Simon JF et al. HCV in patients with end-stage renal disease. *Am J Gastroenterol*. 2008. 103: 2123-2134.
83. Olmer M, Bouchouareb D, Zandotti C et al. Transmission of the hepatitis C virus in hemodialysis unit: evidence for nosocomial infection. *Clin Nephrol*. 1997. 47: 263-270.
84. Ono K, Ono T, Matsumata T. The pathogenesis of decreased aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase activity in the plasma of hemodialysis patients: the role of vitamin B6 deficiency. *Clin Nephrol*. 1995. 43: 405-408.
85. Ozkok A, Yildiz A. Hepatitis c virus associated glomerulopathies. *World J Gastroenterol*. 2014. 20(24): 7544-7554.
86. Pabl MV, Gollapudi S, Sepassi L et al. Effect of end-stage renal disease on B-lymphocyte subpopulations, IL-7, BAFF and BAFF receptor expression. *Nephrol Dial Transplant*. 2010. 25: 205-212.
87. Pawa S, Ebrinpreis M, Mutchnick M et al. Percutaneous liver biopsy is safe in chronic hepatitis C patients with end-stage renal disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007. 5: 1316-1320.
88. Pimenov NN, Chulanov VP, Komarova SV et al. Hepatitis C in Russia: current epidemiology and approaches to improving diagnosis and surveillance. *Epidemiol Infect Dis*. 2012. 4: 4-10.
89. Pockros PJ, Reddy KR, Mantry PS et al. Efficacy of direct-acting antiviral combination for patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and severe renal impairment or end-stage renal disease. *Gastroenterology*. 2016. [Epub ahead of print] doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.078
90. Rao VK, Ma J. Chronic viral hepatitis enhances the risk of infection but not acute rejection in renal transplant recipients. *Transplantation*. 1996. 62(12): 1765-9.
91. Reddy KR, Bruno S, Rossaro L, et al. Predictors of sustained virologic response among treatment-naive patients with hepatitis C virus genotype 1 when treated with boceprevir plus peginterferon-alfa-2b/ribavirin. *J Hepatol*. 2011. 54: 190.
92. Rendina M, Schena A, Castellana NM et al. The treatment of chronic hepatitis C with peginterferon alfa-2a (40kDa) plus ribavirin in haemodialysed patients awaiting renal transplant. *J Hepatol*. 2007. 46: 768-774.
93. Rostaing L, Chatelut E, Payen JL et al. Pharmacokinetics of alphaIFN-2b in chronic hepatitis C virus patients undergoing chronic hemodialysis or with normal renal function: clinical implications. *J Am Soc Nephrol*. 1998. 9(12): 2344-2348.
94. Roth D, Bloom R. Selection and management of hepatitis C virus-infected patients for the kidney transplant waiting list. *Contrib Nephrol*. 2012. 176: 66-76.
95. Roth D, Cirocco R, Zucker K et al. De novo membranoproliferative glomerulonephritis in hepatitis C virus-infected renal allograft recipients. *Transplantation*. 1995. 59: 1676-1682.
96. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naive and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet*. 2015. 386: 1537-1545.
97. Savinski D, Kaur N, Ajeti A et al. Successful Treatment of Hepatitis C in Renal Transplant Recipients With Direct-Acting Antiviral Agents. *Am J Transplant*. 2016. 16(5): 1588-1595.
98. Savinski D, Bloom RD. Novel Hepatitis C Treatment and the Impact on Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2015. 99(12): 2458-2466.
99. Scalea JR, Barth RN, Munivenkatappa R et al. Shorter

waitlist times and improved graft survivals are observed in patients who accept hepatitis C virus+ renal allografts. *Transplantation*. 2015. 99(6): 1192-1196.

100. *Scott DR, Wong JK, Spicer TS et al.* Adverse impact of hepatitis C virus infection on renal replacement therapy and renal transplant patients in Australia and New Zealand. *Transplantation*. 2010. 90: 1165-1171.

101. *Shepard CW, Finelli L, Alter MJ.* Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis*. 2005. 5: 558-567.

102. *Singh T, Guirguis J, Anthony S, et al.* Sofosbuvir-based treatment is safe and effective in patients with chronic hepatitis C infection and end stage renal disease: a case series. *Liver Int*. 2016. 36(6): 802-6.

103. *Stuyver L, Claeys H, Wyseur A et al.* Hepatitis C virus in hemodialysis unit: molecular evidence for nosocomial transmission. *Kidney Int*. 1996. 49: 889-895.

104. *Suda G, Kudo M, Nagasaka A et al.* Efficacy and safety of daclatasvir and asunaprevir combination therapy in chronic hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol*. 2016. [Epub ahead of print] doi.org/10.1007/s00535-016-1162-8.

105. *Thévenot T, Regimbeau C, Ratzin V et al.* Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C in naive patients: 1999 update. *J Viral Hepat*: 2001. 8(1): 48-62.

106. *Toyoda H, Kumada T, Tada T et al.* Safety and efficacy of dual direct-acting antiviral therapy (daclatasvir and asunaprevir) for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients on

hemodialysis. *J Gastroenterol*. 2016. [Epub ahead of print] doi.org/10.1007/s00535-016-1174-4.

107. *Toz H, Nart D, Turan I et al.* The acquisition time of infection: a determinant of the severity of hepatitis C virus-related liver disease in renal transplant patients. *Clin. Transplant*. 2009. 23: 723-731.

108. *Trevizoli JE, de Paula Menezes R, Ribeiro Velasco LF et al.* Hepatitis C is less aggressive in hemodialysis patients than in nonuremic patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008. 3(5): 1385-1390.

109. *Van Leusen R, Adang RPR, de Vries RA et al.* Pegylated interferon alfa-2a (40 kD) and ribavirin in haemodialysis patients with chronic hepatitis C. *Nephrol Dial Transplant* 2008. 23: 721-725.

110. *Wolf JL, Williams D, Coplon N et al.* Low aspartate aminotransferase activity in serum of patients undergoing chronic hemodialysis. *Clin Chem*. 1972. 18(6): 567-568.

111. *Yasuda K, Okuda K, Endo N et al.* Hypoaminotransferasemia in patients undergoing long-term hemodialysis: clinical and biochemical appraisal. *Gastroenterology*. 1995. 109: 1295-1300.

112. *Zampieron A, Jayasekera H, Elseviers M et al.* European study on epidemiology and management of hepatitis C virus (HCV) infection in the haemodialysis population. Part 3: prevalence and incidence. *EDTNA ERCA J*. 2006. 32: 42-44.

Дата получения статьи: 25.07.2016

Дата принятия к печати: 22.10.2016

Нефротический синдром: роль ангиопоэтинов в патогенезе

В.М. Ермоленко, Н.Н. Филатова

**Кафедра нефрологии и гемодиализа ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава РФ,
Москва 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5, корп. 20**

Nephrotic syndrome: role of the angiopoietins in the pathogenesis

V.M. Ermolenko, N.N. Filatova

**Department of nephrology and hemodialysis, Russian Medical Academy
of postgraduate education, Russian Ministry of health,
125284 Moscow, Russian Federation, 2-nd Botkinsky proezd, building 5**

Ключевые слова: нефротический синдром, сосудистые эндотелиальные факторы роста, ангиопоэтины

Резюме

Сосудистые эндотелиальные факторы роста, обеспечивающие ангио- и васкулогенез, играют важнейшую роль в физиологии и патологии человека. Влияя на функции эндотелия, ангиопоэтины способствуют образованию первичных кровеносных сосудов у эмбриона, а у взрослых способствуют заживлению ран, улучшают коллатеральную циркуляцию при инфаркте миокарда, ускоряя реабилитацию пациентов. В то же время ангиопоэтины индуцируют целый ряд неблагоприятных эффектов: развитие диабетической ретинопатии, макулярной дегенерации сетчатки, ускоряют рост и метастазирование злокачественных опухолей.

В обзоре приводятся данные о роли ангиопоэтинов (VEGF-A и ANGPTL4) в патогенезе основных проявлений нефротического синдрома – протеинурии, отеков, дислипидемии. Установлено, что экспрессия гипосиализированной формы ANGPTL4 в подоцитах способна вызывать развитие нефротического синдрома и гипертриглицеридемии у больных диабетической нефропатией и гломерулонефритом с минимальными изменениями. Однако на фоне продолжающихся потерь белка с мочой повышается экспрессия ANGPTL4 в сердце, печени, мышцах, уменьшающая протеинурию, но одновременно усугубляющая гипертриглицеридемию. В то же время мутантные формы ANGPTL4 индуцируют ремиссию нефротического синдрома, не ухудшая липидный профиль.

Назначение больным N-ацетил-D-маннозамина способно трансформировать гипосиализированный ANGPTL4 в нормальный и существенно снижать протеинурию и предупреждать рецидивы нефротического синдрома.

Abstract

Vascular endothelial growth factors which promote angiogenesis and vasculogenesis play a major role in human physiology and pathology. They affect the function of the endothelium, promote angiopoietins in the fetus, contribute to the formation of the primary blood vessels and in adults, contribute to the healing of wounds, improve collateral circulation in myocardial infarction and accelerate the rehabilitation of patients. At the same time, angiopoietins induces a number of adverse effects: progression of diabetic retinopathy, macular degeneration of the retina, accelerate growth and metastasis of cancer.

This review presents data on the role of angiopoietins (VEGF-A, ANGPTL4) in the pathogenesis of the major manifestations of nephrotic syndrome – proteinuria, oedema, dyslipidaemia. It was demonstrated that the expression of hyposialylized of ANGPTL4 in podocytes is capable to induce the development of nephrotic syndrome in the patients with diabetic nephropathy and minimal changes glomerulonephritis. However, with continued loss of protein in the urine increases of expression of ANGPTL4 in the heart, liver, muscles and reduces proteinuria, but exacerbates hypertriglyceridemia.

Адрес для переписки:

E-mail: nephrology@mail.ru

However, the mutant forms of ANGPTL4 are capable to induce a remission of nephrotic syndrome without degrading of the lipid profile. Prescription of N-acetyl-D-mannosamine to patients with nephrotic syndrome is able to transform hyposialylized ANGPTL4 into a normal ANGPTL4, significantly reduce proteinuria and prevent recurrence of nephrotic syndrome.

Key words: *nephrotic syndrome, vascular endothelial growth factor, angiopoietins*

Ангиопоэтины

Сосудистые эндотелиальные факторы роста (vascular endothelial growth factors, VEGFs), в первую очередь VEGF-A, обеспечивающие ангио- и васкулогенез, играют важнейшую роль в физиологии и патологии человека.

В эмбриогенезе VEGF-A участвует в образовании первичных кровеносных сосудов и нейронов, предупреждая их апоптоз, и предопределяет развитие головного мозга, а отсутствие VEGF-A вызывает гибель эмбриона.

У взрослых VEGF-A индуцирует развитие диабетической ретинопатии и макулярной дегенерации сетчатки, но способствует заживлению ран и ремоделированию органов. У больных острым инфарктом миокарда экспрессия VEGF-A улучшает коллатеральную циркуляцию, ускоряя реабилитацию пациентов [2; 45; 60; 66; 75].

Ген VEGF принадлежит к семейству PDGF/VEGF факторов и кодирует дисульфидный протеин, являющийся гликозилированным митогеном, оказывающим специфический эффект на эндотелий, усиливая проницаемость сосудистой стенки, вызывая рост и миграцию эндотелиальных клеток и ингибируя их апоптоз.

Семейство VEGF насчитывает 7 соединений, включая VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D и VEGF-E и 2 фактора роста плаценты (PlGF1 и PlGF2). Биологическая активность VEGF проявляется при взаимодействии с одним из рецепторов тирозинкиназы: VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (KDR/Flk-1) и VEGFR-3 (Flt-4), причем VEGF-A, экспрессируемый подоцитами и регулирующий функцию гломерулярного фильтра, взаимодействует с VEGFR-1 и -2, локализованными преимущественно на эндотелиальных клетках [46; 50; 78].

VEGF-A (нередко обозначается VEGF) продуцируется в 3 функционально равноценных изоформах – VEGF-A 120, 164 и 188, каждая из которых обеспечивает нормальное развитие организма. Помимо системных эффектов, взаимодействие VEGF со специфическими рецепторами, обеспечивает обмен сигналами между различными почечными структурами: эндотелиальными клетками, элементами мезангия, подоцитами [20; 30; 61; 64].

Инактивация одной аллели VEGF-A обуславливает летальность в эмбриогенезе, свидетельствуя, что определенный его уровень необходим для дифференциации, созревания и упорядоченного построения эндотелиальных клеток [7]. Мутация гена ассоци-

ирована с пролиферативной и непролиферативной ретинопатией и POEMS синдромом [24]. Повышают образование VEGF-A гипоксия, активация онкогенов и цитокинов, а усиление его экспрессии у больных с новообразованиями предвещает усиление метастазирования и неблагоприятный прогноз [34; 51; 63].

В 2000 г. 3 группы исследователей практически одновременно идентифицировали новый белок, близкий по свойствам и эффектам к VEGF и, как установлено Kim I и соавт. [37], способный предупреждать апоптоз эндотелиальных клеток. Белок, помимо печени экспрессированный в жировой ткани, был назван ангиопоэтин-подобным протеином 4 (angiopoietin-like protein 4, ANGPTL4) и первоначально классифицирован как адипокин, функционально вовлеченный в метаболизм липидов [36; 77]. В дальнейшем, однако, выяснилось, что ANGPTL4 участвует в самых различных процессах, в том числе в функционировании гломерулярного фильтра [22].

ANGPTL4 представляет гликопротеин с молекулярной массой 45 кДа, содержащий 406 аминокислотных остатков. ANGPTL4 человека, ген которого локализован на 19 хромосоме, на 77% гомологичен по аминокислотному составу с ангиопоэтином мыши и на 99% – с ангиопоэтином шимпанзе. Помимо печени и жировой ткани, ANGPTL4 экспрессируется также в плаценте, тонком кишечнике, мышцах, сердце, в подоцитах при диабетической нефропатии и некоторых формах гломерулонефрита. У трансгенных по ANGPTL4 мышей с гиперэкспрессией этого ангиопоэтина в подоцитах альбуминурия увеличена в 500 раз, отсутствует отрицательный заряд ГБМ и происходит распластывание подоцитарных отростков, однако проявления НС как у животных, так и у человека быстро исчезают на фоне стероидной терапии. В противоположность этому гиперэкспрессия ANGPTL4 в жировой ткани, хотя и повышает его уровень в циркуляции, но не вызывает протеинурии [12].

Как показали исследования Clement L. и соавт. (2011), развитие почечных осложнений связано с экспрессией в подоцитах гипосиализированной формы ANGPTL4, а пищевая нагрузка N-ацетил-D-маннозоамином (N-Acetyl-D-mannosamine), повышающая сиализацию гломерулярного ANGPTL4, снижает нефротическую протеинурию [12]. Экспрессия ANGPTL4 в жировой ткани, печени, сердце, плазме и скелетных мышцах повышается под влиянием глюкокортикоидов [76], при ограничении пищи [41], гипоксии [54].

Липопротеиновая липаза (ЛПЛ) – фермент, вызывающий гидролиз триглицеридов, уменьше-

ние активности которого закономерно усугубляет триглицеридемию. ANGPTL4 уменьшает клиренс триацилглицерина, ингибируя активность ЛПЛ, трансформируя активный димер фермента в неактивный мономер.

Индукция ANGPTL4 в тканях возрастает под влиянием жирных кислот [26; 35; 65], что благодаря ослаблению гидролиза триглицеридов предупреждает перегрузку клеток липидами, а свободные жирные кислоты (СЖК) поглощаются кардиомиоцитами. Этот механизм предупреждает липотоксичность и оксидативный стресс [26].

Нефротический синдром

Нефротический синдром (НС) характеризуется протеинурией более 3,5 г/сут (у детей больше 40 мг белка в 1 час/м² поверхности тела), гипопроteinемией (гипоальбуминемией), дислипидемией и отеками.

Зависимость между появлением отеков и протеинурией, по-видимому, впервые еще в 1764 г. наблюдал D. Cotugno, описавший заболевание у 28-летнего солдата, у которого массивные отеки и анасарка с изменениями кожи сочетались с появлением в моче после ее выпаривания белого осадка, напоминающего белок куриного яйца [цит. по 19]. F. Muller в 1904 г. для болезней почек, проявляющихся массивной протеинурией и отеками, применил термин нефроз, позволяющий клиницистам дифференцировать дегенеративные (нефротические) и воспалительные (нефритические) нефропатии [47]. E. du Bray (1928) отмечал частое сочетание нефротической протеинурии с дислипидемией и липидурией и предложил называть такие состояния «липоидным нефрозом» [18], который в настоящее время классифицируется как гломерулонефрит с минимальными изменениями (МИ) и является самой частой (до 75%) причиной НС у детей.

Таким образом, термин «нефротический синдром» используется в нефрологической литературе более 90 лет [38], а в Wikipedia утверждается, что термин «нефротический синдром» впервые использовал в 1923 г. Е.М. Тареев.

Протеинурия

Протеинурия является ведущим симптомом НС, определяющим появление остальной симптоматики. В развитии протеинурии прямо или косвенно вовлечены гены, кодирующие белки, экспрессированные в подоцитах. Так, мутации генов нефрина и подоцина вызывают врожденный (финский вариант) НС и ФСГС. В эксперименте у крыс с пассивным нефритом Хеймана и с пуромидиновым нефрозом появлению протеинурии предшествует транзитное снижение в подоцитах белка мембранного рецептора протеин-тирозинфосфатазы (glomerular epithelial protein 1, GLEPP1) и стимуляция костимулирующей иммуни-

тет молекулы B7.1 (CD80). На фоне увеличивающейся потери белка с мочой, отеков, анасарки и коллабирования клубочковых капилляров отмечается дальнейшее снижение активности GLEPP1 и усиление экспрессии B7.1 и генов мегалина, VEGF, опухоли Wilms'a (WT1). Нарушение экспрессии GLEPP1 оказалось чувствительным к кортикостероидам, в то время как активация других генов была стероид-резистентной [13].

Нарушение структуры гломерулярного фильтра наблюдается как под влиянием VEGF-A, так и ANGPTL4.

D. Veron и соавт., 2010 [72] индуцировали доксициклином гиперэкспрессию VEGF-A в клубочках у трансгенных крыс и выявили у животных появление протеинурии, гломеруломегалии, утолщение гломерулярной базальной мембраны (ГБМ), экспансию мезангия и распластывание отростков подоцитов по ГБМ. Эти изменения исчезали после прекращения введения доксициклина. У 2,5-недельных мышей усиление экспрессии VEGF-A в ткани почек сопровождалось протеинурией и эндотелиозом, что наблюдается при преэклампсии у человека, а гиперэкспрессия VEGF-A вызывает коллабирующую гломерулопатию, характерную для ВИЧ-нефропатии.

У крыс введение анти-VEGF-A-антител замедляет прогрессирование диабетической нефропатии [16], но у человека индуцирует появление артериальной гипертензии и нефропатии [21; 28]. При электронной микроскопии удалось установить, что VEGF-164 (одна из изоформ VEGF-A) вызывает фосфорилирование VEGFR-2 не только в подоцитах, но и в эндотелии, свидетельствуя о паракринной и аутокринной функциях ангиопоэтина.

Блокада VEGFR вызывает протеинурию, демонстрируя, что VEGF-A регулирует интегративность и функцию подоцитов, а также реагирует с нефрином [3; 29]. 50% аллельной дозы VEGF-A необходимо для становления и поддержания гломерулярного барьера. В то же время гомозиготная делеция VEGF-A в клубочках приводит к пренатальной летальности экспериментальных животных [22]. У крыс адриамициновая нефропатия вызывала уменьшение экспрессии белка VEGF-A в клубочках, фосфорилирование нефрина и протеинурию, снижавшуюся при назначении подопытным животным преднизолона и лизиноприла, которые частично восстанавливали компоненты гломерулярного фильтра [23]. Экзогенный VEGF-A ускоряет разрешение экспериментального гломерулонефрита, уменьшает нефротоксичность циклоспорина, улучшает функцию ремнантных нефронов [48].

ANGPTL4 при гломерулонефрите с МИ гиперэкспрессируется в отростках подоцитов [12; 57], следствием чего является утрата ГБМ отрицательного заряда, распластывание отростков подоцитов с возникновением массивной селективной протеинурии [10]. У крыс введение аминокликозида пуромидина вызывает аналогичные морфологические изменения в клубочках и накопление в них ANGPTL4, одна-

ко упомянутые изменения наблюдались только при накоплении гипоспализированного ANGPTL4 [12]. Усиление экспрессии ANGPTL4 в подоцитах документировано у человека при диабетической нефропатии и ряде других гломерулярных заболеваний, приводящих к развитию терминальной уремии [62].

У пациентов с протеинурией нефротического уровня усиливается секреция ANGPTL4 жировой тканью, скелетными мышцами, миокардом, что снижает экскрецию белка путем взаимодействия ANGPTL4 с интегринами $2V\beta 5$ гломерулярного эпителия [14]. Считают, что таким образом организм больных пытается уменьшить потери белка.

Отечный синдром

Потери белка (альбумина) с мочой и его ускоренный катаболизм в почечных канальцах с развитием гипоальбуминемии и гиповолемии вследствие снижения онкотического давления плазмы крови в течение многих лет считали одной из основных причин нефротического отека. Согласно этой «underfill» гипотезе, гиповолемия активирует ренин-ангиотензиновую систему, вызывая увеличение продукции альдостерона с задержкой натрия и жидкости в организме. Такой механизм развития отеков предполагается у детей с МИ, однако у большинства из них отеки на фоне кортикостероидной терапии исчезают еще до нормализации уровня альбумина в сыворотке. Интересно, что у больных с врожденной анальбуминемией (в литературе описано 39 случаев), заметные отеки наблюдаются редко, препятствуя выявлению этого дефекта в младенческом возрасте [42].

С середины прошлого века ведущая роль гиповолемии стала подвергаться определенным сомнениям, так как у пациентов с НС нередко выявлялась норма и даже гиперволемиа [17; 52]. Например, A. Geers и соавт. (1984), используя ^{131}I -альбумин, обнаружили гиповолемию только у 2 из 88 обследованных больных с НС [25]. Экспериментальные данные также однозначно не подтверждали «underfill» гипотезы.

В соответствии с «overfill» гипотезой, задержка натрия и воды в организме больных с НС обусловлена не гиповолемией и последующей активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а первично-почечными причинами.

По данным M. Chandra и соавт., 1981 [8], у крыс, которым в одну из почечных артерий вводили аминонуклеозид пурамицина, развивалась выраженная протеинурия из пораженной почки, и в 2,5 раза снижалась экскреция натрия в отсутствие системной гипоальбуминемии. В то же время выведение натрия здоровой почкой не уменьшалось. С использованием этой же экспериментальной модели I. Ichikawa и соавт. 1983 [32] показали, что повышение реабсорбции натрия происходит в собирательных трубках пораженной почки, натриевый канал которых, точнее его γ -субъединица, активируется при НС плазмином [39;

53; 67; 68]. Последний образуется из плазминогена, фильтрующегося при НС через поврежденный гломерулярный фильтр. Конверсия плазминогена в плазмин, повышающий реабсорбционные возможности натриевого канала, осуществляется урокинозой [56; 74]. Аналогичное по механизму повышение реабсорбции натрия в дистальных отделах нефрона наблюдается при преэклампсии [4] и диабетической нефропатии [1]. Экспериментально было установлено, что активация натриевых каналов может индуцироваться не только плазмином, но и другими протеазами, способными блокировать в натриевых каналах ингибиторный тракт (inhibitory tract), определяющий скорость реабсорбции натрия [5; 6; 9; 31; 55; 73].

Усиление первично-почечной реабсорбции натрия может индуцироваться и интерстициальным воспалением. Инфильтрация интерстиция иммунными клетками (Т-лимфоциты, моноциты/макрофаги) вызывают локальную продукцию вазоактивных медиаторов и оксидантов, которые повышают соль-чувствительность, способствуя снижению фильтрации натрия и повышению его реабсорбции [33]. Первичную почечную задержку натрия B. Rodríguez-Iturbe и соавт. (2002) обнаружили только у больных с НС и воспалительными инфильтратами в интерстиции [58]. Помимо собирательных трубок повышение реабсорбции натрия у больных с НС происходит и в проксимальных канальцах, где под влиянием профильтрованного альбумина активируется NHE3 транспортер [40].

Альбуминурия наряду с усилением внутрипочечного катаболизма альбумина и его утечкой из внутрисосудистого пула в интерстициальное пространство является основной причиной гипоальбуминемии со снижением онкотического давления и развития отеков, но остается нерешенным вопрос, почему печень, которая у здоровых людей синтезирует 12-14 г альбумина в сутки и может утроить его продукцию [59], не в состоянии компенсировать нефротическую гипоальбуминемию.

Таким образом, причинами отека при НС являются как гиповолемия с вторичным повышением активности ренин-ангиотензиновой системы и синтеза альдостерона, так и первичная почечная реабсорбция натрия, обусловленная в известной степени интерстициальным воспалением и увеличением реабсорбции натрия в различных отделах нефрона. Проницаемость клубочковых капилляров, которой ряд авторов отводит ведущее значение, усиливается под влиянием ангиопоэтинов, причем у различных больных могут превалировать те или иные механизмы.

Гиперлипидемия

Важнейшей составляющей НС является гиперлипидемия с повышением как общего холестерина, так и холестерина ЛНП. Исследования K. Liang и соавт. (1996), N. Vaziri и K. Liang (1996), M. De Sain-van der

Velden и соавт. (1998), G. Ness и C. Chambers (2000), N. Vaziri (2003) продемонстрировали, что у экспериментальных животных и человека при НС повышается активность печеночной 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы (3-ГМГ-КоА-редуктазы), участвующей в биосинтезе холестерина, снижается активность 7-альфа-гидроксилазы, деградирующей холестерин, уменьшается экспрессия рецепторов, удаляющих ЛНП из циркуляции [15; 44; 49; 69; 71]. Приобретенный посттранскрипционный дефицит рецепторов обусловлен их усиленной печеночной деградацией пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9), которая является регулятором экспрессии рецепторов ЛНП. Активность Ацил-КоА-холестерин-ацилтрансферазы 2, вызывающей эстерификацию холестерина, как правило, повышена. Описанные изменения ответственны за гиперхолестеринемию и повышение концентрации холестерина в липопротеинах низкой и очень низкой плотности. Практически аналогичные изменения метаболизма холестерина выявлены и у крыс со спонтанным фокальным гломерулосклерозом [70].

Наряду с гиперхолестеринемией у больных с НС, как правило, в циркуляции повышен уровень обогащенных триглицеридами липопротеинов, состоящих из хиломикрон, транспортирующих пищевые жиры, и липопротеинов очень низкой плотности, переносящих эндогенные липиды и их ремнанты. Гипертриглицеридемия развивается у больных вследствие неспособности мономеров ЛПЛ расщеплять липопротеины очень низкой плотности и хиломикроны, высвобождая триглицериды, трансформирующиеся в свободные жирные кислоты (СЖК). У больных с НС активность эндотелиальной ЛПЛ подавляется ANGPTL4 [14], который секретируется скелетными мышцами, жировой тканью и сердцем и который, связываясь с эндотелием гломерулярных капилляров, уменьшает протеинурию, а димеры и мономеры ЛПЛ выводятся с мочой. Таким образом, возможности организма уменьшить протеинурию обостряются усугублением гипертриглицеридемии.

СЖК представляют источник энергии, необходимой для сокращения миокарда. В плазме крови СЖК связаны с альбумином, и эти связи могут быть более или менее прочными [21]. У больных с НС с мочой теряется альбумин с низким содержанием СЖК, в то время как альбумин с высоким содержанием СЖК накапливается в плазме [27; 43]. Увеличение в плазме отношения СЖК/альбумин облегчает поступление СЖК в скелетные мышцы, миокард, жировую ткань, вызывая в них экспрессию ANGPTL4, который, с одной стороны, может уменьшать протеинурию, а с другой, индуцирует развитие гипертриглицеридемии вследствие угнетения активности эндотелиальной ЛПЛ.

У разных пациентов порог, при котором СЖК накапливаются в достаточной степени, чтобы индуцировать секрецию ANGPTL4, различен, но обычно он преодолевается при суточной экскреции белка

≥3,5 г. Поэтому любые интервенции, повышающие неподоцитарную секрецию ANGPTL4 (глюкокортикоиды, агонисты рецепторов активации пролиферации пероксисом – PPAR, СЖК), или использование рекомбинантного ANGPTL4 могут снижать протеинурию, но агравировать триглицеридемию.

В терапевтическом плане наиболее перспективным представляется использование мутантного ANGPTL4, который у животных с ФСГ и у больных диабетической нефропатией [11] существенно уменьшал протеинурию, не усугубляя триглицеридемию. Понятно, что такое вмешательство уместно при НС любой этиологии.

У больных с МИ повышенное связывание гипосиализированного ANGPTL4, экспрессированного подоцитами, с клубочковыми структурами (ГБМ и эндотелием) обуславливает возникновение нефротической протеинурии. Как упоминалось, назначение больным N-ацетил-D-маннозамина способно трансформировать гипосиализированный ANGPTL4 в нормальный и существенно снижает протеинурию и предупреждает рецидивы НС.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Andersen H, Friis UG, Hansen PB et al. Diabetic nephropathy is associated with increased urine excretion of proteases plasmin, prostaticin and urokinase and activation of amiloride-sensitive current in collecting duct cells. *Nephrol Dial Transplant*. 2015. 30(5): 781-9.
2. Banai S, Shweiki D, Pinson A et al. Upregulation of vascular endothelial growth factor expression induced by myocardial ischaemia: implications for coronary angiogenesis. *Cardiovasc Res*. 1994. 28(8): 1176-9.
3. Bertuccio C, Veron D, Aggarwal PK et al. Vascular endothelial growth factor receptor 2 direct interaction with nephrin links VEGF-A signals to actin in kidney podocytes. *J Biol Chem*. 2011. 286(46): 39933-44.
4. Buhl KB, Friis UG, Svenningsen P et al. Urinary plasmin activates collecting duct ENaC current in preeclampsia. *Hypertension*. 2012. 60(5): 1346-51.
5. Butterworth MB, Zhang L, Heidrich EM et al. Activation of the epithelial sodium channel (ENaC) by the alkaline protease from *Pseudomonas aeruginosa*. *J Biol Chem*. 2012. 287(39): 32556-65.
6. Caldwell RA, Boucher RC, Stutts MJ. Neutrophil elastase activates near-silent epithelial Na⁺ channels and increases airway epithelial Na⁺ transport. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2005. 288(5): L813-9.
7. Carmeliet P, Ferreira V, Breier G et al. Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single VEGF allele. *Nature*. 1996. 380(6573): 435-9.
8. Chandra M, Hoyer JR, Lemy JE. Renal function in rats with unilateral proteinuria produced by renal perfusion with aminonucleoside. *Pediatr Res*. 1981. 15(4 Pt 1): 340-4.
9. Chraïbi A, Vallet V, Firsov D et al. Protease modulation of

- the activity of the epithelial sodium channel expressed in *Xenopus* oocytes. *J Gen Physiol*. 1998. 111(1): 127-38.
10. *Chugh SS, Clement LC, Mace C*. New insights into human minimal change disease: lessons from animal models. *Am J Kidney Dis*. 2012. 59(2): 284-92.
 11. *Chugh SS, Mace C, Clement LC et al*. Angiopoietin-like 4 based therapeutics for proteinuria and kidney disease. *Front Pharmacol*. 2014. 5: 23.
 12. *Clement LC, Avila-Casado C, Mace C et al*. Podocyte-secreted angiopoietin-like-4 mediates proteinuria in glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome. *Nat Med*. 2011. 17(1): 117-22.
 13. *Clement LC, Liu G, Perez-Torres I et al*. Early changes in gene expression that influence the course of primary glomerular disease. *Kidney Int*. 2007. 72(3): 337-47.
 14. *Clement LC, Mace C, Avila-Casado C et al*. Circulating angiopoietin-like 4 links proteinuria with hypertriglyceridemia in nephrotic syndrome. *Nat Med*. 2014. 20(1): 37-46.
 15. *De Sain-van der Velden MG, Kaysen GA, Barrett HA et al*. Increased VLDL in nephrotic patients results from a decreased catabolism while increased LDL results from increased synthesis. *Kidney Int*. 1998. 53(4): 994-1001.
 16. *De Vriese AS, Tilton RG, Elger M, Stephan CC, Kriz W, Lameire NH*. Antibodies against vascular endothelial growth factor improve early renal dysfunction in experimental diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2001. 12(5): 993-1000.
 17. *Deschenes G, Feraille E, Doucet A*. Mechanisms of oedema in nephrotic syndrome: old theories and new ideas. *Nephrol Dial Transplant*. 2003. 18(3): 454-6.
 18. *Du Bray ES*. Metabolism: The Status of Lipoid Nephrosis as a Clinical Entity. *Cal West Med*. 1928. 29(1): 47-8.
 19. *Earley LE, Forland M*. Nephrotic syndrome. In: Strauss and Welt's Diseases of the Kidney. Edited by Earley LE, Gottschalk CW, Boston, Little, Brown and Company. 1979, pp 765-813.
 20. *Eremina V, Cui S, Gerber H et al*. Vascular endothelial growth factor a signaling in the podocyte-endothelial compartment is required for mesangial cell migration and survival. *J Am Soc Nephrol*. 2006. 17(3): 724-35.
 21. *Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J et al*. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med*. 2008. 358(11): 1129-36.
 22. *Eremina V, Sood M, Haigh J et al*. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. *J Clin Invest*. 2003. 111(5): 707-16.
 23. *Fan Q, Xing Y, Ding J, Guan N*. Reduction in VEGF protein and phosphorylated nephrin associated with proteinuria in adriamycin nephropathy rats. *Nephron Exp Nephrol*. 2009. 111(4): e92-e102.
 24. *Ferrara N, Henzel WJ*. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1989. 161(2): 851-8.
 25. *Geers AB, Koomans HA, Boer P, Dorhout Mees EJ*. Plasma and blood volumes in patients with the nephrotic syndrome. *Nephron*. 1984. 38(3): 170-3.
 26. *Georgiadi A, Lichtenstein L, Degenhardt T et al*. Induction of cardiac Angptl4 by dietary fatty acids is mediated by peroxisome proliferator-activated receptor beta/delta and protects against fatty acid-induced oxidative stress. *Circ Res*. 2010. 106(11): 1712-21.
 27. *Ghiggeri GM, Ginevri F, Candiano G et al*. Characterization of cationic albumin in minimal change nephropathy. *Kidney Int*. 1987. 32(4): 547-53.
 28. *Gurevich F, Perazella MA*. Renal effects of anti-angiogenesis therapy: update for the internist. *Am J Med*. 2009. 122(4): 322-8.
 29. *Hara A, Wada T, Furuichi K et al*. Blockade of VEGF accelerates proteinuria, via decrease in nephrin expression in rat crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2006. 69(11): 1986-95.
 30. *Hohenstein B, Hausknecht B, Boehmer K et al*. Local VEGF activity but not VEGF expression is tightly regulated during diabetic nephropathy in man. *Kidney Int*. 2006. 69(9): 1654-61.
 31. *Hughey RP, Bruns JB, Kinlough CL et al*. Epithelial sodium channels are activated by furin-dependent proteolysis. *J Biol Chem*. 2004. 279(18): 18111-4.
 32. *Ichikawa I, Rennke HG, Hoyer JR et al*. Role for intrarenal mechanisms in the impaired salt excretion of experimental nephrotic syndrome. *J Clin Invest*. 1983. 71(1): 91-103.
 33. *Johnson RJ, Herrera-Acosta J, Schreiner GF, Rodriguez-Iturbe B*. Subtle acquired renal injury as a mechanism of salt-sensitive hypertension. *N Engl J Med*. 2002. 346(12): 913-23.
 34. *Kampen KR*. The mechanisms that regulate the localization and overexpression of VEGF receptor-2 are promising therapeutic targets in cancer biology. *Anticancer Drugs*. 2012. 23(4): 347-54.
 35. *Kersten S, Lichtenstein L, Steenbergen E et al*. Caloric restriction and exercise increase plasma ANGPTL4 levels in humans via elevated free fatty acids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009. 29(6): 969-74.
 36. *Kersten S, Mandard S, Tan NS et al*. Characterization of the fasting-induced adipose factor FIAF, a novel peroxisome proliferator-activated receptor target gene. *J Biol Chem*. 2000. 275(37): 28488-93.
 37. *Kim I, Kim HG, Kim H et al*. Hepatic expression, synthesis and secretion of a novel fibrinogen/angiopoietin-related protein that prevents endothelial-cell apoptosis. *Biochem J*. 2000. 346 Pt 3: 603-10.
 38. *Kirk R*. Nephrotic syndrome: Negative feedback loop reveals novel potential therapy. *Nat Rev Nephrol*. 2014. 10(2): 63.
 39. *Kleyman TR, Hughey RP*. Plasmin and sodium retention in nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2009. 20(2): 233-4.
 40. *Klisc J, Zhang J, Nief V et al*. Albumin regulates the Na⁺/H⁺ exchanger 3 in OKP cells. *J Am Soc Nephrol*. 2003. 14(12): 3008-16.
 41. *Kolmad SK, Kuo T, Shipp LE et al*. Angiopoietin-like 4 (ANGPTL4, fasting-induced adipose factor) is a direct glucocorticoid receptor target and participates in glucocorticoid-regulated triglyceride metabolism. *J Biol Chem*. 2009. 284(38): 25593-601.
 42. *Koot BG, Houwen R, Pot DJ, Nauta J*. Congenital albuminaemia: biochemical and clinical implications. A case report and literature review. *Eur J Pediatr*. 2004. 163(11): 664-70.
 43. *Lerique B, Moulin B, Delperio C et al*. High-affinity interaction of long-chain fatty acids with serum albumin in nephrotic syndrome. *Clin Sci (Lond)*. 1995. 89(4): 417-20.
 44. *Liang KH, Oveisi F, Vaziri ND*. Gene expression of hepatic cholesterol 7 alpha-hydroxylase in the course of puromycin-induced nephrosis. *Kidney Int*. 1996. 49(3): 855-60.
 45. *Mackenzie F, Ruhrberg C*. Diverse roles for VEGF-A in the nervous system. *Development*. 2012. 139(8): 1371-80.
 46. *Maharaj AS, Saint-Geniez M, Maldonado AE, D'Amore PA*. Vascular endothelial growth factor localization in the adult.

- Am J Pathol. 2006. 168(2): 639-48.
47. Muller F. Verhand. der Deutsch. Path. Gesellschaft 64–69 (1905).
48. Nakagawa T. Uncoupling of the VEGF-endothelial nitric oxide axis in diabetic nephropathy: an explanation for the paradoxical effects of VEGF in renal disease. Am J Physiol Renal Physiol. 2007. 292(6): F1665-72.
49. Ness GC, Chambers CM. Feedback and hormonal regulation of hepatic 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase: the concept of cholesterol buffering capacity. Proc Soc Exp Biol Med. 2000. 224(1): 8-19.
50. Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, Poltorak Z. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. FASEB J. 1999. 13(1): 9-22.
51. Padua D, Zhang XH, Wang Q et al. TGF-beta primes breast tumors for lung metastasis seeding through angiopoietin-like 4. Cell. 2008. 133(1): 66-77.
52. Palmer BF, Alpern RJ. Pathogenesis of edema formation in the nephrotic syndrome. Kidney Int Suppl. 59: S21-7.
53. Passero CJ, Mueller GM, Rondon-Berrios H et al. Plasmin activates epithelial Na⁺ channels by cleaving the gamma subunit. J Biol Chem. 2008. 283(52): 36586-91.
54. Peng JH, Feng Y, Rhodes PG. Down-regulation of phospholipase D2 mRNA in neonatal rat brainstem and cerebellum after hypoxia-ischemia. Neurochem Res. 2006. 31(10): 1191-6.
55. Picard N, Eladari D, El Moghrabi S et al. Defective ENaC processing and function in tissue kallikrein-deficient mice. J Biol Chem. 2008. 283(8): 4602-11.
56. Piedagnel R, Tiger Y, Lelongt B, Ronco PM. Urokinase (u-PA) is produced by collecting duct principal cells and is post-transcriptionally regulated by SV40 large-T, arginine vasopressin, and epidermal growth factor. J Cell Physiol. 2006. 206(2): 394-401.
57. Reiser J. Filtering new facts about kidney disease. Nat Med. 2011. 17(1): 44-5.
58. Rodriguez-Iturbe B, Herrera-Acosta J, Johnson RJ. Interstitial inflammation, sodium retention, and the pathogenesis of nephrotic edema: a unifying hypothesis. Kidney Int. 2002. 62(4): 1379-84.
59. Rothschild MA, Oratz M, Schreiber SS. Albumin synthesis. N Engl J Med. 1972. 286(14): 748-57.
60. Sabia PJ, Powers ER, Ragosta M et al. An association between collateral blood flow and myocardial viability in patients with recent myocardial infarction. N Engl J Med. 1992. 327(26): 1825-31.
61. Schlondorff D. Putting the glomerulus back together: per aspera ad astra ("a rough road leads to the stars"). Kidney Int. 2014. 85(5): 991-8.
62. Schrijvers BF, Flyvbjerg A, De Zeeuw D. The role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in renal pathophysiology. Kidney Int. 2004. 65(6): 2003-17.
63. Shweiki D, Itin A, Soffer D, Keshet E. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. Nature. 1992. 359(6398): 843-5.
64. Sison K, Eremina V, Baelde H et al. Glomerular structure and function require paracrine, not autocrine, VEGF-VEGFR-2 signaling. J Am Soc Nephrol. 2010. 21(10): 1691-701.
65. Staiger H, Haas C, Machann J et al. Muscle-derived angiopoietin-like protein 4 is induced by fatty acids via peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-delta and is of metabolic relevance in humans. Diabetes. 2009. 58(3): 579-89.
66. Stockmann C, Doedens A, Weidemann A et al. Deletion of vascular endothelial growth factor in myeloid cells accelerates tumorigenesis. Nature. 2008. 456(7223): 814-8.
67. Svenningsen P, Bistrup C, Friis UG et al. Plasmin in nephrotic urine activates the epithelial sodium channel. J Am Soc Nephrol. 2009. 20(2): 299-310.
68. Vaziri ND, Gonzales EC, Shayestehfar B, Barton CH. Plasma levels and urinary excretion of fibrinolytic and protease inhibitory proteins in nephrotic syndrome. J Lab Clin Med. 1994. 124(1): 118-24.
69. Vaziri ND, Liang KH. Down-regulation of hepatic LDL receptor expression in experimental nephrosis. Kidney Int. 1996. 50(3): 887-93.
70. Vaziri ND, Sato T, Liang K. Molecular mechanisms of altered cholesterol metabolism in rats with spontaneous focal glomerulosclerosis. Kidney Int. 2003. 63(5): 1756-63.
71. Vaziri ND. Molecular mechanisms of lipid disorders in nephrotic syndrome. Kidney Int. 2003. 63(5): 1964-76.
72. Veron D, Reidy KJ, Bertuccio C et al. Overexpression of VEGF-A in podocytes of adult mice causes glomerular disease. Kidney Int. 2010. 77(11): 989-99.
73. Vuagniaux G, Vallet V, Jaeger NF et al. Synergistic activation of ENaC by three membrane-bound channel-activating serine proteases (mCAP1, mCAP2, and mCAP3) and serum- and glucocorticoid-regulated kinase (Sgk1) in *Xenopus* Oocytes. J Gen Physiol. 2002. 120(2): 191-201.
74. Wagner SN, Atkinson MJ, Wagner C et al. Sites of urokinase-type plasminogen activator expression and distribution of its receptor in the normal human kidney. Histochem Cell Biol. 1996. 105(1): 53-60.
75. Watanabe D, Suzuma K, Suzuma I et al. Vitreous levels of angiopoietin 2 and vascular endothelial growth factor in patients with proliferative diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol. 2005. 139(3): 476-81.
76. Wiesner G, Morash BA, Ur E, Wilkinson M. Food restriction regulates adipose-specific cytokines in pituitary gland but not in hypothalamus. J Endocrinol. 2004. 180(3): R1-6.
77. Yoon JC, Chickering TW, Rosen ED et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma target gene encoding a novel angiopoietin-related protein associated with adipose differentiation. Mol Cell Biol. 2000. 20(14): 5343-9.
78. Ziyadeh FN, Wolf G. Pathogenesis of the podocytopathy and proteinuria in diabetic glomerulopathy. Curr Diabetes Rev. 2008. 4(1): 39-45.

Дата получения статьи: 30.03.2016

Дата принятия к печати: 09.11.2016

Внезапная смерть и интервал QTc у пациентов на гемодиализе

А.Б. Сабодаш^{1,2}, К.А. Салихова², Г.А. Земченков², О.В. Макарова²,
В.В. Скатерникова², А.В. Банишевская², А.Ю. Земченков^{1,3}

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, кафедра нефрологии и диализа, 197022, ул. Льва Толстого, 17, Санкт-Петербург, Россия

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

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

Sudden death and interval QTc in hemodialysis patients

A.B. Sabodash^{1,2}, K.A. Salikhova², G.A. Zemchenkov², O.V. Makarova²,
V.V. Skaternikova², A.V. Banishevskaya², A.Y. Zemchenkov^{1,3}

¹ First Saint-Petersburg I.P. Pavlov State medical university, nephrology and dialysis chair, 17, L'va Tolstogo str., Saint-Petersburg 197022 Russia

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

³ North-Western I.I. Mechnikov State medical university, internal diseases and nephrology chair., 41, Kirochnaya str., Saint-Petersburg 191015 Russia

Ключевые слова: гемодиализ, скорректированный интервал QT, гипергидратация, гиперфосфатемия, гиперкальциемия, гипертрофия левого желудочка

Резюме

Цель: оценить долю внезапной смерти среди диализной популяции, выраженность удлинения QTc как фактора риска фатальных аритмий, факторы, связанные с удлинением, и динамику интервала в ходе сеанса и на протяжении исследования.

Пациенты и методы: оценена доля внезапной смерти для 1229 летальных исходов (45%). У 159 пациентов одного центра в проспективном наблюдении трижды с промежутком в 5 месяцев оценен скорректированный на частоту ритма интервал QTc.

Результаты: Почти половина случаев смерти гемодиализных пациентов в Санкт-Петербурге происходят внезапно в сроки 31 (10÷65) месяцев от начала диализа в сравнении со сроками диализа умерших не внезапно 36 (21÷68) месяцев и продолжающих лечение 41 (13÷76) месяц. Случаи внезапной смерти равномерно распределены по неделе, не внезапной – смещены на длинный междуализный интервал ($p=0,044$). Доля пациентов с удлинением интервала QTc составила 17%. Длина QTc была выше при гиперфосфатемии ($p=0,04$); отклонение QTc ассоциировалось с большей коморбидностью; большему ИММЛЖ (на 10 г/м^2) соответствовало удлинение QTc на 6-7 мсек; длина QTc коррелировала с конечным диастолическим объемом левого желудочка ($r=+0,264$; $p=0,002$), с конечным систолическим объемом ($r=+0,372$; $p<0,001$), с диаметром левого предсердия ($r=+0,172$; $p=0,05$). В ходе сеанса отмечено удлинение QTc ($+6\pm 35$ мсек; $p=0,059$), которое было связано с ультрафильтрацией ($r=0,23$; $p=0,01$) и уровнем калия выше медианы $5,13 \text{ ммоль/л}$ ($+8\pm 26$; $p<0,05$). При повторных измерениях группа со стабильным удлинением QTc имела более высокие уровни кальция и фосфатов ($p<0,05$).

Заключение: внезапная смерть распространена на диализе; измерение QTc способно дать оценку риска фатальных нарушений ритма. Большая продолжительность, а также удлинение интервала QTc в ходе сеанса гемодиализа и на протяжении наблюдения связаны с предотвратимыми и модифи-

Адрес для переписки: Сабодаш Анастасия Борисовна
E-mail: sabodash@list.ru

пируемыми факторами (ГЛЖ, водно-электролитный баланс и параметры минеральных и костных нарушений при ХБП).

Abstract

The aim: to evaluate the percentage of sudden cardiac death (SCD) in dialysis population and its relation to the QTc duration as a fatal arrhythmia factor and the predictors for its duration at baseline, during dialysis session and during follow-up.

Patients and method: SCD percentage was evaluated in 1229 cases of death. In prospective follow-up research, 159 patients in one dialysis center, the QTc duration was measured three times with 5 months interval.

Results: in 45% cases of sudden death occurred in average after 31 (10÷65) months of dialysis compared with 36 (21÷68) months in non-SCD cases and 41 (13÷76) months among alive patients. The cases of SCD have uniform distribution during the week while non-SCD cases were shifted towards long interdialytic interval ($p=0.044$). QTc was prolonged in 17% of patients and was longer in hyperphosphatemia ($p=0.04$) and at higher comorbidity; the higher LVMI (by 10 g/m²) was linked with longer QTc (by 6-7 msec); QTc correlated with end-diastolic volume ($r=+0.264$; $p=0.002$), with end-systolic volume ($r=+0.372$; $p<0.001$), with left atrium diameter ($r=+0.172$; $p=0.05$). A prolongation of QTc during the dialysis session ($+6\pm 35$ msec; $p=0.059$) was associated with ultrafiltration ($r=0.23$; $p=0.01$) and potassium level higher than its median level of 5.13 mM ($+8\pm 26$; $p<0.05$). In follow-up period, the stable QTc duration correlated with higher calcemia and phosphatemia ($p<0.05$).

Conclusion: SCD is frequent in dialysis patients; QTc measurement enables one to assess the risk of fatal arrhythmia. The duration length and the prolongation of QTc in dialysis session and during follow-up are associated with preventable and modifiable factors (cardiac remodeling, fluid and ionic balance, mineral and bone disorders parameters).

Key words: hemodialysis, corrected QT interval, volume overload, hyperphosphatemia, hypercalcemia, cardiac remodeling, left ventricular hypertrophy

Широко принято, что сердечно-сосудистая патология (ССП) является основной причиной смерти пациентов на заместительной почечной терапии, однако для наших пациентов она обладает целым рядом особенностей, которые еще не вполне осознаны кардиологами и нефрологами [2, 3, 15]. Ключевые элементы ремоделирования сердечно-сосудистой системы – гипертрофия левого желудочка, связанная с артериальной гипертензией и перегрузкой объемом, и кальцификация сосудов и клапанов. При сохранной в большинстве случаев фракции выброса наблюдаются нарушения функции продольных волокон и диастолическая дисфункция левого желудочка. Миокардиальный фиброз имеет свою специфику; на предсуществовавшую патологию клапанов накладывается их кальцификация, клиническую картину часто усложняет постоянное повышение уровня биомаркеров (в том числе, тропонина) [19]. Кальцификация меди резистивных сосудов, не суживая их просвет, нарушает их функцию поддержания АД в диастолу, снижая – иногда критически – кровотоки по жизненно важным органам и, в первую очередь, по миокарду, который получает кровоснабжение в диастолу. Когда на ишемию накладывается быстрые электролитные сдвиги, происходящие в ходе и после диализа из-за перемещения жидкости и ионов между водными секторами тела, значительно повышаются риски тяжелых (иногда фатальных) аритмий [30]. Случаи внезапной смерти гемодиализных пациентов вне диализных центров объясняются именно этим механизмом, поскольку признаков острого ишемического повреждения миокарда в несчастных

(по понятным причинам) случаях проведения морфологического исследования не находят. В больших регистровых исследованиях показано, что летальность на диализе обусловлена не просто ССП, но и в существенной части внезапной фатальной ССП – и ее частота многократно выше, чем в общей популяции [32]. В недавней публикации DOPPS 19% смертей было отнесено к внезапной кардиальной смерти, и неопределенная доля пациентов могла бы перейти в эту категорию из групп «нет данных» (19%) и «неизвестно» (8%) [20]. В недавнем систематическом обзоре и мета-анализе частота внезапной кардиальной смерти составила 3 на 100 пациенто-лет, варьируя между 0,4 и 10, что частично отражает разнообразие определений внезапной кардиальной смерти [31].

Пациенты и методы

Оценка летальности (отнесенной к внезапной и не внезапной) проводилась в популяции всех диализных пациентов, принятых в Санкт-Петербурге на лечение диализом с 2009 года – по данным Санкт-Петербургского регистра пациентов на заместительной почечной терапии (ЗПТ). В настоящем исследовании мы определили внезапную смерть как смерть диализного пациента не в первый месяц лечения, вне периода госпитализации, не в течение двух недель после длительной госпитализации (по данным базы данных ОМС) и не при отказе от лечения диализом (данные регистра ЗПТ). Данные регистра пациентов на ЗПТ о дате смерти и госпитализациям были уточ-

нены по базе данных лиц, застрахованных в системе ОМС. Пациенты, переведенные за 6 месяцев и менее с перитонеального диализа на гемодиализ, а также имевшие в прошлом успешную пересадку почки, исключены из анализа. Общее число летальных исходов составило 1229, годовая летальность за 2010-2015 составила 10-11%.

В исследование, посвященное изменению длительности интервала QT и их возможным детерминантам, включены 159 стабильных гемодиализных пациентов одного центра, получавших лечение в 2015-2016 году. На старте исследования возраст пациентов составлял 55 ± 12 лет, мужчин в группе было 59%, медиана срока заместительной почечной терапии (ЗПТ) – 28 месяцев (ИР $11 \div 101$), диапазон длительности ЗПТ – от 6 до 358 месяцев. Продолжительность сеансов диализа составляла 264 ± 22 минуты; скорость кровотока – 323 ± 37 мл/мин; 95,4% сеансов проведено на артерио-венозной фистуле, 3,7% сеансов – на сосудистом протезе, 0,9% сеансов – на перманентном центральном венозном катетере; скорости кровотока и продолжительность сеансов значительно не различались для разных видов сосудистого доступа. Скорость потока диализирующего раствора была, как правило, 500 мл/мин, только в 2% сеансов диализа – 600-800 мл/мин. Обеспеченная доза диализа составила $1,40 \pm 0,22$ (eKt/V). В среднем междиализное артериальное давление (АД) составляло 138 ± 20 и 81 ± 12 мм Hg, перед сеансом – 130 ± 17 и 81 ± 13 мм Hg, соответствуя целевому (<140 и 90 мм Hg) у 61% женщин и 51% мужчин. Медиана уровня гемоглобина равнялась 111 г/л, интерквартильный размах (ИР) – $102 \div 121$ г/л; доля пациентов в целевом диапазоне (100-120 г/л) – 65%, еще в 14% случаев уровень гемоглобина превышал 120 г/л без терапии эритропоэтином. Содержание альбумина в крови – 40 ± 3 г/л; индекс массы тела $25,5 \pm 4,5$. Объем ультрафильтрации (УФ) за сеанс – $2,4 \pm 0,9$ л, междиализная прибавка веса составляла $3,5 \pm 1,5\%$ от «сухого» веса. Уровень натрия в диализирующем растворе устанавливался в примерном соответствии с уровнем натрия в крови [5] в диапазоне $135 \div 142$ (медиана – 138, ИР $137 \div 140$) ммоль/л и не изменился существенно за период исследования. Уровень калия в диализирующем растворе составлял 3 ммоль/л, бикарбоната – 30-32 ммоль/л; в большинстве случаев использовался диализирующий раствор с уровнем кальция 1,5 ммоль/л, у отдельных пациентов с выраженной гипокальциемией при отсутствии гипопаратиреоза, а также в периоды выраженной симптоматической гипокальциемии после паратиреоидэктомии применялся раствор с уровнем кальция 1,75 ммоль/л. Медиана уровня калия в крови перед сеансом диализа составляла 4,9 ($4,4 \div 5,5$) ммоль/л; уровень кальция – $2,29 \pm 0,16$ ммоль/л. Медиана индекса коморбидности Чарлсон – 6 (ИР $4 \div 8$).

Проведено три измерения интервалов QT до и после сеанса диализа с интервалом между первым и вто-

рым, а также между вторым и третьим измерением 5 ± 1 мес. Измерения проводились в случайный день «диализной» недели, в результате в ходе первого сеанса в неделю исходные измерения были проведены у 53 пациентов, второго сеанса – 56 пациентов, третьего сеанса – у 50 пациентов.

Длина интервала QT была скорректирована на частоту сердечных сокращений по линейной формуле $QTc = QT + 0,154 \times (1 - RR)$ [33], где QTc – скорректированная продолжительность QT, RR – длина интервала между зубцами R (в секундах). Известно, что широко использовавшаяся в прошлом коррекция делением на корень квадратный из длины интервала RR (в сек) по Bazett HC [7], заложенная в большинство автоматических и полуавтоматических ЭКГ-аппаратов, дает избыточную или недостаточную коррекцию при высокой и низкой ЧСС, соответственно. Именно линейная формула из Фремингемского исследования [33] обладала наибольшей предсказательной ценностью в отношении ближайшей и отдаленной летальности в крупном популяционном исследовании [36]. Абсолютная разница при оценках разными исследователями и при повторных оценках одним исследователем не превышала 7 мсек [34], равно как и при использовании порогового или тангенциального методов определения окончания интервала QT.

Статистический анализ проводили при помощи прикладных статистических программ SPSS.20 и Excel 2010, используя стандартные методы описательной статистики: вычисление средних значений и стандартного отклонения при нормальном распределении величин или определение медианы и интерквартильного размаха [ИР] между первым и четвертым квартилем (Q25, Q75). Проверку гипотезы о нормальности распределения проводили при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. Для сравнения величин с нормальным распределением использовали t-тест Стьюдента. Для сравнения непрерывных величин с распределением, отличным от нормального, использовали тест Вилкоксона. Достоверность различий количественных параметров и их динамики определяли с помощью t-критерия Стьюдента для независимых и связанных выборок. Для сравнения категориальных переменных использовали χ^2 -тест с коррекцией Бонферрони при множественных сравнениях. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Внезапная смерть пациентов на гемодиализе

Внезапная смерть в популяции гемодиализных пациентов Санкт-Петербурга составляла почти половину случаев во все годы (2011-2015), при этом срок лечения был меньше, чем среди умерших не внезапно (то есть, от медленно развивающихся состояний: инфекции и т.п.): 31 ($10 \div 65$) и 36 ($21 \div 68$), $p = 0,022$ в те-

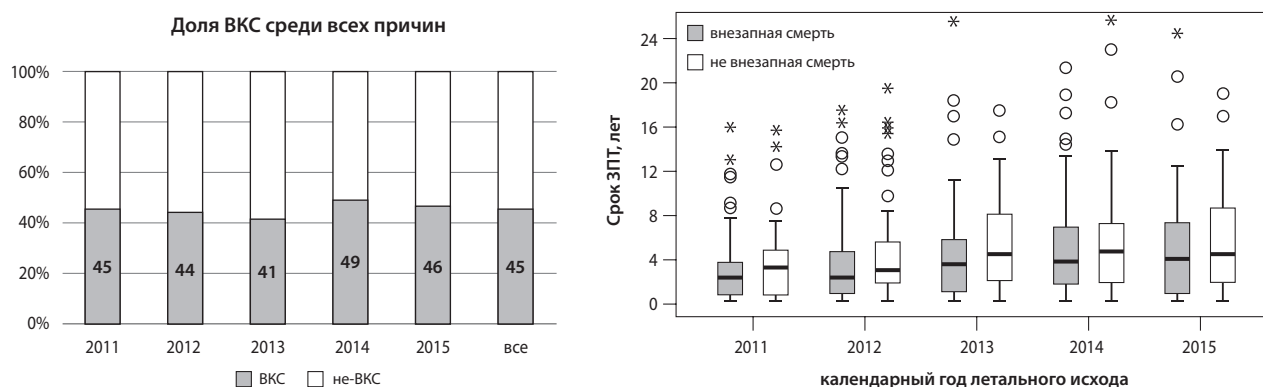


Рисунок 1. Доля внезапной кардиальной смерти в структуре летальности по годам и длительность ЗПТ среди умерших в зависимости от причин смерти

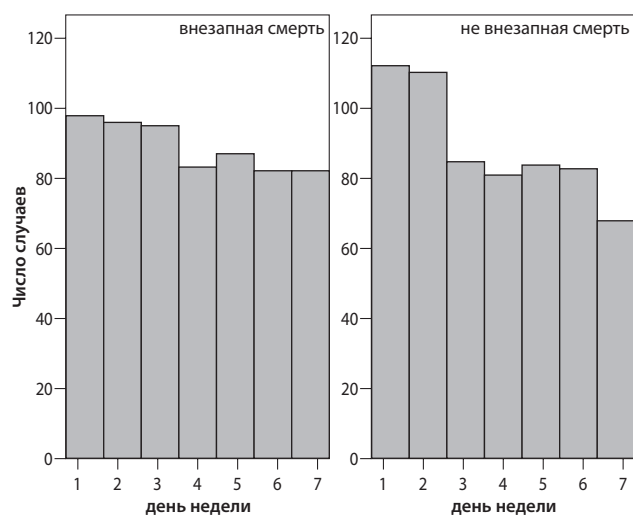


Рисунок 2. Распределение летальных исходов по дням недели для внезапной и не внезапной смерти

сте Манна-Уитни (Рисунок 1). Это различие сохранялось при стратификации по полу ($p=0,01$), наличию сахарного диабета ($p=0,034$) и при разделении пациентов по медиане возраста ($p=0,045$). Возраст пациентов, умерших внезапно, был ниже, чем у остальных: 64 ($55\div71$) и 65 ($57\div71$), $p=0,003$ в тесте Манна-Уитни. Среди продолжающих лечение в 2016 году пациентов медиана срока лечения составила 41 ($13\div76$) месяцев ($p<0,03$ в сравнении со сроками ЗПТ для умерших как внезапно, так и не внезапно).

Распределение летальных исходов по дням недели при внезапной смерти было равномерным, отличаясь от случаев не внезапной смерти (в χ^2 -тесте $p=0,044$ при сравнении числа летальных исходов в понедельник-вторник в сравнении с интервалом среда-воскресенье) – Рисунок 2.

Распределение летальных исходов по месяцам года для внезапной смерти было равномерным; отличие в распределении летальных исходов для не внезапной смерти (со смещением в зимние месяцы) не достигло статистической значимости (в χ^2 -тесте $p=0,066$).

Скорректированный интервал QTc

Доля пациентов с превышающей норму длительностью интервала QTc на старте исследования составила 18% у женщин (>460 мсек) и 16% у мужчин (>440 мсек) – Таблица 1.

Исходная длительность QTc была выше у пациентов с гиперфосфатемией в сравнении с нормофосфатемией ($p=0,04$); тенденция к более длинному интервалу QTc при гипокальциемии не достигла статистической значимости ($p=0,06$), влияния уровня гиперпаратиреоза на длительность исходной длительности QTc не выявлено – Таблица 2.

Исходная длительность QTc была связана с индексом коморбидности Чарлсон нелинейной зависимостью (Рисунок 3): смещение от средних значений ассоциировалось с большими индексами коморбидности.

Исходная длительность QTc не была связана с дозой диализа, анемией, выраженностью воспаления (по СРБ) и уровнем артериального давления, а также с длительностью ЗПТ и возрастом пациента.

Длительность QTc была прямо связана с индексом массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ): в регрессионном анализе большему ИММЛЖ (на 10 г/м^2) соответствовало удлинение QTc на 6-7 мсек (Таблица 3).

Таблица 1

Распределение длительности интервала QTc у мужчин и женщин по дням "диализной" недели

Сеанс диализа в неделю	Пол	Длительность QTc, мсек	Доля пациентов с QTc > нормы, %
первый сеанс	муж, n=27	411±26*	18%
	жен, n=24	420±38*	21%
второй сеанс	муж, n=31	398±27	13%
	жен, n=23	404±31	17%
третий сеанс	муж, n=28	396±28	18%
	жен, n=26	400±29	15%

* – отличие от третьего сеанса, $p<0,05$

**Длительность QTc
в зависимости от исходных параметров
МКН-ХБП**

	длительность QTc по категориям МКН-ХБП, мсек		
кальций, ммоль/л	<2,1 (n=33)	2,1÷2,6 (n=124)	>2,6 (n=2)
QTc	413±29	402±32	400±13
фосфаты, ммоль/л	<1,13 (n=24)	1,13÷1,78 (n=92)	>1,78 (n=43)
QTc	396±23	401±35	414±29*
паратгормон, пг/мл	<150 (n=33)	150÷600 (n=110)	>600 (n=16)
QTc	406±24	404±34	400±24

* – отличие от средней категории, p<0,05

Таблица 2

Коэффициент корреляции между исходной длительностью QTc и конечным диастолическим объемом (КДО) левого желудочка составил +0,264 (p=0,002), для конечного систолического объема (КСО) +0,372 (p<0,001), для диаметра левого предсердия +0,172 (p=0,05). Длительность интервала QTc не различалась при нормальной и сниженной фракции выброса (по Симпсону); не было связи и с фракцией выброса и как с непрерывной величиной. Тенденция к более длинному интервалу QTc при наличии признаков диастолической дисфункции (23% пациентов) не достигла статистической значимости (413±32 и 402±29 мсек; p=0,06), возможно, из-за недостаточной стандартизации оценки диастолической дисфункции.

**Результаты регрессионного анализа
длительности QTc в. ИММЛЖ**

регрессия QTc в. ИММЛЖ	коэффициент регрессии		p – значимость отличия от 0
	значение	95% ДИ	
мужчины	0,581	0,259÷0,904	0,001
женщины	0,662	0,141÷1,184	0,015

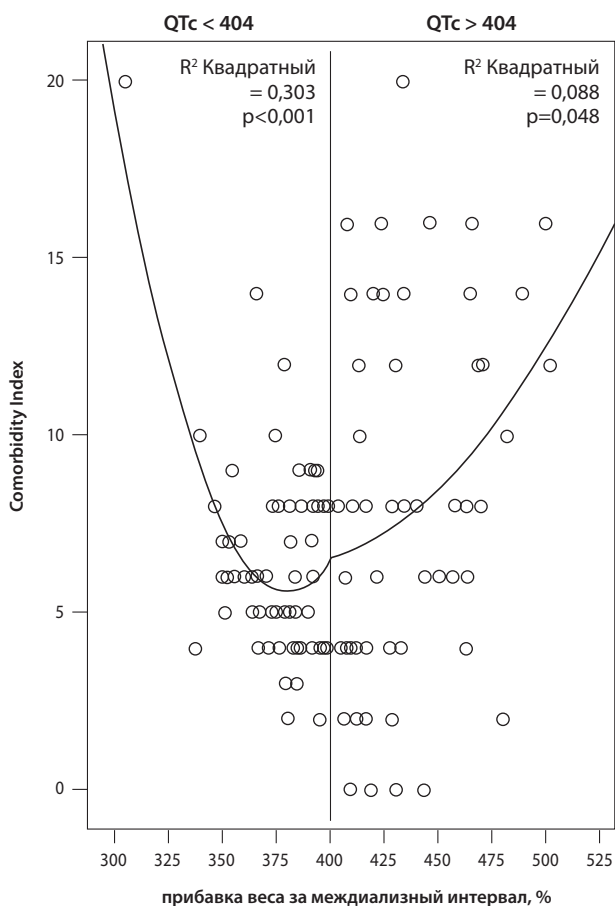
Таблица 3

При первом измерении в ходе сеанса диализа наблюдалась разнонаправленная динамика длительности QTc с общей тенденцией к удлинению (+6±35 (95% ДИ -1÷12) мсек; p=0,059) – Рисунок 4. При втором и третьем измерении соотношения сохранились.

Изменение длительности интервала QTc в ходе сеанса было прямо связано с объемом ультрафильтрации на сеансе диализа (r=0,23; p=0,01). Уровень кальция в диализирующем растворе оставался постоянным в ходе исследования – 1,5 ммоль/л. Удлинение QTc в ходе сеанса диализа было связано с уровнями калия выше медианы (5,13 ммоль/л) перед сеансом: +8±26 (95% ДИ 1 ÷ 16) мсек (p<0,05); и +3±31 (95% ДИ -2÷14) мсек (p>0,1).

При оценке динамики QTc в повторных определениях через 5 и 10 месяцев помимо пациентов с разнонаправленными изменениями выделялись группы с относительно стабильной длительностью интервала QTc (n=53) и с существенным удлинением интервала (n=38). Первая группа определена как имевшая изменения интервала QTc менее 30 мсек за весь период наблюдения в 10 месяцев, причем изменения за периоды между первым и вторым измерениями и между вторым и третьим (по 5 месяцев) также не превышали 30 мсек (зона Б на Рисунке 5). Вторая группа определена как имевшая увеличение интервала QTc не менее 30 мсек за весь период наблюдения в 10 месяцев (зона А на Рисунке 5); при этом у 34 из 38 пациентов (89%) удлинение происходило в ходе обоих пятимесячных периодов между измерениями, и только у 4 пациентов удлинение QTc в ходе одного периода сопровождалось незначительным укорочением в ходе другого.

В Таблице 4 представлены различия между группами с относительно стабильной длительностью интервала QTc и с существенным его удлинением.



**Рисунок 3. Связь длительности QTc
с исходной коморбидностью**
графики построены раздельно для QTc ниже
и выше среднего значения (404 мсек)

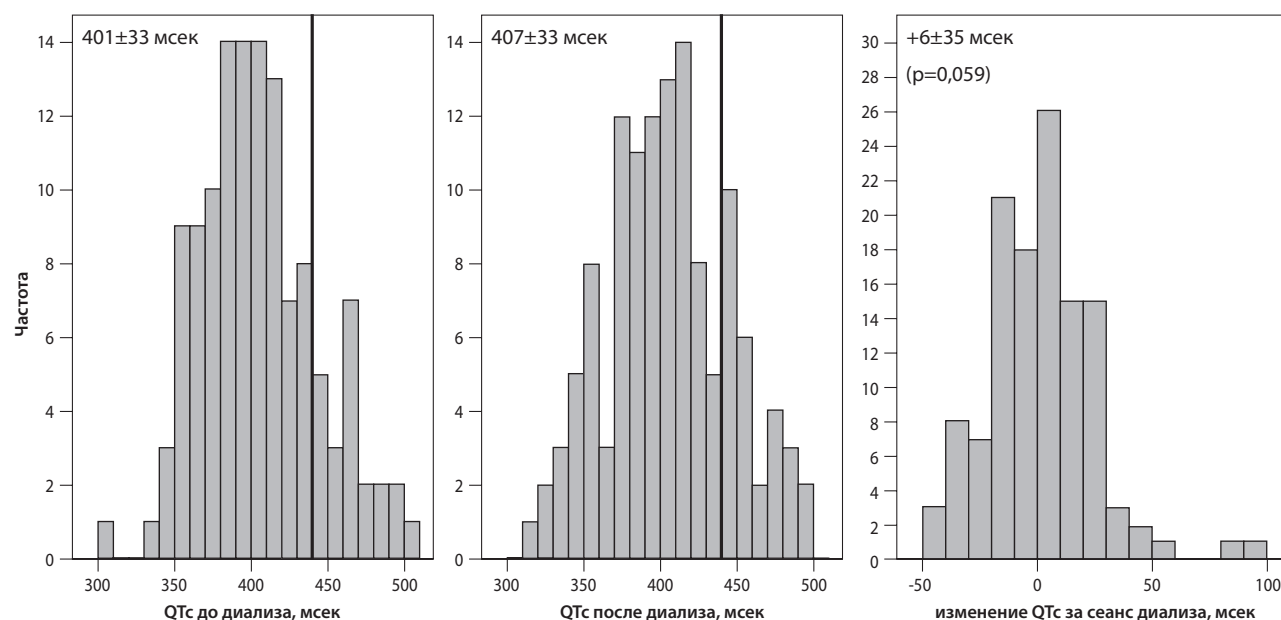


Рисунок 4. Распределение длительности интервалов QTc при первом измерении и ее динамика на сеансе диализа

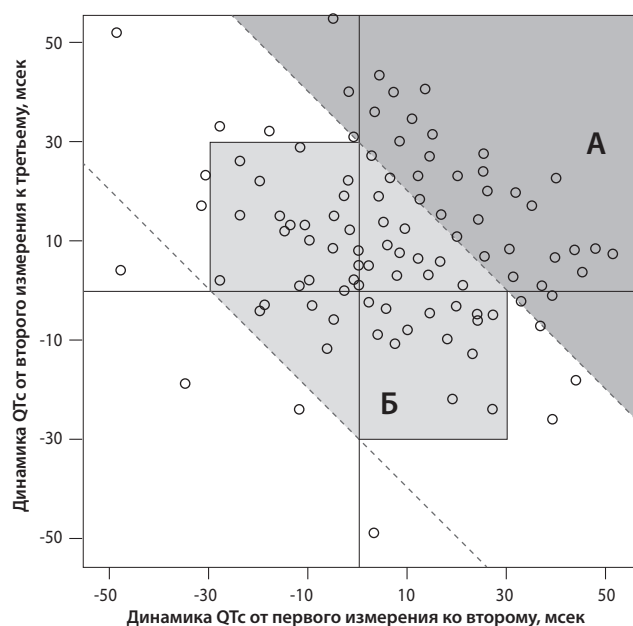


Рисунок 5. Динамика длительности интервала QTc в ходе исследования

В темно-серой зоне (А) – группа пациентов с суммарным удлинением QTc более 30 мсек за 10 месяцев; в светло-серой зоне (Б) – группа пациентов с изменением интервала QTc не более 30 мсек в период между двумя измерениями (по 5 месяцев) и за весь период исследования (10 месяцев). Зона между пунктирными линиями включает пациентов с суммарным изменением QTc менее 30 мсек за 10 месяцев.

Группа пациентов с удлинением QTc характеризовалась более высоким средним уровнем исходных кальциемии и фосфатемии, а также тенденцией к большему сроку ЗПТ, не достигшей однако статистической значимости ($p=0,06$).

Обсуждение

В сравнении с детальным определением внезапной кардиальной смерти, данным в рекомендациях 2014 American Heart Association/American College of Cardiology [21], для диализной популяции обычно используют более простое определение: «неожиданная смерть при свидетелях вследствие остановки сердца, аритмии и/или гиперкалиемии, или неожиданная смерть без свидетелей вследствие остановки сердца, аритмии без явных некардиальных причин» [18].

В настоящем исследовании мы определили внезапную кардиальную смерть как смерть диализного пациента не в первый месяц лечения, вне периода госпитализации, не в течение двух недель после длительной госпитализации (по данным базы данных ОМС) и не при отказе от лечения диализом (данные регистра ЗПТ). Данные регистра пациентов на ЗПТ о дате смерти и госпитализациям были уточнены по базе данных лиц, застрахованных в системе ОМС. В когорте диализных пациентов, начавших диализ в Канаде в течение 6 лет, данные о распределении причин смерти также не совпали между регистром ЗПТ и официальными сертификатами о смерти [26].

Доля внезапной смерти в нашем исследовании почти достигала 50% за все анализируемые годы и не имела явного временного тренда по календарным годам (Рисунок 1). Эта доля несколько превышала данные по некоторым крупным исследованиям: EVOLVE – 34% [37], DOPPS – 31% [20], ANZ-Register – 31% (без учета отказов от продолжения лечения) [27]. Различия могут быть связаны с разницей в определениях внезапной (кардиальной) смерти [31], а также с различиями в возрасте и исходной коморбидности [1, 2, 14]. В условиях отсутствия общепризнанного опре-

Таблица 4

Различия в исходных параметрах групп пациентов со стабильной длительностью QTc и с его удлинением за период наблюдения в 10 месяцев

исходные параметры	изменения длительности QTc		достоверность различий, <i>p</i>
	менее 30 мсек (<i>n</i> =53)	более 30 мсек (<i>n</i> =38)	
возраст	54±12	58±13	0,14
индекс коморбидности	6 (4÷8)	6 (4÷8)	0,53*
доля мужчин	31/53	25/38	0,48**
срок ЗПТ, месяцев	26 (12÷97)	33 (8÷111)	0,06*
гемоглобин, г/л	112 (102÷119)	110 (101÷121)	0,78*
eKt/V	1,42±0,21	1,38±0,24	0,54
СРБ, мг/л	4 (3÷8)	3 (3÷11)	0,43*
альбумин, г/л	40±3	40±4	0,91
кальций	2,26±0,15	2,33±0,17	0,04
фосфаты	1,74±0,26	1,84±0,31	0,05
паратгормон	356 (112÷456)	380 (99÷511)	0,64*
калий	5,0 (4,4÷5,4)	4,8 (4,4÷5,6)	0,71*
натрий	138 (137÷140)	138 (136÷141)	0,96*
преддиализное АД			
систолическое	140±19	136±21	0,35
диастолическое	83±12	79±12	0,12
междиализное АД			
систолическое	131±16	129±18	0,59
диастолическое	83±14	78±12	0,07

исходные параметры представлены как (средние)±(стандартное отклонение) при нормальном распределении или как медиана (интерквартильный размах Q25÷Q75) при распределении, отличающемся от нормального (критерий Колмогорова-Смирнова)
* – критерий U Манна-Уитни
** – в χ^2 -тесте

деления внезапной смерти для диализных пациентов избрано определение, в котором учтены критерии, схожие с часто применяемыми и использующие доступную достоверную информацию. В пользу логической обоснованности критериев свидетельствует зафиксированное различие распределения случаев внезапной и не внезапной смерти по дням недели (Рисунок 2), а также меньший срок ЗПТ на день смерти для пациентов с внезапной и не внезапной смертью (Рисунок 1). В отношении неравномерного распределения по дням недели для не внезапной смерти может иметь значение эпизоды гипергидратации в длинный междиализный интервал, в отношении большего срока ЗПТ – постепенное нарастание коморбидности; оба фактора являются рисками смерти, не являющейся внезапной.

Длительность интервала QTc является независимым предиктором летальности при ЗПТ [17]: риск увеличивался на 8% на каждые 10 мсек удлинения независимо от пола, возраста и наличия диабета. Аналогичная оценка для старших (≥ 65 лет) пациентов с додиализной ХБП дала увеличение риска смерти на 17% в расчете на 10 мсек удлинения интервала [22].

Изменение интервала QTc тесно связано с отклонениями в водно-электролитном балансе. При сопоставлении 500 умерших на диализе пациентов и 1500 пациентов, продолжающих лечение, авторы оценили

риски смерти, связанные с уровнями кальция: увеличение преддиализной кальциемии на 0,25 ммоль увеличивает риск на 10%, использование диализирующего раствора с $\text{Ca} < 1,25$ ммоль/л увеличивает риски вдвое; увеличение разности уровней кальция между кровью и диализатом (на 0,5 ммоль/л) повышает риск на 40%. При этом медикаменты, потенциально влияющие на QT, не давали достоверного отклонения относительного риска от единицы [30]. Правда, здесь следует отметить совершенно отличную от нашей практику использования различных уровней кальция в диализирующем растворе – подавляющее большинство пациентов получали ЗПТ при уровне кальция в диализирующем растворе в 1,25 ммоль/л и даже ниже. В этом отношении интересны данные крупнейшего диализного исследования EVOLVE. Авторы отмечали, что уровень кальция ожидаемо снижался на терапии цинакальцетом, но содержание Ca в диализате исследовательские центры меняли очень нечасто, хотя это и не было запрещено протоколом. Не было зафиксировано связи между исходным уровнем кальция или его градиентом (кровь-диализат), с одной стороны, и твердыми исходами лечения, с другой стороны [29].

В нашем наблюдении доля пациентов с исходным удлинением интервала QTc была близка к таковой в других исследованиях [10, 12, 13, 16] и так же как

в некоторых из них, была связана с коморбидностью и сроком ЗПТ. Отмечена связь с гипертрофией левого желудочка и другими признаками ремоделирования миокарда. Среди биохимических параметров интервал QTc был прямо связан только с уровнем фосфатов, что также было отмечено в работе Nie Y et al [28].

Какие факторы могут влиять на длину интервала QT и его динамику?

На продолжительность QTc способна влиять медикаментозная терапия, причем – не только кардиотропная, но и связанная с синдромами ХБП. На фоне терапии цинакальцетом произошло удлинение QTc, эффект был дозозависимым [35]. Интересно, что это произошло в отсутствие исходной гипокальциемии и при незначимом снижении ее уровня ($2,31 \pm 0,21 \rightarrow 2,27 \pm 0,21$ ммоль/л); в исследовании снижение уровня ПТГ оказалось клинически недостаточным ($1405 \pm 590 \rightarrow 1186 \pm 564$ пг/мл – возможно, из-за высоких исходных значений), но отмечена корреляция ($r=0,327$; $p=0,05$) между снижением ПТГ и удлинением QTc, что позволило авторам высказать предположение о непосредственном влиянии цинакальцета на миокард. В другом исследовании с более адекватным назначением цинакальцета и с клинически значимым эффектом на уровень ПТГ ($647 \pm 329 \rightarrow 466 \pm 361$ пг/мл) также произошло значимое удлинение интервала QTc ($409 \pm 37 \rightarrow 425 \pm 42$ мсек), что более чем в 2 раза увеличило долю пациентов с QTc > 450 мсек [8]. Возможно, этот эффект отчасти объясняет негативные первичные результаты исследования EVOLVE [9]: терапия цинакальцетом понижала риски, связанные с гиперпаратиреозом, но одновременно повышала риски, связанные с гипокальциемией. В доступной литературе мы не нашли анализа изменений интервала QTc в исследовании EVOLVE, хотя по протоколу в ходе исследования этот интервал измеряли. Напротив, терапия кальцитриолом сокращала максимальный интервал QTc и его дисперсию [24]. Интересно, что для исходного уровня QTc в множественной регрессии независимыми предикторами были только уровень ПТГ и выраженность гипертрофии левого желудочка.

Среди 193 пациентов, обследованных перед трансплантацией, у 26% выявлено удлинение интервала QTc, что тесно и независимо от уровня электролитов и параметров МХН-ХБП было связано с кальцификацией брюшной аорты [10]. Высокий уровень ферритина и насыщения трансферрина железом положительно коррелировал с дисперсией интервала QTc [6].

В небольшом исследовании при тщательном анализе ЭКГ авторы зафиксировали удлинение QTc за сеанс диализа сразу до 40 ± 10 мсек (от исходных $+2 \pm 2$ мсек) при смене состава концентрата: понижение калия с 3 до 2 ммоль/л, кальция с 1,75 до 1,25 ммоль/л и повышение бикарбоната с 30 до 34 ммоль/л. Низкие уровни калия, кальция и вы-

сокий уровень бикарбоната оказались независимыми предикторами удлинения интервала QTc [13].

В группе 50 пациентов продемонстрировано удлинение QTc в ходе сеанса при снижении калия и магния на протяжении диализной сессии [4]. Но в исследовании использован диализирующий раствор с уровнями калия (2 ммоль/л) и магния (0,5 ммоль/л) несколько ниже традиционно используемых в России, поэтому возможность перенести выводы на нашу популяцию неясна. Среди 58 пациентов одного центра удлинение QTc за сеанс диализа составило с 394 ± 13 до 443 ± 19 мсек, но авторы не нашли факторов, влияющих на это удлинение [23]. В китайской популяции (среди 141 пациента одного центра, 65% из которых имели исходно увеличенный интервал QTc) исходная длительность была обратно связана с уровнями калия и кальция перед сеансом; удлинение QTc в ходе сеанса было прямо связано с уровнями кальция и фосфатов и обратно – с уровнем калия перед сеансом [28]. Выявлена связь удлинения QTc в ходе сеанса с большим снижением уровня калия за сеанс диализа, а также с большим передне-задним размером левого предсердия, толщиной межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ.

В нашем исследовании в ходе сеанса отмечалась разнонаправленная динамика с тенденцией к удлинению, связанной с исходной гиперкальциемией, но не отклонениями в уровне преддиализного калия. В ходе исследования в центре применялся диализирующий раствор преимущественно с одним уровнем калия (3,0 ммоль/л) и одинаковым уровнем кальция (1,5 ммоль/л), поэтому мы не могли оценить влияние этих параметров; к настоящему времени опубликованы немногочисленные и иногда трудно интерпретируемые данные в отношении этих факторов [4]. Высокий уровень фосфатов ($>1,78$ ммоль/л) был связан с исходно более длинным интервалом QTc ($p=0,02$) и с его удлинением в ходе сеанса ($+3 \pm 1$ мсек на каждое увеличение фосфатов $+0,1$ ммоль/л ($p<0,01$); зафиксирована также связь продолжительности QTc с ГЛЖ (Таблица 3).

В доступной литературе в отношении динамики QTc в ходе длительного наблюдения мы нашли информацию только для пациентов без выраженной ХБП: продолжительность интервала QTc росла не в первый, но в последующие годы [25]. В рандомизированном исследовании эффективности фосфат-связывающих препаратов прогрессирование коронарной кальцификации сопровождалось увеличением дисперсии QTc, тогда как в отсутствие прогрессирования этого не происходило [11].

В нашем наблюдении группа со стабильным удлинением QTc за период наблюдения характеризовалась более высокой исходной кальциемией и фосфатемией, а также тенденцией к большему сроку ЗПТ.

Ограничением исследования является короткий период наблюдения, не позволяющий оценивать выживаемость пациентов в связи с исследуемым па-

раметром, неинтервенционный характер исследования, не позволяющий говорить о направленности причинно-следственных связей, а также набор пациентов в одном диализном центре, ограничивающий распространимость выводов на более широкую диализную популяцию. Исследование предполагается продолжить.

Таким образом, внезапная смерть (вероятно, в большинстве случаев связанная с фатальными нарушениями ритма) является распространённым явлением, а измерение продолжительности интервала QTc способно дать оценку риска таких нарушений. Большая продолжительность, а также удлинение интервала QTc в ходе сеанса гемодиализа и на протяжении длительного наблюдения связаны, в частности, с предотвратимыми отклонениями (ГЛЖ) и модифицируемыми факторами (водно-электролитный баланс и параметры минеральных и костных нарушений при ХБП).

Никто из авторов не имеет конфликтов интересов.

Литература

1. Вишневецкий К.А., Беляев А.Е., Мироненко А.Н. Полиморбидность как предиктор летальности у пациентов, находящихся на постоянной заместительной почечной терапии гемодиализом. *Нефрология*. 2015. 19(4):89-94.
2. Зельтман-Абрамов Е.М., Потешкина Н.Г., Андрусев А.М. и соавт. Гемодиализ и сердце: вопросов больше, чем ответов. *Нефрология и диализ*. 2016. 18(1):69-75.
3. Карпунин С.А., Бородулина Е.О., Шутков А.М. и соавт. Ремоделирование сердца и легочная гипертензия у больных, получающих лечение гемодиализом. *Нефрология и диализ*. 2016. 18(1):62-68.
4. Alabd M.A., El-Hammady W., Shawky A. et al. QT Interval and QT Dispersion in Patients Undergoing Hemodialysis: Revisiting the Old Theory. *Nephron Extra*. 2011. 1(1):1-8.
5. Arramreddy R., Sun S.J., Munoz Mendoza J. et al. Individualized reduction in dialysate sodium in conventional in-center hemodialysis. *Hemodial Int*. 2012. 16(4): 473-80.
6. Bavbek N., Yilmaz H., Erdemli H.K. et al. Correlation between iron stores and QTc dispersion in chronic ambulatory peritoneal dialysis patients. *Ren Fail*. 2014. 36(2): 187-90.
7. Bazett H.C. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart*. 1920.7:353-370.
8. Borrego-Utiel F.J., Pérez-del Barrio Mdel P., Biechy-Baldan Mdel M., Segura-Torres P. Cinacalcet may prolong the QT interval in patients on haemodialysis with secondary hyperparathyroidism. *Nefrologia*. 2013.33(2):272-3.
9. Chertow G.M., Block G.A., Correa-Rotter R. et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med*. 2012. 367(26): 2482-94.
10. Claes K.J., Heye S., Nuyens D. et al. Impact of vascular calcification on corrected QT interval at the time of renal transplantation. *Am J Nephrol*. 2012. 35(1):24-30.
11. Di Iorio B., Bellasi A., Russo B. Mortality in kidney disease patients treated with phosphate binders: a randomized study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012. 7(3):487-93.
12. Di Iorio B., Bellasi A. QT interval in CKD and HD patients. *Clin Kidney J*. 2013. 6(2):137-43.
13. Di Iorio B., Torraca S., Piscopo C. et al. Dialysate bath and QTc interval in patients on chronic maintenance hemodialysis: pilot study of single dialysis effects. *J Nephrol*. 2012. 25(5):653-60.
14. Di Lullo L., Rivera R., Barbera V. et al. Sudden cardiac death and chronic kidney disease: From pathophysiology to treatment strategies. *Int J Cardiol*. 2016. 217:16-27.
15. Flachskauf F. Non-invasive assessment of cardiac structure and function – what nephrologists must know. 53th ERA-EDTA. Uremic cardiomyopathy. May, 22 2016, <http://eraedta.conference2web.com/webcast/2016/2097>, accessed 12.08.2016
16. Flueckiger P., Pastan S., Goyal A. et al. Associations of ECG interval prolongations with mortality among ESRD patients evaluated for renal transplantation. *Ann Transplant*. 2014. 19:257-68.
17. Hage F.G., de Mattos A.M., Khamash H. et al. QT prolongation is an independent predictor of mortality in end-stage renal disease. *Clin Cardiol*. 2010. 33: 361-366.
18. Huang C.W., Lee M.J., Lee P.T. et al. Low Potassium Dialysate as a Protective Factor of Sudden Cardiac Death in Hemodialysis Patients with Hyperkalemia. *PLoS One*. 2015. 10(10):e0139886.
19. Ishii J., Takahashi H., Kitagawa F. et al. Multimarker approach to risk stratification for long-term mortality in patients on chronic hemodialysis. *Circ J*. 2015. 79(3):656-63.
20. Jadoul M., Thumma J., Fuller D.S. et al. Modifiable practices associated with sudden death among hemodialysis patients in the DOPPS. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012. 7(5):765-74.
21. January C.T., Wann L.S., Alpert J.S. et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014. 130(23):e199-267.
22. Kestenbaum B., Rudser K.D., Shlipak M.G. et al. Kidney function, electrocardiographic findings, and cardiovascular events among older adults. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007. 2: 501-508.
23. Khosoosi Niaki M.R., Saravi M., Olliaee F. et al. Changes in QT interval before and after hemodialysis. *Caspian J Intern Med*. 2013. 4(1):590-4.
24. Kim H.W., Park C.W., Shin Y.S. Calcitriol regresses cardiac hypertrophy and QT dispersion in secondary hyperparathyroidism on hemodialysis. *Nephron Clin Pract*. 2006. 102(1):c21-9.
25. Kinoshita T., Asai T., Suzuki T. et al. Time course and prognostic implications of QT interval in patients with coronary artery disease undergoing coronary bypass surgery. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012. 23(6):645-9.
26. Lafrance J.P., Rabme E., Iqbal S., et al. Magnitude of discordance between registry data and death certificate when evaluating leading causes of death in dialysis patients. *BMC Med Res Methodol*. 2013. 13:51.
27. McDonald S., Excell L., Livingston B. 33rd Annual Report- 2010 Report. ANZDATA 2010. www.anzdata.org.au/anzdata/AnzdataReport/33rdReport/ANZDATA33rdReport.pdf, accessed 28.07.2016
28. Nie Y., Zou J., Liang Y. et al. Electrocardiographic Abnormalities and QTc Interval in Patients Undergoing Hemodialysis.

PLoS One. 2016. 11(5): e0155445.

29. *Pun P.H., Abdalla S., Block G.A. et al.* Cinacalcet, dialysate calcium concentration, and cardiovascular events in the EVOLVE trial. *Hemodial Int.* 2016. 20(3):421-31.

30. *Pun P.H., Horton J.R., Middleton J.P.* Dialysate calcium concentration and the risk of sudden cardiac arrest in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013. 8(5):797-803.

31. *Ramesh S., Zalucky A., Hemmelgarn B.R.* Incidence of sudden cardiac death in adults with end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2016. 17(1):78.

32. *Roberts M.A., Polkinghorne K.R., McDonald S.P., Ierino F.L.* Secular trends in cardiovascular mortality rates of patients receiving dialysis compared with the general population. *Am J Kidney Dis.* 2011. 58(1):64-72.

33. *Sagie A., Larson M.G., Goldberg R.J. et al.* An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol.* 1992. 70:797-801.

34. *Sabri V., Karnad D.R., Kerkar V. et al.* Comparison of two methods of estimating reader variability in QT interval measurements in thorough QT/QTc studies. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2014. 19(2):182-9.

35. *Temiz G., Yalçın A.U., Mutluay R. et al.* Effects of cinacalcet treatment on QT interval in hemodialysis patients. *Anatol J Cardiol.* 20155.

36. *Vandenberk B., Vandael E., Robyns T. et al.* Which QT Correction Formulae to Use for QT Monitoring? *J Am Heart Assoc.* 2016. 5(6). pii: e003264.

37. *Wheeler D.C., London G.M., Parfrey P.S. et al.* Effects of cinacalcet on atherosclerotic and nonatherosclerotic cardiovascular events in patients receiving HD: EVOLVE trial. *J Am Heart Assoc.* 2014. 3(6): e001363.

Дата получения статьи: 13.08.2016

Дата принятия к печати: 01.10.2016

Факторы риска неблагоприятного исхода гемолитико-уремического синдрома у детей

С.В. Байко¹, А.В. Сукало^{1,2}

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

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

Risk factors for poor outcome of hemolytic uremic syndrome in children

S.V. Baiko¹, A.V. Sukalo^{1,2}

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

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

Ключевые слова: гемолитико-уремический синдром, дети, факторы риска неблагоприятного исхода, протеинурия, микроальбуминурия, артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек

Резюме

Цель исследования: определить варианты и частоту почечных осложнений гемолитико-уремического синдрома (ГУС) у детей, выявить факторы неблагоприятного исхода постдиарейного ГУС (ГУС Д «+») и оценить их прогностическую значимость.

Материалы и методы: исследование включало 124 ребенка, перенесших ГУС Д «+» в 2005-2014 г. с длительностью наблюдения не менее 1 года после дебюта заболевания, а также умерших и достигших терминальной почечной недостаточности (тХПН) за этот период времени. Выделены группы с благоприятным ($n=67$, катамнез 4,5 года (3,66; 6,91) и неблагоприятным исходом ($n=57$, катамнез: 4,5 (3,75; 5,66).

Результаты: частота развития нежелательных последствий ГУС Д «+» выявлена у 46% пациентов (тяжелых: смерть и тХПН – 5,7%; умеренно тяжелых – 40,3%; протеинурия – 12,4%, микроальбуминурия – 15,8%, артериальная гипертензия – 36,8% и снижение скорости клубочковой фильтрации – 9,4%). Определены наиболее значимые факторы неблагоприятного исхода и пороговые значения возникновения риска их развития: наличие анурии (OR 3,84; $p=0,001$), лейкоцитоз $>10,1 \times 10^9/\text{л}$ (OR 3,0; $p<0,05$), превышение верхней границы нормы аланинаминотрансферазы (АлАТ) более чем в 1,3 раза (OR 2,62; $p<0,05$) и в 1,5 раза аспаратаминотрансферазы (АсАТ) (OR 2,84; $p<0,05$), необходимость в диализе (OR 3,6; $p<0,01$) и искусственной вентиляции легких (ИВЛ) (OR 3,92; $p<0,01$), поражение центральной нервной системы (ЦНС) (OR 6,87; $p<0,001$). Наиболее высокая прогностическая значимость у следующих факторов: продолжительность анурии (AUS=0,73, $p<0,001$) и диализа (AUS=0,71, $p<0,001$), повышение АлАТ (AUS=0,71, $p<0,001$) и лейкоцитов крови (AUS=0,7, $p<0,001$), в меньшей степени: повышение АсАТ (AUS=0,69, $p<0,01$), поражение ЦНС (AUS=0,62, $p<0,05$) и потребность в ИВЛ (AUS=0,62, $p<0,05$).

Заключение: выявление ранних предикторов неблагоприятного исхода ГУС позволяет формировать группы риска, требующие более тщательного и длительного наблюдения после острого периода заболевания.

Abstract

Aim: to determine the variants and frequency of renal-related complications of hemolytic-uremic syndrome (HUS) in children, to identify risk factors of unfavorable outcome post-diarrheal HUS (HUS D+) and to evaluate their prognostic significance.

Materials and methods: the study included 124 patients who underwent HUS D+ in 2005-2014 and were followed-up at least 1 year after onset of the disease, as well as those died or reached the end-stage renal

Адрес для переписки: Сергей Валерьевич Байко

Телефон: +37517 250-37-61 E-mail: baiko@yandex.ru

disease (ESRD) during this period. Allocated groups with favorable ($n=67$, a median follow-up period 4.5 years (IQR: 3.66-6.91) and unfavorable out-comes ($n=57$, 4.5 (IQR: 3.75-5.66).

Results: the incidence of the renal-related sequelae of HUS D+ was diagnosed in 46% of patients (severe: death and ESRD in 5.7% caes; mild-to-moderate outcomes in 40.3% cases; proteinuria in 12.4% cases, microalbuminuria in 15.8% cases, arterial hypertension in 36.8% cases and reduced glomerular filtration rate in 9.4% cases). The most significant factors for unfavorable outcomes and the thresholds of the risk of their development were as follows: the presence of anuria (OR 3.84; $p=0.001$), leukocytosis $>10.1 \times 10^9/l$ (OR 3.0; $p<0.05$), exceeding the upper limit of normal range of alanine aminotransferase (ALT) more than 1.3 times (OR 2.62; $p<0.05$) and 1.5 times of aspartate aminotransferase (AST) (OR 2.84; $p<0.05$), need for dialysis (OR 3.6; $p<0.01$) and mechanical ventilation (MV) (OR 3,92; $p<0,01$), involvement of the central nervous system (CNS) (OR 6.87; $p<0.001$). The highest prognostic significance was associated with the following factors: the duration of anuria (AUS=0.73, $p<0.001$), dialysis (AUS=0.71, $p<0.001$), increasing of ALT (AUS=0.71, $p<0.001$) and leukocyte level (AUS=0.7, $p<0.001$). Less significant factors were: increasing of AST (AUS=0,69, $p<0,01$), involvement of CNS (AUS=0.62, $p<0.05$) and the need for mechanical ventilation (AUS=0.62, $p<0.05$).

Conclusion: identification of early predictors of adverse outcome in HUS allows creating the groups of risk that require careful and prolonged follow-up after the acute period of the disease.

Key words: hemolytic uremic syndrome, children, risk factors of poor prognosis, proteinuria, microalbuminuria, arterial hypertension, chronic kidney disease

Введение

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) является наиболее частой причиной острой почечной недостаточности (ОПН) у детей раннего возраста. ГУС – это клинко-лабораторный симптомокомплекс, включающий микроангиопатическую неиммунную гемолитическую анемию, тромбоцитопению и ОПН [50]. Развитию ГУС в большинстве случаев предшествует диарея, часто кровавистого характера. Karmali M.A. с соавт. [31] впервые описали связь диарей, вызванной штаммами *Escherichia coli* (*E.coli*), продуцирующими шига-токсин (Stx), и ГУС. Источниками заражения человека шига-токсин продуцирующими *E. coli* (STEC) служат молоко, мясо и вода, либо контакт с инфицированными животными, людьми или их выделениями [65].

Разнообразие вариантов ГУС, а главное различный прогноз в зависимости от этиологического фактора, подразделяет синдром на несколько форм согласно следующей классификации [1, 2, 3, 5, 6, 9, 10, 12, 18, 34]:

1. Типичный ГУС (тГУС) или постдиарейный (ГУС, Д «+»). Вызывается энтерогеморрагическими формами *E.coli* (STEC-ГУС) (чаще *E.coli* O157:H7) и реже *Shigella dysenteriae* I типа, которые содержат шига-токсин или шига-подобные токсины, обуславливающие развитие заболевания [38, 40]. Это наиболее частая форма среди всех вариантов ГУС, встречается до 90-95% случаев.

2. К группе бездиарейных (ГУС Д «-») форм ГУС относят несколько его вариантов, при которых этиологическое значение бактерий, образующих шига-токсин и шига-подобные токсины, исключено: ГУС, вызванный *Streptococcus pneumoniae* (SPA-ГУС); атипичный ГУС (аГУС), обусловленный генетическими дефектами белков системы

комплемента; вторичный ГУС, который осложняет различные заболевания и состояния; кобаламин С дефицитный ГУС (метилмалоновая ацидурия) [1, 2, 3, 5, 9, 34, 41].

В ряде исследований было определено, что до 22% пациентов STEC-ГУС имеют мутации генов, кодирующих белки системы комплемента, а сама STEC-инфекция в этих случаях может выступать триггером развития аГУС [5, 34].

При поступлении ребенка в стационар и до выявления этиологической причины ГУС используются термины ГУС Д «+» и Д «-». Однако в последующем требуется уточнение варианта ГУС: STEC-ГУС, SPA-ГУС и т.д.

Наиболее высокая заболеваемость ГУС характерна для детей в возрасте от 1 года до 5 лет, при этом смертность младенцев и детей младшего возраста в острой фазе ГУС в индустриально развитых странах достигает 2-5%. К наиболее тяжелым исходам ГУС относится развитие терминальной почечной недостаточности (тХПН), требующей проведения диализа и трансплантации почки. Согласно данным европейского регистра ESPN/ERA-EDTA среди всех причин тХПН на ГУС приходится 3-4,6% случаев [15, 20, 26, 30, 46, 47].

После перенесенного ГУС у ряда пациентов сохраняются или вновь появляются нарушения со стороны почек в виде протеинурии, микроальбуминурии, артериальной гипертензии, снижения скорости клубочковой фильтрации, которые в последующем могут прогрессировать до тХПН при отсутствии должного контроля над ними. Долгосрочные последствия ГУС со стороны почек встречаются у 20-50% детей, причем процент этих неблагоприятных исходов имеет тенденцию к снижению. Улучшение почечных исходов после ГУС связывают с успехами интенсивной терапии и реанимации, со-

Таблица 1

Факторы, влияющие на исход ГУС у детей

Источник	Факторы, оказывающие влияние на исход	Факторы, не влияющие на исход
64	Длительность диализа >14 дней, продолжительный продромальный период	ранний возраст, Д «+», дебют в летние месяцы
35	Олигоанурия >8 дней, возраст <3 лет	Д «+»
66	Повышенное число полиморфноядерных лейкоцитов	–
16	Дебют зимой	Вовлечение центральной нервной системы (ЦНС), гипертензия, число лейкоцитов
55, 56, 57	Олигурия >15 дней, анурия >8 дней, возраст <2 лет, лейкоцитоз	Д «+» или Д «-»
36	Тяжелый колит и выпадение прямой кишки	Д «+», лейкоцитоз
48	Анурия >10 дней	–
32	–	Д «+» или Д «-», возраст <2 лет, анурия, вовлечение ЦНС
63	Олигурия >14 дней, анурия >7 дней, возраст <1 года	Лейкоцитоз, наличие днарен
45	Атипичный ГУС	Возраст
60	Анурия >10 дней, диализ >10 дней, сохранение протеинурии к 1 году	Возраст, число полиморфноядерных лейкоцитов, Д «+» или Д «-»
28	Анурия >7 дней, артериальная гипертензия	Вовлечение ЦНС
49	Переливание плазмы, артериальная гипертензия, лейкоцитоз >20×10 ⁹ /л, длительность диализа, отсутствие гемоколита	Возраст, терапия антибиотиками, серотипы STEC, переливание тромбоцитов
46	Потребность в диализе	–

вершенствованием диализных технологий и появлением новых методов лечения этих состояний, лучшим пониманием самого заболевания и возможно более тщательным наблюдением за этой категорией пациентов на амбулаторном этапе [21, 22, 24, 25, 49, 55, 61].

Большое количество исследований посвящено поиску ранних предикторов неблагоприятного исхода ГУС [16, 28, 32, 35, 36, 45, 46, 48, 49, 55, 56, 57, 60, 63, 64, 66], но полученные данные очень противоречивы (табл. 1), и по этому вопросу не достигнуто окончательного согласия.

Противоречивость результатов в вышепредставленных работах связана с проведением их в различные временные отрезки, малочисленностью групп (в большинстве случаев), не всегда одинаковыми подходами к интерпретации исходов и некоторых исследуемых факторов, различными сроками наблюдения и долями выбывших из исследования пациентов.

Цель исследования – определить частоту и варианты последствий перенесенного ГУС у детей, выявить факторы риска неблагоприятного исхода и оценить их прогностическую значимость.

Материалы и методы

С целью подготовки к исследованию проведен анализ карт стационарного пациента всех 218 детей, перенесших ГУС с 1 января 2005 года по 31 декабря 2014 года (10 лет) и получавших лечение в Республиканском центре детской нефрологии и заместительной почечной терапии (2-я городская детская клиническая больница г. Минска). Диагноз ГУС выставлялся

при наличии неиммунной (Кумбс-отрицательной) острой гемолитической анемии (снижение уровня гемоглобина менее 100 г/л), тромбоцитопении (уровень тромбоцитов ниже 150×10⁹/л или снижение более чем на 25% от исходного) и остро почечного повреждения (повышение уровня креатинина выше верхней границы возрастной нормы). Тяжелые неблагоприятные исходы ГУС (смерть и тХПН) этой группы детей оценивались на 31.12.2014 г. и представлены на рисунке 1.

Всем детям с восстановившейся после ГУС функцией почек были разосланы приглашения для повторной госпитализации в стационар с целью детального изучения долгосрочных осложнений ранее перенесенного заболевания. В план обследования включались следующие исследования: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, кислотно-щелочное состояние, суточная потеря белка и альбумина с мочой, соотношение белок/креатинин, альбумин/креатинин в утренней порции мочи (при невозможности собрать суточную мочу), клиренс по эндогенному креатинину (суточный), ультразвуковое исследование мочевого пузыря и почек с доплерографией сосудов, статическая нефросцинтиграфия, профиль артериального давления (АД) (3-4 раза в день) в отделении нефрологии, суточное мониторирование АД (СМАД). Выявление повышенного уровня белка в общем анализе мочи (ОАМ) требовало исключения ортостатической протеинурии. Определение альбумина в моче проводилось при отсутствии лейкоцитов в ОАМ (косвенного маркера инфекции мочевых путей). Наличие протеинурии (ПУ) определялось при потере белка

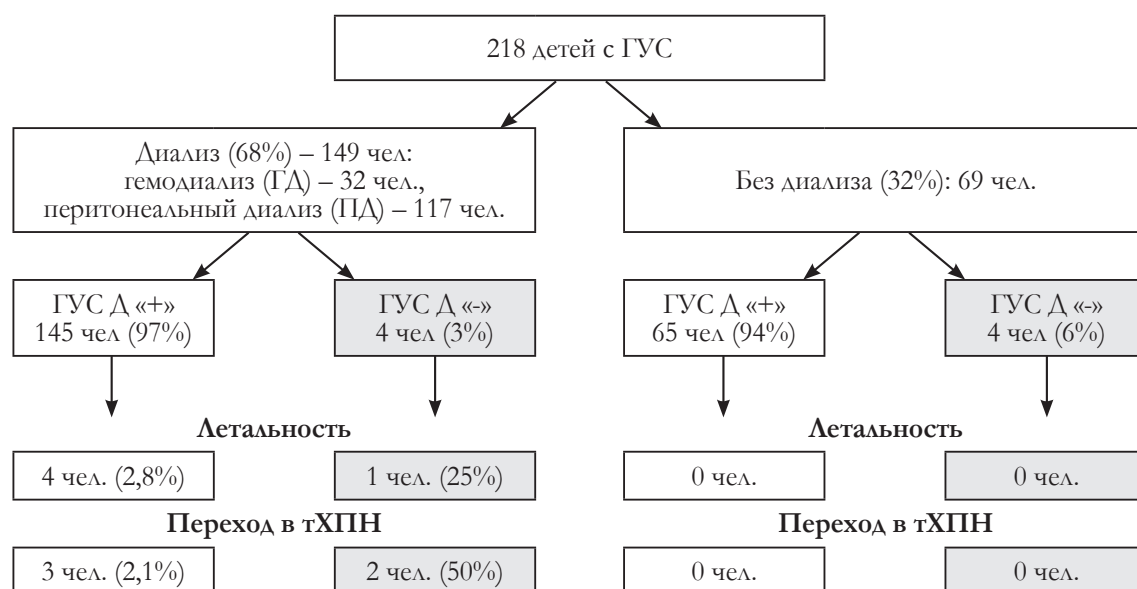


Рис. 1. Тяжелые неблагоприятные исходы ГУС у детей (2005-2014 г.)

с мочой >96 мг/м²/сут или соотношении белок/креатинин разовой мочи >200 мг/г, микроальбуминурии (МАУ) при потере альбумина с мочой >30 мг/сут или соотношении альбумин/креатинин разовой мочи >30 мг/г [19]. Артериальная гипертензия диагностировалась при превышении систолического и/или диастолического АД выше 95-го перцентиля для данного возраста, пола и длины тела в профиле АД и/или при превышении средних значений АД в СМАД [62]. Скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) рассчитывалась с использованием формулы Шварца [51, 52] и считалась сниженной при рСКФ <90 мл/мин/1,73 м². Градация стадий хронической болезни почек (ХБП) проводилась согласно рекомендациям К/DOQI [29]. Олигурия определялась при снижении диуреза <1 мл/кг/час у детей младшей возрастной группы и <500 мл/сутки в старшем возрасте, анурия диагностировалась при отсутствии мочеотделения более 12 часов [13].

Критериями включения в исследование были следующие: ГУС, Д «+», включая умерших и достигших тХПН; катамнез заболевания не менее 1 года. Неблагоприятные исходы ГУС подразделяли на тяжелые (смерть и тХПН) и умеренно тяжелые (наличие ПУ и/или МАУ и/или АГ и/или снижение рСКФ <90 мл/мин/1,73 м²). Все пациенты были разделены на 2 группы: 1-я – с благоприятным исходом и 2-я с неблагоприятным исходом. Характеристика групп, исследуемые параметры острого периода ГУС и в катамнезе представлены на рис. 2 и в табл. 1.

Исходы ГУС Д «-», учитывая особенности течения и прогноз заболевания, изучались отдельно.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программ Microsoft Excel 2010, Statistica 10 и GraphPad Prism 6. Проведена проверка соответствия рассматриваемых переменных нормальному распределению по крите-

рию Колмогорова-Смирнова. Для количественных значений с нормальным распределением рассчитывали средние величины и стандартное отклонение ($M \pm SD$), применяли параметрические методы сравнения (t-критерий Стьюдента). При распределении количественных признаков, отличных от нормального, рассчитывали медиану и квартили (Me (P25; P75)) и использовали непараметрические методы сравнения (U-критерий Манна-Уитни). Для сравнения двух групп по качественному бинарному признаку строили четырехпольные таблицы абсолютных частот и использовали хи-квадрат Пирсона (χ^2), хи-квадрат с поправкой Йейтса ($\chi^2_{\text{Йейтса}}$) [4]. Для определения предикторов развития неблагоприятных исходов ГУС использовали отношение шансов (OR – odd ratio) и 95% доверительный интервал (ДИ) [39]. Для оценки степени значимости предикторов исхода проводился анализ ROC-кривых (Receiver Operator Characteristic). Качество модели ROC-кривых изучалось по площади под кривой (AUC – Area Under Curve): 0,9-1,0 – отличное, 0,8-0,9 – очень хорошее, 0,7-0,8 – хорошее, 0,6-0,69 – среднее, 0,5-0,59 – неудовлетворительное [27]. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

За период с 1 января 2013 года по 31 декабря 2015 года повторное обследование проведено 155 детям, ранее перенесшим ГУС Д «+», 124 из которых соответствовали критериям включения (рис. 2).

Частота неблагоприятных исходов составила 46% (57/124): тяжелых – 5,7% и умеренно тяжелых – 40,3%. Все 4 случая смертельных исходов ГУС Д «+» отмечались в острый период заболевания, тХПН диагностирована у 2-х детей через 1,58 и 2,08 года после дебюта ГУС, 1 ребенок оставался диализ-зависимым

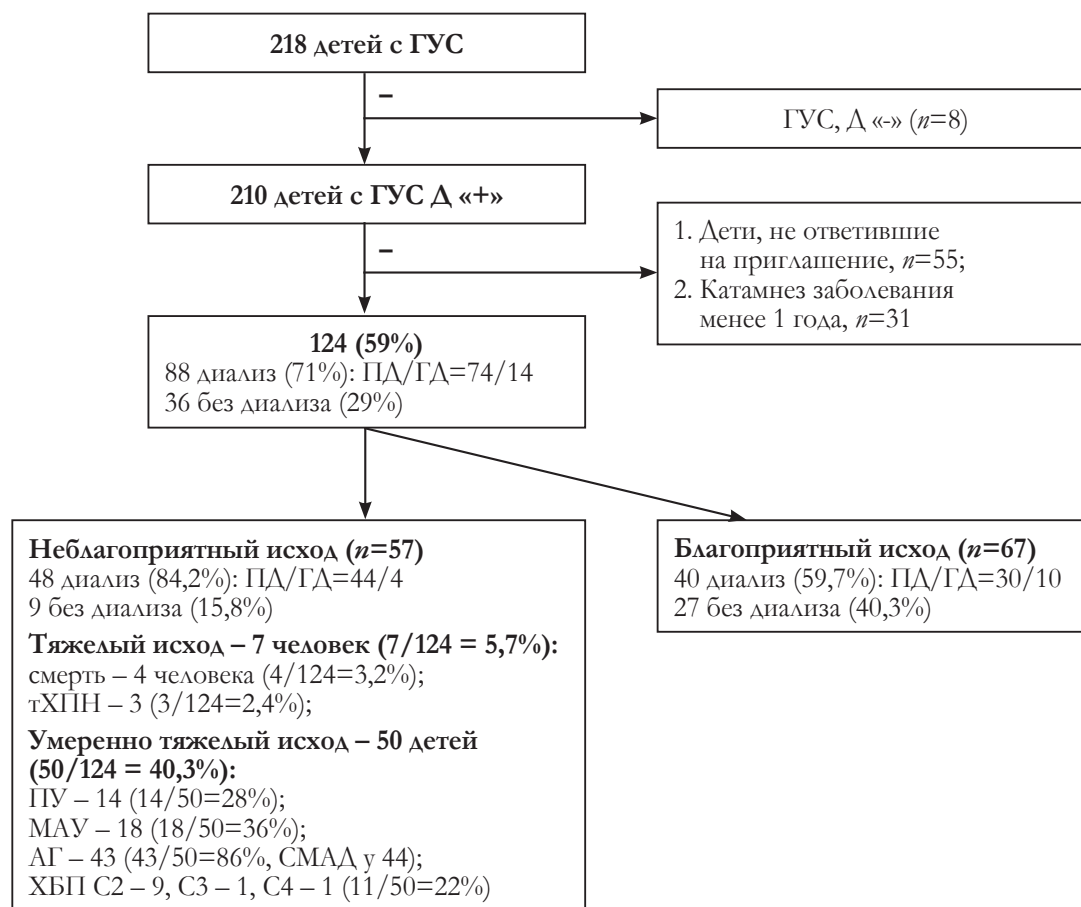


Рис. 2. Дизайн исследования

с острого периода (рис. 2). Наиболее часто выявлялась артериальная гипертензия – у 36,8% детей (43/117), подтвержденная СМАД у 81 ребенка (у 62,5%), реже обнаруживались протеинурия – у 12,1% (14/116), микроальбуминурия у 15,8% пациентов (18/114) и снижение рСКФ – у 9,4% (11/117).

Группы обследованных были сопоставимы по возрасту и полу в дебюте ГУС, длительности катамнеза. Более тяжелое течение ГУС Д «+» отмечалось у пациентов 2-й группы на что указывало: более частое использование диализа ($p < 0,01$), искусственной вентиляции легких (ИВЛ) ($p < 0,01$), чаще выявлялись признаки повреждения ЦНС (судороги, нарушение сознания, кома) ($p < 0,001$), требовался больший объем антигипертензивной ($p < 0,01$) и антибактериальной терапии ($p < 0,01$), сохранялась более продолжительный период времени анурия ($p < 0,001$) и потребность в заместительной почечной терапии (ЗПТ) ($p < 0,001$), что обуславливало удлинение сроков госпитализации как в отделении анестезиологии и реанимации (ОАР) ($p < 0,001$), так и в стационаре ($p < 0,01$) в сравнении с 1-й группой (табл. 2). Группы не различались между собой по времени года дебюта ГУС, частоте гемоколита и артериальной гипертензии, доли выявления *E. coli* O157 и веротоксина, степени гипергидратации при поступлении в стационар (табл. 2).

При поступлении в диализный центр у пациентов обеих групп не выявлено различий между уровнями гемоглобина, тромбоцитов, креатинина, мочевины, калия, кальция, длительностью восстановления нормальных уровней тромбоцитов. Существенные различия между группами отмечались по уровням лейкоцитов ($p < 0,001$), общего белка ($p < 0,01$), альбумина ($p < 0,05$), натрия ($p < 0,05$), аланинаминотрансферазы (АлАт) ($p < 0,001$), аспартатаминотрансферазы (АсАт) ($p < 0,01$), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) ($p < 0,05$), по максимальным уровням и длительности нормализации креатинина ($p < 0,05$) (табл. 3).

Частота переливаний эритроцитарной и тромбоцитарной массы, свежзамороженной плазмы была сопоставима между группами, однако пациенты с неблагоприятными исходами чаще нуждались в трансфузии альбумина ($p < 0,01$) (табл. 4), что можно объяснить более низкими его уровнями в крови в этой группе (табл. 3).

Используя ранее представленные результаты, рассчитаны отношения шансов (OR) для параметров с наиболее существенными различиями между группами, которые могут выступать предикторами неблагоприятного исхода ГУС Д «+» (табл. 5). Выявлены пороговые значения ряда факторов, превышение которых сопровождается повышением риска развития неблагоприятного исхода, так для уровня лейкоцитов

Таблица 2

Характеристика пациентов, перенесших ГУС Д «+».

Параметры	1-я группа (благоприятный исход), n=67	2-я группа (неблагоприятный исход), n=57	p
Возраст на момент дебюта ГУС, лет	1,42 (0,92; 2,58)	1,33 (0,82; 2,25)	–
<1	18 (26,9%)	19 (33,3%)	–
<2	39 (58,2%)	37 (64,9%)	–
<5	57 (85,1%)	56 (98,2%)	–
Пол, м : д	35 : 32	30 : 27	–
Катамнез заболевания, лет	4,5 (3,66; 6,91)	4,5 (3,75; 5,66)	–
1-1,99	7 (10,4%)	5 (10,2%)	–
2,0-4,99	37 (55,2%)	29 (59,2%)	–
5 и >	23 (34,3%)	15 (30,6%)	–
Характеристики параметров острого периода ГУС Д «+»			
Лечение диализом	40 (59,7%)	48 (84,2%)	$\chi^2=8,98$, $p<0,01$
Дебют заболевания			
зима	8 (11,9%)	5 (8,8%)	–
весна	17 (25,4%)	16 (28,1%)	–
лето	28 (41,8%)	25 (37,3%)	–
осень	14 (20,9%)	11 (19,3)	–
Гемоколит	26 / 66 (39,4%)	28 / 56 (50%)	–
Продолжительность продромального периода*, дней	6 (4; 8)	5 (3; 6)	U=1345, $p<0,05$
Гипергидратация >10% от исходной массы тела	11 / 67 (16,4%)	13 / 49 (26,5%)	–
Поражение ЦНС (судороги, нарушение сознания, кома)	4 / 67 (6%)	17 / 56 (30,4%)	χ^2 Йейтса =11,15, $p<0,001$
Применение ИВЛ	8 / 67 (11,9%)	20 / 57 (35,1%)	$\chi^2=9,44$, $p<0,01$
Использование глюкокортикоидов	17 / 64 (26,6%)	8 / 52 (15,4%)	–
Выделение <i>E.coli</i> O157 или веротоксина	13 / 34 (38,2%)	13 / 33 (39,4%)	–
Артериальная гипертензия**	62 / 67 (92,5%)	50 / 51 (98%)	–
Количество антигипертензивных препаратов**	1 (1; 2)	2 (1; 2)	U=1182, $p<0,01$
Количество АБ за время госпитализации**	2 (1; 3)	2 (2; 3)	U=1181, $p<0,01$
Длительность госпитализации в ОАР, дней***	14 (10; 19)	20 (17; 29)	U=871, $p<0,001$
Длительность госпитализации в диализном центре, дней***	22 (18; 28)	30 (26; 44)	U=907, $p<0,001$
Длительность анурии, дней**	3 (0; 8)	9 (5; 14)	U=938,5, $p<0,001$
Длительность ЗПГ, дней**	7 (0; 11)	11 (7; 17)	U=922, $p<0,001$

Примечание: * – от момента появления диареи до поступления в диализный центр. ** – не включены умершие пациенты. *** – не включены умершие пациенты и дети с тХПН.

это значение составляет $>10,1 \times 10^9 / \text{л}$ (OR 3,0; 95% ДИ 1,01-8,87; $p<0,05$), указывая на повышение риска развития такого исхода в 3 раза в сравнении с детьми у которых значения лейкоцитов при поступлении в диализный центр ниже $10,1 \times 10^9 / \text{л}$; для АЛАТ превышение верхней границы нормы выше в 1,3 раза (OR 2,62; 95% ДИ 1,13-6,08; $p<0,05$) и для АсАТ выше в 1,5 раза (OR

2,84; 95% ДИ 1,12-7,2; $p<0,05$). Наличие анурии повышает риск развития неблагоприятного исхода в 3,84 раза (OR 3,84; 95% ДИ 1,69-8,72; $p=0,001$), признаков поражения ЦНС в 6,87 раз (OR 6,87; 95% ДИ 2,15-21,9; $p<0,001$), потребность в диализе в 3,6 раза (OR 3,6; 95% ДИ 1,52-8,53; $p<0,01$) и в ИВЛ в 3,92 раза (OR 3,92; 95% ДИ 1,59-10; $p<0,01$) (табл. 5).

Таблица 3

Лабораторные изменения крови у детей в остром периоде ГУС Д «+»

Параметры	1-я группа (благоприятный исход), n=67 M ± SD / Me (P25; P75)	2-я группа (неблагоприятный исход), n=57 M ± SD / Me (P25; P75)	p
Гемоглобин, г/л*	84,7±14,9	81,8±14,9	–
Лейкоциты × 10 ⁹ /л	14,6 (10,5; 17,9)	18,6 (13,6; 25)	U=1119, p<0,001
Тромбоциты × 10 ⁹ /л	73 (41; 99)	78,5 (54,5; 112)	–
Длительность нормализации уровней тромбоцитов, дней	7 (5; 8)	7 (5; 10)	–
Общий белок, г/л	53,4±8,1	48,8±7,5	p<0,01
Альбумин, г/л	30,8±4,9	28,9±4,2	p<0,05
Калий, ммоль/л	4,3±0,8	4,5±0,9	–
Натрий, ммоль/л	132,7±5,8	130,5±5,0	p<0,05
Кальций общ., ммоль/л	2,07±0,22	2,05±0,19	–
Креатинин, мкмоль/л	265,6 (134; 359)	280,5 (206; 351,6)	–
Максимальный креатинин, мкмоль/л	352,5 (170; 479)	412,2 (334,8; 532)	U=1427, p<0,05
Длительность нормализации креатинина, дней	14 (9; 18)	17 (11,5; 24)	U=891, p<0,05
Мочевина, ммоль/л	26,1 (16,7; 36)	24,6 (17,7; 30,4)	–
Максимальная мочевина, ммоль/л	31,2 (21,1; 40,1)	29 (26,9; 35,5)	–
Продолжительность нормализации мочевины, дней	16 (11,5; 20,5)	21 (13; 26)	–
АлАТ (норма: менее 39), Е/л	64,6 (26; 120)	148,6 (60; 254,9)	U=833, p<0,001
АсАТ (норма: менее 56), Е/л	82,9 (61; 150)	170,4 (74,2; 240,7)	U=507, p<0,01
ЛДГ (норма 0-850), Е/л	4053,8±1575,9	4799±1922,8	p<0,05
Билирубин общий (норма: 0-20,5), мкмоль/л	20,3 (14,4; 26,8)	13,8 (10; 28)	U=820,5, p=0,07
Растворимые фибрин-мономерные комплексы (норма: 3,36-4), мг/дл	4,5 (3,4; 11,5)	7,8 (4,5; 21,0)	U=196, p=0,14
СРБ (норма: менее 6), мг/л	8,9 (2,5; 17,6)	15 (4; 41)	U=1095,5, p=0,08

Примечание: * – не включены значения детей, получивших трансфузии эритроцитарной массы до поступления в диализный центр.

Для определения степени значимости выявленных факторов риска неблагоприятного исхода ГУС Д «+» построены ROC-кривые и вычислены площади под ними. Наиболее значимыми факторами являются длительность анурии (AUS=0,73, p<0,001) и диализа (AUS=0,71, p<0,001), повышение АлАТ (AUS=0,71, p<0,001) и лейкоцитоз (AUS=0,70, p<0,001), значимость других факторов несколько ниже: повышение АсАТ (AUS=0,69, p<0,01), потребность в ИВЛ (AUS=0,62, p<0,05) и поражение ЦНС (AUS=0,62, p<0,05) (табл. 6, рис. 3).

Таким образом, нами выявлены следующие факторы неблагоприятного исхода ГУС Д «+» в остром периоде заболевания: анурия, выраженность повышения АлАТ, АсАТ

и лейкоцитов крови, наличие потребности в диализе и ИВЛ, поражение ЦНС, а также степень их значимости в прогнозе.

Анализ последствий, ранее перенесенного ГУС, в зависимости от его варианта позволил сделать вывод, что отсутствие диареи в продромальном периоде

Таблица 4

Трансфузионная терапия у детей в остром периоде ГУС Д «+»

Инфузионная среда	1-я группа, %	2-я группа, %	p
Эритроцитарная масса/отмытые эритроциты	100 (67 / 67)	100 (51 / 51)	–
Свежезамороженная плазма	41,8 (28 / 67)	45,1 (23 / 51)	–
Тромбоцитарная масса	14,9 (10 / 67)	9,8 (5 / 51)	–
Альбумин	56,7 (38 / 67)	76,5 (39 / 51)	$\chi^2=9,41$, p<0,01

Таблица 5

Факторы риска неблагоприятного исхода ГУС Д «+»

Факторы риска	1-я группа (благоприятный исход)	2-я группа (неблагоприятный исход)	OR (95% ДИ)	p
Лейкоцитоз:				
<10 / >10×10 ⁹ /л	14/ 52	5/ 51	2,75 (0,92-8,2)	–
<10,1 / >10,1×10 ⁹ /л	15/ 51	5/ 51	3 (1,01-8,87)	<0,05
<15 / >15×10 ⁹ /л	40/ 26	18/ 38	3,24 (1,54-6,86)	<0,01
<20 / >20×10 ⁹ /л	58/ 8	31/ 25	5,84 (2,36-14,5)	<0,001
Анурия:				
нет / да	34 / 33	11 / 41	3,84 (1,69-8,72)	=0,001
<3 / >3 суток	34 / 33	11 / 41	3,84 (1,69-8,72)	=0,001
<10 / >10 суток	59 / 8	27 / 25	6,83 (2,73-17,09)	<0,001
<14 / >14 суток	64 / 3	38 / 14	7,86 (2,12-29,1)	<0,01
Поражение ЦНС:				
нет / да	63 / 4	39 / 17	6,87 (2,15-21,9)	<0,001
Повышение АлАТ выше верхней границы нормы в:				
<1,2 / >1,2 раза	25 / 37	11 / 35	2,15 (0,92-5,01)	–
<1,3 / >1,3 раза	28 / 34	11 / 35	2,62 (1,13-6,08)	<0,05
<3 / >3 раза	45 / 17	18 / 28	4,12 (1,83-9,29)	<0,001
<4 / >4 раза	55 / 7	24 / 22	7,2 (2,71-19,12)	<0,001
Повышение АсАТ выше верхней границы нормы в:				
<1,4 / >1,4 раза	18 / 28	11 / 27	1,58 (0,63-3,95)	–
<1,5 / >1,5 раз	24 / 22	10 / 26	2,84 (1,12-7,2)	<0,05
<3 / >3 раза	38 / 8	17 / 19	5,31 (1,94-14,5)	<0,001
<4 / >4 раза	43 / 3	24 / 12	7,17 (1,83-27,93)	<0,01
Необходимость в диализе:				
нет / да	27 / 40	9 / 48	3,6 (1,52-8,53)	<0,01
Проведение ИВА:				
нет / да	59 / 8	37 / 20	3,92 (1,59-10)	<0,01

Прогностическая значимость факторов риска неблагоприятного исхода ГУС

Факторы риска	Площадь под ROC-кривой, (95% ДИ)	p
Длительность анурии	0,73 (0,64-0,82)	<0,001
Длительность диализа	0,71 (0,62-0,81)	<0,001
Повышение АлАТ	0,71 (0,6-0,81)	<0,001
Лейкоцитоз	0,7 (0,6-0,79)	<0,001
Повышение АсАТ	0,69 (0,57-0,81)	<0,01
Поражение ЦНС	0,62 (0,52-0,72)	<0,05
Потребность в ИВА	0,62 (0,52-0,72)	<0,05

Таблица 6

(ГУС Д «-») является также фактором неблагоприятного исхода (χ^2 Йейтса =5,73, $p<0,05$). Частота таких исходов при ГУС Д «+» – 46% (57/124): тяжелых – 5,7% и умеренно тяжелых – 40,3%, при ГУС Д «-» – 100% (7/7): тяжелых – 42,9% и умеренно тяжелых – 57,1%. Из 4 детей с ГУС Д «-», получавших ЗПТ, 1 – умер, у 2 развилась тХПН и у 1 выявлено снижение рСКФ с наличием МАУ, ПУ и АГ; у всех 3-х обследованных, не нуждавшихся в диализной терапии, диагностирована АГ.

Частота умеренных неблагоприятных исходов ГУС Д «+»

Параметр	n	%	Параметр	n	%
Изолированная ПУ	3	6	ПУ+АГ+↓рСКФ	1	2
Изолированная МАУ	3	6	ПУ+МАУ+АГ+↓рСКФ	4	8
Изолированная АГ	24	48	МАУ+АГ	3	6
Изолированное ↓рСКФ	1	2	МАУ+↓рСКФ	0	0
ПУ+МАУ	0	0	МАУ+АГ+↓рСКФ	2	4
ПУ+АГ	0	0	АГ+↓рСКФ	3	6
ПУ+↓рСКФ	0	0	Итого:	50	100
ПУ+МАУ+АГ	6	12			

Таблица 7

Обсуждение

Смертность детей от ГУС за последние 30 лет претерпела существенные изменения в экономически развитых странах мира, снизившись с 20-30% до 2-5% в острую фазу заболевания [12, 24, 26, 30, 46, 47]. Тяжелые повреждения головного мозга (отек, инсульт

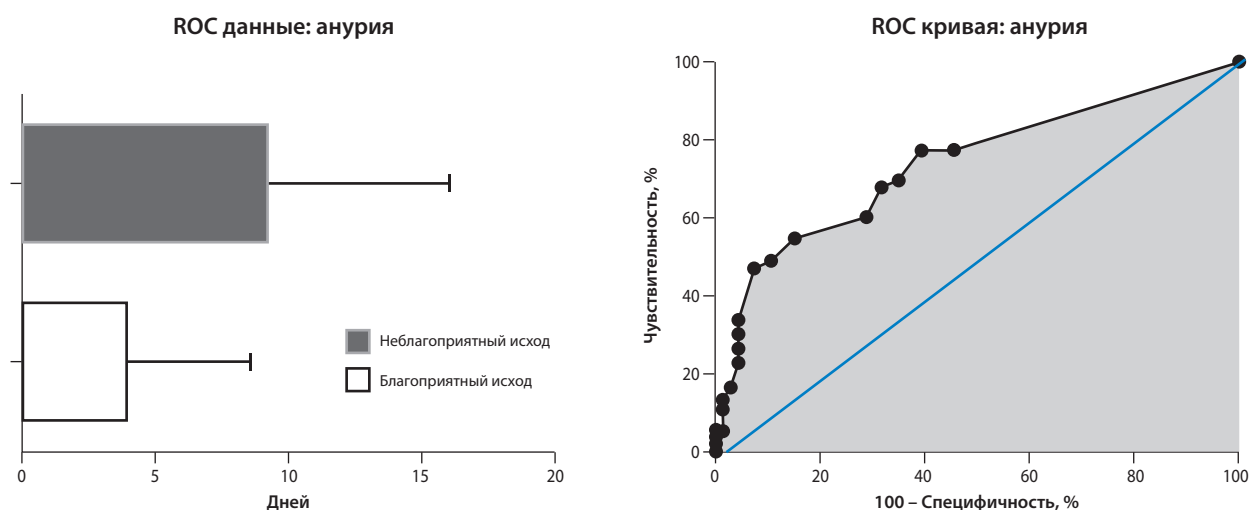


Рис. 3. Данные по длительности анурии для ROC кривой (слева) и ROC кривая (справа, серым цветом – площадь под кривой)

и др.) являются наиболее частой причиной смерти, реже к летальному исходу приводят: застойная сердечная недостаточность, лёгочные кровотечения, гиперкалиемия/аритмия, перфорация кишечника/геморрагический колит [11, 43]. На момент начала нашего исследования летальность в остром периоде ГУС составляла 29,1% (за период 1994-2003 г. [8]), снизившись за время его проведения (2005-2014 г.) до 2,3%. Из 218 пациентов с ГУС умерло 5: летальность у детей с ГУС Д «+» составила 1,9% (4 из 210) и 2,8% у получавших диализ (4 из 145); при ГУС Д «-»: 12,5% (1 из 8) и 25% (1 из 4) у нуждавшихся в ЗППГ (рис. 1). Причины смерти у пациентов с ГУС Д «+»: кома – 1, сепсис – 2, острая сердечно-сосудистая недостаточность – 1; с ГУС Д «-»: геморрагический инфаркт мозга – 1.

В работе Siegler с соавт. [56] проанализированы исходы ГУС у 157 детей, 140 (89%) из которых имели диарею в продромальном периоде и были включены в исследование. *E.coli* O157:H7 выделена у 62% обследованных. Тяжелые осложнения (смерть, тХПН и инсульт) отмечались у 11% детей (большинство смертельных случаев в острую фазу ГУС). Долгосрочные исходы ГУС Д «+» оценивались в катамнезе заболевания (медиана 6,5 лет). Неблагоприятные последствия выявлены у 51% выживших и носили умеренно выраженный характер. По нашим данным тяжелые исходы ГУС Д «+» встречались в 5,7% случаев, умеренно тяжелые у 41,7% выживших (рис. 2).

Долгосрочные последствия перенесенного ГУС выявляются у 20-50% пациентов [21, 22, 24, 25, 49, 55] и включают микроальбуминурию, протеинурию, артериальную гипертензию, снижение скорости клубочковой фильтрации. В ранее упомянутом исследовании Siegler с соавт. [56] из 51% детей, у которых выявлено одно или более осложнений ГУС в катамнезе, у 4-х (5,6%) диагностирована артериальная гипертензия, контролируемая с помощью антигипертензивных средств, у 22 (31%) – протеи-

нурия и у 22 снижение рСКФ <90 мл/мин/1,73 м², у 1 – <60 мл/мин/1,73 м², у 9 пациентов определялась протеинурия и снижение рСКФ. Из умеренно тяжелых неблагоприятных исходов, выявленных в нашем исследовании, чаще встречались изолированная артериальная гипертензия у 48% детей, ПУ+МАУ+АГ у 12% и МАУ+АГ у 8% (табл. 7).

Микроальбуминурия и/или протеинурия может выявляться у 20-40% детей как сразу после острой фазы ГУС [56], так и через 5 и более лет после дебюта заболевания [21, 23, 53]. В работе Lou-Meda с соавт. [37] подчеркивается значимость скрининга микроальбуминурии после перенесенного ГУС в прогнозе развития долгосрочных неблагоприятных исходов, однако в работах других авторов [23, 53] клиническая роль МАУ окончательно не определена. По нашим данным ПУ выявлялась у 12,1% (14/116) (максимально – 0,6 г/сутки) и МАУ у 15,8% пациентов (18/114), причем у 7 детей из 18 потери альбумина не сопровождалась протеинурией.

В ряде исследований артериальная гипертензия встречалась у 10-25% детей в остром периоде ГУС, которая в последующем сохранялась или вновь возникла у 5-15% пациентов [24, 49, 55]. АГ может быть «замаскирована» у этой категории больных и определяться только при проведении суточного мониторинга артериального давления [17, 33]. De Petris с соавт. [17] обследовали 24 ребенка, перенесших ГУС (катамнез – 5,8 лет) и имевших нормальное артериальное давление при стандартном его измерении на приеме у врача. После проведения СМАД артериальная гипертензия выявлена у 11 человек (45,8%) из 24. Учитывая высокий процент использования СМАД в нашей работе (62,5%), АГ диагностирована у 36,8% детей (43/117).

В долгосрочном периоде наблюдения снижение скорости клубочковой фильтрации <80-90 мл/мин/1,73 м² отмечается у 9-28% детей с ГУС [21, 24, 32, 49]. У ряда пациентов снижение СКФ может

развиваться через 1 год после дебюта заболевания [58]. По нашим данным развитие ХБП С2-5 отмечалось у 14 (11,7%) выживших: С2 – у 9 (7,5%) детей, С3 – 1 (0,8%), С4 – 1 (0,8%), С5 = тХПН – 3 (2,5%). Необходимо отметить, что у 34 (29,1%) пациентов рСКФ превышала 120 мл/мин/1,73 м², отражая процессы гиперфильтрации.

Одним из наиболее важных предикторов, определяющих прогноз и отражающих тяжесть почечного повреждения в острой фазе ГУС, является анурия. Ее продолжительность 5-14 дней [42, 47, 48, 55,63], а по некоторым данным более 10 дней [42, 59], ассоциирована с неблагоприятным исходом заболевания. Потребность в диализе [24, 44, 49, 55, 64], тяжесть почечных повреждений по данным нефробиопсии [22] и снижение эффективного почечного плазмотока [28] также относят с неблагоприятным прогностическим факторам. Пациенты редко восстанавливают функцию почек при длительности диализа более 4 недель [24]. Высокие уровни гематокрита, лейкоцитоз и дегидратация ассоциированы с плохим прогнозом в некоторых [14, 24, 43], но не во всех исследованиях [24]. В ряде работ обнаружена взаимосвязь между возрастом детей в дебюте ГУС и его долгосрочным прогнозом [47, 54, 64], однако в других публикациях такая связь не прослеживается (табл. 1).

По результатам нашего исследования факторами риска неблагоприятного исхода ГУС Д «+» с высокой степенью значимости являются развитие анурии ($p < 0,001$), повышение уровней АлАТ ($p < 0,001$), АсАТ ($p < 0,01$), лейкоцитов крови ($p < 0,001$), поражение ЦНС ($p < 0,05$), потребность в диализе ($p < 0,001$) и ИВА ($p < 0,05$), а среди форм ГУС – ГУС Д «-» ($p < 0,05$). Не выявлено взаимосвязей исходов ГУС с возрастом детей и сезоном дебюта заболевания, трансфузиями эритроцитарной и тромбоцитарной масс, свежезамороженной плазмы, частотой гемоколита и выявления STEC, наличием артериальной гипертензии, применением глюкокортикоидов.

Выявление ранних предикторов неблагоприятного исхода ГУС позволяет формировать группы риска, требующие более тщательного и длительного наблюдения после острого периода заболевания [6, 7, 10, 49, 58].

Заключение

В нашем исследовании выявлена частота неблагоприятных исходов ГУС: тяжелых (смерть и тХПН) и умеренно тяжелых (протеинурии, микроальбуминурии, артериальной гипертензии и снижения рСКФ). Определены неблагоприятные прогностические факторы ГУС Д «+» (развитие анурии и потребности в диализе, степень повышения лейкоцитов, АлАТ, АсАТ крови, повреждение ЦНС и проведение ИВА), а также рассчитаны пороговые величины ряда факторов, превышение которых сопровождается повышением риска развития осложнений в долгосрочном

периоде. Установлена степень прогностической значимости выявленных факторов.

Никто из авторов не имеет конфликтов интересов.

Литература

1. Байко С.В. Гемолитико-уремический синдром: эпидемиология, классификация, клиника, диагностика, лечение (Часть 1). Нефрология и диализ. 2007. 9(4): 370-377.
2. Байко С.В. Гемолитико-уремический синдром: эпидемиология, классификация, клиника, диагностика, лечение (Часть 2). Нефрология и диализ. 2007. 9(4): 377-386.
3. Волкова М.А. Гемолитико-уремический синдром. М.: Практическая медицина, 2011. 384 с.
4. Гланц С.А. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1998. 458 с.
5. Козловская Н.А., Прокотенко Е.И., Эмирова Х.М. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению атипичного гемолитико-уремического синдрома. Нефрология и диализ. 2015. 17(3): 242-264.
6. Макарова Т.П., Мрасова В.К., Шакиров И.А. и др. Гемолитико-уремический синдром у детей. Практическая медицина. 2006. 19(5): 18-20.
7. Маковецкая Г.А., Мазур А.И., Гасилина Е.С. и др. Мониторинг здоровья детей, перенесших гемолитико-уремический синдром, как фактор профилактики и прогрессии хронической болезни почек. Педиатрия. 2011. 90(3): 6-12.
8. Миронов А.А. Интенсивная терапия острой почечной недостаточности: монография. Минск: БелМАПО, 2006. 278 с.
9. Пона А.В., Либишиц В.И., Эмирова Х.М. и др. Современные представления об атипичном гемолитико-уремическом синдроме. Педиатрия. 2011. 90(4): 134-140.
10. Цыгин А.Н., Ващурина Т.В., Маргуева Т.В. и др. Федеральные клинические рекомендации по оказанию помощи детям с гемолитико-уремическим синдромом. Педиатрическая фармакология. 2015. 12(4): 447-455.
11. Штикалова И.Ю., Панкратенко Т.Е., Эмирова Х.М. и др. Поражение ЦНС у больных с Шига-токсин ассоциированным гемолитико-уремическим синдромом (STEC-ГУС): современные аспекты патогенеза, клиники и стратегии лечения (Обзор литературы). Нефрология и диализ. 2014. 16(3): 328-338.
12. Эмирова Х.М., Толстова Е.М., Каган М.Ю. и др. Гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с шига-токсин-продуцирующей *Esherichia Coli*. Нефрология. 2016. 20(2): 18-32.
13. Andreoli S.P. Acute kidney injury in children. *Pediatr. Nephrol.* 2009. 24(2): 253-263.
14. Balestracci A., Martin S.M., Toledo I. et al. Dehydration at admission increased the need for dialysis in hemolytic uremic syndrome children. *Pediatr. Nephrol.* 2012. 27(11): 1407-1410.
15. Chesnaye N., Bonthuis M., Schaefer F. et al. Demographics of paediatric renal replacement therapy in Europe: a report of the ESPN/ERA-EDTA registry. *Pediatr. Neph.* 2014. 29(12): 2403-2410.

16. Coad N.A., Marshall T., Rowe B. et al. Changes in the postenteropathic form of the hemolytic uremic syndrome in children. *Clin. Nephrol.* 1991. 35(1): 10-16.
17. De Petris L., Gianviti A., Giordano U. et al. Blood pressure in the long-term follow-up of children with hemolytic uremic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2004. 19(11): 1241-1244.
18. Drummond K.N. Hemolytic uremic syndrome. Then and now. *N. Engl. J. Med.* 1985. 312(2): 116-118.
19. Eknoyan G., Lameire N., Eckardt K-U. et al. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2013. 3(1) Suppl.: 1-150.
20. ESPN/ERA-EDTA Website (European Society of Pediatric Nephrology/European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association) (2013). Available at: <http://www.espn-reg.org/>
21. Fitzpatrick M.M., Shah V., Trompeter R.S. et al. Long term renal outcome of childhood haemolytic uraemic syndrome. *BMJ.* 1991. 303(6801): 489-492.
22. Gagnadoux M.F., Habib R., Gubler M.C. et al. Long-term (15–25 years) outcome of childhood hemolytic-uremic syndrome. *Clin. Nephrol.* 1996. 46(1): 39-41.
23. Garg A.X., Salvadori M., Okell J.M. et al. Albuminuria and estimated GFR 5 years after Escherichia coli O157 hemolytic uremic syndrome: An update. *Am J Kidney Dis.* 2008. 51(3): 435-444.
24. Garg A.X., Suri R.S., Barronman N. et al. Long-term Renal Prognosis of Diarrhea-Associated Hemolytic Uremic Syndrome. A Systematic Review, Meta-analysis and Meta-regression. *JAMA.* 2003. 290(10): 1360-1370.
25. Gianviti A., Tozzi A.E., De Petris L. et al. Risk factors for poor renal prognosis in children with hemolytic uremic syndrome. 2003. 18(12): 1229-1235.
26. Grisaru S., Midgley J.P., Hamiwka L.A. et al. Diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome in southern Alberta: A long-term single-centre experience. *Paediatr. Child. Health.* 2011. 16(3): 337-340.
27. Hanley J.A., McNeil B.J. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology.* 1982. 143(1): 29-36.
28. Hisean D., Gellermann J., Vollmer I. et al. Long-term prognosis of hemolytic uremic syndrome and effective renal plasma flow. *Pediatr. Nephrol.* 1999. 13(8): 672-677.
29. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification // *Am. J. Kidney Dis.* – 2002. – Vol. 39, № 2, Suppl. 1. – P. 1-266.
30. Kaplan B.S., Meyers K.E., Schulman S.L. The pathogenesis and treatment of hemolytic uremic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1998. 9(6): 1126-1133.
31. Karmali M.A., Steele B.T., Petric M. et al. Sporadic cases of haemolytic uraemic syndrome associated with faecal cytotoxin and cytotoxin-producing Escherichia coli in stools. *Lancet.* 1983. 1(8325): 619-620.
32. Kelles A., Van Dyck M., Proesmans W. Childhood haemolytic uraemic syndrome: Long-term outcome and prognostic features. *Eur. J. Pediatr.* 1994. 153(1): 38-42.
33. Krmar R.T., Ferraris J.R., Ramirez J.A. et al. Ambulatory blood pressure monitoring after recovery from hemolytic uremic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2001. 16(10): 812-816.
34. Loirat C., Fakhouri F., Ariceta G. et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr. Nephrol.* 2016. 31(1): 15-39.
35. Loirat C., Sonsino E., Varga Moreno A. et al. Hemolytic-uremic syndrome: analysis of the natural history and prognostic features. *Acta Paediatr. Scand.* 1984. 73(4): 505-514.
36. Lopez E.L., Devoto S., Fayad A. et al. Association between severity of gastrointestinal prodrome and long-term prognosis in classic hemolytic-uremic syndrome. *J. Pediatr.* 1992. 120(2): 210-215.
37. Lou-Meda R., Oakes R.S., Gilstrap J.N. et al. Prognostic significance of microalbuminuria in post-diarrheal hemolytic uremic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2007. 22(1): 117-120.
38. Mayer C.L., Leibowitz C.S., Kurosawa S. et al. Shiga Toxins and the Pathophysiology of Hemolytic Uremic Syndrome in Humans and Animals. *Toxins.* 2012. 4(11): 1261-1287.
39. McHugh M.L. The odds ratio: calculation, usage, and interpretation. *Biochemia Medica.* 2009. 19(2): 120-126.
40. Müthing J., Schweppe C.H., Karch H. et al. Shiga toxins, glycosphingolipid diversity, and endothelial cell injury. *Thromb. Haemost.* 2009. 101(2): 252-264.
41. Noris M., Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. 16(4): 1035-1050.
42. Oakes R.S., Kirkham J.K., Nelson R.D. et al. Duration of oliguria and anuria as predictors of chronic renal-related sequelae in post-diarrheal hemolytic uremic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2008. 23(8): 1303-1308.
43. Oakes R.S., Siegler R.L., McReynolds M.A. et al. Predictors of fatality in postdiarrheal hemolytic uremic syndrome. *Pediatrics.* 2006. 117(5): 1656-1662.
44. Otakesh H., Hoseini R., Golnari P. et al. Short-term and long-term outcome of hemolytic uremic syndrome in Iranian children. *J. Nephrol.* 2008. 21(5): 694-703.
45. Renaud C., Niaudet P., Gagnadoux M.F. et al. Haemolytic uraemic syndrome: prognostic factors in children over 3 years of age. *Pediatr. Nephrol.* 1995. 9(1): 24-29.
46. Robitaille P., Clermont M.J., Mérouani A. et al. Hemolytic Uremic Syndrome: Late Renal Injury and Changing Incidence—A Single Centre Experience in Canada. *Scientifica.* 2012. 2012: 1-7.
47. Robson W.L., Fick G.H., Wilson P.C. Prognostic factors in typical post-diarrhea hemolytic-uremic syndrome. *Child. Nephrol. Urol.* 1988-1989. 9(4): 203-207.
48. Robson W.L., Leung A.K., Brant R. Relationship of the recovery in the glomerular filtration rate to the duration of anuria in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Am. J. Nephrol.* 1993. 13(3): 194-197.
49. Rosales A., Hofer J., Zimmerhackl L.B. et al. Need for long-term follow-up in entero-hemorrhagic Escherichia coli-associated hemolytic uremic syndrome due to late-emerging sequelae. *Clin. Infect. Dis.* 2012. 54(10): 1413-1421.
50. Ruggenti P., Noris M., Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int.* 2001. 60(3): 831-846.
51. Schwartz G.J., Feld L.G., Langford D.J. A simple estimate of glomerular filtration rate in full-term infants during the first year of life. *J. Pediatr.* 1984. 104(6): 849-854.
52. Schwartz G.J., Gauthier B. A simple estimate of glomerular filtration rate in adolescent boys. *J. Pediatr.* 1985. 106(3): 522-526.

53. *Sharma AP1, Filler G, Dwight P et al.* Chronic renal disease is more prevalent in patients with hemolytic uremic syndrome who had a positive history of diarrhea. *Kidney Int.* 2010. 78(6): 598-604.

54. *Siegler R.L.* Spectrum of extrarenal involvement in postdiarrheal hemolytic-uremic syndrome. *J. Pediatr.* 1994. 125(4): 511-518.

55. *Siegler R.L., Milligan M.K., Burningham T.H. et al.* Long-term outcome and prognostic indicators in the hemolytic-uremic syndrome. *J. Pediatr.* 1991. 118(2): 195-200.

56. *Siegler R.L., Pavia A.T., Christofferson R.D. et al.* A 20-year population-base study of postdiarrheal hemolytic uremic syndrome in Utah. *Pediatrics.* 1994. 94(1): 35-40.

57. *Siegler R.L., Pavia A.T., Hansen F.L. et al.* Atypical hemolytic-uremic syndrome: a comparison with postdiarrheal disease. *J. Pediatr.* 1996. 128(4): 505-511.

58. *Small G., Watson A.R., Evans J.H. et al.* Hemolytic uremic syndrome: Defining the need for long-term follow-up. *Clin. Nephrol.* 1999. 52(6): 352-356.

59. *Spinale J.M., Ruebner R.L., Copelovitch L. et al.* Long-term outcomes of Shiga toxin hemolytic uremic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2013. 28(11): 2097-2105.

60. *Spizgirri F.D., Rahman R.C., Bibiloni N. et al.* Childhood hemolytic uremic syndrome in Argentina: Long-term follow-up and prognostic features. *Pediatr. Neph.* 1997. 11(2): 156-160.

61. *Spizgirri F.D., Rahman R.C., Bibiloni N. et al.* Childhood hemolytic uremic syndrome in Argentina: Long term follow-up and prognostic features. *Pediatr. Nephrol.* 1997. 11(2): 156-160.

62. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2004. 114(2 Suppl. 4th Report): 555-76.

63. *Tönshoff B., Sammet A., Sanden I. et al.* Outcome and prognostic determinants in the hemolytic uremic syndrome of children. *Nephron.* 1994. 68(1): 63-70.

64. *Trompeter R.S., Schwartz R., Chantler C. et al.* Haemolytic-uraemic syndrome: Analysis of prognostic features. *Arch. Dis. Child.* 1983. 58(2): 101-105.

65. *Verveyen H.M., Karb H., Brandis M. et al.* Entero-hemorrhagic *Escherichia coli* infections: following transmission routes. *Pediatr. Nephrol.* 2000. 14(1): 73-83.

66. *Walters M.D., Matthei I.U., Kay R. et al.* The polymorphonuclear leucocyte count in childhood haemolytic uraemic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 1989. 3(2): 130-134.

Дата получения статьи: 02.09.2016

Дата принятия к печати: 15.11.2016

Динамика артериальной гипертензии и выживаемость у пациентов на гемодиализе

А.Б. Сабодаш^{1,2}, К.А. Салихова², Г.А. Земченков², О.В. Макарова², В.В. Скатерникова², Н.С. Казанцева², А.В. Банишевская², А.Ю. Земченков^{1,3}

¹ *Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, кафедра нефрологии и диализа, 197022, ул. Льва Толстого, 17, Санкт-Петербург, Россия*

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

³ *Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, кафедра внутренних болезней и нефрологии, 191015, Кирочная, 41, Санкт-Петербург, Россия*

Arterial hypertension dynamics and survival in hemodialysis patients

A.B. Sabodash^{1,2}, K.A. Salikhova², G.A. Zemchenkov², O.V. Makarova², V.V. Skaternikova², A.V. Banishevskaya², N.S. Kazantseva², A.Y. Zemchenkov^{1,3}

¹ *I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State medical university, nephrology and dialysis chair, 17, L'va Tolstogo str., Saint-Petersburg, 197022 Russia*

² *B Braun Avitum Russland Clinics, 1-1, Badaeva str., Saint-Petersburg, 193318 Russia*

³ *I.I.Mechnikov North-Western State medical university, internal diseases and nephrology chair, 41, Kirochnaya str., Saint-Petersburg, 191015 Russia*

Ключевые слова: гемодиализ, артериальная гипертензия, «домашнее» артериальное давление, междиализное артериальное давление, выживаемость

Резюме

Цель: оценить значение уровней артериального давления (АД), измеряемого в разных временных точках «диализной» недели, и его динамику на протяжении исследования для прогноза у гемодиализных пациентов.

Пациенты и методы: у 133 пациентов одного диализного центра в трехлетнем проспективном исследовании оценено влияние уровней АД перед сеансом гемодиализа, в ходе, после сеанса, а также в междиализный интервал и динамики этих показателей на выживаемость пациентов.

Результаты: АД у большинства пациентов, снижаясь в ходе диализа (на 7,4 мм Hg), продолжает уменьшаться в последующий междиализный день (на 2,2 мм Hg). АД перед сеансом составило 139 ± 19 и 81 ± 12 , в целом, соответствуя целевому (<140 и 90 мм Hg) у 59% женщин и 49% мужчин. Двухлетняя выживаемость с момента включения в исследование составила $87,7 \pm 3,0\%$, трехлетняя – $79,4 \pm 4,6\%$. Двухлетняя выживаемость пациентов по Kaplan-Meier не зависела от преддиализного и интрадиализного АД; влияние последиализного АД приближалось к статистической значимости при выделении подгруппы нижнего тертиля АД ($p=0,08$). Междиализное систолическое АД выше 123 мм Hg (граница нижнего и среднего тертиля) разделяло пациентов по выживаемости ($p=0,04$); статистически наиболее достоверным различие в выживаемости оказалось при разделении подгрупп по границе в 127 мм Hg (χ^2 в Log-Rank тесте = 4,77; $p=0,029$). В ходе исследования зафиксировано достоверное снижение всех параметров АД, но только динамика систолического междиализного АД была связана с лучшей выживаемостью ($p=0,019$).

Заключение: АД в междиализные дни и его динамика в процессе коррекции в большей степени, чем АД на диализе и его динамика влияет на выживаемость пациентов.

Адрес для переписки: Сабодаш Анастасия Борисовна
E-mail: sabodash@list.ru

Abstract

The aim: to evaluate arterial blood pressure (BP) measurement in different phases of “dialysis” week and its dynamics as a prognostic factor.

Patients and method: 133 patients of a dialysis center were assessed in three years prospective study in conjunction with blood pressure measurement before, during, and after dialysis session and in the interdialytic interval as well as its changes during the study.

Results: BP in most of patients decreases during dialysis session (by 6.9 mm Hg) and continues to decrease during interdialysis interval (by 2.2 mm Hg). BP before session was $139 \pm 19 / 81 \pm 12$ mm Hg, being in target range (140/90 mm Hg) in 59% of women and 49% of men. Two year survival (Kaplan-Meier) was not associated with predialysis and intradialysis BP; the difference of survival was close to significance while comparing lower tertile of postdialysis BP with the rest of the group ($p=0.08$). Interdialysis BP higher than 123 mm Hg (the border between lower and medium tertile) divides patients by survival ($p=0.04$); this difference was the most significant while dividing by the border of 127 mm Hg (χ^2 in Log-Rank test = 4.77; $p=0.029$). During the study all parameters of BP decreased significantly, but only for interdialysis BP the positive dynamics was associated with better survival ($p=0.019$).

Conclusion: The interdialysis BP and its dynamics during correction are significantly associated with survival while the peridialysis BP and its dynamics are not.

Key words: hemodialysis, arterial hypertension, «home» blood pressure, interdialysis blood pressure, survival

Вступление

Для пациентов с ХБП от начальных до преддиализных стадий сформированы более или менее стабильные представления о коррекции артериальной гипертензии [8], которые отражены в международных рекомендациях (KDIGO-2012 [45], позитивно прокомментированных K/DOQI-2013 [61] и EBP-2014 [62]), и поддержаны в ряде национальных инициатив [25, 38, 56], в частности, в Российских национальных рекомендациях 2014 года [11]. В то же время для пациентов на диализе подходы к коррекции артериальной гипертензии и целевым параметрам остаются во власти противоречий [11, 23, 33, 44, 63]. Несмотря на подготовку специального доклада Согласительной Конференции KDIGO по артериальному давлению при ХБП-C5D [49], его материалы не вошли в клинические рекомендации KDIGO 2012 года, а текущие практические рекомендации по коррекции АД у диализных пациентов обозначаются авторами как «основанные на мнении» [58]. Независимо проведенные мета-анализы рандомизированных исследований приводят свидетельства тому, что контроль артериального давления среди диализных пациентов связан со снижением частоты клинически важных сердечно-сосудистых событий (на 29-31%) и летальности (на 31-38%) [21, 41]. При этом эпидемиологические исследования часто говорят об обратном: среди 70 тысяч пациентов только группы с АД <120 мм Hg и в диапазоне 120-140 мм Hg, а также группа с очень высоким АД (>200 мм Hg) имели повышенные риски летальности [50]. В значительном числе работ не удавалось подтвердить неблагоприятное прогностическое значение высокого АД. В частности, в крупном эпидемиологическом исследовании только у пациентов моложе 40 и 50 лет наблюдалось незначительное нарастание рисков летальности с ростом систолического АД от 140 до 180 мм Hg и выше

160 мм Hg соответственно. В более старших группах риски летальности были выше при низком АД (менее 140 мм Hg) [53].

Несомненно, важным аспектом достижения целевого АД у диализных пациентов является приближение к «сухому весу» [19], но этот подход не свободен от рисков развития эпизодов интрадиализной гипотонии – не только как неприятного симптома в ходе сеанса, но и как фактора риска субклинической ишемии, сопровождаемой «оглушением» миокарда [52] и рисками развития инсульта [51], а также как причины снижения приверженности гипотензивной терапии [23]. Инструментальные методы оценки меры достижения эуволемии способны помочь в относительно безопасном достижении «сухого веса» [4], в том числе и у детей [13]; векторный анализ биоимпеданса или биоимпедансная спектроскопия остаются наиболее часто применяемым методом, но не единственным, пригодным не только для исследовательских целей, но и для практической работы. Мониторирование относительного изменения объема крови в ходе диализа измерением гематокрита online ультразвуковым (Blood Volume Monitor – BVM) или фотометрическим (Crit-line) методом открыло возможность следить за процессом дегидратации в ходе сеанса диализа в режиме реального времени и вмешиваться в него [17], но строгое подтверждение эффективности управления ультрафильтрацией отрицательной обратной биологической связью с мониторингом относительного изменения объема крови еще ожидает подтверждения в завершенном, но не опубликованном пока рандомизированном исследовании (NCT01988181) [48] и ему подобных. Альтернативой мониторингу относительного изменения объема крови могут стать попытки найти критическую величину абсолютного объема крови (возможно, менее 60 мл/кг), связанную с развитием симптоматики в ходе диализа;

абсолютный объем крови рассчитывается по изменению гематокрита в результате инфузии боллуса 240 мл замещающего раствора в экстракорпоральный контур [47]. Если Crit-line и BVM работает на предотвращение падения давления, оценивая эффект ультрафильтрации, то система bioLogic RR Comfort, напротив, создана для управления ультрафильтрацией по уровню мониторируемого артериального давления [35].

Даже агрессивная дегидратация оставляет значительную долю пациентов на стандартном трехразовом диализе вне целевого диапазона АД [19], причем, сам агрессивный подход к дегидратации может быть опасным [43]. Несомненно, оптимальным решением для многих таких пациентов могло бы стать увеличение частоты сеансов диализа [46], однако ряд организационных (со стороны диализных центров) и личных (со стороны пациентов) причин делает этот подход для большей части пациентов мало приемлемым. Неизбежной становится медикаментозная терапия артериальной гипертензии.

Наряду с неопределенностью целевых значений АД и оптимальных подходов к достижению этих целей для пациентов с ХБП С5Д, нерешенным остается вопрос, какой интервал времени (временную точку) по отношению к «диализному циклу» (от начала одного сеанса до начала следующего) стоит избрать для оценки достижения коррекции АД: перидиализное (до и после сеанса диализа), интрадиализное (измерение АД в ходе сеанса каждые 30-60 минут), междиализное (44±68 часов между сеансами диализа – самостоятельное измерение дома или аппаратное суточное мониторирование АД – СМАД). Очевидно, СМАД едва ли станет рутинным методом контроля АД из-за трудоемкости и обременительности для пациента. Кроме того, пациенты на гемодиализе оказываются подвержены значительным колебаниям объема внеклеточной жидкости и состава электролитов крови и в результате имеют выраженные колебания артериального давления.

Этим обосновывается предположение, что традиционные измерения давления медицинским персоналом непосредственно в ходе процедуры диализа, до и после нее могут неточно отражать полную картину динамики АД и, следовательно, потребность в его коррекции. Не определено, какие уровни АД следует использовать в качестве основания для начала терапии и контроля развития сердечно-сосудистых осложнений.

В проспективном исследовании в одном диализном центре мы оценили изменения уровней артериального давления на протяжении полутора лет и влияние исходных значений АД и его динамики, измеренного у диализных пациентов в различные временные точки «диализного цикла», на выживаемость пациентов.

Материалы и методы

Детально организация проспективного наблюдательного исследования была представлена ранее при описании пилотной части исследования ранее [15]. В исследование на протяжении 2013-2015 годов были включены 133 превалентных стабильных пациента одного диализного центра. Артериальное давление (АД) фиксировалось перед, во время и после сеанса гемодиализа (ГД) для первого, второго и третьего сеансов в неделю; также регистрировались результаты самостоятельного измерения пациентами АД в междиализные дни одной недели. Пациентов обучали измерению АД в стандартных условиях. Самостоятельно измеренное АД фиксировалось в дневниках (не менее 3 раз за междиализный день), все результаты использовались при расчете средних значений систолического и диастолического давления за день. В диализном центре регистрировалось АД, измененное перед началом подключения пациента к аппарату, в ходе сеанса диализа (ежечасно у пациентов с АД в целевом диапазоне и чаще – у пациентов с АД вне целевого диапазона) и после диализа. Недельные данные по артериальному давлению и другим параметрам собирались дважды с интервалом в 18 месяцев. В оценке выживаемости в качестве потенциально влияющих переменных использовались средние значения измерений за три сеанса диализа или за четыре междиализных дня.

На старте исследования возраст пациентов составлял 55 ± 14 лет, медиана срока заместительной почечной терапии (ЗПТ) – 29 месяцев (ИР $12 \div 99$), диапазон длительности ЗПТ – от 5 до 360 месяцев. Продолжительность сеансов диализа составляла 266 ± 21 минут; скорость кровотока – 319 ± 38 мл/мин; 94,5% сеансов проведено на артерио-венозной фистуле, 4,3% сеансов – на сосудистом протезе, 1,1% сеансов – на перманентном центральном венозном катетере; скорости кровотока и продолжительность сеансов значительно не различались для разных видов сосудистого доступа. Скорость потока диализата была, как правило, 500 мл/мин, только в 2% сеансов диализа – 600-800 мл/мин. Обеспеченная доза диализа составила $1,43 \pm 0,20$ (eKt/V). В среднем артериальное давление (АД) перед сеансом составляло 139 ± 19 и 81 ± 12 мм Hg, соответствуя целевому (<140 и 90 мм Hg) у 59% женщин и 49% мужчин. Медиана уровня гемоглобина равнялась 112 г/л, интерквартильный размах (ИР) – $101 \div 120$ г/л; доля пациентов в целевом диапазоне (100-120 г/л) – 64%, еще в 15% случаев уровень гемоглобина превышал 120 г/л без терапии эритропоэтином. Содержание альбумина в крови – 40 ± 3 г/л; индекс массы тела $25,4 \pm 4,6$. Объем ультрафильтрации (УФ) за сеанс – $2,3 \pm 0,9$ л, междиализная прибавка веса составляла $3,3 \pm 1,4\%$ от «сухого» веса. Уровень натрия в диализирующем растворе устанавливался в примерном соответствии с уровнем натрия в крови [28] в диапазоне $135 \div 142$ (медиана –

138, ИР $137 \div 140$) ммоль/л и не изменился за неделю измерений АД.

Статистический анализ проводили при помощи прикладных статистических программ SPSS.20 и Excel 2010, используя стандартные методы описательной статистики: вычисление средних значений и стандартного отклонения при нормальном распределении величин или определение медианы и интерквартильного размаха [ИР] между первым и четвертым квартилем. Проверку гипотезы о нормальности распределения проводили при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. Для сравнения величин с нормальным распределением использовали t-тест Стьюдента. Для сравнения непрерывных величин с распределением, отличным от нормального, использовали тест Вилкоксона. Достоверность различий количественных параметров и их динамики определяли с помощью t-критерия Стьюдента для независимых и связанных выборок. Для сравнения категориальных переменных использовали χ^2 -тест с коррекцией Бонферрони при множественных сравнениях. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Оценка достоверности различий выживаемости проводилась по методу Каплан-Мейера, а также в регрессионных моделях Кокса с включением в модели факторов, способных оказать существенное влияние на выживаемость. Выживаемость пациентов рассчитывалась с момента включения пациента в исследование (первая недельная оценка АД). К этому времени медиана срока ЗПТ составляла 29 (ИР $12 \div 99$) месяцев. Вторая недельная оценка АД проводилась через 18 ± 3 месяцев после первой; под длительностью исследования в публикации понимали интервал между ними. Последующее наблюдение (27 ± 10 месяцев) определено как время от первой недельной оценки АД до исхода лечения или даты закрытия базы данных исследования. Медиана общего срока лечения диализом составила 58 (ИР $37 \div 128$) месяцев.

Результаты

В ходе «диализной недели» – от начала первого сеанса за неделю к окончанию трехдневного интервала – наблюдалась закономерная динамика систолического АД: АД снижалось от преддиализного к интрадиализному в среднем на 6-7 мм Hg; после сеанса диализа АД было несколько ниже интрадиализного, но дисперсия значений АД возрастала. В междиализ-

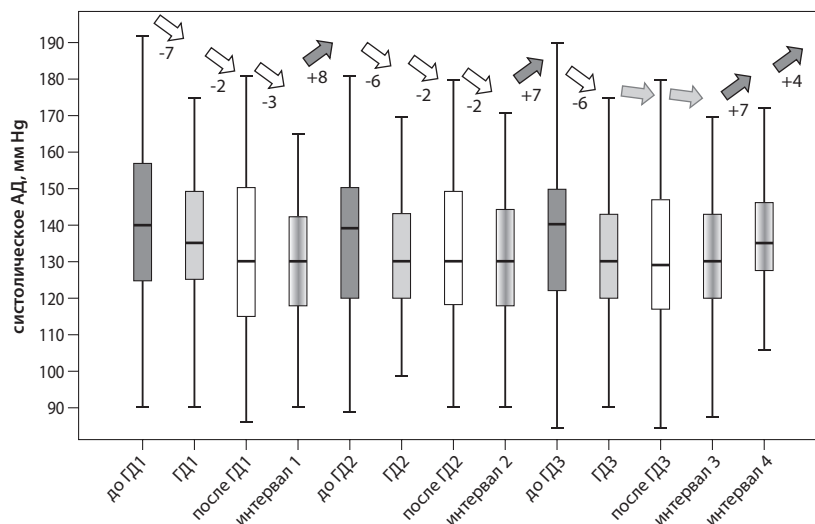


Рисунок 1. Динамика систолического АД в течение "диализной недели"

ГД1,2,3 – первый, второй и третий сеансы ГД в течение недели, интервал 1,2,3 – междиализные интервалы, интервал 4 – второй день длинного междиализного интервала. Стрелками обозначено изменение АД между соответствующими периодами: светлые – снижение, темные – повышение АД, статистически значимые изменения отмечены значениями. Горизонтальной линией в прямоугольниках отмечена медиана, верхняя и нижняя границы прямоугольника обозначают верхний – Q75 – (75% значений) и нижний – Q25 – (25% значений) квартили, отсекая диапазон, в котором находится половина значений анализируемой величины – интерквартильный размах – ИР); вертикальные линии отмечают границы диапазона значений, за которым находятся только выскакивающие величины (от $Q25 - 1,5 \times \text{ИР} \times k1$ до $Q75 + 1,5 \times \text{ИР} \times k2$, коэффициенты k зависят от симметричности распределения).

ный интервал происходило дальнейшее снижение систолического АД (рис. 1).

Диастолическое АД за «диализный» цикл изменялось в меньшей степени; достоверными были снижение диастолического АД от преддиализного к средней величине за сеанс диализа ($-1,5$ мм Hg, 95% ДИ $-0,2 \div -2,9$ мм Hg, $p=0,02$) и повышение от междиализного к преддиализному $+2,0$ мм Hg, 95% ДИ $+0,4 \div +3,2$ мм Hg, $p=0,03$).

Средние уровни систолического и диастолического АД по группе имели слабую тенденцию к повышению с увеличением возраста и срока заместительной почечной терапии, но эти тенденции не достигали статистической значимости. Мужчины имели более высокое, чем женщины, систолическое и диастолическое АД во время сеанса и после него, но не перед сеансом и не в междиализный интервал (таблица 1).

В ходе последующего наблюдения в рамках исследования (27 ± 10 месяцев) оценена выживаемость пациентов в зависимости от исходных характеристик АД и от последующей динамики АД. Двухлетняя выживаемость с момента включения в исследование составила $87,7 \pm 3,0\%$, трехлетняя – $79,4 \pm 4,6\%$. Возраст на старте наблюдения составил 55 ± 14 лет, медиана срока заместительной почечной терапии – 29 месяцев (ИР $12 \div 99$).

Выживаемость между подгруппами пациентов, разделенных по тертилям систолического АД,

Таблица 1

Артериальное давление в диализном цикле у мужчин и женщин

	АД, мм Hg	мужчины	женщины	достоверность отличия, <i>p</i>
СИСТОЛИЧЕСКОЕ	до ГД	140±18	136±21	0,178
	сеанс ГД	135±15	128±20	0,014
	после ГД	136±19	126±20	0,006
	между ГД	131±16	129±18	0,470
ДИАСТОЛИЧЕСКОЕ	до ГД	83±12	79±11	0,085
	сеанс ГД	82±13	77±10	0,012
	после ГД	81±9	75±11	<0,001
	между ГД	84±14	77±11	0,079

не различалась при измерении АД до сеанса диализа (рис. 2А), в ходе сеанса диализа (рис. 2Б) и после сеанса (рис. 2В); При выделении нижнего тертиля последиализного АД выявлялась тенденция к лучшей выживаемости (рис. 2Г). При этом различия в выжи-

ваемости между подгруппами пациентов, разделенными по тертилям измеренного в междиализный интервал АД, приблизились к достоверности (рис. 2Д), а при объединении двух верхних тертилей (рис. 2Е) были достоверными.

Для междиализного систолического АД выполнена серия дополнительных анализов выживаемости по Каплан-Мейеру при разделении пациентов на подгруппы по границе систолического междиализного АД в диапазоне вблизи границы нижней трети (121÷131 мм Hg) – рис. 3. Статистически наиболее достоверным различие в выживаемости оказалось при разделении подгрупп по границе в 127 мм Hg (χ^2 в Log-Rank тесте = 4,77; $p=0,029$), оставаясь достоверной при разделении по уровню междиализного АД в диапазоне 125÷128 мм Hg ($p=0,044\div 0,037$).

За период исследования АД во всей группе пациентов снизилось по всем временным (по отношению к «диализному циклу») точкам измерения (таблица 2)

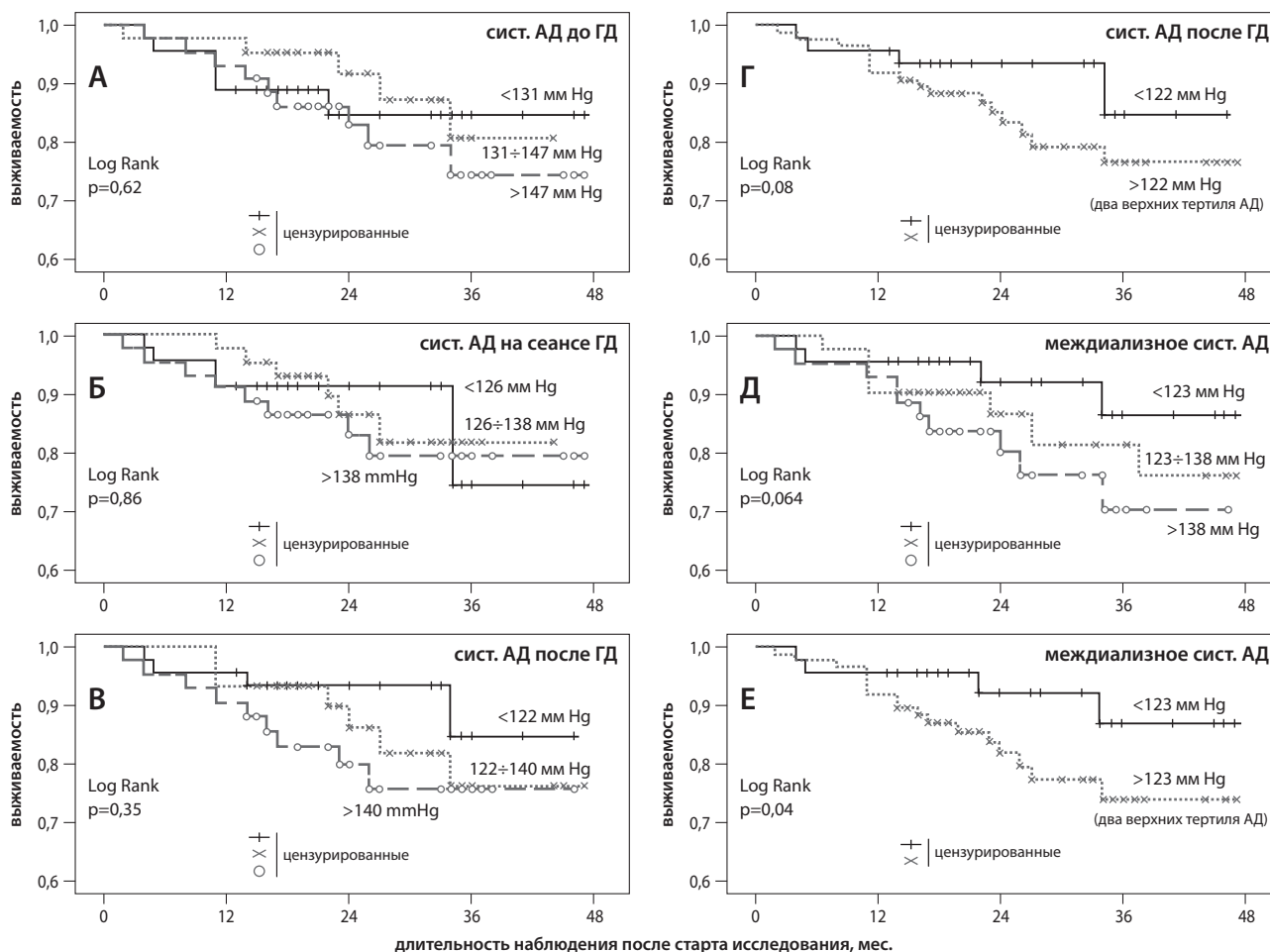


Рисунок 2. Выживаемость по Каплан-Мейер подгрупп пациентов после старта исследования в зависимости от систолического АД, измеренного в разные временные точки: до сеанса (А), в ходе сеанса (Б), после сеанса (В и Г) и в междиализный интервал (Д и Е); на графиках (Г) и (Е) нижний тертиль АД сравнивается с двумя верхними.

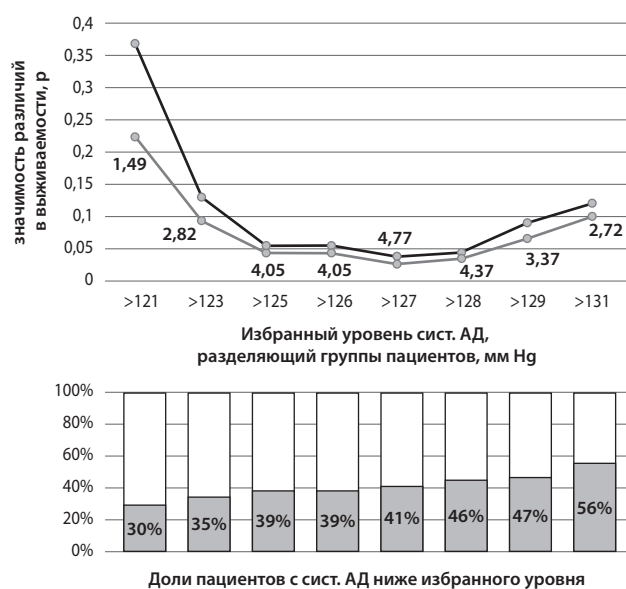


Рисунок 3. Достоверность различий в выживаемости подгрупп при разделении пациентов по уровню междиализного систолического АД 121÷131 мм Нг (серия анализов по Каплан-Мейеру: без стратификации – черная линия, при стратификации по полу – серая линия)

На графике представлены значения χ^2 в Log-Rank тесте (Mantel-Cox) для анализа со стратификацией по полу. В нижней части рисунка представлены доли пациентов с АД ниже избранного уровня.

Хотя наибольшее изменение АД зафиксировано для преддиализного АД, наибольшее влияние на выживаемость оказывала динамика междиализного систолического АД. Влияние динамики АД за время наблюдения на выживаемость пациентов в регрессионных моделях Кокса представлена в таблице 3. Среди пациентов были выделены подгруппы с АД в верхнем тертиле артериального давления, измеренного в соответствующий период (нижние строки в каждом из блоков таблицы 3). Только в отношении междиализного АД выявлено статистически зна-

Таблица 2

Динамика АД за время наблюдения, мм Нг

время измерения	среднее изменение*	стандартное отклонение	достоверность отличия от 0, p
систолическое, n=107			
до диализа	-9,1	10,2	p<0,001
на сеансе	-5,3	10,9	p<0,001
после диализа	-5,0	17,1	p=0,003
междиализное	-5,8	18,3	p=0,001
диастолическое, n=107			
до диализа	-4,5	10,9	p<0,001
на сеансе	-3,7	13,0	p=0,004
после диализа	-3,8	12,1	p=0,001
междиализное	-4,1	11,1	p<0,001

* – нормальный характер распределения величин изменения оценивался по критерию Колмогорова-Смирнова

чимое влияние понижения АД в ходе исследования на выживаемость пациентов: снижение междиализного АД на 1 мм Нг в регрессионном анализе было связано со снижением риска смерти на 6% (p=0,02); к статистически значимому приближалось влияние понижения интрадиализного систолического АД: снижение АД на 1 мм Нг было связано со снижением риска смерти на 5% (p=0,06). В регрессионную модель также вошли прибавка веса (ОР=1,71 на каждый % прибавки веса), возраст (ОР +6% за 1 год) и пол.

В ходе наблюдения с момента старта исследования пациенты демонстрировали разнонаправленную динамику междиализного АД в широком диапазоне (хотя в среднем снижение АД было значимым): -6 ± 18 мм Нг для систолического АД (p=0,016) и -4 ± 18 мм Нг для диастолического АД (p=0,007). Направления изменений АД по подгруппам в зависимости от исходного систолического АД и общая оценка динамики систолического АД представлена в таблице 4.

Динамика междиализного АД была значимо связана с оценкой выживаемости по Каплан-Мейеру (в log-Rank тесте $\chi^2=6,448$; p=0,039) – рис. 4. Под позитивной динамикой понималось снижение исходно высокого систолического АД или повышение исходно низкого систолического АД в диапазон среднего тертиля (123-138 мм Нг) – таблица 4. Аналогичной связи между выживаемостью и динамикой других характеристик АД (систолического пери- и интрадиализного и диастолического) выявить не удалось.

В ходе наблюдения отмечалось уменьшение междиализных прибавок веса как для каждого из сеансов «диализной» недели, так и в среднем за неделю (таблица 5).

На рис. 5 представлено увеличение систолического АД от междиализного к преддиализному в зависимости от прибавки веса в междиализный период. Серия анализов проведена с разделением пациентов на подгруппы с прибавками ниже и выше избранной

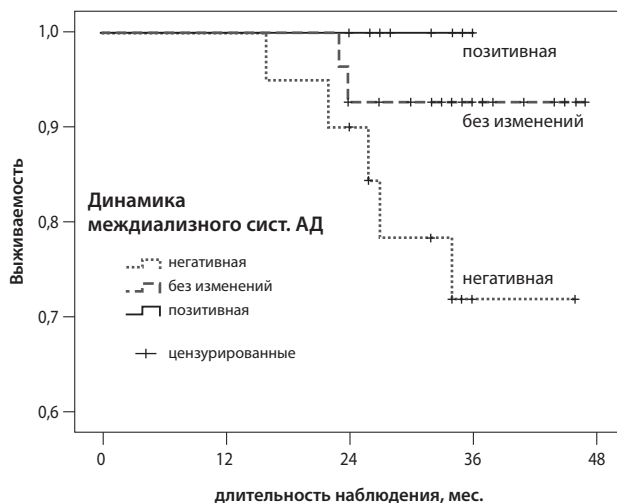


Рисунок 4. Связь выживаемости пациентов с динамикой междиализного систолического АД в ходе наблюдения

Таблица 3

Влияние динамики систолического АД за время наблюдения на выживаемость пациентов в регрессионных моделях Кокса в зависимости от исходных значений систолического АД, скорректированных на возраст, междуализную прибавку веса и пол

подгруппы по исходному АД, мм Hg	Переменная в уравнении							
	динамика междуализного АД							
междуализное АД	B	SD	Вальд	ст.св.	p	Exp(B)	95% ДИ для Exp(B)	
							Нижняя	Верхняя
< 138	0,005	0,074	0,005	1	0,946	1,005	0,869	1,162
≥ 138	-0,064	0,027	5,508	1	0,019	0,938	0,889	0,989
динамика преддиализного АД								
преддиализное АД	B	SD	Вальд	ст.св.	p	Exp(B)	95% ДИ для Exp(B)	
							Нижняя	Верхняя
< 147	0,112	0,150	0,564	1	0,453	1,119	0,835	1,500
≥ 147	-0,026	0,024	1,238	1	0,266	0,974	0,930	1,020
динамика АД на сеансе диализа								
АД в ходе сеанса	B	SD	Вальд	ст.св.	p	Exp(B)	95% ДИ для Exp(B)	
							Нижняя	Верхняя
< 138	0,023	0,057	0,161	1	0,689	1,023	,915	1,144
≥ 138	-,047	0,025	3,534	1	0,060	0,954	0,908	1,002
динамика АД после сеанса диализа								
последиаализное АД	B	SD	Вальд	ст.св.	p	Exp(B)	95% ДИ для Exp(B)	
							Нижняя	Верхняя
< 140	0,038	0,073	0,277	1	0,599	1,039	0,901	1,198
≥ 140	-0,034	0,025	1,921	1	0,166	0,966	0,920	1,014

Таблица 4

Изменение междуализного АД в ходе наблюдения

тертили исходного междуализного сАД	всего	динамика междуализного сАД		
		снизилось	стабильно	повысилось
<123 ммHg	37 (100%)	16 (43%)	12 (33%)	9 (24%)
123-138 ммHg	34 (100%)	10 (29%)	10 (29%)	14 (42%)
>138 ммHg	36 (100%)	27 (75%)	6 (17%)	3 (8%)
в целом, междуализное систолическое АД:	всего (100%)	в том числе, сАД:		
		снизилось	повысилось	
улучшилось	36 (34%)	27 (исходно высокое)		9 (исходно низкое)
стабильно	28 (26%)			
ухудшилось	43 (40%)	26 (исходно низкое)		17 (исходно высокое)

Таблица 5

Изменения «сухого» веса и междуализных прибавок веса в ходе исследования

сеанс в неделю	исходно	через 18 мес	разность средних	95% ДИ разности	p
первый	4,34±1,41	3,95±1,64	-0,39±1,29	-0,64 ÷ -0,14	0,003
второй	3,66±1,38	2,92±1,58	-0,74±1,34	-1,00 ÷ -0,48	<0,001
третий	3,68±1,30	3,20±1,30	-0,48±1,34	-0,70 ÷ -0,26	<0,001
среднее за неделю	3,89±1,30	3,35±1,30	-0,54±1,01	-0,74 ÷ -0,35	<0,001
«сухой» вес, кг	72,1±15,8	72,9±16,0	+0,8±5,0	-0,2 ÷ +1,8	0,1

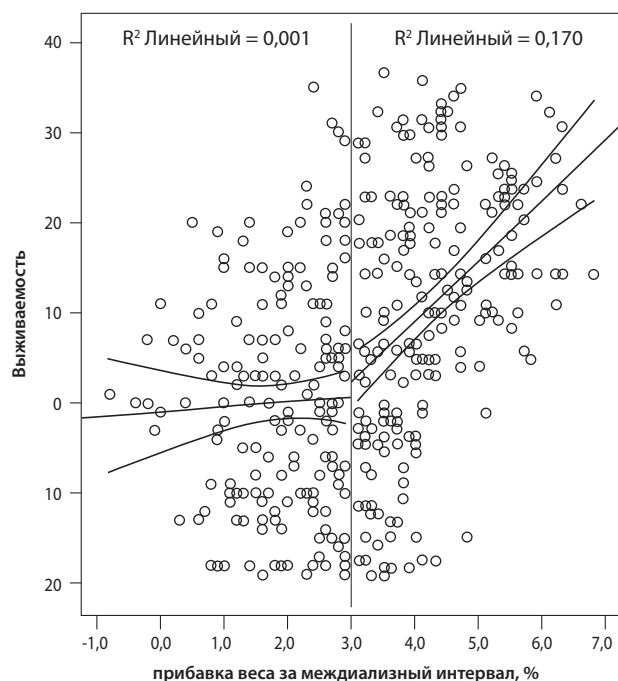


Рисунок 5. Увеличение преддиализного АД от междиализного в зависимости от прибавки веса за междиализный интервал

величины (2%, 2,5%, 3%, 3,5%, 4% и 5%). Наиболее контрастно линии регрессии различались по углу наклона при разделении подгрупп по границе прибавки 3% от «сухого» веса. В данном анализе использованы наблюдения как при исходном измерении, так и во втором измерении в ходе исследования ($n=400$).

Динамика АД за время наблюдения была связана с изменением веса пациента, принятого за «сухой»:

коэффициент корреляции между изменением «сухого» веса и изменением преддиализного систолического АД (для верхнего тертиля исходного АД, но не для нижнего и среднего) составил 0,51 ($p<0,01$), диастолического – 0,41 ($p=0,03$); соответствующие коэффициенты корреляции для междиализного систолического и диастолического АД составили 0,37 ($p=0,05$) и 0,39 ($p=0,04$) (для верхнего, но не для среднего и нижнего тертилей исходного АД). Значимой связи между динамикой «сухого» веса и изменением интрадиализного и последиализного АД не выявлено.

Снижение уровня натрия в диализирующем растворе за время исследования не достигло статистической и клинической значимости: $-0,2 \pm 1,3$ ммоль/л (95% ДИ разности средних $-0,5 \pm 0,0$), $p=0,065$. Связи между изменением уровня натрия в диализате и динамикой артериального давления, измеренного по всем временным точкам диализного цикла, не зафиксировано.

Изменение гипотензивной терапии за время исследования представлено в таблице 6.

Коррекция АД традиционно в диализной практике и в настоящем исследовании проводилась по преддиализному АД. Однако изменение артериального давления в результате гипотензивной терапии (и по другим причинам) происходит в разной степени для преддиализного, интрадиализного, последиализного и междиализного АД. Преддиализное АД снизилось почти в два раза больше, чем АД в других точках «диализного цикла», но коэффициент вариации изменения АД в ходе исследования для этих временных точек превышал таковой для преддиализного АД в 2-3,5 раза (рис. 6).

Таблица 6

Изменение гипотензивной терапии в ходе исследования

число гипотензивных препаратов	исходно	через 18 месяцев	различие, p
	число (доля) пациентов	число (доля) пациентов	
0	34 (31,8%)	54 (50,5%)	0,006
1	27 (25,2%)	27 (25,2%)	1,00
2	25 (23,4%)	18 (16,8%)	0,23
3	16 (15,0%)	5 (4,7%)	0,01
4	5 (4,7%)	3 (2,8%)	0,47
распределение в целом			0,018
назначение препаратов по фармгруппам			
БРА	11 (10,3%)	8 (7,5%)	0,16
иАПФ	36 (33,6%)	17 (15,9%)	0,002
β -блокаторы	47 (43,9%)	36 (33,6%)	0,12
БКК	42 (39,3%)	33 (30,8%)	0,20
центрального действия	13 (12,1%)	9 (8,4%)	0,30
нитраты	9 (8,4%)	5 (4,7%)	0,27
распределение в целом			0,79
общее число назначений	158	108	<0,01
на 1 пациента	1,48	1,01	
БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина; иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; БКК – блокаторы кальциевых каналов			

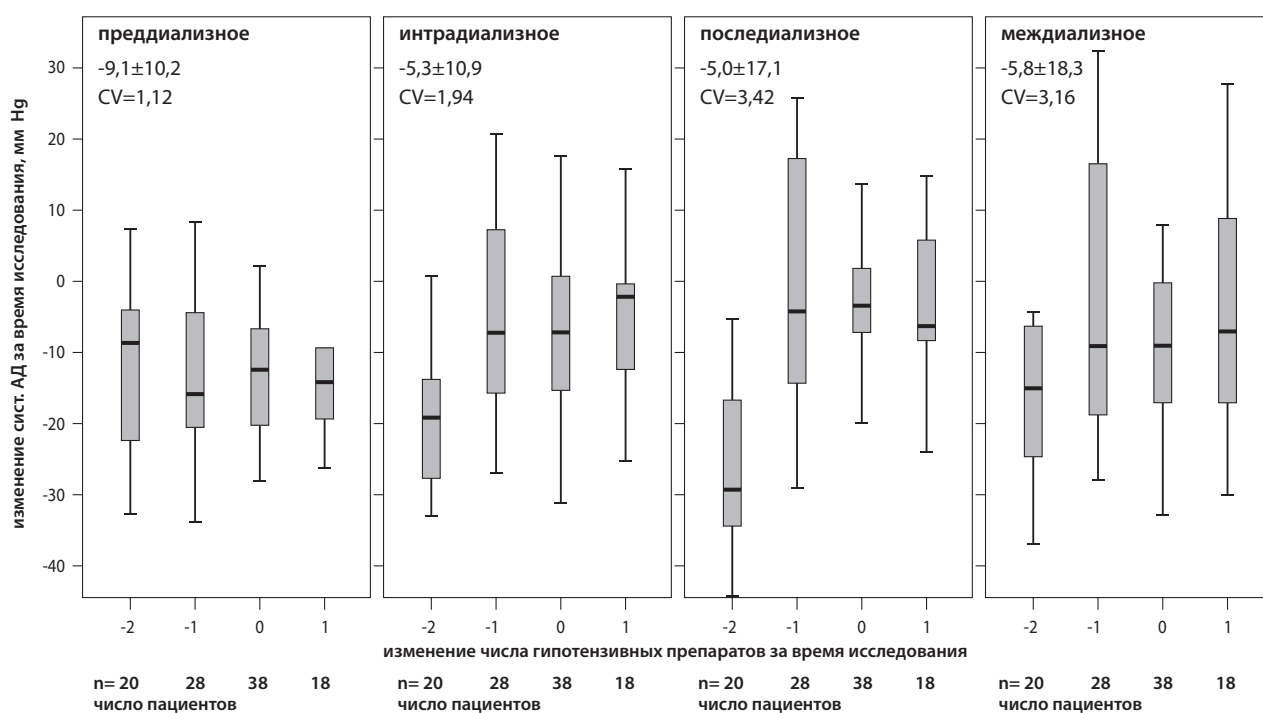


Рисунок 6. Изменение систолического АД за время исследования в зависимости от изменения числа назначенных гипотензивных препаратов

на каждой панели для различных временных точек измерения на протяжении диализного цикла представлено среднее изменение сист.АД (\pm стандартное отклонение) и CV – коэффициент вариации изменения АД.

На графиках не представлен один пациент с тремя отмененными препаратами и два пациента увеличением числа препаратов на 2.

Хотя связь между изменением в ходе исследования преддиализного АД и изменением междиализного АД оказалась сильной (коэффициент корреляции составил 0,64; $p < 0,001$), вариация изменения междиализного АД лишь на 41% объяснялась изменением преддиализного АД (коэффициент детерминации в линейной регрессии – 0,406) – рис. 7А. Более того, помимо случайных отклонений предсказанных значений от фактических, наблюдались системные смещения оценок динамики АД (рис. 7Б): при фактическом понижении междиализного систолического АД в ходе исследования динамика преддиализного АД предсказывала меньшее понижение междиализного АД и, наоборот, при фактическом повышении междиализного АД динамика преддиализного АД занижала предсказания междиализного АД. Таким образом, ориентация на преддиализное АД, например, при проведении гипотензивной терапии или при коррекции «сухого» веса для снижения Д может приводить к гипотензиям в междиализный промежуток, а рост преддиализного АД может недооценивать рост междиализного АД.

Обсуждение

Среди пациентов без выраженной ХБП возрастание систолического и диастолического АД (на каждые 20 мм Нг и на каждые 10 мм Нг, соответственно) связано с удвоением риска смерти от инсульта, а понижение АД в рандомизированных исследованиях

приводило к сопоставимому снижению рисков [42]. В общей популяции понижение в результате лечения систолического АД на 10 мм Нг приводит к достоверному уменьшению риска смерти на 13% за счет снижения рисков больших сердечно-сосудистых событий на 20%, ИБС на 17%, ХСН – на 28%, инсультов – а 27% [37]. В то же время, свидетельства, полученные в диализной популяции, противоречивы: в трех больших исследованиях авторы не нашли связи между АД и риском инсульта и только два относительно больших исследования нашли слабую связь [27, 42, 51, 57]. Во всех этих работах в качестве меры артериальной гипертензии использовалось преддиализное АД. При этом до настоящего времени не только не определены целевые значения АД, но и не ясно, на уровне какого АД следует ориентироваться: пред-, интра-, после- или междиализного [27, 51]. Эффективность медикаментозной терапии остается предметом рассмотрения не только в практических, но и в теоретических работах [55], рассматривающих подходы к оценке влияний с учетом временных соотношений.

Описанные в настоящем исследовании изменения АД в ходе «диализной» недели схожи с представленными в других работах: при 2-суточном мониторинге в первый день после диализа отмечается дальнейшее снижение АД с наименьшими уровнями в первую ночь; ночные значения АД во вторые сутки значительно увеличиваются; к окончанию вторых суток наблюдения АД возвращается к своему исходному уровню [5]. Суточное мониторирование

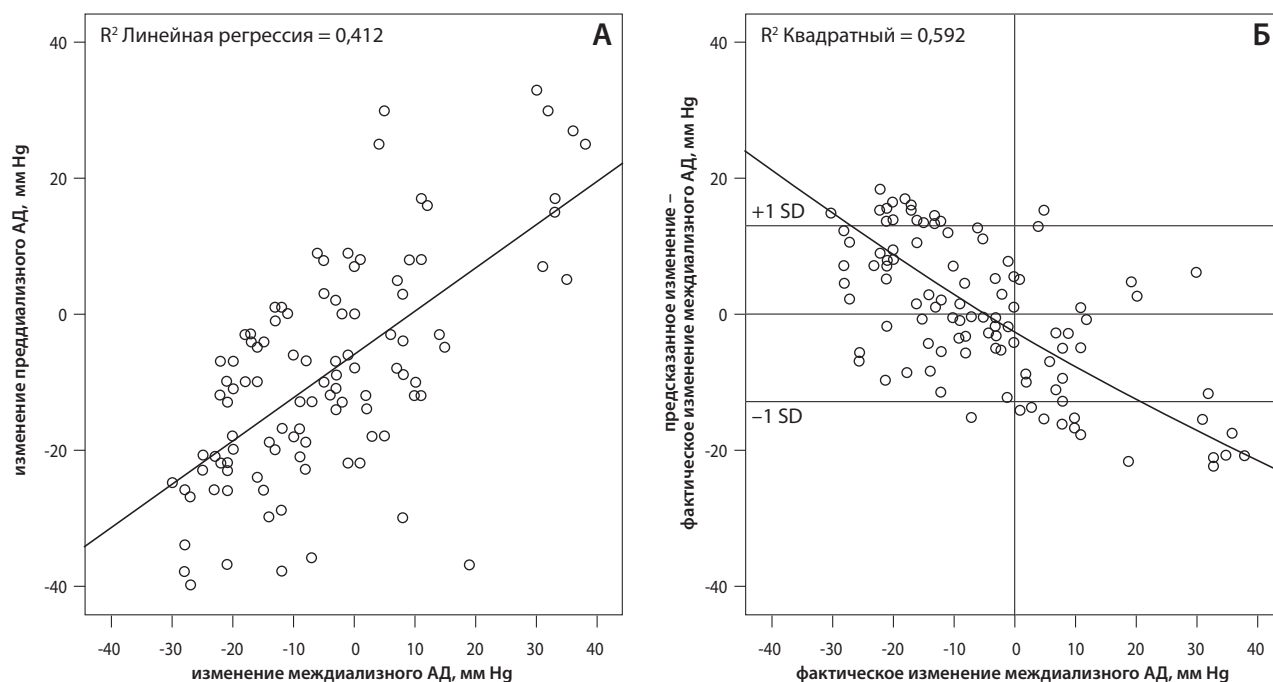


Рисунок 7. Связь между изменением (за период исследования) преддиализного систолического АД и изменением АД (А)

график остатков (Бланда-Альтмана) демонстрирует завышение предсказанными значениями изменения междиализного АД фактических при понижении междиализного АД в ходе исследования и занижение предсказанными значениями фактических при повышении АД в ходе исследования.

АД (СМАД) наилучшим образом предсказывало риски летальности в сравнении с «домашним» измерением, но границы оптимальных уровней АД были различными для этих двух методов контроля АД: менее 120-126 мм Hg и менее 133-144 мм Hg соответственно [22]. Следует отметить, что СМАД в меньшей степени подходит для практического мониторинга, чем самостоятельное домашнее измерение пациентами ввиду низкой доступности оборудования и некоторой обременительности для пациента.

В проспективном трехлетнем наблюдательном исследовании со 133 пациентами мы показали, что именно междиализное АД разделяет пациентов по выживаемости. Более того, понижение именно междиализного АД в результате гипотензивной терапии и улучшения коррекции водного баланса теснее всего связаны с лучшими результатами лечения.

В диализной части исследования CRIC [29] (326 пациентов с собранной информацией по «домашнему» АД) представлена линейная связь летальности и систолического АД в междиализные дни (+26% (95%ДИ 14%÷40%) в расчете на каждые 10 мм Hg, что близко к нашим оценкам: +23% на каждые 10 мм Hg (95%ДИ -1%÷+54%, $p=0,06$), но в нашем исследовании статистической значимости систолическое АД достигло в модели только как категориальная величина (более 123 мм Hg – два верхних тертиля). Дополнительный анализ чувствительности показал, что наилучшей точкой разделения пациентов по выживаемости является уровень 127 мм Hg (рис. 3). При анализе в пилотной части настоящего исследо-

вания [15] достоверно лучшей выживаемость была для нижних двух тертилей – в сравнении с верхним (>141 мм Hg) – возможно, из-за меньшего числа наблюдений – 86 v.133 пациентов в настоящем анализе. В исследовании CRIC среди диализных пациентов отмечена U-образная зависимость от АД, измеряемого в диализном центре – и значительно более слабая, чем при измерении в междиализный интервал. В нашем исследовании среди параметров АД, измеряемых в диализном центре, только систолическое АД после диализа приближалось по значимости для разделения выживаемости между нижним тертилем АД и двумя верхними (>122 мм Hg). При анализе пилотной части исследования (86 пациентов) в регрессионной модели Кокса с коррекцией по полу, возрасту, междиализной прибавке веса и сроку ЗПТ до старта исследования пребывание в верхнем тертиле (>146 мм Hg) последиализного систолического АД было связано с увеличением риска смерти (ОР=4,29; 95%ДИ 1,0÷18,3; $p=0,05$). В большей группе пациентов эта связь утратила статистическую значимость.

Большинство публикаций, характеризующих течение артериальной гипертензии у российской популяции диализных пациентов, относится к срезовым одномоментным исследованиям [3, 9, 10, 12]. Анализ выживаемости в Российском регистре ЗПТ среди вновь принятых на диализ пациентов в зависимости от уровня артериального давления показал, что только систолическое АД выше 180 мм Hg и диастолическое АД ниже 60 связано с статистически значимым повышением риска смерти [1]. Следует отметить, впрочем,

что оценивалось влияние артериального давления, зафиксированного на старте диализной терапии, которое во многом зависит от степени экстренности начала диализа и уровня преддиализной гипергидратации с учетом lag-феномена (отодвинутого по срокам снижения АД после достижения адекватного водного статуса) [32]. В нашем наблюдении обследованы prevalentные пациенты с медианой срока ЗПТ 29 (ИР 12÷99) месяцев, и анализ выживаемости проведен не только в зависимости от исходных значений АД, но и от его динамики.

В продолжительном проспективном наблюдении возраст, клинические признаки ИБС и уровень тропонина, но не артериальное давление (оцененное по средне-недельному преддиализному уровню) влияли на выживаемость [5]. В то же время, у подгруппы пациентов с ИБС развитие ишемии миокарда было отчетливо связано с параметрами АД в междиализный промежуток времени [6]. Рост индекса массы миокарда левого желудочка среди 49 пациентов на протяжении 5 лет был связан с АД в междиализный день ($r=0,41$; $p<0,01$), но не перед сеансом диализа ($r=0,28$; $p>0,1$) [54].

Возможно, наиболее детальный анализ значимости регистрации междиализного АД проведен группой R. Agarwal, которые более чем за 5 лет проследили судьбу 326 пациентов, разделив их на квартили по данным амбулаторного мониторинга АД (44 часа) и по результатам самостоятельного измерения пациентами АД дома. Риски смерти значимо повышались, начиная уже со второго квартиля АД как для амбулаторного мониторинга (120-135 мм Hg), так и «домашнего» измерения (133-149 мм Hg); log-rank в регрессии Кокса $p=0,007$ и $p=0,023$, соответственно). Границы квартилей для двух методов оказались разными (что позволило обсуждать различные целевые значения для разных методов измерения АД) [22]. Значительное количество пациентов в исследовании позволило в регрессионных моделях найти «оптимальные» диапазоны для «амбулаторного» (110-120 мм Hg) и «домашнего» (120-130 мм Hg) АД, что необходимо воспринимать, конечно, с некоторой осторожностью, особенно – с учетом того, что мы не можем прямо переносить выводы некоторых исследований на популяцию наших пациентов: например, в приведенном выше исследовании до 90% группы составляли афроамериканцы, у половины был сахарный диабет, возраст был выше среднероссийского на 10 лет, *средний* уровень гемоглобина (122 ± 14 г/л) превышал *верхнюю* границу целевого диапазона в России (120 г/л) [18], а средний вес заставлял предполагать высокий индекс массы тела.

Проведение коррекции гипотензивной терапии по междиализному давлению привела в небольшом рандомизированном исследовании к достоверному снижению средне-недельного АД на 10 мм Hg в отличие от такового в группе пациентов, где коррекция проводилась только по преддиализному АД [34]. Ана-

лиз соотношения динамики преддиализного и междиализного АД в ходе нашего исследования позволил предположить, что ориентация на преддиализное АД, например, при проведении гипотензивной терапии или при коррекции «сухого» веса для снижения АД может приводить к гипотензиям в междиализный промежуток, а рост преддиализного АД может недооценивать рост междиализного АД (рис. 7). В обоих случаях использование преддиализного АД в оценке результата вмешательства может привести к потенциально неблагоприятным последствиям в междиализные дни.

Эффективность назначения гипотензивной терапии подтверждена в ряде наблюдательных исследований, в частности, в большом исследовании, фиксировавшем по базе данных счетов Medicare историю лечения диализных пациентов иАПФ и БРА, бета-адреноблокаторами и блокаторами кальциевых каналов. В зависимости от регулярности (число прекращений-возобновлений терапии) и длительности предшествовавшей терапии снижение риска летальности, связанное с проведением гипотензивной терапии, варьировало от 10 до 46% [59]. Ранее мета-анализ восьми рандомизированных исследований (2811 пациентов) продемонстрировал 20%-ное снижение общей летальности (95%ДИ 34%÷4%) и 29% снижение сердечно-сосудистой летальности (95%ДИ 50%÷1%) в результате проведения гипотензивной терапии [41]. Тем не менее, первое рандомизированное исследование, оценивающее эффективность гипотензивной терапии, с предустановленными целевыми значениями преддиализного систолического АД (110÷140 и 155÷165 мм Hg) запущено только в 2014 году. Хотя рутинное преддиализное измерение АД является основным исследуемым фактором, параллельно будут оцениваться уровни АД, измеренные в домашних и амбулаторных условиях, правда, «в первую очередь, для оценки приверженности персонала и пациентов этим методикам» [39].

Необходимым условием и, в то же время, методом достижения целевых значений АД является обеспечение состояния эуволемии, что требует дальнейшего детального изучения связи между прибавкой веса и АД (систолическим и диастолическим – см. рис. 5), в том числе, и в разные временные точки по отношению к сеансу диализа. Эта задача становится все более актуальной с учетом того, что инструментальная оценка гидратации становится более доступной для нас [4, 7, 2, 14, 16].

Хотя индивидуализация уровня натрия в диализирующем растворе способна приводить к снижению междиализных прибавок веса без увеличения частоты интрадиализных осложнений [28], такая тактика не обеспечивала лучшего контроля преддиализного АД (систолического, диастолического, среднего) в центрах, где она применялась, в сравнении с центрами, где уровень натрия в диализате был унифицирован [40]. В доступной литературе мы

не нашли данных по влиянию индивидуализации натрия в диализирующем растворе на АД в междуализные промежутки. В нашем исследовании изменение уровня Na диализирующего раствора было небольшим, и связи между ним и динамикой АД, измеренного по всем временным точкам диализного цикла, не зафиксировано.

Эффекты учащения (более 3 раз в неделю по 2-8 часов) или удлинения (более 4 часов 3 раза в неделю) сеансов ГД продемонстрированы в крупном мета-анализе: снижение систолического АД на $13 \div 15$ мм Hg и уменьшение среднего количества гипотензивных препаратов на $0,7 \div 1,1$ (в зависимости от длительности наблюдения) [60]. В том же мета-анализе учащение сеансов ГД было связано со снижением ИММЛЖ на 32 (95%ДИ $10 \div 48$) г/м², удлинение – на 29 (95%ДИ $23 \div 40$) г/м². В недавнем анализе РКИ Frequent Hemodialysis Network у пациентов, рандомизированных в группу частого (6 раз в неделю) дневного (120 пациентов) и ночного (40 пациентов) диализа – в сравнении со стандартным трехразовым диализом – продемонстрировано снижение преддиализного АД на 8 (95%ДИ $4 \div 12$) и 4 ($1 \div 6$) мм Hg – для дневного и на 7 ($0 \div 14$) и 4 ($0 \div 8$) мм Hg – для ночного частого диализа с одновременным снижением числа гипотензивных препаратов на $0,36$ и на $0,44$, соответственно [46]. В нашем исследовании доля более частого диализа не превышала 3% и не могла быть достаточной для проведения сравнений.

На клинически важные исходы лечения пациентов с ХБП 5Д оказывают существенное воздействие одновременно большое число факторов, и для выделения влияния гипотензивной терапии важно наряду с фактом применения препарата учитывать и ряд характеристик терапии: по меньшей мере, доля времени, когда пациент получал препарат за избранный интервал, и число прекращений-возобновлений приема препарата. При уменьшении доли и увеличении этого числа снижение относительного риска ослабляется от четверти до трети исходной величины [55]. Такая оценка справедлива как в отношении медикаментозной терапии гипертензии в целом, так и при анализе эффективности отдельной группы препаратов: антагонистов РААС, бета-адреноблокаторов или блокаторов кальциевых каналов [59].

Таким образом, несмотря на достижения в технологии гемодиализа, гипотензивная терапия при стандартном трехразовом относительно коротком (4 часа, редко – дольше) гемодиализе часто становится необходимой.

Учет особенностей фармакокинетики отдельных препаратов в сочетании с анализом профиля АД в течение «диализной» недели поможет сделать выбор в пользу конкретных препаратов. Возможно, обоснован акцент на препараты с замедленным выведением у диализных пациентов. Например, иАПФ хорошо диализируются (кроме фозиноприла); это позитивно при интрадиализной гипотонии, но должно учиты-

ваться при интрадиализной гипертензии. В нашем исследовании спектр применяемых гипотензивных препаратов был близок к таковому в некоторых опубликованных работах, представивших детальную информацию по гипотензивной терапии [26,31]. Следует признать, что информации из клинических работ, выполненных среди ГД-пациентов, в настоящее время недостаточно, чтобы формулировать специальные рекомендации по фармакотерапии артериальной гипертензии. Единственное, опубликованное к настоящему времени исследование по прямому сравнению эффективности двух классов препаратов – иАПФ (лизиноприл) и бета-адреноблокатор (атенолол), дало подтверждение равной эффективности в предотвращении прогрессирования левожелудочковой гипертрофии (первичная точка), но разделило препараты по связанной с их применением большей для лизиноприла частоте серьезных сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт и госпитализация из-за сердечной недостаточности) – ОР $2,36$; $p=0,001$. В группе лизиноприла также выше на 61% была общая частота госпитализаций и в 3 раза выше – частота госпитализаций из-за ухудшения сердечной недостаточности [20]. Предупреждением против невынужденного назначения комбинации иАПФ и БРА служат результаты наблюдательного исследования среди 30 тысяч пациентов крупной диализной сети, впервые начинавших терапию одним из этих препаратов или их комбинацией; именно последняя была связана с большим на 45% относительным риском сердечно-сосудистой летальности. С большим риском (на 27%) в сравнении с комбинациями на основе БРА была связана и комбинированная терапия на основе иАПФ [30].

Учет всех этих обстоятельств позволит при накоплении массива данных по каждому из них подойти к формированию алгоритма коррекции артериальной гипертензии у пациентов на диализе [36].

В исследовании с 332 пациентами рандомизация в группу частого или частого ночного (6 раз в неделю) диализа в сравнении со стандартным трехразовым диализом в центре за 2 месяца понизило систолическое АД на $7,7$ мм Hg и диастолическое на $3,9$ мм Hg [46]. Это произошло параллельно с уменьшением числа гипотензивных препаратов на $0,4$ и сохранялось на протяжении 12 месяцев исследования.

Дальнейшее накопление клинических данных в этой области может быть важным для улучшения результатов лечения ГД, а гипотензивная терапия, включая контроль водного баланса и медикаментозная, способна позитивно влиять на симптомы, внешне кажущиеся несвязанными с перегрузкой объемом [24].

Ограничение исследования: возможность распространить выводы исследования на широкую диализную популяцию ограничена ввиду того, что работа была проведена в одном центре, целесообразно расши-

рить группу пациентов. В исследование не включена систематическая инструментальная оценкой «сухого» веса – полезное дополнение к оценке клинической.

Заключение

Уровень артериального давления в междиализные дни в большей степени, чем артериальное давление до или в ходе сеанса диализа, влияет на выживаемость пациентов. Положительная динамика междиализного АД за время исследования связана с лучшими исходами лечения в отличие от динамики пери- и интрадиализного АД. Коррекция АД по результатам «домашнего» измерения АД может приводить к лучшей коррекции средне-недельного артериального давления, чем ориентация на данные измерения в диализном центре.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Бикбов Б.Т., Томилини Н.А. Факторы риска смерти больных, впервые начинающих лечение гемодиализом (по данным Регистра Российского диализного общества). Нефрология и диализ. 2008. 10(1): 35-43
2. Бовкун И.В., Румянцев А.И. Состояние жидкостных пространств организма у пациентов с хронической болезнью почек, получающих лечение программным гемодиализом. Нефрология. 2012. 16(3-1): 98-105.
3. Ветчинникова О.Н., Агальцов М.В., Пронина В.П. и соавт. Особенности течения синдрома артериальной гипертензии у больных хронической почечной недостаточностью на перитонеальном диализе. Нефрология и диализ. 2006. 8(2): 158-163.
4. Вишневецкий К.А., Герасимчук Р.П., Земченков А.Ю. Коррекция «сухого веса» у больных, получающих лечение программным гемодиализом, по результатам векторного анализа биоимпеданса. Нефрология. 2014. 18(2):61-71.
5. Добронравов В.А., Владимиров Ю.Ф., Боровская Е.А. и соавт. Ишемия миокарда у больных на программном гемодиализе: результаты 7-летнего проспективного обсервационного исследования. Нефрология. 2013. 17(1): 49-59.
6. Добронравов В.А., Смирнов А.В., Владимиров Ю.Ф., Боровская Е.А. Связь между развитием эпизодов ишемии миокарда и изменениями артериального давления у больных с ИБС, получающих лечение хроническим гемодиализом. Нефрология. 2008. 12(3): 24-35.
7. Дудко М.Ю., Шутков Е.В., Капитанов Е.Н., Ермоленко В.М. Влияние нарушений водного баланса на состояние сердечно-сосудистой системы у больных на заместительной почечной терапии. Нефрология и диализ. 2006. 8(3): 244-249.
8. Ермоленко В.М., Филатова Н.Н. О целевых значениях артериального давления у больных ХБП (Обзор литературы). Нефрология и диализ. 2010. 12(4): 238-241.
9. Зайва М.В., Странгуль А.И., Сторожасков Г.И. и соавт.

Динамика артериального давления у больных на программном диализе во время сеанса и в междиализный период. Нефрология и диализ. 2005. 7(3): 327.

10. Казакова И., Певлев Е., Шачков О. Взаимосвязь вариабельности артериального давления и метаболических параметров у больных, находящихся на программном гемодиализе. Нефрология и диализ. 2015. 17(3): 313-314.

11. Кутырина И.М., Швецов М.Ю., Фолин В.В. и соавт. Диагностика и лечение артериальной гипертензии при хронической болезни почек. Национальные рекомендации Научного общества нефрологов России и Ассоциации нефрологов. Клиническая нефрология 2015. 4: 4-29.

12. Ляшенко О.А., Гуревич К.Я., Корнеев А.М. Клинические, лабораторные и инструментальные характеристики, ассоциированные с артериальной гипертензией у больных, находящихся на программном гемодиализе. Нефрология. 2011. 15(2): 49-56.

13. Панкратенко Т.Е., Эмирова Х.М., Абасеева Т.Ю. и соавт. Гипергидратация и артериальная гипертензия у детей с терминальной стадией хронической почечной недостаточности. Нефрология и диализ. 2011. 13(3): 344-345. Рахматуллина Л.Н., Гуревич К.Я. Состояние водного статуса у больных, получающих различные виды заместительной почечной терапии. Нефрология и диализ. 2013. 15(1): 74-86.

14. Сабодаш А.Б., Казанцева Н.С., Земченков А.Ю. и соавт. Артериальная гипертензия и выживаемость у пациентов на гемодиализе. Нефрология. 2016. 18(4):62-71.

15. Стржков А.Г., Терехов В.А., Поз Я.А. и соавт. Персистирующая и интермиттирующая гипергидратация у пациентов на программном гемодиализе: методы оценки и коррекции. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2015. 17(1): 103-108.

16. Стржков А.Г., Терехов В.А., Гаврилин В.А. и соавт. Интрадиализная артериальная гипотензия и ее профилактика при помощи мониторинга относительного объема крови (Обзор литературы). Нефрология и диализ. 2010. 12(4): 250-253.

17. Шило В.Ю., Земченков А.Ю., Гуревич К.Я. и соавт. Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек. Нефрология и диализ. 2016. 18(1): 19-34.

18. Agarwal R., Alborzi P., Satyan S. Light RP. Dry-weight reduction in hypertensive hemodialysis patients (DRIP): a randomized, controlled trial. Hypertension. 2009. 53(3): 500-507.

19. Agarwal R., Sinha A.D., Pappas M.K. et al. Hypertension in hemodialysis patients treated with atenolol or lisinopril: a randomized controlled trial. Nephrol Dial Transplant. 2014. 29(3): 672-81.

20. Agarwal R., Sinha A.D. Cardiovascular protection with antihypertensive drugs in dialysis patients: systematic review and meta-analysis. Hypertension. 2009. 53(5): 860-6.

21. Agarwal R. Blood pressure and mortality among hemodialysis patients. Hypertension. 2010. 55(3): 762-8.

22. Agarwal R. Pro: Ambulatory blood pressure should be used in all patients on hemodialysis. Nephrol Dial Transplant. 2015. 30(9): 1432-7.

23. Agarwal R. Treating hypertension in hemodialysis improves symptoms seemingly unrelated to volume excess. Nephrol Dial Transplant. 2016. 31(1): 142-9.

24. Akbari A., Clase C.M., Acott P. et al. Canadian Society of

- Nephrology commentary on the KDIGO clinical practice guideline for CKD evaluation and management. *Am J Kidney Dis.* 2015. 65(2): 177-205.
25. *Alborçzi P., Patel N., Agarwal R.* Home blood pressures are of greater prognostic value than hemodialysis unit recordings. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007. 2(6): 1228-34.
 26. *Arnold J., Sims D., Ferro C.J.* Modulation of stroke risk in chronic kidney disease. *Clin Kidney J.* 2016. 9(1): 29-38.
 27. *Arramreddy R., Sun S.J., Munoz Mendoza J. et al.* Individualized reduction in dialysate sodium in conventional in-center hemodialysis. *Hemodial Int.* 2012. 16(4): 473-80.
 28. *Bansal N., McCulloch C.E., Rahman M. et al.* Blood pressure and risk of all-cause mortality in advanced chronic kidney disease and hemodialysis: the chronic renal insufficiency cohort study. *Hypertension.* 2015. 65(1): 93-100.
 29. *Chan K.E., Ikiçler T.A., Gamboa J.L. et al.* Combined angiotensin-converting enzyme inhibition and receptor blockade associate with increased risk of cardiovascular death in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2011. 80(9): 978-85.
 30. *Chang T.I., Zheng Y., Montez-Rath M.E., Winkelmayr W.C.* Antihypertensive Medication Use in Older Patients Transitioning from Chronic Kidney Disease to End-Stage Renal Disease on Dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016. pii: CJN.10611015.
 31. *Charra B., Bergstrom J., Scribner B.H.* Blood pressure control in dialysis patients: importance of the lag phenomenon. *Am J Kidney Dis.* 1998. 32 (5): 720-724.
 32. *Cohen J.B., Townsend R.R.* Antihypertensive Medication in Patients Pre- and Postdialysis: Still Hazy After All These Years. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016. pii: CJN.06130616.
 33. *da Silva G.V., de Barros S., Abensur H. et al.* Home blood pressure monitoring in blood pressure control among haemodialysis patients: an open randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2009. 24(12): 3805-11.
 34. *Davenport A.* Using dialysis machine technology to reduce intradialytic hypotension. *Hemodial Int.* 2011. 15 Suppl 1: S37-42.
 35. *Enam N., Kakkad K., Amin A., Lever C.* Management of hypertension in the hemodialysis population: a review of the literature. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2014 Jul 31. 4.
 36. *Ettehad D., Emdin C.A., Kiran A. et al.* Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016. 387(10022):957-67.
 37. *Gorostidi M., Santamaría R., Alcázar R et al.* Spanish Society of Nephrology document on KDIGO guidelines for the assessment and treatment of chronic kidney disease. *Nefrologia.* 2014. 34(3): 302-16.
 38. *Gul A., Miskulin D., Gassman J. et al.* Design of the Blood Pressure Goals in Dialysis pilot study. *Am J Med Sci.* 2014. 347(2): 125-30.
 39. *Hecking M., Karaboyas A., Rayner H. et al.* Dialysate sodium prescription and blood pressure in hemodialysis patients. *Am J Hypertens.* 2014. 27(9): 1160-9.
 40. *Heerspink H.J., Ninomiya T., Zoungas S. et al.* Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet.* 2009. 373 (9668): 1009-1015.
 41. *Herrington W., Haynes R., Staplin N. et al.* Evidence for the prevention and treatment of stroke in dialysis patients. *Semin Dial.* 2015. 28(1): 35-47.
 42. *Huang S.H., Filler G., Lindsay R., McIntyre C.W.* Euvolemia in hemodialysis patients: a potentially dangerous goal? *Semin Dial.* 2015. 28(1): 1-5
 43. *Jardine A.G.* Con: Ambulatory blood pressure measurement in patients receiving haemodialysis: a sore arm and a waste of time? *Nephrol Dial Transplant.* 2015. 30(9):1438-41.
 44. KDIGO Blood Pressure Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2012. 2(Suppl): 337-414.
 45. *Kotanko P., Garg A.X., Depner T. et al.* Effects of frequent hemodialysis on blood pressure: Results from the randomized frequent hemodialysis network trials. *Hemodial Int.* 2015. 19(3): 386-401
 46. *Kron S., Schneditz D., Leimbach T. et al.* Determination of the critical absolute blood volume for intradialytic morbid events. *Hemodial Int.* 2016. 20(2):321-6.
 47. *Leung K.C., Quinn R.R., Ravani P., MacRae J.M.* Ultrafiltration biofeedback guided by blood volume monitoring to reduce intradialytic hypotensive episodes in hemodialysis: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2014. 15: 483.
 48. *Levin N.W., Kotanko P., Eckardt K.U. et al.* Blood pressure in chronic kidney disease stage 5D-report from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes controversies conference. *Kidney Int.* 2010. 77(4):273-84.
 49. *Li Z., Lacson E. Jr., Lowrie E.G. et al.* The epidemiology of systolic blood pressure and death risk in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2006. 48(4): 606-615
 50. *McIntyre C.W., Goldsmith D.J.* Ischemic brain injury in hemodialysis patients: which is more dangerous, hypertension or intradialytic hypotension? *Kidney Int.* 2015. 87: 1109-1115.
 51. *McIntyre C.W.* Recurrent circulatory stress: the dark side of dialysis. *Semin Dial.* 2010. 23: 449-451.
 52. *Myers O.B., Adams C., Roberts M.R. et al.* Age, race, diabetes, blood pressure, and mortality among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2010. 21(11): 1970-8.
 53. *Ogura M., Yamada Y., Teravaki H. et al.* Home systolic blood pressure on the morning of dialysis days has prognostic impact for hypertensive hemodialysis patients. *Clin Exp Nephrol.* 2012. 16(3): 427-32.
 54. *Phadnis M.A., Shireman T.I., Wetmore J.B. et al.* Estimation of Drug Effectiveness by Modeling Three Time-dependent Covariates: An Application to Data on Cardioprotective Medications in the Chronic Dialysis Population. *Stat Biopharm Res.* 2014. 6(3):229-240.
 55. *Roberts M.A.* Commentary on the KDIGO Clinical Practice Guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton).* 2014. 19(1): 53-5.
 56. *Sánchez-Perales C., Vázquez E., García-Cortés M.J. et al.* Ischaemic stroke in incident dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2010. 25(10):3343-3348.
 57. *Shafi T., Wabeed S., Zager P.G.* Hypertension in hemodialysis patients: an opinion-based update. *Semin Dial.* 2014.27(2):146-53.
 58. *Shireman T.I., Phadnis M.A., Wetmore J.B. et al.* Antihypertensive medication exposure and cardiovascular outcomes in hemodialysis patients. *Am J Nephrol.* 2014. 40(2): 113-22.
 59. *Susantitapong P., Koulouridis I., Balk E.M. et al.* Effect of

frequent or extended hemodialysis on cardiovascular parameters: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2012. 59(5): 689-99.

60. *Taler S.J., Agarnal R., Bakris G.L. et al.* KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for management of blood pressure in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2013. 62(2): 201-13.

61. *Verbeke F., Lindley E., Van Bortel L. et al.* A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guideline for the management of blood pressure in non-dialysis-dependent chronic kidney disease: an endorsement with some caveats for real-life application. *Nephrol Dial Transplant.* 2014. 29(3): 490-6.

62. *Zoccali C., Tripepi R., Torino C. et al.* Moderator's view: Ambulatory blood pressure monitoring and home blood pressure for the prognosis, diagnosis and treatment of hypertension in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2015. 30(9): 1443-8.

Дата получения статьи: 19.07.2016

Дата принятия к печати: 01.10.2016

Плацентарные факторы ангиогенеза и дифференциальная диагностика при массивной протеинурии у беременных

Клиническое наблюдение и обзор литературы

А.В. Беспалова¹, Н.Л. Козловская², Ю.В. Коротчаева², Т.В. Бондаренко¹

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы “Городская клиническая больница имени А.К. Ерамишанцева” Департамента Здравоохранения города Москвы (ГБУЗ “ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ”),
129327, г. Москва, ул. Ленская, д. 15

² Федеральное бюджетное образовательное учреждение профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова),
119435 ул. Россолимо, д. 11, стр. 4, Москва, Россия

Placental angiogenesis factors and differential diagnosis of severe proteinuria during pregnancy

Case report and review

A.V. Beshpalova¹, N.L. Kozlovskaya², U.V. Korotchaeva², T.V. Bondarenko¹

¹ A.K. Eramishancev Moscow City Hospital, 129327, Lenskaya str. 15, Moscow, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,
119435, Rossolimo str. 11, building 4, Moscow, Russia

Ключевые слова: беременность, преэклампсия, гломерулярный эндотелиоз, подоцитопатия, ангиогенные и антиангиогенные факторы роста, васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF), плацентарный фактор роста (PlGF), растворимая FMS-подобная тирозинкиназа-1 (sFlt-1)

Резюме

Массивная протеинурия, впервые возникшая или нарастающая во время беременности, может быть связана как с обострением гломерулярных болезней (в первую очередь, хронического гломерулонефрита), так и с развитием преэклампсии (ПЭ), разграничение которых до недавнего времени было затруднено. В статье на конкретном клиническом примере обсуждаются важные аспекты дифференциальной диагностики двух этих видов патологии у беременных пациенток на основании определения уровня высокочувствительных специфических маркеров ПЭ: ангиогенных факторов – сосудистого эндотелиального (VEGF) и плацентарного факторов роста (PlGF) и их антагониста – растворимой FMS-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1). Подчеркивается, что исследование баланса плацентарных факторов роста и их рецепторов представляет собой не только современный доступный и неинвазивный метод ранней диагностики преэклампсии, но и обеспечивает надежный инструмент разграничения первичной почечной и акушерской патологии в случаях нарастающей во время беременности протеинурии, что позволит скорректировать тактику ведения беременности у пациенток с заболеваниями почек. Предлагается включить исследование баланса ангиогенных факторов в перечень обязательных методов обследования беременных женщин с патологией почек, начиная со II триместра гестации.

Адрес для переписки: 129327, г. Москва, ул. Ленская, д. 15. Беспалова Анна Владимировна
E-mail: nickname-anna@mail.ru

Abstract

Severe proteinuria that develops or increases during pregnancy may be a symptom of both glomerular diseases (in particular, glomerulonephritis) or preeclampsia (PE). The differential diagnostics was difficult until recently. In the article we use a real clinical case to discuss important aspects of the differential diagnosis between these two types of pathology during pregnancy by determining levels of angiogenic factors – vascular endothelial growth factor (VEGF), placental growth factor (PlGF) and their antagonist – soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1). The determination of the balance of placental growth factors and their receptors is not only a modern, non-invasive not expensive method of early diagnosis of preeclampsia. It is also a reliable method of the discrimination between primary renal diseases and obstetric pathology in patients with increasing proteinuria during pregnancy, which will determine the management of pregnancy in patients with renal diseases. It is proposed to include the determining the balance of angiogenic and antiangiogenic factors to the list of mandatory methods for screening of pregnant women with renal diseases since the second trimester.

Key words: pregnancy, preeclampsia, glomerular endotheliosis, podocyte injury, angiogenic and antiangiogenic factors, vascular endothelial growth factor (VEGF), placental growth factor (PlGF), soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1)

Введение

Впервые появившаяся во время беременности или нарастающая (особенно после 20 недели гестации) протеинурия у женщин с отягощенным почечным анамнезом до сих пор вызывает оправданную настоятельность как акушеров-гинекологов, так и нефрологов, поскольку может быть признаком как почечного заболевания, не связанного с беременностью, так и проявлением преэклампсии (ПЭ). Известно, что ПЭ как одно из наиболее серьезных и частых (5-10% всех беременностей) осложнений беременности до настоящего времени остается основной причиной материнской и перинатальной смертности [4, 23]. В связи с этим поиск новых диагностических маркеров ПЭ, которые позволили бы как можно раньше выявлять пациенток с высокими риском развития этого состояния, прогнозировать возможный вариант дальнейшего течения беременности и, как следствие, определять акушерскую тактику в каждом конкретном случае, представляет собой актуальную практическую задачу. Её решение тем более важно, что в большинстве случаев появления или нарастания протеинурии в «нестандартные» для ПЭ сроки (18-34 нед.) возникает необходимость проведения дифференциального диагноза между ПЭ и гломерулярными болезнями, в первую очередь, гломерулонефритом (ГН). К сожалению, определение креатинина крови и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) может помочь не во всех случаях, поскольку значения первого показателя у беременных ниже, а второго – выше, чем до беременности, поэтому их «нормальные» значения могут создать ложное впечатление сохранной функции почек, тогда как на деле имеет место ее нарушение, характерное, в первую очередь, для тяжелой ПЭ. У пациенток с этой патологией особенно часто нарушается процесс клубочковой фильтрации, что проявляется в снижении СКФ в среднем в два раза по сравнению со здоровыми беременными женщинами, у которых этот показатель составляет 120-150 мл/мин. До недавнего времени маркеры, позво-

ляющие с высокой вероятностью дифференцировать ХГН и ПЭ, отсутствовали. Введение в акушерскую практику исследования ангиогенных факторов – сосудистого эндотелиального (VEGF) и плацентарного фактора роста (PlGF) и их антагониста – растворимой FMS-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1), высокочувствительных и специфичных диагностических маркеров ПЭ, позволяет сегодня с большой вероятностью исключить или, наоборот, подтвердить акушерскую патологию.

Приводим клиническое наблюдение особенностей течения беременности у пациентки с хроническим ГН (ХГН), у которой выявление дисбаланса между ангиогенным и антиангиогенным факторами (PlGF/sFlt-1) позволило своевременно диагностировать тяжелую ПЭ, осложнившую имеющуюся патологию почек.

Пациентка М., 29 лет, находилась под совместным наблюдением акушеров-гинекологов и нефрологов ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ» и клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева УКБ №3 Первого МГМУ им И.М. Сеченова во время беременности в период с февраля по май 2013 г.

С 19 лет (2003 г.) страдала транзиторной артериальной гипертензией (АГ) с эпизодами повышения артериального давления (АД) максимально до 180/100 мм рт.ст, не обследовалась, регулярно не лечилась. С детства имеет избыточную массу тела (ИМТ 31,6 кг/м²). С 25 лет (2009 г.) стала выявляться протеинурия до 0,4 г/л, в марте 2012 г. при обследовании уровень креатинина крови (СКр) составлял 115 мкмоль/л, расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 56 мл/мин. Был диагностирован ХГН, хотя дополнительное обследование, в том числе нефробиопсия, не проводилось. Продолжала нерегулярно принимать антигипертензивные препараты.

В 2013 г. наступила первая (настоящая) беременность, многоплодная (монохориальная моноамниотическая двойня). С ранних сроков (с 5-6 нед.) отмечено стойкое повышение АД до 140/90 мм рт.ст.,

в связи с чем была начата антигипертензивная терапия (амлодипин 10 мг/сут, конкор 10 мг/сут). При обследовании на 13-14 нед. – признаки нарушения функции почек (СКр 120 мкмоль/л, СКФ 81 мл/мин по данным пробы Реберга), нарастание протеинурии до 1,2-1,4 г/л, гиперфибриногенемия (8,3 г/л).

Госпитализирована в нефрологическое отделение клиники им. Е.М. Тареева на сроке беременности 15-16 нед., где в связи с нарастанием АД до 150/90 мм рт.ст., несмотря на уже проводимую антигипертензивную терапию, к лечению был добавлен допегит 1500 мг/сут, что привело к стабилизации АД. По данным обследования протеинурия составляла 0,75-0,8 г/сут, общий белок 68,6 г/л, альбумин 38,5 г/л, общий холестерин 6,77 ммоль/л, триглицериды 4,54 ммоль/л, ЛДГ 287 ед./л (норма 240-480 ед./л), фибриноген 7,82 г/л (норма 2,0-4,0 г/л). Однако отмечалось дальнейшее снижение функции почек (нарастание СКр до 1,4 мг/дл, снижение СКФ до 64-62 мл/мин). УЗДГ почечных сосудов выявила снижение почечного кровотока, признаки ишемического поражения почек. Для выяснения возможной причины гемодинамических нарушений у беременной женщины с ХГН проведено исследование полиморфизма генов свертывающей системы крови: выявлены гетерозиготные мутации генов ингибитора активатора плазминогена (PAI-1), гликопротеина Grp1a (TGGA2, F224F), метионин-синтазы редуктазы (MTRR), что подтвердило наличие у пациентки мультигенной формы тромбофилии. Связанное с ней гиперкоагуляционное состояние могло внести свой вклад в развитие ишемии почек. Для профилактики маточно-плацентарной недостаточности и улучшения почечного кровотока, с учетом многочисленных факторов риска осложнений беременности, больной была начата терапия низкомолекулярными гепаринами (НМГ): назначен клексан 80 мг/сут.

Дальнейшее течение беременности протекало с неуклонным нарастанием протеинурии, достигшей к 24-25 нед. гестации 5,33 г/сут, хотя нефротический синдром не сформировался (общий белок 68-66 г/л). Функция почек оставалась стабильно сниженной. Нарастание протеинурии после 20 недели беременности требовало проведения дифференциальной диагностики между обострением ХГН и развитием ранней ПЭ. Отягощенный почечный анамнез (мочевой синдром, АГ, признаки снижения функции почек еще до наступления беременности), срок гестации, в который отмечено ухудшение при стабильных показателях АД и СКр, делали наиболее вероятным предположение об обострении ХГН. Поэтому пациентке был назначен преднизолон *per os* 30 мг/сут, с постепенным повышением до 40 мг/сут при прежних объемах антигипертензивной и антикоагулянтной терапии. Однако к 26-27 нед. беременности отмечено дальнейшее нарастание протеинурии до 11,1 г/сут и повышение СКр до 142 мкмоль/л.

Проведенное в эти сроки акушерское обследование выявило признаки фетоплацентарной недостаточности, синдром внутриутробной задержки развития обоих плодов (СЗРП) II степени. Неэффективность кортикостероидной терапии и появление признаков страдания плодов свидетельствовали, скорее, в пользу развития ранней ПЭ. Для подтверждения этого предположения выполнено исследование молекулярных маркеров ПЭ: получены крайне низкие показатели PlGF – 30,2 пг/мл (норма 170-950 пг/мл) и чрезвычайно высокий уровень sFlt-1 – 11590 пг/мл (норма 1500-4500 пг/мл) с нарушением соотношения sFlt-1/PlGF – 383,8 (норма 2-21), что позволило подтвердить диагноз ранней тяжелой преэклампсии. Выраженный дисбаланс про- и антиангиогенного факторов в сочетании с имеющимся нарастанием азотемии, АГ, признаками страдания обоих плодов послужил показанием к досрочному родоразрешению; 03.05.2013 г. проведена операция кесарева сечения, извлечены живые глубоко недоношенные мальчики с экстремально низкой массой тела – 480 г и 510 г, длиной 28 см и 29 см. соответственно, 07.05.2013 дети были переведены в реанимационное отделение детской городской клинической больницы им. Н.Ф. Филатова.

Для дальнейшего наблюдения пациентка была госпитализирована в нефрологическое отделение ГБУЗ «ГКБ им А.К. Ерамишанцева» ДЗМ. В течение 2 недель после родоразрешения отмечено снижение уровня креатинина крови до 129 мкмоль/л, протеинурии до 4,8 г/сут (диурез 3300 мл/сут), сохранялся нормальный уровень общего белка 66 г/л, гиперхолестеринемия 13,9 ммоль/л. Через 2 недели после родов, 21.05.2013 г., пациентке была выполнена нефробиопсия. Морфологическое исследование ткани почки выявило картину фокально-сегментарного гломерулосклероза: в препарате 10 клубочков, 5 из них полностью склерозированы, еще в 3 клубочках имеются участки сегментарного склероза капиллярных петель с отложениями гиалина в этих зонах и грубыми сращениями с капсулой Боумена, диффузно-очаговый склероз и атрофия канальцев, занимающие 25-30% паренхимы. Артерии – гипертрофия мышечного слоя. Артерии малого калибра и артериолы без особенностей. Иммунофлюоресцентное исследование оказалось неинформативным в связи с отсутствием в присланном материале ткани почки (препарат представлен мышечной и жировой тканью). С учетом полученных данных начато снижение дозы преднизолона до полной отмены, акцент в лечении был сделан на нефропротективную терапию: добавлены ингибиторы АПФ, назначены статины, возобновлено лечение антикоагулянтами (клексан 40 мг/сут в течение месяца), прерванное для выполнения биопсии.

К настоящему времени в результате проводимой в течение 2,5 лет антигипертензивной и нефропротективной терапии (лизиноприл 10 мг/сут, конкор

5 мг/сут, кордафлекс 40 мг/сут, крестор 10 мг/сут, кардиомагнил 75 мг/сут) сохраняется стабильно нормальный уровень АД (120-130/80-90 мм рт.ст.), скорректированы нарушения липидного обмена, однако отмечается медленное прогрессирование почечной недостаточности с развитием ХБП 3Б ст. – в 2015 г. уровень СКр достиг 187 мкмоль/л, рСКФ 30 мл/мин.

Обсуждение

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует современные возможности дифференциальной диагностики между прогрессированием (обострением) во время беременности заболевания почек, диагностированного до зачатия, и ПЭ при нарастающих после 20 нед. гестации протеинурии и признаках ренальной дисфункции. Диагностические сложности, возникающие в подобных ситуациях, хорошо известны каждому нефрологу. Очевидно, что нарастание протеинурии во II-III триместрах беременности у женщин с установленным диагнозом почечного заболевания может происходить по трем сценариям: обострение, развитие преэклампсии, наложившейся на имеющуюся патологию при ее стабильном течении, или их сочетание. При этом наиболее вероятным считается второй сценарий, поскольку даже на ранних (1 и 2) стадиях хронической болезни почек (ХБП) независимо от нозологического диагноза риск ПЭ более чем в 7 раз превышает таковой у здоровых беременных [30]. Обострение заболевания почек (чаще всего брайтовой болезни или волчаночного нефрита) во второй половине беременности также возможно, однако частота его неизвестна и, по видимому, может быть сопоставимой с частотой ПЭ. Так, в исследовании В.А. Рогова и соавт., изучавших динамику протеинурии и артериального давления у беременных пациенток с ХГН, частота обострения заболевания во время беременности составила 12%, а частота ПЭ – 10% [6].

У представленной пациентки заболевание почек, рассматриваемое как ХГН, было диагностировано задолго до наступления беременности. Однако под наше наблюдение больная с нарастающей протеинурией попала уже беременной, что существенно затрудняло верификацию диагноза. Безусловно, неуклонное увеличение количества белка в моче, начиная с ранних сроков гестации, давало основания в первую очередь обсуждать возможность обострения ХГН, чему не противоречили резистентная к двум препаратам АГ и нарушение функции почек, которые стали более выраженными с начала беременности. При этом динамика СКр и СКФ соответствовала закономерностям, свойственным изменениям этих показателей при нормальном процессе гестации: уровень креатинина практически не возрос, а СКФ увеличилась на 50% и достигла 81 мл/мин, создавая обманчивое впечатление улучшения функции почек по сравнению с «догестационным» периодом, тогда

как в действительности выраженность ренальной дисфункции нарастала. Так, на сроке 13-14 нед. СКФ у нашей пациентки была почти вдвое ниже своего нормального гестационного значения.

Анализируя динамику почечного процесса, начиная от его дебюта, и не имея возможности выполнить беременной женщине биопсию почки, мы предположили, что дополнительный вклад в раннее прогрессирование ХГН могли вносить выраженные метаболические нарушения и выявленная при обследовании мультигенная форма тромбофилии. С другой стороны, значительное нарастание протеинурии после 20 нед. беременности в сочетании с признаками фетоплацентарной недостаточности могло свидетельствовать о развитии ранней ПЭ. Не исключалась также возможность сочетания обострения ХГН с преэклампсией. В сложившейся ситуации единственным методом, позволившим дифференцировать эти состояния и определившим дальнейшую тактику ведения пациентки, стало исследование ангиогенных и антиангиогенных плацентарных факторов (PlGF и sFlt-1).

Преэклампсия представляет собой мультисистемное патологическое состояние, возникающее во второй половине беременности (после 20-й нед.), характеризующееся артериальной гипертензией (систолическое артериальное давление – САД – более 140 мм рт.ст. и диастолическое артериальное давление – ДАД – более 90 мм рт.ст.) в сочетании с протеинурией ($\geq 0,3$ г/л в суточной моче), нередко отеками и проявлениями полиорганной/полисистемной дисфункции/недостаточности [12].

До настоящего времени этиология и патогенез ПЭ полностью не расшифрованы. Процессы, ведущие к ее развитию, начинаются в I триместре, однако клинические признаки «материнского синдрома» обычно не проявляются до начала II или III триместров беременности. Тяжелая ПЭ может приводить к нарушениям функций почек, печени, сердечно-сосудистой системы и ЦНС у матери. В 30,6-51,5% случаев она осложняется хронической плацентарной недостаточностью, в 22,7-43,9% – задержкой внутриутробного развития плода, в 28,0-51,5% наблюдений – гипоксией плода [27].

Сегодня установлено, что наиболее значимым патогенетическим фактором ПЭ является нарушение инвазии цитотрофобласта. Этот процесс начинается с перемещения большого числа клеток плода против тока крови в мелких спиральных артериях матки. Клетки цитотрофобласта стимулируют синтез веществ, вызывающих максимальное расширение спиральных артерий с утратой ими эндотелиального и мышечного слоев и трансформацией из сосудов мышечного типа в зияющие синусоиды, не реагирующие на прессорные воздействия. Трансформация спиральных артерий представляет собой адаптивную реакцию, направленную на обеспечение развивающегося плода кислородом и питательными веществами.

ми. Данный процесс начинается в конце I триместра беременности и завершается к 18-20 нед. гестации [25, 27, 37]. В случае неполноценной физиологической перестройки спиральных артерий возможно частичное или полное сохранение в них мышечного слоя и, следовательно, способности к вазоконстрикции. Таким образом, суженный просвет спиральных артерий не может обеспечить адекватного прироста плацентарного кровотока и, в конечном итоге, приводит к ишемии ворсин, уменьшению кровоснабжения плаценты и, как следствие, кровоснабжения развивающегося плода [2]. Все это запускает каскад последовательных событий в организме матери, приводящий к развитию ПЭ.

Очевидно, что нормальное развитие плаценты напрямую зависит от процессов ангиогенеза и васкулогенеза. Васкулогенез представляет собой образование и развитие кровеносных сосудов *de novo* из мезодермальных клеток-предшественников, ангиогенез-создание новых сосудов из уже существующих сосудистых структур [11]. Процессы ангиогенеза находятся под жестким контролем и зависят от баланса ангиогенных факторов роста и его антагонистов в микроокружении эндотелиальных клеток.

К ангиогенным факторам роста относятся эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF), плацентарный фактор роста (PlGF) и фактор роста фибробластов (bFGF), первые два из которых являются ключевыми факторами, регулирующими ангиогенез гестационного периода [19].

Существует несколько изоформ VEGF, которые различаются по способности взаимодействовать с компонентами экстрацеллюлярного матрикса и рецепторами клеточной поверхности. Преобладающими изоформами VEGF являются растворимые VEGF₁₆₅ и VEGF₁₂₁, а также изоформы VEGF₁₈₉ и VEGF₂₀₆, которые находятся в связанном состоянии и мобилизуются только в результате протеолиза [19]. VEGF повышает выработку оксида азота (NO) и простаглицлина (PGI₂), вызывая вазодилатацию, а также обладает антитромботическими и противовоспалительными свойствами, снижает адгезию лейкоцитов [16]. VEGF влияет на развитие новых кровеносных сосудов и выживание незрелых сосудов (сосудистая поддержка), связываясь с двумя близкими по строению мембранными тирозинкиназными рецепторами (рецептор-1 VEGF и рецептор-2 VEGF) и активируя их. Эти рецепторы экспрессируются клетками эндотелия стенок кровеносных сосудов, в то время как VEGF экспрессируют клетки трофобласта. Связывание VEGF с этими рецепторами оказывает ангиогенное действие и запускает сигнальный каскад, который в конечном итоге стимулирует рост эндотелиальных клеток сосуда, их выживание и пролиферацию, формирование новой сосудистой сети [43].

PlGF (плацентарный фактор роста) также относится к семейству VEGF (гомологичен на 42% с VEGF)

и, как следствие, является одним из важнейших регуляторов формирования плаценты и васкуляризации ее ворсин [1, 5, 26]. PlGF потенцирует пролиферацию эндотелиальных клеток, усиливает стимулирующее действие VEGF, а также увеличивает проницаемость сосудов [8, 43]. PlGF осуществляет свое воздействие на эндотелий через специфическое связывание с рецептором VEGF-R1. Считают, что PlGF в большей степени воздействует на процессы ангиогенеза, чем васкулогенеза, однако также отмечается, что PlGF и VEGF-R1 влияют на мобилизацию мезенхимальных предшественников эндотелиальных клеток, которые участвуют в васкулогенезе [34]. Таким образом, оба фактора – VEGF и PlGF – конкурентно взаимодействуют с рецептором VEGF-R1. Поэтому повышенная секреция VEGF и PlGF приводит к истощению VEGF-R1 [34].

Неотъемлемой частью нормального ангиогенеза является продукция антиангиогенных факторов. К ним относятся VEGF-R1 (Flt-1), также известный как FMS-подобная тирозинкиназа, VEGF-R2 (Flk-1, KDR), VEGF-R3 (Flt-4) и эндоглин. Растворимые формы этих рецепторов способны связывать сосудистые факторы роста в циркуляции, замедляя или блокируя процессы ангиогенеза [40]. sFlt-1 представляет собой растворимую изоформу Flt-1, которая является трансмембранным рецептором VEGF. Хотя sFlt-1 лишен трансмембранного домена, он содержит лиганд-связывающий участок и способен связывать циркулирующие VEGF и PlGF, предотвращая взаимодействие фактора роста с трансмембранным рецептором. Таким образом, sFlt-1 обладает антиангиогенным эффектом [7, 27]. Растворимый эндоглин (Seng) является изоформой корцептора трансформирующего фактора роста бета (TGF-бета). Так как растворимая изоформа эндоглина содержит TGF-бета-связывающий домен, он может связывать циркулирующий TGF-бета, соответственно, уменьшать его уровень в плазме крови. TGF-бета является проангиогенной молекулой, но при высоком уровне Seng, обладающем антиангиогенным эффектом, он утрачивает свои свойства и инактивируется. Таким образом, Seng играет важную роль в развитии дисфункции эндотелия и в патогенезе плацентарной недостаточности [22, 36].

Очевидно, что для нормального развития и функционирования плаценты важно равновесие между различными механизмами ангиогенеза, а также баланс между процессами ангиогенеза и апоптоза, который поддерживается соотношением проангиогенных и антиангиогенных факторов, секретлируемых как самими эндотелиальными клетками, так и клетками микроокружения. Изменение баланса цитокинов и сосудистых факторов роста в микроокружении эндотелиальных клеток лежит в основе нарушений процессов плацентации, гестации и преждевременных родов [2]. Кроме того, по механизму обратной связи, сама ишемизированная плацента способна продуци-

ровать различные факторы, в первую очередь, избыточное количество sFlt-1, которые могут вызывать повреждение эндотелиальных клеток и приводить к дисбалансу сосудистых факторов роста, что также способствует развитию системной эндотелиальной дисфункции материнского организма и прогрессирующему нарастанию тяжести плацентарной недостаточности [36, 40].

В почках дисфункция эндотелия представлена картиной гломерулярного капиллярного эндотелиоза с отеком эндотелиальных клеток, утратой ими фенестр и отслойкой от базальной мембраны, приводящими к окклюзии просвета капилляров, что позволяет рассматривать поражение почек при ПЭ как особый тип тромботической микроангиопатии (ТМА), несмотря на редкость тромбозов капиллярных петель клубочков [4, 9, 24, 39]. В последние годы роль дисбаланса проангиогенных и антиангиогенных факторов широко обсуждается в качестве пускового механизма развития не только артериальной гипертензии, но и протеинурии у пациенток с ПЭ, аналогично тому, как это было установлено при лечении злокачественных опухолей антиангиогенными препаратами, блокирующими VEGF, что, как оказалось, может индуцировать развитие ренальной ТМА [4, 17, 20, 29]. Сегодня не вызывает сомнений важная роль VEGF в поддержании структурной и функциональной целостности эндотелия клубочков. Однако VEGF, вырабатываемый подоцитами, действует не только паракринно, т.е. на клетки гломерулярного эндотелия, но и, что особенно важно, аутокринно, т.е. на сами подоциты, способствуя сохранению их нормальной структуры и функции. Блокада VEGF, чем бы ни была она вызвана, приводит к нарушениям цитоскелета подоцитов, распластыванию ножек, повреждению щелевой диафрагмы и протеинурии, а также развитию гломерулярного эндотелиоза [17, 32, 40]. Значение дефицита VEGF для развития ренальной ТМА было убедительно продемонстрировано на примере анти-VEGF терапии некоторых видов рака, которая либо блокирует внеклеточное связывание VEGF с его рецепторами (анти-VEGF антитела – бевацизумаб, ранибизумаб) либо ингибирует внутриклеточные сигнальные пути VEGF рецепторов (ингибиторы рецепторов тирозинкиназы – сунитиниб, сорафениб, лапатиниб), что замедляет рост опухоли за счет подавления образования новых неполноценных кровеносных сосудов. Оказалось, однако, что нежелательным явлением, ассоциированным с подобной терапией, может стать развитие почечной ТМА, клинические проявления которой аналогичны симптомам преэклампсии [10, 33]. У пациенток с преэклампсией механизм блокады VEGF иной и обусловлен избытком sFlt, который вырабатывается ишемизированной плацентой и блокирует не только PlGF, но и в первую очередь, VEGF. Дефицит VEGF вследствие его нейтрализации избыточными количествами sFlt-1 приводит к нарушению эндоте-

лиально-подоцитарного взаимодействия, проявляющегося артериальной гипертензией, нарастающей протеинурией и ухудшением функции почек в наиболее тяжелых случаях [17, 20, 21, 24, 29]. Продолжая аналогию между преэклампсией и анти-VEGF терапией, следует отметить, что прекращение последней способствует купированию даже тяжелых проявлений ТМА, как и элиминация плаценты в процессе родов, после чего симптомы преэклампсии обычно быстро регрессируют [13, 15, 17].

Таким образом, поражение почек при ПЭ обусловлено сочетанием гломерулярного эндотелиоза с подоцитопатией [20, 21]. В основе обоих морфологических феноменов лежит блокада ангиогенных факторов sFlt-1, в избытке вырабатываемых ишемизированной плацентой. Проявлением эндотелиоза служит АГ и нарушение функции почек, проявлением подоцитопатии – массивная протеинурия, которая в ряде случаев может приводить к развитию нефротического синдрома. По-видимому, выраженность клинических проявлений ПЭ может быть связана с тем, какая из "почечных составляющих" материнского синдрома преобладает: при преобладании тяжелого поражения эндотелия на первый план могут выйти артериальная гипертензия и прогрессирующее ухудшение функции почек, при преобладании подоцитопатии – нарастающая протеинурия. У нашей пациентки наиболее вероятным представляется второй сценарий. Это подтверждается снижением протеинурии после родоразрешения более чем в 2 раза, даже несмотря на то, что она страдала ФСГС, также представляющим собой вариант подоцитопатии. В раннее развитие почечной недостаточности и АГ, имевшихся у нее до беременности и усугубившихся по мере развития процесса гестации, с нашей точки зрения, могла внести свой вклад мультигенная тромбофилия, послужившая дополнительным фактором, усиливающим ишемию почек за счет нарастающего микроциркуляторного тромбообразования в результате неадекватного гемостатического ответа на беременность, в пользу чего свидетельствуют признаки персистирующей гиперкоагуляции в разных сроках гестации.

Детальное изучение основ фетоплацентарного ангиогенеза, многофакторной этиологии и патогенеза ПЭ, роли дисбаланса сосудистых факторов роста и их антагонистов в генезе ПЭ позволяет разрабатывать методы ранней диагностики преэклампсии и дифференциальной диагностики таких нередко сходных по клинической картине состояний как гломерулонефриты и преэклампсия.

Установлено, что концентрация PlGF при нормально протекающей беременности постепенно нарастает, начиная с 15-й недели, достигая максимума на 28-32 неделе, а затем сходным образом снижается. Согласно опубликованным данным, уменьшение концентрации PlGF и увеличение – sFlt-1 регистрируются за несколько недель до появления клиниче-

ских симптомов преэклампсии, что может служить скрининговым тестом уже в конце I триместра беременности. В нескольких исследованиях было показано, что концентрация PlGF начинает снижаться за 9-11 недель до манифестации ПЭ, достигая значительной выраженности уже за 5 недель до появления артериальной гипертензии и протеинурии [25, 35, 41]. Эти изменения уровня PlGF более выражены у женщин с ранним началом преэклампсии и особенно до 26 нед. гестации [14, 31]. Установлено также, что у пациенток с ранним началом преэклампсии (на сроке менее 34 нед. гестации) средний уровень sFlt-1 и соотношение sFlt-1/PlGF выше, чем у женщин, не проявляющих признаков патологии [28]. Приведенные данные позволяют рассматривать ангиогенные факторы в качестве не только диагностических маркеров преэклампсии, но и её предикторов. Это убедительно показано в некоторых исследованиях с применением комбинации доплерографии сосудов матки с измерением содержания ангиогенных факторов для выявления пациенток с высоким риском ранней манифестации и/или тяжелого течения преэклампсии. Так, Espinoza с соавт. показали, что сочетание патологической скорости кровотока с концентрацией PlGF менее 280 пг/мл в плазме крови матери на сроке беременности от 22 до 26 нед. связано с высоким риском преэклампсии [18].

Таким образом, выявленный во II-III триместрах беременности дисбаланс между уровнями PlGF и sFlt-1 не только играет важную вспомогательную роль для подтверждения диагноза преэклампсии (чувствительность тестов 89%, специфичность 97%) [42], но и, по-видимому, может служить надежным дифференциально-диагностическим тестом для разграничения акушерской патологии почек от первичного почечного страдания. Это предположение хорошо иллюстрируют результаты исследования A. Espinoza et al. [38]. Сравнивая показатели уровней сосудистых факторов роста и их антагонистов в группах пациенток с ХБП, преэклампсией, а также в контрольной группе здоровых беременных, авторы показали, что уровень sFlt-1 у пациенток с ПЭ (средние значения 13519,5 пг/мл) значительно превосходил таковые у женщин с ХБП и в контрольной группе (1988 и 2499 пг/мл, соответственно), тогда как значения PlGF в группе пациенток с преэклампсией были, напротив, значимо ниже (в среднем 32,6 пг/мл), чем в группе с ХБП и контроле (426,5 и 279,3 пг/мл, соответственно). Как следствие, соотношение sFlt-1/PlGF оказалось достоверно более высоким в группе преэклампсии (средние значения составляли 436) по сравнению с группами ХБП (в среднем 4,0) и контроля (в среднем 9,4), причем значимые различия показателей двух последних групп отсутствовали [38].

У представленной нами пациентки были выявлены резкое снижения уровня PlGF (оказавшегося в 6 раз меньшим, чем нижняя граница нормы, что, безусловно, подтверждало наличие тяжелой плацен-

тарной недостаточности), многократное повышение концентрации sFlt-1 и соответственно крайне высокий показатель соотношения sFlt-1/PlGF. Следует отметить, что значения исследованных факторов у нашей больной полностью соответствовали приводимым в литературе. Таким образом, исследование баланса ангиогенных факторов позволило своевременно диагностировать тяжелую преэклампсию, что определило тактику ведения пациентки, в первую очередь, необходимость экстренного досрочного родоразрешения. Необходимо подчеркнуть, что полученные результаты помогли отвергнуть наше первоначальное предположение о гестационном обострении ХГН и отменить необоснованное назначение кортикостероидов. Анализируя ситуацию постфактум, в том числе и с учетом результатов нефробиопсии, можно было бы утверждать, что лечение преднизолоном назначать не следовало, поскольку у пациентки, с детства имеющей избыточную массу тела, весьма вероятной представлялась возможность вторичного ФСГС. Однако, понимая это, мы, тем не менее, не могли исключить и первичный ФСГС, а также другие морфологические варианты ГН, для лечения которых стероиды применяются. Именно поэтому было принято решение о выполнении биопсии почки не через 8 недель после родов, как это рекомендуют пациенткам, перенесшим ПЭ, а раньше, особенно принимая во внимание дебют нефропатии по крайней мере за 4 года до беременности, а не во время её, что позволяло ожидать присутствия в биоптате морфологических признаков как возможного ГН, так и ПЭ. Раннее выполнение нефробиопсии, с нашей точки зрения, помогло бы скорректировать тактику лечения пациентки, поскольку кортикостероиды мы планировали отменить.

Правомерность избранной тактики ведения больной полностью подтвердилась после родоразрешения: в течение 2-х недель СКр снизился практически до своих исходных «догестационных» значений, а суточная протеинурия уменьшилась более чем втрое, хотя лечение преднизолоном было прекращено. Обсуждая ситуацию нашей пациентки, хотелось бы обратить внимание на наличие у нее множественных факторов риска ПЭ, эффект которых даже не суммируется, а умножается, давая возможность прогнозировать развитие тяжелой акушерской патологии практически со 100% вероятностью. К ним, помимо существования ХБП как таковой, относятся артериальная гипертензия, избыточная масса тела, мультигенная тромбофилия и многоплодная беременность. Однако даже в этом случае прогнозируемой преэклампсии нарастающая, начиная с относительно ранних сроков беременности, протеинурия создавала значительные диагностические трудности. И только выявленный дисбаланс ангиогенных факторов стал решающим аргументом в пользу окончательного диагноза ранней преэклампсии.

Очевидно, что в случаях беременности у пациенток с любым установленным диагнозом заболевания

почек, но в первую очередь, диагнозом хронического ГН или волчаночного нефрита, исследование баланса ангиогенных факторов должно войти в перечень обязательных методов обследования. Это тем более важно в случаях беременностей высокого риска (обусловленного сочетанием нескольких неблагоприятных факторов), аналогичных представленному нами. Учитывая, что ХБП является одним из наиболее значимых факторов риска ПЭ, а исследование концентрации sFlt-1, PlGF и расчет их соотношения является доступным и высокоинформативным методом диагностики преэклампсии, особенно ранней и наиболее тяжелой ее формы, определение этих показателей следует выполнять в динамике, начиная со II, а, возможно, и с конца I триместров, чтобы при первых же признаках изменения их значений определиться с диагнозом и выбором тактики ведения беременности. Такой подход позволит решить вопрос о целесообразности сохранения данной беременности и профилактике развития преэклампсии. Однократное исследование маркеров преэклампсии как метода дифференциальной диагностики первичной гломерулярной патологии и преэклампсии при нарастающей протеинурии позволяет дифференцировать эти состояния и принять решение о необходимости родоразрешения в целях сохранения жизни и здоровья женщины и плода на том этапе, когда времени на профилактику преэклампсии уже не остается [3].

Заключение

Представленное клиническое наблюдение иллюстрирует новый подход к диагностике преэклампсии, значение которого особенно трудно переоценить в сложных или сомнительных ситуациях, требующих проведения дифференциального диагноза между первичной гломерулярной патологией почек и преэклампсией. Исследование плацентарных факторов роста PlGF и VEGF и их рецептора sFlt-1 представляет собой не только современный доступный и неинвазивный метод ранней диагностики преэклампсии, но и обеспечивает надежный инструмент разграничения первичной почечной и акушерской патологии в случаях нарастающей во время беременности протеинурии, независимо от того, сформировался или нет нефротический синдром.

Определение дисбаланса ангиогенных факторов роста и их антагонистов как диагностического критерия преэклампсии является высокочувствительным и высокоспецифичным методом, позволяющим не только принять своевременные меры при развитии преэклампсии, но и, уже на ранних сроках гестации, выделить среди беременных группу риска ее возникновения. Это позволит скорректировать тактику ведения беременности, дополнив её мерами, направленными на профилактику плацентарной недостаточности, что поможет предупредить неблаго-

приятные исходы беременности и уменьшить материнскую и перинатальную смертность.

С другой стороны, отсутствие дисбаланса ангиогенных факторов даже при высокой протеинурии будет свидетельствовать об обострении не акушерской, а именно почечной патологии, что может дать основания для пролонгирования беременности и своевременного решения вопроса о назначении патогенетической терапии заболевания почек.

Учитывая сказанное, следует заключить, что сегодня акушеры и нефрологи, действуя сообща, должны добиваться внедрения в повседневную клиническую практику исследования про- и антиангиогенных плацентарных факторов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Бурлев В.А., Павлович С.В. Ангиогенез и ангиогенные факторы роста в регуляции репродуктивной системы у женщин. Проблемы репродукции. 1999. 5: 6-13.
2. Волкова Е.В., Копылова Ю.В. Роль сосудистых факторов роста в патогенезе плацентарной недостаточности. Акушерство, гинекология, репродукция. 2013. 7(2): 29-33.
3. Иванец Т.Ю., Алексеева М.А., Логинова Н.С. и соавт. Плацентарный фактор роста и fms-подобная тирозинкиназа-1 как маркеры преэклампсии в динамике беременности. Клиническая лабораторная диагностика. 2013. 8: 14-17.
4. Козловская Н.А., Меркушева А.П., Кириданова Т.В. и соавт. Влияние дисбаланса плацентарных факторов ангиогенеза на клинические проявления «ранней» и «своевременной» преэклампсии. Нефрология и диализ. 2013. 15(3): 206-215.
5. Павлов К.А., Дубова Е.А., Шеголев А.П. Фетоплацентарный ангиогенез при нормальной беременности: роль плацентарного фактора роста и ангиопоэтинов. Акушерство и гинекология. 2010. 6: 10-15.
6. Рогов В.А., Зозуля О.В., Тареева П.Е. и соавт. Значение динамики протеинурии и артериального давления для выявления позднего токсикоза у беременных хроническими заболеваниями почек и гипертонической болезнью. Терапевт. архив. 1995. 67(5): 24-27.
7. Сидорова П.С., Милованов А.П., Боровкова Е.П., Солоницын А.Н. Иммуногистохимическая оценка распределения фактора роста эндотелия сосудов в плаценте, плацентарном ложе матки при нормальной беременности и у женщин с преэклампсией. Архив патологии. 2008. 1: 12-15.
8. Соколов Д.П. Васкулогенез и ангиогенез в развитии плаценты. Журнал акушерства и женских болезней. 2007. 3: 129-133.
9. Baumwell A., Karumanchi S.A. Preeclampsia: clinical manifestation and molecular mechanisms. Nephron. Clin. Pract. 2007. 106: 72-81.
10. Boll'ee G., Patey N., Cazajous G. et al. Thrombotic microangiopathy secondary to VEGF pathway inhibition by sunitinib. Nephrology Dialysis Transplantation. 2009. 24(2): 682-685.
11. Burton G.I., Charnock-Jones D.S., Jauniaux E. Regulation

of vascular growth and function in the human placenta. *Reproduction*. 2009. 138(6): 895-902.

12. Chandiramani M., Waugh J., Shennan A. Management of hypertension and preeclampsia in pregnancy. *Trends Urol Gynaecol Sex Health*. 2007. 12: 23-28.

13. Costero O., Picaço L.M., Zamora P. et al. Inhibition of tyrosine kinases by sunitinib, associated with focal segmental glomerulosclerosis lesion in addition to thrombotic microangiopathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2010. 25(3): 1001-1003.

14. Crispi F., Llorca E., Domínguez C. et al. Predictive value of angiogenic factors and uterine artery Doppler for early-versus late-onset preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008. 31: 301-309.

15. De Vivo A., Baviera G., Giordano D. et al. Endoglin, PlGF and sFlt-1 as markers for predicting preeclampsia. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2008. 87(8): 837-842

16. Del Rio M., Martínez J.M., Bennasar M. et al. Prenatal diagnosis of a right ventricular diverticulum complicated by pericardial effusion in the first trimester. *Ultrasound. Obstet. Gynecol*. 2005. 25: 409-411.

17. Eremina V., Jefferson A., Kowalewska J. et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N. Engl. J. Med*. 2008. 358: 1129-1139.

18. Espinoza J., Romero R., Nien J.K. et al. Identification of patients at risk for early onset and/or severe preeclampsia with the use of uterine artery Doppler velocimetry and placental growth factor. *Am J Obstet Gynecol*. 2007. 196: 326.e1-13.

19. Forbes K., Westwood M. Maternal growth factor regulation of placental development and fetal growth. *Journal of Endocrinology*. 2010. 207: 1-16.

20. Garovic V., Wagner S., Petrovic L. et al. Glomerular expression of nephrin and synaptopodin, but not podocin, is decreased in kidney sections from women with preeclampsia. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2007. 22: 1136-1143.

21. Henao D., Saleem M.A., Cadavid A.P. Glomerular disturbances in preeclampsia: disruption between glomerular endothelium and podocyte symbiosis. *Hypertens. Pregnancy*. 2009. 1: 1-11.

22. Hoffmann P., Saoudi Y., Benharouga M. et al. Role of EG-VEGF in human placentation: Physiological and pathological implications. *J. Cell. Mol. Med*. 2009 Aug. 13(8B): 2224-2235.

23. James P.R., Nelson-Piercy C. Management of hypertension before, during and after pregnancy. *Heart*. 2004. 90: 1499-1504.

24. Karumanchi S.A., Maynard S.E., Stillman I.E. et al. Preeclampsia: a renal perspective. *Kidney Intern*. 2005. 67: 2101-2113.

25. Levine R., Maynard S., Qian C. et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med*. 2004. 350: 672-683.

26. Maglione D., Guerriero V., Vignetto G. et al. Two alternative mRNAs coding for the angiogenic factor, placental growth factor (PlGF), are transcribed from a single gene of chromosome 14. *Oncogene*. 1993. 8: 925-931.

27. Maynard S.E., Min J.Y., Merchan J. et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J. Clin. Invest*. 2003. 111: 649-658.

28. Moore Simas T.A., Cranford S.L., Solitro M.J. et al. Angiogenic-factors for the prediction of preeclampsia in high-risk

women. *Am J Obstet Gynecol*. 2007. 197: 244.e1-244.e8.

29. Muller-Deile J., Schiffer M. Renal involvement in preeclampsia: similarities to VEGF ablation therapy. *J. of Pregnancy*. 2011(2011): 6 pages. Article ID 176973.

30. Munkelbaugen J., Vikse B.E. New aspects of pre-eclampsia: lessons for the nephrologist. *Nephrol Dial Transplant* 2009 doi:10.1093/ndt/gfp341

31. Ohkuchi A., Hirashima C., Matsubara S. et al. Alterations in placental growth factor levels before and after the onset of preeclampsia are more pronounced in women with early onset severe preeclampsia. *Hypertens Res*. 2007. 30: 151-159.

32. Ostendorf T., Kunter U., Eitner F. et al. VEGF mediates glomerular endothelial repair. *Journal of Clinical Investigation*. 1999. 104(7): 913-923.

33. Patel T.V., Morgan J.A., Demetri G.D. et al. A preeclampsia-like syndrome characterized by reversible hypertension and proteinuria induced by the multitargeted kinase inhibitors sunitinib and sorafenib. *Journal of the National Cancer Institute*. 2008. 100(4): 282-284.

34. Plaisier M., Dennert I., Rost E. et al. Decidual vascularization and the expression of angiogenic growth factors and proteases in first trimester spontaneous abortions. *Hum. Reprod*. 2009 Jan. 24(1): 185-197.

35. Pollitti B.M., Fry A.G., Saller D.N. et al. Second trimester maternal serum placental growth factor and vascular endothelial growth factor for predicting severe, early-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2003. 101: 1266-1274.

36. Redman C.W., Sargent I.I. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science*. 2005. 308: 1592-4.

37. Roberts J.M., Cooper D.V. Pathogenesis and genetics of preeclampsia. *Lancet*. 2001. 357: 53-56.

38. Rolfo A., Attini R., Nuzzo A.M. et al. Chronic kidney disease may be differentially diagnosed from preeclampsia by serum biomarkers. *Kidney International*. 2012. doi:10.1038/ki.2012.348.

39. Stillman I.E., Karumanchi S.A. The glomerular injury of preeclampsia. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2007. 18: 2281-2284.

40. Sugimoto H., Hamanog Y., Charytan D. et al. Neutralization of circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) by anti-VEGF antibodies and soluble VEGF receptor 1 (sFlt-1) induces proteinuria. *Journal of Biological Chemistry*. 2003. 278(15): 12605-12608.

41. Taylor R.N., Grimwood J., Taylor R.S. et al. Longitudinal serum concentrations of placental growth factor: evidence for abnormal placental angiogenesis in pathologic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2003. 188: 177-182.

42. Verlobren S., Galindo A., Schlembach D. et al. An automated method for the determination of the sFlt-1/PlGF ratio in the assessment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2010. 202: 161-173.

43. Wilson H., Wiegand S.J., Rudge J.S., Fraser H.M. Prevention of thecal angiogenesis, antral follicular growth, and ovulation in the primate by treatment with vascular endothelial growth factor Trap R1R2. *Endocrinology*. 2002. 143: 2797-2807.

Дата получения статьи: 19.09.16

Дата принятия к печати: 17.10.16

Ангиогенные и антиангиогенные факторы у беременных с хронической болезнью почек: роль коэффициента sFlt-1/PlGF в прогнозировании и диагностике преэклампсии

И.Г. Никольская¹, Е.И. Прокопенко², А.В. Ватазин², Т.С. Будыкина¹

¹ ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии, 110000 Россия, Москва, ул. Покровка, дом 22А

² ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, 129110 Россия, Москва, ул. Щепкина, дом 61/2,

Angiogenic and antiangiogenic factors in pregnant women with chronic kidney disease: the role of sFlt-1/PlGF ratio in the prediction and diagnosis of preeclampsia

I.G. Nikolskaya¹, E.I. Prokopenko², A.V. Vatazin², T.S. Budikina¹

¹ Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, 110000 Moscow, Russian Federation, Pokrovka str., 22A

² M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, 129110 Moscow, Russian Federation, Shchepkina str., 61/2

Ключевые слова: беременность, хроническая болезнь почек, преэклампсия, ангиогенные факторы, растворимая fms-подобная тирозинкиназа 1, плацентарный фактор роста

Резюме

Цель работы: сравнить уровни ангиогенных и антиангиогенных факторов в различные сроки беременности, осложненной и неосложненной ПЭ у пациенток с ХБП и оценить значение коэффициента sFlt-1/PlGF в прогнозировании и диагностике ПЭ у женщин с заболеваниями почек.

Методы: у 130 беременных с ХБП в различные сроки гестации определялись в сыворотке крови уровни антиангиогенного фактора sFlt-1 и ангиогенного фактора PlGF с расчетом коэффициента sFlt-1/PlGF. Полученные результаты сравнивались у пациенток с ПЭ и без ПЭ. Для определения прогностической ценности коэффициента sFlt-1/PlGF выполнялось построение ROC-кривых с оценкой качества прогноза.

Результаты: у пациенток с ХБП и ПЭ во втором триместре гестации медиана PlGF была значимо ниже по сравнению с женщинами без ПЭ: 134 (7-2113) пг/мл против 317 (59-2203) пг/мл, $p=0,001$, а медиана коэффициента sFlt-1/PlGF – достоверно выше: 9,87 (1,86-701) против 4,57 (0,69-19,2), $p=0,001$. Наиболее выраженное повышение коэффициента sFlt-1/PlGF во втором триместре наблюдалось у беременных с ранней (до 34 недель беременности) ПЭ по сравнению с пациентками без ПЭ: 30,1 (2,37-701) против 4,66 (0,79-17,1), $p=0,00009$. В группе пациенток с ПЭ тенденция к росту коэффициента sFlt-1/PlGF наблюдается за 5 недель до родов, а за 3 недели его значение достоверно превышало соответствующий показатель при неосложненной беременности. При индивидуальных значениях коэффициента sFlt-1/PlGF выше 6,3 во втором триместре беременности риск ПЭ был повышен, а при значении коэффициента выше 20,7 ПЭ развивалась у всех беременных.

Выводы: определение коэффициента sFlt-1/PlGF является ценным методом прогнозирования и ранней диагностики ПЭ у беременных с ХБП.

Адрес для переписки: Ирина Георгиевна Никольская

Телефон: 8 (495) 625-63-17 *E-mail:* nikolskaya.55@bk.ru

Abstract

Aim: to compare the levels of angiogenic and antiangiogenic factors in different periods of pregnancy complicated or not complicated by PE, in patients with CKD and assess the significance of sFlt-1/PlGF ratio in the prediction and diagnosis of PE in women with kidney disease.

Methods: in 130 pregnant women with CKD at different stages, the gestation serum levels of sFlt-1 and PlGF have been determined, and the sFlt-1/PlGF ratio was calculated and compared in patients with and without PE. To determine the prognostic value of the sFlt-1/PlGF ratio, the ROC-curves were plotted and the quality of prognosis was assessed.

Results: in CKD patients who develop PE compared with women without PE, the median PlGF in the second trimester of pregnancy were significantly lower – 134 (7-2113) pg/ml vs 317 (59-2203) pg/ml, $p=0.001$, and the median sFlt-1/PlGF ratio was significantly higher: 9.87 (1.86-701) vs 4,57 (0.69-19.2), $p=0.001$. sFlt-1/PlGF ratio was substantial increased in the second trimester in women with early (before 34 weeks gestation) PE compared to patients without PE: 30.1 (2.37-701) vs 4.66 (0.79-17.1), $p=0.00009$. In patients with PE an upward trend in sFlt-1/PlGF ratio was observed 5 weeks before delivery, while 3 weeks before delivery it was significantly higher than the that for uncomplicated pregnancy. An increased risk of PE was observed in the individual values of the sFlt-1/PlGF ratio above 6.3 in the second trimester of pregnancy, and PE developed in all pregnant women with the ratio above 20.7.

Conclusions: an assess of the sFlt-1/PlGF ratio is a powerful method of prediction and early diagnosis of PE in pregnant patients with CKD.

Key words: pregnancy, chronic kidney disease, preeclampsia, angiogenic markers, sFlt-1, PlGF

Введение

Преэклампсия (ПЭ) – акушерское осложнение, которое является одним из основных причин материнской и перинатальной смертности. Оно развивается после 20 недель беременности и проявляется артериальной гипертензией, часто сочетающейся с протеинурией, в некоторых случаях – с отеками [1, 3, 4, 5]. Патогенез ПЭ до настоящего времени окончательно не ясен, но, согласно современной концепции, ключевую роль в развитии ПЭ играет плацента [1, 5]. ПЭ развивается вследствие дефекта плацентации и неполноценного ремоделирования сосудов миометрия – процессов, приводящих к ишемии плаценты. Состояние ишемии, в свою очередь, способствует гиперпродукции мощного антиангиогенного фактора – растворимой fms-подобной тирозинкиназы1 (sFlt-1), являющейся растворимым рецептором сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF). Эта гиперпродукция ингибирует циркулирующие в крови факторы ангиогенеза – VEGF и плацентарный фактор роста (PlGF), вызывая их дефицит. Дисбаланс ангиогенных и антиангиогенных факторов ангиогенеза, в конечном счете, способствует развитию эндотелиальной дисфункции, приводящей к системному эндотелиозу и, как следствие, к полиорганной недостаточности [2, 3, 6, 7, 8].

Поражение почек при ПЭ рассматривается как особый тип тромботической микроангиопатии на фоне эндотелиоза почечных клубочков с окклюзией просвета капилляров гломерул и характерными для ПЭ симптомами [3]. Наиболее сложна диагностика ПЭ у пациенток с ХБП, т.к. исходное нефрологическое заболевание, изначально проявляя себя артериальной гипертензией, протеинурией и отеками, может привести к гипердиагностике ПЭ и ошибочным ре-

шениям о необходимости экстренного досрочного родоразрешения. Также не исключается и недооценка наличия ПЭ и/или степени ее тяжести. Между тем, правильно поставленный диагноз определяет дальнейшую тактику ведения таких пациенток: либо требуется родоразрешение (в случае ПЭ необходимо убрать плаценту), либо допускается пролонгирование беременности на фоне лечения нефрологического или урологического заболевания. Сходную с клинической и лабораторной картиной ПЭ симптоматику могут проявлять самые разные заболевания почек: хронический гломерулонефрит, системная красная волчанка, пузырно-мочеточниково-лоханочный рефлюкс с развитием во время беременности выраженного гидронефроза, поликистозная болезнь почек, диабетическая нефропатия и т.д. [4]. При формальном подходе к диагностике ПЭ данный диагноз может быть с легкостью поставлен подавляющему числу беременных с ХБП, а значит и родоразрешение в таких ситуациях может ошибочно выполняться даже в те сроки гестации, при которых перспективы выживания новорожденного далеко неоднозначны.

Определение маркеров ангиогенеза в последнее десятилетие стало ценным дополнительным методом прогнозирования и диагностики ПЭ [2, 7, 8]. Высокие показатели sFlt-1 и ангиогенного коэффициента sFlt-1/PlGF, а также низкие концентрации PlGF в сыворотке крови при ПЭ единодушно отмечались всеми исследователями, изучавшими данные маркеры ПЭ, однако единое мнение о патологических значениях вышеуказанных параметров как критериев, свидетельствующих о необходимости родоразрешения, к сожалению, до сих пор не сформировано [2, 7, 8, 13, 15]. Имеется ряд работ, демонстрирующих, что низкомолекулярные гепарины способны повышать уровень PlGF в сыворотке крови, оставляя

неизменными показателями sFlt-1 [14]. Ангиогенные и антиангиогенные показатели изучались и среди пациенток с заболеваниями почек [9, 10, 11, 12], но консенсуса в отношении их ценности в диагностике ПЭ у данной группы женщин, равно как и уровня их нормальных и патологических значений до настоящего времени также не существует. Особенно это касается беременных с хронической почечной недостаточностью.

Цель исследования: сравнить уровни ангиогенных и антиангиогенных факторов в различные сроки беременности, осложненной и не осложненной ПЭ, у пациенток с ХБП и оценить значение коэффициента sFlt-1/PlGF в прогнозировании и диагностике ПЭ у женщин с заболеваниями почек.

Материалы и методы

В исследование были включены 130 беременных с ХБП различных стадий – 93 пациентки без преэклампсии (ПЭ) и 37 – с развившейся ПЭ, а также 8 здоровых беременных без ПЭ. Критериями исключения из исследования являлись: многоплодная беременность, отсутствие информированного согласия на включение в исследование.

Всем пациенткам, которые планировали беременность и постоянно принимали ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II, статины, было рекомендовано отменить эти препараты до наступления беременности. Если беременность была незапланированной, то препараты, блокирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, и статины отменяли сразу же после подтверждения беременности. На этапе предгравидарной подготовки пациентки принимали гестаген-содержащие медикаменты – дюфастон или утрожестан. До беременности препараты назначались во вторую фазу менструального цикла с продолжением терапии в непрерывном режиме с момента положительного теста на беременность до 20 недель гестации и с постепенной их отменой в течение недели. Женщинам, не планировавшим беременность, эти препараты назначались в ранние сроки гестации. Пациенткам с ХБП, начиная с предгравидарной подготовки или с ранних сроков беременности в случаях, если такая подготовка не была проведена, и до родоразрешения проводилось п/к введение низкомолекулярного гепарина 1-2 раза в сутки или нефракционированного гепарина в ингаляциях через небулайзер по 12,5-25 тыс. ЕД 2 раза в сутки с интервалом 12 часов. Показаниями к терапии нефракционированным гепарином или низкомолекулярными гепаринами являлись хроническая почечная недостаточность, хроническая артериальная гипертензия, а также протеинурия с потерей белка более 2 г в сутки. Всего гепаринотерапия была проведена 105 (85%) беременным. Антикоагулянты отменялись не позже чем за 12 часов до родов. Гепаринотерапия возобновлялась в первые сутки послеродового периода, но не ранее, чем через 6 часов после родов, и продолжалась до 5-6 недель. Все женщины с ХБП во время беременности также принимали антиагреганты – дигпиридабол по 75 мг 3 раза в сутки или ацетилсалициловую кислоту 75-100 г/сут.

ПЭ диагностировалась при появлении (или нарастании тяжести) АГ в сочетании с протеинурией не менее 300 мг/сут после 20-й недели беременности и отсутствии других причин повышения АД и появления белка в моче. У женщин с ХБП и исходно имевшейся протеинурией ПЭ констатировалась при неуклонном нарастании протеинурии в сочетании с появлением/усугублением АГ. Дополнительным признаком, свидетельствующим в пользу ПЭ, считалось нарастающее ухудшение маточно-плацентарно-плодового кровотока по данным ультразвуковой доплерографии. Хроническая АГ диагностировалась при повышении систолического АД выше 140 мм рт.ст., а диастолического АД – выше 90 мм рт.ст., выявленном до беременности или при сроке беременности до 20 недель. Критериями АГ во время беременности было повышение АД выше 140/90 мм рт.ст. или повышение систолического АД на 30 мм рт.ст., а диастолического АД – на 15 мм рт.ст. по сравнению с соответствующими средними значениями АД у данной беременной, зарегистрированными до 20 недели беременности.

Концентрации PlGF и sFlt-1 в сыворотке крови беременных женщин определяли с помощью электрохемилюминесцентных диагностических тест-систем Elecsys PlGF и Elecsys sFlt-1 концерна «Хоффман Ля Рош» (Швейцария) на автоматическом анализаторе Cobas e411 той же фирмы.

Забор крови у всех беременных проводился из локтевой вены утром, натощак в количестве 5-6 мл в пробирку без консерванта и антикоагулянта. Проба крови отстаивалась при комнатной температуре в течение одного часа, после чего подвергалась центрифугированию для отделения сыворотки, которая разливалась на аликвоты и хранилась при температуре -80° С для возможного последующего биохимического исследования. Концентрации sFlt-1 и PlGF в каждом образце определялись параллельно. Для каждого образца был рассчитан коэффициент sFlt-1/PlGF.

Статистическая обработка данных. Показатели, подчиняющиеся нормальному распределению, были представлены в виде «среднее значение ± стандартное отклонение»; показатели с распределением, отличающимся от нормального, описывались как «медиана (минимум-максимум); число пациентов»; качественные показатели – в долях (процентах), либо в абсолютных значениях. Сравнения групп пациентов по показателям с нормальным распределением проводились с использованием Т-критерия для двух независимых выборок без предположения равенства дисперсий. Показатели с распределениями, отличающимися от нормального, сравнивались при помощи непараметрических критериев.

риев: U-критерий (критерий Манна-Уитни) в случае двух независимых выборок, H-критерий (критерий Крускала-Уоллеса) – для более чем двух независимых выборок. Для оценки достоверности различия качественных признаков (долей в группах) использовался точный критерий Фишера либо критерий χ^2 Пирсона. Связи между показателями исследовались при помощи вычисления коэффициентов корреляции Пирсона (для нормально распределенных количественных показателей) либо ранговых коэффициентов корреляции Спирмена (когда хотя бы один показатель является порядковым).

С целью определения прогностической ценности коэффициента sFlt-1/PlGF для выявления ПЭ выполнялось построение ROC-кривых с последующей оценкой качества прогноза. Значения AUC (площадь под ROC-кривой) 0,8...0,9 рассматривались как свидетельствующие об очень хорошем прогностическом качестве модели, 0,7...0,8 – о хорошем, 0,6...0,7 – среднем, 0,5...0,6 – неудовлетворительном прогностическом качестве модели. Для отнесения конкретных случаев к тому или другому классу (разовьётся ПЭ или не разовьётся), определяли точки отсечения (cut-off value) коэффициента sFlt-1/PlGF.

В качестве критического уровня достоверности различий был принят уровень 0,05.

Результаты

Группы беременных с ХБП с ПЭ и без ПЭ достоверно не различались по возрасту, по основному

нефрологическому диагнозу и по стадиям ХБП. Хотя в группе беременных с ПЭ доля пациенток с ХБП 3 ст. была выше, различия все же не достигли уровня достоверности (табл.1). В то же время в группе с ПЭ достоверно больше было беременных с артериальной гипертензией (АГ), наблюдавшейся до беременности, и с исходной протеинурией более 2 г/сут. У пациенток с ПЭ по сравнению с беременными без ПЭ значимо меньше был срок беременности на момент родоразрешения и средняя масса тела новорожденных, что вполне закономерно.

Во втором триместре беременности уровни sFlt-1, PlGF и коэффициента sFlt-1/PlGF внутри групп с ПЭ и без ПЭ достоверно не различались при различных стадиях ХБП, а также не различались у беременных без заболеваний почек и беременных с ХБП, не развивших ПЭ (здоровых женщин с ПЭ не было в исследовании) (табл. 2).

По уровню антиангиогенного фактора sFlt-1 во втором триместре беременности пациентки с ПЭ и без ПЭ достоверно не различались, имелась только тенденция к более высокому уровню при ПЭ при ХБП ст.1-2 ($p=0,118$). Зато по уровню PlGF беременные с ПЭ и без ПЭ значимо различались при ХБП 1-2 ст. и в группе ХБП в целом. Уровень ангиогенного фактора PlGF был достоверно ниже в группах с ПЭ: в группе ХБП 1-2 ст. без ПЭ уровень PlGF составил 317 (59-2203) пг/мл, а в группе с ПЭ – 135 (15-985) пг/мл, $p=0,005$; в группе ХБП в целом у пациенток без ПЭ медиана PlGF – 317 (59-2203) пг/мл, а у беременных с ПЭ – 134 (7-2113) пг/мл,

Таблица 1

Основные характеристики групп пациенток, страдавших ХБП, с преэклампсией и без преэклампсии

Показатели		Группа с ПЭ (n=37)	Группа без ПЭ (n=93)	p
Возраст на момент родов, лет		29,6 ± 3,99; 37	29,8 ± 4,93; 92	0,807
Распределение по стадиям ХБП	1	17 (45,9%)	58 (62,4%)	0,149
	2	7 (18,9%)	15 (16,1%)	
	3	13 (35,1%)	16 (17,2%)	
	4	0 (0%)	3 (3,2%)	
	5	0 (0%)	1 (1,1%)	
Распределение по нозологиям*	ХГН	14 (37,8%)	48 (51,6%)	0,281
	АРМВС	9 (24,3%)	24 (25,8%)	
	ХрПН	2 (5,4%)	5 (5,4%)	
	ПП	4 (10,8%)	4 (4,3%)	
	ДН	2 (5,4%)	2 (2,2%)	
	МКБ	2 (5,4%)	2 (2,2%)	
	ХТИН	2 (5,4%)	2 (2,2%)	
	ВН	2 (5,4%)	1 (1,1%)	
Другие	0 (0,0%)	5 (5,4%)		
Пациентки с АГ до беременности		33 (89,2%); 37	26 (28,0%); 93	< 0,00001
Пациентки с исходной протеинурией (> 2 г/сут)		8 (32,0%); 25	3 (5,7%); 53	0,004
Срок родов, недель		37,0 (25,0-39,0); 33	38,0 (28,0-40,5); 93	< 0,00001
Масса новорожденного, г		2640 (600-3630); 33	3100 (1080-4040); 92	0,0002

* ХГН – хронический гломерулонефрит; АРМВС – аномалии развития мочевыводящей системы; ХрПН – хронический пиелонефрит; ПП – поликистоз почек взрослого типа; ДН – диабетическая нефропатия; МКБ – мочекаменная болезнь; ХТИН – хронический тубулоинтерстициальный нефрит; ВН – волчаночный нефрит; другие – редко встречающиеся у беременных заболевания (почечный канальцевый ацидоз, поражение почечных сосудов – реноваскулярная артериальная гипертензия, гломерулонефрит в рамках АНЦА-ассоциированного васкулита)

Таблица 2

Значения sFlt-1, PlGF и коэффициента sFlt-1/PlGF во втором триместре беременности у здоровых женщин без ПЭ и пациенток с ХБП разных стадий, имевших ПЭ в любые сроки и не имевших ПЭ

Стадии ХБП	sFlt-1, пг/мл			PlGF, пг/мл			Коэффициент sFlt-1/PlGF		
	Без ПЭ	ПЭ	<i>p</i>	Без ПЭ	ПЭ	<i>p</i>	Без ПЭ	ПЭ	<i>p</i>
Здоровые (ст. 0)	2186 (1035-5163); 8	-	-	706 (68-1562); 8	-	-	5,08 (0,69-19,2); 8	-	-
Ст. 1-2	1880 (459-3375); 41	2010 (378-15471); 17	0,118	317 (59-2203); 41	135 (15-985); 17	0,005	4,33 (0,79-16,6); 41	9,53 (1,86-701); 17	0,013
Ст. 3	1803 (1150-5673); 14	1935 (66-13310); 10	0,977	321 (128-1727); 14	141 (7-2113); 10	0,108	5,48 (1,36-17,1); 14	12,9 (2,37-121); 10	0,064
Ст. 4-5	1327 (1173-1482); 2	-	-	731 (149-1313); 2	-	-	5,41 (0,89-9,92); 2	-	-
Ст. 3-5 (ХПН)	1760 (1150-5673); 16	1935 (66-13310); 10	0,816	321 (128-1727); 16	141 (7-2113); 10	0,097	5,48 (0,89-17,1); 16	12,9 (2,37-121); 10	0,053
ХБП в целом (ст. 1-5)	1797 (459-5673); 57	1968 (66-15471); 27	0,175	317 (59-2203); 57	134 (7-2113); 27	0,001	4,57 (0,79-17,1); 57	9,87 (1,86-701); 27	0,001
Все	1826 (459-5673); 65	1968 (66-15471); 27	0,215	342 (59-2203); 65	134 (7-2113); 27	0,001	4,57 (0,69-19,2); 61	9,87 (1,86-701); 27	0,001
<i>p</i> 0-ХБП	0,413	-		0,510	-		0,765	-	
<i>p</i> 0-12-345	0,574	-		0,735	-		0,882	-	
<i>p</i> 12-345	0,546	0,863		0,722	0,941		0,663	0,980	

В таблице значения представлены в виде «медиана (минимум-максимум); число пациентов»

$p=0,001$. В стадии 3 и при ХПН (суммарно ХБП 3-5 стадии) различия PlGF только стремились к достоверности – значение – всё-таки превышало 0,05, по-видимому, из-за недостаточного числа пациенток в этих группах. Та же закономерность наблюдалась и для коэффициента sFlt-1/PlGF, только при ХПН различия между группами с ПЭ и без ПЭ почти достигли достоверности ($p=0,053$). Среди всех пациенток с ХБП (1-5 стадии) значение коэффициента sFlt-1/PlGF было значимо выше в группе женщин, у которых беременность осложнилась ПЭ, по сравнению с пациентками без ПЭ: 9,87 (1,86-701) против 4,57 (0,69-19,2), $p=0,001$ (табл. 3).

Далее мы сравнили изучаемые показатели в группах пациенток без ПЭ и с ранней преэклампсией, развившейся до 34 недель беременности (табл. 3). У беременных внутри группы ранней ПЭ значения sFlt-1, PlGF и коэффициента sFlt-1/PlGF, полученных во втором триместре беременности, также не зависели от стадии ХБП. При сравнении групп беременных с ранней ПЭ и без ПЭ по уровню sFlt-1 достоверные различия получены для ХБП 1-2 стадии и для всех пациенток с ХБП – при ПЭ значение sFlt-1 было выше, а при ХБП 3-5 ст. различия стремились к достоверности из-за небольшого числа больных в группах.

Уровень PlGF, измеренный во втором триместре, с высокой достоверностью был ниже при ранней ПЭ по сравнению с беременными без ПЭ у пациенток с ХБП 1-2 ст. и в группе пациенток с ХБП всех стадий. Коэффициент sFlt-1/PlGF во втором триместре был существенно выше при ранней ПЭ по сравнению с группой без ПЭ у пациенток с ХБП 1-2 ст. (9,5 (6,6-701) против 4,31 (0,79-16,6), $p=0,00001$) и в группе ХБП в целом (30,1 (2,37-701) против 4,66 (0,79-17,1), $p=0,00009$). Различия по sFlt-1/PlGF у беременных с ранней ПЭ и без ПЭ приближаются к уровню достоверности и у беременных с ХБП 3 ст., и в группе ХБП 3-5 ст., несмотря на малое число пациенток в этих группах (табл. 3).

В третьем триместре значения PlGF были достоверно ниже у пациенток, развивших ПЭ, на фоне ХБП 3 стадии, ХПН (ХБП 3-5 ст.) и в группе ХБП всех стадий. У беременных с ХБП 1-2 ст. уровень плацентарного фактора роста был ниже в группе пациенток с ПЭ, но различия не достигали достоверности (табл. 4).

Значения коэффициента sFlt-1/PlGF в третьем триместре беременности были достоверно выше у пациенток с ХБП и присоединением ПЭ по сравнению с беременными без ПЭ во всех группах, что обуславливает ценность определения коэффициента в эти сроки.

Таблица 3

Значения sFlt-1, PlGF и коэффициента sFlt-1/PlGF во втором триместре беременности у здоровых женщин без ПЭ и пациенток с ХБП разных стадий, имевших раннюю ПЭ (до 34 недель беременности) и не имевших ПЭ

Стадии ХБП	sFlt-1, пг/мл			PlGF, пг/мл			Коэффициент sFlt-1/PlGF		
	Без ПЭ	ПЭ	<i>p</i>	Без ПЭ	ПЭ	<i>p</i>	Без ПЭ	ПЭ	<i>p</i>
Здоровые (ст. 0)	2186 (1035-5163); 8	-	-	706 (68-1562); 8	-	-	5,08 (0,69-19,2); 8	-	-
Ст. 1-2	1708 (378-3852); 50	4688 (892-15471); 8	0,001	314 (59-2203); 50	72 (15-241); 8	0,00003	4,31 (0,79-16,6); 50	95,5 (6,6-701); 8	0,00001
Ст. 3	1760 (66-5673); 16	2097 (1349-13310); 8	0,172	281 (7-1727); 16	262 (42-2113); 8	0,653	5,88 (1,36-17,1); 16	16,1 (2,37-121); 8	0,153
Ст. 4-5	1327 (1173-1482); 2	-	-	731 (149-1313); 2	-	-	5,41 (0,89-9,92); 2	-	-
Ст. 3-5 (ХПН)	1620 (66-5673); 18	2097 (1349-13310); 8	0,115	281 (7-1727); 18	262 (42-2113); 8	0,605	5,88 (0,89-17,1); 18	16,1 (2,37-121); 8	0,129
ХБП в целом (ст. 1-5)	1679 (66-5673); 68	3828 (892-15471); 16	0,001	300 (7-2203); 68	116 (15-2113); 16	0,002	4,66 (0,79-17,1); 68	30,1 (2,37-701); 16	0,00009
Все	1760 (66-5673); 76	3828 (892-15471); 16	0,001	328 (7-2203); 76	116 (15-2113); 16	0,002	4,66 (0,69-19,2); 76	30,1 (2,37-701); 16	0,00008
<i>p</i> 0-ХБП	0,310	-		0,388	-		0,826	-	
<i>p</i> 0-12-345	0,540	-		0,685	-		0,639	-	
<i>p</i> 12-345	0,687	0,505		0,857	0,050		0,341	0,065	

В таблице значения представлены в виде «медиана (минимум-максимум); число пациентов»

Например, в группе ХБП в целом (все стадии) коэффициент sFlt-1/PlGF у пациенток с ПЭ был выше почти в 4 раза по сравнению с беременными, у которых не развилась ПЭ: 15,5 (0,39-309) против 4,31 (0,42-63,7), *p*=0,002, а в группе женщин с ХПН в случае присоединения ПЭ медиана указанного коэффициента превышала соответствующий показатель при отсутствии ПЭ более чем в 18 раз: 94,4 (2,35-309) против 5,14 (0,86-63,7), *p*=0,002.

При сравнении ангиогенных/антиангиогенных факторов и коэффициента sFlt-1/PlGF в третьем триместре беременности у пациенток без ПЭ и беременных с поздней ПЭ (развившейся при сроке 34 недели беременности и позднее) оказалось, что коэффициент был значимо выше в общей группе пациенток с ХБП, а при сравнении отдельных стадий ХБП различия приближались к статистической достоверности (табл. 5).

Для оценки эффективности использования индивидуальных значений коэффициента sFlt-1/PlGF в прогнозировании преэклампсии были построены ROC-кривые. АУС данного коэффициента, определенного во втором триместре беременности у женщин с ХБП, составила 0,815, что свидетельствует об очень хорошем качестве модели предсказания ранней ПЭ

по коэффициенту sFlt-1/PlGF во втором триместре (рис. 1). Точка отсечения 1 с чувствительностью (Ч) метода, максимально близкой к специфичности (С), соответствует значению коэффициента 7,775 (при этом Ч=75%; С=70,6%). Точки отсечения 2 и 3 (2 – с максимальной суммой Ч и С, 3 – с максимальной С метода) совпали на значении коэффициента 20,705. В точке 2 и 3 Ч=62,5%; С=100%.

Для ROC-кривой коэффициента sFlt-1/PlGF во втором триместре в предсказании ПЭ, развивающегося как до, так и после 34-й недели беременности, значение АУС 0,718 говорит о хорошем качестве модели предсказания ПЭ в любые сроки по коэффициенту sFlt-1/PlGF во втором триместре (рис. 2). Точка отсечения с Ч метода, максимально близкой к С, соответствует значению коэффициента 6,300 (Ч=66,7%; С=64,9%). В точке отсечения с максимальной суммой Ч и С (Ч=44,4%; С=94,7%) значение коэффициента составило 15,405. При значении коэффициента 20,705 во втором триместре наблюдается максимальная специфичность (100%) предсказания ПЭ в любые сроки, но низкая чувствительность (37%), поэтому при использовании этой точки отсечения можно «пропустить» значительное число случаев развития ПЭ.

Таблица 4

Значения sFlt-1, PIGF и коэффициента sFlt-1/PIGF в третьем триместре беременности у здоровых женщин без ПЭ и пациенток с ХБП разных стадий, имевших ПЭ в любые сроки беременности и не имевших ПЭ

Стадии ХБП	sFlt-1, пг/мл			PIGF, пг/мл			Коэффициент sFlt-1/PIGF		
	Без ПЭ	ПЭ	<i>p</i>	Без ПЭ	ПЭ	<i>p</i>	Без ПЭ	ПЭ	<i>p</i>
Здоровые (ст. 0)	2112 (853-5235); 13	-	-	599 (259-1697); 13	-	-	2,82 (1,28-14,1); 13	-	-
Ст. 1-2	1912 (337-7333); 62	4441 (119-11272); 13	0,153	491 (80-3007); 62	324 (18-964); 13	0,147	3,79 (0,42-35,5); 62	10,3 (0,39-245); 13	0,042
Ст. 3	2020 (744-9848); 13	2279 (229-12699); 6	0,966	320 (137-2299); 13	28,4 (15-974); 6	0,012	5,18 (0,88-63,7); 13	94,4 (2,35-309); 6	0,029
Ст. 4-5	1224 (904-1502); 3	-	-	550 (178-1430); 3	-	-	1,64 (0,86-8,42); 3	-	-
Ст. 3-5 (ХПН)	1712 (744-9848); 16	2279 (229-12699); 6	0,641	332 (137-2299); 16	28,4 (15-974); 6	0,008	5,14 (0,86-63,7); 16	94,4 (2,35-309); 6	0,013
ХБП в целом (ст. 1-5)	1864 (337-9848); 78	2286 (119-12699); 19	0,134	481 (80-3007); 78	259 (15-974); 19	0,009	4,31 (0,42-63,7); 78	15,5 (0,39-309); 19	0,002
Все	1879 (337-9848); 91	2286 (119-12699); 19	0,153	484 (80-3007); 91	259 (15-974); 19	0,004	4,24 (0,42-63,7); 91	15,5 (0,39-309); 19	0,001
<i>p</i> 0-ХБП	0,382	-		0,123	-		0,582	-	
<i>p</i> 0-12-345	0,658	-		0,264	-		0,528	-	
<i>p</i> 12-345	0,795	0,831		0,603	0,058		0,304	0,072	

В таблице значения представлены в виде «медiana (минимум-максимум); число пациентов»

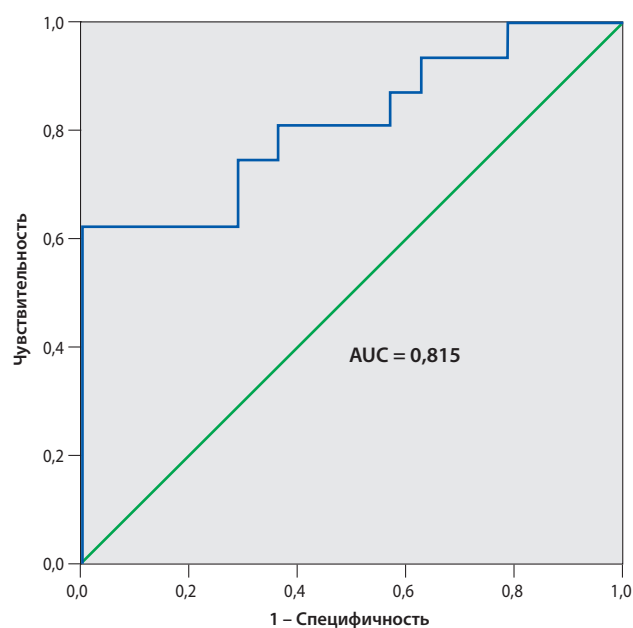


Рис. 1. ROC-кривая коэффициента sFlt-1/PIGF, определенного во втором триместре беременности у пациенток с ХБП, для прогноза ранней преэклампсии, площадь под кривой (AUC) = 0,815 (95% ДИ: 0,680-0,950; $p < 0,0001$)

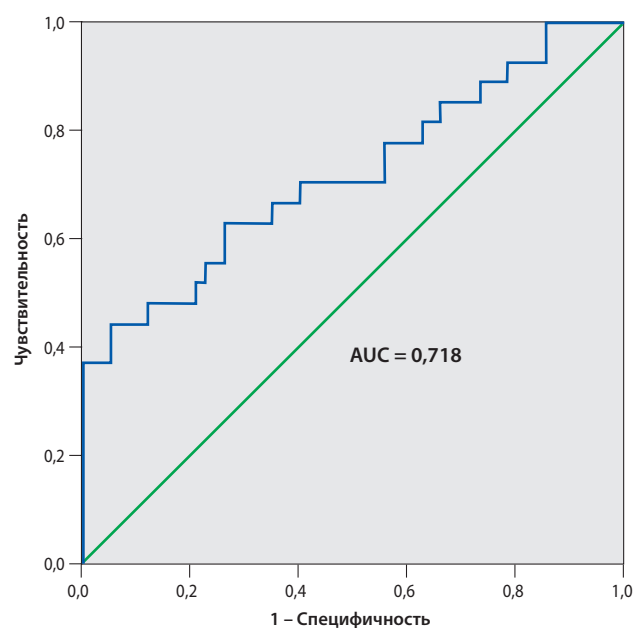


Рис. 2. ROC-кривая коэффициента sFlt-1/PIGF, определенного во втором триместре беременности у пациенток с ХБП, для прогноза преэклампсии, развивающейся в любые сроки беременности, AUC = 0,718 (95% ДИ: 0,590-0,841; $p = 0,0012$)

Таблица 5

Значения sFlt-1, PlGF и коэффициента sFlt-1/PlGF в третьем триместре беременности у здоровых женщин без ПЭ и пациенток с ХБП разных стадий, имевших позднюю ПЭ (после 34 недель) и не имевших ПЭ

Стадии ХБП	sFlt1, пг/мл			PlGF, пг/мл			Коэффициент sFlt-1/PlGF		
	Без ПЭ	ПЭ	p	Без ПЭ	ПЭ	p	Без ПЭ	ПЭ	p
Здоровые (ст. 0)	2112 (853-5235); 13	-	-	599 (259-1697); 13	-	-	2,82 (1,28-14,1); 13	-	-
Ст. 1-2	1912 (337-7333); 62	3307 (119-11272); 10	0,444	491 (80-3007); 62	348 (18-964); 10	0,341	3,79 (0,42-35,5); 62	9,32 (0,39-57,6); 10	0,124
Ст. 3	2020 (744-9848); 13	1250 (229-2271); 2	0,381	320 (137-2299); 13	15,3 (15-16); 2	0,019	5,18 (0,88-63,7); 13	79,6 (15,5-144); 2	0,076
Ст. 4-5	1224 (904-1502); 3	-	-	550 (178-1430); 3	-	-	1,64 (0,86-8,42); 3	-	-
Ст. 3-5 (ХПН)	1712 (744-9848); 16	1250 (229-2271); 2	0,471	332 (137-2299); 16	15,3 (15-16); 2	0,013	5,14 (0,86-63,7); 16	79,6 (15,5-144); 2	0,052
ХБП в целом (ст. 1-5)	1864 (337-9848); 78	2222 (119-11272); 12	0,749	481 (80-3007); 78	316 (15-964); 12	0,086	4,31 (0,42-63,7); 78	11,0 (0,39-144); 12	0,026
Все	1879 (337-9848); 91	2222 (119-11272); 12	0,813	484 (80-3007); 91	316 (15-964); 12	0,054	4,24 (0,42-63,7); 91	11,0 (0,39-144); 12	0,022
p 0-ХБП	0,382	-		0,123	-		0,582	-	
p 0-12-345	0,658	-		0,264	-		0,528	-	
p 12-345	0,795	0,485		0,603	0,030		0,304	0,182	

В таблице значения представлены в виде «медиана (минимум-максимум); число пациентов»

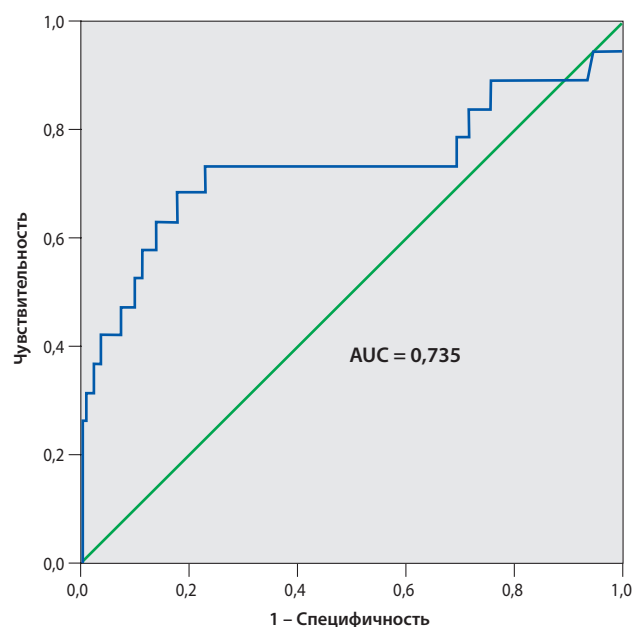


Рис. 3. ROC-кривая коэффициента sFlt-1/PlGF, определенного в третьем триместре беременности у пациенток с ХБП, для прогноза преэклампсии, развивающейся в любые сроки беременности, AUC = 0,735 (95% ДИ: 0,582-0,897; p=0,0011)

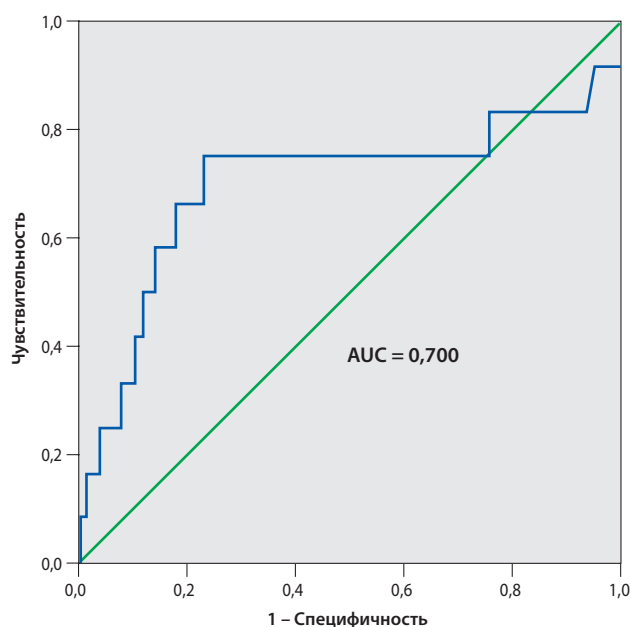


Рис. 4. ROC-кривая коэффициента sFlt-1/PlGF, определенного в третьем триместре беременности у пациенток с ХБП, для прогноза поздней преэклампсии, AUC = 0,700 (95% ДИ: 0,494-0,906; p=0,026)

Значение AUC 0,735 свидетельствует о хорошем качестве модели предсказания ПЭ в целом (как ранней, так и поздней) по коэффициенту sFlt-1/PlGF в третьем триместре (рис. 3). Точка отсечения с Ч метода, максимально близкой к С, соответствует значению коэффициента 6,06 (Ч=73,7%; С=73,1%). Точка отсечения с максимальной суммой Ч и С – значение коэффициента 6,53 (Ч=73,7%; С=76,9%). При коэффициенте sFlt-1/PlGF 65,055 С составляет 100% (нет ложноположительных результатов), но Ч метода при этом крайне низка – 26,3%.

Прогностическое качество модели предсказания поздней ПЭ по коэффициенту sFlt-1/PlGF в третьем триместре беременности хорошее – AUC составляет 0,700 (рис. 4). В точке отсечения коэффициента 6,39 Ч метода максимально близка к С (Ч=75%; С=74,4%), а при коэффициенте 6,53 достигается максимальная сумма Ч и С: Ч=75%; С=76,9%. При значении sFlt-1/PlGF, равном 103,775, максимальная Ч (100%) сопровождается крайне низкой специфичностью (8,3%), в силу чего практическое использование данной точки отсечения не целесообразно.

Мы также сравнили динамику коэффициента sFlt-1/PlGF в течение беременности у пациенток, страдавших ХБП, с развившейся ПЭ и без ПЭ (рис. 5, табл. 6). На рисунке 5 видно, что и в группе

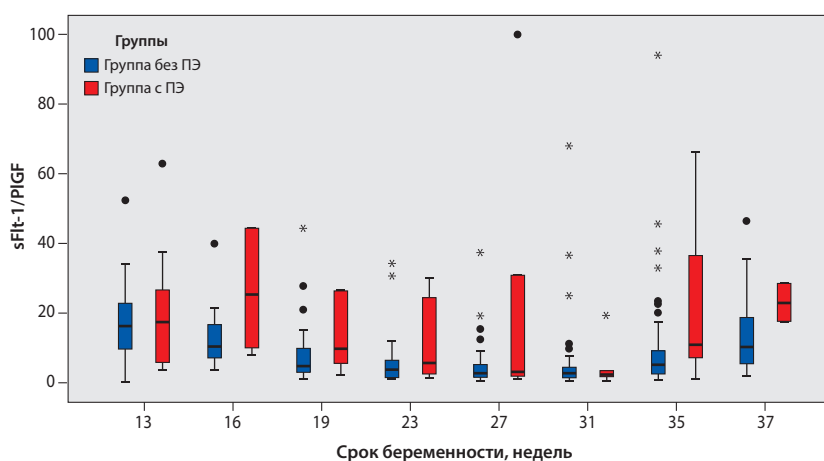


Рис. 5. Динамика sFlt-1/PlGF в течение беременности у пациенток, страдавших ХБП, с ПЭ и без ПЭ

Таблица 6

Медианы коэффициента sFlt-1/PlGF и вероятность достоверности различий в группах пациенток, страдавших ХБП, с ПЭ и без ПЭ при разных сроках беременности

Срок беременности, нед.	Медиана коэффициента sFlt-1/PlGF у беременных с ХБП без ПЭ	Медиана коэффициента sFlt-1/PlGF у беременных с ХБП и ПЭ	p
13	15,9	17,25	1,000
16	10,03	24,955	0,181
19	4,78	9,87	0,039
23	3,59	5,42	0,118
27	2,59	3,185	0,386
31	2,595	2,22	0,837
35	4,84	11,145	0,012
37	9,85	22,985	0,260

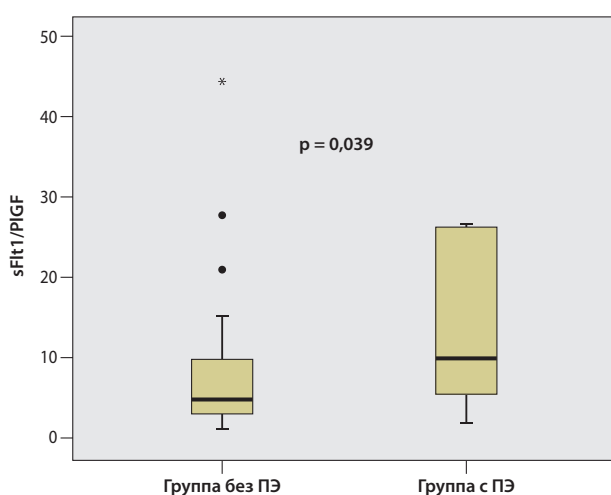


Рис. 6. Коэффициент sFlt-1/PlGF в 19 недель у пациенток, страдавших ХБП, с ПЭ и без ПЭ

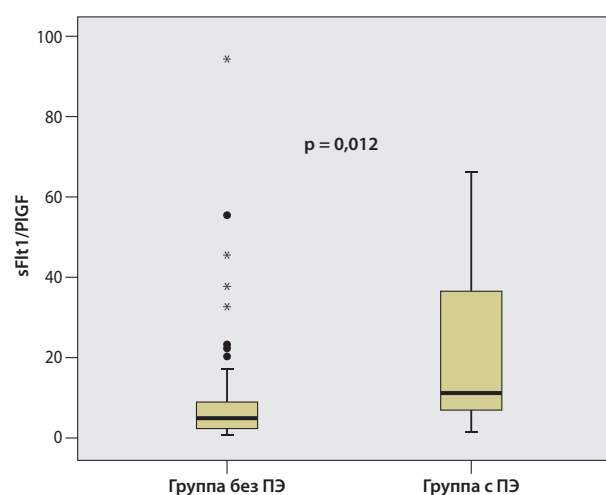


Рис. 7. Коэффициент sFlt-1/PlGF в 35 недель у пациенток, страдавших ХБП, с ПЭ и без ПЭ

беременных с ПЭ, и в группе без данного осложнения наблюдается сходная динамика: коэффициент sFlt-1/PlGF начинает снижаться после первого триместра, достигает минимума в конце второго-начале третьего триместра, а после 31-й недели беременности начинает возрастать. Но медиана коэффициента у пациенток, у которых впоследствии развилась ПЭ, была выше практически во все сроки беременности по сравнению с беременными без ПЭ, хотя не всегда эти различия были статистически достоверны (табл. 6).

Наиболее яркие различия (достигшие статистической достоверности) проявились при сроках беременности 19 недель и 35 недель: медиана sFlt-1/PlGF в эти сроки была более чем в 2 раза выше у пациенток с ПЭ по сравнению с беременными, у которых этого осложнения не было (рис. 6, 7).

Для того, чтобы соотнести полученные в разные сроки беременности значения коэффициента с реальным сроком родов (который мог значительно отличаться у разных пациенток) и попытаться выяснить, за какой промежуток времени до родоразрешения коэффициент sFlt-1/PlGF начинает быстрее нарастать у женщин с ПЭ в сравнении с пациентками без ПЭ, медиана коэффициента была проанализирована в соответствии с «обратным

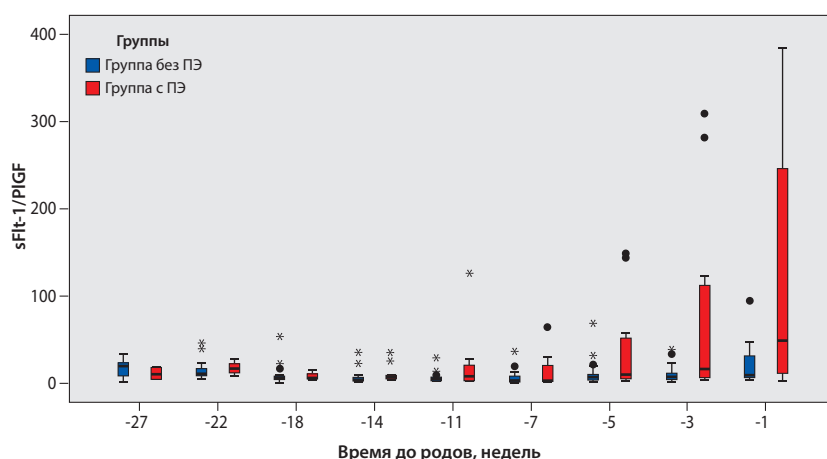


Рис. 8. Динамика sFlt-1/PlGF в зависимости от срока до родов у пациенток, страдавших ХБП, с ПЭ и без ПЭ

Таблица 7

Медианы коэффициента sFlt-1/PlGF и вероятность достоверности различий в группах пациенток, страдавших ХБП, с ПЭ и без ПЭ в зависимости от срока до родов

Время до родов, нед.	Медиана коэффициента sFlt-1/PlGF у беременных с ХБП без ПЭ	Медиана коэффициента sFlt-1/PlGF у беременных с ХБП и ПЭ	p
-27	18,515	10,39	0,643
-22	10,67	15,83	0,824
-18	3,59	5,52	0,261
-14	3,49	4,9	0,161
-11	2,28	5,335	0,046
-7	3,04	2,415	0,708
-5	6,33	9,95	0,124
-3	5,64	15,47	0,031
-1	8,82	47,395	0,050

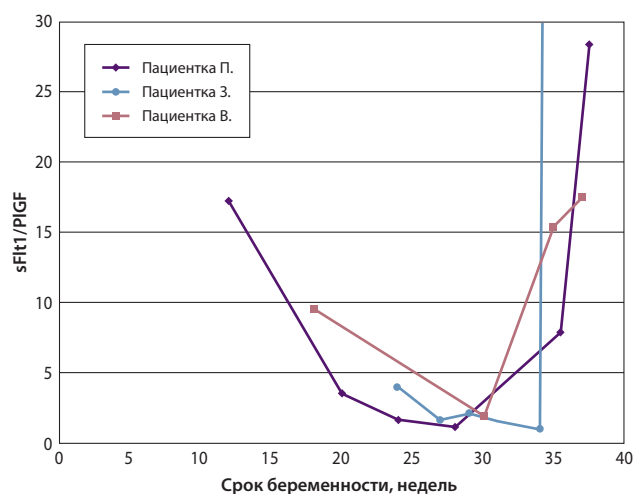


Рис. 9. Индивидуальная динамика коэффициента sFlt-1/PlGF во время беременности у пациенток с ХБП и ПЭ (три клинических примера)

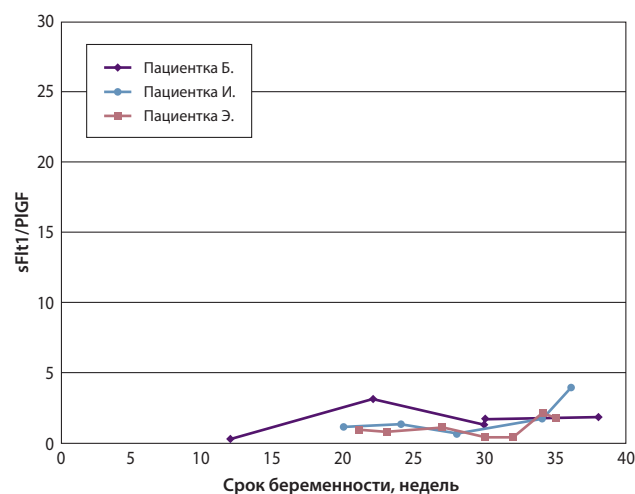


Рис. 10. Индивидуальная динамика коэффициента sFlt-1/PlGF у пациенток с ХБП без ПЭ (три клинических примера)

отсчетом» – на оси абсцисс рис. 8 срок до родов выражается в «минус-неделях». Видно, что умеренные различия наблюдаются уже за 11 недель до родов, но достоверно предсказать ПЭ в этот срок еще сложно, так как за семь недель значения снова не имеют достоверных различий (рис. 8, табл. 7). За пять недель до родов у пациенток с развившейся впоследствии ПЭ наблюдается тенденция к росту коэффициента, а за 3 недели до родов различия становятся достоверными, при этом медиана коэффициента у пациенток с ПЭ почти в 3 раза превышает таковую у беременных без ПЭ: 15,47 против 5,64, $p=0,031$. За одну неделю до родов медиана коэффициента sFlt-1/PlGF у больных с ПЭ (в большинстве случаев это ситуация уже клинически проявившейся ПЭ) превышает соответствующий показатель у беременных без ПЭ более чем в 5 раз: 47,395 против 8,82, $p=0,05$.

Рассмотрим индивидуальную динамику коэффициента sFlt-1/PlGF во время беременности у пациенток с ХБП на показательных клинических примерах, когда коэффициент определялся в течение беременности не менее 4 раз. На рис. 9 видно, что у женщин с ПЭ во втором триместре коэффициент имел различные значения, хотя при первых измерениях у беременных П. и В. они были выше референсных, но затем у всех пациенток наблюдалось снижение коэффициента (конец второго триместра-начало третьего). После 28-й-30-й недели отмечался быстрый рост sFlt-1/PlGF, причем у пациентки З. повышение коэффициента было очень быстрым, а сам показатель достиг крайне высоких значений.

На рисунке 10 представлена динамика коэффициента у больных с ХБП, у которых не развилась ПЭ. Видно, что значения коэффициента меняются в различные сроки беременности, но даже в поздние сроки не превышают 5, хотя и чуть повышаются после 30-й недели. У всех этих пациенток беременность закончилась своевременными родами без осложнений.

Обсуждение

Прогнозирование и дифференциальная диагностика ПЭ являются важнейшей проблемой ведения беременности у женщин с экстрагенитальной патологией и особенно – у пациенток с ХБП. Во-первых, риск развития ПЭ у женщин, страдающих ХБП, выше общепопуляционного. Во-вторых, хорошо известно, что основные диагностические критерии преэклампсии – АГ и протеинурия – являются также и симптомами хронических заболеваний почек. Считается, что у пациенток с ХБП диагностировать ПЭ следует при неуклонном нарастании в динамике исходно имеющихся протеинурии и АГ в те сроки беременности, когда развитие ПЭ уже возможно. Однако обострение основного почечного заболевания (например, первичного хронического гломерулонефрита или волчаночного нефрита) также может начинаться в сроки беременности, характерные для ПЭ, и ими-

тировать это грозное осложнение, а выполнение нефробиопсии, являющейся золотым стандартом диагностики почечной патологии, у женщин в поздние сроки беременности с подозрением на ПЭ является достаточно опасной процедурой. Именно поэтому использование новых неинвазивных методов прогнозирования и подтверждения диагноза ПЭ является весьма актуальным.

В нашем исследовании на достаточно большой клинической группе – 130 беременных с ХБП – удалось показать, что уровни ангиогенных и антиангиогенных факторов (sFlt-1 и PlGF), а также коэффициента sFlt-1/PlGF не зависели от стадии ХБП. Но при этом значения коэффициента sFlt-1/PlGF на фоне ХБП, определенные во втором и третьем триместрах беременности, были достоверно выше у беременных с последующим развитием ПЭ по сравнению с женщинами, у которых ПЭ не развивалась, как за счет повышения уровня ангиогенного фактора sFlt-1, так и в результате выраженного снижения PlGF. Наибольшие различия медианы коэффициента во втором триместре наблюдаются при ранней ПЭ (до 34 недель беременности), однако нормальные индивидуальные значения второго триместра не исключают развития поздней ПЭ.

При проведении ROC-анализа для оценки эффективности использования индивидуальных значений коэффициента sFlt-1/PlGF во втором и третьем триместре в прогнозировании ПЭ было показано, что при значении коэффициента выше 6,3 во втором триместре беременности уже повышен риск ПЭ, а при повышении коэффициента выше 20,7 ПЭ развивается у всех беременных. В третьем триместре значения sFlt-1/PlGF выше 6 могут свидетельствовать об очень высоком риске развития ПЭ или начинающейся ПЭ, если же коэффициент выше 65,0, то ПЭ развивается в 100% случаев. Понятно, что большое значение имеет динамика данного показателя в зависимости от сроков беременности. Нам удалось установить, что наиболее выраженные различия коэффициента sFlt-1/PlGF у пациенток, страдавших ХБП, с развившейся впоследствии ПЭ и без ПЭ наблюдались в сроки 19 и 35 недель беременности. Тенденция к устойчивому росту коэффициента sFlt-1/PlGF в группе пациенток с ПЭ появлялась за 5 недель до родоразрешения, а за 3 недели до родов медиана коэффициента у этих женщин становилась достоверно выше по сравнению с беременными без ПЭ.

Следует подчеркнуть, что соотношение sFlt-1/PlGF является более значимым маркером ПЭ, чем раздельное определение этих факторов. Мы считаем, что при значении коэффициента выше 6,3 во втором триместре беременности требуется частое определение его в динамике (не реже 1 раза в неделю) в сочетании с тщательным контролем динамики общего состояния беременной, АД, протеинурии, показателей фетоплацентарного кровотока, а при росте коэффициента до 15,0 и более – срочная госпи-

тализация пациентки. В третьем триместре значения sFlt-1/PlGF выше 6,0 также можно рассматривать как предиктор ПЭ, требующий по крайней мере, более частого и тщательного амбулаторного наблюдения с мониторингом вышеуказанных показателей. Высокие значения и/или дальнейшее нарастание коэффициента в сочетании с прогрессирующей протеинурией и АГ следует трактовать как присоединение ПЭ с соответствующей клинической тактикой.

Нами обращено внимание на более низкие показатели sFlt-1/PlGF в группе обследованных нами пациенток по сравнению с аналогичными предикторами ПЭ в других источниках медицинской литературы [12, 15]. Этот факт мы объясняем антикоагулянтной терапией, примененной у 85% наших пациенток, что согласуется с данными Yinon Y. и др. [14] о повышении показателей PlGF и, соответственно, снижении коэффициента sFlt-1/PlGF на фоне гепаринотерапии. Кроме того, более частый динамический контроль вышеуказанного коэффициента, осуществляемый в данном исследовании, и, вследствие этого, более ранняя диагностика ПЭ с соответствующей лечебной тактикой, не допускающей в большинстве случаев развития тяжелых форм этого осложнения беременности, также могли внести свой вклад в снижение средних значений sFlt-1/PlGF.

Заключение

Таким образом, определение коэффициента sFlt-1/PlGF в динамике во втором и в третьем триместрах беременности у женщин с ХБП является ценным методом прогнозирования и дополнительным методом диагностики и дифференциальной диагностики ПЭ.

Мы считаем, что пациентки с ХБП (особенно имеющие перинатальные потери в анамнезе, снижение почечной функции, хроническую артериальную гипертензию и прегестационную протеинурию) с целью улучшения исхода беременности и снижения вероятности прогрессирования заболевания почек, кроме планирования беременности и индивидуального протокола наблюдения, нуждаются во время гестации также в динамическом контроле коэффициента sFlt-1/PlGF.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Беременность высокого риска. Под ред. А.Д. Макапария, Ф.А. Червенака, В.О. Бицадзе. Москва: ООО «Медицинское информационное агентство». 2015. 920с.
2. Иванец Т.Ю., Алексеева М.А., Гончарова Е.А. и др. Маркеры преэклампсии в первом и втором триместрах беременности. Проблемы репродукции. 2012. 3: 83-87.
3. Козловская Н.А., Меркушева Л.П., Кирсанова Т.В. и др.

Влияние дисбаланса плацентарных факторов ангиогенеза на клинические проявления «ранней» и «своевременной» преэклампсии. Нефрология и диализ. 2013; 15(3): 206-215.

4. Нефрология. Ревматология. Под ред. Николаса А. Буна, Ники Р. Колледжа, Брайана Р. Уолкера, Джона А.А. Хантера. Перевод с англ. под ред. Н.А. Мухина. Москва: ООО «Рид Элсивер». 2010. 240с.

5. Преэклампсия: руководство. Под ред. Г.Т. Сухих, Л.Е. Мурашко. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2010. 576с.

6. Савельева П.В., Баринов С.В., Розова Е.В. Роль фактора роста плаценты в прогнозе развития тяжелых гестационных осложнений у беременных с метаболическим синдромом. Российский вестник акушера-гинеколога. 2012. 12(1): 16-19.

7. Gurnadi JI, Mose J, Handon B. et al. Difference of concentration of placental soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1), placental growth factor (PlGF), and sFlt-1/PlGF ratio in severe preeclampsia and normal pregnancy. Bio Med Central. 2015. 8: 534-538.

8. Herrais I, Simon E, Gomez-Arriaga P.I. et al. Angiogenesis-related biomarkers (sFlt-1/PlGF) in the prediction and diagnosis of placental dysfunction: an approach for clinical integration. Int J Mol Sci. 2015. 16: 19009-19026.

9. Masuyama H, Nobumoto E, Okimoto N. et al. Superimposed preeclampsia in women with chronic kidney disease. Gynecol Obstet Invest. 2012; 74(4): 274-281.

10. Masuyama H, Sumaki N, Nakatsukasa H. et al. Circulating angiogenic factors in preeclampsia, gestational proteinuria, and preeclampsia superimposed on chronic glomerulonephritis. Am J Obstet Gynecol. 2006. 194: 551-556.

11. Rolfo A, Attini R, Nusso A.M. et al. Chronic kidney disease may be differentially diagnosed from preeclampsia by serum biomarkers. Kidney Int. 2012. 83:177-181.

12. Rolfo A, Attini R, Tavassoli E. et al. Is it possible to differentiate chronic kidney disease and preeclampsia by means of new and old biomarkers? A prospective study. Hindawi Publishing Corporation Disease Markers. 2015; Article ID 127083, 8 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/127083>.

13. Verlobren S., Galindo A., Schelembach D. et al. An automated method for the determination of the sFlt-1/PlGF ratio in the assessment of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2010. 202 (2): 161-173.

14. Yinon Y, Ben Meir E., Margolis L. et al. Low molecular weight heparin therapy during pregnancy is associated with elevated circulatory levels of placental growth factor. Placenta. 2015. 36(2): 121-124.

15. Zeisler H., Lurba E., Chantraine F. et al. Predictive value of the sFlt-1: PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. N Engl J Med. 2016. 374(1):13-22.

Дата получения статьи: 20.09.2016

Дата принятия к печати: 10.10.2016

Случай одномоментного возникновения саркомы Капоши у близких родственников с синдромом Альпорта в раннем посттрансплантационном периоде

Наблюдение из практики

**М.И. Крылова¹, Е.Н. Унарова², А.В. Николаев², С.П. Шестакова²,
Ж.Г. Николаева², У.С. Портнягина¹**

¹ Кафедра госпитальной терапии, профессиональных болезней и клинической фармакологии ФГАОУ ВПО Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова, 677000, ул. Белинского 58, Якутск, Россия

² Отделение хронического гемодиализа и нефрологии ГБУ РС(Я) «РБ№1-НЦМ», 677000, Сергеляхское шоссе 4, Якутск, Россия

The case of Kaposi`s sarcoma in family members with Alport syndrome after renal transplantation

Case report

M.I. Krylova¹, E.N. Unarova², A.V. Nikolaev², S.P. Shestakova², J.G. Nikolaeva², U.S. Portnyagina¹

¹ Ammosov North-Eastern Federal University, 58 Belinsky str. Yakutsk, Russian Federation

² National center of medicine, Hemodialysis and nephrology department, 4 Sergelyachskoe sh., Yakutsk, Russian Federation

Ключевые слова: синдром Альпорта, саркома Капоши, трансплантация почки, иммуносупрессивная терапия, эверолимус

Резюме

Синдром Альпорта клинически характеризуется развитием почечной недостаточности в сочетании с патологией слуха и зрения. Саркома Капоши является одним из самых частых новообразований у пациентов после трансплантации почки. К факторам, ассоциирующимся с высоким риском злокачественных новообразований у реципиентов почечного трансплантата, относят влияние иммуносупрессивной терапии, генетическую предрасположенность и наличие вирусных инфекций, в частности, большую роль в настоящее время отводят вирусу герпеса человека 8 типа. Приводится клиническое наблюдение одномоментного выявления и лечения саркомы Капоши у матери и сына с синдромом Альпорта в раннем посттрансплантационном периоде. Проведена противоопухолевая химиотерапия доксорубицином и выполнена конверсия с микофенолата мофетила на ингибитор пролиферативного сигнала (ИПС) эверолимус. В настоящее время данные пациенты находятся под наблюдением более двух лет без возврата проявлений опухоли и со стабильной функцией трансплантата. Эверолимус – ингибитор мишени рапамицина млекопитающих (mTOR) – сигнального пути клеточной пролиферации, обладающий антипролиферативной и противоопухолевой активностью. Данные эффекты препарата используются в лечении пациентов с иммунной формой саркомы Капоши после трансплантации почки.

Abstract

Alport syndrome is a rare genetic disease characterized by progressive CKD and abnormalities of the hearing and vision. It is also known, that Kaposi`s sarcoma is one of the most common neoplasia in patients after kidney transplantation. The use of immunosuppressant drugs, genetic predisposition and

Адрес для переписки: Крылова Мария Ивановна
E-mail: maria_krylova@mail.ru

viral infection (human herpesvirus-8) is also associated with post-transplant malignancy. We report a case of simultaneous occurrence and treatment of Kaposi's sarcoma in mother and son with Alport syndrome in the early post-transplant period. Chemotherapy with doxorubicin and conversion to everolimus was used. Our patients have been followed up for two years without any recurrence and with well functioning graft. Everolimus is an immunosuppressive agents, it is an inhibitor of the mammalian target of rapamycin (mTOR) that have specific antiproliferative effects. This observation reflects current interest in the role of mTOR inhibitors in the management of post-transplant tumors – Kaposi's sarcoma.

Key words: *Alport syndrome, Kaposi's sarcoma, renal transplantation, immunisupressive therapy, everolimus*

Поражение почек при синдроме Альпорта (СА) носит наследственный характер и представляет собой генетически детерминированную гломерулопатию, в основе которой лежит мутация генов, кодирующих коллаген IV типа базальных мембран. Клинически СА проявляется гематурией и/или протеинурией, прогрессирующим снижением почечных функций, что всегда сочетается с патологией слуха и зрения. L. Menlove и соавт. [4] сообщили об идентификации гена на длинном плече X-хромосомы в зоне 21-22q, ответственного за развитие данного синдрома. В дальнейшем выяснилось, что заболевание генетически гетерогенно. Это проявляется, прежде всего, в том, что мутация может произойти в нескольких генах. Так, при мутации в гене COL4A5, локализованном в X-хромосоме, развивается классический СА с нарушением зрения и тугоухостью. Этой формой заболевания страдают около 80% всех больных наследственным нефритом [4, 17].

Актуальность вопроса о генетически опосредованных заболеваниях почек обусловлена особенностями «запрограммированного» развития почечной недостаточности и отсутствия методов лечения, способных предотвратить прогрессирующее нарушение функции почек.

Послеоперационные осложнения у реципиентов при трансплантации почки являются распространенной проблемой и включают не только опосредованные иммунным ответом реакции отторжения, но и такие грозные осложнения, как злокачественные новообразования. К факторам, ассоциирующимся высоким риском злокачественных новообразований у реципиентов почечного трансплантата относят влияние иммуносупрессивной терапии, генетическую предрасположенность и вирусные инфекции.

Саркома Капоши (СК) представляет собой злокачественное опухолевое многоочаговое заболевание сосудистого генеза с преимущественным поражением кожи, лимфатических узлов и внутренних органов. СК является новообразованием эндотелиальной природы, ассоциированным с вирусом герпеса 8 типа. Клинические проявления СК представляют собой пятна, узелки или опухолевидные элементы: инфильтративные бляшки различных размеров и формы с папилломатозными разрастаниями. Гистологически СК характеризуется беспорядочным новообразованием сосудов и пролиферацией веретенообразных клеток. Заболевание диагностируется в большинстве

случаев на поздних стадиях, что связано, как правило, с поздним обращением к врачу [3].

До начала эпидемии ВИЧ-инфекции СК была редким онкологическим заболеванием [1, 3], и в настоящее время ее частота среди других злокачественных опухолей составляет менее 1%. Однако с развитием трансплантологии, СК стала выявляться и у реципиентов солидных органов. Частота СК после трансплантации почки (ТП) варьируема и составляет от 0,4 до 5,3%, при этом риск ее развития у реципиентов в 500 раз выше, чем в общей популяции [1, 9, 20, 27]. В среднем, сроки развития опухоли после трансплантации почки составляют 23 мес [1, 24].

В зависимости от фактора, связанного с возникновением новообразования, выделяют 4 клинических типа СК [1, 3, 23]: классический (идиопатический), африканский (эндемический), СПИД-ассоциированный (эпидемический) и иммуносупрессивный (ятрогенный, возникающий при проведении иммуносупрессивной терапии (ИСТ) цитостатиками и иммунодепрессантами по поводу различных заболеваний, после пересадки внутренних органов, чаще почек). Иммуносупрессивный тип СК отличается тем, что при полной отмене или снижении доз иммуносупрессии отмечается ее полная ремиссия, включая и более агрессивные висцеральные формы [1, 25].

В настоящее время известно, что к развитию СК имеют прямое отношение этиологические факторы, связанные с иммуносупрессией, прежде всего вирусы [5, 11, 18, 20]. Процесс клеточного разрушения вследствие цитопатического эффекта вирусной инфекции может стать триггером неопластической трансформации регенерирующих тканей [25]. Семейство вирусов герпеса, таких как вирус Эпштейна-Барр (ЭБВ), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус *Herpes simplex* первого и второго типа, вирус Т-клеточного лейкоза человека ранее связывали с этиологией СК [1, 7]. Новый этап в понимании роли вирусов в развитии СК наступил в 1994 г., когда Chang et al. сообщили о вирусной природе СК и выявлении ДНК нового вируса герпеса человека 8 типа (HHV-8) у больных с данным заболеванием и назвали герпесвирусом, ассоциированным с саркомой Капоши (KSHV) [12]. В многочисленных исследованиях была выявлена связь СК с инфицированием HHV-8. Например, ДНК вируса обнаруживалась у большинства реципиентов после ТП как в кожных, так и в висцеральных элементах СК, но не была выявлена в биоптатах здо-

ровой кожи. Также выявлено, что ДНК вируса определялась в ткани СК в острой стадии заболевания, а после достижения ремиссии повторные биоптаты в тех же участках кожи были ПЦР-негативны [1, 12, 14, 22, 26]. Так, в исследовании Cattani P. et al., у 23% серопозитивных по HHV-8 развилась СК в посттрансплантационном периоде, тогда как лишь у 0,7% серонегативных пациентов в посттрансплантационном периоде возникла СК. В настоящее время известно, что KSHV является причиной не только СК, но и первичной лимфомы и болезни Кацлемана.

Учитывая, что не у всех HHV-8 позитивных людей развивается СК, определено, в развитии СК могут играть роль и генетические факторы. Показана связь HLA DR5, A1 и A5 как с классической, так и с ВИЧ-ассоциированной формой СК, а среди реципиентов почечных трансплантатов с СК HLA A2 встречается достоверно чаще, чем в контрольной популяции [27]. Более того, имеются сведения о высокой связи развития СК у людей, имеющих ассоциации полиморфизмов гена интерлейкина-6, интерлейкина-13, и связь с активацией по внутриклеточному сигнальному пути, определяющих метаболизм опухолевых клеток, основными компонентами которого являются ферменты, такие как AKt (серин/треониназная протеинкиназа), m-TOR (протеинкиназный белковый комплекс – mammalian target of rapamycin) [22].

Высокая встречаемость саркомы Капоши среди трансплантированных пациентов, по мнению некоторых авторов, зависит от географического распределения человеческого вируса герпеса 8 типа, так например, в западных странах, таких как США, встречаемость составляет около 0,5% популяции, тогда как в Саудовской Аравии до 5,3% [9, 14, 21, 23].

Под нашим наблюдением находится семья З., где у пробанда и ее сына имеет место терминальная стадия хронической болезни почек в исходе СА (табл. 1). Заместительная почечная терапия в обоих случаях начата с аллотрансплантации родственной почки. В семье имеет место ранний случай смерти от уремии – первый сын пробанда умер в возрасте 5 лет, дочь пробанда имеет СА без признаков хронической почечной недостаточности. Генетическое исследование не проводилось.

Из анамнеза болезни матери: женщина, 1963 г.р. поступила на обследование и лечение в отделение хронического гемодиализа и нефрологии в марте 2013 г. с впервые выявленной терминальной стадией ХПН. Со слов пациентки, в детстве лечилась с диагнозом пиелонефрит. Имела 4 беременности, благополучно завершившиеся родами. Во всех случаях беременность сопровождалась протеинурией и артериальной гипертензией. По этому поводу после родов никогда не обследовалась. Стойкое повышение артериального давления отмечает в течение последних 8 лет. Антигипертензивная терапия проводилась

эпизодически. В 2009 г. на фоне гипертонического криза перенесла острое нарушение мозгового кровообращения. С 2012 г. стала отмечать снижение слуха. В марте 2013 года в возрасте 49 лет при обследовании у сурдолога впервые обнаружено повышение креатинина до 650 мкмоль/л. Обследована, диагностирована хроническая почечная недостаточность в терминальной стадии в рамках СА. 07.05.2013 года выполнена пересадка почки от родственного донора (родной брат). Функция трансплантата немедленная. Индукционная терапия включала: интраоперационное введение метилпреднизолона 500 мг в/в, симулект 20 мг в/в (и 20 мг на 4 сутки), циклоспорин А (ЦсА) (сандиммун неорал) в день операции 1 мг/ч. Со второго дня ЦсА 280 мг/сут, микрофенолата мофетил (ММФ) 2 г/сут, метипред 16 мг/сут. После исследования концентрации ЦсА (табл. 1) доза препарата была уменьшена до 140 мг/сут, ММФ остался в прежнем объеме – 2 г/сут, доза преднизолона была снижена до 12 мг/сут. Противовирусная терапия проводилась с учетом выявленных антител класса IgG ЦМВ методом ИФА препаратом – валганцикло-вир 900 мг/сут, всего в течение 3 мес. На момент выписки: уровень креатинина сыворотки составлял 76 мкмоль/л, холестерин сыворотки – 6,8 ммоль/л, суточная протеинурия – 120 мг/сут. Через 1 месяц после выписки больная была вновь госпитализирована в связи с развившимся пиелонефритом трансплантата (боли в области трансплантата почки, в посевах мочи – *E.coli*), проведена антибактериальная терапия. В августе 2013 г. (через 3 месяца после пересадки почки) во время очередной госпитализации, связанной с рецидивом пиелонефрита трансплантата, у больной при осмотре кожи в области груди, мочки левого уха, на предплечьях выявлены плотные бордовые пятна небольшого размера до 1 см, появившиеся в течение последних 2 недель (концентрации ЦсА и поддерживающая ИСТ на момент выявления СК представлена в табл. 1). Осмотрена онкологом, взята биопсия кожного покрова из образования – подтвержден диагноз СК, иммунная форма. С учетом быстрого распространения опухолевых образований на коже (пятна приобрели бурю окраску, на мочке левого уха образование увеличилось до 4 см) была проведена химиотерапия доксорубицином в дозе 50 мг (3 курса), и с целью достижения антипролиферативного эффекта выполнена конверсия иммуносупрессивных препаратов – доза ЦсА снижена со 140 до 80 мг/сут, снижен метипред с 12 до 4 мг/сут, проведена отмена ММФ и назначен препарат **эверолимус** (Сертикан, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland) 1,5 мг/сут. Концентрация эверолимуса в крови – 5,1 нг/мл. В результате проведенной терапии в течение ближайшего месяца размеры образований на теле уменьшились, стали мягче и бледнее. Новых образований не выявлено. Через 20 мес. после начала терапии наблюдается стойкая ремиссия опухоли. Уровень креатинина сыворотки 83,9 мкмоль/л, холестерин 6,6 ммоль/л, протеину-

Таблица 1

Клинические данные пациентов

Показатели	Мать	Сын
Возраст (лет)	49	24
Дата трансплантации	07.05.2013	10.04.2013
Срок после ТП (мес) к моменту выявления СК	3	4
Фенотип HLA:		
A	01(33)	01(33)
B	57(58)	57(58)
DRB1	04(13)	04(13)
DRB	3(4)	3(4)
Вирус простого герпеса 8 тип в сыворотке (метод ИФА)	отрицательно	отрицательно
Вирус простого герпеса 1, 2 типа (метод ИФА)	положительно	положительно
Вирус Эпштейна-Барр (метод ИФА)	положительно	положительно
Цитомегаловирус (метод ИФА) IgM/IgG	отрицательно/положительно	отрицательно/положительно
Индукционная иммуносупрессия	Метипред 500 мг, Симулект 20 мг/сут (1й и 4й день), ЦсА 1 мг/ч (со 2го дня 280 мг/сут, ММФ 2 г/сут, Метипред 16 мг/сут)	Метипред 500 мг, Симулект 20 мг/сут (1й и 4й день), ЦсА 0,8 мг/ч (со 2го дня 280 мг/сут, ММФ 2 г/сут, Метипред 16 мг/сут)
Поддерживающая иммуносупрессия после выписки из стационара по поводу пересадки почки	ЦсА 140 мг/сут, ММФ 2 г/сут, Метипред 16 мг/сут	ЦсА 280 мг/сут, ММФ 2 г/сут, Метипред 16 мг/сут
Профилактическая противовирусная терапия	Вальцит 900 мг/сут в течение 3 мес после трансплантации	Вальцит 900 мг/сут в течение 2 мес после трансплантации
Концентрация циклоспорина после трансплантации почки по кривой AUC (нг/мл)	7670,29 (10.06.13) 4373,36 (20.06.13)	4718 (16.05.13) 2778,21 (23.05.13)
Поддерживающая иммуносупрессия в период диагностики СК	Циклоспорин А 140 мг/сут, Микофенолата мофетил 2 г/сут, Метипред 12 мг/сут	Циклоспорин А 150 мг/сут, Микофенолата мофетил 2 г/сут, Метипред 12 мг/сут
Иммуносупрессивная терапия после диагностики СК	ЦсА 80 мг/сут, Эверолимус 1,5 мг/сут, Метипред 4 мг/сут	ЦсА 100 мг/сут, Эверолимус 2,5 мг/сут, Метипред 4 мг/сут
Противоопухолевая химиотерапия	Доксорубин 150 г суммарно	Доксорубин 150 г суммарно
Функциональное состояние трансплантата к началу наблюдения	креатинин плазмы 76 мкмоль/л	креатинин плазмы 112 мкмоль/л
Функциональное состояние трансплантата к концу наблюдения	Стабильная ренальная функция, креатинин плазмы 83,9 мкмоль/л	Стабильная ренальная функция, креатинин плазмы 95 мкмоль/л
Холестерин сыворотки к началу наблюдения/к концу наблюдения (ммоль/л)	6,8/6,6	6,4/5,72
Суточная протеинурия к началу наблюдения/к концу наблюдения (мг/сут)	120/160	30/370
Артериальное давление к началу наблюдения/к концу наблюдения (мм рт.ст.)	150/80 / 140/80	120/80 / 120/89
Длительность ремиссии СК (мес.)	20	20

рия 160 мг/сут, антитела к ЦМВ IgG положительно, поддерживающая концентрация ЦсА C₀ 50 нг/мл и эверолимуса – 5 нг/мл. В связи с артериальной гипертензией продолжена прежняя гипотензивная терапия (амлодипин 2,5 мг/сут, бисопролол 2,5 мг/сут), показатели АД стабильны (140/80 мм рт.ст.).

Анамнез болезни сына: мужчина, 1988 г.р. В связи с развившейся тугоухостью в 2005 г. был обследован предположительно по поводу синдрома Альпорта – диагноз подтвержден. Постоянно наблюдался по месту жительства. С декабря 2012 года отмечено повышение уровня креатинина крови и 10 апре-

ля 2013 года (креатинин сыворотки 607 мкмоль/л, мочевина 38 ммоль/л) выполнена пересадка почки от родственного донора (родной брат матери). Функция трансплантата немедленная. Индукционная терапия включала: интраоперационное введение метилпреднизолона 500 мг в/в, симулект 20 мг (20 мг на 4 сутки), ЦсА в день операции 0,8 мг/ч. Подобрана поддерживающая иммуносупрессия: ЦсА 280 мг/сут, ММФ 2 г/сут, метилпреднизолон 16 мг/сут, в течение 2 мес. получал препарат вальцит 900 мг/сут. Выписан с креатинином сыворотки 112 мкмоль/л. В августе 2013 года был госпитализирован с целью дообследования ввиду нестабильного уровня креатинина сыворотки крови (176 мкмоль/л), связанного с повышением концентрации ЦсА (площадь под кривой AUC – 7670,29). Стабилизации ренальной функции удалось добиться путем снижения дозы ЦсА до 150 мг/сут. Во время данного стационарного лечения на коже появились плотные пятна небольших размеров красновато-бордового цвета на плечах, симметрично на голенях, животе, размером не более 0,5-0,8 см в диаметре. Выполнена биопсия образований кожи – диагноз саркомы Капоши подтвержден. Висцеральных проявлений при обследовании выявлено не было. Проведена противоопухолевая терапия доксорубицином 50 мг в/в, кап. №3. ИСТ скорригирована – препарат ММФ отменен полностью, доза ЦсА снижена со 150 до 100 мг/сут, доза метипреда уменьшена с 12 до 4 мг/сут. С антипролиферативной и иммуносупрессивной целью назначен препарат эверолимус в начальной дозе 1,5 мг/сут, после определения концентрации препарата в крови доза увеличена до 2,5 мг/сут. В настоящее время, через 20 мес после начала терапии наблюдается стойкая ремиссия опухоли. Уровень креатинина сыворотки 95 мкмоль/л, (поддерживающая концентрация ЦсА С0 45 нг/мл и эверолимуса – 5,1 нг/мл) холестерин 5,72 ммоль/л, протеинурия 370 г/сут, антитела к ЦМВ IgG положительно, IgM отрицательно.

Обсуждение

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует наличие генетической предрасположенности к возникновению СК. Пути передачи KSHV в популяции до конца не изучены, но ДНК вируса определяется не только в крови, но и в слюне и семенной жидкости, а также может передаваться вместе с донорским органом при пересадке [11, 16, 25]. К инфицированности вирусами также существует генетическая предрасположенность, часть людей могут оставаться резистентными, при этом заболевание может носить и семейный характер. В исследовании R. Mancuso et al. изучена внутрисемейная передача KSHV у членов семьи с классической формой СК, было выявлено, что риск инфекции KSHV значительно увеличен в пределах семьи пациентов, где тесные контакты (горизонтальный и/или сексуаль-

ный) могут способствовать распространению данного вируса [16]. В литературе нами не найдено случаев описания внутрисемейного возникновения СК у пациентов с СА после пересадки почки. В данном клиническом наблюдении была исследована сыворотка крови методом ИФА, но у обоих пациентов антител к вирусу простого герпеса 8 типа обнаружено не было, к сожалению, возможности выполнения исследования методом ПЦР не было. Подчеркиваем важность ранней гистологической диагностики СК.

В целом терапия СК является трудной задачей и зависит от конкретной клинической ситуации, распространенности процесса, наличия висцеральных поражений, возраста и коморбидного фона пациента. Не вызывает сомнений взаимосвязь между посттрансплантационными онкологическими заболеваниями и ИСТ как фактора, повышающего риск малигнизации. По литературным данным мнения всех специалистов однозначны в вопросе необходимости частичной редукции дозы иммуносупрессивных препаратов, потому как полная их отмена грозит развитием отторжения или потери функции трансплантированного органа [7, 19]. W. Qunibi et al. (1997) предлагают уменьшение доз иммуносупрессивных препаратов на 50% и при стойкой ремиссии возобновлять ИСТ малыми дозами, при отсутствии положительного эффекта и прогрессировании процесса продолжить дальнейшее уменьшение дозы препаратов вплоть до полной отмены с проведением цитостатической терапии.

ММФ селективно ингибирует инозинмонофосфатдегидрогеназу и тормозит синтез гуанозин нуклеотида *de novo*, тем самым оказывая выраженный цитостатический эффект на лимфоциты, подавляет их пролиферацию. В дополнение к известным иммуносупрессивным эффектам, имеются исследования об антипролиферативных свойствах ММФ. Так например, активность инозинмонофосфатдегидрогеназы значительно увеличивалась при раке, то есть, ММФ останавливал рост клеток опухоли в пробирке и у экспериментальных животных после трансплантации. Это наблюдение привело к тестированию ММФ в маленьких когортах пациентов с различными новообразованиями в 1970-х, но значительные желудочно-кишечные осложнения и токсичность препарата ограничили успех этих испытаний [13].

Причина конверсии ММФ на ИПС в данном клиническом случае заключалась не только в антипролиферативном влиянии Серпикана, но и представляла интерес в отношении противовирусного эффекта. В исследованиях Majewski M et al. показана противовирусная активность ИПС, в частности, в отношении вируса Эпштейна-Барр [13].

По мнению V. Einollahi et al., не имеет значения, какой иммуносупрессивный препарат отменяется или уменьшается в дозировке, авторами предлагается исключить самое мощное иммунодепрессивное средство, а именно, циклоспорин, потому что данный препарат может иметь прямой онкогенный потенци-

ал. ЦсА и такролимус – наиболее широко используемые иммуносупрессанты, принадлежащие к классу ингибиторов кальцийневрина. Их главный эффект заключается в том, что происходит ингибирование фосфатазной активности кальцийневрина с невозможностью дефосфорилирования и транслокации ядерного фактора активированных Т-клеток, необходимого для инициации транскрипции генов, кодирующих продукцию провоспалительных цитокинов (IL-2, INF γ , IL-4, IL-5, IL-10, TNF α , GM-KCФ) [2]. Таким образом, ослабляется иммунная реакция. Оказалось, что применение ингибиторов кальцийневрина (ИКН) ассоциировано с более высоким уровнем и агрессивной прогрессией из неоплазматических клеток. Ноjo M. et al смогли доказать, что клетки, на которые действует ЦсА подверглись значительным морфологическим изменениям, включая увеличенную подвижность клетки и агрессивный ее рост, что вызывает развитие рака, вероятно, опосредованное TGF β 1. TGF β -цитокин, у которого есть двойная роль в канцерогенезе. Первоначально, он действует как супрессор опухоли и вызывает остановку роста из эпителиальных клеток и клеток на ранних стадиях рака. При уже имеющихся опухолях TGF β проявляет обратный эффект, способствуя выживанию, прогрессии и метастазированию опухолевых клеток [13]. Эти данные предполагают, что эффекты ЦсА могут скорее способствовать росту бездействующих опухолевых клеток, чем стимулировать возникновению рака *de novo*. К возможным механизмам развития рака *de novo*, вызванного ЦсА, относят его способность останавливать репарацию аппарата ДНК, что облегчает накопление мутаций [13, 23].

С другой стороны, некоторые авторы считают, что именно стероидам принадлежит главная роль в развитии СК, и отказ от преднизолона может вызвать регресс новообразований [23]. Также предлагается свести иммуносупрессию к минимуму в течение 1 мес после обнаружения изолированных поражений кожи с последующим наблюдением периодом от 2 до 4 мес, прежде чем возвращаться к начальной схеме иммуносупрессии [8]. В работе Man Ki Ju et al. не найдено каких-либо взаимосвязей между типом иммуносупрессии и частотой развития опухолей, но авторы отмечают, что с увеличением срока после трансплантации увеличивается и частота малигнизации, которая может быть объяснена общим или кумулятивным эффектом используемых иммуносупрессоров.

В настоящее время в лечении онкологических осложнений после пересадки почки большое внимание уделяется ингибиторам mTOR. В исследованиях, посвященных сравнительно применению ИКН и ИПС у больных с развившейся СК в посттрансплантационном периоде, отмечается регресс опухоли при замене циклосприна на эверолимус [9, 10]. Последнее объясняется тем, что эверолимус ингибирует стимулируемую ИЛ-2 пролиферацию Т-клеток, в которой

центральным звеном служит mTOR. ИПС обладают следующими благоприятными эффектами: низкой частотой нежелательных явлений, характерных для ИКН; снижением частоты инфекций, включая ЦМВ и ВК-вирус; уменьшением частоты злокачественных опухолей; уменьшением факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [10]. Антипролиферативный эффект эверолимуса связан с ингибированием сигнального пути, участвующего в делении клеток и образовании факторов роста, а значит и пролиферации сосудистого эндотелия. Доказательства этих эффектов были получены в серии доклинических и клинических исследований, а также в ретроспективном анализе базы данных больных после трансплантации почки, где установлено снижение частоты малигнизации при использовании ИПС по сравнению с ИКН [10, 19, 28].

В нашем клиническом наблюдении, учитывая быстрое увеличение количества и размеров новообразований на коже, совместно с онкологами было принято решение о проведении цитостатической химиотерапии доксорубицином. Была также проведена конверсия ММФ на эверолимус (Сертикан) и редукция доз ЦсА и стероидов. ЦсА у матери снижен со 140 до 80 мг/сут, у сына со 150 до 100 мг/сут, выполнено уменьшение дозы метилпреднизолона с 16 до 4 мг/сут в обоих случаях (табл. 1). На 20 месяцев наблюдения у пациентов отмечается полный регресс образований, без серьезных последствий для функции трансплантата. Частые нежелательные явления, характерные для ингибиторов mTOR (гипертензия, дислипидемия, нарушение заживления ран и отеки), в нашем случае отмечены не были. Отмечается незначительное повышение показателей протеинурии у матери со 120 до 160 мг/сут, у сына – с 30 до 370 мг/сут.

Резюмируя вышеизложенное, можно констатировать, что генез развития онкологических осложнений после пересадки почки находится еще в процессе изучения, хотя уже сейчас ясно, что определяет патологический фон, на котором разворачиваются специфические процессы – генетические особенности организма, вирусная нагрузка и ИСТ. Интерес к таким серьезным осложнениям в посттрансплантационном периоде поддерживает дальнейшее совершенствование методов иммуносупрессии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Литература

1. Ватазин А.В., Малочков В.А., Казанцева И.А. и др. Саркома Капоши у больных после трансплантации почки (опыт одного центра). Нефрология и диализ. 1999. 1(1-2): 155-163.
2. Жиркова О.В., Смолякова И.Д., Сапожников А.Д. Иммуносупрессивная терапия после трансплантации почки. Лекарственный вестник. 2011. 4: 21-27.

3. *Расохин В.В., Крестьянинова А.Р.* Саркома Капоши. Диагностика и лечение. Практическая онкология. 2012. 2: 114-124.
4. *Шатохина О. В. Игнатова М. С.* Клинико-генетические аспекты диагностики нефропатий у детей. Нефрология и диализ. 2003. 1: 8-14.
5. *Alcendor D.J., Knobel S., Prashant Desai, et al.* KSHV regulation of Fibulin-2 in Kaposi's sarcoma. Implications for tumorigenesis. *AJP*. 2011. 179(3): 1443-1454.
6. *Antman K, Yuan Cyang.* Kaposi sarcoma. *The New England Journal of Medicine*. 2000. 342(14): 1027-1038.
7. *Behzad Einollahi.* Kaposi sarcoma after kidney transplantation. *IJKD*. 2007. 1: 2-11.
8. *Behzad Einollahi, Zobreh Rostami, Mohammad Hossein Nourbala et al.* Incidence of malignancy after living kidney transplantation: a multicenter study from Iran. *Journal of Cancer*. 2012. 3: 246-256.
9. *Campistol J., Schena F.P.* Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients – the impact of proliferation signal inhibitors. *Nephrol Dial Transplant*. 2007. 22: 17-22.
10. *Campistol J., Johan W. de Fijter, Bjorn Nasba, et al.* Everolimus and Long-Term Outcomes in Renal Transplantation 2011: 3. DOI: 10.1097/TP.0b013e3182230900 Source: PubMed.
11. *Cattani P., Capuano M., Graffeo R. et al.* Kaposi's Sarcoma associated with previous human herpesvirus 8 Infection in kidney transplant recipients. *J. Clin. Microbiol.* 2001. 39(2): 506-608.
12. *Chang Y., Cesarman E., Pessin M.S. et al.* Identification of herpes-like DNA sequence in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science*. 1994. 266: 1865-1869.
13. *Domban S., Zeier M., Abdollahi A.* Immunosuppressive therapy and post-transplant malignancy. *Nephrol Dial Transplant*. 2009. 24:1097–1103.
14. *Flechner S.M.* Cancer and renal transplantation. *Johns Hopkins Advanced Studies in medicine*. 2007. 7: 411-419.
15. *Man Ki Ju, Dong Jin Joo, Soo Jin Kim et al.* Chronologically different incidences of posttransplant malignancies in renal transplant recipients: single center experience. *Transplant International*. 2009. 22: 644–653.
16. *Mancuso R, Brambilla L, Agostini S, et al.* Intrafamilial transmission of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus and seronegative infection in family members of classic Kaposi's sarcoma patients. *J Gen Virol*. 2011. 92 (Pt 4): 744-51.
17. *Mohammad Javad Mojabedi, Reza Hekmat, Hassan Ahmadnia.* Kidney transplantation in patients with Alport syndrome. *Urology Journal*. 2007. 4: 234-237.
18. *Mobiuddin Wani, Sheikh Manzoor Ahmad, Seema Qayoom.* Corticosteroid induced, HHV-8 positive Kaposi's sarcoma in a Non-HIV elderly patient. *JIMA*. 2012. 44: 1-4.
19. *Monaco AP, Morris PJ.* Everolimus and long-term outcomes in renal transplantation: seeking an optimal strategy for immunosuppression. *Transplantation*. 2011. 92 (3 Suppl): S1-2.
20. *Moore P.S., Yuan Chang.* Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus immunoevasion and tumorigenesis: Two sides of the same coin? *Annu. Rev. Microbiol.* 2003. 57: 609-639.
21. *Moosa, M.R.* Racial and ethnic variations in incidence and pattern of malignancies after kidney transplantation. *Medicine* 2005. 84: 12–22.
22. *Pedram Ahmadpoor.* Human herpesvirus-8 and Kaposi sarcoma after kidney transplantation. Mechanisms of tumorigenesis. *Iranian Journal of Kidney Diseases*. 2009. 3: 121-126.
23. *Rama I, Grinyó J.M.* Malignancy after renal transplantation: the role of immunosuppression. *J. M. Nat. Rev. Nephrol.* 2010. 6: 511–519.
24. *Silva S., Sabell F., La Salete Martins et al.* Kaposi's sarcoma in kidney transplantation: a 23-year experience. *Port J Nephrol Hypert*. 2007. 21(4): 301-305.
25. *Vered Molbo-Pessacha, Michal Lotemb.* Viral carcinogenesis in skin cancer. *Curr Probl Dermatol*. 2007. 35: 39-51.
26. *Wan Liu, Yan Qin, Lei Bai et al.* Kaposi's sarcoma associated herpes virus activated dendrite cells promote HIV-1 transinfection and suppress CD4⁺ T cell proliferation. *Virology* 2013. 440: 150-159.
27. *Wajeh Qumibi, Mohamed Akhtar, Kirtikant Sheth et al.* Kaposi's Sarcoma: The Most Common Tumor after Renal Transplantation in Saudi Arabia 1988. *The American Journal of Medicine*. 1988. 84: 225-232.
28. *Zmonarski S.C., Boratyn'ska M., Rabczyn'ski J. et al.* Regression of Kaposi's Sarcoma in renal graft recipients after conversion to sirolimus treatment. *Transplantation Proceedings*. 2005. 37: 964–966.

Дата получения статьи: 25.10.2015

Дата принятия к печати: 11.04.2016

Особенности респираторной тактики при двусторонней интерстициальной пневмонии на фоне хронического отторжения трансплантата почки

**Р.А. Ибадов, А.Ш. Арифжанов, У.К. Юлдашев, Н.А. Стрижков,
З.А. Шаниева, С.Д. Абдуллаева, С.Х. Ибрагимов**

Отделение реанимации и интенсивной терапии Республиканского специализированного центра хирургии имени академика В. Вахидова, 100115, Ташкент, ул. Фархадская, 10, Ташкент, Узбекистан

Features of respiratory tactic for bilateral interstitial pneumonia in the setting of the chronic rejection of kidney graft

**R.A. Ibadov, A.Sh. Arifjanov, U.K. Yuldashev, N.A. Strijkov,
Z.A. Shaniewa, S.D. Abdullaeva, Ibragimov S.Kh.**

Department of Intensive Care, Vakhidov Republican Specialized Centre of Surgery, 100115, Farkhad str., 10, Tashkent, Uzbekistan

Ключевые слова: трансплантация почки, легочная инфекция, неинвазивная искусственная вентиляция легких, интрапульмональная перкуссионная вентиляция

Резюме

Представлены результаты клинического наблюдения пациента с интерстициальной пневмонией на фоне хронического отторжения трансплантата почки. Критериями постановки диагноза явились: анамнез заболевания (хроническое отторжение трансплантата в течение 3 месяцев от момента поступления; положительные пробы на цитомегаловирус (ЦМВ), микоплазму, токсоплазму); критические показатели респираторного статуса при поступлении (выраженное возбуждение, активное участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания с ЧД более 30 в мин, нарастающий цианоз с $SO_2\%$ и $PaO_2 < 70$ мм рт.ст.); рентгенологическая картина двустороннего инфильтративного субтотального поражения обоих легких.

При анализе данной клинической ситуации с развитием острого респираторного дистресс-синдрома на фоне выраженного нарушения иммунного статуса пациента и прогрессирования полиорганной недостаточности был использован весь комплекс заместительной и интенсивной терапии с положительным результатом. Определены возможности и преимущества использования интрапульмональной перкуссионной вентиляции и неинвазивной искусственной вентиляции легких в комплексе респираторной терапии.

В качестве препарата выбора при санации трахеобронхиального дерева использован ФарГААС, обладающий выраженными антисептическими свойствами и широким спектром антимикробного действия (активен в отношении грамположительных и грамотрицательных, аэробных и анаэробных, неспорообразующих и спорообразующих бактерий, грибов рода *Candida*).

Применение комплексного подхода с включением гемодиализа и неинвазивных респираторных методик с оригинальной антибактериальной санацией дыхательных путей может явиться альтернативной лечебной тактикой у данного контингента пациентов.

Abstract

A case of interstitial pneumonia in a patient with the chronic rejection of kidney transplant is presented. Criteria for diagnosis were: medical history (chronic rejection of transplant in 3 months after transplantation; positive results of CMV, Mycoplasma, Toxoplasma samples); critical parameters of the respiratory status on admission (expressed excitement, auxiliary muscles participating in breathing with rate higher than

Адрес для переписки: Равшан Алиевич Ибадов

Телефон: +99891 164-95-44 *E-mail:* tmsravshan@mail.ru

30 per min, increasing cyanosis with $SO_2\%$ and PaO_2 higher than 70 mmHg); X-ray have shown bilateral subtotal infiltrative damage of both lungs.

By analyzing clinical situation with the development of acute respiratory distress syndrome on the background of expressed damage of the immune status of patient and the progression of multi-organ failure, we used an available arsenal of replacement therapy and intensive care with positive results. Opportunities and benefits of using intrapulmonary percussion ventilation and non-invasive ventilation in respiratory therapy complex were found.

Medication with FarGALS that has strong antiseptic activity and wide spectrum of antimicrobial effect (against Gram-positive and Gram-negative, aerobes and anaerobes, non spore-forming and spore-forming bacteria, fungi of the genus *Candida*) was used with therapeutic tracheo-bronchial lavage.

The use of integrated approach with the use of hemodialysis, non-invasive respiratory methods with original antibacterial therapeutic lavage of the respiratory tract may be the alternative treatment tactic in this group of patients.

Key words: renal transplantation, respiratory infection, non-invasive constant positive airway pressure, intrapulmonic percussion ventilation

Введение

Как известно, среди всех фатальных осложнений в течение первого года после трансплантации почки (ТП) наиболее значимым является развитие инфекционного процесса, который составляет не менее 30% [1].

При этом на долю легочных инфекций приходится почти половина летальных инфекционных осложнений у реципиентов ренального трансплантата [2].

Наиболее сложную группу составляют пациенты с легочными инфекциями на фоне острого или хронического отторжения трансплантата. Прогрессирующая отрицательная динамика, полиэтиологичный характер заболевания и неспецифическая клиническая картина, неблагоприятные взаимодействия лекарственных средств с ингибиторами кальциневрина и отсутствие объективных критериев адекватного снижения иммуносупрессивной терапии на фоне инфекции, а также высокая частота побочных эффектов антимикробных препаратов обуславливают в значительной степени развитие полиорганной недостаточности у данной группы пациентов [2, 3].

Острой проблемой, на наш взгляд, представляется выбор оптимальной респираторной тактики и патогенетической терапии при развитии острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) на фоне острого или хронического отторжения почечного трансплантата. С одной стороны, появление респираторов премнум класса с технологиями Open Lung, электроимпедансной томографии и т.д. значительно повлияло на удовлетворительные исходы при развитии ОРДС различной этиологии, с другой, пролонгированная ИВА сама по себе может послужить причиной развития вентилятор-ассоциированной пневмонии, особенно у пациентов со слабым иммунным статусом.

В этой связи, NiCPAP (Noninvasive Constant Positive Airway Pressure) и интрапульмональная перкуссионная вентиляция (IPV), применение которых определено режимом механической вентиляции легких, являются согласно данным резолюции конгресса

Европейского респираторного общества (ERS 2013), методами респираторного пособия, сохраняющими жизнь пациентов [4].

G. Riffard и M. Toussaint (2012) [5, 7] отмечают, что IPV позволяет пациенту дышать самостоятельно при помощи «перкуссионного вентиляторного программирования», обеспечивающего этап вспомогательного раздутия (наполнения) легких, за которым следует перкуссионная дефляция легких до заданного экспираторного базового уровня (во время пассивного выдоха), обеспечивая тем самым:

- эндобронхиальное перкуссионное смещение;
- пошаговое раздутие – увеличение объема легких;
- автоматический стабилизатор (уровня) CPAP;
- интервал в конце вдоха способствует пассивному экспираторному удалению секреторных масс.

Целью данного исследования явилось определение роли NiCPAP и IPV в стратегии защиты легких при проведении респираторного пособия у пациента с интерстициальной пневмонией и отёком лёгких на фоне хронического отторжения трансплантата почки.

Материалы и методы

Проведен анализ комплексной респираторной и интенсивной терапии в динамике лечения пациента И.Р., 33 лет, с диагнозом: Двусторонняя интерстициальная пневмония (ЦМВ, микоплазма, токсоплазма). Интерстициальный отёк легких. Состояние после родственной трансплантации правой почки (декабрь 2013, Индия). Хроническое отторжение трансплантата (биопсия май 2014 г., Индия). Дата поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии РСЦХ им. акад. В. Вахидова – 12.08.2014 г. Из исследованных проб из зева и трахеобронхиального дерева выделены грибы рода *Candida* (*Candida glabrata*). Исследования крови на стерильность были отрицательными.

Критерии постановки диагноза основывались на регламентирующих документах междуна-

ной междисциплинарной классификации идиопатических интерстициальных пневмоний 2013 года обществ American Thoracic Society и European Respiratory Society [6, 8].

Для проведения NiCPAP – использовался аппарат VELLA (Viasys Healthcare Inc.). Процедуры механической перкуссионной вентиляции легких проводились при помощи аппарата IPV-НС VI-PHASIC IMPULSATOR (Percussionnaire);

При лечении бронхолегочной инфекции в комплексе общепринятой терапии использовали новый антимикробный биотехнологический препарат «ФарГАЛС». По фармакологическим свойствам препарат относится к антисептическим и антибактериальным средствам. «ФарГАЛС» обладает широким спектром антимикробного действия (активен в отношении грамположительных и грамотрицательных, аэробных и анаэробных, неспорообразующих и спорообразующих бактерий и т.д., грибов рода *Candida*). Препарат применяли в разведении 1:4 дистиллированной водой, в виде небулайзерной терапии и бронхиального лаважа, проводимого через инструментальный канал фибробронхоскопа.

Использованы традиционные методы выделения и идентификации микроорганизмов, определения их чувствительности к антимикробным препаратам и динамический контроль содержания С-реактивного белка. Видовую специфичность выделенных микроорганизмов определяли с помощью общепринятых методов с использованием идентификационных сред (производство “HiMedia”, Индия). Антимикробную активность биотехнологического препарата «ФарГАЛС» в отношении выделенных штаммов определяли методом диффузии в агар. Учет полученных результатов заключался в измерении диаметров зон ингибиции роста тест-культур вокруг лунок. При зонах до 10 мм включительно культуры считали устойчивыми, при зонах 11-14 мм – умеренно-устойчивыми, при зонах 15 мм и выше – чувствительными.

Кроме того, определяли наличие антител против ЦМВ в сыворотке крови и наличие ДНК ЦМВ количественным методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Результаты и их обсуждение

Пациент И., 33 лет госпитализирован в ОРИТ с клиникой острой дыхательной недостаточности. При поступлении отмечено выраженное возбуждение, активное участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания с ЧД более 30 в мин, нарастающий цианоз с $SO_2\%$ и $PaO_2 < 70$ мм рт.ст. при неинвазивной оксигенации, $PaCO_2$ в пределах 50 мм рт.ст., pH < 7,34, ДО менее 5 мл/кг и ЖЕЛ менее 15 мл/кг.

Критериями постановки рентгенологического диагноза служила классификация J.F. Murray, согласно которой инфильтрация легких занимала 3-4 квадранта (рис. 1).

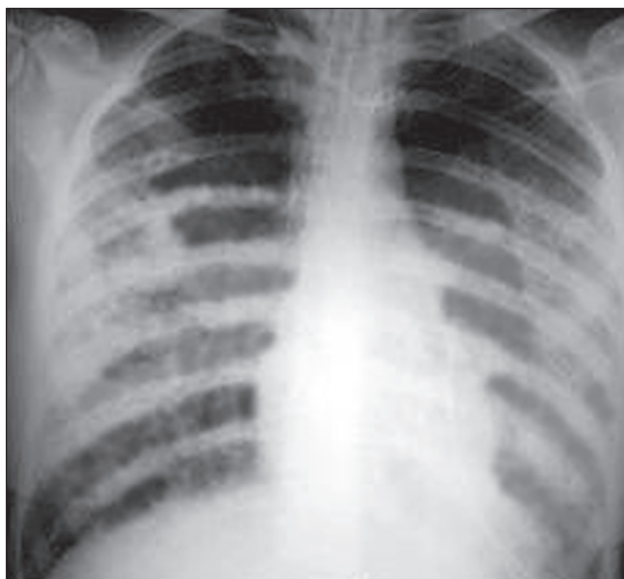


Рис. 1. Рентгенография пациента И., 33 лет при поступлении. Инфильтративное затемнение обоих легких в пределах 3-4 квадрантов по J.F. Murray



Рис. 2. Рентгенография того же пациента через 10 дней после лечения. Легкие расправлены с отсутствием сливных очагов инфильтрации

Проводя анализ данной клинической ситуации с развитием двусторонней интерстициальной пневмонии на фоне выраженного нарушения иммунного статуса пациента и прогрессирования нарушения респираторного статуса при стандартном подходе лечения прогнозировалась интубация трахеи и перевод на традиционную пролонгированную искусственную вентиляцию лёгких с высоким риском присоединения вентилятор-ассоциированной пневмонии. В этой связи, был использован весь комплекс неинвазивной респираторной терапии с положительным результатом.

Так, применение NiCPAP и IVP основывалось на следующих моментах:

- неинвазивная искусственная вентиляция лёгких с постоянным положительным давлением в конце выдоха;

- мобилизация легочных дыхательных путей, проходимость которых была нарушена из-за задержки секреторных масс, отека слизистой и подслизистой оболочек, а также спазма бронхов;
- создание двусторонней равноценной альвеолярной вентиляции с целью улучшения поступления кислорода и удаления углекислого газа;
- механическое перемешивание внутрилегочных газов при помощи диффузной внутрилегочной перкуссии для улучшения эндобронхиальной диффузии кислорода и мобилизации углекислоты на периферии (легких);
- обеспечение существенного периодического «конвекционного дыхательного потока» для вымывания CO_2 .

Тактика респираторной и интенсивной терапии заключалась в комплексном применении многокомпонентной схемы лечения.

Неинвазивная искусственная вентиляция легких проводилась согласно протоколу ATS/ERS (NCPAP ASB, PEEP 8, Trigger 3 lit/min, ASB см вод.ст., FiO_2 60%) с перерывами, при которых использовалась маска ПДКВ и применялась IVP в режиме низкой и средней перкуссии + небулайзерная терапия (стандартный протокол+раствор ФарГАЛСа в разведении 1:4).

Поводом для подключения к интенсивной терапии гемодиализа послужили появление отеочно-асцитического синдрома и нарастание показателей мочевины и креатинина крови. Гемодиализ проводился ежедневно в течение 3-х часов с удалением в среднем до 1,5 литра ультрафильтрата. Одновременно с началом гемодиализа дозы такролимуса были снижены с 6 мг до 3 мг в сутки, вместе с тем доза микофенолата мофетила (ММФ) повышена с 2000 мг до 3000 мг в сутки.

В результате лечения и применения схемы респираторной и интенсивной терапии выявлена положительная динамика с нормализацией респираторного статуса (таблица 1) в течение 14 дней, подтверждена согласно критериям протокола ATS/ERS 2013.

При рентгенографии легких отмечается положительная динамика с исчезновением инфильтративных затемнений в легких (рис. 2).

Анализ антимикотикограммы показал чувствительность *Candida glabrata* к нитроксолину (22 мм), бр. зеленый (22 мм); к нистатину (10 мм), клотримазолу (11 мм), кетоконазолу (10 мм), амфотерицину (10 мм), к флуконазолу (0 мм) штамм был устойчив (таблица 2).

Анализ антимикотической активности препарата «ФарГАЛС» в отношении выделенных штаммов по-

Таблица 1

Динамика газового состава крови у пациента И., 33 лет в процессе респираторной терапии

Дата	pH	pO ₂	pCO ₂	BE	SpO ₂	cLac
13/08	7,42	80	19,5	-11	75	2,4
17/08	7,46	67,2	19,6	-9,4	79	1,5
18/08	7,45	99,5	31,8	-2,3	91	1,2

Таблица 2

Резистентность *Candida glabrata* выделенной у пациента И., 33 лет

	Нистатин	Нитроксолин	Клотримазол	Кетоконазол	Бриллиантовый зеленый	Амфотерицин	Флуконазол	ФарГАЛС
<i>Candida glabrata</i>	R	S	R	R	S	R	R	S

казал высокую чувствительность возбудителя – 22 мм (таблица 2).

Выявлено наличие антител IgG против ЦМВ – ОП 3,0 нм (ОПкр 0,273 нм); до трансплантации реципиент был серонегативным. Количественная полимеразная цепная реакция (ПЦР), показала $3,5 \times 10^6$ копий/мл в крови.

Результаты контрольной качественной ПЦР после антивирусной терапии (Цимевен) были отрицательными.

Выводы

Применение комплексного подхода с включением неинвазивных респираторных методик (IVP, NiCPAP, маски ПДКВ) и гемодиализа является альтернативной лечебной тактикой у больных с двусторонней интерстициальной TORCH-пневмонией и интерстициальным отёком на фоне хронического отторжения трансплантата почки.

IVP может являться самостоятельным видом респираторной технологии, использующей оригинальный технический прием дыхания при помощи интермиттирующего положительного давления с созданием экстраторакальной перкуссии и небулайзерной терапии. IVP наиболее эффективна при гиперсекреции слизи в просвет бронхиального дерева и необходимости дренирования мокроты.

Включение в комплекс профилактики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний легких у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, препарата «ФарГАЛС» в виде небулайзерной терапии или фибробронхоскопического бронхиального лаважа позволяет снизить частоту ранних и поздних специфических бронхолегочных осложнений и добиться клинического улучшения состояния больных уже на 2-3 сутки, а также сократить сроки их выздоровления.

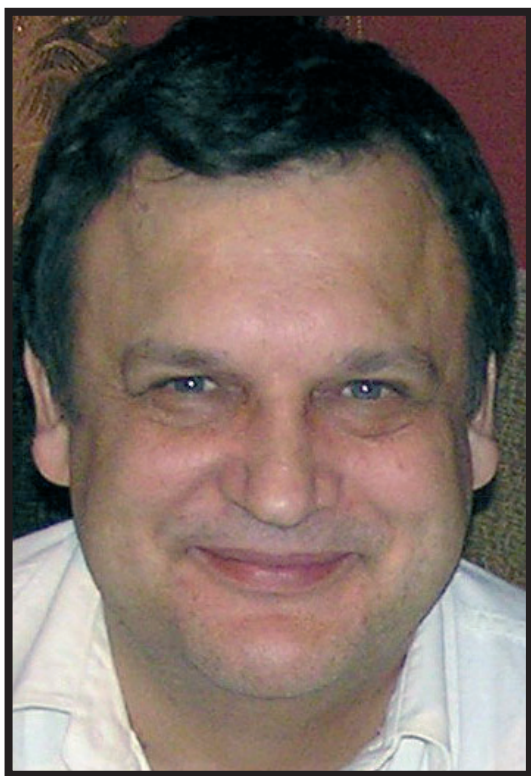
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Прокопенко Е.И. Легочные инфекции у пациентов с почечным трансплантатом. (Лекция). Нефрология. 10. 2008. 1: 3-10.
2. Томилина Н.А., Прокопенко Е.И., Мойсюк Я.Г., Ким И.Г. Инфекционные осложнения после трансплантации почки. Инфекции в трансплантологии / Под ред. С.В. Готье. М. Тверь. ООО «Издательство «Триада», 2010: 53-146.
3. Canaud G., Legendre C. Kidney allograft: a target for systemic disease. Presse Med. 2012 Mar. 41 (3 Pt 1): 311-7.
4. Dellamonica J., Vargas F. High frequency percussion ventilation: indications need to be more precisely defined. Rev Mal Respir. 2012. Feb. 29(2): 111-3.
5. Riffard G., Toussaint M. Intrapulmonary percussion ventilation: operation and settings. Rev Mal Respir. 2012. Feb. 29(2): 347-54.
6. Spruit M.A., Marvisi M., Coolen J. et al. Clinical highlights from the 2013 ERS Congress in Barcelona. Eur Respir J. 2014. Jul. 44(1): 198-206.
7. Toussaint M., Guillet M.C., Paternotte S., et al. Intrapulmonary effects of setting parameters in portable intrapulmonary percussive ventilation devices. Respir Care. 2012. May. 57(5): 735-42.
8. Travis W.D., Costabel U., Hansell D.M., et al. ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med. 2013. Sep 15. 188(6): 733-48.

Дата получения статьи: 15.12.2015

Дата принятия к печати: 29.05.2016



11 октября 2016 в г. Ростове-на-Дону на 60 году жизни скончался Мационис Александр Эдуардович, врач-патологоанатом, доктор медицинских наук, академик РАЕН, выдающийся организатор здравоохранения. Александр Эдуардович стоял у истоков развития морфологической службы не только Ростова-на-Дону, но и многих регионов России и Северного Кавказа.

Родился Александр Эдуардович 01.01.1957 году в селе Кугай Ульмас, Учкурганского района Наманганской области Узбекской ССР в семье медиков.

Окончил школу в городе Кисловодске, где в 1973-74 годах работал санитаром поликлинического объединения Кисловодского Курсовета. В 1974 году поступил в Ростовский Государственный медицинский институт на лечебный факультет, в студенческие годы работал медбратом клинического отделения диагностики Рост ГМУ, позже – клинического отделения госпитальной хирургии. С 4-го курса заинтересовался патологической анатомией, участвовал в работе кружка кафедры патологической анатомии. В 1980 году сразу после окончания медицинского института работал врачом-интерном патологоанатомического отделения Ростовской БСМП №1 им. Семашко, потом – врачом-онкологом в городской поликлинике и с 1982 года – врачом патологоанатомического отделения Ростовской областной клинической больницы №1, этим отделением стал заведовать в 1985 года. С приходом Алек-

сандра Эдуардовича патологоанатомическая служба города и области получила новый виток развития, в 1990 году под его руководством патологоанатомическое отделение было реорганизовано в Ростовское областное патологоанатомическое бюро с семью филиалами по Ростовской области. В 1993 году защитил кандидатскую диссертацию, в 1998 г докторскую, обе работы посвящены исследованию патоморфологии и патофизиологии мозга, а точнее – его синаптического аппарата. Большую часть своей жизни Александр Эдуардович посвятил изучению возможностей методов иммуногистохимии и молекулярной генетики, в 1994 г. первым в регионе внедрил в клиническую практику метод иммуногистохимии и занимался продвижением этих методов в практической патологической анатомии до последних дней. По инициативе Мациониса А.Э. в 1994 г. открылась лаборатория молекулярной генетики и иммуногистохимии отделения экспериментальной патоморфологии государственного учреждения здравоохранения Ростовской области «Патологоанатомическое бюро». Александр Эдуардович имел необыкновенно широкую сферу профессиональных интересов – это и онкогематология, онкоурология, фармакодиагностика рака молочной железы, нефрология, занимался развитием эндоскопической хирургии, организацией здравоохранения. Невозможно переоценить его вклад в развитие нефрологии в регионе, в 1996 г. первым в Ростовской области он выполнил исследования биопатов почки и добился того, чтобы морфологическое исследование нефробиопсии в обязательном порядке включало стандартные методики – световую и электронную микроскопию, иммуногистохимию. На консультацию к нему присылали биоптаты из всех регионов России. Александр Эдуардович опубликовал около 300 научных работ, несколько монографий, в основном по онкоурологии. Его научные работы внесли существенный вклад в развитие морфологии почки и онкогематологии.

Александр Эдуардович Мационис пользовался большим авторитетом коллег, был чутким и отзывчивым руководителем и врачом, уделял большое внимание профессиональному росту врачей-клиницистов и морфологов. Неутомимый, жизнерадостный, проникательный и энергичный он всегда был готов прийти на помощь, умел найти выход в самых сложных ситуациях, поддержать словом и делом.

*Скорбим о безвременной утрате,
светлые воспоминания об Александре Эдуардовиче Мационисе
останутся в сердцах близких, друзей, коллег.*



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

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

Учебно-производственный план кафедры нефрологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова на 2017 год

№ п/п	Наименование цикла	Вид обучения: ПП – профессиональная переподготовка, ПК – повышение квалификации, ПК сертиф. – повышение квалификации с сертификационным экзаменом	Контингент слушателей	Дата проведения
1	Нефрология	ПП	анестезиологи-реаниматологи, терапевты, педиатры, урологи, хирурги	с 16.01.2017 по 25.04.2017
2	Болезни почек, почечная недостаточность и заместительная почечная терапия	ПК сертиф	нефрологи	с 23.01.2017 по 21.03.2017
3	Ключевые вопросы диагностики и лечения болезней почек	ПК	нефрологи, анестезиологи-реаниматологи, терапевты, педиатры, урологи, хирурги, кардиологи, эндокринологи	с 27.02.2017 по 13.03.2017
4	Актуальные вопросы нефрологии и диализа	ПК сертиф	нефрологи	с 03.04.2017 по 29.04.2017
5	Нефрология	ПП	анестезиологи-реаниматологи, терапевты, педиатры, урологи, хирурги	с 11.09.2017 по 18.12.2017
6	Болезни почек, почечная недостаточность и заместительная почечная терапия	ПК сертиф	нефрологи	с 18.09.2017 по 13.11.2017
7	Ключевые вопросы диагностики и лечения болезней почек	ПК	нефрологи, анестезиологи-реаниматологи, терапевты, педиатры, урологи, хирурги, кардиологи, эндокринологи	с 09.10.2017 по 21.10.2017
8	Клиническая морфология болезней почек	ПК (прерывистое проведение цикла: 2 раза в месяц, 6 часов в день № 12)	нефрологи, анестезиологи-реаниматологи, терапевты, педиатры, урологи, хирурги, кардиологи, эндокринологи	с 20.02.2017 по 20.09.2017
9	Диализные методы заместительной почечной терапии в практике среднего мед. персонала	ПК (сестринский процесс)	средний мед. персонал	с 06.11.2017 по 18.11.2017

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

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

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

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

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

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

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

Кафедра нефрологии ФПДО МГМСУ

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



Кафедра нефрологии и гемодиализа Института профессионального образования Первого МГМУ им. И.М. Сеченова приглашает на учебу!

На кафедре проводятся профессиональная переподготовка по специальности «Нефрология», программы повышения квалификации для врачей лечебных специальностей и нефрологов, возможно проведение обучения с использованием дистанционных технологий. Имеются клиническая ординатура и аспирантура.

Расписание учебных циклов на 2017 год

	Наименование цикла	Вид обучения	Контингент слушателей	Время проведения
1.	Нефрология	Программа повышения квалификации с последующей сертификацией	Врачи-нефрологи	10.01 – 06.02.17
2.	Поражение почек в практике клинициста	Программа повышения квалификации	Врачи лечебных специальностей	20.01 – 16.02.17
3.	Нефрология	Профессиональная переподготовка	Врачи-терапевты, педиатры, врачи общей практики, анестезиологи-реаниматологи, урологи, хирурги, детская хирургия, детская урология-андрология	09.02 – 24.05.2017
4.	Поражение почек в практике клинициста	Программа повышения квалификации	Врачи лечебных специальностей	04.04 – 02.05.2017
5.	Нефрология	Программа повышения квалификации с последующей сертификацией	Врачи-нефрологи	25.05 – 22.06.2017
6.	Поражение почек в практике клинициста	Программа повышения квалификации	Врачи лечебных специальностей	05.09 – 02.10.17
7.	Нефрология	Профессиональная переподготовка	Врачи-терапевты, педиатры, врачи общей практики, анестезиологи-реаниматологи, урологи, хирурги, детская хирургия, детская урология-андрология	14.09 – 21.12.2017
8.	Нефрология	Программа повышения квалификации с последующей сертификацией	Врачи-нефрологи	09.10 – 03.11.2017
9.	Поражение почек в практике клинициста	Программа повышения квалификации	Врачи лечебных специальностей	13.11 – 08.12.17

Для зачисления на цикл необходимо предоставить заявление, копии диплома, первичной специализации, переподготовки, сертификата, трудовой книжки, паспорта, путевку.

Ждем ваши заявки и предложения!

Наш адрес: 119992, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4

Кафедра нефрологии и гемодиализа ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Телефоны: зав. кафедрой – проф. Евгений Михайлович Шилов (499) 248-41-66

зав. учебной частью – доц. Ставровская Екатерина Викторовна (499) 248-41-66

E-mail: eka-stavrovskaya@yandex.ru

Факс: (499) 248-41-66

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. Томилкина^{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 Thymes New Roman, 12 points). Tables should be included to main text of the manuscript or sent as separate files for each table. Figures should be sent as separate files in the format *.tif or *.jpg with 600 dpi resolution. Name of the first author and the numbers of figure or tables should present in the name of the files.

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

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

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



Российское Диализное Общество аффилировано к ISN более 10 лет.

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

Состав региональной команды по ННГ&России:

Со-председатели

Александр Земченков (Россия)

Ирма Чохонелидзе (Грузия)

Члены команды

Мехман Агаев (Азербайджан)

Антон Андрусев (Россия)

Борис Бикбов (Россия)

Ольга Воробьева (Россия)

Абдузаппар Гаипов (Казахстан)

Тинатин Давитая (Грузия)

Елена Захарова (Россия)

Мира Исаева (Киргизия)

Кайрат Кабулбаев (Казахстан)

Михаил Каган (Россия)

Олег Калачик (Беларусь)

Наталья Козловская (Россия)

Николай Колесник (Украина)

Кирилл Комиссаров (Беларусь)

Галина Орлова (Россия)

Ашот Саркисян (Армения)

Наталья Степанова (Украина)

Наталья Томилина (Россия)

Светлана Фомина (Украина)

Евгений Шилов (Россия)

Советники

Артур Коэн (США)

Норбер Лемер (Бельгия)

Ашгар Растегар (США)

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

Даты подачи заявок в ISN на все программы, кроме CME – с 1 января по 1 мая и с 1 мая по 1 октября каждого текущего года.

Даты подачи заявок на CME – не позже чем за 3 месяца до предстоящего мероприятия.

Подать заявки можно на сайте ISN по ссылке <http://www.theisn.org>.

Всемирный Конгресс Нефрологов, проводимый ISN 1 раз в два года, состоится 21-25 апреля 2017 года в Мехико.

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

Программы ISN:

- CME
- EAP
- SRC
- Fellowship
- Clinical Research

Председатель РДО
А.М. Андрусев

World Kidney Day

Kidney Disease and Obesity
HEALTHY LIFESTYLE FOR HEALTHY KIDNEYS

9 March 2017

© World Kidney Day 2009-2017

World Kidney Day is a joint initiative of **ISN** **IFK** International Federation of Kidney Physicians

ISN WORLD CONGRESS OF NEPHROLOGY 2017

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

ISN WORLD SOCIETY OF Nephrology 1966

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

Sustainability and Diversity

An event by **ISN** INTERNATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY 1966

Advancing Nephrology Around the World

In partnership with **SLANH** SOCIEDAD LATINOAMERICANA DE NEFROLOGIA E HEMODIÁLISIS SOCIEDAD ESTATUNIDENSE DE NEFROLOGIA E HEMODIÁLISIS

