

УДК 616.6:006.2(470.23-2)

ПРОТОКОЛЫ ЗАСЕДАНИЙ НЕФРОЛОГИЧЕСКОЙ СЕКЦИИ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО ОБЩЕСТВА ТЕРАПЕВТОВ им. С.П. БОТКИНА

Заседание от 24 февраля 2004 г.

Председатель: профессор А. В. Смирнов

Секретарь: к.м.н. И.Ю. Панина

Доклад

Б.И. Шулуто **Что есть первичное и вторичное заболевание (почек)?**

Разделение на первичные (нефропатии) и вторичные кажутся нам абсолютно естественными и не требующими ни ревизии, ни даже переосмысления.

Неоднозначна ситуация с поражением почек при гепатитах, которое трактуется как вторичные гломерулонефриты. Однако при первичном мезангиальнокапиллярном гломерулонефрите, при котором в разделе этиологии фигурируют вирусы В и С, последний рассматривается как первичный гломерулонефрит, вызванный поименованными вирусами гепатита.

Диабетическая нефропатия – типичная ситуация вторичного поражения почек. Имеются данные о развитии при сахарном диабете быстропрогрессирующего гломерулонефрита (т.е. сахарный диабет – как причина быстропрогрессирующего гломерулонефрита). Алкоголь, лекарства, опухоли, инфекция – все это уже давно фигурирует в качестве возможных этиологических факторов при «первичных» нефропатиях. Но каждый из этих этиологических факторов может вызвать самостоятельное заболевание даже без поражения почек. В таком случае нефропатию уже можно расценивать как вторичную.

Предлагается следующий подход: случаи, которые рассматриваются как *самостоятельные очерченные нозологические формы*, относить к лику первичных – неважно, будет ли это нефрит или нефропатия.

Далее, на фоне, уже расцененном как первичное, формируется другое очерченное заболевание. Это заболевание связано с первым последовательной закономерной патогенетической связью. В таком случае его (другое заболевание) можно считать вторичным. Таким образом, главное – *второе заболевание, логично связанное с первым*. Если такой связи нет, то это уже не вторичное, а сопутствующее заболевание. В материалах ВОЗ в МКБ-10 в подразделе N08.5 рассматриваются *гломерулярные поражения* при системных болезнях соединительной ткани, т.е. не вторичная нозология, а просто поражения.

Трудно провести границу между реакцией и заболеванием – гломерулонефритом. Естественно, речь не идет о крайних ситуациях. Даже, казалось бы, убедительный критерий – обнаружение антител в составе иммунных комплексов при гистохимии – не дает окончательного ответа.

На наш взгляд, нужно расширить представления о возможных иммунных реакциях как типа мезангиальной, так и мезангиальнокапиллярных. Нам кажется логичным говорить о реакции (проявлении) типа мезангиальной, мезангиальнокапиллярной, мембранозной и т.д. Принципом разделения между болезнью и «клиническими проявлениями» может быть *«генетическая дефектность органа»*. Именно этот фактор обуславливает (возводит) его (органа) поражение в ранг болезни. Дополнением к сказанному может быть следующий критерий. Если воздействие повреждающего фактора прекращается, то спустя какое-то время функция органа восстанавливается, и признаки его поражения исчезают. Но «гене-

тически дефектный» орган остается пораженным. Таким образом, там, где патогенное воздействие можно отнести к пусковому фактору той или иной состоявшейся болезни, пусть она и остается самостоятельной. А там, где дефектности нет, при устранении воздействующего фактора произойдет восстановление повреждения. В таком случае ни о первичной, ни о вторичной болезни говорить нельзя.

Ни в коем случае нельзя говорить о вторичных симптомах и/или синдромах. Они всегда – производное болезни, т.е. всегда вторичны. Более того, большинство синдромов полиэтиологичны, т.е. один и тот же симптом вторичен по отношению к разным болезням. Казалось бы, очевидная вещь? Но как вбито нам в голову понятие «вторичной артериальной гипертензии»? И у ни кого язык не поворачивается назвать это абсурдом. В данной статье мы не обсуждаем природу артериальной гипертензии, ее патогенез в случае гипертонической болезни и при заболеваниях почек.

Никто же не пишет в истории болезни: хронический гломерулонефрит, первичные протеинурия и гематурия, но все готовы вписать вторичную гипертензию.

Мы все имеем право на ошибки, но будем ошибаться логично.

Прения

Проф. А. Н. Шишкин: Борис Ильич для своих сообщений умеет избирать сложнейшие темы, которые на сегодняшний день обычно не имеют решения. Тем не менее постановка вопросов в его докладе совершенно справедлива. Можно поспорить об отнесении того или иного патологического состояния к первичной или вторичной нефропатии. Следует искать критерии, пусть довольно формальные, которые позволяли бы нефрологу-практику ориентироваться в данном вопросе.

Д.м.н. А.Ш. Румянцев. Вопрос, затронутый докладчиком, действительно, один из самых сложных в теоретическом плане. Тем не менее при попытках его практического решения стоит ориентироваться не только на материалы ВОЗ и МКБ-10, но и на существующие рекомендации Национального Почечного Фонда США или Европейской Почечной Ассоциации – Европейской Ассоциации Диализа и Трансплантации.

Проф. А.М. Есаян. Стоит только посочувствовать докладчику, взявшемуся за столь важную и интересную тему. Критериев «первичности» и «вторичности» многих заболеваний, в том числе и заболеваний почек, в настоящее время, по большому счету, не существует. При рассмотрении «первичных» или «вторичных» заболеваний почек следует большее внимание уделять тем патогенетическим механизмам, которые определяют их общность.

Заключительное слово председателя.

Честно говоря, при подведении итогов доклада и дискуссии никогда не испытывал таких сложностей, которые возникли сегодня. Тем не менее, считаю главным поиск сходства между механизмами развития и прогрессирования хронических заболеваний почек, а вопрос об их «первичности» или «вторичности» – важным, но все же второстепенным. В практике следует уделять больше внимания рекомендациям Национального Почечного Фонда США или Европейской Почечной Ассоциации – Европейской Ассоциации Диализа и Трансплантации, в том числе такому понятию, как «хроническая болезнь почек». На

мой взгляд, принятие данной концепции может снять многие, хотя далеко и не все, проблемы, блестяще очерченные автором сегодняшнего сообщения.

Заседание от 30 марта 2004 г.

Председатель: профессор А. В. Смирнов
Секретарь: к.м.н. И.Ю. Панина

Доклад

В.Ю. Ряснянский., Г.Д. Шостка, И.В. Филимонова, Н.М. Кучеева. **Ограничения жизнедеятельности у больных с заболеваниями почек.**

Современные тенденции оценки терапевтических мероприятий с одной стороны характеризуются появлением более жестких контролирующих и финансовых механизмов, с другой – необходимостью создания системы, дающей возможность реализации права равных возможностей для лиц с ограничениями жизнедеятельности (ОЖД). Решение задач увеличения продолжительности жизни, повышения ее качества и реабилитации невозможно без определения четких критериев их выполнения. И если методики оценки выживаемости и качества жизни активно используются в арсенале доказательной медицины, то возможности оценки уровня реабилитации или функционирования пациентов с хроническими болезнями почек (где традиционный акцент ставится на восстановлении трудовой занятости) довольно ограничены. В результате успехи современной медицины приводят к увеличению доли лиц с хронической патологией, а общество оказывается не приспособленным к решению их проблем, которые связаны с ОЖД.

Оценка функционирования по своей сути не является чем-то принципиально новым и уже занимает свое место в терапевтической практике. Это видно на примере функциональных классификаций (например, классификация функционального класса сердечной недостаточности NYHA или классификация изменений физического состояния больного, предложенная Океп в 1970 г.). Эти классификации, как правило, не отражают клинические показатели, характеризующие нарушения функций и структур организма, а представляют интегральный показатель, учитывающий способность больного к передвижению, трудовой деятельности, ведению домашнего хозяйства и самообслуживанию.

Мировое сообщество предлагает идти в этом направлении еще дальше по пути конкретизации тех или иных проблем, связанных со здоровьем, а не только какого-то общего индекса. При этом ни сколько не отменяя существующие клинические классификации (в которых не может быть отражен полный круг проблем, связанных со здоровьем), а скорее включая их в единую систему оценки функционирования на разных уровнях жизнедеятельности (уровень функций и структур организма, индивида и общества). Это вполне применимо и к классификации тяжести хронических заболеваний почек (KDQOI, 2002).

Как отражение данного процесса в 2001 г. ВОЗ издает «Международную классификацию функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья» (МКФ). Эта классификация классифицирует жизнедеятельность, дает определение функционированию и ОЖД и предлагает параметры и шкалы для их оценки. В конечном итоге МКФ предлагает унифицированную систему регистрации в едином информационном поле полного круга проблем связанных с болезнью как на уровне нарушений физиологических функций и структур, так и на уровнях индивида и общества.

Наш опыт использования МКФ включает различные контингенты больных, среди них пациенты с ХПН, получающие заместительную почечную терапию (n=220), с сердечно-сосу-

дистой патологией (n=193) и с множественной миеломой (n=61). Он позволяет нам говорить о приемлемых показателях ее надежности и валидности и выстраивать профиль функционирования изученных контингентов больных. Этот профиль может использоваться для оценки соответствия индивидуального уровня функционирования индивида получающего диализную терапию – оптимальному, т.е. характерному для диализной популяции на данном этапе. Однако такая оценка функционирования, в конечном итоге требует междисциплинарного подхода и активного участия специалиста по реабилитации. Более того, необходимы дальнейшие исследования, позволяющие получить представление об общепопуляционных нормах функционирования, а также определяющие чувствительность к различным реабилитационным мероприятиям.

Таким образом, прогресс здравоохранения способствовал пересмотру концепции здоровья и появлению понятия оптимального функционирования, созданная система регистрации и мониторинга больных с заболеваниями почек активно дополняется с учетом новой концепции понятия здоровья, которая требует междисциплинарного подхода. В Санкт-Петербурге накоплен богатый опыт, позволяющий в соответствии с современными требованиями на практике выработать критерии оптимального уровня функционирования больных с хроническими заболеваниями почек.

Заключительное слово председателя.

Следует поблагодарить докладчиков за ознакомление нефрологического сообщества Санкт-Петербурга с «Международной классификацией функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья». Положения этой классификации, как было убедительно показано авторами доклада, могут найти широкое применение при оценке различных сторон жизнедеятельности больных с хронической почечной недостаточностью, получающих заместительную почечную терапию.

Заседание от 27 апреля 2004 г.

Председатель: профессор А. В. Смирнов
Секретарь: к.м.н. И.Ю. Панина

Доклад

С.О. Мазуренко, А.Н. Шишкин. **Остеопенические состояния у больных, страдающих хронической почечной недостаточностью.**

Хроническая почечная недостаточность приводит к тяжелому метаболическому поражению костей, которое обычно называют почечной остеодистрофией. Под этим термином подразумевают аномалии ремоделирования костной ткани, формирующиеся на фоне нарушений фосфорно-кальциевого обмена у больных с хронической почечной недостаточностью. Остеопороз, определяемый как системное заболевание скелета, характеризующееся снижением массы костей и микронарушениями в архитектонике костной ткани, приводящими к увеличению хрупкости костей и возможности их переломов, не рассматривается как вариант почечных остеодистрофий. Между тем остеопороз также является патологией костного ремоделирования, а больные с хронической почечной недостаточностью подвержены влиянию тех же факторов, которые приводят к развитию остеопороза у лиц с нормальной функцией почек. При всех формах почечных остеодистрофий отмечается увеличения риска переломов костей. Несмотря на то, что у пациентов с ХПН переломы могут провоцироваться локальными повреждениями, большинство переломов происходит из-за генерализованной потери костной массы – остеопороза.

В докладе актуальность проблемы остеопении и остеопороза у больных, страдающих хронической почечной недостаточностью, продемонстрирована на примере истории болезни трех пациентов, одного мужчины и двух женщин, получавших заместительную терапию гемодиализом. На основании повторного денситометрического исследования, продемонстрированы темпы прогрессирования остеопороза, клинически проявившегося повторными переломами, а также показаны положительные результаты лечения, после резекции паращитовидных желез и назначения альфакальцидола.

Далее в докладе дано описание современных представлений о механизмах регуляции ремоделирования костной ткани, патогенезе метаболических остеодистрофий и остеопороза у больных, страдающих ХПН. Представлена характеристика современных методов диагностики метаболических заболеваний костей, включая «золотой стандарт» диагностики остеопороза – двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию, также описаны диагностические критерии, принятые ВОЗ, и представлена классификация остеопороза.

Вторая половина доклада основана на анализе собственных данных, полученных в результате многолетнего, повторного денситометрического обследования 180 больных, страдающих ХПН. Проанализирована частота встречаемости остеопороза в трех стандартно анализируемых отделах скелета (поясничный отдел позвоночника, предплечье и бедро) в общей популяции обследованных пациентов, и в отдельно выделенных группах, больных ХПН до начала заместительной терапии, пациентов, длительно получающих лечение гемодиализом и перенесших аллотрансплантацию трупной почки. Наиболее часто остеопороз у больных ХПН выявлялся в костях предплечья (37,4%, против 24% и 15,1%, соответственно в поясничном отделе позвоночника и бедре). А в выделенных группах частота встречаемости остеопении и остеопороза возрастала от минимальной у пациентов до начала заместительной терапии, до максимальной у пациентов, перенесших аллотрансплантацию почки. Результаты сравнительного анализа показателей минеральной плотности костной ткани в выделенных группах, подтвердили статистическую значимость выявленных различий. А корреляционный анализ позволил выделить основные факторы, определяющие риск развития остеопении и остеопороза у больных ХПН, наиболее значимыми из которых оказались длительность заместительной терапии, тяжесть вторичного гиперпаратиреоза, длительность постменопаузального периода, возраст больных. Многовариантный анализ прогностической значимости факторов, определяющих риск переломов у больных, страдающих ХПН, показал, что лучшими предикторами являются показатели минеральной плотности костной ткани. Результаты анализа в докладе представлены в виде таблиц, графиков и рисунков. На основании выполненного анализа предложены следующие рекомендации для практических врачей по денситометрическому наблюдению за состоянием скелета больных, страдающих ХПН:

Заключение

1. Денситометрическое исследование показано всем больным, страдающим терминальной стадией почечной недостаточности уже в период преддиализной подготовки, вне зависимости от наличия факторов риска развития остеопороза, для анализа исходных показателей минеральной плотности костной ткани.
2. Пациентам, страдающим ХПН, требуется исследовать как минимум три стандартные зоны скелета (предплечье, позвоночник, бедро), отражающие состояние компактной и губчатой костной ткани.
3. Повторное денситометрическое исследование пациентов с ХПН, получающих заместительную терапию, желатель-

но выполнять не реже одного раза в год, а при проведении лечебных мероприятий по поводу выявленного дефицита костной массы или уже установленного остеопороза, кратность повторных исследований может быть увеличена до одного раза в шесть месяцев.

4. При выявлении остеопороза в костях предплечья, необходимо проводить профилактику переломов всех костей периферических отделов скелета, включая переломы шейки бедра, даже при лучших показателях минеральной плотности костной ткани в этих отделах.

Прения

Проф. А.М. Есаян: авторы затронули чрезвычайно важную проблему, актуальность которой только возрастает с увеличением числа больных, получающих заместительную почечную терапию и удлинением продолжительности их жизни. Необходимо отметить, что предпосылки к развитию почечной остеодистрофии возникают уже на самых ранних стадиях хронической болезни почек, а сами повреждения скелета только усугубляются по мере прогрессирования почечных повреждений. Из данных, представленных авторами, наиболее интересными считаю сведения о предикторах развития остеопении и остеопороза у пациентов с хронической почечной недостаточностью

К.м.н. А.Н. Васильев. На меня, как специалиста в области заместительной почечной терапии доклад произвел очень глубокое впечатление. У наших больных мы нередко сталкиваемся с крайне тяжелыми поражениями костной системы и далеко не всегда можем найти адекватные меры помощи таким больным. Не сомневаюсь, что рекомендации авторов доклада будут способствовать лучшему выявлению и терапии остеопенического синдрома у почечных больных.

Заключительное слово председателя

Действительно, актуальность проблемы, поднятой авторами доклада, трудно переоценить. Следует больше внимания уделять ранней диагностике нефрогенной остеопатии и оценить возможность профилактики повреждений скелета еще на додиализной стадии хронической болезни почек. Особое внимание состоянию костной системы и кальций-фосфорного гомеостаза следует уделять у пациентов, готовящихся к началу заместительной почечной терапии.

Заседание от 25 мая 2004 г.

Председатель: профессор А. В. Смирнов
Секретарь: к.м.н. И.Ю. Панина

Доклад

Г.Д. Шостка. Критерии оптимальной диализной терапии.

В настоящее время в мировой нефрологии происходит смена подходов к трактовке понятия «адекватный (оптимальный) диализ». Речь идет о смене парадигмы всей системы лечения терминальной хронической почечной недостаточности (тХПН, в английском сокращении – ESRD) и контроля качества медицинской помощи (КМП) больным с тХПН. Введение понятия «хроническая болезнь почек» (ХБП) и простых критериев градации стадий развития ХБП на основании расчетов величин скорости клубочковой фильтрации (СКФ), позволяет нефрологам своевременно начинать диализную терапию до развития тяжелых осложнений уремии, снижающих качество жизни больных. Начало диализа должно совпадать с диагностикой V ст. ХБП, когда величина СКФ падает до 15 мл/мин и ниже. Адекватным считается такой диализ, когда у больного с

тХПН отсутствуют клинические признаки уремии, недельный показатель КТ/V_{ur} составляет 2,1 и выше, сохраняются высокими показатели качества жизни и выполняются требования понятия «благополучие». Современный оптимальный гемодиализ, который проводится в режиме 4,5 ч × 4 р.; 3 ч × 5 р.; 2 ч × 6 р./нед при скорости кровотока 300 мл/мин, позволяет успешно корректировать у больных СаЧР равновесие, артериальную гипертензию и необходимый объем ультрафильтрации. Представленные выше критерии адекватного диализа во многих странах стандартизованы исходя из требований КМП. Оказалось, что для больных с тХПН наиболее трудно осуществить предоставление стандартизированных услуг на уровне требований «физического, душевного и социального благополучия», которые опираются на современные принципы социальной защиты граждан. В силу этого понятие «благополучие» введено в стандарты КМП для больных с тХПН только в некоторых странах (например, Англия). В России стандарты КМП для больных с тХПН не разработаны.

Прения

К.м.н. В.Н. Спиридонов. Докладчик поднял одну из важнейших тем, которая становится все более актуальной в связи с развитием заместительной почечной терапии и увеличением продолжительности жизни больных, получающих этот вид лечения. Несомненно, что необходима разработка, если не стандартов, то хотя бы общепринятых рекомендаций качества медицинской помощи пациентам с терминальной почечной недостаточностью.

К.м.н. В.Б. Чупрасов. Полностью согласен с докладчиком и предыдущим выступающим по основным затронутым ими проблемам. Многие из них должны решаться на федеральном и региональном уровнях с привлечением не только нефрологов, но и психологов, социальных работников, представителей администрации.

Заключительное слово председателя.

В развитии заместительной почечной терапии Россия пока отстает от многих стран. Однако вопросы, возникающие при оказании помощи таким больным, давно известные в странах с развитой службой заместительной почечной терапии, становятся все более актуальными и у нас. Следует поблагодарить докладчика за то, что он вновь обратил наше внимание на данную проблему.

Заседание от 26 октября 2004 г.

Председатель: профессор А. В. Смирнов

Секретарь: к.м.н. И.Ю. Панина

Доклад

Н.Д. Савенкова. Памяти учителя, Альберта Вазгеновича Папаяна.

А.В. Папаян (04.02.1936-10.08.2004) – выдающийся педиатр, известный ученый с мировым именем, академик Академии естественных наук Российской Федерации, заслуженный деятель науки Российской Федерации, проректор по международным связям, с 1974 по 2000 гг. заведующий кафедрой факультетской педиатрии с курсом нефрологии ФУВ и ПП ГОУ ВПО Санкт-Петербургской Государственной педиатрической медицинской академии, наш учитель.

По окончании ЛПМИ в 1961 г. А.В. Папаян работал в качестве врача-педиатра и преподавателя медицинского училища в г. Сыктывкаре. С 1963-го по 1966 год обучался в аспирантуре на кафедре госпитальной педиатрии ЛПМИ, возглавляемой академиком АМН А.Ф. Туром.

В 1966 г. А.В. Папаян блестяще защитил кандидатскую

диссертацию «Изучение свертывающей и антисвертывающей системы крови у здоровых детей и при некоторых заболеваниях системы крови», под руководством А.Ф. Тура и М.А. Котовицкой, за которую Президиум АМН СССР присудил ему премию имени академика М.С. Маслова.

С 1966-го по 1967 год А.В. Папаян – младший научный сотрудник детской гематологической клиники ЛНИИ гематологии и переливания крови. В 1967 г. А.В. Папаян избран ассистентом, в 1969 – доцентом, с 1974 и до последних дней – бессменный заведующий кафедрой факультетской педиатрии ЛПМИ, в дальнейшем СПбГПМА.

В 1974 г. А.В. Папаян защитил докторскую диссертацию на тему «Внутрисосудистое свертывание в патогенезе заболеваний почек у детей» при научном консультировании академика А.Ф. Тура. Фундаментальное исследование А.В. Папаяна внесло существенный вклад в науку, определило приоритет нового научного направления в изучении гемостаза при заболеваниях почек у детей.

Пожизненным профессиональным интересом ученого исследователя и врача-педиатра Альберта Вазгеновича Папаяна стали нефрология, гематология, пульмонология, иммуногенетика.

Широкий профиль выдающегося ученого и клинициста А.В. Папаяна виден в его трудах. В 12 монографиях, главах в 9 руководствах, более чем в 350 публикациях отражены итоги напряженной и плодотворной профессиональной деятельности А.В. Папаяна как ученого, педагога, клинициста.

А.В. Папаяном создана и плодотворно работает петербургская педиатрическая нефрологическая школа, которая высоко профессиональна, получила всеобщее признание в России и за рубежом.

Под руководством профессора А.В. Папаяна подготовлены 61 диссертация кандидата медицинских наук, при научном консультировании одна диссертация доктора медицинских наук по актуальным проблемам педиатрии.

А. В. Папаян – активный участник российских и международных конгрессов, конференций. Профессор А.В. Папаян с честью представлял отечественную науку в Международной Ассоциации педиатров-нефрологов и Всемирной Ассоциации нефрологов.

А.В. Папаян – организатор и президент I Конгресса педиатров-нефрологов России (Санкт-Петербург, 1996).

В 1996 г. учреждена «Ассоциация педиатров-нефрологов Северо-Запада России», проф. А.В. Папаян избран ее президентом, в 1997 г. вице-президентом МОО «Творческое объединение педиатров-нефрологов».

В 2003 г. ученики и последователи, представители 8 регионов России учредили «Ассоциацию педиатров-нефрологов им. проф. А.В. Папаяна»

В 1976 г. профессор А.В. Папаян назначен главным детским нефрологом Санкт-Петербурга. Профессором А.В. Папаяном много сил и энергии отдано организации педиатрической нефрологической службы Санкт-Петербурга и становлению детской нефрологии в России.

Кафедра факультетской педиатрии, руководимая с 1974 по 2002 гг. профессором А.В. Папаяном, – одна из ведущих педиатрических кафедр обучения студентов и с 1992 – усовершенствования педиатров по нефрологии, является координационным, научно-методическим, лечебно-консультативным центром Санкт-Петербурга, Северо-Запада России по вопросам детской нефрологии.

А.В. Папаян был врачом большой эрудиции. Слава о знаменитом педиатре-нефрологе А.В. Папаяне шла по всей России. К проф. А.В. Папаяну в клинику нефрологии приезжали

пациенты из различных уголков страны. А.В. Папаян проводил консультации в нефрологической клинике СПбГПМА, детских больницах города, санаториях «Солнечное», «Восход».

А.В. Папаян вел большую научно-общественную работу как член Всероссийской проблемной комиссии по нефрологии, президент «Ассоциации педиатров-нефрологов Северо-Запада России», член редколлегий БМЭ, журналов «Российский вестник перинатологии и педиатрии» и «Нефрология», член президиума Союза педиатров России, член Ученого Совета по защите докторских и кандидатских диссертаций при СПбГПМА.

В 1996 г. А.В. Папаян избран членом-корреспондентом, в 1998 – академиком РАЕН, в 1997 удостоен звания «Заслуженный деятель науки Российской Федерации», в 1983 награжден орденом Дружбы Народов, в 2001 – серебряной медалью РАЕН «За развитие медицины и здравоохранения».

А.В. Папаян – один из выдающихся и широко известнейших педиатров нашей страны. Светлая память о прекрасном человеке, дорогом учителе – Альберте Вазгеновиче Папаяне навсегда останется в наших сердцах.

Традиции научной педиатрической и нефрологической школы профессора А.В. Папаяна бережно сохраняются и продолжают нас – его многочисленными учениками и последователями.

Доклад

Н.Д. Савенкова. Нефротический синдром с минимальными изменениями у детей и подростков

Нефротический синдром с минимальными изменениями (НСМИ) у детей и подростков характеризуется:

- преобладанием в структуре первичного нефротического синдрома;
- началом заболевания с 1 до 7 лет (75% – 80%), чаще болеют мальчики (2:1), с отягощенным аллергологическим анамнезом и аллергическими проявлениями (50-70%);
- симптомокомплексом чистого нефротического синдрома (протеинурия 1г/м²/сут или 40мг/м²/час, гипоальбуминемия равная или менее 25 г/л, диспротеинемия, гиперлипидемия 2а, б типов, отеки);
- как правило, отсутствием гематурии, артериальной гипертензии и нарушения функции почек;
- гормоночувствительностью (нормализация анализов мочи в среднем на 2-й неделе назначения глюкокортикоидов и наступление полной клинико-лабораторной ремиссии);
- минимальными изменениями, определяемыми при световой и электронной микроскопии;
- острым течением, с исходом в ремиссию без последующих рецидивов (20-30%), рецидивирующим и часто рецидивирующим (70-80%);
- в большинстве случаев благоприятным прогнозом, с исходом в клиническое выздоровление, несмотря на рецидивирующее течение.

Морфология. Гистологическое исследование демонстрирует:

- При световой микроскопии клубочки и капиллярные петли нормальных размеров, отсутствие мезангиальной пролиферации и расширения мезангиума или незначительное расширение;
- При иммунофлюоресцентном исследовании отсутствие отложений иммуноглобулинов Ig M, IgG, IgA;
- При электронно-микроскопическом исследовании характерный морфологический признак – исчезновение, отслоение ножек подоцитов от гломерулярной базальной мембраны, уменьшение количества подоцитарных щелевых диафрагм;
- При ИФА –нефрин (главный компонент щелевой диаф-

рагмы) теряет линейную структуру и обнаруживается в виде гранул.

Клиника. Факторы, предшествующие развитию НСМИ, обнаруживают в 60–80% (ОВРИ, инфекционные заболевания, проявления аллергии и другие). Дебют специфичен для детей раннего и дошкольного возраста. Заболевшие до 1 года составляют 2–3%, с 1–7 лет – 70-80%, с 7–18 лет – 20-25%. Заболевание, начавшись у детей раннего возраста, продолжает рецидивировать в подростковом возрасте в 30%-40%.

Клинико-лабораторный симптомокомплекс НСМИ включает:

- протеинурию 1г/м²/сут или более 40 мг/м²/час;
- гипоальбуминемии равную и менее 25 г/л; диспротеинемию;
- гиперлипидемию IIa и IIb типов;
- отеки периферические, полостные степени анасарки.

Больные НСМИ редко имеют кратковременную артериальную гипертензию, гематурию (5%). Нарушение функции почек, ОПН возникают при гиповолемическом нефротическом кризе.

Глюкокортикоидная терапия НСМИ у детей и подростков. Первоначальное лечение глюкокортикоидными гормонами. Согласно рекомендациям APN (Arbeitsgemeinschaft für Paediatrische Nephrologie), ISKDC (International Study of Kidney Disease in Children), IPNA (Internacional Pediatric Nephrology Association) и большинства отечественных школ педиатров-нефрологов, первоначальную глюкокортикоидную терапию следует начинать у детей 1-14 лет с чистым нефротическим синдромом, сохранной функции почек, не прибегая к биопсии. Важным диагностическим критерием НСМИ у детей и подростков с чистым НС и сохранной функцией почек является гормоночувствительность – нормализация анализов мочи в течение 4-8 нед. глюкокортикоидной терапии.

Максимальная доза преднизолона при стандартизированной первоначальной терапии для детей 2мг/кг/сут, но не более 60-80 мг/сут, для подростков не более 80-100 мг/сут. Общая продолжительность первоначальной глюкокортикоидной терапии – 3 мес.

Стандартизованный курс первоначальной глюкокортикоидной терапии по APN и ISKDC (1979 – 1988): [60 мг/(м²•сут)] (не более 60–80 мг/сут) по 20 мг/(м²•сут) 3 раза в день — 4 нед, далее 40 мг/м² через день — 4 нед., общей продолжительностью 2 мес (APN).

[60 мг/(м²•сут)] (но не более 60–80 мг/сут) по 20 мг/(м²•сут) 3 раза в день 2 — 4 нед., далее 40 мг/м² -3/7 дней- 4 нед. (ISKDC).

(60 мг/м²/сут) (но не более 60–80 мг/сут) по 20 мг/м²/сут 3 раза в день – 4 нед., далее в альтернирующем режиме 40 мг/м² через день – 4 нед. или интермиттирующем 2 месяца.

J. Brodehl (1990, 1991), H. Ehrich (1993), пересмотрев прежние положения, рекомендуют детям с НСМИ стандартизированную первоначальную глюкокортикоидную терапию 12 нед.: преднизолон 60 мг/(м²•сут) (но не более 60–80 мг/сут) в течение 6 нед., 40 мг/(м²•сут) в течение 6 нед.

Мы, в рамках контролируемого исследования (1987-1996), показали эффективность 3 мес. режима продолжительности первоначальной глюкокортикоидной терапии. В процессе глюкокортикоидной терапии пациентам рекомендовано назначение препаратов кальция, витамина D₃, калия.

Дебют НСМИ у детей и подростков, как правило, отличается гормоночувствительностью в 95-99%, гормонорезистентностью в 1-5%.

Стандартизованный режим глюкокортикоидной терапии рецидива: преднизолон 60 мг/(м²•сут), не более 60–80 мг/сут. – у детей, у подростков 80-100мг/сут до трех отрицательных

последовательных суточных анализов мочи на протеинурию, затем в альтернирующем режиме 40 мг/(м²•48 ч) или интермиттирующем режиме 40 мг/м² -3/7 дней в течение 4 нед (APN, ISKDC).

Лечение часто рецидивирующего, гормонозависимого и гормонорезистентного НСМИ. Под часто рецидивирующим НС понимают возникновение 2 рецидивов и более в течение 6 мес или 3 рецидивов и более в течение одного года после отмены или на стероидной терапии.

Стероидная зависимость проявляется рецидивом НС при снижении или через 2 недели после отмены преднизолона. Стероидорезистентность — отсутствие эффекта от лечения глюкокортикоидами в максимальной дозе [60 мг/(м²•сут)] в течение 4–8 нед.

При гормонорезистентности, выявленной у детей и подростков в дебюте и последующих рецидивах НСМИ, выполняют биопсию почки, назначают пульс-терапию метилпреднизолоном и цитостатическую терапию. Возникновение временной стероидной резистентности при обострении НСМИ часто обусловлено наложением вирусной, бактериальной, микотической инфекции, аллергией, требующей адекватного лечения. Пациентам с НСМИ показано определение специфических IgE к аллергенам.

Цитостатическая терапия. Согласно рекомендациям большинства отечественных и зарубежных школ педиатров и нефрологов, цитостатическую терапию детям и подросткам с НСМИ следует применять:

- при часто рецидивирующем течении,
- при стероидной зависимости,
- риске или развитии стероидной токсичности,
- стероидной резистентности, в дебюте и последующих рецидивах.

Цитостатики, применяемые при НСМИ у детей и подростков:

- алкилирующие соединения (хлорбутин, циклофосфан),
- ингибиторы транскрипции ДНК (циклоспорин А, неорал-сандиммун),
- ингибиторы синтеза нуклеотидов (мизорибин, микофенолат мофетил — ММФ).

Алкилирующие соединения (хлорбутин, циклофосфан) при НСМИ у детей и подростков.

Препаратами первого выбора у детей и подростков с рецидивирующим и часто рецидивирующим НСМИ при развитии гормонозависимости и стероидной токсичности принято считать алкилирующие цитостатики. Протоколы контролируемых исследований эффективности цитостатической терапии хлорбутином или циклофосфамидом свидетельствуют о ремиссии НСМИ в течение 2 и более лет у детей в 70% — 23%.

Развитие последующих рецидивов и возможных осложнений после лечения алкилирующими цитостатиками ограничивают показания к их широкому применению при НСМИ у детей.

Ингибитор транскрипции ДНК — циклоспорин А (сандиммун-неорал) при НСМИ у детей и подростков:

Показания к назначению циклоспорина:

- рецидивирующий и часто рецидивирующий НСМИ
- рецидивирующий и часто рецидивирующий НСМИ с развитием стероидной зависимости, токсичности, отмечаемых после терапии алкилирующими цитостатиками,
- рецидивирующий и часто рецидивирующий НСМИ при наличии противопоказаний к проведению лечения алкилирующими цитостатиками и применению стероидов.

Следует проводить контроль во время всего курса лечения циклоспорином.

Побочные эффекты и осложнения терапии циклоспорином: гиперплазия десен, гастроинтестинальные нарушения, артериальная гипертензия, острая и хроническая нефротоксичность, гепатотоксичность.

Ингибитор синтеза нуклеотидов (мизорибин, mizoribine) при НСМИ у детей и подростков применяется с 1994 года в Японии.

Результаты проведенных исследований демонстрируют уменьшение числа рецидивирующего и часто рецидивирующего НС у детей и подростков, леченных мизорибином.

Ингибитор синтеза нуклеотидов — микофенолат мофетил (ММФ) при НСМИ. Многоцентровое исследование эффективности ММФ у 32 детей со стероидозависимым (19%) и часто рецидивирующим (81%) нефротическим синдромом предпринято R. Hogg и соавт. (2003). Авторы считают, что ММФ дает положительный эффект, позволяет снизить дозу преднизолона при стероидозависимом и часто рецидивирующем нефротическом синдроме.

Противотромботическая терапия. При гипоальбуминемии менее 20–15 г/л, гиперфибриногенемии более 6 г/л, дефиците антитромбина III менее 80% показано назначение противотромботической терапии гепарином методом электрофореза на область почек 200 ЕД/кг/сут 1 раз в день № 10–15 или низкомолекулярным гепарином (фраксипарин) — 2 недели.

Антибактериальную терапию целесообразно назначать подросткам с НСМИ только при наличии полостных отеков (для профилактики перитонита) и очагов бактериальной инфекции.

Прогноз НСМИ в большинстве случаев благоприятный с исходом в клиническое выздоровление. Летальные исходы возможны от осложнений: нефротический гиповолемический криз (шок), тромбозы и тромбоземболии, инфекции.

Доклад

К. А. Папаян, Н.Ю. Наточина. **Нарушения гемостаза при нефротическом синдроме гломерулонефрита.**

При нефротическом синдроме (НС) гломерулонефрита в патогенезе развития тромботических осложнений ведущими механизмами являются:

- нарушение реологических свойств крови за счет гипоальбуминемии, снижения объема циркулирующей крови (гиповолемии), повышения общего периферического сопротивления, сладж-синдрома;
- выраженные изменения в системе гемостаза, которые прежде всего характеризуются гиперкоагуляционным синдромом за счет снижения антикоагулянтного и фибринолитического потенциалов крови;
- гиперлипидемия IIa и IIb типов;
- усиление адгезивно-агрегационной активности тромбоцитов, наиболее выраженное у пациентов с интеркуррентной инфекцией.

В процессе селективной протеинурии вследствие своего диапазона молекулярной массы происходит потеря естественных антикоагулянтов, таких как антитромбина III, выполняющего роль основного плазменного кофактора гепарина и действующего практически против всех активных факторов свертывания крови, а также протеинов С и S, обладающих антикоагулянтной активностью в отношении таких важных кофакторов свертывания крови, как факторы V и VIII. В свою очередь, дефицит естественных антикоагулянтов, гиперфибриногенемия, равно как и нефротическая гиперлипидемия, создают серьезные предпосылки для избыточного образования тромбина и развития гиперкоагуляционного синдрома у пациентов с нефротическим синдромом. Этому в немалой степени

способствуют и снижение фибринолитического потенциала крови вследствие недостаточной продукции тканевого активатора плазминогена и увеличения концентрации его ингибитора.

Значительный риск для тромбообразования при нефротическом синдроме особенно возникает у больных, имеющих гипоальбуминемию ниже 15 г/л. Угроза тромботических осложнений увеличивается в период лечения максимальными дозами глюкокортикоидов, при длительной диуретической терапии. Риск тромбозов возникает чаще у детей с НС при проведении пульс-терапии метилпреднизолоном.

В работах кафедры установлено, что тромботические осложнения у пациентов с НС с минимальными изменениями встречаются реже, чем с другими клинико-морфологическими вариантами. Незначительный процент тромбозов у детей с НС с минимальными изменениями можно объяснить быстрой нормализацией анализов мочи и, следовательно, ликвидацией гипоальбуминемии и нарушений гемокоагуляции, а также назначением противотромботической терапии.

Характер тромботических осложнений при нефротическом синдроме, а именно преобладание венозных тромбозов наряду со снижением противосвертывающего потенциала крови и развитием гиперкоагуляционного синдрома, обуславливает необходимость назначения таким больным антикоагулянтов с целью подавления синтеза тромбина. Учитывая, что у больных с нефротическим синдромом имеется выраженная тромбоцитопения и обусловленное этим усиление внутрисосудистой активации тромбоцитов, целесообразность назначения нефракционированного высокомолекулярного гепарина сомнительна. Объясняется это тем, что препараты нефракционированного гепарина могут сами по себе вызывать активацию кровяных пластинок и тем самым усиливать гиперкоагуляционный синдром. Современным методом профилактики тромботических осложнений при нефротическом синдроме является назначение низкомолекулярных гепаринов. При этом наиболее эффективными из них являются те, которые наряду с анти-Ха активностью обладают и некоторым антитромбиновым действием, например фраксипарин. Он оказывает значительно меньше побочных эффектов, в том числе в отношении тромбоцитов, удобен в применении и не требует постоянного лабораторного контроля.

Показанием для назначения прямых антикоагулянтов пациентам с нефротическим синдромом являются: гипоальбуминемия менее 20-15 г/л, гиперфибриногенемия более 6 г/л, дефицит антитромбина III менее 80% (Loirat C, 1992; Папаян А.В., Савенкова Н.Д., 1997).

Антикоагулянты непрямого действия в педиатрической практике применяются крайне редко из-за большого количества отрицательных побочных эффектов.

В случаях критического снижения уровня антитромбина III ниже 80% рекомендуется назначение трансфузий свежезамороженной плазмы в качестве источника естественных антикоагулянтов.

При высоких показателях внутрисосудистой активации тромбоцитов, тромбоцитозе больным с нефротическим синдромом целесообразно назначать антиагреганты коротким курсом (аспирин, курантил, плавикс), что будет способствовать подавлению гиперкоагуляционного синдрома.

Заключительное слово председателя.

Наши коллеги – педиатры-нефрологи представили сегодня настолько обширную повестку дня, что практически не оставили нам времени для дискуссии. Наверное, это объясняется тем, что, к сожалению, с детскими нефрологами мы встречаемся на заседаниях нашей секции в лучшем случае один раз в год.

Не сомневаюсь, что такие встречи должны происходить чаще, поскольку, как показывают результаты данного заседания, нас волнуют практически одни и те же вопросы. При этом многое из опыта детских нефрологов может использоваться их «взрослыми» коллегами и наоборот. Особо хотелось отметить доклад, посвященный светлой памяти Альберта Вазгеновича Папаяна, замечательного врача и ученого, которого все мы прекрасно знали.

Заседание от 30 ноября 2004 г.

Председатель: профессор А. В. Смирнов

Секретарь: к.м.н. И.Ю. Панина

Доклад

А.Н. Шнишкин, Ю.В. Кускова, С.О. Мазуренко. Ремоделирование миокарда у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение гемодиализом.

Сердечно-сосудистые осложнения являются наиболее серьезными у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН). У пациентов, получающих лечение гемодиализом, – они наиболее частая причина смерти. Наиболее частыми сердечно-сосудистыми осложнениями у больных ХПН являются артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, аритмии, ишемические изменения миокарда, гипотензия, перикардит, инфекционный эндокардит, кальцификация структур сердца. Чаще всего в основе летальных осложнений лежит атеросклероз, развитие которого у диализных больных ускорено.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей ремоделирования миокарда у больных с хронической почечной недостаточностью в додиализном и диализном периодах, а также исследование факторов, влияющих на возникновение сердечно-сосудистых нарушений. Были исследованы 3 группы больных: 30 пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН), 42 пациента с ХПН, получающих гемодиализную терапию и 20 практически здоровых лиц. Всем пациентам была выполнена эхокардиография, суточное мониторирование АД, липидограмма. Группы были сопоставимы по возрасту и полу. У 10 пациентов причиной ХПН явилась диабетическая нефропатия.

Гипертрофия левого желудочка возникает еще в додиализной стадии почечной недостаточности и является независимым фактором, влияющим на сердечно-сосудистую смертность у больных с уремией. Эхокардиографические данные, основанные на измерениях массы левого желудочка и объема его полости, служат важными критериями оценки риска смертности. Полученные нами данные указывают на увеличение массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) у 81% больных. Во всех стадиях ХПН преобладал концентрический тип гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). Среди больных с нормальной ММЛЖ наиболее часто встречалось концентрическое ремоделирование ЛЖ. В 10% случаев выявлена нормальная геометрия ЛЖ. У 9% больных обнаружено нарушение систолической функции ЛЖ. Диастолическая функция ЛЖ была нарушена у 63% пациентов. В результате исследования выявлена корреляция между показателем диастолической функции ЛЖ и степенью выраженности почечной недостаточности, систолическим артериальным давлением и внутренним систолическим размером ЛЖ. В то же время не обнаружено значимого влияния степени ХПН на показатели конечного систолического и диастолического объемов ЛЖ, фракцию выброса ЛЖ. У больных с развитием ИБС до начала диализной терапии задняя стенка ЛЖ была увеличена в большей степени, чем у пациентов без ИБС в додиализный период. Прослежена отрицательная корреляционная связь между индексом массы миокарда левого

желудочка и продолжительностью лечения хроническим гемодиализом.

Исследование показало, что в процессе ремоделирования миокарда участвуют все отделы сердца. У большинства больных с ХПН наблюдалось недостаточное снижение уровня артериального давления во время сна. У больных с ХПН нарушения липидного обмена отмечаются уже в додиализной стадии. В развитии кардиоваскулярной патологии у больных с ХПН наиболее важное значение имеют следующие показатели: пол, возраст, степень ночного снижения уровня артериального давления и длительность течения ишемической болезни сердца. Кальциевые блокаторы III поколения более эффективны в лечении артериальной гипертензии у больных с ХПН в додиализной стадии.

Точный вклад традиционных и специфических уремических факторов в развитие и прогрессирование поражения сердца при ХПН подлежит дальнейшему изучению.

Проведенные исследования подтверждают мнение ряда авторов о необходимости более строгого контроля за уровнем АД и степенью гидратации, а также раннего использования медикаментозной коррекции еще в додиализную стадию ХПН, направленной на предотвращение или уменьшение гипертрофии левого желудочка.

Вопросы

Проф. В.А. Добронравов: Создается впечатление, что в процессе ремоделирования миокарда у пациентов на заместительной почечной терапии имеют значение как факторы, присущие только ей, так и механизмы, существенные и для больных без заметного повреждения почек. Что, по Вашему мнению, более важно?

Ответ. К сожалению, однозначного ответа на Ваш вопрос нет. Здесь необходимы дальнейшие исследования. Нет и абсолютно строгих доказательств того, что само по себе нали-

чие гемодиализа существенно влияет на изменение процессов ремоделирования сердца, хотя такое независимое влияние заместительной почечной терапии представляется весьма вероятным. Однако нет сомнений в том, что существуют общие механизмы повреждений миокарда, характерные для самых разных категорий больных с хронической почечной патологией.

Проф. И.Г. Каюков: Насколько, по Вашему мнению, акцентируется процесс атерогенеза у больных, получающих терапию гемодиализом?

Ответ. Всем известно, что намного. При этом, как показано и нами и многими другими исследователями, гемодиализ не ликвидирует изменения липидного спектра крови. Чаще всего в основе летальных осложнений у пациентов на гемодиализе лежит атеросклероз, развитие которого у таких больных ускорено.

Заключительное слово председателя.

В докладе рассмотрена одна из самых важных проблем современной нефрологии. Актуальность ее подтверждается тем, что кардиоваскулярные риски у больных с хронической болезнью почек очень велики. Например, смертность вследствие патологии сердца и сосудов среди пациентов с конечной стадией хронической болезни почек, получающих заместительную почечную терапию: гемодиализ или перитонеальный диализ, в 20 – 40 раз превышает смертность среди людей, не страдающих заболеваниями почек. Несомненно, что результаты, полученные авторами сообщения, дают дальнейшие основания для привлечения внимания нефрологов к оценке роли особенностей ремоделирования миокарда у больных с хронической почечной недостаточностью в додиализном и диализном периодах, а также исследованию факторов, влияющих на возникновение сердечно-сосудистых нарушений у больных с хронической болезнью почек.