НЕФРОЛОГИЯ
NEPHROLOGY

Журнал «Нефрология» входит в «Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук (редакция 17.06.2011 года)».

«Nephrology» medical journal is included in the list of russian peer-reviewed scientific journals in which the chief scientific results of doctoral dissertations should be published (17.06.2011 year).

« И З Д А Т Е Л Ь С Т В О
«ЛЕВША. САНКТ-ПЕТЕРБУРГ»
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2016

RUSSIAN FEDERATION ASSOCIATION OF NEPHROLOGIST
PAVLOV FIRST SAINT-PETERSBURG STATE MEDICAL UNIVERSITY
SPC “Nephron”

NEPHROLOGY

SCIENTIFIC PRACTICAL JOURNAL

ESTABLISHED IN NOVEMBER 1996

“NEPHROLOGY” MEDICAL JOURNAL IS INCLUDED IN THE LIST OF RUSSIAN PEER-REVIEWED SCIENTIFIC JOURNALS IN WHICH THE CHIEF SCIENTIFIC RESULTS OF DOCTORAL DISSERTATIONS SHOULD BE PUBLISHED (07.12.2015 YEAR)

EDITOR-IN-CHIEF
Prof. A.V.SMIRNOV, MD, PhD, DSC

VICE EDITORS
Prof. E.M.SHILOV, MD, PhD, DSC
Prof. V.A.DOBRONRAVOV, MD, PhD, DSC
Prof. A.Sh.RUMYANTSEV, MD, PhD, DSC

EDITORIAL BOARD
Prof. S.Kh.Al-Shukri, MD, PhD, DSC
Prof. A.L.Ariev, MD, PhD, DSC
Prof. S.Ph.Bagnenko MD, PhD, DSC, member of the RAS
Prof. M.M.Batyushin, MD, PhD, DSC (Rostov)
Prof. V.M.Ermolenko, MD, PhD, DSC (Moscow)
Prof. A.M.Essaian, MD, PhD, DSC
Prof. Ya.F.Zverev, MD, PhD, DSC (Barnaul)
Prof. I.G.Kayukov, MD, PhD, DSC
Prof. V.V.Levanovich, MD, PhD, DSC
Prof. N.A. Mukhin, MD, PhD, DSC, member of the RAS (Moscow)
Prof. A.V.Nabokov, PhD, professor (Germany)
Prof. N.D.Savenkova, MD, PhD, DSC
Prof. E.M.Shilov, MD, PhD, DSC
Prof. A.N.Shishkin, MD, PhD, DSC
Prof. A.M.Shutov, MD, PhD, DSC
Prof. A.A.Totolyan, MD, PhD, DSC, corresponding member of the RAS
Prof. V.L.Emanuel, MD, PhD, DSC
Prof. O.D.Yagmourov, MD, PhD, DSC

EXECUTIVE SECRETARY
I.I. Trofimenko, PhD, associate professor

EXECUTIVE MANAGING EDITOR
A.V.Karunnaya

EDITORIAL COUNCIL
Prof. A.I. Gozhenko, MD, PhD, DSC (Odessa, Ukraine), Prof. K.Ya. Gurevich, MD, PhD, DSC (St.Petersburg, Russia), Prof . T.V.Zhdanova, MD, PhD, DSC (Ekaterinburg, Russia), Prof. I.V.Zimin, MD, PhD, DSC (St.Petersburg, Russia), Prof. D.D.Ivanov, MD, PhD, DSC (Kiev, Ukraine), Prof. A.J.Karabaeva, MD, PhD, DSC (Alma-Ata, Russia), Prof. V. Kleim, MD, PhD (Hanover-Muenden,Germany), Prof. O.B. Kuzmin, MD, PhD, DSC (Orenburg, Russia), Prof. S.V.Lapin, PhD, scientific staff (St.Petersburg, Russia), Prof. B.G.Lukichev, MD, PhD, DSC (St.Petersburg, Russia), Prof. O.A.Nagibovich , MD, PhD, DSC (St.Petersburg, Russia), Prof. Yu.V. Natochin, MD, PhD, member of the RAS (Moscow), Prof. D.N. Pascalev, MD, PhD, DSC (Varna, Bulgaria), Prof. N.N. Smirnova, MD, PhD, DSC (St.Petersburg, Russia), Prof. A.V. Sukaloo, MD, PhD, DSC (Minsk, Byelorussia), Prof. D.Tsakiris, MD, PhD, DSC (Thessaloniki, Greece), Prof. V.N.Tkachuk , MD, PhD, DSC (St.Petersburg, Russia), Prof. N.A. Tomilina, MD, PhD, DSC (Moscow, Russia), Prof. A.F. Yampolsky, MD, PhD, DSC (Krasnodar,Russia)

DIRECTOR OF ENLIGHTENING NON-COMMERCIAL INDEPENDENT ORGANIZATION “NEPHROLOGY”
Prof. A.G.KUCHER, MD, PhD, DSC

Journal “Nephrology” is published since 2005 year by independent non-profit organisation “Nephrology”, which was founded in First Pavlov State Medical University by Scientific and Production Association “Nephron” and North-West Nephrology and Dyalisis Association in publishing office “Levsha”.

Volume 20 • № 2 • 2016

«PUBLISHER
«LEVSHA. ST.PETERSBURG»

ST.PETERSBURG • 2016

АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. акад. И.П.ПАВЛОВА
НПО «Нефрон»

НЕФРОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В НОЯБРЕ 1996 года

ЖУРНАЛ ВХОДИТ В «ПЕРЕЧЕНЬ РОССИЙСКИХ РЕЦЕНЗИРУЕМЫХ НАУЧНЫХ ЖУРНАЛОВ, В КОТОРЫХ ДОЛЖНЫ БЫТЬ ОПУБЛИКОВАНЫ ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИССЕРТАЦИЙ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ДОКТОРА И КАНДИДАТА НАУК (РЕДАКЦИЯ 07.12.2015 ГОДА)»

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
доктор медицинских наук профессор А.В. СМИРНОВ

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА
доктор медицинских наук профессор Е.М.ШИЛОВ,
доктор медицинских наук профессор В.А. ДОБРОНРАВОВ,
доктор медицинских наук профессор А.Ш. РУМЯНЦЕВ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ
С.Х.Аль-Шукри – доктор медицинских наук профессор (ответственный редактор рубрики «Актуальные проблемы урологии»), А.Л.Арьев – доктор медицинских наук профессор (ответственный редактор рубрики «Актуальные проблемы гериатрической нефрологии»), С.Ф.Багненко – доктор медицинских наук профессор академик РАН, М.М.Батюшин – доктор медицинских наук профессор (ответственный редактор выпуска журнала работ специалистов Юга России), В.М.Ермоленко – доктор медицинских наук профессор, А.М.Есаян – доктор медицинских наук профессор, Я.Ф.Зверев – доктор медицинских наук профессор, В.В.Левановичч – доктор медицинских наук профессор, Н.А.Мухин – доктор медицинских наук профессор, академик РАН, А.В.Набоков – доктор медицинских наук профессор (Германия), Н.Д.Савенкова – доктор медицинских наук профессор (ответственный редактор выпуска журнала специалистов по педиатрической нефрологии), И.Г. Каюков – доктор медицинских наук профессор, А.А.Тотолян – доктор медицинских наук профессор, член-корреспондент РАН, А.Н.Шишкин – доктор медицинских наук профессор, А.М.Шутов – доктор медицинских наук профессор, В.Л.Эмануэль – доктор медицинских наук профессор, О.Д.Ягмуров – доктор медицинских наук профессор

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ
И.И.Трофименко – кандидат медицинских наук, доцент

ЗАВЕДУЮЩАЯ РЕДАКЦИЕЙ
А.В.Карунная

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ
А.И.Гоженко (Одесса, Украина) – доктор медицинских наук профессор; К.Я.Гуревич (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; Т.В.Жданова (Екатеринбург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; И.В.Зимин (Санкт-Петербург, Россия) – доктор исторических наук профессор; Д.Д.Иванов (Киев, Украина) – доктор медицинских наук профессор; А.Ж.Карабаева (Алма-Ата, Казахстан) – доктор медицинских наук профессор; Ф.Клим (Гановер-Мюнден, Германия) – доктор медицинских наук профессор; О.Б.Кузьмин (Оренбург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; С.В.Лапин (Санкт-Петербург, Россия) – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник; Б.Г.Лукичев (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; О.А.Нагибович (Санкт-Петербург – доктор медицинских наук профессор, Россия); Ю.В.Наточин (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор, академик РАН; Д.Н.Паскалев (Варна, Болгария) – доктор медицинских наук профессор; Н.Н.Смирнова (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; А.В. Сукало (Минск, Белоруссия) – доктор медицинских наук профессор, член-корреспондент НАН Беларуси; Д.Тзакирис (Фессалоники, Греция) – доктор медицинских наук профессор; В.Н.Ткачук (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; Н.А.Томилина (Москва, Россия) – доктор медицинских наук профессор; А.Ф.Ямпольский (Краснодар, Россия) – доктор медицинских наук профессор

Директор просветительской автономной
некоммерческой организации «Нефрология»
А.Г.КУЧЕР, доктор медицинских наук профессор

«ИЗДАТЕЛЬСТВО
«ЛЕВША. САНКТ-ПЕТЕРБУРГ»

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2016

Том 20 • № 2 • 2016

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ

Дорогие коллеги!

Наш журнал выходит 6 раз в год.

Для подписки Вы можете пользоваться услугами не только Агентства «Роспечать», но и заказать журнал на почте по каталогу «Пресса России», подписной индекс **43280**, а также на сайте **www.akc.ru**.

Как и раньше, Вы можете оформить подписку на журнал в почтовых отделениях по каталогам «Роспечати».

Подписные индексы:

- для индивидуальных подписчиков: на полугодие индекс – 45860;
- для индивидуальных подписчиков: годовой индекс – 47959;
- для организаций: на полугодие индекс – 45861;
- для организаций: годовой индекс – 80256.

По вопросам размещения рекламы обращаться по тел.: +7-921-392-34-34 или e-mail: orishack@nephron.ru Оришак Денис Константинович

Корректор Л.Н.Агапова
Переводчик К.Горбачёва
Художественное оформление обложки А.И.Приймак
Компьютерная верстка Н.В.Горожий

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия. Свидетельство ПИ № ФС77-21632 от 22.08.2005.
Сдан в набор 18.01.2016. Подписан в печать 08.02.2016.
Формат бумаги 60x90⅛. Бумага офсетная.
Печать офсетная. Печ. л. 8. Тираж 800 экз.
Цена свободная.

Адрес редакции: 197101, Санкт-Петербург, ул.Льва Толстого, д.17, ПСПбГМУ им.акад.И.П.Павлова, Нефрокорпус, журнал «Нефрология»
Тел.: (812) 346-01-65; факс: (812) 234-65-30
E-mail: journal@nephrolog.ru; интернет-сайт: http://journal.nephrolog.ru

Издатель: ООО «Издательство «Левша. Санкт-Петербург».
197376, Санкт-Петербург, Аптекарский пр., д. 6,
тел./факс: (812) 234-54-36, 234-13-00. E-mail: levsha@levshaprint.ru

Типография: ООО «Издательство «Левша. Санкт-Петербург».
197376, Санкт-Петербург, Аптекарский пр., д. 6,
тел./факс: (812) 234-54-36, 234-13-00. E-mail: levsha@levshaprint.ru

18+

© НЕФРОЛОГИЯ, 2016
Никакая часть настоящего издания ни в каких целях не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме и какими бы то ни было средствами, будь то электронные или механические, включая фотокопирование и запись на магнитный носитель, если на то нет письменного разрешения редакции. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. Редакция не несет ответственности за рекомендации по диагностике и лечению, данные авторами.

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

Факультет последипломного образования

КАФЕДРА НЕФРОЛОГИИ И ДИАЛИЗА
План циклов на 2016 год

Название цикла	Длительность	Сроки проведения
ТУ «Избранные вопросы терапии с основами нефрологии»	144 часа	С 18.01.2016 по 13.02.2016
ТУ «Клиническая нефрология и диализ»	288 часов	С 18.01.2016 по 12.03.2016
ПП «Нефрология»	504 часа	С 18.01.2016 по 23.04.2016
ТУ «Избранные вопросы терапии с основами нефрологии»	144 часа	С 14.03.2016 по 09.04.2016
ТУ «Клиническая нефрология и диализ»	288 часов	С 14.03.2016 по 07.05.2016
ПП «Нефрология»	504 часа	С 14.03.2016 по 18.06.2016
ТУ «Сестринское дело в нефрологии и диализе»	144 часа	С 16.05.2016 по 11.06.2016
ТУ «Избранные вопросы терапии с основами нефрологии»	144 часа	С 12.09.2016 по 08.10.2016
ТУ «Клиническая нефрология и диализ»	288 часов	С 12.09.2016 по 05.11.2016
ПП «Нефрология»	504 часа	С 12.09.2016 по 17.12.2016
ТУ «Сестринское дело в нефрологии и диализе»	144 часа	С 14.11.2016 по 10.12.2016

Заведующий кафедрой – профессор д-р мед. наук Есаян Ашот Мовсесович
Тел/факс: +7 (812) 234-91-91
E-mail: essaian.ashot@gmail.com

Зав. учебной частью – доцент канд. мед. наук Яковенко Александр Александрович
E-mail: leptin-rulit@mail.ru

По всем вопросам оформления документов на циклы обращаться
к старшему лаборанту кафедры Нимгировой Айсе Николаевне
Тел: +7 (905) 209-93-73
E-mail: nimgirova@gmail.com

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФАКУЛЬТЕТ ПОСЛЕВУЗОВСКОГО И ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

ПЛАН на 2016 год

сертификационных циклов повышения квалификации педиатров по нефрологии «Актуальные вопросы педиатрической нефрологии» и профессиональной переподготовки педиатров по нефрологии.
Контингент слушателей: педиатры и педиатры-нефрологи поликлиник, нефрологических круглосуточных, дневных стационаров и центров.
Профессиональная переподготовки педиатров по нефрологии проводится на базе педиатрического нефрологического отделения клиники ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России.

Сроки проведения сертификационных циклов по педиатрической нефрологии
11.01 – 05.02.2016
11.01 – 29.04.2016 (профессиональная переподготовка)
15.02 – 11.03.2016
16.05 – 10.06.2016
05.09 – 30.09.2016
05.09 – 23.12.2016 (профессиональная переподготовка)
14.11 – 09.12.2016

Деканат факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО СПбГПМУ,
194100, Санкт Петербург, Литовская ул., дом 2.
Тел./факс: (812) 542-94-80 и (812) 4165471
E-mail: gpmafpk@mail.ru

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ПРИВЕТСТВИЕ УЧАСТНИКАМ ФОРУМА 9

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

ВСЕМИРНЫЙ ДЕНЬ ПОЧКИ 2016
ИНГЕЛФИНГЕР ДЖ., КАЛАНТАР-ЗАДЕ К., ШЕФЕР Ф. 10
Сосредоточим внимание на периоде детства, предотвратим последствия заболеваний почек

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

ЭМИРОВА Х.М., ТОЛСТОВА Е.М., КАГАН М.Ю., ОРЛОВА О.М., АБАСЕЕВА Т.Ю., ПАНКРАТЕНКО Т.Е., ШПИКАЛОВА И.Ю. 18
Гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с шига-токсин-продуцирующей Esherichia coli

ПЕТРОСЯН Э.К. 33
Болезнь минимальных изменений и стероид-чувствительный нефротический синдром у детей: одна или две болезни?

ЛАТЫШЕВ Д.Ю., ТЕКУТЬЕВА Н.А., ЛОБАНОВ Ю.Ф., ЗВЕРЕВ Я.Ф., МИХЕЕВА Н.М. 39
Дисплазия соединительной ткани и нервно-мышечная дисфункция мочевого пузыря у детей (обзор литературы)

РУДЕНКО Т.Е., КУТЫРИНА И.М., ВАСИЛЬЕВА М.П., СОЛОМАХИНА Н.И. 48
Легочная гипертензия – новый аспект кардиоренального синдрома

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
Клинические исследования

КОМАРОВА О.В., ЦЫГИН А.Н., НАМАЗОВА-БАРАНОВА Л.С., БАРАНОВ А.А. 53
Скорость прогрессирования хронической болезни почек различной этиологии у детей

АНАНЬИН П.В., КОМАРОВА О.В., ВАШУРИНА Т.В., ЗРОБОК О.И., ЗУБКОВА И.В., БРЗОЖОВСКАЯ Е.А., ПАНКРАТЕНКО Т.Е., МУЗУРОВ А.Л., ЗВЕРЕВ Д.В., ЦЫГИН А.Н. 59
Роль фактора роста фибробластов-23 в патогенезе нарушений обмена фосфора при нефропатиях у детей

WELCOME TO THE PARTICIPANTS OF THE FORUM 9

LEADING ARTICLE

WORLD KIDNEY DAY 2016
INGELFINGER J., KALANTAR-ZADEH K., SCHAEFER F. 10
Averting the legacy of kidney disease-focus on childhood

REVIEWS AND LECTURES

EMIROVA Kh., TOLSTOVA E., KAGAN M., ORLOVA O., ABASEEVA T., PANKRATENKO T., SHPIKALOVA I. 18
Hemolytic uremic syndrome associated with shiga-toxin-producing Esherichia coli

PETROSYAN E.K. 33
Minimal change disease and steroids sensitive nephrotic syndrome in children: one or two diseases?

LATYSHEV D.Y., TEKUTYEVA N.A., LOBANOV Y.F., ZVEREV Y.F., MIHEEVA N.M. 39
Connective tissue dysplasia and neuromuscular dysfunction of the urinary bladder in children (literature review)

RUDENKO T.E., KUTYRINA I.M., VASILYEVA M.P., SOLOMAKHINA N.I. 48
Pulmonary Hypertension – a new aspect of cardiorenal syndrome

ORIGINAL ARTICLES
Clinical investigations

KOMAROVA O.V., TSYGIN A.N., NAMAZOVA-BARANOVA L.S., BARANOV A.A. 53
The rate of different etiology chronic kidney disease progression in children

ANANIN P.V., KOMAROVA O.V., VASHURINA T.V., ZROBOK O.I., ZUBKOVA I.V., BRZOZHOVSKAYA E.A., PANKRATENKO T.E., MUZUROV A.L., ZVEREV D.V., TSYGIN A.N. 59
The role of fibroblast growth factor-23 in aberration of phosphate metabolism pathogenesis in children with nephropathies

КОЗЛОВСКАЯ Н.Л., КОРОТЧАЕВА Ю.В., БОБРОВА Л.А., ШИЛОВ Е.М.
Акушерский атипичный гемолитико-уремический синдром: первый российский опыт диагностики и лечения 68

МИЛОВАНОВА Л.Ю., ДОБРОСМЫСЛОВ И.А., МИЛОВАНОВ Ю.С.
Влияние кетоаналогов незаменимых аминокислот в сочетании с малобелковой диетой на продукцию регуляторов фосфорно-кальциевого обмена – морфогенетических белков: фактора роста фибробластов (FGF-23) и альфа-Клото (α-Klotho) у больных с 3Б–4 стадиями хронической болезни почек 81

ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ

СМИРНОВ А.В., ДОБРОНРАВОВ В.А., РУМЯНЦЕВ А.Ш., ШИЛОВ Е.М., ВАТАЗИН А.В., КАЮКОВ И.Г., КУЧЕР А.Г., ЕСАЯН А.М.
Национальные рекомендации.
Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. Часть II 86

KOZLOVSKAYA N.L., KOROTCHAEVA Y.V., BOBROVA L.A., SHYLOV E.M.
Obstetric atypical hemolytic uremic syndrome: the first russian experience of diagnosis and treatment 68

MILOVANOVA L.Yu., DOBROSMISLOV I.A., MILOVANOV Yu.S.
Influence of essential amino acids ketoanalogs and protein restriction to phosphoric calcium metabolism regulators production – morphogenetic proteins (FGF-23 and Klotho) in CKD patients 3B–4 stages 81

PROGRAM ON CONTINUOUS POSTGRADUATE EDUCATION ON NEPHROLOGY

SMIRNOV A.V., DOBRONRAVOV V. A., RUMYANTSEV A.Sh., SHILOV E.M., VATAZIN A.V., KAYUKOV I.G., KUCHER A.G., YESAYAN M.A.
National guidelines.
Acute kidney injury: basic principles of diagnosis, prevention and therapy. Part II 86

ПРИВЕТСТВИЕ УЧАСТНИКАМ ФОРУМА

Очередной «Всемирный День почки» отмечается в России 10 марта 2016 года серией столичных и региональных мероприятий, центральное из которых – Общероссийский Форум в Москве, впервые проводится двумя профессиональными ассоциациями: «Ассоциацией нефрологов» и «Союзом педиатров России». Причина этого – предложенная (провозглашенная) ISN тема «Всемирного Дня почки», посвященная детской нефрологии, имеющая для России особую актуальность в связи с острой потребностью создания в стране детской нефрологической службы.

За прошедшие пять лет с момента выделения нефрологии в 2010 году в отдельную отрасль здравоохранения с введением должности главного внештатного специалиста нефролога Минздрава России, разработкой нормативной базы (порядка, стандартов и клинических рекомендаций оказания медицинской помощи по профилю нефрология) сложились условия формирования нефрологической службы для взрослого населения во всех субъектах Российской Федерации.

Детская нефрология в номенклатуре медицинских специальностей остается разделом общей профессии «Нефрология», до сих пор не имеет своей нормативной базы и, соответственно, стратегии и путей дальнейшего развития. Потребность выделения детской нефрологии в отдельную специальность (отрасль здравоохранения) имеет серьезные аргументы в силу отличий организации педиатрической помощи детям и терапевтической – взрослым. Поэтому тема создания детской нефрологической службы с принятием программы конкретных шагов и мероприятий станет центральной в работе данного Форума. Эта тема найдет отражение в Пленарной сессии, в образовательной части, а также в программе заседания Профильной комиссии по нефрологии, завершающей первый день работы Форума. Участники заседания Профильной комиссии обсудят проблемы внедрения в субъектах Российской Федерации новых тарифов на оплату медицинских услуг, в том числе на широкий спектр диализных процедур. Создание этого давно ожидаемого документа стало возможным благодаря огромной работе ведущих экспертов «Ассоциации нефрологов» и специалистов Федерального Фонда ОМС, поддержанной Министерством здравоохранения Российской Федерации.

От имени руководства «Ассоциации нефрологов» и «Союза педиатров России» выражаем надежду, что Форум и его результаты станут импульсом развития детской нефрологии с возможным в перспективе выделением ее в отдельную специальность.

Президент «Ассоциации нефрологов»
профессор Е.М. Шилов

Председатель исполкома
«Союза педиатров России»
академик РАН А.А. Баранов

Поступила в редакцию: 22.01.2016 г.
Принята в печать: 25.01.2016 г.

ISSN 1561-6274. Нефрология. 2016. Том 20. №2.

© Джулия Ингерфилд, Камьяр Калантар-Заде, Франц Шефер, 2016
УДК 616.61-053.2-084

ВСЕМИРНЫЙ ДЕНЬ ПОЧКИ 2016

Джулия Ингелфингер, Камьяр Калантар-Заде, Франц Шефер

СОСРЕДОТОЧИМ ВНИМАНИЕ НА ПЕРИОДЕ ДЕТСТВА, ПРЕДОТВРАТИМ ПОСЛЕДСТВИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК

От имени Организационного комитета Всемирного Дня почки*

WORLD KIDNEY DAY 2016

Julie R Ingelfinger, Kamyar Kalantar-Zadeh, Franz Schaefer

AVERTING THE LEGACY OF KIDNEY DISEASE-FOCUS ON CHILDHOOD

on behalf of the World Kidney Day Steering Committee*

РЕФЕРАТ

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

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, дети.

ABSTRACT

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

Key words: chronic kidney disease, children.

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

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

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

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

«В каждом взрослом живет бывший ребенок, и в каждом ребенке находится будущий взрослый».
Джон Конноли,
«Книга потерянных вещей»

ВВЕДЕНИЕ И ОБЗОР

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

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

Определения периодов жизни различаются во всем мире. Некоторые определения включают «молодежь», т.е. лиц моложе 24 лет. В США период детства, в целом, определяется как возраст до 21 года.

Таблица 1

Определения периодов жизни у детей

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

Данные в этой таблице являются определениями Всемирной организации здравоохранения. Перинатальный период определяется как период от 22 полных недель беременности до 7-го дня жизни; неонатальный период – от рождения до 28-го дня жизни; младенчество – до 1 года; детство – от 1 года до 10 лет; и подростковый возраст – с 10 до 19 лет.

Проведение Всемирного Дня почки-2016 отражает стремление повысить общую осведомленность о том, что многие заболевания почек у взрослых в действительности начинаются в детстве. Знание и понимание спектра заболеваний и состояний, возникающих в детстве и ассоцииро-

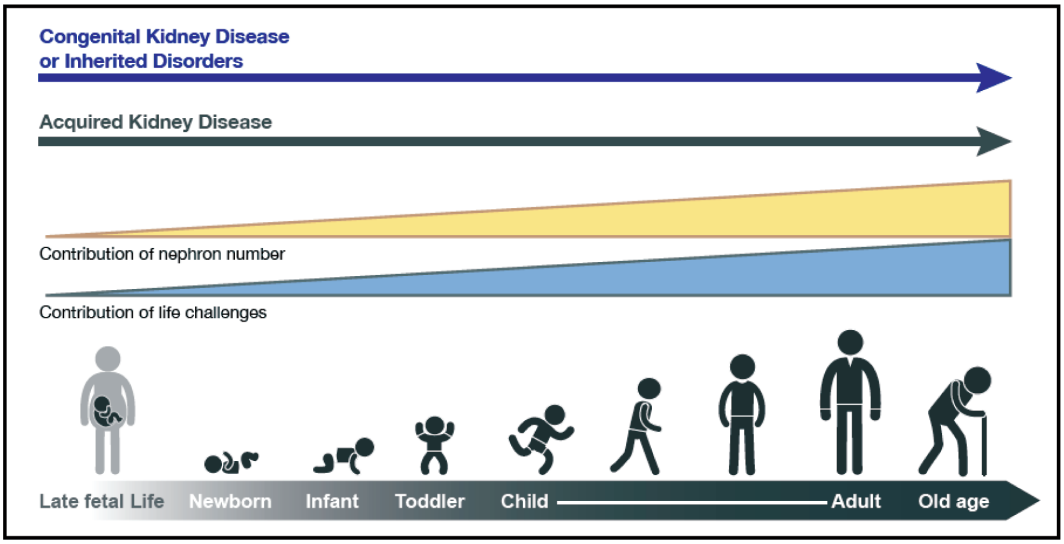

Рисунок. Изменения типов и рисков болезней почек в течение жизненного цикла. Вклад количества нефронов увеличивается в течение жизни и вместе с различными внешними факторами оказывает непосредственное влияние на состояние почек.

ванных с высоким риском развития ХБП в течение жизни, дает возможность для ранней диагностики и для осуществления адекватных превентивных вмешательств.

Эпидемиологические данные о спектре как ХБП, так и ОПП у детей во всем мире, в настоящее время довольно ограничены, хотя их объем постепенно увеличивается. Распространенность ХБП в детском возрасте невелика и, по имеющимся данным, варьирует с разбросом от 15 до 74,7 случаев на 1 млн детей [3]. Такие различия объясняются влиянием ряда региональных и культурных факторов, а также используемой методологией оценки данных. Совсем недавно Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) впервые внесла заболевания почек и мочевых путей в список состояний, подлежащих регистрации при сборе информации о причинах смертности, прослеживаемых во всем мире. Со временем эта информация станет важным источником данных, хотя в настоящее время ВОЗ не предоставляет данные по возрастным группам [5]. Различные базы данных, такие как Северо-Американские Педиатрические Почечные Объединенные Исследования (NAPRTCS) [6], Система Почечных Данных США (USRDS) [7] и регистр Европейской Ассоциации Диализа и Трансплантации (EDTA Registry) [8] включают сведения о терминальной хронической почечной недостаточности (тХПН) и, частично, о ХБП у детей. Такие исследовательские проекты, как ItalKid [9] и Хроническая Болезнь Почек у Детей (CKiD) [10], а также Исследование Глобального Бремени Заболеваний 2013 (Global Burden of Disease Study 2013), наряду с регистрами, существующими в настоящее время уже во многих странах, предоставляют крайне важную информацию, но еще больше информации потребуется в дальнейшем.

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

Спектр педиатрических болезней почек

Спектр состояний, ведущих к развитию ХБП в детском возрасте с преобладанием врожденных и наследственных заболеваний, существенно отличается от такового у взрослых. На сегодняшний день более чем в 150 генах идентифицированы мутации, ответственные за нарушения нормального развития почек или функционального состояния клубочков или канальцев [14]. Большинство из этих генетических нарушений клинически проявляются в детском возрасте, и многие из них приводят к прогрессированию ХБП. Врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей (ВАПМП) составляют основную категорию причин ХБП у детей (табл. 2) и включают в себя гипоплазию/дисплазию почек и обструктивную уропатию.

Таблица 2

Этиология хронической болезни почек у детей*

ХБП		тПН	
Этиология	Диапазон, %	Этиология	Диапазон, %
ВАПМП	48–59	ВАПМП	34–43
ГН	5–14	ГН	15–29
АГ	10–19	АГ	12–22
ГУС	2–6	ГУС	2–6
Кистозная	5–9	Кистозная	6–12
Ишемическая	2–4	Ишемическая	2

Примечание. Редкие причины включают врожденный НС, метаболические заболевания, цистиноз. Прочие причины зависят от того, как эти состояния классифицируются. ВАПМП: врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей; ГН: гломерулонефрит; АГ: артериальная гипертензия; ГУС: гемолитико-уремический синдром.

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

Среди почечных дисплазий важную подгруппу составляют кистозные заболевания почек, развивающиеся в результате генетических дефектов клеток канальцевого эпителия – «первичных ресничек». Многие гломерулопатии у детей вызваны генетическими или приобретенными дефектами подоцитов, уникальных клеток, выстилающих капилляры клубочка. Менее распространенными, но очень важными причинами ХБП в детском возрасте являются наследственные нарушения обмена веществ – такие как первичная гипероксалурия и цистиноз; а также атипичный гемолитико-уремический синдром – тромботическая микроангиопатия, связанная с генетическими аномалиями

системы комплемента, свертывающей системы и некоторых путей метаболизма.

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

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

Имеются национальные и региональные различия в типах и течении как ОПП, так и ХБП в детском возрасте и у взрослых. Смертность от заболеваний почек выше в развивающихся странах, поэтому силы и внимание должны быть направлены на устранение существующих национальных и региональных различий в лечении и исходах этой патологии. Кроме того, в зависимости от региона, страны и ее инфраструктуры различается и доступность медицинской помощи. Сосредоточив внимание на болезнях почек в детском возрасте, можно повысить экономическую эффективность лечения, поскольку ранние превентивные вмешательства могут предотвратить прогрессирование в более поздние стадии ХБП. Ожидаемые результаты зависят от доступности медицинской помощи и ухода. У детей, в том числе и младенцев, нуждающихся в заместительной почечной терапии, лечение ОПП и ХБП может быть высокоэффективным и позволит снизить бремя болезней почек в зрелом возрасте. Но для того, чтобы осуществлять это лечение, необходимо направить ресурсы на обеспечение доступности наиболее быстрых и экономичных методов острой ЗПТ в детском возрасте.

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

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

• с аномалиями мочеполовой системы, выявленными антенатально при ультразвуковых исследованиях;

• с семейным анамнезом, отягощенным по заболеваниям почек;

• с недостаточной массой тела и отставанием в физическом развитии;

• с инфекцией мочевыводящих путей в анамнезе;

• с расстройствами мочеиспускания или изменением внешнего вида мочи.

Первоначальный скрининг должен включать целенаправленное физикальное обследование, исследование мочи с помощью тест-полосок, общий анализ мочи и стандартный биохимический анализ крови с последующим более узконаправленным обследованием по показаниям.

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

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

Накапливаются доказательства о том, что ХБП с манифестацией в детском возрасте приводит к повышению сердечно-сосудистой заболеваемости и сокращению ожидаемой продолжительности жизни. Текущие крупные перспективные исследова-

ния, такие как Исследование Сердечно-Сосудистых Заболеваний у Детей с ХБП (Cardiovascular Comorbidity in Children with CKD – 4C) должны предоставить новые данные о причинах и последствиях ранних сердечно-сосудистых заболеваний у детей с ХБП [18].

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

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

Доступные ресурсы и лечение детей – отличия от лечения взрослых

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

В связи с преобладанием врожденных и наследственных заболеваний почек возможности лечения детей с ХБП исторически были ограничены несколькими иммунопатологическими состояниями. В последние годы достижения в области фармакологии и молекулярной генетики, наряду с расширением диагностических возможностей, позволили постепенно преодолеть длительно существовавший в педиатрической практике «терапевтический нигилизм» в отношении заболеваний почек. Атипичный ГУС, долгое время считавшийся жизнеугрожающим заболеванием с высокой вероятностью прогрессирования в тПН и рецидивов после трансплантации, в настоящее время с появлением моноклональных антител, которые специфически блокируют активацию C_5-компонента комплемента, рассматривается в качестве излечимого состояния [24]. Другим примером является использование антагонистов рецепторов вазопрессина – ваптанов – с целью замедления роста кист и сохранения функций почек при поликистозной болезни почек [25]. Впервые эффективность терапии ваптанами была показана у взрослых с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек, однако она рассматривается и в качестве перспективной для лечения аутосомно-рецессивной формы заболевания, которая часто прогрессирует до тХПН в детском возрасте.

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

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

Переход от педиатрической медицинской помощи к медицинской помощи для взрослых

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

В процессе смены сети наблюдения с педиатрической на взрослую «перевод» подростка, который должен происходить постепенно, следует отличать от «передачи», которая зачастую представляет собой просто неожиданную механическую замену медицинского учреждения или врача. Внедрение концепции «перевода» должно быть заблаговременным, за несколько месяцев или лет до целевого срока, когда дети вступают в подростковый и взрослый возраст. Конечная цель заключается в содействии установлению прочных взаимоотношений и разработке индивидуального плана в новой сети наблюдения, что позволит пациенту чувствовать себя достаточно комфортно, чтобы информировать врача о несоблюдении рекомендаций и других упущениях.

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

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

Призыв к сбору информации и действию

Учитывая уязвимость детей с заболеваниями почек, в том числе влияние этих заболеваний на рост и развитие, а также на будущую взрослую жизнь, и принимая во внимание, что в развивающихся странах значительная часть детей испытывают дефицит медицинской помощи, всеобщее просвещение крайне важно для переориентации существую-

щих связей и последующих действий [31, 32]. Все усилия должны быть направлены на укрепление регионального и международного сотрудничества и обмена идеями между местными почечными фондами, профессиональными сообществами и другими некоммерческими организациями, и государствами и правительствами с тем, чтобы содействовать расширению возможностей всех заинтересованных сторон для улучшения здоровья, благополучия и качества жизни детей с заболеваниями почек, и обеспечения продолжительности их жизни в зрелом возрасте.

Однако до недавнего времени консенсус ВОЗ по неинфекционным заболеваниям включал только сердечно-сосудистые заболевания, рак, диабет и хронические заболевания легких, но не заболевания почек [33, 34]. К счастью, глобальная кампания ISN увенчалась успехом – Политическая Декларация по неинфекционным заболеваниям, утвержденная на саммите *Организации Объединенных Наций* в 2011 году, теперь включает заболевания почек под пунктом 19 [35].

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

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Goldstein SL. Acute kidney injury in children and its potential consequences in adulthood. *Blood Purif* 2012; 33: 131-137

2. Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ et al. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 363-373

3. Warady BA, Chadha V. Chronic kidney disease in children: the global perspective. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1999-2009

4. Furth SL et al. Design and methods of the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) prospective cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:1006-1015

5. Health statistics and information systems: Estimates for 2000–2012. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html

6. NAPRTCS Annual Reports https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/annlrept.html

7. Saran R et al. US Renal Data System 2014 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2015; 65: A7

8. ESPN/ERA-EDTA Registry, European Registry for Children on Renal Replacement Therapy. http://www.espn-reg.org/index.jsp

9. Ardissino G et al. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the ItalKid project. *Pediatrics* 111, e382-387 (2003)

10. Wong CJ, Moxey-Mims M, Jerry-Fluker J et al. CKiD (CKD in children) prospective cohort study: a review of current findings. *Am J Kidney Dis* 2012; 60: 1002-1011

11. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2013; 386: 743-800

12. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* 2012; 81: 442-448

13. Basu RK et al. Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury, Renal Angina and Epidemiology in critically ill children (AWARE): study protocol for a prospective observational study. *BMC Nephrol* 2015; 16: 24

14. Eckardt KU et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet* 2013; 382: 158-169

15. Wuhl E et al. Timing and outcome of renal replacement therapy in patients with congenital malformations of the kidney and urinary tract. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 67-74

16. Group ET et al. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med* 2009; 361: 1639-1650

17. van Stralen KJ, Borzych-Dużalka D, Hataya H et al. Survival and clinical outcomes of children starting renal replacement therapy in the neonatal period. *Kidney Int* 2014; 86; (1):168-174

18. Querfeld U et al. The Cardiovascular Comorbidity in Children with Chronic Kidney Disease (4C) study: objectives, design, and methodology. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1642-1648

19. Hoy WE et al. The early development of the kidney and implications for future health. *Journal of developmental origins of health and disease* 2010; 1: 216-233

20. Flynn JT et al. The effect of abnormal birth history on ambulatory blood pressure and disease progression in children with chronic kidney disease. *J Pediatr* 2014; 165: 154-162

21. Rodriguez MM et al. Histomorphometric analysis of postnatal glomerulogenesis in extremely preterm infants. *Pediatric and developmental pathology : the official journal of the Society for Pediatric Pathology and the Paediatric Pathology Society* 2004; 7: 17-25

22. Abitbol CL et al. Long-term follow-up of extremely low birth weight infants with neonatal renal failure. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 887-893

23. Hodgin JB, Rasoulpour M, Markowitz GS et al. Very

low birth weight is a risk factor for secondary focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 71-76

24. Verhave JC, Wetzels JF, van de Kar N.C. Novel aspects of atypical haemolytic uraemic syndrome and the role of eculizumab. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29 Suppl 4: 131-141

25. Torres V.E. Vasopressin receptor antagonists, heart failure, and polycystic kidney disease. *Annu Rev Med* 2015; 66: 195-210

26. Jarzembowski T et al. Impact of non-compliance on outcome after pediatric kidney transplantation: an analysis in racial subgroups. *Pediatr Transplant* 2004; 8: 367-371

27. Watson AR. Non-compliance and transfer from paediatric to adult transplant unit. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 469-472

28. Aujoulat I et al. Non-adherence in adolescent transplant recipients: the role of uncertainty in health care providers. *Pediatr Transplant* 2011; 15: 148-156

29. Watson AR et al. Transition from pediatric to adult renal services: a consensus statement by the International Society of Nephrology (ISN) and the International Pediatric Nephrology Association (IPNA). *Kidney Int* 2011; 80: 704-707

30. Watson AR et al. Transition from pediatric to adult renal services: a consensus statement by the International Society of Nephrology (ISN) and the International Pediatric Nephrology Association (IPNA). *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 1753-1757

31. Gallieni M et al. The burden of hypertension and kidney disease in Northeast India: the Institute for Indian Mother and Child noncommunicable diseases project. *The Scientific World Journal* 2014: 320869

32. White A, Wong W, Sureshkumur P et al. The burden of kidney disease in indigenous children of Australia and New Zealand, epidemiology, antecedent factors and progression to chronic kidney disease. *Journal of paediatrics and child health* 2010; 46: 504-509

33. Zarocostas J. Need to increase focus on non-communicable diseases in global health, says WHO. *BMJ* 2010; 341: c7065

34. Gulland A. WHO agrees to set up body to act on non-communicable diseases. *BMJ* 2013; 346: f3483

35. Feehally J. Chronic kidney disease: Health burden of kidney disease recognized by UN. *Nat Rev Nephrol* 2011; 8: 12-13

36. Couser WG, Remuzzi G, Mendis S et al. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int* 2011; 80: 1258-1270

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 12.01.2016 г.
Принята в печать: 25.01.2016 г.

ISSN 1561-6274. Нефрология. 2016. Том 20. №2.

© Х.М.Эмирова, Е.М.Толстова, М.Ю.Каган, О.М.Орлова, Т.Ю.Абасеева, Т.Е.Панкратенко, И.Ю.Шпикалова, 2016
УДК [616-006.31+616.63-008.6]-02:616.005.122

Х.М. Эмирова[1], Е.М. Толстова[1], М.Ю. Каган[2], О.М. Орлова[1], Т.Ю. Абасеева[3], Т.Е. Панкратенко[3], И.Ю. Шпикалова[4]

ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ШИГА-ТОКСИН-ПРОДУЦИРУЮЩЕЙ ESHERICHIA COLI

[1]Кафедра педиатрии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, [2]отделение гастроэнтерологии и нефрологии Областной детской клинической больницы, г. Оренбург, [3]научно-клиническое подразделение отделения детского диализа и гемокоррекции Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского, [4]отделение гемодиализа и гравитационной хирургии крови Детской городской клинической больницы святого Владимира, Москва, Россия

Kh. Emirova[1], E. Tolstova[1], M. Kagan[2], O. Orlova[1], T. Abaseeva[3], T. Pankratenko[3], I. Shpikalova[4]

HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME ASSOCIATED WITH SHIGA-TOXIN-PRODUCING ESHERICHIA COLI

[1] Department of Pediatrics of Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I.Evdokimov, [2]Department of Gastroenterology and Nephrology Orenburg Regional Children's Hospital, [3]Department of the Children's Dialysis and Hemocorrection of Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute named after M.F.Vladimirskiy, [4]Department of Dialysis and Blood Gravitational Surgery St. Vladimir's Clinical Children Hospital, Moscow, Russia

РЕФЕРАТ

Значительный прогресс в понимании природы этого заболевания в последнее десятилетие позволяет говорить о гемолитико-уремическом синдроме как о гетерогенной группе заболеваний, относящихся к одному классу тромботических микроангиопатий, характеризующихся различной этиологией и патогенезом. Представленный обзор посвящен наиболее распространенной форме гемолитико-уремическом синдрома, ассоциированного с шига-токсин-продуцирующей E.coli (STEC-ГУС). Обобщены последние данные, касающиеся этиологии, патогенеза и терапии типичного гемолитико-уремического синдрома с акцентом на механизмы реализации патологического процесса и новые подходы к терапии.

Ключевые слова: гемолитико-уремический синдром, тромботическая микроангиопатия, шига-токсин, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, острое повреждение почек.

ABSTRACT

Based on significant progress in understanding the disease pathogenesis in the past decade hemolytic-uremic syndrome is appear to be heterogeneous group of diseases from the class of thrombotic microangiopathy with different etiology and pathogenesis. This review is dedicated to the most common form of hemolytic-uremic syndrome associated with Shiga toxin-producing E.coli (STEC-HUS). We summarized the latest data about etiology, pathogenesis and therapy of typical hemolytic-uremic syndrome with a focus on the mechanisms of the pathological process and new therapy approaches.

Key words: hemolytic uremic syndrome, thrombotic microangiopathy, Shiga toxin, hemolytic anemia, thrombocytopenia, acute kidney injury.

ВВЕДЕНИЕ

Современное представление о типичном гемолитико-уремическом синдроме (ГУС) сформировалось около 30 лет назад. Определяющим явилось открытие M.A. Karmali и соавт. (1983) цитотоксина *Escherichia coli* [1], позднее названного шига-токсином и оказавшимся основным патогенетическим фактором развития синдрома. Несмотря на установленную этиологию и значительный прогресс в понимании патогенеза, ГУС остается одной из главных причин острого повреждления почек у детей до 5 лет с риском развития артериальной гипертензии и хронической болезни почек в дальнейшем [2]. Заболеваемость ГУС составляет от 0,2 до 4,28 на 100 000 детского населения в год в мире, а летальность в острый период колеблется от 2,5 до 12% [3].

Толстова Е.М. 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. Тел.: 8(926)810-63-59, e-mail: tepec@yandex.ru

Определение и классификация

STEC-ГУС (Shiga-toxin *E.coli* – ассоциированный ГУС, типичный ГУС) – это острое заболевание, характеризующееся развитием неиммунной микроангиопатической гемолитической анемии,

тромбоцитопении и острого повреждения почек (ОПП) на фоне инфекционно-обусловленной диареи в продромальном периоде [4]. Вторичный по отношению к инфекции, вызванной энтерогеморрагической *Escherichia coli (E.coli)*, продуцирующей шига-токсин, STEC-ГУС является наиболее частым вариантом заболевания у детей (90–95% случаев).

Это заболевание относится к классу тромботических микроангиопатий (ТМА), современная классификация которых, предложенная European Paediatric Research Group for HUS в 2006 году, приведена в таблице [5]. Термин атипичный ГУС (аГУС) используется для обозначения синдрома, не связанного с тяжелым дефицитом ADAMTS13 или STEC-инфекцией и сопутствующими заболеваниями, и ассоциирован с аномалией белков-регуляторов активности альтернативного пути комплемента или антителами к фактору комплемента H (CFH). Эта форма заболевания встречается в 5–10% случаев [6]. Известны особые формы ГУС с иным патогенезом, обусловленные инфекциями – это *Streptococcus pneumonia*-связанный ГУС и H1N1/грипп-ассоциированный ГУС, в раннем детском возрасте ГУС может быть обусловлен наследственной патологией, включая метилмалоновую ацидемию (дефектный метаболизм кобаламина C) и ГУС, ассоциированный с мутацией диацилглицеролкиназы-ε (DGKE) [7, 8].

Патоморфологической основой ГУС является тромботическая микроангиопатия (ТМА), которая проявляется утолщением и воспалением стенки артериол и капилляров, набуханием эндотелиоцитов и отделением их от базальной мембраны, расширением субэндотелиального пространства, а также окклюзией просвета сосудов тромбоцитарными тромбами [9]. Через несколько месяцев после перенесенного типичного ГУС в нефробиоптатах обнаруживается склероз 15–20% гломерул [3]. Наряду с поражением почек, в патологический процесс могут вовлекаться сосуды мозга, поджелудочной железы, надпочечников. Крайней степенью гломерулярного поражения является развитие некроза кортикального слоя почек, который может быть очаговым или реже диффузным и затрагивать весь поверхностный кортекс. При типичном ГУС также может встречаться тип артериолярной ТМА. В этом случае преимущественно поражены артериолы и интралобарные артерии с интимальным отеком, некрозом артериолярной стенки, сужением просвета и тромбозом. Гломерулы ишемизированы и сморщены с расщеплением капиллярной стенки и морщинистой гломерулярной базальной мембраной. При таком повреждении отмечается тяжелая артериальная гипертензия [10].

Таблица 1

Классификация ГУС, ТТП и подобных заболеваний

Этиология установлена	
1.	Инфекционной этиологии
	(a) Бактерии, продуцирующие шига- и веротоксин (шига-подобный токсин)
	(b) Streptococcus pneumoniae, нейраминидаза, экспозиция T-антигена
2.	Нарушение регуляции комплемента
	(a) Генетически обусловленные нарушения регуляции комплемента
	(b) Приобретенные нарушения регуляции комплемента, например антитела к фактору H
3.	Недостаточность ADAMTS13, металлопротеиназы фактора фон Виллебранда
	(a) Генетические дефекты ADAMTS13
	(b) Приобретенная недостаточность ADAMTS13; аутоиммунная, индуцированная лекарствами
4.	Нарушение метаболизма кобаламина
5.	Хинин-индуцированный
Клинически ассоциированный, этиология не установлена	
6.	ВИЧ-инфекция
7.	Злокачественные опухоли, химиотерапия, лучевая терапия
8.	Ингибиторы кальциневрина, трансплантация
9.	Беременность, HELLP-синдром, оральные контрацептивы
10.	Системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром
11.	Гломерулопатии
12.	Семейный, не относящийся к 1.2
13.	Неклассифицируемый

Эпидемиология STEC-ГУС

Заболеваемость STEC-ГУС в мире, в среднем, составляет 2,1 на 100 000/год с наибольшей частотой у детей до 5 лет (6,1 на 100 000/год) и со снижением таковой до 0,5 на 100 000/год среди взрослых [11]. Заболеваемость ГУС в результате STEC-инфекции для серотипа *O157:H7* составляет 3–7% в случае спорадической заболеваемости и 20% при эпидемической форме [12]. Имеются различия в возрастном аспекте заболеваемости типичным ГУС. По данным проспективного исследования в США, при заражении STEC-инфекцией у детей до 5 лет ГУС развился в 12,9% случаев, от 5 до 9,9 года в 6,8% и у детей старше 10 лет – в 8% [13].

Частота встречаемости ГУС больше среди сельского населения, а в эндемичных районах (Аргентине и Уругвае) достигает значений 10,5

на 100 000/год. Для типичного ГУС характерны эпидемические подъемы заболеваемости в период с июня по сентябрь и спорадические случаи [14]. В России вспышки ГУС регистрировались в Московском, Поволжском регионах, Омске, Иваново.

Этиология STEC-ГУС

В 45–80% случаев энтероколит в продромальном периоде ГУС вызывается серотипом *E.coli O157:H7*, отличающимся от других штаммов неспособностью ферментировать сорбитол. Также идентифицированы и другие энтерогеморрагические серотипы *E.coli (EHEC)*, продуцирующие шига-токсин (Stx) и способные вызвать ГУС: *O26:H11/H−* (второй по частоте встречаемости этиологический фактор типичного ГУС в Европе), *O157:H−, O145:H28/H−, O103:H2/H− и O111:H8/H−* [8, 15–18]. Отмечено, что ГУС вследствие инфекции, вызванной *E. coli O157:H7,* характеризуется более благоприятным прогнозом по сравнению с другими серотипами [14].

Естественным резервуаром *E. coli 0157:H7* являются крупный рогатый скот, козы и овцы. Заражение человека происходит при употреблении загрязненного недоваренного мяса, непастеризованного молока или молочных продуктов, воды, фруктов или овощей. Возможен также вторичный перенос инфекции от человека к человеку [19].

Описаны случаи ГУС, вызванные штаммами энтерогеморрагической *E.coli* (EHEC), не продуцирующими Stx. При этом развитие ГУС, по-видимому, определяется другими факторами вирулентности бактерий: цитолетальный разрыхляющий токсин V (CDT-V), гемолизин (EHEC-hly) и субтилазный цитотоксин [20].

В развивающихся странах Азии и Африки в 13% случаев шигеллеза, вызванного *Shigella dysenteriae* 1 типа (SD1), развивается ГУС с тяжелым течением, в 36% случаев заканчивающийся летально. Помимо патогенного действия токсина, сама бактерия SD1 обладает энтероинвазивными свойствами, вызывая бактериемию и септический шок [21, 22]. В литературе встречаются единичные сообщения о других этиологических факторах ГУС, например *Clostridium difficile* [23].

В июне 2011 г. во время вспышки ГУС в Германии был идентифицирован ранее неизвестный серотип энтероаггрегативной (EAEC) *E.coli O104:H4*, продуцирующей Stx [24]. Геномная последовательность *E.coli O104:H4* на 93% совпадает с последовательностью EAEC, поэтому этот штамм сформировался путем приобретения Stx кодирующего фага патогенным штаммом EAEC. В дополнение к продукции Stx, идентичного EHEC, *E.coli O104:H4* обладает сложным механизмом, который позволяет EAEC связываться со стенкой кишечника, что может привести к более длительной колонизации кишечника и выделению токсина в сосудистое русло [25]. Исключительная вирулентность штамма *O104:H4* подтверждается неблагоприятными исходами вспышки в Германии в 2011 году по сравнению со всеми ранее описанными вспышками инфекции *E.coli O157:H7* и других энтерогеморрагических штаммов [26, 27].

Классификация Stx

Прототипом целой группы структурно и функционально близких протеинов, образующих семейство Stx, является токсин возбудителя бактериальной дизентерии *Shigella dysenteria mun 1* (палочка Григорьева–Шига). Эта бактерия была открыта японским врачом Киёси Шига в 1898 г. [28]. Позднее через пять лет в экстракте, полученном после аутолиза чистой культуры данного микроба, был выявлен токсин, который после внутривенной иньекции кроликам вызывал у них паралич конечностей и смерть [29]. Этот токсин был назван «нейротоксином». В дальнейшем было показано, что мишенью Stx, прежде всего, является эндотелий микроциркуляторного русла [30].

В 1977 г. J. Konowalchuk et al. открыли, что изоляты некоторых штаммов *Escherichia coli* содержат цитотоксический фактор, способный убить культуру так называемых Vero-клеток (линия клеток, полученная из эпителия почки африканской зеленой мартышки). Благодаря этому свойству токсину было дано название «Веротоксин» [31]. Эти же авторы выявили два молекулярных варианта этого токсина (веротоксин 1 и веротоксин 2) и предположили существование целого семейства веротоксинов [32]. Вскоре было доказано, что продуцирующие веротоксин штаммы *E.coli* (Verotoxin-producing *E. coli* – VTEC) способны вызывать геморрагический колит [33] и ГУС [1]. В эти же годы A.D. O'Brien (1983) идентифицировал у некоторых штаммов *E.coli* токсины, близкие по серологическим свойствам Stx дизентерийной палочки и предложил термин «Шига-токсин – продуцирующая *E.coli* » (Shiga toxin-producing *E. coli* – STEC) [34]. В последующем было обнаружено, что Stx идентичны ранее описанным веротоксинам и термин «STEC» стал употребляться значительно чаще, чем термин «VTEC» [35].

Все Stx, обладая сходными структурно-функциональными характеристиками, различаются аминокислотной последовательностью, биологической активностью и серологической реактивностью. Для того, чтобы стандартизиро-

вать номенклатуру Stx, F. Scheutz et al. создали классификацию, основанную на филогенетических особенностях аминокислотного сиквенса. Согласно этой классификации, термин Stx (без порядкового номера) применяется только для токсина, продуцируемого *Shigella dysenteriae*, а Stx- подтипы, выделяемые *E. coli* , обозначаются Stx_{1a}, Stx_{1c}, Stx_{1d}, Stx_{2a}, Stx_{2b}, Stx_{2c}, Stx_{2d}, Stx_{2e}, Stx_{2f} и Stx_{2g} [36]. Эта классификация полезна не только для биологической характеристики STEC, но и для клинических целей, так как от Stx-подтипа зависят особенности эпидемиологии, тяжесть проявлений инфекционного процесса и исход заболевания. Так, например, установлена корреляция Stx_{2a} со значительно более высоким риском развития ГУС, в то время как Stx_{1a}, Stx_{1c}, Stx_{1d}, Stx_{2e}, Stx_{2f} и Stx_{2g} имеют более низкую патогенность [37, 38]. Несколько недавних исследований определили связь между Stx-подтипом и эпидемиологическими особенностями. Было установлено, что от Stx-подтипа зависит степень выделения STEC во внешнюю среду и, следовательно, риск передачи человеку [39]. И хотя большинство подтипов были впервые обнаружены у крупного рогатого скота и в продуктах из говядины, не все штаммы являются преимущественно «коровьими и бычьими» [40–44]. Например, Stx_{1c} часто обнаруживается в фекалиях овец [42]; Stx_{2e} – частый вариант STEC, приводящей к отёчной болезни свиней [45]; Stx_{2f} был выделен в испражнениях диких голубей [46]. Вариабельность между Stx-подтипами необходимо учитывать при лабораторной диагностике STEC. Например, недавно в Нидерландах при исследовании распространённости подтипа Stx_{2f}, ассоциированного с более лёгким протеканием STEC-инфекции, была выявлена значительно большая, чем ожидалось, распространённость этого штамма [47]. Во избежание гиподиагностики в настоящее время рекомендуется при определении STEC с помощью ПЦР охватывать все Stx-подтипы.

Структура и механизм действия Stx

Stx представляют собой белковые комплексы, организованные в AB_5-структуры. Они состоят из одной субъединицы А, кодируемой геном *stxA*, с молекулярной массой ~32 kDa, обуславливающей энзиматическую активность токсина и пяти копий субъединицы В, кодируемой геном *stxB*, с молекулярной массой ~ 8 kDa. Каждая В-субъединица содержит два функциональных домена: рецептор-связывающий домен, определяющий тропизм молекулы токсина к определенным клеткам; и транслокационный домен, доставляющий А-субъединицу через липидный слой на плазматическую мембрану или в эндосому клетки-мишени. Кроме взаимодействия с рецептором клетки-мишени, В-субъединица имеет еще одну важную функцию – предохранителя, предотвращающего «случайный выстрел». Она экранирует ферментативную субъединицу, исключая случайное ее взаимодействие с субстратом в собственной клетке и за пределами клетки-мишени [48]. Каждая В-субъединица имеет три сайта связывания, которые специфически взаимодействуют с гликофосфолипидом поверхности клеток глоботриазилцерамидом (Gb3Cer), широко представленным на эндотелиальных клетках микроциркуляторного русла и особенно в почечной ткани [49]. После связывания с Gb3Cer Stx подвергается эндоцитозу и попадает в транспортную сеть аппарата Гольджи. Токсин переносится далее по ретроградному пути и оказывается в эндоплазматическом ретикулуме (ЭПР) [50], где и происходит его транслокация в цитозоль. А-субъединица Stx содержит два остатка цистеина (Cys-242, Cys-261), формирующие дисульфидную связь. В результате возникает петля, образованная аминокислотными остатками, расположенными между цистеинами. Петля расщепляется эукариотической протеазой фурином, в результате чего образуются энзиматически активный фрагмент А1 и фрагмент А2. А1-фрагмент специфически ингибирует синтез белка в эукариотических клетках, отщепляя остаток аденина в позиции 4234 28S рРНК, инактивируя рибосому и, таким образом, обрывая синтез белка, что приводит к гибели клетки[51, 52].

Роль Stx в патогенезе ГУС

Развитие ТМА с излюбленной локализацией в гломерулах, желудочно-кишечном тракте и головном мозге является основным патогенетическим механизмом STEC-ГУС. В течение многих лет считалось, что Stx способен инициировать ТМА только единственным способом, вызывая гибель эндотелиальных клеток блокадой белкового синтеза. Однако в последние годы были выявлены и другие возможные механизмы действия Stx. Через короткий инкубационный период после приёма пищи, контаминированной STEC, у пациента развивается водянистая диарея с абдоминальными болями спастического характера. Эти начальные неспецифические симптомы ещё не связаны с действием Stx и обусловлены процессами адгезии STEC к кишечному эпителию и транслокацией различных бактериальных токсинов внутрь энтероцитов, что вызывает нарушение процессов абсорбции в кишечнике [12]. Ещё

через 1–2 дня у большей части инфицированных пациентов появляется кровянистая диарея, являющаяся наиболее частым продромальным симптомом при ГУС. В патогенез этого процесса уже вовлечён Stx, который соединяется с Gb3Cer эндотелиальных клеток капилляров кишечника [53, 54]. В итоге при геморрагическом колите в кишечнике обнаруживаются отёк слизистой и подслизистой оболочек, геморрагии с фокальными участками некроза и ТМА [55]. Stx способен преодолевать барьер кишечного эпителия, но для того, чтобы вызвать системную ТМА, ему необходимо пройти путь от кишечника до почек и головного мозга. Эта задача реализуется через взаимодействие с форменными элементами крови, которое имеет большое значение по двум причинам. С одной стороны, Stx использует клетки крови для собственной транспортировки к клеткам-мишеням. С другой стороны – его прямое воздействие на эти клетки может индуцировать последующие звенья патогенеза. Как было показано *in vitro,* Stx присоединяется к эритроцитам, моноцитам и тромбоцитам, прикрепляясь к Gb3Cer на их поверхности [33, 56–59] и к сегментоядерным нейтрофилам через пока ещё неизвестный рецептор [60]. И если нейтрофилы принимают самое непосредственное участие в переносе Stx и его передаче высокоаффинным рецепторам на поверхности эндотелиальных клеток [61], то активированные моноциты демонстрируют повышенную секрецию двух важнейших провоспалительных медиаторов (интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли-α), среди множества эффектов которых отмечается и способность усиливать экспрессию Gb3Cer в гломерулах, что делает клубочковый эндотелий ещё более чувствительным к действию токсина [62, 63]. Большой интерес представляют новые данные о роли Stx в образовании циркулирующих агрегатов форменных элементов крови. Добавление к человеческой крови одновременно двух факторов вирулентности STEC, таких как Stx и липополисахарид штамма O157:H7, индуцирует формирование тромбоцитарно-моноцитарных и тромбоцитарно-нейтрофильных клеточных агрегатов, содержащих активированные тромбоциты и лейкоциты. Кроме того, в этих условиях образуются микрочастицы тромбоцитарного и моноцитарного происхождения, экспрессирующие тканевый фактор – ключевой активатор образования фибрина. Присутствие Stx в этих циркулирующих комплексах является важным доказательством его прямого влияния на формирование протромботического состояния у пациентов с ГУС [64].

Экспериментальным путём доказано, что клетки эндотелия после интоксикации малыми, сублетальными концентрациями Stx начинают испытывать два типа стресса: риботоксический стресс и стресс эндоплазматического ретикулума (ЭПР-стресс). Риботоксический стресс – прямое следствие депуринации 28S РНК. ЭПР-стресс инициируется нарушением фолдинга протеинов из-за воздействия токсина на биосинтез белка. Риботоксический стресс ведёт к активации митоген-активируемых протеинкиназ, что приводит к усилению транскрипции более 25 провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин-1, интерлейкин-6, интерлейкин-8 и моноцитарный хемотаксический фактор-1, а также целого ряда молекул клеточной адгезии. При этом цитокины стимулируют хемотаксис, а молекулы адгезии обеспечивают связывание воспалительных клеток с эндотелием, что вызывает снижение тромборезистентности эндотелиальных клеток [65, 66]. Реакция клетки на возникновение ЭПР-стресса осуществляется с помощью своеобразной системы контроля качества фолдинга протеинов, представляющую комплекс высокоспецифичных внутриклеточных сигнальных путей, получивших наименование UPR (unfolded protein response). Изначальное биологическое значение UPR состоит в восстановлении нормальной функции ЭПР. Однако Stx индуцирует слишком продолжительный ЭПР-стресс, значительно превосходящий по силе адаптивные возможности клетки, что запускает те сигнальные пути UPR, которые активируют эффекторы апоптоза [67]. Таким образом, Stx вызывает развитие ТМА с помощью целого ряда разнообразных воздействий как на эндотелиальные клетки, так и на форменные элементы крови. Эти воздействия по своей направленности могут быть сгруппированы в протромботические, провоспалительные и проапоптозные эффекты [68]. Изучение взаимодействия и иерархии этих эффектов имеет большое значение для более точного понимания патогенеза ГУС.

Роль системы комплемента при STEC-ГУС

В настоящее время появились целый ряд публикаций, доказывающих возможную роль в повреждении эндотелия активации альтернативного пути комплемента, что может быть связующей нитью, объединяющей определённые звенья патогенеза при типичном и атипичном ГУС. Например, был выявлен высокий уровень в плазме крови у детей со STEC-ГУС таких компонентов системы комплемента, как Bb и растворимый мембраноатакующий комплекс ($C_{5b\text{-}9}$) [69]. В эксперимен-

тальной модели STEC-ГУС, воспроизведённой на мышах с дефицитом фактора комплемента B, не способных активировать комплемент по альтернативному пути, отмечались значительно меньшая степень тромбоцитопении и существенно меньшая степень снижения функции почек [70]. Имеются доказательства, что Stx непосредственно на поверхности эндотелиальной клетки связывает и инактивирует фактор H, что значительно снижает способность этих клеток противостоять действию агрессивных компонентов комплемента [93]. Также продемонстрировано связывание Stx2 с другими членами семейства CFH (CFHR-1) [38]. Stx2 снижает экспрессию мембранного кофакторного протеина на поверхности гломерулярного эндотелия и эпителия канальцев [72]. I. Arvidsson et al. (2015) продемонстрировали активацию системы комплемента в процессе индуцирования гемолиза Stx2. В острой фазе заболевания была выявлена повышенная депозиция C_3 и C_9 на эритроцитах в сравнении с контролем, снижавшаяся после выздоровления [73]. В одной из работ в образцах плазмы 13 пациентов, полученных в острую фазу STEC-ГУС, была выявлена адсорбция C_3 и C_9 на поверхности циркулирующих микрочастиц тромбоцитарно-моноцитарного происхождения [74]. Экспериментально на биологических моделях продемонстрирована депозиция C_3 на подоцитах, ассоциированная с их повреждением при воздействии Stx2 и ЛПС *E.coli* [75].

Вопрос о факторах, предрасполагающих к развитию ГУС, до настоящего времени остается открытым. Однако все больше данных свидетельствует о мультифакториальной природе данного синдрома. Оказывает влияние степень обсемененности бактериями, так как количество связанного Stx коррелирует с выраженностью почечного повреждения [76]. Определенное значение имеет этиологический фактор: отмечено, что течение ГУС на фоне инфекции, вызванной *non*-O157: H7 серотипами (например, *E.coli* O145, O26 и O111), характеризуется худшим прогнозом по сравнению с ГУС, вызванным более распространенной *E. coli* O157: H7 [77]. Предпосылкой различной восприимчивости индивидуумов к действию Stx могут служить генетические различия состава жирных кислот в строении Gb3 [68].

Кроме того, факт, что STEC-ГУС развивается только у довольно небольшой части инфицированных пациентов, заставляет предположить значение определённых генетических факторов в генезе этого заболевания. Высказывается гипотеза о том, что в условиях такого мощного триггера, каковым является Stx, неконтролируемая активация комплемента по альтернативному пути может реализоваться на фоне предрасполагающего полиморфизма генов, кодирующих синтез компонентов системы комплемента, в то время, как для развития атипичного ГУС необходима, как минимум, мутация одного из этих генов [76]. Показано, что мутации в гене тромбоцитарного гликопротеина Ia (GPIa) ассоциированы с высоким риском развития ГУС, аномалии белков регуляторов комплемента (фактора H, MCP), выявляемые при аГУС, могут также иметь значение и при типичной форме болезни [78–81]. В эксперименте на биологических моделях мышей нарушение работы системы врожденного иммунитета в виде дисфункции MyD88 (цитозольный адаптерный белок, участвующий в передаче сигнала от Toll-подобных рецепторов) приводило к развитию тяжелых форм ГУС [82].

Недавно показано, что наличие полиморфизмов генов системы гемостаза ассоциировано с более тяжелым течением ГУС, что определяется не только количеством мутаций, но и «протромбогенным» потенциалом. Выраженность клинических проявлений ГУС определяется «протромбогенным генотипом» генов MTHFR C677T, ITGB3 C176T, FGBG455A и PAI-1 4G/5G 675 [83].

Таким образом, для реализации патологического процесса при ГУС необходима совокупность вышеописанных факторов. Поэтому на современном этапе невозможно точно предсказать вероятность развития ГУС у пациента с инфекцией EHEC. Однако существуют клинические признаки, при наличии которых вероятность манифестации синдрома повышается: возраст до 5 лет, продолжительность диареи более 3 дней, лейкоцитоз более $12x10^9$/л, повышение уровня С-реактивного белка и протеинурия [84, 85]. Показано, что риск развития ГУС увеличивается при использовании бактерицидных антибиотиков и антиперистальтических препаратов [86].

Клиническая картина

В течении ГУС выделяют продромальную фазу и период развернутой симптоматики. В продромальном периоде у 90–95% пациентов отмечается диарея, у 30–60% – рвота, абдоминальный синдром [87, 88]. В 70% случаев спустя 1–2 дня развивается гемоколит. R.C. Rahman et al. (2012) выявили связь гемоколита в продромальном периоде ГУС с более высоким уровнем летальности, большей продолжительностью анурии и частым развитием неврологической симптоматики [89]. Кроме того, по данным J.A.Ake et al. (2005), те-

чение ГУС было более благоприятным у 29 пациентов, которым проводилась парентеральная регидратация до манифестации триады ГУС [90]. Также A.Balestracci et al. (2012), на основании ретроспективного анализа 137 детей, определили, что дегидратация при госпитализации служит фактором риска необходимости диализной терапии в дальнейшем [91].

ГУС манифестирует через 2–14 дней (в среднем на 6-й день) от начала заболевания с ухудшения общего самочувствия, усиления вялости, снижения аппетита, появления резкой бледности и иктеричности кожного покрова, пастозности век и голеней [4]. Возможно появление петехиальной сыпи, экхимозов, носовых и желудочно-кишечных кровотечений. Классическая триада ГУС представлена микроангиопатической гемолитической анемией, тромбоцитопенией и ОПП.

Микроангиопатический гемолиз возникает в результате механического повреждения эритроцитов при прохождении через тромбоцитарные тромбы в мелких сосудах. Уровень гемоглобина обычно ниже 80 г/л, в мазке периферической крови выявляется шизоцитоз 2–10%, в биохимическом анализе крови значимое повышение ЛДГ в основном за счет изоферментов $ЛДГ_1$ и $ЛДГ_2$. Отрицательные прямая и непрямая реакции Кумбса подтверждают неиммунный характер процесса. Гипербилирубинемия (за счет непрямого билирубина), свободный гемоглобин, снижение уровня гаптоглобина, ретикулоцитоз также являются неспецифическими индикаторами разрушения эритроцитов. Большинство пациентов (70%) нуждаются в трансфузиях эритроцитной массы [76]. Обращает на себя внимание отсутствие корреляции тяжести анемии и степени почечного повреждения.

Тромбоцитопения за счет потребления тромбоцитов в микроциркуляторном русле обычно умеренная, в пределах 50–70 $\times 10^9$/л. Повышаются расчетный объем тромбоцитов (MPV) и показатель гетерогенности тромбоцитов (PDW). Массивное внутрисосудистое потребление тромбоцитов может привести к развитию коагулопатии потребления и ДВС-синдрома в тяжелых случаях, вплоть до летального исхода. Степень тромбоцитопении также не зависит от тяжести поражения почек [77].

Гломерулярная ТМА приводит к развитию в 50–60% случаев олигоанурической ОПП, требующей проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ) [92]. Как правило, на фоне энтеральных потерь анурия диагностируется поздно, что и объясняет частое развитие гипергидратации. При развитии неолигурической ОПП в мочевом осадке определяются протеинурия, макро/микрогематурия [93, 94].

Тромботическая микроангиопатия может затрагивать любые системы органов. Поэтому при ГУС очень важно проведение тщательного физикального обследования с целью ранней диагностики экстраренальных проявлений в виде поражения ЦНС, поджелудочной железы, сердца и др. [3].

У 25% пациентов при типичном ГУС выявляются те или иные признаки вовлечения ЦНС (вялость или психомоторное возбуждение, фокальные или генерализованные судороги, сопор, кома, корковая слепота, гемипарез, децеребрация с вовлечением ствола мозга). При этом в 75% случаях поражение ЦНС происходит в результате отека мозга, развивающимся на фоне гидроцефально-гипертензивного синдрома, гипертензии, в ряде случаев гипонатриемии. В патогенезе поражения ЦНС не исключается роль ТМА головного мозга, являющейся причиной гипоксического и геморрагического поражения. Артериальная гипертензия и коагулопатия потребления могут привести к геморрагическому инсульту [95]. При МРТ-визуализации можно увидеть повреждение различных областей головного мозга, но в большинстве случаев в области базальных ганглиев, таламуса и ствола [96]. Тяжелое поражение ЦНС ассоциировано с увеличением уровня летальности [77].

Артериальная гипертензия в остром периоде ГУС (встречается в 72% случаев) связана с гипергидратацией, отличается упорным течением и плохо поддается терапии. При восстановлении диуреза отмечается второй подъем артериального давления, обусловленный повышенной выработкой ренина [97].

Перегрузка объемом, электролитные нарушения, токсический миокардит при ОПП и кардиальная ТМА служат причиной сердечной недостаточности у пациентов в остром периоде ГУС. Клинически нарушения гемодинамики проявляются тахикардией, приглушением сердечных тонов, увеличением границ сердца, в ряде случаев развитием сердечной недостаточности. Маркером кардиальной ишемии является повышение уровня тропонина I [98].

В патологический процесс могут вовлекаться органы дыхания с развитием легочной недостаточности, вплоть до необходимости ИВЛ. ТМА сосудов малого круга кровообращения приводит к образованию альвеолярных шунтов, увеличе-

нию альвеолярного «мертвого пространства». В результате гипергидратации развивается интерстициальный отек легких.

Со стороны желудочно-кишечного тракта можно выявить гепатоспленомегалию. О вовлечении в патологический процесс печени (40%), помимо увеличения ее размеров, свидетельствует повышение уровня аминотрансфераз в биохимическом анализе крови. Нарушение ее функции также вносит свой вклад в прогрессирование коагулопатии при ГУС. В результате гемолиза у некоторых пациентов возможно развитие холелитиаза, чаще всего купирующегося на фоне приема препаратов урсодезоксихолиевой кислоты после разрешения ГУС [94]. В некоторых случаях требуется оперативное вмешательство из-за развития язвенного энтероколита с некрозом кишечной стенки [92]. В 2% случаев диагностируется поражение поджелудочной железы, в результате микротромбоза сосудов может привести к гибели альфа и бета-клеток с развитием экзо- и/или эндокринной недостаточности органа. Клинически при этом выявляется повышение уровня панкреатических ферментов в сыворотке крови, при УЗИ визуализируются диффузными изменениями или увеличением размеров поджелудочной железы. У 10% пациентов в остром периоде ГУС развивается нарушение толерантности к глюкозе [99,100].

Диагностика STEC-ГУС

Диагноз типичного ГУС устанавливается на основании характерных клинических и лабораторных данных. Одновременная внезапная презентация анемии с признаками неиммунного микроангиопатического гемолиза, тромбоцитопении и ОПН на фоне диареи свидетельствуют в пользу ГУС.

Следует отметить, что в 5–10% диарея в продромальном периоде STEC-ГУС отсутствует [101]. В таких случаях при возникновении триады ГУС необходимо исключать инфекцию другой локализации (например мочевой системы), вызванную шига-токсин-продуцирующей *E. coli* [77].

Для подтверждения этиологии заболевания проводится диагностика STEC-инфекции. Посев кала должен быть осуществлен с использованием селективной среды Сорбитол MacConkey агар, с помощью которой можно выделить исключительно колонии *E. coli* O157:H7, не ферментирующие сорбитол. Идентификации штаммов *non*-O157 STEC, также способных вызывать ГУС, в настоящее время возможны путем проведения иммуноферментного анализа (ИФА) или ПЦР кала с определением генов Stx1 и/или Stx2. CDC (Centers for Disease Control and Prevention, США) рекомендует одновременное использование посева кала и ИФА/ПЦР, так как все больше случаев ГУС ассоциированы со штаммами *non*-O157 STEC [102].

Возможно определение IgM против Stx1, Stx2 и анти-LPS-антител, особенно при отрицательных анализах кала [103].

Следует учитывать, что результаты посева кала могут быть недостоверны, так как бактерия обнаруживается в кале в течение нескольких дней и даже при ее наличии не всегда выявляется в образцах фекалий. Согласно исследованию M. Bielaszewska et al. (2007), порядка 5% пациентов с ГУС выделяют Stx-негативные штаммы EHEC, потерявшие способность экспрессировать Stx в результате эксцизии Stx-бактериофага в течении инфекции [15]. Проведение антибактериальной терапии в продромальном периоде заболевания также может быть причиной отрицательных результатов анализов.

Очевидным преимуществом обладает возможность диагностики STEC-инфекции на ранних стадиях заболевания [104]. Это позволит предвидеть возможность тяжелых осложнений, своевременно инициировать терапию и тщательно мониторировать состояние пациента.

Дифференциальный диагноз при STEC-ГУС

При развитии STEC-ГУС необходимо проводить дифференциальную диагностику с другими ТМА:

1. ДВС-синдром: удлинение протромбинового и актированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), снижение фибриногена, V и VIII факторов. При ГУС этих изменений нет.

2. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП): активность ADAMTS13 < 10%.

3. АГУС: уровень С3-компонента комплемента (при аГУС часто снижен), факторов H и I, антитела к фактору H (выше нормы). При STEC-ГУС может наблюдаться незначительное снижение С3 в плазме.

4. *Pneumococcus*-ассоциированный ГУС: наличие пневмококковой тяжелой инфекции, положительные посевы крови, плеврального выпота или ликвора на *Streptococcus pneumonia;* положительная проба Кумбса (наличие Т-антигена на эритроцитах).

5. H1N1/грипп-ассоциированный ГУС: подтверждение этиологии (положительная ПЦР).

6. Врожденные нарушения метаболизма кобаламина (метил-малоновая ацидемия, ММА): повышение уровня метил-малоновой кислоты в кро-

ви и/или моче (тандемная масс-спектрометрия, аминокислотный анализ).

7. Вторичная ТМА: сопутствующая патология, использование лекарств, нетипичное начало.

Надо помнить, что сочетание тяжелой диареи и ОПП на фоне дегидратации может быть ошибочно расценено как ГУС. Именно отсутствие тромбоцитопении и микроангиопатического гемолиза при этом позволяет отличить тяжелое течение кишечной инфекции от ГУС [77]. Дифференциальный диагноз должен проводиться с другими состояниями, которые могут быть причиной ТМА.

Следует подчеркнуть, что при атипичном ГУС в настоящее время отсутствуют специфические лабораторные биомаркеры, подтверждающие заболевание. Характерным клиническим признаком является волнообразное течение процесса с повторным снижением уровня гемоглобина и общего числа тромбоцитов.

При неполном клинико-лабораторном симптомокомплексе ТМА с отсутствием снижения общего числа тромбоцитов, анемии или повреждения почек дифференциальный диагноз проводится с аутоиммунной гемолитической анемией, при которой прямая и непрямая проба Кумбса положительные. Также следует исключать синдром Фишера–Эванса, иммунную тромбоцитопеническую пурпуру.

Лечение STEC-ГУС

Предотвратить развитие ГУС у 10–15% пациентов с диареей, вызванной ЕНЕС, в настоящее время невозможно. Поэтому профилактика ГУС должна быть направлена на снижение риска инфицирования ЕНЕС. Установлено, что почечная гипоперфузия при STEC-инфекции увеличивает риск олигоанурии, и поэтому инфузионая терапия может способствовать предотвращению ее появления [90, 91, 105].

В настоящее время не рекомендуется назначение антибактериальной терапии при подозрении на STEC-инфекцию. Имеются данные о повышении риска развития ГУС при назначении бактерицидных антибиотиков в периоде диареи, что объясняется высвобождением шига-токсина в большом количестве, и усугубляет эндотелиальную дисфункцию [106]. Бактериостатические антибиотики (азитромицин) способствуют снижению продолжительности выделения ЕНЕС [107]. При развитии ГУС парентеральное использование антибиотиков проводится при катетеризации центральных вен, имплантации перитонеального катетера и других оперативных вмешательствах.

В продромальном периоде противопоказано использование антиперистальтических препаратов, так как они увеличивают риск развития ГУС, а также вовлечение в патологический процесс ЦНС [108].

До настоящего времени не существует общепринятой схемы лечения ГУС с клинически доказанной эффективностью. В острую фазу проводятся поддерживающая терапия и коррекция специфических проявлений ГУС. При выраженном гемолизе требуются трансфузии эритроцитарной массы с целевым уровнем гемоглобина 80–90 г/л [12]. Поэтому в течение острого периода необходим тщательный контроль уровня гемоглобина и гематокрита в связи с возможностью повторных эпизодов гемолиза. Необходим тщательный контроль артериального давления, диуреза, респираторного статуса из-за высокого риска развития отека легких. Трансфузии тромбоконцентрата противопоказаны из-за массивного потребления клеток в тромбах микроциркуляторного русла, дальнейшее образование которых может привести к прогрессированию ишемии органов, в особенности ЦНС [109].

Очень важен контроль волемического статуса пациентов с ГУС. Рвота, снижение потребления жидкости, диарея могут привести к гиповолемии, в то время как гиперволемия ассоциирована с олиго- или анурией. У части больных инфузионная терапия может предотвратить почечную гипоперфузию, однако при первых признаках гипертензии или сердечно-легочной перегрузки инфузии должны быть ограничены. При развитии олигоанурии показаны ограничение жидкости и заместительная почечная терапия, в том числе с целью удаления жидкости, особенно при вовлечении сердечно-сосудистой и легочной систем. При восстановлении эуволемии назначение жидкости должно учитывать незаметные потери и диурез, вплоть до восстановления выделительной функции почек [77].

В условиях окклюзионного внутрисосудистого микротромбоза с целью коррекции развивающейся коагулопатии при ГУС широко используется плазмотерапия в виде трансфузий свежезамороженной плазмы (СЗП), а при тяжелом течении, неврологических симпотомах проводится плазмаферез (ПФ). Рандомизированные контролируемые исследования плазмотерапии у детей со STEC-ГУС отсутствуют, а имеющиеся данные противоречивы [110–112]. Однако, несмотря на отсутствие доказательной базы эффективности такого лечения, клинический опыт свидетельствует в пользу проведения этих процедур. Показано, что очищенный человеческий IgG ингибирует агрегацию тромбоцитов в остром периоде ГУС,

что может быть одним из аспектов эффективности плазмотерапии при этом синдроме. Общее число тромбоцитов и уровень ЛДГ являются наиболее показательными маркерами для мониторинга плазмотерапии. Однако точных клинических параметров, определяющих продолжительность плазмотерапии, до настоящего момента не существует, решение об окончании лечения остается эмпирическим.

Назначение антикоагулянтов при ГУС также считается необоснованным и ассоциированным с повышенным риском геморрагических осложнений [106]. При тяжелом течении ГУС с выраженной коагулопатией, вплоть до развития ДВС-синдрома, показано назначение низкомолекулярных гепаринов.

Экулизумаб в лечении STEC-ГУС

Экулизумаб – рекомбинантные человеческие моноклональные антитела, которые нейтрализуют компонент комплемента С5, тем самым предотвращая формирование терминального комплекса C_{5b-9}. Назначение экулизумаба патогенетически может быть обосновано существующими доказательствами активации системы комплемента при ГУС, ассоциированном с ЕНЕС [71, 113]. Следует отметить, что препарат может быть эффективен в ранние сроки развития синдрома, так как активация комплемента происходит в начале болезни [114].

Впервые при типичном ГУС экулизумаб был использован в 2011 г. во время эпидемии в Европе, вызванной *E.coli* O104:H4. Ретроспективный анализ показал отсутствие эффективности препарата по сравнению со стандартным лечением, однако, экулизумаб назначался в поздние сроки заболевания при отсутствии терапевтического эффекта плазмаобменов, в среднем на 11-е сутки от манифестации ГУС [115, 116].

Последние данные Y. Delmas et al. (2014) и L. Pape et al. (2015) свидетельствуют в пользу эффективности экулизумаба в отношении быстрого регресса неврологических симптомов при его назначении в ранние сроки заболевания – в течение нескольких часов от появления признаков поражения ЦНС [114, 117].

Таким образом, сведения, касающиеся эффективности экулизумаба при STEC-ГУС в клинической практике, ограничены и предварительны. Необходимы рандомизированные контролируемые испытания для разработки показаний и сроков введения препарата.

Перспективы в лечении STEC-ГУС

В последние годы появляется все больше новых экспериментальных вариантов терапии STEC-ГУС. Существуют эффективные вакцины, предназначенные для снижения колонизации STEC у крупного рогатого скота [118]. Разработка вакцин для человека в настоящее время считается финансово нецелесообразной.

J.M. Ritchie et al. (2011) предложили использование пиоцинов, бактерицидных веществ, продуцируемых штаммами Pseudomonas aeruginosa. Исследования на биологических моделях *in vivo* продемонстрировали снижение интестинальной колонизации и бактериовыделения. Однако такая терапия может быть эффективна только в периоде диареи [119]. Предполагается возможность использования различных типов нейтрализации Stx. Пероральный шига-токсин-связывающий препарат «Synsorb-Pk», как показало плацебо-контролируемое рандомизированное исследование H. Trachtman et al. (2003), оказался неэффективным у детей с ГУС [120]. Потенциально эффективным методом лечения представляются гуманизированные моноклональные антитела к Stx2, в настоящее время проходящие клинические испытания [121, 122].

Для проведения клинических исследований утверждаются вещества, имитирующие рецепторы Stx и ингибиторы ферментативной активности Stx [123,124]. K. Sandvig et al. (2009) разрабатывают вариант воздействия на Stx в почках через небольшие молекулы, способные проходить через клетку и ингибировать Stx [125]. D.M. Jandhyala et al. (2008) предлагают в качестве мишени для терапевтическго вмешательства использовать клеточные сигнальные реакции [126]. Действенным методом может быть использование фактора роста эндотелия сосудов (VEGF, Vascular endothelial growth factor), который является активатором ангиогенеза [127].

Изменение подходов к лечению STEC-ГУС могло бы повлиять на появление биомаркеров, специфичных для этого заболевания [128].

Прогноз STEC-ГУС

За последние десятилетия благодаря своевременной ЗПТ исход ГУС значительно улучшился. Без применения диализа погибали до 90–95% пациентов. К неблагоприятным прогностическим факторами относят потребность в диализе более 5 дней, длительность олигоанурии более 10 дней, высокий лейкоцитоз ($> 20 \times 10^9$/л) [94]. По данным C.S. Wong et al. (2012), не выявлено связи степени артериальной гипертензии, наличия неврологической симптоматики, осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, выраженности анемии и тромбоцитопении с неблагоприятным

исходом ГУС [86]. По данным J.M.Spinale et al. (2013), системные проявления в остром периоде тяжелого течения ГУС могут привести к различным отдаленным последствиям в виде нарушения функции органов-мишеней [129].

В настоящее время летальность при ГУС достигает 1–5%, в основном в результате поражения ЦНС или синдрома полиорганной недостаточности [94]. В 2011 г. во время эпидемии типичного ГУС в Европе, вызванной *E.coli* O104:H4, летальность составила 1,1% [130,131].

В остром периоде ГУС гематологические нарушения купируются в течение 1–2 нед, ОПН разрешается в более поздние сроки. В 60–70% случаев функция почек после перенесенного синдрома полностью восстанавливается, и сроки восстановления зависят от продолжительности анурии. Так, при легкой и среднетяжелой формах ГУС этот период составляет порядка 2 лет, при тяжелых формах он продлевается до 4–6 лет [97]. У 25% детей отмечаются снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до 70–80 мл/мин, гипертензия или протеинурия. Снижение функции почек после перенесенного ГУС связано с гиперфильтрацией и прогрессирующим склерозом гломерул, которые не были вовлечены в патологический процесс в остром периоде, что подтверждается сокращением почечного функционального резерва [132]. Снижение СКФ менее 80 мл/мин происходит у 9–18% пациентов за 5-летний период наблюдения после острого эпизода ГУС. В 2–5% случаев через 5–15 лет развивается тПН. Протеинурия/микроальбуминурия выявляется у 20–40% пациентов после перенесенного STEC-ГУС.

Артериальная гипертензия может персистировать у 5–15% пациентов непосредственно после перенесенного эпизода ГУС или развиваться позже на фоне ухудшения функции почек. Артериальная гипертензия в периоде восстановления функции почек ведет к повышению внутриклубочкового давления, гиперфильтрации и подавлению работы ренин-ангиотензиновой системы. Эффективность использования ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и блокаторов ангиотензиновых рецепторов с целью нефропротекции и снижения протеинурии у пациентов после перенесенного ГУС доказана [133]. В катамнезе от 9 до 15 лет отмечены нормализация АД, снижение протеинурии, улучшение СКФ [134, 135].

По данным North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS), трансплантация почек и диализ у детей ассоциированы с перенесенным ГУС в 2,6 и 3,1% соответственно. Однако, по данным регистра, не уточняется тип ГУС [NAPRTCS:2010 Annual Report, Rockville, MD, EMMES, 2010. http://web.emmes.com/study/ped/announce.htm. Accessed on 14 September 2012]. STEC- ГУС в трансплантате рецидивирует крайне редко, и выживаемость трансплантата аналогична таковой у пациентов с другими причинами ХПН [136].

Заключение

STEC- ГУС – наиболее распространенная форма ТМА и основная причина ОПП у детей до 5 лет. Несмотря на значительный прогресс в понимании механизмов реализации патологического процесса при ГУС, терапия острого периода остается в основном поддерживающей. До настоящего времени не существует патогенетического лечения с доказанным влиянием на исход заболевания. Все больше данных свидетельствуют в пользу мультифакториальной природы STEC-ГУС, и предотвращение реализации синдрома у того или иного пациента с развившейся EHEC-инфекцией, по крайней мере в ближайшее время, вряд ли возможно. Имеющиеся данные позволяют предположить, что улучшить исход ГУС, особенно у пациентов с неврологическими симптомами, возможно при использовании ингибиторов системы комплемента (экулизумаб). Для подтверждения эффективности такой терапии необходимы проспективные исследования.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Karmali MA, Petric M, Lim C et al. Escherichia coli cytotoxin, haemolytic-uraemic syndrome, and haemorrhagic colitis. Lancet. 1983; 3;2(8362):1299-1300

2. Noris M, Mescia F, Remuzzi G. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation. Nat Rev Nephrol. 2012; 8(11): 622-633

3. Scheiring J, Andreoli ShP, Zimmerhackl LB. Treatment and outcome of Shiga-toxin-associated hemolytic uremic syndrome (HUS) Pediatr Nephrol. 2008; 23: 1749–1760

4. Johnson S, Taylor CM. What's new in hemolytic uremic syndrome. Eur J Pediatr. 2008. 167: 965-971

5. Besbas N, Karpman D, Landau D. et al A classification of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. Kidney International. 2006. 70: 423–431

6. 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

7. Constantinescu AR, Bitzan M, Weiss LS et al. Non-enteropathic hemolytic uremic syndrome: causes and short-term course. Am J Kidney Dis. 2004; 43: 976–982

8. Sonntag AK, Prager R. et al. Phenotypic and genotypic analyses of enterohemorrhagic Escherichia coli O145 strains from patients in Germany. J Clin Microbiol. 2004; 42: 954–962

9. Ruggenenti P, Noris M, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura. Kidney International. 2001. 60: 831-846

10. Loirat C, Taylor CM. Hemolytic Uremic Syndromes. In: Pediatric Nephrology, 4th ed, Avner ED, Harmon WE, Niaudet P (Eds), Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore 2004:887

11. Lynn RM, O'Brien SJ, Taylor CM. et al. Childhood hemolytic uremic syndrome United Kingdom and Ireland Emerg Infect Dis. 2005; 11: 590–596

12. Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing Escherichia coli and haemolytic uraemic syndrome. Lancet. 2005;365:1073–1086

13. Molbak K, Mead PS, Griffin PM. Antimicrobial therapy in patients with Escherichia coli O157:H7 infection. JAMA. 2002; 288(8):1014-1016

14. Gerber A, Karch H et al. Clinical Course and the Role of Shiga Toxin Producing Escherichia coli infection in the haemolytic uraemic syndrome in pediatric patients, 1997–2000 in Germany and Austria: a prospective study. J Infect Dis. 2002; 186:493–500

15. Bielaszewska M, Kock R, Friedrich AW. Shiga Toxin-Mediated Hemolytic Uremic Syndrome: Time to Change the Diagnostic Paradigm? PLoS ONE. 2007. 10. e1024

16. Mellmann A, Bielaszewska M et al. Enterohemorrhagic Escherichia coli in human infection: in vivo evolution of a bacterial pathogen. Clin Infect Dis. 2005; 41:785–792

17. Zimmerhackl LB, Rosales A. et al. Enterohemorrhagic Escherichia coli O26:H11-Associated Hemolytic Uremic Syndrome: Bacteriology and Clinical Presentation. Semin Thromb Hemost. 2010; 36(6): 586-593

18. Zhang W, Mellmann A et al. Structural and functional differences between disease-associated genes of enterohaemorrhagic Escherichia coli O111. Int J Med Microbiol. 2007; 297: 17–26

19. Vaillant V, Espié E, de Valk H et al. Undercooked ground beef and person-to-person transmission as major risk factors for sporadic hemolytic uremic syndrome related to Shiga-toxin producing Escherchia coli infections in children in France. Pediatr Infect Dis J 2009; 28:650

20. Friedrich Alexander W, Zhang W, Bielaszewska M et al. Prevalence, virulence profiles, and clinical significance of Shiga toxin negative variants of enterohemorrhagic Escherichia coli O157 Infection in Humans. Clinical Infectious Diseases 2007; 45:39-45

21. Butler T. Haemolytic uraemic syndrome during shigellosis. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2012; 106(7):395-399

22. Taylor CM. Enterohaemorrhagic Escherichia coli and Shigella dysenteriae type 1-induced haemolytic uraemic syndrome. Pediatr Nephrol. 2008; 23:1425–1431

23. Mbonu CC, Davison DL, El-Jazzar KM et al. Clostridium difficile colitis associated with hemolytic-uremic syndrome. Am J Kidney Dis. 2003; 41(5):14

24. Ruggenenti P, Remuzzi GE coli O104:H4 German outbreak: a missed opportunity» Piero Ruggenenti and Giuseppe Remuzzi. Nat. Rev. Nephrol. 2012. 8, 558–560

25. Scheutz F et al. Characteristics of the enteroaggregative Shiga toxin/verotoxin-producing Escherichia coli O104:H4 strain causing the outbreak of haemolytic uraemic syndrome in Germany, May to June 2011. Euro. Surveill. 2011; 16:198-89

26. Dundas S et al. The central Scotland Escherichia coli O157:H7 outbreak: risk factors for the hemolytic uremic syndrome and death among hospitalized patients. Clin. Infect. Dis. 2001; 33: 923–931

27. Fukushima H. et al. Clinical experiences in Sakai City Hospital during the massive outbreak of enterohemorrhagic Escherichia coli O157 infections in Sakai City, 1996. Pediatr. Int. 1999; 41: 213–217

28. Trofa AF, Ueno-Olsen H, Oiwa R, Yoshikawa M. Dr. Kiyoshi Shiga: discoverer of the dysentery bacillus. Clin Infect Dis. 1999. 29:1303–1306

29. Conradi H. Uber Iosliche, durch asptische Autolyse erhaltene Giftstoffe vonRuhr- und Typhus-Bazillen. Dtsch Med Wochenschr 1903; 29:26–28

30. Bridgwater FA, Morgan RS, Rowson KE, Wright GP. The neurotoxin of Shigella shigae: morphological and functional lesions produced in the central nervous system of rabbits. Br J Exp Pathol. 1955; 36(5):447-453

31. Konowalchuk J, Speirs JI, Stavric S. Vero response to a cytotoxin of Escherichia coli. Infect Immun. 1977;18(3):775-779

32. Konowalchuk J, Dickie N, Stavric S, Speirs JI. Properties of an Escherichia coli cytotoxin. Infect Immun. 1978 May;20(2):575-577

33. van Setten PA, Monnens LA, Verstraten RG et al. Effects of verocytotoxin-1 on nonadherent human monocytes: binding characteristics, protein synthesis, and induction of cytokine release. Blood. 1996;88:174–183

34. O'Brien AD, LaVeck GD. Purification and characterization of a Shigella dysenteriae 1-like toxin produced by Escherichia coli. Infect Immun. 1983; 40:675–683

35. O'Brien AO, Lively TA, Chen ME et al. Escherichia coli O157:H7 strains associated with haemorrhagic colitis in the United States produce a Shigella dysenteriae 1 (SHIGA) like cytotoxin. Lancet. 1983; 26 (1):702

36. Scheutz F, Teel LD, Beutin L et al. Multicenter evaluation of a sequence-based protocol for subtyping Shiga toxins and standardizing Stx nomenclature. J Clin Microbiol 2012. 50:2951–2963

37. Eklund M, Leino K, Siitonen A. Clinical Escherichia coli strains carrying stx genes: stx variants and stx-positive virulence profiles. J Clin Microbiol. 2002; 40(12):4585-4593

38. Persson S1, Olsen KE, Ethelberg S, Scheutz F. Subtyping method for Escherichia coli shiga toxin (verocytotoxin) 2 variants and correlations to clinical manifestations. J Clin Microbiol. 2007;45(6):2020-2024

39. Fraser ME, Cherney MM, Marcato P et al. Binding of adenine to Stx2, the protein toxin from Escherichia coli O157:H7. Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun 2006; 62:627–630

40. Bertin Y, Boukhors K, Pradel N et al. Stx2 subtyping of Shiga toxin-producing Escherichia coli isolated from cattle in France: detection of a new Stx2 subtype and correlation with additional virulence factors. J Clin Microbiol. 2001: 3060–3065

41. Beutin L, Miko A, Krause G et al. Identification of human-pathogenic strains of Shiga toxin-producing Escherichia coli from food by combination of serotyping and molecular typing of Shiga toxin genes. Appl Environ Microbiol. 2007. 73: 4769–4775

42. Brett KN, Ramachandram V, Hornitzky MA et al. Stx1c is the most common Shiga toxin 1 subtype among in Shiga toxin producing Escherichia coli 491 isolates from sheep but not among isolates from cattle. J Clin Microbiol. 2003; 41: 926–936

43. Gobius KS, Higgs GM, Desmarchelier PM. Presence of activatable Shiga toxin genotype (stx2d) in Shiga toxigenic Escherichia coli from livestock sources. J Clin Microbiol. 2003; 41:3777–3783

44. Krüger A, Lucchesi PA. Verotoxins in bovine and meat verotoxin-producing Escherichia coli isolates: type, number of variants, and relationship to cytotoxicity. Appl Environ Microbiol. 2011; 77:73–79

45. Linggood MA, Thompson JM. Verotoxin production among porcine strains of Escherichia coli and its association with edema disease. J Med Microbiol. 1987; 25: 359–362

46. Schmidt H, Scheef J, Morabito S et al. A new shiga toxin 2 variant (Stx2f) from Escherichia coli isolated from pigeons. Appl. Environ Microbiol. 2000; 66, 1205–1208

47. Friesema I, van der Zwaluw K, Schuurman T et al. Emergence of Escherichia coli encoding Shiga toxin 2f in human Shiga toxin- producing E. coli (STEC) infections in the Netherlands, January 2008 to December 2011. Euro Surveill. 2014; 19 (17): 26-32

48. Shimizu H, Field RA, Homans SW, Donohue-Rolfe A. Solution structure of the complex between the B-subunit homopentamer of verotoxin VT-1 from Escherichia coli and the trisaccharide moiety of globotriaosylceramide. Biochemistry. 1998;37: 11078–11082

49. Ling H, Boodhoo A, Hazes B et al. Structure of the Shiga-like toxin I B-pentamer complexed with an analogue of its receptor Gb3. Biochemistry. 1998;37:1777–1788

50. Sandvig K, Garred O, Prydz K et al. Retrograde transport of endocytosed Shiga toxin to the endoplasmic reticulum. Nature. 1992; 6;358(6386):510-512

51. Endo Y, Tsurugi K, Yutsudo T et al. Site of action of a Vero toxin (VT2) from Escherichia coli O157:H7 and of Shiga toxin on eukaryotic ribosomes. RNA N-glycosidase activity of the toxins. Eur J Biochem. 1988; 15;171(1-2):45-50

52. Fraser ME, Cherney MM, Marcato P et al. Binding of adenine to Stx2, the protein toxin from Escherichia coli O157:H7. Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun 2006; 62:627–630

53. Bielaszewska M, Karch H. Consequences of enterohaemorrhagic Escherichia coli infection for the vascular endothelium. Thromb Haemost. 2005;94:312–318

54. Muthing J, Schweppe CH, Karch H, Friedrich AW. Shiga toxins, glycosphingolipid diversity, and endothelial cell injury. Thromb Haemost. 2009;101:252–264

55. Richardson SE, Karmali MA, Becker LE, Smith CR. The histopathology of the hemolytic uremic syndrome associated with verocytotoxin-producing Escherichia coli infections. Hum Pathol. 1988;19:1102–1108

56. Bitzan M, Richardson S, Huang C et al. Evidence that verotoxins (Shiga-like toxins) from Escherichia coli bind to P blood group antigens of human erythrocytes in vitro. Infect Immun. 1994;62:3337–3347

57. Cooling LL, Walker KE, Gille T, Koerner TA. Shiga toxin binds human platelets via globotriaosylceramide (Pk antigen) and a novel platelet glycosphingolipid. Infect Immun. 1998;66:4355–4366

58. Ghosh SA, Polanowska-Grabowska RK, Fujii J et al. Shiga toxin binds to activated platelets. J Thromb Haemost. 2004;2:499–506

59. Karpman D, Papadopoulou D, Nilsson K et al. Platelet activation by Shiga toxin and circulatory factors as a pathogenetic mechanism in the hemolytic uremic syndrome. Blood. 2001;97:3100–3108

60. Te Loo DM, Monnens LA, van Der Velden TJ et al. Binding and transfer of verocytotoxin by polymorphonuclear leukocytes in hemolytic uremic syndrome. Blood. 2000;95:3396–3402

61. Te Loo DM, van Hinsbergh VW, van den Heuvel LP, Monnens LA. Detection of verocytotoxin bound to circulating polymorphonuclear leukocytes of patients with hemolytic uremic syndrome. J Am Soc Nephrol. 2001;12:800–806

62. Louise CB, Obrig TG. Shiga toxin-associated hemolytic-uremic syndrome: combined cytotoxic effects of Shiga toxin, interleukin-1 beta, and tumor necrosis factor alpha on human vascular endothelial cells in vitro. Infect Immun. 1991;59:4173–4179

63. van de Kar NC, Monnens LA, Karmali MA, van Hinsbergh VW. Tumor necrosis factor and interleukin-1 induce expression of the verocytotoxin receptor globotriaosylceramide on human endothelial cells: implications for the pathogenesis of the hemolytic uremic syndrome. Blood. 1992;80:2755–2764

64. Stahl AL, Sartz L, Nelsson A et al. Shiga toxin and lipopolysaccharide induce platelet-leukocyte aggregates and tissue factor release, a thrombotic mechanism in hemolytic uremic syndrome. PLoS One. 2009;4:e6990

65. Iordanov MS, Pribnow D, Magun JL et al. Ribotoxic stress response: activation of the stress-activated protein kinase JNK1 by inhibitors of the peptidyl transferase reaction and by sequence-specific RNA damage to the alpha-sarcin/ricin loop in the 28S rRNA. Mol Cell Biol. 1997;17:3373–3381

66. Tesh VL. Activation of cell stress response pathways by Shiga toxins. Cell Microbiol. 2012;14:1–9

67. Tesh VL. Induction of apoptosis by Shiga toxins. Future Microbiol. 2010.5, 431–453

68. Zoja C, Buelli S, Morigi M. Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: pathophysiology of endothelial dysfunction. Pediatr Nephrol. 2010; 25(11):2231-2240

69. Thurman JM, Marians R, Emlen W et al. Alternative pathway of complement in children with diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. Clin J Am Soc Nephrol. 2009;4(12):1920-1924

70. Morigi M, Galbusera M, Gastoldi S et al. Alternative pathway activation of complement by Shiga toxin promotes exuberant C3a formation that triggers microvascular thrombosis. J Immunol. 2011;187:172-180

71. Orth D, Khan AB, Naim A et al. Shiga toxin activates complement and binds factor H: evidence for an active role of complement in hemolytic uremic syndrome. J Immunol 2009; 182:6394

72. Ehrlenbach S, Rosales A et al. Shiga Toxin 2 Reduces Complement Inhibitor CD59 Expression on Human Renal Tubular Epithelial and Glomerular Endothelial Cells. Infection and Immunity. 2013; 81(8): 2678–2680

73. Arvidsson I, Ståhl AL et al. Shiga toxin-induced complement-mediated hemolysis and release of complement-coated red blood cell-derived microvesicles in hemolytic uremic syndrome. J Immunol. 2015; 1, 194(5): 2309-2318

74. Stahl AL, Sartz L, Karpman D. Complement activation on platelet-leukocyte complexes and microparticles in enterohemorrhagic Escherichia coli-induced hemolytic uremic syndrome. Blood. 2011;117:5503–5513

75. Locatelli M, Buelli S, Pezzotta A et al. Shiga Toxin Promotes Podocyte Injury in Experimental Hemolytic Uremic Syndrome via Activation of the Alternative Pathway of Complement. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2014;25(8):1786-1798

76. Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL et al. The risk of haemolytic uraemic syndrome after antibiotic treatment of Escherichia coli O157:H7 infections. N Eng J Med. 2000; 342:1930–1936

77. Niaudet P. Clinical manifestations and diagnosis of Shiga toxin-producing Escherichia coli (STEC) hemolytic uremic syndrome (HUS) in children , Up To Date, 2015

78. Caillaud C, Zaloszyc A et al. CFH gene mutation in a case of Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome (STEC-HUS). Pediatr Nephrol. 2016; 23;31(1):157-161

79. Fang CJ, Fremeaux-Bacchi V, Liszewski MK et al. Membrane cofactor protein mutations in atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS), fatal Stx-HUS, C3 glomerulonephritis, and the HELLP syndrome. Blood 2008;111:624-632

80. Paton JC, Paton AW. Pathogenesis and diagnosis of shiga toxin-producing Escherichia coli infections. Clin Microbiol Rev. 1998; 11:450–479

81. Taranta A, Gianviti A. Genetic risk factors in typical haemolytic uraemic syndrome. Nephrol Dial Transplant. 2009; 24: 1851–1857

82. Calderon Toledo C, Rogers TJ, Svensson M et al. Shiga toxin-mediated disease in MyD88-deficient mice infected with Escherichia coli O157:H7. Am J Pathol. 2008; 173(5):1428-1439

83. Эмирова ХМ, Попа АВ, Козловская НЛ и соавт. Наследственная тромбофилия как фактор риска тяжелого течения гемолитико-уремического синдрома у детей. Педиатрия 2014 (2): 11-19 [EHmirova HM, Popa AV, Kozlovskaya NL i soavt. Nasledstvennaya trombofiliya kak faktor riska tyazhelogo techeniya gemolitiko-uremicheskogo sindroma u detej. Pediatriya, 2014 (2): 11-19]

84. Buteau C, Proulx F. Leukocytosis in children with Escherichia coli O157:H7 enteritis developing the hemolytic-uremic syndrome. Pediatr Infect Dis J. 2000; 19(7):642-647

85. Tserenpuntsag B, Chang H-G et al. Hemolytic Uremic Syndrome Risk and Escherichia coli O157:H7. Emerging Infectious Diseases. 2005; 11 (12): 1955-1957

86. Wong CS, Mooney JC. et al. Risk factors for the hemolytic uremic syndrome in children infected with Escherichia coli O157:H7: a multivariable analysis. Clin Infect Dis. 2012; 55(1):33-41

87. Nestoridi E, Kushak RI, Duguerre D et al.Up-regulation of tissue factor activity on human proximal tubular epithelial cells in response to Shiga toxin. Kidney Int. 2005; 67(6):2254-2266

88. Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. J Am Soc Nephrol 2005; 16:1035-1050

89. Rahman RC, Cobenas CJ, Drut R et al. Hemorragic colitis in postdiarrheal hemolytic uremic syndrome: Retrospective analysis of 54 children. Pediat Nephrol 2012; 27:229-233

90. Ake JA, Jelacic S, Ciol MAWatkins SL et al. Relative nephroprotection during Escherichia coli O157:H7 infections: association with intravenous volume expansion. Pediatrics. 2005; 115: 673–680

91. Balestracci A, Martin SM, Toledo I et al. Dehydration at admission increased the need for dialysis in hemolytic uremic syndrome children. Pediatr Nephrol 2012; 27:1407

92. Зверев ДВ, Теблоева ЛТ. Почечная недостаточность. В: Таболина ВА, Бельмер СВ, Османов ИМ., ред. Нефрология детского возраста. Медпрактика, М., 2005; 539-580 [Zverev DV, Tebloeva LT. Pochechnaya nedostatochnost'. V: Tabolina VA, Bel'mer SV, Osmanov IM., red. Nefrologiya detskogo vozrasta. Medpraktika, M., 2005; 539-580]

93. Зверев ДВ, Макулова АИ, Лифшиц ВИ и др. Выбор метода заместительной почечной терапии при острой почечной

недостаточности у детей**.** Педиатрия 2007; 86(6):45-51 [Zverev DV, Makulova AI, Lifshic VI, EHmirova HM, Zajceva OV, Hohlov ES, Abaseeva TYU. Vybor metoda zamestitel'noj pochechnoj terapii pri ostroj pochechnoj nedostatochnosti u detej. Pediatriya 2007; 86(6):45-51]

94. Лойманн Э, Цыгин АН, Саркисян АА Детская нефрология: практическое руководство. ЛигТерра, М., 2010; 184-193 [Lojmann EH, Cygin AN, Sarkisyan AA Detskaya nefrologiya: prakticheskoe rukovodstvo. LigTerra, M., 2010; 184-193]

95. Nathanson S, Kwon Th. Acute Neurological Involvement in Diarrhea-Associated Hemolytic Uremic Syndrome. Clin J Am Soc Nephrol. 2010; 5:1218–1228

96. Paton AW, Paton JC. Enterobacter cloacae producing a Shiga-like toxin II-related cytotoxin associated with a case of hemolytic-uremic syndrome. J Clin Microbiol. 1996;34(2):463-465

97. Garg AX, Suri RS, Barrowman N et al. Long-term renal prognosis of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. JAMA. 2003; 290: 1360–1370

98. Askiti V, Hendrickson K, Fish AJ et al. Troponin I levels in a hemolytic uremic syndrome patient with severe cardiac failure. Pediatr Nephrol 2004; 19:345

99. de Buys Roessingh AS, de Lagausie P, Baudoin V et al. Gastrointestinal complications of post-diarrheal hemolytic uremic syndrome. Eur J Pediatr Surg 2007; 17:328

100. Suri RS, Mahon JL, Clark WF et al. Relationship between Esherichia coli O157:H7 and diabetes mellitus. Kidney Int Suppl. 2009. 112:44-46

101. Kaplan BS, Meyers KE, Schulman SL. The pathogenesis and treatment of hemolytic uremic syndrome. J Am Soc Nephrol. 1998; 9:1126-1133

102. Hermos CR, Janineh M. Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* in Children: Diagnosis and Clinical Manifestations of O157:H7 and Non-O157:H7 Infection. Journal of clinical microbiology. 2011. 49(3):955–959

103. Romina J. Ferna´ndez-Brando, Leticia V. Bentancor et al. Antibody Response to Shiga Toxins in Argentinean Children with Enteropathic Hemolytic Uremic Syndrome at Acute and Long-Term Follow-Up Periods. PLoS ONE. 2011; 6, 4. – e19136

104. Bielaszewska M, Dobrindt U, Gärtner J et al. Aspects of genome plasticity in pathogenic Escherichia coli. Int J Med Microbiol 2007;297:625-39

105. Hickey CA, Beattie TJ, Cowieson J et al. Early volume expansion during diarrhea and relative nephroprotection during subsequent hemolytic uremic syndrome. Arch Pediatr Adolesc Med 2011; 165:884

106. Niaudet P. Treatment and prognosis of Shiga toxin-producing Escherichia coli (STEC) hemolytic uremic syndrome (HUS) in children. Up to Date, 2015

107. Nitschke M, Sayk F, Härtel C et al. Association between azithromycin therapy and duration of bacterial shedding among patients with Shiga toxin-producing enteroaggregative Escherichia coli O104:H4. JAMA 2012; 307:1046

108. Bell BP, Griffin PM, Lozano P et al. Predictors of hemolytic uremic syndrome in children during a large outbreak of Escherichia coli O157:H7 infections. Pediatrics 1997; 100:E12

109. Siegler R, Oakes R. Hemolytic uremic syndrome, pathogenesis, treatment, and outcome. Curr Opin Paediatr, 2005; 17:200–204

110. Loirat C, Sonsino E, Hinglais N et al. Treatment of the childhood haemolytic uraemic syndrome with plasma. A multicentre randomized controlled trial. The French Society of Paediatric Nephrology. Pediatr Nephrol 1988; 2:279

111. Rizzoni G, Claris-Appiani A, Edefonti A et al. Plasma infusion for hemolytic-uremic syndrome in children: results of a multicenter controlled trial. J Pediatr 1988; 112:284

112. Slavicek J, Puretić Z, Novak M et al. The role of plasma exchange in the treatment of severe forms of hemolytic-uremic syndrome in childhood. Artif Organs 1995; 19:506

113. Poolpol K., Orth-Höller D et al. Interaction of Shiga toxin 2 with complement regulators of the factor H protein family. Mol Immunol. 2014 Mar;58(1):77-84

114. Delmas Y, Vendrely B, Clouzeau B et al. Outbreak of Escherichia coli O104:H4 haemolytic uraemic syndrome in France: outcome with eculizumab. Nephrol Dial Transplant 2014; 29:565

115. Kemper MJ. Outbreak of hemolytic uremic syndrome caused by E. coli O104:H4 in Germany: a pediatric perspective. Pediatr Nephrol 2012; 27:161

116. Menne J, Nitschke M, Stingele R et al. Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic Escherichia coli O104:H4 induced haemolytic uraemic syndrome: case-control study. BMJ 2012; 345:e4565

117. Pape L, Hartmann H, Bange FC et al. Eculizumab in Typical Hemolytic Uremic Syndrome (HUS) With Neurological Involvement. Medicine (Baltimore) 2015; 94:e1000

118. McNeilly TN, Mitchell MC et al. Immunization of cattle with a combination of purified intimin-531, EspA and Tir significantly reduces shedding of Escherichia coli O157:H7 following oral challenge. Vaccine. 2010;28:1422–1428

119. Ritchie JM,Greenwich JL et al. An Escherichiacoli O157-specificengi- neeredpyocinpreventsandamelio- ratesinfectionby E. coli O157, H7 in ananimalmodelofdiarrhealdis- ease. Antimicrob. AgentsChemother. 2011; 55, 5469–5474

120. Trachtman H, Cnaan A, Christen E et al. Effect of an oral Shiga toxin-binding agent on diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome in children: a randomized controlled trial. JAMA 2003; 290:1337

121. Lopez EL, Contrini MM et al. Safety and pharmacokinetics of urtoxazumab, a humanized monoclonal antibody, against Shiga-like toxin 2 in healthy adults and in pediatric patients infected with Shiga-like toxin-producing Escherichia coli. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54:239–243

122. Smith MJ, Teel LD et al. Development of a hybrid Shiga holotoxoid vaccine to elicit heterologous protection against Shiga toxins types 1 and 2. Vaccine. 2006b;24:4122–4129

123. Wahome PG, Bai Y et al. Identification of small-molecule inhibitors of ricin and shiga toxin using a cell-based high-throughput screen.Toxicon. 2010;56:526–534

124. Watanabe-Takahashi M, Sato T et al. An orally applicable Shiga toxin neutralizer functions in the intestine to inhibit the intracellular transport of the toxin. Infect Immun. 2010;78:177–183

125. Sandvig K, Bergan J. et al. Endocytosis and retrograde transport of Shiga toxin. Toxicon: 2009

126. Jandhyala DM, Ahluwalia A. et al. a MAP3Kinase that transduces Shiga toxin- and ricin-induced proinflammatory cytokine expression. Cell Microbiol. 2008;10:1468–1477

127. Ohara S, Kawasaki Y et al. Role of vascular endothelial growth factor and angiopoietin 1 in renal injury in hemolytic uremic syndrome. Am J Nephrol. 2012;36(6):516-523

128. Obrig TG, Karpman D. Shiga Toxin Pathogenesis: Kidney Complications and Renal Failure. Curr Top Microbiol Immunol. 2012 ; 357: 105–136

129. Spinale JM, Ruebner RL et al. Update on Streptococcus pneumoniae associated hemolytic uremic syndrome. Curr Opin Pediatr. 2013;25(2):203-208

130. Loos S, Ahlenstiel Th, Krany B, Markus JK An outbreak of shiga toxin-producing E.coli 0104:H4 HUS in Germany: presentation and short term outcome in children. Clinical Infectious Disease. 2012; 55(6):753-759

131. Magnus T, Röther J, Simova O et al. Neurological syndrome in adults during the 2011 northern German E. coli serotype O104:H4 outbreak. Brain. 2012;135(6):1850-1859

132. Tufro A, Arrizurieta EE, Repeto H. Renal functional reserve in children with a previous episode of hemolytic uremic syndrome. Pediatr Nephrol 1991; 5:184-188

133. Caletti MG, Missoni M, Vezzani C. Effect of diet, enalapril, or losartan in post-diarrheal hemolytic uremic syndrome nephropathy. Pediatr Nephrol 2001. 26:1247-1254

134. De Petris L, Gianviti A, Giordano U et al. Blood pressure in the long-term follow-up of children with haemolytic uraemic syndrome. Pediatr Nephrol 2004; 19:1241–1244

135. Van Dyck M, Proesmans W. Renoprotection by ACE ingibitors after severe hemolytic uremic syndrome. Pediatr Nephrol 2003; 18: 688-690

136. Ferraris JR, Ramirez JA, Ruiz S et al. Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: Absence of recurrence after renal transplantation. Pediatr Nephrol 2002. 17: 809-814

Сведения об авторах:
Доцент Эмирова Хадижа Мартовна, канд.мед.наук
127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра педиатрии. Тел.: 8(926)605-15-31, e-mail: kh.emirova@outlook.com
Associate professor Khadizha Emirova MD, PhD
127473 Russia, Moscow, Delegatskaya st. 20, build 1 Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I.Evdokimov, Russian Federal Health Agency, Department of Pediatrics, Phone: 8(926)605-15-31, e-mail: kh.emirova@outlook.com

Толстова Евгения Михайловна
127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра педиатрии, старший лаборант. Тел.: 8(926)810-63-59, e-mail: tepec@yandex.ru
Evgeniya M. Tolstova,
127473, Russia, Moscow, Delegatskaya st. 20, build 1 Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I.Evdokimov, Russian Federal Health Agency, Department of Pediatrics, senior assistant Phone: 8(926)810-63-59, e-mail: tepec@yandex.ru

Каган Михаил Юдович
460006, Россия, г. Оренбург, ул. Рыбаковская, д. 3. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Областная детская клиническая больница» г. Оренбурга, гастронефрологическое отделение, нефролог. Тел.: 8(987)783-51-59, e-mail: mkaganorenburg@yahoo.com
Mikhail Yu. Kagan M.D.,
460006, Russia, Orenburg Ribakovskaya street 3, Orenburg regional children's hospital, nephrologist Phone: 8(987)783-51-59, e-mail: mkaganorenburg@yahoo.com

Орлова Ольга Михайловна
127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра педиатрии, старший лаборант. Тел.: 8(926)494-63-73, e-mail: olmigor@yandex.ru.
Olga M. Orlova,
127473 Russia, Moscow, Delegatskaya st. 20, build 1 Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I.Evdokimov, Russian Federal Health Agency, Department of Pediatrics, senior assistant Phone: 8(926)494-63-73, e-mail: olmigor@yandex.ru.

Абасеева Татьяна Юрьевна, канд. мед.наук
129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», отделение детского диализа и гемокоррекции, старший научный сотрудник. Тел.: 8(903)255-50-63, e-mail: tatyanaab@mail.ru
Tatiana Abaseeva, MD, PhD,
129110, Russia, Moscow, Shchepkina st. 61/2. Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F.Vladimirskiy. Department of the Children's Dialysis and Hemocorrection, senior researcher Phone: 8(903)255-50-63, e-mail: tatyanaab@mail.ru.

Панкратенко Татьяна Евгеньевна, канд.мед.наук
129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», руководитель отделения детского диализа и гемокоррекции. Тел.: 8(903)628-59-82, e-mail: tatiana2103@inbox.ru
Tatiana E. Pancratenko MD, PhD,
129110, Russia, Moscow, Shchepkina st. 61/2. Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F.Vladimirskiy. Department of the Children's Dialysis and Hemocorrection, head. Phone: 8(903)628-59-82, e-mail: tatiana2103@inbox.ru

Шпикалова Ирина Юрьевна, канд.мед.наук
107014, Россия, Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3. Детская городская клиническая больница святого Владимира, отделение гемодиализа и гравитацинной хирургии крови, врач-анестезиолог-реаниматолог. Тел.: 8(916)767-22-83, e-mail: ikucherova@yandex.ru
Irina Yu. Shpikalova MD, PhD,
107014 Russia, Moscow, Rubcovsko-Dvortsovays st. 1/3, St. Vladimir's Clinical Children Hospital, Department of Dialysis and Blood Gravitational Surgery, intensivist Phone: 8(916)767-22-83, e-mail: ikucherova@yandex.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 26.07.2015 г.
Принята в печать: 25.01.2016 г.

© Э.К.Петросян, 2016
УДК 616.61-008.6-053.32-07:577.175.62

Э.К. Петросян[1]

БОЛЕЗНЬ МИНИМАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ И СТЕРОИД-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ: ОДНА ИЛИ ДВЕ БОЛЕЗНИ?

[1]Кафедра госпитальной педиатрии им. В.А. Таболина Российского Национального исследовательского медицинского университета, Москва, Россия

E.K. Petrosyan[1]

MINIMAL CHANGE DISEASE AND STEROIDS SENSITIVE NEPHROTIC SYNDROME IN CHILDREN: ONE OR TWO DISEASES?

[1]V.A. Tabolin's Department of Hospital Pediatrics, Russian National Research Medical University Moscow, Russia

РЕФЕРАТ

Более трех десятилетий прошло после глобального исследования ISKDC (1981) нефротического синдрома у детей, позволившего сделать определенные рекомендации, такие как не проводить нефробиопсию у детей в дебюте заболевания и в случае положительного ответа на стероидную терапию признавать у больного наличие болезни минимальных изменений. Однако в последние годы отмечается прирост ФСГС у детей с первичным НС, в дебюте которого возможна стероидная чувствительность. В связи с чем следует пересмотреть восприятие первичного нефротического синдрома в детском возрасте как доброкачественное с благоприятным исходом. Более того, болезнь минимальных изменений, в патогенезе которой традиционно рассматривали только клеточно-опосредованный механизм, может развиваться и при других нарушениях, таких как дисрегуляция экспрессии CD80 на подоцитах или деструкция подоцита в связи с мутацией генов структурных белков последнего.

Ключевые слова: нефротический синдром, стероид-чувствительный, болезнь минимальных изменений, фокально-сегментарный гломерулосклероз, IL-4, IL-13, CD80, подоцин, нефрин, дистрогликаны.

ABSTRACT

More than three decades have passed since the global study ISKDC (1981) of nephrotic syndrome in children allowed to make certain recommendations such as not to biopsy children at the onset of the disease and in the case of a sensitive to steroid therapy in a patient to recognize the presence of minimal change disease. However, in recent years there has been an increase FSGS in children with primary NS, in the onset of which steroid sensitivity is possible. Therefore, perception of primary nephrotic syndrome in children as a benign, with a favorable outcome should be revised. Moreover, minimal change disease, the pathogenesis of which is traditionally considered the only cell-mediated mechanism can be developed for other violations such as the dysregulation of CD80 expression in podocytes or podocyte destruction due to its structural proteins genes mutation.

Key words: nephrotic syndrome, steroid-sensitive, minimal change disease, focal segmental glomerulosclerosis, IL-4, IL-13, CD80, podocin, nefrin, dystroglycan.

Нефротический синдром

Нефротический синдром (НС) – состояние, характеризующееся протеинурией (выше 40мг/кг/ч), гипопротеинемией, гиперхолестеринемией и отеками. Это наиболее частая клиническая форма гломерулярной патологии у детей, встречающаяся более чем в 90% случаев у пациентов от 1 года до 10 лет и в 50% случаев у детей старше 10 лет. Три морфологические формы: болезнь минимальных изменений (БМИ), фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) и диффузный мезангиопролиферативный гломерулонефрит (ДМПГН) являются наиболее частой причиной развития НС. Общим для всех морфологических форм является изменения структуры подоцитов: диффузное сглаживание «малых ножек» подоцитов, что позволяет рассматривать эти формы как варианты подоцитопатий. По данным международного исследования заболеваний почек у детей (ISKDC,1981), в 76,6% случаев болезнь минимальных изменений являлась причиной развития первичного НС. Более того, у 95,5% пациентов с БМИ отмечалась чувстви-

Петросян Э.К. 115404, Россия, Москва, ул. Липецкая, д. 14/1-203. Российский Национальный исследовательский медицинский университет, кафедра госпитальной педиатрии им. В.А. Таболина. Тел.: (903) 227-05-84, E-mail: Ed3565@yandex.ru

тельность к стероидной терапии, на основании полученных данных были даны первые рекомендации по нефротическому синдрому: не проводить нефробиопсию у детей в дебюте заболевания и в случае положительного ответа на стероидную терапию признавать у больного наличие БМИ [1]. В этом же исследовании продемонстрировано, что второй по частоте встречаемости морфологической формой первичного НС у детей являлся ФСГС (6,9%), причем у половины пациентов отмечалась стероид-чувствительность [1].

В последние годы отмечается прирост ФСГС у детей с первичным НС [2]. Так, по данным T. Srivastava et al., частота БМИ среди детей с НС составляла всего лишь 52,7%, а ФСГС – 23%. По данном этого же исследования БМИ преобладал у детей до 6 лет, тогда как ФСГС – у детей старше 6 лет и среди афро-американцев [3]. В связи с этим исследователи сделали вывод, что восприятие первичного нефротического синдрома в детском возрасте, как доброкачественное состояние, должно быть пересмотрено, так как это заболевание не всегда имеет благоприятный исход. Более того, по данным L.R. R. Moura et al., у 58% детей с ФСГС отмечалась чувствительность к преднизолону [4]. Кроме того, среди стероид-зависимых форм НС БМИ отмечается только в 47% случаев [5]. Увеличение частоты встречаемости ФСГС и ДМПГН в группе детей с часторецидивирующим и стероид-зависимым НС, при которых клиническое течение НС ничем не отличалось от такого при БМИ, позволило N.J. Webb et al. сделать вывод, что определяющим прогноз заболевания является чувствительность к стероидам, а не морфологическая форма нефротического синдрома [6]. Следует отметить, что частота стероидрезистентной формы НС при БМИ также имеет тенденцию к возрастанию и, по данным разных авторов, колеблется от 6,9 до 40,8% [4, 7, 8].

Болезнь минимальных болезней

БМИ является причиной НС в 90% случаев у детей в возрасте от 1 до 10 лет, от 50 до 70% случаев – у детей более старшего возраста и от 10 до 15% случаев – у взрослых [9, 10]. БМИ характеризуется отсутствием гистологических изменений при световой микроскопии в клубочках, в сочетании с изменениями при ультраструктурном исследовании в виде диффузного сглаживания «ножек» подоцитов. Согласно рекомендациям ISKDC, под БМИ при отсутствии нефробиопсии следует понимать чувствительный к кортикостероидам НС у детей с благоприятным исходом [1]. Наличие НС в этом случае является важным, поскольку подобные гистологические изменения могут наблюдаться у больных с протеинурией, не достигающей нефротического уровня. Прогноз заболевания у таких пациентов неоднозначный и требует особого подхода в определении терапевтической тактики.

Классическая БМИ характеризуется отсутствием изменений в клубочке и стероид-чувствительностью, однако это не исключает, что данные гистологические изменения могут быть в дебюте развития ФСГС и IgM-нефропатии как начальный этап морфологических изменений в ткани почек. Вполне возможно, что и БМИ, и ФСГС имеют сходные первоначальные гистологические проявления, но ФСГС в меньшей степени обладает стероид-чувствительностью, и с течением времени развиваются вторичные повреждения в виде склерозирования. Вопрос о том, можно ли объединить эти заболевания в одно, с разной чувствительностью к кортикостероидам, а стало быть с различным прогнозом или это два разных заболевания с различными патогенетическими механизмами, дискутируется до настоящего времени [9–12].

Патофизиология БМИ

В 1974 году R.J. Shalhoub предположил, что протеинурия при БМИ связана с циркулирующим фактором, секретируемым Т-клетками [13]. В экспериментальной работе Y. Lagrue et al. [14] продемонстрировали наличие протеинурии у крыс, получивших инфузию супернатанта Т-лимфоцитов от больных с БМИ [15]. Эти данные позволили предположить о наличии циркулирующего фактора, продуцируемого периферическими иммунными клетками, который приводит к нарушению фильтрационного барьера клубочка. Данная гипотеза поддерживается наблюдениями за развитием НС после вирусных инфекций или эпизода атопии, ассоциации с HLA-антигенами и лимфомой Ходжкина, а также эффективностью кортикостероидов и циклоспорина А (ЦсА). Возникновение длительных ремиссий после кори, которая подавляет клеточно-опосредованный иммунитет, укрепляет предположение R.J. Shalhoub о роли Т-клеток в развитии НС. Связь БМИ с дисбалансом подтипов Т-клеток или их функций неоднократно подтверждалась в публикациях разных авторов [16–18]. При БМИ обнаружена активация Т-лимфоцитов посредством взаимодействия через поверхностные клеточные рецепторы Т-лимфоцитов и дендритных клеток в ответ на иммунную стимуляцию различными антигенами [19,20] и увеличение пула $CD4^+$- и $CD8^+$-клеток [21]. Выявлено, что при рецидивах заболевания отмечалось повышение концентрации CD4+/CD25, т.е. Т-клеток-экспрессирующих рецептор к IL-2 [22]. Рецептор IL-2 состоит из 3

отдельных, связанных с мембранной, субъединиц. α-субъединица представляет собой цепь в 55 кД и определяется как рецептор $CD25^+$. Когда рецептор IL-2 экспрессируется на стимулированном Т-лимфоците, часть α-субъединиц могут откалываться или полностью высвободиться в кровоток. Обнаруженная данная частица в периферической крови рассматривается как растворимый компонент рецептора к IL-2. Повышение концентрации уровня сывороточного растворимого рецептора IL-2 и выраженность экскреции с мочой рецептора к IL-2 отмечены при рецидивах БМИ, что, по мнению S.A. Hulton, является всего лишь причиной активации и дифференцировки Т-лимфоцитов [23].

Активированные Т-лимфоциты, а именно хелперная фракция ($CD4^+$), дифференцируются в две взаимоисключающие субпопуляции Th1 и Th2 под влиянием экспрессирующих цитокинов. Так, IL-12 и IFN-γ обуславливают созревание Th1, в то время как экспрессия IL-4 влияет на дифференцировку Th2 [20, 24]. В свою очередь, каждая из этих субпопуляций экспрессирует определенные цитокины, обладающие аутокринными и паракринными механизмами. Для Th1 характерна экспрессия IL-12, IFN-γ, IL-6, IL-8. IL-4, IL-5, IL-13 продуцируются Th2. Определение рецептора IL-12 на Т-клетках у больных при БМИ выявило снижение β2-субъединицы рецептора и нормальную концентрацию β1-субъединиц [25]. Stefanovic et al. установили, что для больных с БМИ отмечается высокий уровень Th2 [26]. Более того, продуцируемый Th2, т.к. называемый c-maf-фактор, в свою очередь также регулирует дифференцировку Т-клеточных субпопуляций в сторону Th2 с одновременным подавлением дифференцировки Th1 [27]. Высокая концентрация Th2 определяет гиперпродукцию IL-4 и IL-13, обнаруженную у больных с БМИ [26–28]. Известно, что IL-13 регулирует концентрацию IgE, высокий уровень которого часто определяют при БМИ [28, 29]. Кроме того, обнаруженные рецепторы к этим цитокинам на подоцитах и их выраженная экспрессия при БМИ подтверждают роль последних в патогенезе данного заболевания [30, 31].

E.H. Garin et al. указывают на повышенную концентрацию IL-8 при БМИ, также играющего важную роль в патогенезе нарушения селективности гломерулярного фильтра. Долгое время считалось, что фактор проницаемости, обнаруженный у больных с БМИ, есть ни что иное как IL-8 [32].

В настоящее время в развитии БМИ широко обсуждается роль транскрипционного фактора NF-kB активированных $CD4^+$-клеток [22]. Активация NF-kB происходит под влиянием широкого спектра патогенетических сигналов, таких как бактериальные агенты, Т- и В-клеточные митогены, цитокины и оксидативный стресс [33]. J. Das et al. [34] выявили активацию транскрипционного фактора под влиянием IL-13. В свою очередь активированный NF-kB увеличивает концентрацию протеасом. Следует отметить, что антагонистом NF-kB является I-kB [35]. Известно, что под действием глюкокортикоидов происходит увеличение концентрации последнего. Однако, несмотря на то, что БМИ характеризуется высокой чувствительностью к стероидной терапии, у некоторых пациентов активность NF-kB сохраняется на фоне приема глюкокортикоидов. Предполагают, что дополнительные факторы влияют на изменения транскрипционных факторов, обуславливая в дальнейшем стероидную резистентность [36].

Болезнь минимальных изменений и CD80

Одной из гипотез развития протеинурии при БМИ является повреждение щелевой диафрагмы, регулируемое экспрессией CD80 (B7-1) на подоцитах – трансмембранного протеина, экспрессирующегося на антиген-презентирующих клетках (АПК), натуральных киллерах и В-лимфоцитах. CD80 определяет ко-стимулирующий сигнал для Т-лимфоцитов, связываясь с последними посредством соединения с их рецепторами CD28 [37]. Данный механизм отмечается при представлении антигена АПК Т-клеткам с последующей их активацией. Однако связывание CD28 на Т-лимфоцитах с CTLA-4 – протеина, экспрессируемого на $Foxp3^+$-регуляторных Т-клетках (Treg), ингибирует активацию последних. Мутация в гене Foxp3 у больных с БМИ приводит к снижению активации Treg-клеток, тем самым способствуя развитию протеинурии [38].

Reiser et al. продемонстрировали экспрессию CD80 на подоцитах под действием липополисахаридов (ЛПС). In vivo экспрессия CD80 на подоцитах происходит не только под влиянием ЛПС, но и других токсинов, например аминонуклеозида. Важным является то, что экспрессия CD80 на подоцитах приводит к нарушению структуры последнего и развитию протеинурии [39]. C.C. Yu et al. обнаружили, что CD80-положительные подоциты теряют возможность присоединяться к базальной мембране посредством β1-интегринов [40]. Повышение концентрации CD80 в моче и в нефробиоптатах у больных с БМИ в отличие от больных с ФСГС было обнаружено Garin E.H. et al. [41] Однако, если предположить, что CD80 потенцирует протеинурию у больных с БМИ, какова

тогда роль IL-13 в патогенезе БМИ? По одной из гипотез именно IL-13 стимулирует экспрессию CD80 на подоцитах [42, 43]. По другой версии активация CD80 на подоцитах регулируется Toll-like рецепторами (TLR): TLR-3 и TLR-4, поскольку ЛПС активизируют иммунные клетки посредством TLR лиганд. В своей экспериментальной работе T. Ishimoto et al. обнаружили развитие протеинурии у крыс, получивших инъекцию TLR-3. Это исследование подтвердило, что экспрессия CD80 может быть определена как Т-клеточными цитокинами, так и TLR лигандами [44].

Генетические формы НС и БМИ

Подоциты являются хорошо дифференцированными клетками внешнего слоя клубочка. Они составляют окончательный барьер в потери белка с мочой посредством взаимодействия «ножек» подоцита (ПН) и щелевой диафрагмы. Базолатеральная часть ПН осуществляет центральную функцию подоцитов и содержит три мембранных домена: апикальная мембрана, комплекс белков щелевой диафрагмы и домен опорной пластины (т.е. базальную мембрану). ПН содержат динамичный, сократительный аппарат, состоящий из актина, миозина II, α-актинин-4, талина, винкулина и синаптоподина [45–47]. ПН крепятся к клубочковой базальной мембраны посредством α3β1-интегрина [48] и дистрогликана [49]. Было выявлено, что α3β1-интегрин сцеплен высокоаффинной связью с α5-цепью ламинина-11 и низкоаффинной – с компонентами БМ [50]. Экспрессия α3β1-интегринов остается сохранной как при БМИ [51].

Дистрогликановые комплексы состоят из утрофина и α- и β-дистрогликанов, и входят в состав мышечных и некоторых немышечных клеток [52, 53]. По данным ряда исследователей, отмечается либо снижение, либо отсутствие экспрессии дистрогликанов, коррелирующее с активностью процесса при минимальных изменениях [53, 54], тогда как при ФСГС дистрогликаны в ткани почки сохранены [41]. Высокое сродство дистрогликановых комплексов к ламинину и агрину БМ обеспечивает целостность трехслойной структуры гломерулярного аппарата [52, 54, 55]. Интересно, что мутация гена, кодирующего синтез дистрогликана, приводит к летальному исходу уже внутриутробно [56].

Соединение ПН с аналогичными соседнего подоцита происходит с помощью щелевой диафрагмы, такое строение обеспечивает селективный проницаемый барьер в почках [57]. Следует отметить, что наше знание структуры и функции щелевой диафрагмы появилось после изучения генетических форм семейного НС, которые выявили несколько белков (подоцин, нефрин, α-актинин-4 и TRP6), мутация которых и определяет развитие последних [58–61]. Интересным оказалось, что среди пациентов с генетически детерминированными формами стероид-резистентного НС, по данным гистологического исследования, не более четверти (от 10 до 25%) имели морфологическую форму БМИ [58–61, 62]. Несмотря, что в целом БМИ не связана с мутациями известных генов, в ряде работ продемонстрирована ассоциация стероид-чувствительного НС с гетерозиготными мутациями генов подоцина, нефрина и TRP6 [63–66]. Более того, наличие семейных форм БМИ предполагает

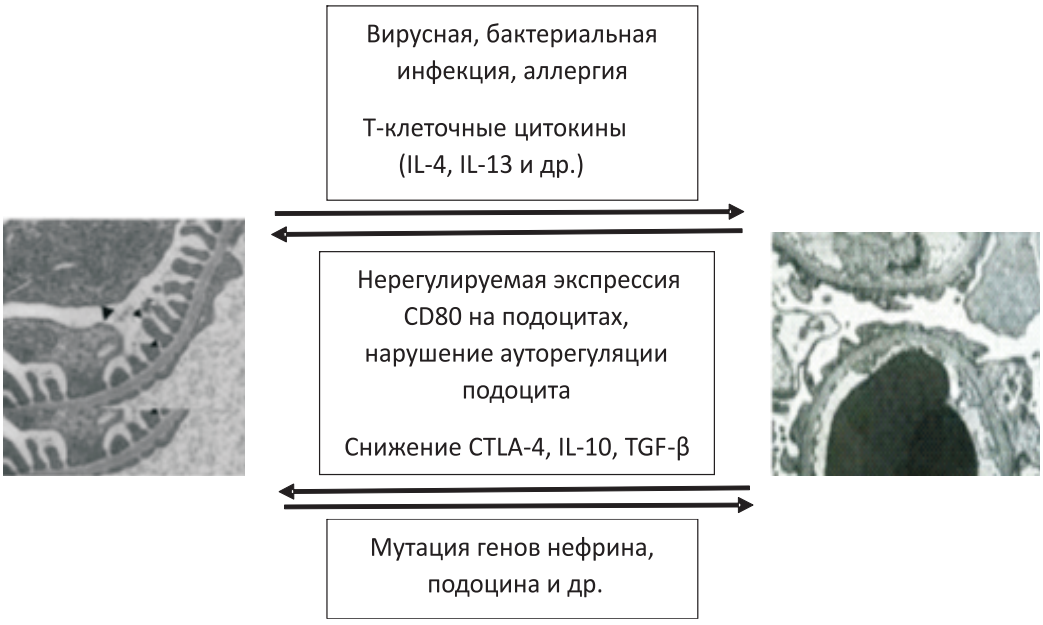

Рисунок. Патогенетические механизмы развития болезни минимальных изменений.

наличия генов, ответственных за развитие последних, среди которых может быть и ген эпителиального мембранного протеина-2, ответственного за развития НС в детской популяции [67].

Заключение

Накопленные знания о клинических и морфологических формах НС у детей за последние десятилетия демонстрируют, что в настоящее время его стероид-чувствительный вариант не всегда ассоциирован только с такой морфологической формой, как БМИ, но может наблюдаться у детей с ФСГС и при диффузном мезангиопролиферативном гломерулонефрите. Более того, в зависимости от этнической принадлежности БМИ имеет разную чувствительность к стероидам. Так, стероид-резистентность у пациентов с БМИ отмечается в 6,9% случаев. Среди детей Азии, Африки и Латинской Америки частота стероид-резистентности может достигать 40,8%. Такой высокий разброс, как мы полагаем, обусловлен различными патогенетическими механизмами БМИ: от иммунопатологических механизмов до генетических причин (рисунок).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndromefrom initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Pediatr* 1981;98(4):561-564

2. Boyer O, Moulder JK, Somers Michael JG. Focal and segmental glomerulosclerosis in children: a longitudinal assessment. *Pediatric Nephrology* 2007; 22 (8) http://link.springer.com/journal/467/22/8/page/1: 1159-1166

3. Srivastava T, Simon SD, Alon US. High incidence of focal segmental glomerulosclerosis in neph rotic syndrome of childhood. *Pediatric Nephrology* 1999; 13: 13-18

4. Moura LRR, Franco MF, Kirsztajn GM. Minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis in adults: response to steroids and risk of renal failure. *J Bras Nefrol* 2015;37(4):475-480

5. Siegel NJ, Gaudio KM, Krassner LS et al. Steroid-dependent nephrotic syndrome in children: histopathology and relapses after cyclophosphamide treatment. *Kidney Int* 1981:19(3):454-459

6. Webb NJ, Lewis MA, Iqbal J et al. Childhood steroid-sensitive nephrotic syndrome: does the histology matter? *Am J Kidney Dis* 1996; 27(4):484-488

7. White RHR, Glasgow EF, Mills RJ. Clinicopathological study of nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 1970; 1: 1353-1359

8. Gulati S, Sharma AP, Sharma RK et al. Do current recommendations for kidney biopsy in nephrotic syndrome need modifications? *Pediatric Nephrology* 2002; 17: 404-408

9. Siegel NJ, Kashgarian M, Spargo BH. Minimal change and focal sclerotic lesions in lipoid nephrosis. *Nephron* 1974; 13: 125–136

10. Kashgarian M, Hayslett JP, Siegel NJ. Lipoid nephrosis and focal sclerosis distinct entities or spectrum of disease. *Nephron* 1974;13:105-108

11. Meyrier A. E pluribus unum: The riddle of focal-segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 2003;23:135-140

12. Stokes BM, Markowitz GS, Lin J et al. Glomerular tip lesion: a distinct entity within the minimal change disease/focal segmental glomerulosclerosis spectrum. *Kidney Int* 2004; 65:1690-1702

13. Shalhoub RJ. Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function. *Lancet* 1974; 2:556–560

14. Lagrue G, Branellec A, Blanc C et al. A vascular permeabilityfactor in lymphocyte culture supernatants from patients withnephrotic syndrome. II. Pharmacological and physicochemicalproperties. *Biomedicine* 1975; 23: 73–75

15. Tanaka R, Yoshikawa N, Nakamura H, Ito H. Infusion of peripheral blood mononuclear cell products from nephrotic children increases albuminuria in rats. *Nephron* 1992; 60: 35–41

16. Boulton Jones JM, Tulloch I, Dore B et al. Changes in the glomerular capillary wall induced by lymphocyte products and serum of nephrotic patients. *Clin Nephrol* 1983; 20: 72–77

17. Yoshizawa N, Kusumi Y, Matsumoto K et al. Studies of a glomerularpermeabilityfactorinpatientswithminimal–changenephrotic syndrome. *Nephron* 1989; 51: 370–376

18. Mayurama K, Tomizawa S, Shimabukuro N et al. Effect of supernatants derived from T lymphocyte culture in minimal change nephrotic syndrome on rat kidney capillaries. *Nephron* 1989; 51: 73–76

19. Fodor P, Saitua MT, Rodriguez E et al. T-cell dysfunction inminimal-change nephrotic syndrome of childhood. *Am J Dis Child* 1982; 136: 713–717

20. Frank C, Herrmann M, Fernandez S et al. Dominant T cells inidiopathic nephrotic syndrome of childhood. *Kidney Int* 2000; 57: 510–517

21. Cunard R, Kelly CJ. T cells and minimal change disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1409–1411

22. Shevach EM, McHugh RS, Piccirillo CA, Thornton AM.Control of T-cell activation by CD4q CD25q suppressor T cells. *Immunol Rev* 2001; 182: 58–67

23. Hulton SA, Neuhaus TJ, Callard RE et al. Circulating interleukin-2 receptor(IL2R) in ntphrotic syndrome. *Kidney Int*1997; 51(58): S83-S84

24. Glimcher LH, Murphy KM. Lineage commitment in the immune system: the T helper lymphocyte grows up. *Genes Dev* 2000; 14: 1693–1711

25. Stefanovic V, Golubovic E, Mitic-Zlatkovic M et al. Interleukin-12 and interferon-gamma production in childhood idiopathicnephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 463–466

26. Ho IC, Lo D, Glimcher LH. c-maf promotes T helper cell type 2(Th2) and attenuates Th1 differentiation by both interleukin4-dependent and -independent mechanisms. *J Exp Med* 1998; 188: 1859–1866

27. Saxena S, Mittal A, Andal A. Pattern of interleukins in minimal- change nephrotic syndrome of childhood. *Nephron* 1993; 65: 56–61

28. Kimata H, Fujimoto M, Furusho K. Involvement of interleukin(IL)-13, but not IL-4, in spontaneous IgE and IgG4 productionin nephrotic syndrome. *Eur J Immunol* 1995; 25: 1497–1501

29. Fuke Y, Endo M, Ohsawa I et al. Implication of elevated serum IgE levels in minimal change nephrotic syndrome. *Nephron* 2002; 91: 769–770

30. Jos EG, Berg VD, Aten J et al. Interleukin-4 and Interleukin-13 Act on Glomerular Visceral Epithelial Cells. *J Am Soc Nephrol* 2000;11: 413–422

31. Van den Berg JG, Aten J, Chand MA et al. Interleukin-4 and interleukin-13 act on glomerular visceral epithelial cells. J Am Soc Nephrol. 2000; 11: 413–422

32. Garin EH. Circulating mediators of proteinuria in idiopathic minimal lesion nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 8-9: 872-878

33. Sahali D, Pawlak A, Valanciute A et al. A novel approach toinvestigation of the pathogenesis of active minimal-changenephrotic syndrome using subtracted cDNA library screening. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1238–1247

34. Das J, Chen CH, Yang L et al. A critical role for NF-kappa B in GATA3 expression and TH2 differentiation in allergic airway inflammation. *Nat Immunol* 2001; 2: 45–50

35. Sahali D, Pawlak A, Le Gouvello S et al. Transcriptional and post-transcriptional alterations of I kappa B alpha in active minimal-change nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1648–1658

36. Cao C, Lu S, Dong C et al. Abnormal DNA-binding of transcription factors in minimal change nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 790–795

37. Reiser J, von Gersdorff G, Loos M et al. Induction of B7-1 in podocytes is associated with nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 2004;113:1390-1397

38. Wing K, Onishi Y, Prieto-Martin P et al. CTLA-4 control over Foxp3 regulatory T cell function. *Science* 2008; 322: 271-275

39. Reiser J, Mundel P. Danger signaling by glomerular podocytes defines a novel function of inducible B7-1 in the pathogenesis of nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2246-2248

40. Yu CC, Fornoni A, Weins A et al. Abatacept in B7-1-positive proteinuric kidney disease. *N Engl J Med* 2013;369:2416-2423

41. Garin EH, Mu W, Arthur JM et al. Urinary CD80 is elevated in minimal change disease but not in focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2010;78: 296-302

42. Lai KW, Wei CL, Tan LK et al. Overexpression of interleukin-13 induces minimal-change-like nephropathy in rats. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1476-1485

43. Ishimoto T, Cara-Fuentes G, Wang H et al. Serum from minimal change patients in relapse increases CD80 expression in cultured podocytes. *Pediatr Nephrol* 2013 Sep;28(9):1803-1812

44. Ishimoto T, Shimada M, Gabriela G et al. Toll-like receptor 3 ligand, polyIC, induces proteinuria and glomerular CD80, and increases urinary CD80 in mice. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(6):1439-1446

45. Kerjaschki D. Caught flat-f ooted: podocyte damage and the molecular bases of focal glomerulosclerosis. *J Clin Invest* 2001;108:1583–1587

46. Drenckhahn D, Franke RP. Ultrastructural organization of contractile and cytoskeletal proteins in glomerular podocytes of chicken, rat, and man. *Lab Invest* 1988;59: 673–682

47. Mundel P, Gilbert P, Kriz W. Podocytes in glomerulus of rat kidney express a characteristic 44 KD protein. *J Histochem Cytochem* 1991; 39: 1047–1056

48. Adler S. Characterization of glomerular epithelial cell matrix receptors. *Am J Pathol* 1992;141: 571–578

49. Regele HM, Fillipovic E, Langer B, et al: Glomerular expression of dystroglycans is reduced in minimal change nephrosis but not in focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2000;11: 403–412

50. Kreidberg JA, Symons JM. Integrins in kidney development, function, and disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 279: 233-242

51. Heinrich M. Regele, Edith Fillipovic, Brigitte Lancer et al. Glomerular expression of dystroglycans is reduced in minimal change nephrosis but not in focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Sjc Nephrol* 2000;11:403-412

52. Durbeej M, Henry MD, Campbell KP. Dystroglycan in development and disease. *Curr Opin Cell Biol* 1998; 10: 594-601

53. Hemler ME. Dystroglycan versatility. *Cell* 1999; 97:543-546

54. Raats CJ, van den Born J, Bakker MA et al. Expression of agrin, dystroglycan, and utrophin in normal renal tissue and in experimental glomerulopathies. *Am J Pathol* 2000; 156: 1749-1765

55. Regele HM, Fillipovic E, Langer B et al. Glomerular expression of dystroglycans is reduced in minimal change nephrosis but not in focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 403-412

56. Williamson RA, Henry MD, Daniels KJ et al. Dystroglycan is essential for ealy embryonic development: Disruption of Reichert's membrane in Dag1-null mise. *Hum Mol Gen* 1997;6: 831-841

57. Tryggvason K, Wartiovaara J. Molecular basis of glomerular permselectivity. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001;10: 543–549

58. Kestila M, Lenkkeri U, Mannikko M et al. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein – nephrin – is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cel* 1998;1: 575–582

59. Boute N, Gribouval O, Roselli S et al. NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat Genet* 2000;24: 349–354

60. Kaplan JM, Kim SH, North KN et al. Mutations in ACTN4, encoding alpha-a ctinin-4 , cause familial focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet* 2000; 24: 251–256

61. Reiser J, Polu KR, Moller CC et al. TRPC6 is a glomerular slit diaphragm-associated channel required for normal renal function. *Nat Genet* 2005;37: 739–744

62. Machuca E, Benoit G, Antignac C. Genetics of nephrotic syndrome: connecting molecular genetics to podocyte physiology. *Hum Mol Genet* 2009; 18(R2): 185–194

63. Carrasco-Miranda JS, Garcia-Alvarez R, Sotelo-Mundo RR et al. Mutations in NPHS2 (podocin) in Mexican children with nephrotic syndrome who respond to standard steroid treatment. *Genet Mol Res* 2013; 24;12(2):2102-2107

64. Lahdenkari HA, Кестиля M, Holmberg C et al. Nephrin ген (NPHS1) у пациентов с минимальным изменением нефротическим синдромом (MCNS). *Kidney Int* 2004; 65 (5): 1856-1863

65. Mottl AK, Lu M, Fine CA, Weck KE. A novel TRPC6 mutation in a family with podocytopathy and clinical variability. *BMC Nephrol* 2013 May 10;14:104

66. Петросян ЭК, Цыгин АН, Ильенко ЛИ и др. Полиморфный маркер R229Q гена подоцина у детей с нефротическим синдромом. *Нефрология и диализ* 2006; 8(3): 268-271 [Petrosyan EK, Tzygin AN, Il'enko LI et al. Polymorphic marker R229Q of podocin gene at children with nephrotic syndrome. *Nephrology & dialis* 2006: 8(3): 268-271]

67. Gee HY, Ashraf S, Wan X et al. Mutations in EMP2 cause childhood-onset nephrotic syndrome. *Am J Hum Genet* 2014: 5;94(6):884-890

Сведения об авторах:

Проф. Петросян Эдита Константиновна

115404, Россия, Москва, ул. Липецкая, д. 14/1-203. Российский Национальный исследовательский медицинский университет, кафедра госпитальной педиатрии им. В.А. Таболина. Тел.: (903) 227-05-84, E-mail Ed3565@yandex.ru

Prof. Edita K. Petrosyan,

Affiliations: 115404, Russia, Moscow, Lipetskaja str. 14 / 1-203. The Russian National Research Medical University, VA Tabolin's Department of Hospital Pediatrics. Phone : (903) 2270584, E-mail Ed3565@yandex.ru

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 05.08.2015 г.
Принята в печать: 25.01.2016 г.

© Д.Ю.Латышев, Н.А.Текутьева, Ю.Ф.Лобанов, Я.Ф.Зверев, Н.М.Михеева, 2016
УДК [616-018.2-007.17+616.6]-053.32

Д.Ю. Латышев[1], Н.А. Текутьева[1], Ю.Ф. Лобанов[1], Я.Ф. Зверев[2], Н.М. Михеева[1]

ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И НЕРВНО-МЫШЕЧНАЯ ДИСФУНКЦИЯ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

[1]Кафедра пропедевтики детских болезней, [2]кафедра фармакологии Алтайского государственного медицинского университета, Россия

D.Y. Latyshev[1], N.A. Tekutyeva[1], Y.F. Lobanov[1], Y.F. Zverev[2], N.M. Miheeva[1]

CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA AND NEUROMUSCULAR DYSFUNCTION OF THE URINARY BLADDER IN CHILDREN (LITERATURE REVIEW)

[1]Altai State Medical University

РЕФЕРАТ

Обзор литературы обобщает сведения о дисплазии соединительной ткани у детей. Обсуждаются влияние и взаимосвязь патогенетических факторов, действующих на дисфункцию мочевого пузыря при дисплазии соединительной ткани.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, нервно-мышечная дисфункция мочевого пузыря, дети.

ABSTRACT

The literature review summarizes information about connective tissue dysplasia in children. The influence and the relationship of pathogenic factors acting on the bladder dysfunction in connective tissue dysplasia is discussed.

Key words: dysplasia of connective tissue, neuromuscular dysfunction of bladder, children.

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) – группа наследуемых или врожденных нарушений соединительной ткани мультифакторной природы, характеризующихся генетической неоднородностью и относительно доброкачественным течением, объединенных в синдромы и фенотипы на основе общности внешних и/или висцеральных признаков [1, 2]. К синонимичным терминам можно отнести термин недифференцированная дисплазия соединительной ткани, подчеркивающий отличие данного феномена от синдромальных (наследственных) форм поражения соединительной ткани. Критерии основных наследственных форм поражения соединительной ткани определены рядом документов и постоянно уточняются. Гентские критерии (De Paepe A., 1994) определили критерии диагностики синдрома Марфана, MASS-синдрома. В 1996 г. – Вильфраншские критерии (P. Beigthon) синдрома Элерса–Данлоса, 1998 г. – Брайтонские критерии диагностики синдрома гипермобильности суставов. В 2010 г. были пересмотрены диагностические критерии синдрома Марфана [3, 4, 7, 12]. В процессе исследования наследственных форм поражения соединительной ткани накапливалось все больше данных о возможности поражения (вовлечения в патологический процесс) соединительной ткани вне рамок наследственных синдромов [1, 2, 4, 8–12, 14].

Так, M.J. Glesby и совт. (1989) при исследовании пациентов, поступающих в клинику с целью исключения наследственных болезней соединительной ткани, показали, что более половины пациентов не могут быть классифицированы по известным нозологиям, но при этом демонстрируют значительные признаки поражения соединительной ткани, в том числе длинные конечности, деформацию грудной клетки, атрофические стрии, пролапс митрального клапана и небольшой степени выраженности (mild) дилатацию корня аорты [10]. J.E. Schutte и соавт. (1981) изучали антропометрические особенности у женщин, имеющих пролапс митрального клапана, и пришли к выводу, что значительная доля пациентов с пролапсом митрального клапана имеют аутосомно-доминантно наследующийся, антропометрически отличный габитус. Это свиде-

Латышев Д.Ю. 656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Алтайский государственный медицинский университет, кафедра пропедевтики детских болезней. Тел.: (3852) 619-182, E-mail: ldy2014@mail.ru

тельствует о том, что пролапс митрального клапана является лишь одним компонентом обобщенного синдрома развития [11]. F. Tocchioni и соавт. (2012) изучали взаимосвязь костного феномена тяжелой деформации грудной клетки по типу Pectus excavatum с проявлениями MASS-синдрома. Было показано, что признаки синдромальных форм дисплазии соединительной ткани (синдром Марфана, синдром Эйлерса–Данлоса) выявлены только у 5 из 79 пациентов с Pectus excavatum, у 4 – присутствовала изолированная деформация грудной клетки, у большинства (71%) – наряду с деформацией грудной клетки, присутствовали такие признаки, как пролапс митрального клапана, другие скелетные и кожные изменения, характерные для MASS-синдрома [13].

Таким образом, в дополнение к наследственным формам поражения соединительной ткани были выделены диспластические фенотипы, которые отличаются более доброкачественным течением. К основным диспластическим фенотипам можно отнести: 1. Пролапс митрального клапана (ПМК), 2. Марфаноидную внешность, 3. Марфаноподобный фенотип, 4. Элерсоподобный фенотип, 5. Синдром гипермобильности суставов (СГМС), 6. Синдромы со смешанным фенотипом, 7. Неклассифицируемый фенотип. Предложены критерии диагностики данных состояний [3,7].

В российской научной литературе развивается оригинальная концепция дисплазии соединительной ткани. В этой концепции большое значение придается внешним фенотипическим признакам вовлечения соединительной ткани, часто в дальнейшем рассматриваемым в их корреляции с внутренними признаками (диспластическими изменениями со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной и других систем). По сути, понятие недифференцированной дисплазии соединительной ткани наиболее близко к таким понятиям, как диспластические фенотипы (в особенности неклассифицируемый фенотип) и/или повышенная диспластическая стигматизация [2, 4, 9, 12, 15, 17].

Подчеркивается, что на этапе становления данной концепции российскими исследователями учитывались наличие любого количества стигм дизэмбриогенеза в качестве подтверждения диспластического статуса. Это часто приводило к гипердиагностике данного состояния. Однако за последние годы были сформулированы четкие критерии данного состояния. В связи с этим также возникла необходимость выделить степени выраженности (тяжести) дисплазии в зависимости от выраженности внешних и внутренних признаков дисплазии. Российские исследователи разрабатывают концепцию феномена дисплазии соединительной ткани в направлении поиска корреляций между внешними фенотипическими признаками поражения соединительной ткани и поиском соответствующих им изменениям со стороны внутренних органов, в том числе в зависимости от степени выраженности стигматизации (преимущественно по балльной системе) [2, 4, 9, 12, 15, 17].

Другая оригинальная сторона этой концепции состоит в изучении возможности модифицирующего влияния дисплазии соединительной ткани на течение соматических заболеваний, что потенциально может приводить к хронизации заболеваний, ранним осложнениям и, в целом, более тяжелому течению патологии [15, 18, 19].

Проблемы диагностики ДСТ

Диагностика ДСТ представляет определенные методологические трудности. Наиболее полно разработаны диагностические критерии синдромальных (наследственных) форм дисплазии. Как известно, классифицируемые формы ДСТ определяются генным дефектом и очерченной клинической симптоматикой. Они включены в МКБ-10, в популяции встречаются редко. Например, синдром Элерса-Данло 1:100 000, синдром Марфана 1:10 000, незавершенный остеогенез 1:10 000 [3, 7, 16]. Ниже представлены краткие сведения по диагностике некоторых, наиболее часто встречающихся форм ДСТ. Базовыми для диагностики ДСТ являются следующие принципы:

1. 6–8 признаков ДСТ и больше.
2. Вовлечение не менее 2–3 различных органов.
3. Лабораторное подтверждение нарушения обмена соединительной ткани (повышение уровня экскреции гликозаминогликанов и оксипролина).
4. Факт семейного накопления признаков ДСТ.

С целью стандартизации диагностики ДСТ и установления степени тяжести ДСТ предложена балльная таблица, включающая основные внешние и висцеральные симптомы дисплазии.

Проявления ДСТ со стороны отдельных органов и систем

Разными группами российских исследователей разработана концепция вовлечения отдельных органов и систем при синдроме ДСТ. При анализе данных различных авторов наиболее часто ДСТ диагностируется по патологии скелета – в 57–94% от всех дисплазий. Наиболее распространенной патологией являются кифосколиозы (70–80%), плоскостопие (60,5–78%), арахнодактилия (36%), полая стопа (16%), гиперкифоз, гиперлордоз

(11–19%), гипермобильность суставов (25–33%), полисегментарные ранние остеохондрозы (38%). До 27–41% дисплазий имеют изолированные или сочетанные черепно-лицевые аномалии (чаще асимметрия носовой перегородки – 33%, дисфункция височно-нижнечелюстного сустава – 16 %) [12, 21–24] .

Патология кожи составляет до 18% от всех случаев проявлений ДСТ, в основном за счет гиперэластичности кожи (13–50%), стрий (8%), тонкой и легко ранимой кожи (6%) [1, 25, 28]. По данным А.В. Глотова, патология мышечной системы обычно проявляется гипотрофией (47%), гипотонией мышц (33%), диастазом прямых мышц живота (31%), абдоминальными и вентральными грыжами (3–19,5%) [25].

Что касается сердечно-сосудистой системы, то выделены основные типы ее поражения при ДСТ. Прежде всего, это клапанный синдром (чаще представленный пролапсом митрального клапана). Кроме того, к типичным поражениям можно отнести торакодиафрагмальнный синдром (астеническую и воронкообразную грудную клетку, а также другие деформирующие варианты строения грудной клетки), сосудистый синдром (ассоциированный с поражениями сосудов эластического типа), аритмический синдром и синдром внезапной смерти [1, 6, 12, 17, 21, 22]. По данным В.Г. Арсентьева (2012), полученным при сравнении группы детей, набравших 30 баллов и более, при оценке фенотипических признаков дисплазии с группой сравнения установлено, что у детей с ДСТ выше количество ЭКГ-феноменов: в среднем, 3,16 на одного ребенка. Также у детей с ДСТ выше число изменений на ЭхоКГ (2,02 и 1,16 особенностей или малых аномалий на одного ребенка) [26, 27].

К возможным изменениям со стороны органов пищеварения, ассоциированным с дисплазией соединительной ткани, можно отнести висцероптоз, гастроэзофагеальный рефлюкс, мегаколон, долихосигму, аномалии развития желчного пузыря, дискинезии желчевыводящей системы, дивертикулы пищеводного отверстия и диафрагмы, синдром раздраженного кишечника [12, 15, 26, 27]. В исследовании М.В. Шихиабиева (2013) показано, что гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) встречается в 2,7 раза чаще среди подростков с дисплазией соединительной ткани. В этой группе ГЭРБ протекает клинически тяжелее, а эрозивный эзофагит выявляется в 26,9% случаев [15]. В целом, по данные В.Г. Арсентьева (2012), у больных с дисплазией чаще встречаются стойкие (17,6 и 4,0%, $p<0,005$) и нестойкие (6,3 и 0%, $p<0,02$) деформации желчного пузыря, избыточная подвижность печени при дыхании (5,7 и 0,0%, $p<0,05$). [27].

Дисплазия соединительной ткани и мочевыделительная система

Синдром ДСТ довольно часто сочетается и с патологией почек [1, 31, 32]. И наоборот, почти у каждого третьего пациента с ДСТ наблюдаются симптомы, характерные для поражения мочевыделительной системы: частое мочеиспускание, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, никтурия, энурез, симптомы дисметаболической нефропатии, а при углубленном обследовании выявляются поликистоз, дивертикулез мочевого пузыря, нефроптоз, атония чашечно-лоханочной системы, удвоение почки и/или мочевыводящих путей [31, 32]. При ДСТ высока вероятность таких висцеральных проявлений, как нефроптоз, атопия чашечно-лоханочной системы, удвоение почки, мочевыводящих путей, аномалия развития мочеточников, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, дисметаболическая нефропатия.

Анализ структурных изменений со стороны мочевыделительной системы представлен в ранее цитируемой работе В.Г. Арсентьева (2012). Установлено, что, по данным УЗИ почек, среди детей с ДСТ выше уровень приобретенных аномалий по сравнению с контрольной группой: гиперподвижность (12,0 и 0%, $p<0,005$), нефроптоз (6,3 и 0%, $p<0,02$), пиелоэктазии (5,0 и 0%, $p<0,05$). Выше суммарная частота врожденных аномалий (8,8 и 0%, $p<0,005$), в основном за счет удвоения почек (5,0 и 0%, $p<0,02$), а также за счет более редких аномалий (синдром Фрейли, агенезия и кисты почки). Подчеркивается, что параллелизма при утяжелении комплекса внешних признаков ДСТ с нарастанием числа находок на УЗИ не выявлено [27].

В работе S. Varnero и соавт. (1992) изучалось сочетание пролапса митрального клапана с таким аутосомно-доминантным заболеванием, как поликистоз почек. Установлена высокая частота выявления пролапса митрального клапана у больных с поликистозом почек, составившая 33,3%, в группе близких родственников больных с поликистозом почек – 23,5% и только 1,7% – в группе сравнения. По мнению авторов, это может свидетельствовать о том, что общие генетические дефекты могут приводить к поражению соединительной ткани [14].

Подтверждения вовлечения мочевыделительной системы при ДСТ получены В.А. Гавриловым (2001), изучавшим взаимосвязь между хронической почечной патологией и признаками ДСТ со стороны сердечно-сосудистой системы у 256 детей.

Установлено, что дисплазия соединительной ткани сердца была выявлена у значительного числа обследованных больных (в 71% наблюдений, $p < 0,05$). Анализ показал, что у большинства обследованных больных (74%) отмечались II и III степени дисплазии соединительной ткани сердца, что расценивалось как выраженные изменения. При этом такие изменения наблюдались у 75% детей с острым гломерулонефритом, у 72% – с хроническим гломерулонефритом, у 100% – с интерстициальным нефритом, у 74% – с острым пиелонефритом, у 70% – с хроническим пиелонефритом, у 72% – с хроническим пиелонефритом с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря, у 90% – с изолированной нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря, у 64% детей – с «малыми» аномалиями почек [29].

Существуют анатомо-функциональные обоснования вовлечения почек в патологический процесс при ДСТ. Как известно, в почках образуется основной активный метаболит витамина D 1,25-дигидроксивитамин D. Ведущими внешними фенотипическими признаками дисплазии соединительной ткани являются костные феномены, такие как различные виды деформации грудной клетки, астенический тип конституции, долихоцефалия, нарушения осанки. Витамин D является одним из ключевых факторов развития и созревания костной ткани в течение всей жизни человека. Известно, что основным эффектом активных форм витамина D является повышение всасывания кальция в тонкой кишке путем активации кальциевых каналов, внутриклеточного переносчика кальция кальбиндина и кальциевого насоса: за счет этих механизмов кальций переносится из энтероцитов против градиента концентрации в плазму крови. Кроме того, 1,25-дигидроксивитамин D и 24,25-дигидроксивитамин D активируют процессы дифференцировки и пролиферации хондроцитов и остеобластов, а также выработку остеокальцина, главного неколлагенового белка кости.

В ряде работ показана высокая частота остеопений у больных с дисплазией соединительной ткани. Так, В.С. Барановым и соавт. (2010) было проведено обследование 66 детей с клинически выраженными признаками ДСТ. Авторы провели двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию костной ткани и определение полиморфизма генов *C0L1A1* (G-T) и *VDR* (Taql), основных генов-кандидатов, обеспечивающих ремоделирование костной ткани и ассоциированных с развитием остеопороза. Выявлена высокая частота снижения минеральной плотности костной ткани у детей с ДСТ: у 54,5% в поясничном отделе позвоночника и у 42,4% во всем скелете, что существенно выше аналогичных данных контрольной группы (24,2 и 12,1% соответственно). Однако значимого вклада генетического полиморфизма в снижение минеральной плотности костной ткани у детей с ДСТ не выявлено [33]. Таким образом, большой интерес, в том числе в рамках концепции дисплазии соединительной ткани, представляет изучение ренальных механизмов развития остеопатии. Еще одним вариантом почечной патологии, потенциально связанным с дисплазией соединительной ткани, прогрессированием и утяжелением течения заболевания почек, развитием остеопении, является дисметаболическая нефропатия.

Так, А.В. Суворова и соавт. (2013) провели исследования детей, сочетающих признаки ДСТ и изменения в моче, характерные для дисметаболических нефропатий. При сопоставлении результатов денситометрии и биохимических анализов крови и мочи показано, что у детей с дисметаболической нефропатией отмечался остеопенический синдром с высокой активностью костного ремоделирования. По результатам денситометрии остеопороз выявлен в 28 случаях, остеопения – в 12, повышенная плотность костей – в 2, плотность костей в пределах нормы – только в 4 случаях. Данным костным изменениям соответствовали дисметаболические нарушения, преимущественно по типу гиперкальциурии – в 32 случаях. Авторы делают вывод, что вклад дисметаболических нефропатий в формирование остеопатий у детей с дисплазией соединительной ткани можно определить как значительный, наряду с аномалией коллагеновой матрицы костной ткани [15].

Сочетание ДСТ и дисметаболической нефропатии у взрослых исследовано Г.Н. Верещагиной (2008). По динамическим анализам мочи в течение нескольких лет (по анализу амбулаторных карт) в группе больных с ДСТ выявлена оксалурия у 32,6% обследованных. У 57% из них суточная оксалурия составила, в среднем, 315,6 мг/сут при норме 20–40 мг/сут [34].

В ранее цитированной работе А.В. Суворовой с целью уточнения патогенеза прогрессирования почечной патологии у больных с ДСТ проведены исследования содержания кальция параллельно в таких субстратах, как PRP (плазма, богатая тромбоцитами), PPP (плазма, бедная тромбоцитами), Serum (сыворотка) у всех обследованных больных и у группы здоровых детей. Показано, что в сыворотке группы с большей чем в других группах суммой маркеров ДСТ содержание кальция было

выше, чем в плазме (PRP). Более того, в бедной тромбоцитами плазме отмечался значительный прирост кальция по сравнению с PRP, что объясняется последствиями центрифугирования (в стандартных условиях, в пластиковых пробирках) у больных с определёнными особенностями мембраны тромбоцитов – эффект «недержания мембраны», или «преждевременного высвобождения», результатом которого является развитие вторичного «дефекта накопления». На основании полученных данных была предложена модель патогенеза развития дисметаболических нефропатий при ДСТ:

1. Повышенная проницаемость клеточной мембраны (мембранопатия) при ДСТ в клетках эпителия почечных канальцев с нарушением активного транспорта Са.

2. Вторичная митохондриальная недостаточность с развитием почечного тубулярного ацидоза, снижением процессов тканевого дыхания и дальнейшей деструкцией мембран канальциевого эпителия.

3. Формирование симптомокомплекса дисметаболической нефропатии с развитием вторичных остеопатий [15].

Однако данные о характере изменений кальциевого обмена при ДСТ противоречивы. Так, в исследовании Т.М Твороговой показано, что в группе из 30 подростков с ДСТ отмечено отчетливое снижение экскреции кальция в утренней порции мочи (1,2±0,02 ммоль/л при норме 2,5±6,2 ммоль/л), что является отражением выраженного дефицита минерала в организме и позволяет полагать, что потребность в кальции при ДСТ гораздо выше, чем при ее отсутствии. Дефицит кальция подтвердили и результаты денситометрического исследования, которые выявили снижение костной минерализации у 18 пациентов. Анализ результатов показал, что степень деминерализации костной ткани чаще соответствовала остеопении, однако у 17% подростков был диагностирован остеопороз.

Следует подчеркнуть, что все работы базируются, преимущественно, на исследовании уровня сывороточного кальция и фосфора, выраженности кальциурии, данных денситометрии. Уровень витамина D не исследовали ни в одной из работ.

В целом, данные влияния дисметаболических нефропатий при ДСТ на течения почечных заболеваний не однозначны. Так в работе О.Ю. Фадеевой и соавт. (2013) проведено сравнение распространенности и выраженности признаков ДСТ в группах больных с дисметаболической нефропатией и хроническим пиелонефритом. Установлено, что при обследовании детей с хроническим пиелонефритом 6 внешних стигм и более дисэмбригенеза выявлялось у 61% детей, а в случае дисметаболической нефропатии только у 48,3%.

Легкая степень ДСТ выявлена у 35,4% детей 1-й группы и у 31% детей 2-й группы. Средняя степень – у 46,3% детей 1-й группы и у 27,6% детей 2-й группы, тяжелая степень – у 3,7% детей 1-й группы и у 3,4% детей 2-й группы. Таким образом, в группе с хроническим пиелонефритом преобладало число детей со средней степенью тяжести синдрома ДСТ, в то время как в группе детей с дисметаболической нефропатией чаще отмечалась легкая степень тяжести данного синдрома.

При этом синдром гипермобильности суставов выявлен у 12,2% детей 1-й группы и у 13,8% детей 2-й группы, а признаки соединительнотканной дисплазии со стороны внутренних органов выявлены у 75,6% детей 1-й группы и у 86,2% детей 2-й группы. Таким образом, внешние фенотипические признаки дисплазии преобладали у больных с воспалительным заболеваниями почек, а гипермобильность и висцеральные признаки дисплазии были выявлены в равном числе случаев [15].

В другой работе этих же авторов для объяснения выявленных феноменов предпринята попытка изучения магниевого гомеостаза в группах больных с воспалительными и обменными заболеваниями почек. Показано, что средний уровень магния в сыворотке крови у детей всех групп исследования не имел достоверных отличий от контрольной группы. При оценке уровня магния в суточной моче установлены статистически значимые различия: у детей с дисметаболической нефропатией, тубулоинтерстициальным нефритом и хроническим пиелонефритом содержание магния в суточной моче было достоверно выше, чем в контрольной группе. Кроме того, при расчете клиренса магния также получены достоверные различия, а именно, увеличение показателя клиренса магния у детей всех 3 групп исследования по сравнению с контролем.

На основании литературных данных, авторы делают вывод, согласно которому экскреция магния повышается при любых интерстициальных процессах в почках. Дополнительно нарушения метаболизма магния при ДСТ могут быть связаны с каудином, изменения которого происходят при ДСТ (активации гена *CASR*). Как результат – уменьшение реабсорбции магния в почечных канальцах [15].

Е.П. Тимофеева (1997) показала некоторые особенности течения пиелонефрита у детей с дис-

плазией соединительной ткани: пиелонефрит у них чаще протекает малосимптомно, проявляясь, как правило, лишь мочевым синдромом, и характеризуется двусторонним поражением в сочетании с разнообразными врожденными аномалиями развития мочевой системы, а также с мембранно-деструктивным процессом и недостаточностью пиридоксина [30].

Е.Н. Логинова и соавт. (2015) к основным особенностям течения хронического пиелонефрита на фоне ДСТ относят изменения иммунитета при ДСТ, что обусловливает вялотекущее или очень тяжелое течение заболевания. Кроме того, увеличение жесткости сосудистой стенки, прогрессирующая эндотелиальная дисфункция при ДСТ приводят к нарушению почечной гемодинамики по механизму гиперперфузии и гиперфильтрации, что рассматривается в качестве основного механизма прогрессирования хронической болезни почек [43] .

А.И. Мартынов и соавт. (2015), обобщая данные о возможных механизмах эндотелиальной дисфункции при ДСТ, указывают, что при ДСТ повышается проницаемость эндотелия, происходит замещение сосудистых слоев соединительной тканью, образуется фиброз. Увеличение жесткости артерий, в свою очередь, стимулирует формирование и прогрессирование структурной патологии артерий разного калибра [44].

Нервно-мышечная дисфункция мочевого пузыря и энурез – возможные патогенетические связи с дисплазией соединительной ткани

В плане концепции дисплазии соединительной ткани большой интерес представляет изучение группы детей с нервно-мышечной дисфункцией мочевого пузыря, энурезом, другими синдромами нарушенного мочеиспускания.

В цитированной ранее работе В.А. Гаврилова (2001) констатирован факт крайне высокой распространенности ДСТ у детей с нарушениями мочеиспускания. Так, II и III степени ДСТ выявлены у 72% пациентов с хроническим пиелонефритом в сочетании с нервно-мышечной дисфункцией мочевого пузыря и у 90% – с изолированной нервно-мышечной дисфункцией мочевого пузыря [29].

Одним из патогенетических механизмов развития нейрогенных дисфункций мочевого пузыря и ночного недержания мочи являются нарушения вегетативного гомеостаза. Нарушения вегетативной системы также высокоспецифичны и для дисплазии соединительной ткани.

Так, для наследственных форм ДСТ было показано, что вегетативная дисфункция является одним из наиболее распространенных симптомов. По мнению некоторых авторов, вегетативную дисфункцию следует рассматривать как малый диагностический критерий синдрома гипермобильности суставов [3]. Высокая частота вегетативных дисфункций при ДСТ может быть обусловлена наследственными особенностями лимбико-ретикулярного комплекса. Так, показано, что у большинства лиц с ДСТ, предъявляющих жалобы на слабость, утомляемость, сердцебиение, выявляются признаки ортостатической неустойчивости. При этом у пациентов с синдромом Марфана в основе этих жалоб лежит ортостатическая гипотензия, а у лиц с синдромом Элерса–Данло – постуральная ортостатическая тахикардия. Изменения со стороны нервной системы у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, в том числе с учетом степени выраженности, изучены в ряде работ.

Так, Л.В. Кузнецова и соавт. (2013) показали, что прослеживается корреляция между малыми аномалиями развития сердца (МАРС) и наличием врождённых арахноидальных кист головного мозга, что, вероятно, обусловлено синхронным развитием нервной и сердечно-сосудистой систем [15].

В подтверждение данных о взаимосвязи поражения нервной системы и ДСТ В.А. Тупиков (2013) установил, что детский церебральный паралич следует рассматривать как системное полиорганное заболевание, в этиопатогенезе которого важное место может занимать недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ). Число и степень выраженности фенотипических признаков НДСТ прямо коррелируют с тяжестью клинических проявлений и формой ДЦП, достигая максимума у пациентов с двойной гемиплегией [19].

М.Ф. Чухловина и соавт. (2013) у детей и подростков с неклассифицируемой дисплазией соединительной ткани (2–18 лет) выявили дорсопатию в 41,5% случаев [15]. В.Г. Арсеньев (2012) показал, что в 28,9% случаев у детей с дисплазией соединительной ткани выявляются жалобы на головные боли. Данные изменения сопровождаются значительными изменениями шейного отдела позвоночника. Наиболее частыми рентгенографическими изменениями шейного отдела позвоночника (ШОП) были подвывих C_IC_{II} (25,0%), гипоплазия C_I (25,0%). Однако полученные данные не имеют однозначной интерпретации. Так, у детей с ДСТ не выявлена ассоциация головных болей с особенностями строения ШОП: подвывихом C_IC_{II}, гипоплазией отростка C_{II}, нестабильностью и нарушением статики ШОП.

При изучении магистрального кровотока сосудов головного мозга этим же автором у пациентов с ДСТ установлены артериальные и венозные гемодинамические особенности кровотока в экстракраниальных отделах магистральных сосудов: асимметрия и/или снижение скорости кровотока по позвоночным артериям (64,0%), асимметрия и/или нарушение венозного оттока по яремным венам (34,0%). Частота изменений, по данным ультразвукового исследования, – 1,79 на одного ребенка [27].

Вегетативная дисфункция отмечается в 97% случаев наследственных синдромов, при недифференцированной форме ДСТ – у 78% пациентов. И все же однозначных данных о характере нарушений вегетативного гомеостаза при ДСТ на данный момент не получено. По данным одних авторов, у большинства пациентов выявляется симпатикотония, реже встречается смешанная форма, в малом проценте случаев – ваготония. При этом выраженность клинических проявлений синдрома нарастает параллельно тяжести ДСТ [35]. С другой стороны – В.Г. Арсентьев (2012) получил противоположные данные, согласно которым по результатам кардиоинтервалографии (КИГ) частота исходной симпатикотонии среди больных с ДСТ ниже, чем в контроле (30,7 и 70,8%, $p<0,005$), соответственно, частота ваготонии значимо выше (34,6 и 0%, $p<0,005$). Величины индекса вегетативной реактивности в группах не различаются. Автор констатирует, что у детей с ДСТ чаще регистрируется исходный тонус с преобладанием ваготонии без выраженного преобладания вегетативной реактивности [27].

Еще одним патогенетическим механизмом, возможно связывающим нарушения мочеиспускания различного генеза и ДСТ, может быть гиперкальциурия. Гиперкальциурия и другие нарушения фосфорно-кальциевого обмена, как показано ранее, являются частыми проявлениями дисплазии соединительной ткани. При этом особый интерес, на наш взгляд, представляет малоизученная идиопатическая гиперкальциурия (ИГ). Следует отметить, что симптоматика идиопатической гиперкальциурии у детей и взрослых существенно различается. Если у взрослых пациентов ИГ наиболее часто сочетается с развитием нефролитиаза и реже – остеопороза, у детей на первый план, как правило, выходят так называемые «некалькулезные проявления». К этим проявлениям идиопатической гиперкальциурии у детей следует отнести микро- и макрогематурию, дисфункции опорожнения мочевого пузыря, инфекции мочевых путей, рецидивирующую абдоминальную боль [36, 37]. Гиперкальциурия у детей часто сочетается с различными жалобами со стороны мочевого тракта, включая повышенную частоту мочеиспусканий, императивные позывы к мочеиспусканию (ургентность), дизурию, энурез. Используя известное соотношение Ca/Cr, американские исследователи провели ретроспективный анализ состояния 288 детей с функциональными нарушениями опорожнения на протяжении 8 лет. 22 пациента имели макрогематурию и дисфункциональные нарушения опорожнения; 102 – микрогематурию и нарушения опорожнения; 66 – только повышенную частоту мочеиспусканий в течение дня; 45 – только дизурию и 53 – комбинированную симптоматику, включавшую повышенную частоту мочеиспусканий, ургентность и дизурию. Оказалось, что во всех группах количество детей, имевших идиопатическую гиперкальциурию, колебалось от 21 (только повышенная частота мочеиспусканий в течение дня) до 30% (микрогематурия и нарушение опорожнений) [38]. Подобная частота нарушений опорожнения мочевого пузыря у пациентов с идиопатической гиперкальциурией, значительно превосходящая показатели контрольных групп, была подтверждена и в работах других авторов. Так, среди 529 детей с дизурией и дневным учащением мочеиспускания гиперкальциурию имели 32,2 и 32,6% соответственно [39]. В исследовании, проведенном среди пациентов нефрологического отделения г. Барнаула с нейрогенными расстройствами мочеиспускания, идиопатическая гиперкальциурия, диагностированная по уровню кальций-креатининового коэффициента при нормальном содержании кальция в плазме крови, была выявлена у 41 ребенка, что составило 62,1% от всех обследованных детей [45].

Заключение

Таким образом, дисплазия соединительной ткани с высокой частотой встречается в группах больных с различной почечной патологией. Существуют общие патогенетические основы для формирования симптомокоплекса ДСТ и нейрогенных расстройств мочеиспускания. Прежде всего, это высокая частота вегетативных дисфункций у больных с нейрогенными нарушениями мочеиспускания и ДСТ. В последнее время получены новые данные о влиянии гиперкальциурии на развитие нейрогенных расстройств мочеиспускания, что также объединяет их с ДСТ.

Таким образом, ДСТ может утяжелять течение заболеваний, протекающих с расстройствами мочеиспускания по нескольким причинам, что требует проведения новых исследований в данном направлении.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Земцовский ЭВ. Соединительнотканные дисплазии сердца. ТОО *«Политекс–Норд–Вест»*, СПб., 2000; 4-115 [Zemcovskij JeV. Soedinitel'notkannye displazii serdca. TOO «Politeks–Nord–Vest», SPb., 2000; 4-11]

2. Земцовский ЭВ. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани. Состояние и перспективы развития представлений о наследственных расстройствах соединительной ткани. *Дисплазия соед ткани* 2008;(1): 5–9 [Zemcovskij JeV. Nedifferencirovannye displazii soedinitel'noj tkani. Sostojanie i perspektivy razvitija predstavlenij o nasledstvennyh rasstrojstvah soedinitel'noj tkani. Displazija soed tkani 2008;(1): 5–9]

3. Земцовский ЭВ, Малев ЭГ, Березовская ГА и др. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Российские рекомендации (II пересмотр). *Рос кардиолог журн* 2012; 5-27 [Zemcovskij JeV, Malev JeG, Berezovskaja GA i dr. Nasledstvennye narushenija soedinitel'noj tkani v kardiologii. Rossijskie rekomendacii (II peresmotr). Ros kardiolog zhurnal 2012; 5-27]

4. Нечаева ГИ, Яковлев ВМ, Конев ВП и др. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение. *Леч врач* 2008; (2): 22–28 [Nechaeva GI, Jakovlev VM, Konev VP i dr. Displazija soedinitel'noj tkani: osnovnye klinicheskie sindromy, formulirovka diagnoza, lechenie. Lech vrach 2008; (2): 22–28]

5. Нечаева ГИ, Викторова ИВ, Друк ИВ и др. Дисплазия соединительной ткани: пульмонологические аспекты. *Пульмонология* 2004; (2): 116 [Nechaeva GI, Viktorova IV, Druk IV i dr. Displazija soedinitel'noj tkani: pul'monologicheskie aspekty. Pul'monologija 2004; (2): 116]

6. Нечаева ГИ, Конев ВП, Викторова ИА и др. Методология курации пациентов с дисплазией соединительной ткани семейным врачом в аспекте профилактики ранней и внезапной смерти. *Рос. мед. вести* 2004; (3): 25–32 [Nechaeva GI, Konev VP, Viktorova IA i dr. Metodologija kuracii pacientov s displaziej soedinitel'noj tkani semejnym vrachom v aspekte profilaktiki rannej i vnezapnoj smerti. Ros. med. vesti 2004; (3): 25–32]

7. Земцовский ЭВ, Малев ЭГ, Березовская ГА и др. Наследственные нарушения структуры и функции соединительной ткани. *Российские нац рекомен*дации 2009: 66 [Zemcovskij JeV, Malev JeG, Berezovskaja GA i dr. Nasledstvennye narushenija struktury i funkcii soedinitel'noj tkani. Rossijskie nac rekomendacii 2009: 66]

8. Кадурина ТИ, Горбунова ВН, ред. Дисплазия соединительной ткани. Элби, СПб., 2009; 4-714 [Kadurina TI, Gorbunova VN, red. Displazija soedinitel'noj tkani. Jelbi, SPb., 2009; 4-714]

9. Гнусаева СФ, Кадурина ТИ, Семячкина АН, ред. Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы. М., 2010; 5-482 [Gnusaeva SF, Kadurina TI, Semjachkina AN, red. Pediatricheskie aspekty displazii soedinitel'noj tkani. Dostizhenija i perspektivy. M., 2010; 5-482]

10. Glesby MJ, Pyeritz RE. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum. *JAMA* 1989; 262 (4): 523-528

11. Schutte JE, Gaffney FA, Blomqvist CG et al. Distinctive anthropometric characteristics of women with mitral valve prolapse. *Am J Med* 1981; 71 (4): 533-538

12. Шиляев РР, Шальнов СН. Дисплазия соединительной ткани и ее связь с патологией внутренних органов у детей и взрослых. *Вопросы соврем педиатрии* 2003; (5): 61-67 [Shiljaev RR, Shal'nov SN. Displazija soedinitel'noj tkani i ee svjaz' s patologiej vnutrennih organov u detej i vzroslyh. Voprosy sovrem pediatrii 2003; (5): 61-67]

13. Tocchioni F1, Ghionzoli M, Pepe G et al. Pectus excavatum and MASS phenotype: an unknown association. *Laparoendosc Adv Surg* 2012; 22(5): 508-513

14. Varnero S1, Becchi G, Bormida R et al. Valvular prolapse in autosomal dominant polycystic kidney. *Ital Cardiol* 1992; 22(7): 825-828

15. Гнусаева СФ, Кадурина ТИ, Николаева ЕА, ред. Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы. *Российский сборник научных трудов с между народным участием*. М., 2013. № 3. [Gnusaeva SF, Kadurina TI, Nikolaeva EA, red. Pediatricheskie aspekty displazii soedinitel'noj tkani. Dostizhenija i perspektivy. Rossijskij sbornik nauchnyh trudov s mezhdu narodnym uchastiem (Moskva 2013 № 3)]

16. Вест СД. Секреты ревматологии. Секреты медицины, СПб., 1999; 4-768 [Vest SD. Sekrety revmatologii. Sekrety mediciny, SPb., 1999; 4-768]

17. Яковлев ВМ, Карпов РС, Швецова ЕВ. Соединительнотканная дисплазия митрального клапана. Сиб издат дом, Т., 2003; 3-144 [Jakovlev VM, Karpov RS, Shvecova EV. Soedinitel'notkannaja displazija mitral'nogo klapana. Sib izdat dom, T., 2003; 3-144]

18. Нестеренко ЗВ. Феномен дисплазии соединительной ткани. *Укр мед альманах 2008*; (4): 105-109 [Nesterenko ZV. Fenomen displazii soedinitel'noj tkani. Ukr med al'manah 2008; (4): 105-109]

19. Тупиков ВА. Проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей с церебральным параличом. *Травм и ортопед России* 2013; (3): 51-56 [Tupikov VA. Projavlenija nedifferencirovannoj displazii soedinitel'noj tkani u detej s cerebral'nym paralichom. Travmatologija i ortopedija Ros 2013; (3): 51-56]

20. Демин ВФ, Ключников СО, Ключникова МА. Значение соединительнотканных дисплазий в патологии детского возраста. *Вопр соврем педиатрии* 2005; (1): 50-56 [Demin VF, Kljuchnikov SO, Kljuchnikova MA. Znachenie soedinitel'notkannyh displazij v patologii detskogo vozrasta // Voprosy sovrem pediatrii 2005; (1): 50-56]

21. Викторова ИА. Методология курации пациентов с дисплазией соединительной ткани семейным врачом в аспекте профилактики ранней и внезапной смерти. *Автореф.* (Омск ОмГМА 2004; 2-41) [Viktorova IA. Metodologija kuracii pacientov s displaziej soedinitel'noj tkani semejnym vrachom v aspekte profilaktiki rannej i vnezapnoj smerti. Avtoreferat (Omsk OmGMA 2004; 2-41)]

22. Кадурина ТИ, Горбунова ВН. Современные представления о дисплазии соединительной ткани. *Казанск мед журн* 2007; (5): 2–5 [Kadurina TI, Gorbunova VN. Sovremennye predstavlenija o displazii coedinitel'noj tkani. Kazan med zhurn 2007; (5): 2–5]

23. Пономаренко ЮВ. Гипермобильность суставов при синдроме недифференцированной соединительнотканной дисплазии. *Казанск мед журн* 2007; (5): 15–17 [Ponomarenko JuV. Gipermobil'nost' sustavov pri sindrome nedifferencirovannoj soedinitel'notkannoj displazii. Kazan med zhurn 2007; (5): 15–17]

24. Keer R, Grahame R. Hypermobility syndrome. Recognition and management for physiotherapists. 2003; 3-234

25. Глотов А. В. Клиническая и структурно-функциональная характеристика иммунной системы при дисплазии соединительной ткани. *Автореф. дис. … канд. мед. наук* (Новосибирск НГМА 2005; 2-39) [Glotov A. V. Klinicheskaja i strukturno-funkcional'naja harakteristika immunnoj sistemy pri displazii soedinitel'noj tkani. Avtoref. dis. … kand.med nauk (Novosibirsk NGMA 2005; 2-39)]

26. Арсентьев ВГ, Арзуманова ТИ, М.В. Асеев МВ и др. Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани у детей и подростков. *Педиатрия* 2009; (1): 136-138 [Arsent'ev VG, Arzumanova TI, M.V. Aseev MV i dr. Poliorgannye narushenija pri displazijah soedinitel'noj tkani u detej i podrostkov. Pediatrija 2009; (1): 136-138]

27. Арсеньев ВГ. Дисплазия соединительной ткани как конституциональная основа полиорганных нарушений. *Автореф. дис. … канд. мед. наук* (СПб., 2012; 2-39) [Arsen'ev VG. Displazija soedinitel'noj tkani kak konstitucional'naja osnova poliorgannyh narushenij. Avtoref. dis. ... kand.med nauk (Sank-Peterburg 2012; 2-39)]

28. Суханова ГА. Выявление и коррекция нарушений гемостаза при мезенхимальных дисплазиях: *Автореф. дис. … канд. мед. наук* (Барнаул 1993; 2-20) [Suhanova GA. Vyjavlenie i korrekcija narushenij gemostaza pri mezenhimal'nyh displazijah: Avtoref. dis. ... kand.med nauk (Barnaul 1993; 2-20)]

29. Гаврилова ВА, Домницкая ТМ, Фисенко АП и др. Результаты эхокардиографического исследования детей с заболеваниями мочевыводящей системы. *Мед науч и учебн – метод журн* 2001; 3: 80–83 [Gavrilova VA, Domnickaja TM, Fisenko AP i dr. Rezul'taty jehokardiograficheskogo issledovanija detej s zabolevanijami mochevyvodjashhej sistemy. Med nau i uch – metod zhur 2001; 3: 80–83]

30. Тимофеева ЕП. Дисплазия соединительной ткани у детей с врожденными аномалиями развития органов мочевой системы. *Автореф. дис. … канд. мед. наук* (Новосибирск,

1996; 2-20) [Timofeeva EP. Displazija soedinitel'noj tkani u detej s vrozhdennymi anomalijami razvitija organov mochevoj sistemy. Avtoref. dis. ... kand.med nauk (Novosibirsk 1996; 2-20)]

31. Кадурина ТН. Поражение сердечно-сосудистой системы у детей с различными вариантами наследственных болезней соединительной ткани. *Вести аритмологии* 2000; (18): 87 [Kadurina TN. Porazhenie serdechno-sosudistoj sistemy u detej s razlichnymi variantami nasledstvennyh boleznej soedinitel'noj tkani. Vesti aritmologii 2000; (18): 87]

32. Sorokin V, Johnson V, Rogovski N et al. Obstetric and gynecologic dysfunctioninthe Ehlers-Danlos syndrome. *J Reprod Med* 1994; 39(4): 281–284

33. Арсеньев ВГ, Асеев ВС, Баранов ВС и др. Исследование минеральной плотности костной ткани у детей и подростков с дисплазиями соединительной ткани. *Педиатрия* 2010; (5): 73-77 [Arsen'ev VG, Aseev VS, Baranov VS i dr. Issledovanie mineral'noj plotnosti kostnoj tkani u detej i podrostkov s displazijami soedinitel'noj tkani. Pediatrija 2010; (5): 73-77]

34. Верещагина ГН. Системная дисплазия соединительной ткани. Клинические синдромы, диагностика, подходы к лечению. Методическое пособие для врачей. (Новосибирск НГМУ 2008; 3- 37) [Vereshhagina GN. Sistemnaja displazija soedinitel'noj tkani. Klinicheskie sindromy, diagnostika, podhody k lecheniju. Metodicheskoe posobie dlja vrachej. (Novosibirsk NGMU 2008; 3- 37)]

35. Нечаева ГИ, Яковлев ВМ, Конев ВП и др. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение. *Леч врач* 2008; (2): 56-68 [Nechaeva GI, Jakovlev VM, Konev VP i dr. Displazija soedinitel'noj tkani: osnovnye klinicheskie sindromy, formulirovka diagnoza, lechenie. Lech vrach 2008; (2): 56-68]

36. Vachvanichsanong P, Malagon M, Moore ES. Urinary incontinence due to idiopathic hypercalciuria in children. *J Urol* 1994; 152 (4): 1226-1228

37. Михеева НМ, Выходцева ГИ, Зверев ЯФ, Лобанов ЮФ. Клинико-лабораторные проявления идиопатической гиперкальциурии у детей. *Фунд. исследования* 2013; 7(2): 350-352 [Miheeva N.M., Vyhodceva G.I., Zverev Ja.F., Lobanov Ju.F. Kliniko-laboratornye projavlenija idiopaticheskoj giperkal'ciurii u detej. Fund. issledovanija 2013; 7(2): 350-352]

38. Parekh DJ, Pope JC, Adams MC et al. The role of hypercalciuria in a subgroup of dysfunctional voiding syndromes of childhood. *J Urol* 2000; 164 (3, Pt. 2): 1008-1010

39. Fallahzadeh MK, Fallahzadeh MH, Mowla A et al. Hypercalciuria in children with urinary tract symptoms. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2010; 21 (4): 673-677

40. Инзель ТН, Гаглоева ЛМ, Ковальский СВ. Диагностическое значение специфических генотипических маркеров аномалий развития почек, ассоциированных с синдромом дисплазии соединительной ткани. *Урология* 2000; (3): 8–9 [Inzel' TN, Gagloeva LM, Koval'skij SV. Diagnosticheskoe znachenie specificheskih genotipicheskih markerov anomalij razvitija pochek, associirovannyh s sindromom displazii soedinitel'noj tkani. Urologija 2000; (3): 8–9]

41. Неймарк АИ, Сибуль ИЭ, Таранина ТС. Морфологические изменения и нарушения гемостаза как проявление мезенхимальной дисплазии у больных нефроптозом. *Урология и нефрология* 1998; (1): 29–31 [Nejmark AI, Sibul' IJe, Taranina TS. Morfologicheskie izmenenija i narushenija gemostaza kak projavlenie mezenhimal'noj displazii u bol'nyh nefroptozom. Urologija i nefrologija 1998; (1): 29–31]

42. Остроумова ОД. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и нейровегетативный статус при синдроме дисплазии соединительной ткани сердца. *Автореф. дис. ... канд. мед. наук* (М., 1998; 3-48) [Ostroumova OD. Funkcional'noe sostojanie serdechno-sosudistoj sistemy i nejrovegetativnyj status pri sindrome displazii soedinitel'noj tkani serdca. Avtoref. dis. ... kand.med nauk (M., 1998; 3-48)]

43. Логинова ЕН, Нечаева ГИ, Надей ЕВ и др. Пиелонефрит у пациентов с дисплазией соединительной ткани: особенности клиники, диагностики и лечения. *Лечащий врач* 2015; (9): 68-71 [Loginova EN, Nechaeva GI, Nadej EV i dr. Pielonefrit u pacientov s displaziej soedinitel'noj tkani: osobennosti kliniki, diagnostiki i lechenija. Lechashhij vrach 2015; (9): 68-71]

44. Мартынов АИ, Гудилитн ВА, Дрокина ОВ и др. Дисфункция эндотелия у пациентов с дисплазиями соединительной ткани. *Лечащий врач* 2015; (2): 56-59 [Martynov AI, Gudilitn VA, Drokina OV i dr. Disfunkcija jendotelija u pacientov s displazijami soedinitel'noj tkani. Lechashhij vrach 2015; (2): 56-59]

45. Михеева НМ, Текутьева НА, Зверев ЯФ и др. Идиопатическая гиперкальциурия и нейрогенные расстройства мочеиспускания у детей г. Барнаула. *Клин нефрология* 2013; (5): 42-44 [Miheeva NM, Tekut'eva NA, Zverev JaF i dr. Idiopaticheskaja giperkal'ciurija i nejrogennye rasstrojstva mocheispuskanija u detej g. Barnaula. Klin nefrologija 2013; (5): 42-44]

Сведения об авторах:

Латышев Дмитрий Юрьевич
656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Алтайский государственный медицинский университет, кафедра пропедевтики детских болезней. Тел.: (3852) 619-182, E-mail: ldy2014@mail.ru
D.Y. Latishev
Affiliations: Russia 656038, Barnaul, Lenina st., 40 Altai State Medical University Department of Propudeutics of Childrens Diseases. Phone: (3852) 619-182; E-mail: ldy2014@mail.ru

Текутьева Надежда Анатольевна
656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Алтайский государственный медицинский университет, кафедра пропедевтики детских болезней. Тел.: (3852) 619-182, E-mail: vlamax-t@mail.ru
Nadezda Tekutyeva
Affiliations: Russia 656038, Barnaul, Lenina st., 40 Altai State Medical University Department of Propudeutics of Childrens Diseases. Phone: (3852) 619-049; E-mail: vlamax-t@mail.ru

Проф. Лобанов Юрий Федорович
656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Алтайский государственный медицинский университет кафедра пропедевтики детских болезней. Тел.: (3852) 619-182, E-mail: luf@list.ru
Prof. Urii. F. Lobanov, DMedSci
Affiliations: Russia 656000, Barnaul, Lenina st., 40 Altai State Medical University Department of Propudeutics of Childrens Diseases. Phone: (3852) 619-182; E-mail: luf@list.ru

Проф. Зверев Яков Федорович
656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Алтайский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии. Тел.: (3852) 619-182, E-mail: zver@asmu.ru
Prof. Ycov. F. Zverev, DMedSci
Affiliations: Russia 656038, Barnaul, Lenina st., 40 Altai State Medical University Department of Pharmacology. Phone: (3852) 619-182; E-mail: zver@asmu.ru

Доц. Михеева Наталия Михайловна
656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Алтайский государственный медицинский университет, кафедра пропедевтики детских болезней. Тел.: (3852) 619-182, E-mail: micheeva.1974@mail.ru
N.M. Miheeva
Affiliations: Russia 656038, Barnaul, Lenina st., 40 Altai State Medical University Department of Propudeutics of Childrens Diseases. Phone: (3852) 619-182; E-mail: micheeva.1974@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 13.08.2015 г.
Принята в печать: 25.01.2016 г.

© Т.Е.Руденко, И.М.Кутырина, М.П.Васильева, Н.И.Соломахина, 2016
УДК 616.24-008.331.1 : 616.61+616.12

Т.Е. Руденко[1], И.М. Кутырина[2], М.П. Васильева[2], Н.И. Соломахина[3]

ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ – НОВЫЙ АСПЕКТ КАРДИОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА

[1]Научно-исследовательский отдел нефрологии Научно-исследовательского центра государственного бюджетного учреждения высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, [2]кафедра нефрологии и гемодиализа Институт профессионального образования государственного бюджетного учреждения высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, [3]кафедра госпитальной терапии № 1 лечебного факультета государственного бюджетного учреждения высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

T.E. Rudenko[1], I.M. Kutyrina[2], M.P. Vasilyeva[2], N.I. Solomakhina[3]

PULMONARY HYPERTENSION – A NEW ASPECT OF CARDIORENAL SYNDROME

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia [1]Scientific research institute of nephrology department, [2]Department of Nephrology and Hemodialysis [3]Department of hospital therapy №1

РЕФЕРАТ

Нарушение функции почек ассоциировано с высокой частотой сердечно-сосудистых осложнений. В обзоре рассматривается новый аспект кардиоренального синдрома – развитие легочной гипертензии у больных с хронической болезнью почек (ХБП). Обсуждаются ее распространенность, возможные патогенетические механизмы, прогностическое значение и возможные методы лечения при ХБП.

Ключевые слова: легочная гипертензия, хроническая болезнь почек.

ABSTRACT

Renal disorder is associated with high frequency of cardiovascular complications. The review summarizes data of a new entity of cardiorenal syndrome – pulmonary hypertension development in patients with chronic kidney disease (CKD). Its prevalence, potential pathogenic mechanisms, prognostic value and possible treatment in patients with CKD are discussed.

Key words: pulmonary hypertension, chronic kidney disease.

Изучение процессов ремоделирования сердечно-сосудистой системы при нарушении функции почек позволило выявить новый аспект развития кардиоренальных взаимоотношений – легочную гипертензию (ЛГ). ЛГ – группа заболеваний, характеризующаяся прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в легочной артерии (ДЛА), которое приводит к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной смерти пациентов [1]. К настоящему времени 37 патологических состояний, ассоциированных с повышением ДЛА, на основании общности патогенетических особенностей, клинической картины и терапевтических подходов, сгруппированы в 5 клинических групп [2]. Больные с нарушением функции почек включены в 5-ю категорию по классификации ВОЗ: в раздел «ЛГ с неясной или многофакторной этиологией» [2]. Сначала (в 2008 г.) в эту группу были включены больные, получающие лечение программным гемодиализом, а при последнем пересмотре классификации ЛГ (в 2013 г.) – и пациенты на додиализных стадиях хронической болезни почек (ХБП) [3].

У пациентов, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ), повышение систолического давления в легочной артерии (СДЛА), по данным ЭХО-КГ, регистрировалось в 30–58% случаев при лечении гемодиализом и в 12,5–42% при проведении перитонеального диализа [4–11]. У больных на додиализной стадии ХБП при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) >60 мл/мин ее частота составляла 23,7%, достигая 48,2% при снижении СКФ менее 60 мл/мин [12]. В крупном китайском исследовании (n=2351), выполненном при широком спектре дисфункции почек, повышение СДЛА прогрессивно нарастало от 2,2% при С1 ст до 37,5% случаев при С5д стадии [13].

Точных данных о распространенности ЛГ у больных с нарушением функции почек нет. Это может быть связано с тем, что в подавляющем

Руденко Т.Е. 119991, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4. Тел.: 8-499-246-61-76, E-mail: atatianaer@yandex.ru

большинстве исследований определение давления в легочной артерии проводилось с помощью ЭХО-кардиографии, а не с использованием катетеризации правых отделов сердца – «золотого стандарта» диагностики ЛГ – и пороговый уровень СДЛА в исследованиях варьировал от 25 до 45 мм рт. ст. [4–13]. Кроме того, у больных, леченных гемодиализом, дополнительное значение имеет время измерения давления в легочной артерии вследствие возможной перегрузки объемом в междиализные дни [14]. Таким образом, в отсутствии проспективных исследований время возникновения данного расстройства и частота его на разных стадиях прогрессирования ХБП не известны и требуют уточнения.

В развитии ЛГ при ХБП обсуждаются несколько механизмов. Нарушение функции почек тесно сопряжено со структурными и функциональными изменениями сердца и сосудов, проявляющихся развитием систолической или диастолической дисфункцией миокарда, поражением клапанного аппарата сердца, ригидностью крупных сосудов [15]. В большинстве исследований обнаружены корреляционные связи между наличием ЛГ и признаками сердечной дисфункции по данным эхокардиографии [4–13]. Патология левых отделов сердца приводит к повышению давления в левом предсердии, пассивное повышение давления ДЛА является следствием обратной передачи давления на легочные вены [1]. В то же время, отсутствие различий в кардиологическом статусе у больных с ХБП без ЛГ и развившейся на фоне лечения ГД позволяют заподозрить дополнительные механизмы ее формирования [5].

Значение хронической перегрузки объемом для развития ЛГ было подтверждено в нескольких работах. У больных среднего возраста, находящихся на перитонеальном диализе, по данным многофакторного анализа, наличие гипергидратации, установленной с помощью метода биоэлектрического импеданса, наряду с индексом массы миокарда левого желудочка и альбумином сыворотки крови, являлись независимыми предикторами ЛГ [10]. В другой работе у больных с ЛГ, находящихся на ЗПТ, отмечалась более выраженная междиализная прибавка массы тела, по сравнению с лицами с нормальным давлением в ЛА [4]. Перегрузка объемом может способствовать хроническому венозному застою в малом круге кровообращения, что, в свою очередь, неблагоприятно влияет на диастолическую функцию левого желудочка [14,16] . Кроме того, у больных с ХБП гипергидратация связана с развитием синдрома обструктивного апноэ сна, характеризующегося эпизодами гипоксемии, которая, в свою очередь, является триггером развития ЛГ [1, 16].

У многих больных с нарушением функции почек сосуществование коморбидных состояний, таких как системные заболевания, поражение печени, гематологические нарушения и т.д., могут влиять на изменение тонуса микроциркуляторного русла в легких, способствуя повышению давления в ЛА, индуцируя или усиливая ЛГ [14,16,17].

Влияние уремии per se и ассоциированных с ней факторов на развитие ЛГ обсуждается в нескольких исследованиях. В ряде работ продемонстрирована связь между повышением СДЛА и длительностью ХБП и диализной терапии, а также лечением методом гемодиализа [4,18,19].

При проведении заместительной почечной терапии (ЗПТ) у пациентов, получающих лечение гемодиализом, частота выявления ЛГ выше, чем у больных, находящихся на перитонеальном диализе [4–13]. Исследователи связывают этот факт с функционированием артериовенозной фистулы. Ее наличие обуславливает ряд гемодинамических эффектов: снижение системного сосудистого сопротивления, увеличение венозного возврата к сердцу и повышение сердечного выброса, что усиливает легочный кровоток и приводит к повышению давления в легочной артерии. В некоторых работах отмечалась взаимосвязь ЛГ со скоростью кровотока в фистуле, временем ее функционирования и локализацией [18, 20, 21]. У пациентов, у которых была проведена успешная трансплантация почки, после закрытия фистулы отмечалось снижение значений систолического давления в легочной артерии и сердечного выброса [20]. С другой стороны – в ряде работ не продемонстрирована взаимосвязь между развитием ЛГ и наличием артериовенозной фистулы, в связи с чем исследователи не отдают ей первостепенное значение в формировании ЛГ при ХБП [7, 22].

В работе A. Kiykim и соавт. 74 больным проводили диализную терапию через центральный венозный катетер с использованием двух типов диализных мембран: ацетатной и высокопоточной полисульфатной. В последнем случае в конце процедуры ГД отмечалось более выраженное снижение уровня систолического давление в ЛА по данным эхокардиографии [23].

Нарушение функции эндотелия, характеризующееся наличием дисбаланса между вазоактивными веществами, является триггером формирования ЛГ [1]. В условиях уремии также развивается дисфункция эндотелия [24–26]. В работе F. Nakhoul и соавт. у всех больных с ХБП, получающих лечение ГД,

вне зависимости от наличия ЛГ уровень ЕТ-1 был повышен по сравнению с контрольной группой и значимо не изменялся после сеанса ГД [20]. В то же время, у больных, леченных ГД и не имеющих ЛГ, базальный уровень метаболитов NO был выше, чем у пациентов с ЛГ. Проведение диализной терапии приводило к повышению уровня NO в обеих субгруппах, более значимо у больных с нормальным уровнем давления в ЛА [20]. Сеансы гемодиализа индуцируют экстракорпоральное повышение тромбоксана B_2 у больных, леченных ГД. В легочных венах происходит первичная активация тромбоксана, и увеличение его концентрации может приводить к повышению давления в сосудах легочной микроциркуляции, нарушению нормального газообмена, вызывая гипоксию и, как следствие, – легочную вазоконстрикцию [27].

В исследованиях у больных с ЛГ обнаруживается локальное повышение провоспалительных цитокинов в ткани легких, окружающих ветви легочных артерий [28, 29]. Уремия per se ассоциирована с наличием хронического системного воспаления [30]. Уточнения роли воспаления в развитии ЛГ было предпринято в работе T. Yu и соавт. у 39 больных, находящихся на программном гемодиализе [21]. Авторы оценивали значения маркеров системного воспаления (по уровню 12 цитокинов, острофазового С-реактивного белка) и локальный воспалительный статус легочных путей по измерению фракционного выдыхаемого оксида азота (FeNO). У больных, имеющих легочную гипертензию, уровни С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина-1β, интерлейкина-6, ФНО-α были значительно выше, чем у больных без ЛГ. До проведения сеанса гемодиализа уровень FeNO у всех больных с тПН был повышен. После процедуры его значения у больных без ЛГ снижались до нормальных значений, тогда как в группе ЛГ оставались повышенными. Между биомаркерами системного воспаления и локального воспаления легочной ткани обнаружена взаимосвязь [21]. Эти данные могут свидетельствовать о роли персистирующего микровоспаления в генезе ЛГ у больных с уремией. Однако, учитывая небольшой размер выборки, требуются дальнейшие исследования.

Одним из основных компонентов уремической васкулопатии при ХБП считают нарушения костно-минерального метаболизма [31]. В эксперименте высокий уровень паратиреоидного гормона (ПТГ) был ассоциирован с кальцификацией легочных сосудов, что приводило к снижению их податливости [32]. В то же время, данные о влиянии изменений уровней фосфора, кальция, ПТГ на развитие ЛГ у пациентов с нарушением функции почек противоречивы [11, 18–20, 25]. Обнаружена взаимосвязь между повышением давления в ЛА и кальцификацией периферических сосудов у больных, находящихся на ЗТП [19]. Учитывая высокую частоту эктопический кальцификации при ХБП, теоретически в этот процесс может быть вовлечена сосудистая сеть легких, что в дальнейшем может повышать риск возникновения ЛГ.

Таким образом, генез возникновения ЛГ у больных с нарушением функции почек сложен. На ее возникновение могут оказывать влияние следующие группы факторов:

1) Увеличение сердечного выброса вследствие наличия артериовенозной фистулы, анемии, дисволемии.

2) Увеличение легочного сосудистого сопротивления, вызываемого дисфункцией эндотелия, кальцификацией сосудов легочного русла, тромбомболия мелких ветвей ЛА при тромбозе фистулы или диализных магистралей, наличие коморбидных состояний, таких как хронические обструктивные заболевания легких, системные заболевания соединительной ткани.

3) Повышение давления заклинивания в ЛА вследствие систолической или диастолической дисфункции миокарда, или поражения митрального клапана [19].

Таким образом, для изучения феномена ЛГ у больных с нарушением функции почек требуются дальнейшие исследования с одновременной оценкой состояния сердечной функции и маркеров уремической васкулопатии. Возникает вопрос, насколько уремическая васкулопатия сходна с васкулопатией, наблюдаемой при легочной артериальной гипертонии, и могут ли данные о процессах, происходящих в системной циркуляции при уремии, быть экстраполированы на сосуды легочного русла [14,16,17].

В ряде работ оценивали прогностическое значение повышенного давления в ЛА. При проспективном 5-летнем наблюдении за больными, у которых диагностировали повышение давления в легочной артерии либо до начала лечения гемодиализом, либо сформировавшими ее во время лечения, выживаемость была сопоставимой, но она была значительно хуже по сравнению с больными с нормальным уровнем давления в легочной артерии [5]. У кандидатов на пересадку почки повышение давления в правом желудочке сердца более 50 мм рт. ст. до операции приводило почти к 4-кратному снижению их выживаемости (ОШ 3.75 [1.17–11.97], p=0,016) [33]. В другой работе у реципиентов по-

чечного трансплантата наличие ЛГ до операции было одним из предиктором раннего отторжения трансплантата [34].

В настоящее время отсутствуют исследования, посвященные лечению ЛГ у больных с дисфункцией почек. Изучение патофизиологических механизмов у этой категории больных поможет выработать адекватные терапевтические стратегии. Для идентифицированных к настоящему времени факторов риска развития ЛГ в арсенале нефрологов имеются инструменты: контроль артериального давления, уровня гемоглобина, достижение сухого массы тела, адекватность диализной терапии, использование кардиотропных препаратов, улучшающих функцию левых отделов сердца [14,16]. Наличие сердечной дисфункции не исключает сосуществования васкулопатии, характерной для ЛГ у больных с ХБП. Однако данных о применении специфических препаратов у этой категории больных нет, более того существует вероятность их неблагоприятного воздействия у больных с ЛГ, имеющих нарушение сердечной и почечной функций [14,16]. Сообщается, что проведение трансплантации почки приводило к снижению давления в ЛА [20]. С учетом прогностического значения ЛГ целесообразно определение СДЛА у кандидатов для трансплантации почки.

Таким образом, генез развития ЛГ у больных с ХБП многофакторный, требующий дальнейшего изучения. Остается открытым вопрос лечения ЛГ у больных с ХБП. Определение уровня давления в легочной артерии может служить новым полезным параметром в стратификации сердечно-сосудистого риска у больных с уремией.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Чазова ИЕ, Авдеев СН, Царева НА и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Тер арх* 2014; 9: 4-23 [Chazova IE, Avdeev SN, Czareva NA i dr. Klinicheskije recomendacii po lecheniju legochoja hypertenzii. *Ter arh* 2014; 9: 4-23]

2. Galie N, Hoeper MM, Humbert M et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30: 2493-2537.doi:10.1093/eurheartj/ehp297

3. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D34-D41. doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.029

4. Fabbian F, Cantelli S, Molino C et al. Pulmonary hypertension in dialysis patients: a cross-sectional Italian study. *Int J Nephrol* 2010; 2011: 283475. doi.org/10.4061/2011/

5. Yigla M, Fruchter O, Aharonson D et al. Pulmonary hypertension is an independent predictor of mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2009; 75: 969–975 doi: 10.1038/ki.2009.10.

6. Ramasubbu K, Deswal A, Herdejurgen C et al. A prospective echocardiographic evaluation of pulmonary hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States: prevalence and clinical significance. *Int J Gen Med* 2010; 3: 279–286. doi: 10.2147/IJGM.S12946

7. Unal A, Tasdemir K, Oymak S et al. The long-term effects of arteriovenous fistula creation on the development of pulmonary hypertension in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2010; 14: 398–402. DOI: 10.1111/j.1542-4758.2010.00478.x

8. Agarwal R. Prevalence, determinants and prognosis of pulmonary hypertension among hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transpl* 2012; 27: 3908-3914 doi: 10.1093/ndt/gfr661

9. Бородулина ЕО, Карпунин СА, Шутов АМ. Легочная гипертензия у больных на гемодиализе. *Клин нефрол* 2015; (1):19-22 [Borodulina EO, Karpunin SA, Shutov AM. Legochaja hypertenzia u bolnyx na hemodialise. Klinicheskaja nefrologija. 2015; (1):19-22]

10. Unal A, Sipahioglu M, Oguz F et al. Pulmonary hypertension in peritoneal dialysis patients: prevalence and risk factors. *Perit Dial Int* 2009; 29: 191–198

11. Kumbar L, Fein PA, Rafiq MA et al. Pulmonary hypertension in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial* 2007; 23: 127–131

12. Yang QM, Bao XR. Pulmonary hypertension in patients with stage 1-3 chronic kidney disease. *Genetics and molecular research* 2014; 13 (3): 5695-5703 DOI dx.doi.org/10.4238/2014.July.25.25

13. Li Z, Liang X, Liu S et al. Pulmonary hypertension: epidemiology in different CKD stages and its association with cardiovascular morbidity. *PLOS ONE* 2014; 9 (12): e114392. DOI: 10.1371/journal.pone.0114392

14. Bolignano D, Rastelli S, Agarwal R et al. Pulmonary Hypertension in CKD. *Am J Kidney dis* 2013; 61(4): 612-622. http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.07.029

15. Моисеев ВС, Мухин НА, Смирнов АВ и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. *Росс кардиол журн* 2014; 8 (112): 7-37 [Moiseev VC, Muhin NA, Smirnov AV i dr. Serdechno-sosudistiyi risk i hronicheskaja bolezn pochek: strategii kardio-nefroprotekcii. Ross kardiol gurn 2014; 8 (112): 7-37]

16. Kawar B, Ellam T, Jackson C, Kiely D. Pulmonary Hypertension in Renal Disease: Epidemiology, Potential Mechanisms and Implications. *Am J Nephrol* 2013; 37: 281-290. DOI: 10.1159/000348804

17. Zoccali C. Pulmonary hypertension in dialysis patients: a prevalent, risky but still uncharacterized disorder. *Nephrol Dial Transpl* 2012; 27: 3674-3677. doi: 10.1093/ndt/gfs425

18. Havlucu Y, Kursat S, Ekmekci C et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic renal failure. *Respiration* 2007; 74: 503–510. DOI: 10.1159/000102953

19. Kim SC, Chang HJ, Kim MG et al. Relationship between pulmonary hypertension, peripheral vascular calcification, and major cardiovascular events in dialysis patients. *Kidney Res Clin Pract* 2015; 34: 28–34. doi:10.1016/j.krcp.2015.01.003

20. Nakhoul F, Yigla M, Gilman R et al. The pathogenesis of pulmonary hypertension in haemodialysis patients via arterio-venous access. *Nephrol Dial Transpl* 2005; 20: 1686–1692. doi:10.1093/ndt/gfh840

21. Yu TM, Chen YH, Hsu JY et el. Systemic inflammation is associated with pulmonary hypertension in patients undergoing haemodialysis. *Nephrol Dial Transpl* 2009; 24: 1946–1951. doi: 10.1093/ndt/gfn751

22. Yigla M, Banderski R, Azzam ZS, et al. Arterio-venous access in end-stage renal disease patients and pulmonary hypertension. *Ther Adv Respir Dis* 2008; 2: 49–53 doi: 10.1177/1753465808089456

23. Kiykim AA, Horoz M, Ozcan T et al. Pulmonary hypertension in haemodialysis patients without arteriovenous fistula: the effect of dialyzer composition. *Ren Fail* 2010; 23: 1148-1152. DOI: 10.3109/0886022X.2010.516854

24. Zoccali C. Endothelial dysfunction and the kidney: emerging risk factors for renal insufficiency and cardiovascular outcomes in essential hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(4 Suppl 2):S61-63. doi:10.1681/ASN.2005121344

25. Смирнов АВ, Петрищев НН, Мнускина ММ и др. Дисфункция эндотелия и апоптоз на ранних стадиях хронической болезни почек. *Тер арх* 2012; 84 (6): 9-15

26. Эмануэль ВЛ, Мнускина ММ, Смирнов АВ и др. Аннексин-5 – биохимический маркер ранних сосудистых нарушений при хронической болезни почек. *Клин лаб диагн* 2013; (4): 9-10

27. Abdelwhab S, Elshinnawy S. Pulmonary hypertension in chronic renal failure patients. *Am J Nephrol* 2008; 28: 990-997. DOI:10.1159/000146076

28. Dorfmuller P, Zarka V, Durand-Gasselin I et al. Chemokine RANTES in severe pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:534-539. doi: 10.1164/ajrccm.165.4.2012112

29. Joppa P, Petrasova D, Stancak B et al. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension. *Chest* 2006;130:326-333. DOI 10.1378/chest.130.2.326

30. Carrero JJ, Stenvinkel P. Persistent inflammation as a catalyst for other risk factors in chronic kidney disease: a hypothesis proposal. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: S49–S55. doi: 10.2215/CJN.02720409

31. Нефрология. Национальное руководство, ред. Н.А. Мухин. ГЭОТАР-Медия, М., 2009. 720 с. [Nefrologia. Nasionalnoe rucovodstvo. Muhin NA red. GAOTAR-media, M., 2009. 720 s]

32. Akmal M, Barndt RR, Ansari AN et al. Excess PTH in CRF induces pulmonary calcification, pulmonary hypertension and right ventricular hypertrophy. *Kidney Int* 1995; 47: 158–163. doi:10.1038/ki.1995.18

33. Issa N, Krowka MJ, Griffin MD et al. Pulmonary hypertension is associated with reduced patient survival after kidney transplantation. Transplantation 2008; 86: 1384–1388. DOI: 10.1097/TP.0b013e318188d640

34. Zlotnick DM, Axelrod DA, Chobanian MC at al. Non-invasive detection of pulmonary hypertension prior to renal transplantation is a predictor of increased risk for early graft dysfunction. *Nephrol Dial Transpl* 2010; 25: 3090-3096. doi: 10.1093/ndt/gfq141

Сведения об авторах:

Руденко Татьяна Евгеньевна, канд. мед. наук
Россия, 119991, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4. Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, научно-исследовательский отдел нефрологии Научно-исследовательского центра, старший научный сотрудник. Тел. 8-499-246-61-76, E-mail atatianaer@yandex.ru
Tatiana E. Rudenko MD PhD
Affiliations: 119991 Russia, Moscow, ul. Rossolimo, d. 11, str. 4. Sechenov First Moscow State Medical University, Scientific research department of Nephrology Scientific research Institute Senior researcher scientist, Phone 8-(499)-246-61-76, E-mail atatianaer@yandex.ru

Проф. Кутырина Ирина Михайловна, д-р мед. наук
Россия, 119991, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4. Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, кафедра нефрологи и гемодиализа, Институт профессионального образования. Тел. 8-499-246-61-76, E-mail atatianaer@yandex.ru
Prof. Irina M.Kutyrina MD PhD DMedSci.
Affiliations: 119991 Russia, Moscow, ul. Rossolimo, d. 11, str. 4. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Nephrology and hemodialysis Institute of professional education. Phone 8-(499)-246-61-76, E-mail atatianaer@yandex.ru

Васильева Мария Павловна
119991, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4. Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, кафедра нефрологи и гемодиализа, Институт профессионального образования, аспирант. Тел.: 8-499-246-61-76, E-mail gelianna@mail.ru
Maria P. Vasilyeva MD
Affiliations: 119991 Russia, Moscow, ul. Rossolimo, d. 11, str. 4. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Nephrology and hemodialysis Institute of professional education. Postgraduate student Phone 8-(499)-246-61-76, E-mail gelianna@mail.ru

Проф. Соломахина Нина Иосифовна, д-р мед. наук
Россия, 119991, Москва, ул. Бол. Пироговская, д. 6, стр. 1. Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, кафедра госпитальной терапии № 1 лечебного факультета. Тел. (499) 248-72-48, E-mail gelianna@mail.ru
Prof. Nina I.Solomakhina MD PhD DMedSci.
Affiliations: 119991 Russia, Moscow, ul. Rossolimo, d. 11, str. 4. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of hospital therapy № 1. Phone (499)-248-72-48, E-mail gelianna@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 30.07.2015 г.
Принята в печать: 25.01.2016 г.

ISSN 1561-6274. Нефрология. 2016. Том 20. №2.

© О.В.Комарова, А.Н.Цыгин, Л.С.Намазова-Баранова, А.А.Баранов, 2016
УДК 616.61-036.12-053.32

О.В. Комарова[1], А.Н. Цыгин[1], Л.С. Намазова-Баранова[1], А.А. Баранов[1]

СКОРОСТЬ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ У ДЕТЕЙ

[1]Научный центр здоровья детей НИИ педиатрии, Москва, Россия

O.V. Komarova[1], A.N. Tsygin[1], L.S. Namazova-Baranova[1], A.A. Baranov[1]

THE RATE OF DIFFERENT ETIOLOGY CHRONIC KIDNEY DISEASE PROGRESSION IN CHILDREN

[1]Scientific center of children's health of Scientific research Institute of pediatrics, Moscow, Russia

РЕФЕРАТ

АКТУАЛЬНОСТЬ. Для оценки прогноза хронической болезни почек и своевременного применения превентивных терапевтических возможностей крайне важной задачей являются установление скорости прогрессирования нефропатий и выявление ранних клинических маркеров развития нефроскероза. *ЦЕЛЬ:* установление закономерностей достижения ХБП С3 стадии у детей с нефропатиями иммунного и неиммунного генеза. *ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ*. В проведенном ретроспективном анализе историй болезни 145 детей с ХБП иммунного (стероидрезистентный нефротический синдром, n=75) и неиммунного генеза (наследственный нефрит, поликистоз почек, рефлюкс-нефропатия, врожденные аномалии почек, n=70) была проанализирована динамика СКФ методом Каплана–Мейера от момента дебюта болезни до возраста достижения ХБП С3 стадии. *РЕЗУЛЬТАТЫ.* Установлены сроки достижения ХБП С3 стадии в зависимости от степени выраженности протеинурии и артериальной гипертензии. Продемонстрировано, что при достижении ремиссии стероидрезистентного нефротического синдрома в условиях селективной иммуносупрессивной терапии в 100% случаев отсутствовало прогрессирование болезни более 5 лет. При изучении темпов прогрессирования у пациентов с гетерогенной группой неиммунных нефропатий установлено, что наименьший период до снижения СКФ ниже 60 мл/мин (5 лет) отмечен у пациентов при наличии артериальной гипертензии II степени в условиях как минимальной (менее 1 г/сут), так и умеренной (1–2 г/сут) протеинурии. *ЗАКЛЮЧЕНИЕ*. Таким образом, возможность оценить темпы развития неблагоприятных исходов ХБП в детском возрасте способствует оптимизации терапевтической тактики и значимо влияет на замедление скорости снижения функций почек.

Ключевые слова: ХБП, скорость прогрессирования, дети.

ABSTRACT

RELEVANCE. Determination of nephropathy progression rate and reveal of early nephrosclerosis development clinical markers are extremely important for evaluation of chronic kidney disease prognosis and use of preventive therapeutic possibilities. *THE AIM:* to define regularities of progression to the CKD 3 stage in children with immune and non-immune nephropathies. *PATIENTS AND METHODS.* Due to retrospective analysis of 145 cases of children with immune CKD (steroid resistant nephrotic syndrome, n=75) and non-immune CKD (congenital nephritis, reflux-nephropathy, cystic disease, congenital kidney abnormalities, n=70) GFR dynamics was analyzed by Kaplan-Meier method from the onset of disease till age of CKD 3 stage. *RESULTS.* Established period for achievement CKD 3 stage depends on degree of proteinuria and arterial hypertension. Efficacy of selective inmmusupresive therapy in SRNS provides no 5-years GFR decline in 100% cases. In patients with non-immune nephropathies the highest rate of progression (to GFR lower 60 ml/min) was found in children with 2 stage arterial hypertension combined with low (less than 1 g/days), and moderated (1-2 g/days) proteinuria. *CONCLUSION.* Therefore, possibility of adverse outcomes progression rate evaluation in children with CKD promotes the optimization of therapeutic tactics and significantly influences on delay of kidney functions declining.

Key words: CKD, progression rate, children.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время большое внимание нефрологи, терапевты и педиатры уделяют совершенствованию ранней диагностики хронической патологии почек. Этот интерес связан с необходимостью своевременной коррекции основных проявлений почечной патологии с целью замедления темпов прогрессирования болезни до терминальной почечной недостаточности, требующей заместительной диализной терапии и трансплантации органа [1–4].

Внедрение в педиатрическую практику определения стадий хронической болезни почек (ХБП) в соответствии с общепринятой классификацией KDOQI должно способствовать унификации подхода к выявлению рисков развития терминальной по-

Комарова О.В. Москва, Ломоносовский пр., д. 2. НИИ педиатрии, ФГБУ Научный центр здоровья детей Минздрава РФ, нефрологическое отделение. Тел.: +7-499- 134-13-08, E-mail: komarova@nczd.ru

чечной недостаточности (тПН), оценки эффективности нефропротективного лечения, установлению сроков начала заместительной почечной терапии [5–7], что, безусловно, крайне важно для прогноза продолжительности и качества жизни ребенка.

Интерес представляет и анализ нозологической структуры ХБП в детском возрасте, который был проведен в ряде стран. В исследовании американских нефрологов NAPRTCS в 2008 г. [8] при анализе историй болезни более 7000 пациентов моложе 21 года были выявлены следующие наиболее частые причины ХБП:

– врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей – 48%;

– гломерулонефриты – 14%;

– наследственные нефропатии – 10%.

Близкие результаты были получены в двух европейских исследованиях [9, 10]. Данные бельгийских и итальянских специалистов показали несколько более высокую частоту врожденных аномалий развития мочевой системы (58–59%) и наследственных нефропатий (15–19%), в то время как вклад гломерулонефритов был ниже (5–7%). Сопоставимые результаты получены также нефрологами Турции, Австралии, Японии. В то же время, по данным ученых из Индии и Латинской Америки, в этих регионах наиболее частой причиной ХБП у детей является хронический гломерулонефрит (до 60% случаев) [11–14].

Основным критерием прогрессирования ХБП является снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) – главного параметра оценки функционального состояния почек [15,16]. В клинической практике детского нефролога СКФ принято рассчитывать по формуле, предложенной в 1976 г. Шварцем [17].

Большой прогностический интерес представляет установление темпов снижения функций почек при различных нозологических формах почечной патологии в детском возрасте. Так, M. Litwin показал, что у детей с негломерулярной патологией со средним уровнем СКФ 43 мл/мин и среднем уровнем протеинурии 0,57 г/сут снижение СКФ до тПН через 3 года констатируется в 42% случаев [18].

C. Celedon провел мониторинг СКФ у детей с дисплазией почек, рефлюкс-нефропатией, обструктивными уропатиями с рождения до возраста пубертата. Было установлено, что начало снижения СКФ в 47% случаев происходит в возрастном диапазоне 3–11 лет, у 42% пациентов – уже в пубертатном периоде [19].

В литературе представлен и достаточно большой разброс значений скорости прогрессирования первичных гломерулопатий. Так, по данным разных авторов, 5-летняя почечная выживаемость у детей и взрослых со стероидрезистентным нефротическим синдромом колеблется в пределах 50–94% и определяется по заключению исследователей характером и выраженностью морфологических повреждений, уровнем протеинурии и проводимой иммуносупрессивной терапией [20–23].

Целью настоящего исследование стало установление закономерностей достижения ХБП С3 стадии у детей с нефропатиями иммунного и неиммунного генеза.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Был проведен ретроспективный анализ историй болезни 145 детей (66 девочек, 79 мальчиков) с прогностически неблагоприятными формами нефропатий, которые были госпитализированы в нефрологическое отделение НИИ педиатрии ФГБУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава РФ в период с 2004 по 2013 г.

Средний возраст пациентов составил 11±4 года. В данный анализ были включены пациенты как с прогностически неблагоприятными формами стероидрезистентного нефротического синдрома (СРНС) (65 – с ФСГС и 10 — с МПГН 1-го типа), так и дети с различными неиммунными нефропатиями (n=70), сопровождающимися выраженным повреждением тулубоинтерстициального аппарата почки. В группу пациентов с неиммунной патологией также были включены дети с врожденными пороками развития почек и мочевых путей (таблица). Средний период наблюдения за пациентами, включенными в ретроспективный анализ, составил 7,7±3,9 (2–16) года.

Спектр нозологических форм пациентов, включенных в исследование на момент окончания периода наблюдения

Клинический диагноз	Число детей
СРНС с морфологической основой ФСГС	65
СРНС с морфологической основой МПГН	10
Рефлюкс-нефропатия	16
Состояние после перенесенного ГУС	11
Наследственный нефрит	12
Нефронофтиз	3
Ренальный тубулярный ацидоз	1
Хронический интерстициальный нефрит	4
Нефросклероз в исходе острого тубулярного некроза	1
Цистиноз	7
Поликистоз почек, аутосомно-рецессивный вариант	8
Поликистоз почек, аутосомно-доминантный вариант	4
Агенезия правой почки в сочетании с кистозной дисплазией левой почки	1
Двусторонняя гипоплазия почек	1
Двусторонний мегауретер	1

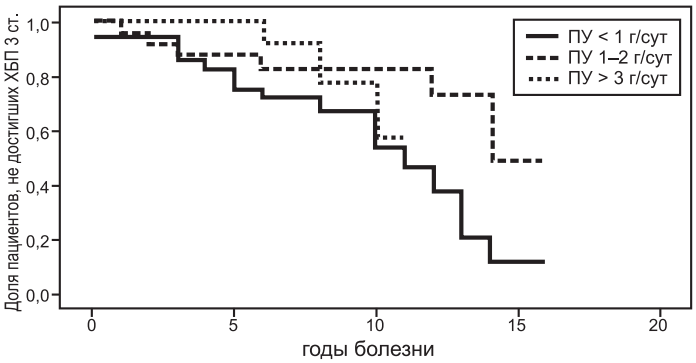

Рис. 1. Динамика прогрессирования ХБП у детей в зависимости от уровня персистирующей протеинурии.

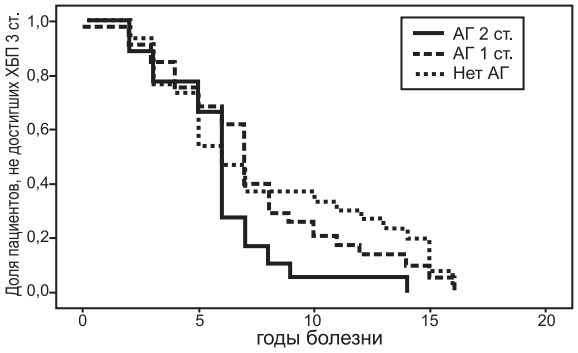

Рис. 2. Динамика прогрессирования ХБП у детей в зависимости от наличия артериальной гипертензии с дебюта болезни.

Выбор ХБП С3 стадии в качестве конечной точки был обусловлен тем, что именно снижение СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м^2 отражает гибель более 50% функционирующих нефронов и тем самым становится показателем необратимости склеротических процессов в почечной ткани [24]. СКФ рассчитывали по формуле Шварца с использованием значений коэффициента, применяемого при измерении сывороточного содержания креатинина в мкмоль/л (Schwartz G.J., 1987):

СКФ = рост (см)/креатинин сыв. (мкмоль/л) × коэффициент,

где коэффициент равен 48,6 (дети 2−12 лет, девочки старше 12 лет) и 61,6 (мальчики старше 12 лет). Результат выражен в мл/мин/1,73 м^2.

Статистический анализ результатов выполняли с использованием пакета прикладных статистических программ «Microsoft Excel 2007» («Microsoft», США).

Результаты исследования представлены как средняя арифметическая±ошибка средней. Для выявления различий использовали t-критерий Стьюдента. Ретроспективно динамику СКФ оценивали при помощи метода Каплана–Мейера с момента дебюта болезни до возраста достижения ХБП С3 стадии или завершения наблюдения в педиатрическом стационаре. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Изначально было проанализировано влияние ключевых факторов риска прогрессирования патологии почек: персистирующей протеинурии (ПУ) и артериальной гипертензии (АГ) на скорость снижения выделительной функции почек. Для этого все пациенты были стратифицированы в зависимости от уровня протеинурии и степени выраженности артериальной гипертензии.

В зависимости от выраженности персистирующей протеинурии дети были разделены на 3 группы:

1-я группа – 39 детей с активным стероидрезистентным нефротическим синдромом или с наследственным нефритом, клинически проявляющимися гематурией в сочетании с нефротическим синдромом (протеинурия более 3 г/сут);

2-я группа – 35 детей с наследственным нефритом, состоянием после перенесенного гемолитико-уремического синдрома, а также дети с умеренной активностью фокально-сегментарного гломерулосклероза с умеренной протеинурией (1−2 г/сут);

3-я группа – 71 ребенок с различной неиммунной патологией, а также пациенты, достигшие ремиссии нефротического синдрома с протеинурией <1 г/сут.

Установлено (рис. 1), что при стойкой протеинурии более 3 г/сут прогрессивное снижении СКФ ниже 60 мл/мин/1,73м^2, в среднем, происходит через 7,8±0,44 (6−10) года от дебюта болезни. Это достоверно быстрее, чем при протеинурических формах нефропатий с более низким уровнем протеинурии: 11,1±0,9 (9−12) года при персистирующей протеинурии в пределах 1−2 г/сут и 10,9±0,7 (4−12) года при протеинурии не более 1 г/сут ($p<0,05$).

В настоящем исследовании также дана оценка скорости достижения ХБП С3 стадии в зависимости от наличия и степени выраженности артериальной гипертензии (рис. 2).

Показано, что артериальная гипертензия II степени, наблюдаемая от дебюта болезни, оказывает значимое влияние на увеличение скорости прогрессирования нефропатий. Средний срок достижения 3-й стадии ХБП у этих больных составил 6,9±0,7 года, что достоверно меньше, чем у пациентов без исходной артериальной гипертензии или при наличии АГ I степени: 8,7±0,7 и 8,6±0,7 г/сут соответственно ($p<0,05$). Патологическое

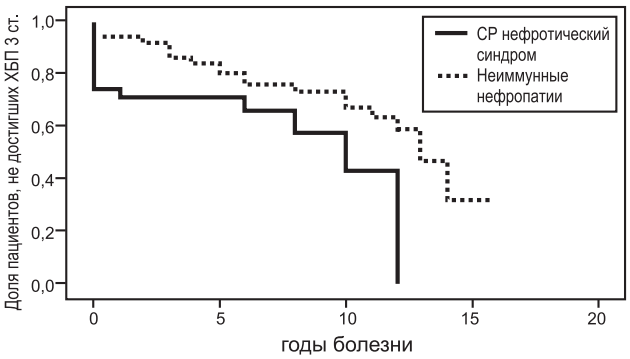

Рис. 3. Темпы достижения ХБП С3 стадии при стероидрезистентном нефротическом синдроме и неиммунной патологии.

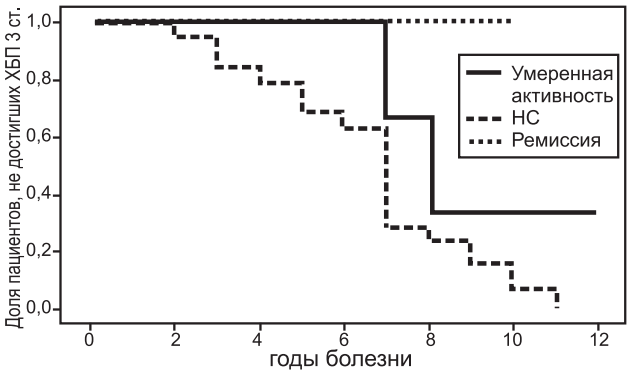

Рис. 4. Динамика прогрессирования ФСГС в зависимости от эффективности терапии циклоспорином А.

влияние АГ определило необходимость проведения медикаментозной коррекции АД в 100% случаев у данной группы детей.

Следует констатировать, что в нашей работе такие параметры, как возраст и пол ребенка, а также возраст дебюта болезни не оказали значимого воздействия на скорость прогрессирования ХБП (p=0,08).

В то же время, при проведении сравнительного анализа темпов прогрессирования патологии в зависимости от формы болезни и проводимой терапии были установлены устойчивые закономерности. Так, у детей с первичным нефротическим синдромом, резистентным к стандартной стероидной терапии, средний период прогрессирования до ХБП необратимой С3 стадии был достоверно меньше (рис. 3), чем у детей с неиммунной патологией (6,3±0,4 и 8,2±0,6 года соответственно, p<0,05).

Детальный анализ выборки пациентов с иммунными нефропатияями позволил выявить влияние различных схем терапии, направленной на снижение протеинурии, изменение темпов прогрессирования ХБП. Было установлено, что купирование протеинурии нефротического уровня вследствие применения патогенетической иммуносупрессивной терапии определяет прогноз болезни.

Так, при исследовании течения нефротического синдрома при ФСГС (рис. 4) в условиях приема селективного иммуносупрессивного препарата циклоспорина А (ЦсА) в средней дозе 3,9 (3–5) мг/кг/сут констатировано достижение ремиссии у 68% пациентов. Средняя длительность терапии циклоспорином А у них составила 3 года 2 мес. В 100% случаев при достижении ремиссии в условиях данной терапии отсутствовало снижение СКФ на протяжении от 5 до 13 лет, в среднем в течение 7,5 лет.

У 10% детей на фоне лечения ЦсА отмечено снижение уровня протеинурии до 1–2 г/сут. Сохранение СКФ > 90 мл/мин/1,73м^2 определяли у данной группы пациентов в 67% случаев, с достижением конечной точки, в среднем, в течение 7 (5–12) лет. При отсутствии эффекта от проводимой терапии ЦсА (22% больных) прогрессирование ФСГС до ХБП С3 стадии отмечено во всех случаях в сроки от 6 до 11 лет, медиана периода до снижения СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м^2 составила 6 лет.

При анализе течения болезни у 10 детей с МПГН 1-го типа, у которых проводилась патогенетическая терапия мофетила микофенолатом (ММФ) в средней дозе 1000 мг/м^2, ремиссия была констатирована в 40% случаев. При достижении ремиссии у 100% пациентов в течение 6 лет отсутствовало прогрессирование заболевания. При неэффективности данной терапии у большинства детей (83%) отмечается прогрессивное снижение выделительной функции почек до ХБП С3 стадии в течение 6 лет.

У всех детей с неиммунными нефропатиями, включенных в анализ, появление протеинурии было диагностировано при отсутствии снижения СКФ. Средний период до появления протеинурии от начала болезни или от рождения при наличии врожденной патологии составил 3,5 лет (от 1 до 6 лет). Пациенты были разделены в зависимости от уровня протеинурии на начальной стадии болезни при СКФ > 90 мл/мин/1,73 м^2 на две группы: с протеинурией менее 1 г/сут (n=38) и с протеинурией более 1 г/сут (n=32).

Достоверной разницы в скорости снижения СКФ в зависимости от уровня протеинурии не было получено (8 лет при протеинурии менее 1 г/сут и 9 лет при протеинурии более 1 г/сут соответственно). Дополнительная стратификация по наличию и степени выраженности АГ (рис.5) позволила выявить, что наименьший период (не более 5 лет) до снижения СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м^2 отмечен у пациентов при наличии АГ II степени как в условиях минимальной протеинурии (менее 1 г/сут), так и ее умеренной выраженности (1−2 г/сут) (p<0,05).

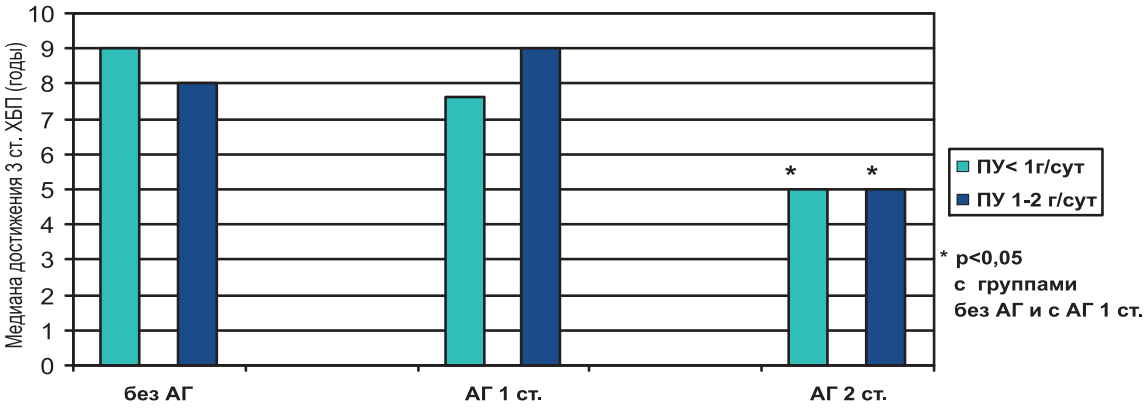

Рис. 5. Медианный временной период до снижения СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² у детей с протеинурическими формами неиммунных нефропатий.

Полученный результат демонстрирует сочетанное влияние протеинурии и артериальной гипертензии на скорость прогрессирования ХБП неиммунного генеза, что обосновывает целесообразность раннего проведения нефропротективной антипротеинурической и гипотензивной терапии у данной группы пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном нами ретроспективном исследовании была проанализирована динамика изменения СКФ, а также основных клинико-лабораторных параметров у детей с потенциально прогностически неблагоприятными формами иммунных и неиммунных нефропатий. Важность такого анализа определяла необходимость оценки темпов прогрессирования ХБП различного генеза и определения основных факторов риска неблагоприятного течения патологии. В настоящее время число таких исследований в педиатрии невелико [25–27], а значимость несомненна для максимально объективного прогнозирования течения болезни у детей с вновь диагностированной патологией почек и для персонализации терапевтической тактики [28–30].

Четкое ранжирование стадий болезни в соответствии с концепцией ХБП, использованное в настоящей работе, дало возможность единообразно оценивать темпы прогрессирования различной патологии у детей.

Катамнестическое обследование представительной выборки детей на разных стадиях ХБП позволило выявить основные клинические предикторы, определяющие скорость прогрессирования прогностически неблагоприятных форм как идиопатического нефротического синдрома, так и разнородной группы неиммунных нефропатий. Было показано, что, несмотря на патогенетические различия иммунных и неиммунных вариантов ХБП, на этапе развития склеротических изменений в почечной ткани скорость их прогрессирования определяется именно выраженностью протеинурии и артериальной гипертензии. Адекватность коррекции этих факторов в условиях патогенетической селективной иммуносупрессивной и нефропротективной терапии способствует значимому увеличению длительности периода до начала необратимых склеротических изменений в почечной ткани.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установленное единство патогномоничных клинических факторов прогрессирования иммунной и неиммунной патологии почек подтверждает методологическую правомочность и прогностическую целесообразность использования концепции хронической болезни почек в детской нефрологии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Смирнов АВ, Шилов ЕМ, Добронравов ВА, Каюков АГ и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Клин нефрол* 2012; (4): 4-26 [Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov VA, Kayukov AG. nacionalnie rekomendacii. Hronicheskaya bolezn pochek: osnovnye principy skrininga, diagnostiki, profilaktiki I podhodov k lecheniyu. Klinicheskaya nefrologia, 2012 (4):4-26

2. Швецов МЮ, Бобкова ИН, Колина ИБ, Камышова ЕС; ЕМ. Шилов, ред. Современные принципы диагностики и лечения хронической болезни почек: методическое руководство для врачей. Саратов, 2011. [Shvetzov MYu, Bobkova IN, Kolina IB, Kamyshova ES, red. Shiloc EM. Sovremennie principy diagnostiki i lecheniya hronicheskoy bolezni pochek: metodicheskoe rukovodstvo dlya vrachey. Saratov, 2011]

3. Coresh J, Stevens L, Levey AS. Chronic kidney disease is common: what do we do next? *Nephrol Dial Transplant* 2008; (23):1122-1125. doi: 10.1093/ndt/gfn117

4. El-Nahas AM, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet* 2005; (365):331–340

5. Иванов ДД. Хроническая болезнь почек и хроническая почечная недостаточность у детей. *Нефрология* 2006; (10,3): 100–126 [Ivanov DD. Hronicheskaya bolezn pochek i hronicheskaya pochechnaya nedostatochnost u detey. Nefrologia. 2006 (10,3): 100-126

6. Collins AJ, Chen SC, Gilbertson DT, Foley RN. CKD surveillance using administrative data: Impact on the health care system.

Am J Kidney Dis 2009; 53(Suppl. 3): S27–S36 doi: 10.1053/j.ajkd.2008.07.055

7. Futrakul N, Futrakul P. Urgent call for reconsideration of chronic kidney disease. *World J Nephrol* 2012; 1(6):155–159 doi: 10.5527/wjn.v1.i6.155

8. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS) 2008 Annual report. 2008. The EMMES Corporation, Rockville, MD. URL: https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/Annual%20Report%20-2008.pdf webcite. Accessed 24/01/2014.

9. Ardissino G, Dacco V, Testa S et al, Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the Ital. *Kid Pediatrics* 2003; (111): e382–e387

10. Hiep M, Ismaili K, Collart F et al. Clinical characteristics and outcomes of children with stage 3-5 chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology* 2010; 25 (5): 935-940. doi: 10.1007/s00467-009-1424-2

11. Bek K, Akman S, Bilge I et al. Chronic kidney disease in children in Turkey. *Pediatr Nephrol* 2009;(24):797–806. doi: 10.1007/s00467-008-0998-4

12. Hattori S, Yosioka K, Honda M. Japanese Society for Pediatric Nephrology. The 1998 report of the Japanese National Registry data on pediatric end-stage renal disease patients. *Pediatr Nephrol* 2002; (17):456–461

13. Hogg RJ. Screening for CKD in children: a global controversy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; (4): 509–515. doi: 10.2215/CJN.01210308

14. McTaggart S. McDonald S, Henning P, Dent H. Paediatric report. ANZDATA Registry report 2009, Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry. South Australia: Adelaide, 2009.

15. Мухин НА. Снижение скорости клубочковой фильтрации – общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза. *Тер арх* 2007; (6):5-10. [Muhin NA. Snijenie skorosti klubochkovoy filtracii- obshepopulyacionniy marker neblagopriyatnogo prognosa. Ter archive. 2007 (6):5-10

16. Levey AS, Inker LA, Coresh J. GFR estimation: From physiology to public health. *Am J Kidney Diseases* 2014; (63): 820-834 doi: 10.1053/j.ajkd.2013

17. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine.*Pediatrics* 1976; (58):259 –263

18. Litwin M. Risk factors for renal failure in children with nonglomerular nephropathies. *Pediatric Nephrol* 2004; 19 (2):178-186

19. Celedon CG, Bitsori M, Tullus K. Progression of chronic renal failure in children with dysplastic kidneys. *Pediatric Nephrol* 2007; (22): 1014-1020

20. D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 2011; (365):2398-2411. doi: 10.1056/NEJMra1106556

21. Caltik YA, Aydog O, Akyuz SZ. The relation between treatment and prognosis of childhood membranoproliferative glomerulonephritis. *Ren Fail* 2014; (28):1-5. doi: 10.3109/0886022X.2014.929843

22. Kwon YE, Han SH, Kie JH et al. Clinical features and outcomes of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants in Korean adult patients. *BMC Nephrol* 2014; (25):52 doi: 10.1186/1471-2369-15-52

23. Niaudet P. Long-term outcome of children with steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; (4):1547-1548. doi: 10.2215/CJN.05950809

24. Ратнер МЯ, Серов ВВ, Томилина НА. Ренальные дисфункции (клинико-морфологическая характеристика): монография. Медицина, М., 1977. 296 с. [Ratner M. Ya., Serov V.V., Tomilina N.A. Renalnye disfunkcii (kliniko-morfologicheskaya harakteristika). Medicina, M., 1977, 296]

25. Furth SL, Cole SR, M. Moxey-Mims M. Design and Methods of the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Prospective Cohort Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; (1):1006–1015

26. Soares CM, Diniz JS, Lima EM et al. Clinical outcome of children with chronic kidney disease in a pre-dialysis interdisciplinary program. *Pediatric Nephrol* 2008; (23):2039-2046. doi: 10.1007/s00467-008-0868-0

27. Mendonca AC, Oliveira EA, Froes BP et al. A predictive model of progressive chronic kidney disease in idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2015 Nov;30(11):2011-2020. doi: 10.1007/s00467-015-3136-0

28. Chesney RW, Brewer E, Moxey-Mims M et al. Report of an NIH task force on research priorities in chronic kidney disease in children. *Pediatric Nephrol* 2006; (21):14-25

29. Nguyen T, Toto RD. Slowing chronic kidney disease progression: results of prospective clinical trials in adults. *Pediatric Nephrol* 2008;(23): 1409-1422. doi: 10.1007/s00467-007-0737-2

30. Schnaper HW, Furth SL, Yao LP. Defining new surrogate markers for CKD progression. *Pediatric Nephrol* 2015 Feb; 30(2):193-198. doi: 10.1007/s00467-014-2995-0

Сведения об авторах:

Комарова Ольга Викторовна, д-р мед. наук

Россия, Москва, Ломоносовский пр., д. 2. НИИ педиатрии ФГБУ Научный центр здоровья детей Минздрава РФ. Ведущий научный сотрудник нефрологического отделения. Тел.: +7-499-134-13-08, E-mail: komarova@nczd.ru

Olga Komarova, MD, PHD,

Senior research scientist, pediatric nephrology department, Institute of pediatrics, Scientific center of children's health

Профессор Цыгин Алексей Николаевич

Россия, Москва, Ломоносовский пр., д. 2. НИИ педиатрии ФГБУ Научный центр здоровья детей Минздрава РФ. Заведующий нефрологическим отделением. Тел.: +7-499-134-13-08.

Alexey Tsygin, professor

Head of the pediatric nephrology department, Institute of pediatrics, Scientific center of children's health

Профессор Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна

Россия, Москва, Ломоносовский пр., д. 2. НИИ педиатрии ФГБУ Научный центр здоровья детей Минздрава РФ. Директор, член-корреспондент РАН. Тел.: +7-499-134-13-08.

Leyla Namazova-Baranova, professor, corresponding member of the Russian academy of sciences, director of Institute of pediatrics, Scientific center of children's health

Академик РАН Баранов Александр Александрович, д-р мед. наук

Россия, Москва, Ломоносовский пр., д. 2. ФГБУ Научный центр здоровья детей Минздрава РФ. Директор. Тел.: +7-499-134-13-08.

Alexander Baranov, professor, academician of the Russian academy of sciences, director of Scientific center of children's health

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 15.08.2015 г.
Принята в печать: 25.01.2016 г.

© П.В.Ананьин, О.В.Комарова, Т.В.Вашурина, О.И.Зробок, И.В.Зубкова, Е.А.Брзожовская, Т.Е.Панкратенко, А.Л.Музуров, Д.В.Зверев, А.Н.Цыгин, 2016
УДК [616.61-053.32-06:546.18-008.9]-053.32:577.126

П.В. Ананьин[1], О.В. Комарова[1], Т.В. Вашурина[1], О.И. Зробок[1], И.В. Зубкова[1], Е.А. Брзожовская[1], Т.Е. Панкратенко[2], А.Л. Музуров[3], Д.В. Зверев[3], А.Н. Цыгин[1]

РОЛЬ ФАКТОРА РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ-23 В ПАТОГЕНЕЗЕ НАРУШЕНИЙ ОБМЕНА ФОСФОРА ПРИ НЕФРОПАТИЯХ У ДЕТЕЙ

[1]Отделение нефрологии НИИ педиатрии; [2]Центр гравитационной хирургии крови и гемодиализа Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского; [3]Центр гравитационной хирургии крови и гемодиализа ДГКБ св. Владимира, Москва, Россия

P.V. Ananin[1], O.V. Komarova[1], T.V. Vashurina[1], O.I. Zrobok[1], I.V. Zubkova[1], E.A. Brzozhovskaya[1], T.E. Pankratenko[2], A.L. Muzurov[3], D.V. Zverev[3], A.N. Tsygin[1]

THE ROLE OF FIBROBLAST GROWTH FACTOR-23 IN ABERRATION OF PHOSPHATE METABOLISM PATHOGENESIS IN CHILDREN WITH NEPHROPATHIES

[1]Scientific Centre of Children's Health, [2]Moscow Regional Research and Clinical Institute, [3]St. Vladimir clinical childrens hospital. Moscow, Russia

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Фактор роста фибробластов 23 (FGF-23) – фосфатурический гормон, синтезируемый остеоцитами и играющий важную роль в патогенезе некоторых гипофосфатемических состояний. *ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ* было изучение влияния FGF-23 на состояние минерального обмена при отдельных нефропатиях у детей. *ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.* В исследование включено 87 детей от 7 мес до 17 лет 10 мес. Уровень интактного FGF-23 был измерен методом иммуноферментного анализа (ELISA) у детей с гипофосфатемическим рахитом (n=15), синдромом Фанкони (n=9), хронической болезнью почек 3–5 стадии (n=35), стероидным остеопорозом (n=10) и у детей, не имеющих нефропатий (n=18). У детей с нефропатиями измерены биохимические показатели фосфорного обмена в крови и моче. *РЕЗУЛЬТАТЫ.* В группе сравнения уровень FGF-23 составил 22,92 пг/мл (5,91–54,37), 5 детей исключены из анализа в связи с уровнем FGF-23 ниже границы определения (<5 пг/мл). У детей во всех группах получен достоверно повышенный уровень FGF-23 относительно группы сравнения: при гипофосфатемическом рахите 73,11 пг/мл (40,08–125,71), p<0,01, при синдроме Фанкони – 141,56 пг/мл (34,27–302,64), p<0,01, при хронической болезни почек 613,71 (20,15–6230,77), p<0,01, при остеопорозе – 106,65 (61,64–147,74), p<0,01. У детей с ХБП 3–5 стадии выявлена достоверная корреляция FGF-23 с СКФ (по формуле Шварца), r=–0,678, p<0,01. У детей с синдромом Фанкони на фоне терапии фосфатами и витамином D выявлены высокий уровень FGF-23 и его корреляция с сывороточным фосфором при сохраняющейся гипофосфатемии r=0,843, p<0,05. *ВЫВОДЫ.* Результаты свидетельствуют о вовлечении FGF-23 в патогенез минеральных нарушений при различных нефропатиях. У детей, как и у взрослых, FGF-23 повышается по мере прогрессирования ХБП, достигая максимума при ХБП 5 стадии.

Ключевые слова: фактор роста фибробластов 23, FGF-23, гипофосфатемичесий рахит, синдром Фанкони, остеопороз, хроническая болезнь почек, дети.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Fibroblast growth factor-23 (FGF-23) is a phosphaturic hormone, synthesized by osteocytes and involved in the pathogenesis of several hypophosphatemic diseases. *THE AIM OF STUDY* was to evaluate influence of intact (iFGF-23) on mineral metabolism in children with different nephropathies. *PATIENTS AND METHODS:* 87 children, age from 7 months to 17 years 10 months were included in the study. Level of intact FGF-23 was measured (with ELISA) in children with hypophosphatemic rickets (n=15), Fanconi syndrome (n=9), chronic kidney disease stage 3-5 (n=35), steroid osteoporosis (n=10) and in children without nephropathies (n=18). Routine biochemistry markers of phosphate metabolism were measured in children with kidney diseases. *RESULTS:* FGF-23 level in comparison group was 22,92 pg/ml (5,91-54,37), 5 children were excluded because of undetectable level (<5 pg/ml). All children with kidney diseases had significantly elevated FGF-23 level (in comparison with healthy children): in children with hypophosphatemic rickets FGF-23 level was 73,11 pg/ml (40,08-125,71), p<0,01, in Fanconi syndrome patients – 141,56 pg/ml (34,27-302,64), p<0,01, CKD 3-5 stage patients – 613,71 pg/ml (20,15-6230,77), p<0,01, osteoporosis patients – 106,65 pg/ml (61,64-147,74), p<0,01. Correlation between FGF-23 level and eGFR (using Schwartz formula) in CKD 3-5

Ананьин П.В. Тел.: +74951340449, e-mail: ananin.pv@gmail.com

stage was found, r=-0,678, p<0,01. Children with Fanconi syndrome on phosphate and vitamin D supplementation had elevated FGF-23 level and we found the strong correlation between FGF-23 level and serum phosphate level (r=0,843, p<0,05) despite of hypophosphatemia. *CONCLUSIONS:* Our results suggest that FGF-23 is involved in pathogenesis of mineral disorders in different nephropathies. Besides, FGF-23 is rising with the progression of CKD, reaching maximum level in 5-th stage of CKD in pediatric patients as in adult ones.

Key words: fibroblast growth factor 23, FGF-23, hypophosphatemic rickets, Fanconi syndrome, osteoporosis, chronic kidney disease, children.

ВВЕДЕНИЕ

Фосфор – неотъемлемый элемент каждой живой клетки, необходимый для ряда метаболических процессов. Длительная нехватка неорганического фосфора в организме может приводить к нарушению минерализации костной ткани. В условиях дефицита фосфора страдает формирование минеральной части костной ткани – гидроксиапатита. Стабильный уровень фосфора в сыворотке крови поддерживается равновесием между поступлением из тонкой кишки, экскрецией в почках и депонированием или выведением фосфора из костной ткани. Практически весь фосфор свободно фильтруется в клубочке, в дальнейшем большая его часть (80–97%) реабсорбируется в канальцах, причем процесс напрямую зависит от количества переносчиков на мембране [1].

По современным представлениям регуляция осуществляется взаимодействием паратгормона (ПТГ), кальцитриола и группы пептидов фосфатонинов [2–4]. К фосфатонинам относят несколько веществ: фактор роста фибробластов 23 (FGF-23), секретируемый завитой связанный белок 4 (sFRP4), матричный внеклеточный фосфогликопротеин (MEPE). Все эти вещества приводят к уменьшению количества функционирующих транспортеров на люминальной мембране клеток проксимального канальца почки [5].

FGF-23 является пептидом, состоящим из 251 аминокислоты, продуцирующимся остеоцитами и остеобластами. Перед секрецией в кровоток от молекулы отщепляется 24-аминокислотный сигнальный домен, и в кровоток попадает уже «активный» фактор [6]. В кровотоке интактный FGF-23 (iFGF-23) подвергается второй ферментной реакции, в результате которой образуются два неактивных компонента, С-терминальный и N-терминальный остатки. Непосредственно сам фермент на данный момент еще не идентифицирован, однако выявлены гены, вовлеченные в регуляцию расщепления активного фактора, как например PHEX [7]. Мутацию данного гена находят при Х-сцепленном гипофосфатемическом рахите [6, 8].

Стимулами к продукции и секреции FGF-23 являются 1,25(OH)2D и гиперфосфатемия [6, 9, 10]. Присутствие в кровотоке высокого уровня FGF-23 приводит к значимому снижению реабсорбции фосфора на уровне проксимального канальца. Происходит снижение плотности содержания NaPiIIa и NaPiIIc на поверхности щеточной каемки клеток почечного канальца. FGF-23 оказывает действие путем активации рецептора (FGFR1, FGFR3 и/или FGFR4) в присутствии кофактора Klotho [11]. Также FGF-23 блокирует фермент 1α-гидроксилазу (CYP27B1), отвечающий за гидроксилирование 25-(OH)D и синтез кальцитриола [12]. В свою очередь 1,25(OH)2D стимулирует синтез FGF-23 [13]. Высокий уровень FGF-23 приводит к угнетению функции паращитовидных желез через механизм, опосредованный FRFR и Klotho [14, 15].

Существуют группа редких заболеваний, обусловленных изолированной почечной потерей фосфатов, обозначающихся как гипофосфатемические рахиты. Выделяют несколько типов гипофосфатемических рахитов: аутосомно-доминантный (обусловлен мутацией гена FGF-23, которая приводит к его устойчивости к протеолизу [16, 17]), Х-сцепленный (обусловленный мутацией гена PHEX, вовлеченного в протеолиз FGF-23 [16]), аутосомно-рецессивный (наиболее редкая форма, обусловленная мутациями в одном из генов DMP1, ENPP1, FAM20c или DMP4 [18]), которые также принимают участие в деградации интактного FGF-23 [19–22]. Все описанные мутации приводят к увеличению содержания iFGF-23.

В подавляющем большинстве случаев дебют происходит в раннем детском возрасте. Как правило, первым и основным признаком гипофосфатемического рахита являются деформации ног, появляющиеся сразу после того, как ребенок начинает вставать и ходить. В дальнейшем деформации прогрессируют, дети отстают в росте. Деформации ног значительно затрудняют передвижения, нарушают походку, нередко больные жалуются на боли в костях [23]. Ранняя постановка диагноза наследственных гипофосфатемических рахитов редка, так как при появлении первых деформаций у детей, как правило, ставится диагноз витамин-D-дефицитного рахита и проводится соответствующее лечение. При обследовании этих детей

выявляются гипофосфатемия и нормальный или незначительно сниженный уровень витамина D, также обычно выявляется повышенный уровень щелочной фосфатазы крови [24]. При выполнении рентгенологических исследований картина не имеет какой-то специфичности: описываются снижение минерализации костей, деформации трубчатых костей, неровные контуры зон роста. С возрастом и прекращением роста, как правило, деформации перестают прогрессировать, но остеомаляция сохраняется. Кроме того, у больных с гипофосфатемическими рахитами описана энтезопатия, кальцификация связок и сухожилий [24, 25].

В лечении традиционно в отечественной литературе рекомендуется высокодозная терапия витамином D (до 50 000 МЕ/сут) и его активными метаболитами (альфакальцидол, кальцитриол). Препараты одно- и двузамещенного фосфата натрия широко применяются в мире, существуют сразу несколько лекарственных форм, однако на сегодняшний день ни одна из них не зарегистрирована в России, в отечественной литературе упоминаются раствор Жоли [26] и раствор неорганических фосфатов. Зачастую наши больные принимают препараты, привезенные из-за границы. На сегодняшний день зарегистрирован один препарат, являющийся смесью неорганических фосфатов. Однако он зарегистрирован как слабительное средство, и его использование с целью восполнения потерь фосфора не предусмотрено инструкцией.

Консервативная терапия гипофосфатемических рахитов включает восполнение потерь фосфатов и дотацию витамина D. Большинство источников упоминают в качестве витамина D кальцитриол, но допускается использование альфакальцидола. Доза кальцитриола варьирует от 10 до 80 нг/кг/сут, альфакальцидола – 25–50 нг/кг/сут [24, 27, 28, 29]. Все авторы сходятся на том, что превышать дозу 3–3,5 г кальцитриола и 2 г альфакальцидола нецелесообразно, так как это не улучшает прогнозы и повышает риск развития нефрокальциноза [24]. Неорганические фосфаты даются из расчета в разных источниках от 30 до 180 мг/кг/сут (по элементарному фосфору), но большинство последних рекомендаций ограничиваются 20–40 мг/кг/сут [24] и до 80 мг/кг/сут в периоды активного роста ребенка [27]. Целью терапии является значение концентрации неорганических фосфатов крови 1–1,2 ммоль/л [24, 27, 30]. Причин для того, чтобы не допускать избыточного потребления фосфора, несколько: это низкая эффективность высокодозной терапии, плохая переносимость препаратов (боли в животе, тошнота и диарея) и гиперпаратиреоз, который может развиться при длительном избыточном приеме фосфора.

Часто у детей на фоне медикаментозной терапии при раннем начале происходит частичная или полная коррекция деформаций. Это снижает потребность в многоэтапных сложных операциях. Оперативное лечение чаще всего рекомендуется после закрытия зон роста [24, 27, 30, 31], однако это касается вмешательств с выполнением остеотомий. В настоящее время часто применяются малоинвазивные вмешательства, как, например, гемиэпифизеодез, выполняющиеся в более раннем возрасте до закрытия зон роста [24, 32]. Выполнение оперативных вмешательств вне терапии метаболитами витамина D и фосфатов приводит к рецидивам деформаций и множеству послеоперационных осложнений [31].

В последнее десятилетие уделяется много внимание проблеме минеральной костной болезни при ХБП у взрослых и детей. Наиболее ранним маркером минеральных нарушений при снижении скорости клубочковой фильтрации является повышение FGF-23 в сыворотке крови [13, 33, 34]. В исследованиях было показано, что со снижением СКФ возрастает концентрация FGF-23 в крови, достигая максимума при ХБП С5 стадии [35–38].

Результаты единственного опубликованного на сегодняшний день исследования свидетельствуют о том, что у больных с синдромом Фанкони уровень FGF-23 низкий как на фоне терапии, так и без нее. В той же работе мы нашли единственное упоминание о связи FGF-23 с осложнениями стероидного остеопороза [39].

Целью исследования было изучение влияния iFGF-23 на состояние минерального обмена при нефропатиях, сопровождающихся гипофосфатемией и при ХБП С3–5 стадии, а также при остеопорозе, вызванном длительной стероидной терапией.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 87 детей в возрасте от 7 мес до 17 лет 10 мес, 56 девочек и 31 мальчик. Дети с заболеваниями почек были распределены на 4 группы в соответствии с клиническим диагнозом и расчетной СКФ по формуле Шварца.

В группу детей с гипофосфатемическим рахитом вошли 15 девочек в возрасте 10,2±3,5 лет (3 года 9 мес – 17 лет 7 мес) с СКФ по формуле Шварца >90 мл/мин. Диагноз был установлен на основании клинических данных и сведений о наследственности, у двух девочек диагноз Х-сцепленного гипофосфатемического рахита подтвержден генетически (мутации в гене PHEX). Длительность заместитель-

ной терапии фосфатами составляла 37,0±37,1 мес (1–114 мес). Суточная доза препаратов фосфора – 51,8±24,0 мг/кг (16,2–103,3 мг/кг). 11 детей (73,3%) имели в анамнезе оперативные вмешательства по поводу деформаций нижних конечностей, средний возраст первой операции составил 6 лет 10 мес (от 3 до 12 лет).

В группу детей с синдромом Фанкони вошли 9 детей в возрасте 5,08±3,6 года (1 год 4 мес – 11 лет 11 мес), среди них 5 девочек и 4 мальчика. СКФ по формуле Шварца была выше 90 мл/мин. В группу включено 7 детей с диагнозом нефропатический цистиноз (все дети имели молекулярно-генетическое подтверждение), 1 ребенок с синдромом Лоу и один ребенок с синдромом Фанкони в рамках длительно нелеченного дистального ренального тубулярного ацидоза. Все дети на момент включения в исследование получали заместительную терапию фосфатами, длительность терапии составляла от 1 до 60 мес (среднее 19,56 мес, стандартное отклонение 18,68). Суточная доза препаратов фосфора 50,0±28,5 мг/кг (13,4–95,23 мг/кг).

В группу ХБП были включены 35 детей с ХБЮП С3–5 стадии, среди них 16 девочек и 19 мальчиков в возрасте 9,3±5,2 года (7 мес – 17 лет 11 мес), среди них 16 получали заместительную почечную терапию (7 перитонеальный диализ и 9 программный гемодиализ) и 18 детей в додиализной стадии (10 детей с ХБП С3 стадии и 8 – с ХБП С4 стадии).

В группу детей с остеопорозом включены 10 детей (8 девочек и 2 мальчика) в возрасте 11,7±2,9 года (8 лет 6 мес – 17 лет) с СКФ по формуле Шварца >90 мл/мин, получающих длительную высокодозную стероидную терапию нефротического синдрома со снижением минеральной плотности костной ткани по данным рентгеновской остеоденситометрии поясничного отдела позвоночника Т-критерий –2,3±0,8 (от –3,5 до –1,0) и имеющих в анамнезе компрессионные переломы тел позвонков (от 1 до 5) На момент взятия образцов крови все дети получали терапию альфакальцидолом в дозе 11,3±8,3 нг/кг/сут (от 3,8 до 27,3 нг/кг/сут).

Группу сравнения составили 18 детей, не имеющих заболеваний почек возрасте от 3 лет 3 мес до 17 лет 9 мес, 12 девочек и 6 мальчиков.

У всех детей, включенных в исследование, измерен уровень FGF-23 методом иммуноферментного анализа (ELISA).

У всех детей с заболеваниями почек исследованы уровень фосфора, кальция, паратгормона и креатинина сыворотки крови. У всех детей с сохранной функцией почек, а также у части (29%) детей со сниженной СКФ исследован уровень фосфора и креатинина в разовой порции мочи и рассчитана фракционная экскреция фосфора.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием специализированного пакета прикладных программ «SPSS Statistics 20.0» («SPSS Inc: An IBM Company», Chicago, Ill, США). Данные представлены при нормальном распределении в виде среднего арифметического±стандартное отклонение (M±SD), при асимметричном – в виде медианы и интерквартильного размаха (Me, 25% квартиль; 75% квартиль). Для сравнения количественных данных использовали U-тест Манна–Уитни или t-критерий Стьюдента. Для сравнения качественных данных применялся точный критерий Фишера. Оценку силы связи между количественными признаками проводили с помощью рангового коэффициента корреляции (Rs) Спирмена или коэффициента корреляции (r) Пирсона. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные биохимических маркеров минерального обмена в группах представлены в табл. 1. В группах детей с гипофосфатемическим рахитом и синдромом Фанкони получены низкие значения уровня фосфора в крови: 0,92±0,12 и 0,82±0,2 ммоль/л соответственно и не имели достоверных отличий между собой, в группе ХБП получены более высокие значения фосфора в крови ($p<0,05$), а также отмечена большая вариабельность уровня фосфора сыворотке (0,83–4,34 ммоль/л). При анализе уровня фосфора в зависимости от стадии ХБП достоверных различий между С3 и С5 стадией не выявлено. Различий в уровне неионизированного кальция сыворотке между группами не выявлено. Установлена достоверная разница в уровне щелочной фосфатазы в крови. Фракционная экскреция фосфора была достоверно выше при гипофосфатемическом рахите и синдроме Фанкони, чем при остеопорозе.

При обработке результатов исследования FGF-23 из статистического анализа были исключены значения FGF-23 ниже 5 пг/мл, что являлось границей определения для данного набора. В группе сравнения средний уровень FGF-23 составил 22,9±20,1 пг/мл. В других группах показатель оказался достоверно выше (табл. 2, рис. 1, 2). Достоверных отличий уровня FGF-23 в зависимости от пола и возраста не выявлено.

При проведении корреляционного анализа прослежена умеренная корреляция между уровнем FGF-23 и фракционной экскреции фосфора, $p<0,05$ (рис.3), другие исследованные показателей не по-

Таблица 1

Биохимические маркеры минерального обмена в группах

		ГФР	Синдром Фанкони	ХБП	Остеопороз
Фосфор сыворотки, ммоль/л	n	15	9	34	10
	Мин–макс	0,69–1,08	0,82–1,33	0,83–4,34	1,06–1,7
	Среднее	0,92	0,82	1,90 */**	1,41
	Ст. откл.	0,12	0,2	0,69	0,20
Кальций сыворотки, ммоль/л	n	15	9	35	10
	Мин–макс	1,74–2,45	1,98–2,68	1,99–2,9	1,95–2,53
	Среднее	2,31	2,35	2,30	2,35
	Ст. откл.	0,18	0,19	0,21	0,18
ЩФ сыворотки, ЕД/л	n	15	9	34	10
	Мин–макс	80–575 ***/****	239–727 ***/****	38–712****	31–197
	Среднее	381	434	241	92**
	Ст. откл.	129	165	149	54
ПТГ сыворотки, пг/мл	n	15	7	35	10
	Мин–макс	40,2–149,2	5,2–364,4	4,19–2500	6,3–78,7
	Среднее	81	144	425	29
	Ст. откл.	35	129	605	26
ФЭ PO4 (%)	n	15	9	10	10
	Мин–макс	17,5–62,4	29,8–90,4	11,1–68,6	2,7–16,0
	Среднее	29,3****	50,3*/***/****	22,2**	6,8*/**
	Ст. откл.	13,2	17,7	17,6	3,8

Примечание. ГФР – гипофосфатемический рахит, ХБП – хроническая болезнь почек, Са – неионизированный кальций сыворотки, ЩФ – общая щелочная фосфатаза, ПТГ – паратиреоидный гормон, ФЭ PO4 – фракционная экскреция фосфора. * p<0,05 в сравнении с ГФР; ** p<0,05 в сравнении с Фанкони; *** p<0,05 в сравнении с ХБП; **** p<0,05 в сравнении с остеопорозом.

Таблица 2

Уровень интактного фактора роста фибробластов-23 у больных с различной патологией и в группе сравнения

	ГФР	Синдром Фанкони	ХБП	Остеопороз	Группа сравнения
Среднее	73,1**	141,5**	613,71**	106,6**	22,9
Минимум	40,0	34,2	20,1	61,6	5,9
Максимум	125,7	302,6	6230,7	147,7	54,3
Ст. откл.	26,7	101,8	1016,6	39,6	20,1

Примечание. ГФР – гипофосфатемический рахит, ХБП – хроническая болезнь почек, **отличие от группы сравнения при p<0,01.

казали четкой связи, также не выявлено корреляций между уровнем FGF-23 и дозой и длительностью заместительной терапии препаратами фосфора.

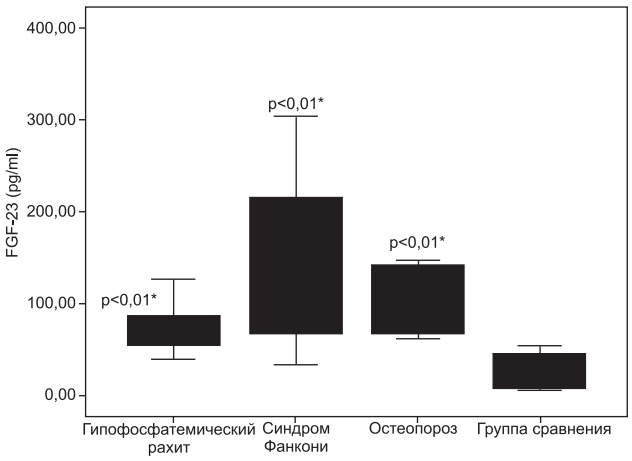

Рис. 1. Уровень FGF-23 у детей с нормальной функцией почек.

В группе детей с синдромом Фанкони также выявлена негативная взаимосвязь FGF-23 с фракционной экскрецией фосфора (r=–0,708, p<0,05), а также позитивная с сывороточным фосфатом (r=0,843, p<0,05). Корреляций между уровнем FGF-23 и дозой или длительностью заместительной терапии препаратами фосфора не найдено.

У детей с ХБП С3–5 стадии выявлена корреляция между расчетной СКФ по формуле Шварца и уровнем FGF-23. Также выявлены значимые различия в уровне FGF-23 у детей с разными стадиями ХБП. Так, уровень FGF-23 в группе ХБП С4 и ХБП С5 стадий был достоверно выше, чем при ХБП С3 стадии (462,6 и 163,8 пг/мл соответственно, p<0,01). При ХБП С5 стадии получены наиболее высокие значения FGF-23 (выше 6000 пг/мл), но значимых различий с ХБП С4 стадии не выявлено (рис. 4.).

При проведении корреляционного анализа выяв-

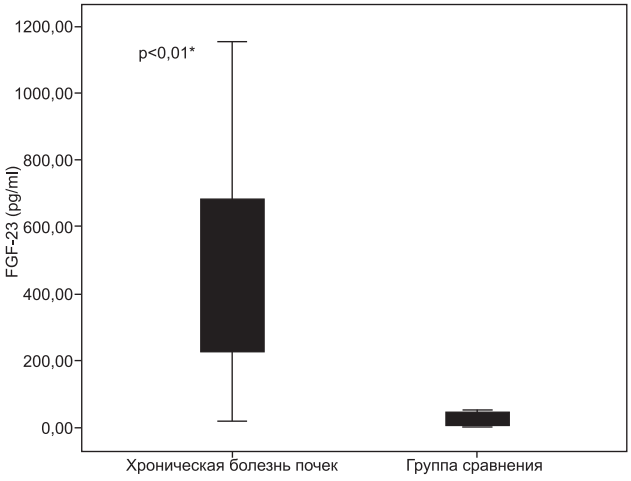

Рис. 2. Уровень FGF-23 у детей со сниженной СКФ в сравнении со здоровыми детьми.

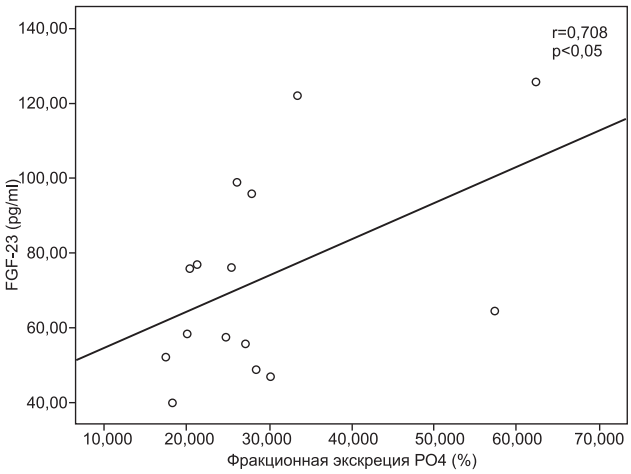

Рис. 3. Зависимость фракционной экскреции фосфора от уровня FGF-23 при гипофосфатемическом рахите.

лена взаимосвязь между СКФ (по формуле Шварца) и уровнем FGF-23 (r=-0,678, p<0,01) (рис. 5).

В группе детей со стероидным остеопорозом не выявлено корреляционной связи FGF-23 ни с одним из исследованных биохимических и рентгенологических показателей.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные достоверно высокие значения iFRF-23 в сыворотке у больных с различной патологией почек позволяют предполагать его участие в патогенезе минеральных нарушений, в том числе и при таких относительно редких заболеваниях, как гипофосфатемический рахит и синдром Фанкони.

Высокий уровень iFRF-23 и его корреляционная связь, выявленные при гипофосфатемическом рахите, в нашем исследовании полностью соответствуют данным исследований, опубликованных ранее [16], и доказывает, что FGF-23 взаимосвязан с увеличением почечных потерь фосфора.

Наши данные об уровня FGF-23 при синдроме Фанкони свидетельствуют о его участии в патогенезе минеральных и костных нарушений. В единственной работе, опубликованной на сегодняшний день, касающейся уровня FGF-23 при синдроме Фанкони, были получены противоположные результаты – у большинства пациентов FGF-23 в сыворотке крови не был повышен [39]. Возможно, это связано с тем, что среди 16 обследованных были одновременно дети и взрослые больные (возраст от 1 года до 75 лет), и большинство из них не получали дотацию фосфора (13 из 16), в то время как в нашей работе все пациенты уже находились на терапии фосфатами. Можно предполагать, что

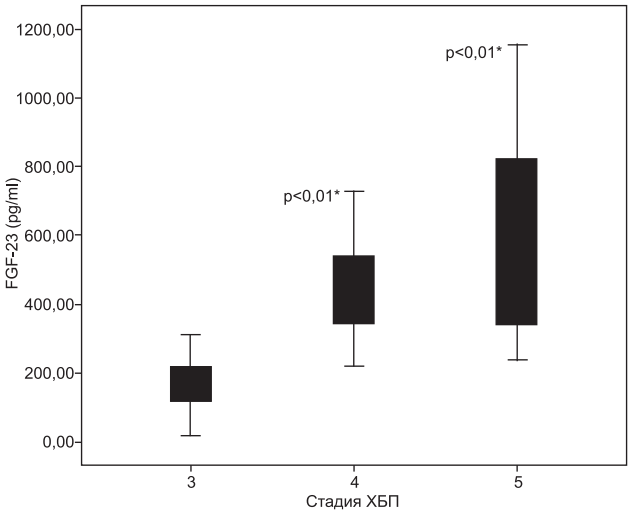

Рис. 4. Уровень FGF-23 при ХБП С3–5 стадий.
* p<0,05 в сравнении с ХБП С3 стадии.

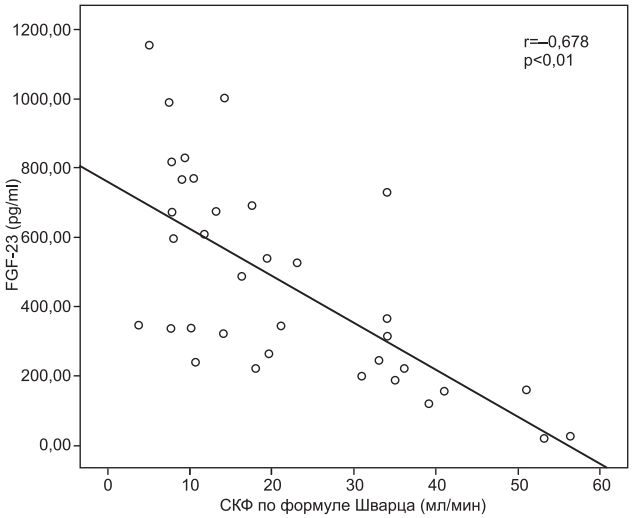

Рис. 5. Взаимосвязь уровня FGF-23 от СКФ по формуле Шварца при ХБП С3–5 стадии.

именно прием препаратов фосфора в сочетании с активной терапией альфакальцидолом и является причиной повышения FRF-23, о чем косвенно свидетельствует достоверная корреляционная взаимосвязь с уровнем фосфора крови (несмотря на сохраняющуюся гипофосфатемию).

В группе детей с ХБП С3–5 стадии получены данные, полностью соответствующие последним исследованиям, проведенным у взрослых пациентов: уровень FRF-23 значительно повышается по мере снижения СКФ. Можно утверждать, что FGF-23, как и у взрослых больных, в числе прочих факторов ответствен за развитие «ренальной остеодистрофии» у детей. В задачи нашего исследования не входила оценка FGF-23 как предиктора развития сердечно-сосудистых осложнений. Однако соответствие наших результатов данным, полученным у взрослых, требует изучения данного вопроса.

Высокие концентрации FRF-23 при стероидном остеопорозе, с точки зрения патофизиологии, не имеют объяснения. Примечательно, что, несмотря на высокие значения FGF-23 у детей с остеопорозом, ни у одного из больных не выявлено повышения фракционной экскреции фосфора и гипофосфатемии. Отсутствие какой-либо связи с биохимическими показателями минерального обмена требует дальнейшего изучения данного вопроса. Можно предполагать, что высокие значения обусловлены стимуляцией синтеза FGF-23 стероидными гормонами и приемом альфакальцидола. Однако мы не выявили взаимосвязи ни с дозой и продолжительностью стероидной терапии, ни с дозой альфакальцидола.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашей работы свидетельствуют о вовлечении FRF-23 в патогенез минеральных нарушений у детей не только при гипофосфатемическом рахите, как было показано ранее, но и при синдроме Фанкони на фоне заместительной терапии фосфатами и при стероидном остеопорозе. Уровень FRF-23 достоверно повышается по мере снижения СКФ, достигая максимума при ХБП 5 стадии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Lanzano L, Lei T, Okamura K et al. Differential modulation of the molecular dynamics of the type IIa and IIc sodium phosphate cotransporters by parathyroid hormone. *Am J Physiol Cell Physiol* 2011; 850-861

2. Brenner & Rector's the kidney / [edited by] Maarten W. Taal [et al.]. – 9th ed. Taal, 239-246

3. Neuman W. Bone material and calcification mechanisms. *Fundamental and Clinical Bone Physiology* 1980; 83-107

4. Quarles LD. Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation. *J Clin Invest* 2008 Dec;118(12):3820-3828 doi: 10.1172/JCI36479. Epub 2008 Dec 1

5. Penido MG, Alon US. Phosphate homeostasis and its role in bone health. *Pediatr Nephro.* 2012 Nov;27(11):2039-2048

6. Kocełak P, Olszanecka-Glinianowicz M, Chudek J. Fibroblast growth factor 23 – structure, function and role in kidney diseases. *Adv Clin Exp Med* 2012; 21(3): 391–401

7. Rowe PS. Regulation of bone-renal mineral and energy metabolism: the PHEX, FGF-23, DMP1, MEPE ASARM pathway. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2012; 22(1):61-86

8. Amatschek S, Haller M, Oberbauer R. Renal phosphate handling in human – what can we learn from hereditary hypophosphataemias? *Eur J Clin Invest* 2010 40(6): 552-560

9. Saito T, Fukumoto S. Fibroblast Growth Factor 23 (FGF-23) and Disorders of Phosphate Metabolism. *Int J Pediatr Endocrinol* 2009;2009:496514

10. Weber TJ et al. Serum FGF-23 levels in normal and disordered phosphorus homeostasis. *J Bone Miner Res* 2003; 18(7): 1227-1234

11. Добронравов ВА. Современный взгляд на патофизиологию вторичного гиперпаратиреоза: роль фактора роста фибробластов 23 и Klotho. *Нефрология* 2011; 15 (4): 11-20 [Dobronravov VA. Sovremennyj vzgljad na patofiziologiju vtorichnogo giperparatireoza: rol' faktora rosta fibroblastov 23 i Klotho, Nefrologija, 2011; 15 (4): 11-20]

12. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res* 2004 Mar;19(3):429-435. Epub 2003 Dec 29

13. Wolf M. Update on fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012; 82: 737-747

14. Gattineni J, Baum M. Regulation of phosphate transport by fibroblast growth factor 23 (FGF-23): implications for disorders of phosphate metabolism. *Pediatr Nephrol* 2010 Apr; 25(4):591-601

15. Tilman B Drüeke, Klotho, FGF-23, and FGF receptors in chronic kidney disease: a yin–yang situation? *Kidney Int* 2010; 78: 1057–1060

16. Lee HS, Kim SY, Kwak MJ et al. A novel de novo mutation within PHEX gene in a young girl with hypophosphatemic rickets and review of literature. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2014 Mar; 19(1):36-41

17. Shimada T, Muto T, Urakawa I et al. Mutant FGF-23 responsible for autosomal dominant hypophosphatemic rickets is resistant to proteolytic cleavage and causes hypophosphatemia in vivo. *Endocrinology* 2002;143:3179–3182

18. Levy-Litan V, Hershkovitz E, Avizov L et al. Autosomal-recessive hypophosphatemic rickets is associated with an inactivation mutation in the ENPP1 gene. *Am J Hum Genet* 2010; 86(2):273–278

19. Feng JQ, Ward LM, Liu S et al. Loss of DMP1 causes rickets and osteomalacia and identifies a role for osteocytes in mineral metabolism. *Nat Genet* 2006; 38:1310–1315

20. Feng JQ, Clinkenbeardb EL, Yuanc B et al. Osteocyte regulation of phosphate homeostasis and bone mineralization underlies the pathophysiology of the heritable disorders of rickets and osteomalacia. *Bone* 2013 June; 54(2): 213–221

21. Mackenzie NC, Zhu D, Milne EM et al. Altered bone development and an increase in FGF-23 expression in Enpp1(–/–) mice. *PLoS One* 2012; 7(2):e32177

22. Wang X, Wang S, Li C et al. Inactivation of a novel FGF-23 regulator, FAM20C, leads to hypophosphatemic rickets in mice. *PLoS Genet* 2012; 8(5):e1002708

23. Sahay M, Sahay R. Renal rickets-practical approach. *Indian J Endocrinol Metab* 2013 Oct; 17(Suppl1): S35–S44

24. Carpenter TO, Imel YA, Holm IA et al. A Clinician's guide to x-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res* 2011 July; 26(7): 1381–1388

25. Liang G, Katz LD, Insogna KL et al. Survey of the enthesopathy of Xlinked hypophosphatemia and its characterization in Hyp mice. *Calcif Tiss Int* 2009; 85:235–246

26. Паян КА, Савенкова НД, Левиашвили ЖГ, Левиашвили НГ. Окуло-церебро-ренальный синдром Лоу у детей. *Росс вестн перинатол и педиатрии* 1998; (4):39-43 [Ppajan KA, Savenkova ND, Leviashvili ZhG, Leviashvili NG. Okulo-cerebro-

renal'nyj sindrom Lou u detej, Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii 1998; (4):39-43]

27. Лойманн Э, Цыгин АН, Саркисян АА. Детская нефрология: практическое руководство, ЛитТера, 2011; 220-236 [Lojmann Je, Cygin AN, Sarkisjan AA. Detskaja nefrologija: prakticheskoe rukovodstvo, LitTera, 2011; s. 220-236]

28. Bastepe M, Jüppner H. Inherited hypophosphatemic disorders in children and the evolving mechanisms of phosphate regulation. *Rev Endocr Metab Disord* 2008 Jun; 9(2):171-180

29. White KE, Hum JM, Econs MJ. Hypophosphatemic rickets: revealing novel control points for phosphate homeostasis. *Curr Osteoporos Rep* 2014 Sep;12(3):252-262

30. Amanzadeh J, Reilly RF Jr. Hypophosphatemia: an evidence-based approach to its clinical consequences and management. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006 Mar;2(3):136-148

31. Verge CF, Lam A, Simpson JM et al. Effects of therapy in X-linked hypophosphatemic rickets. *N Engl J Med* 1991; 325:1843–1848

32. Novais E, Stevens PM. Hypophosphatemic rickets: the role of hemiepiphsiodesis. *J Pediatr Orthop* 2006;26:238–244

33. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005 Jul; 16(7):2205-2215

34. Pereira RC, Juppner H, Azucena-Serrano CE et al. Patterns of FGF-23, DMP1, and MEPE expression in patients with chronic kidney disease, *Bone* 2009; Dec; 45(6): 1161-1168

35. Brossard JH, Lepage R, Cardinal H et al. Influence of glomerular filtration rate on non-(1-84) parathyroid hormone detected by intact PTH assays. *Clin Chem* 2000; 46: 697–703

36. Siomou E, Stefanidis CJ. FGF-23 in children with CKD: a new player in the development of CKD–mineral and bone disorder. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 4259–4262

37. Sinha MD, Turner C, Dalton RN et al. Investigating FGF-23 concentrations and its relationship with declining renal function in paediatric patients with pre-dialysis CKD Stages 3-5. *Nephrol Dial Transplant* 2012 Dec; 27(12):4361-4368

38. van Husen M, Fischer AK, Lehnhardt A et al. Fibroblast growth factor 23 and bone metabolism in children with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010; 78: 200–206

39. Endo I, Fukumoto S, Ozono K et al. Clinical usefulness of measurement of fibroblast growth factor 23 (FGF-23) in hypophosphatemic patients: proposal of diagnostic criteria using FGF-23 measurement. *Bone* 2008 Jun;42(6):1235-1239

Сведения об авторах:

Ананьин Петр Владимирович
Россия, 119991, Москва, Ломоносовский пр., д. 2, стр.1. НИИ педиатрии Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный Центр Здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение нефрологии. Тел.: +7(499) 134-04-49, E-mail: ananin.pv@gmail.com
Petr V. Ananin MD,
Affiliations: Russia 119991, Moscow, Lomonosovskiy pr., 2 str 1, Scientific Centre of Children's Health, Nephrology department, Phone (499) 1340449, E-mail: ananin.pv@gmail.com

Комарова Ольга Викторовна, д-р мед. наук
Россия, 119991, Москва, Ломоносовский пр., д. 2, стр.1. НИИ педиатрии Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный Центр Здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение нефрологии, ведущий научный сотрудник. Тел.: +7(499) 134-13-08, E-mail: komarova@nczd.ru
Olga V. Komarova MD, PhD, DMedSci.
Affiliations: Russia 119991, Moscow, Lomonosovskiy pr., 2 str 1, Scientific Centre of Children's Health, Nephrology department, Leading researcher, Phone (499)1341308, E-mail: komarova@nczd.ru

Вашурина Татьяна Валерьевна, канд. мед. наук
Россия, 119991, Москва, Ломоносовский пр., д. 2, стр.1. НИИ педиатрии Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный Центр Здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение нефрологии, старший научный сотрудник. Тел.: +7(499) 134-04-49, E-mail: tvv@mail.ru
Tatiana V. Vashurina MD., PhD
Affiliations: Russia 119991, Moscow, Lomonosovskiy pr., 2 str 1, Scientific Centre of Children's Health, Nephrology department, Senior researcher, Phone (499) 134-04-49, E-mail: tvv@mail.ru

Зробок Ольга Исофатовна, канд. мед. наук,
Россия, 119991, Москва, Ломоносовский пр., д. 2, стр.1. НИИ педиатрии Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный Центр Здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение нефрологии, старший научный сотрудник. Тел.: +7(499) 134-04-49, E-mail: zrobok@nczd.ru
Olga I. Zrobok MD, PhD
Affiliations: Russia 119991, Moscow, Lomonosovskiy pr., 2 str 1, Scientific Centre of Children's Health, Nephrology department, Senior researcher, Phone (499) 1340449, E-mail: zrobok@nczd.ru

Зубкова Ирина Валентиновна,
Россия, 119991, Москва, Ломоносовский пр., д. 2, стр.1. НИИ педиатрии Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный Центр Здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, лаборатория экспериментальной иммунологии и вирусологии, младший научный сотрудник. Тел.: +7(499) 134-13-38, E-mail: ananin.pv@gmail.com
Irina V. Zubkova MD,
Affiliations: Russia 119991, Moscow, Lomonosovskiy pr., 2 str 1, Scientific Centre of Children's Health, expiremental immunology and virusology laboratory Research assistant, Phone (499) 1340449, E-mail: zubkova@nczd.ru

Бржозовская Екатерина Анатольевна,
Россия, 119991, Москва, Ломоносовский пр., д. 2, стр.1. НИИ педиатрии Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный Центр Здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, лаборатория экспериментальной иммунологии и вирусологии, лаборант-исследователь. Тел.: +7(499) 134-04-49, E-mail: ananin.pv@gmail.com
Ekaterina A. Brzhozovskaia MD,
Affiliations: Russia 119991, Moscow, Lomonosovskiy pr., 2 str 1, Scientific Centre of Children's Health, expiremental immunology and virusology laboratory, Laboratory assistant, Phone (499) 1340449, E-mail: emmbf@yandex.ru

Панкратенко Татьяна Евгеньевна, канд. мед. наук
Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», отделение диализа и гемокоррекции, руководитель отделения. Тел.: +7(903) 628-59-82, E-mail:tatiana2103@inbox.ru
Tatiana E. Pankratenko MD, PhD,
Affiliations: Russia 129110, Moscow, Shchepkina ul., 61/2, Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Department of Pediatric Dialysis and Hemocorrection, Head of department, Phone (903) 6285982,
E-mail: tatiana2103@inbox.ru

Музуров Александр Львович
Россия, 107014, Москва, Рубцовко-Дворцовая ул., д. 1/3. ГБУЗ ДГКБ св. Владимира ДЗМ, центр гравитационной хирургии крови и гемодиализа, заведующий отделением. Тел.: +7(499) 268-74-26, E-mail: al_muz@mail.ru
Alexandr L. Muzurov MD,
Affiliations: Russia 107014 Moscow, 1/3 Rubtsovsko-Dvortsvaya ul., St. Vladimir Moscow Children's Hospital, Pediatric dialysis centre, Head of derartment Phone (499) 2687426, E-mail: al_muz@mail.ru

Зверев Дмитрий Владимирович, канд. мед. наук
Россия, 107014, Москва, Рубцовко-Дворцовая ул., д. 1/3. ГБУЗ ДГКБ св. Владимира ДЗМ, директор центра гравитационной хирургии крови и гемодиализа, доцент. Тел.: +7(499) 268-74-26
E-mail: al_muz@mail.ru
Dmiriy V. Zverev MD, PhD
Affiliations: Russia 107014 Moscow, 1/3 Rubtsovsko-Dvortsvaya ul., St. Vladimir Moscow Children's Hospital, Director of Pediatric dialysis centre, associate professor Phone (499) 2687426 , E-mail: al_muz@mail.ru

Проф. Цыгин Алексей Николаевич
Россия, 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр.1. НИИ педиатрии Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный Центр Здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение нефрологии, заведующий отделением. Тел.: +7(499) 134-04-49, E-mail: tsygin@nczd.ru
Prof. Alexey N. Tsygin MD, PhD, DMedSci.,
Affiliations: Russia 119991, Moscow, Lomonosovskiy pr., 2 str 1, Scientific Centre of Children's Health, Nephrology department, head, Phone (499) 1340449, E-mail: tsygin@nczd.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 09.09.2015 г.
Принята в печать: 25.01.2016 г.

© Н.Л.Козловская, Ю.В.Коротчаева, Л.А.Боброва, Е.М.Шилов, 2016
УДК [616-006.31+616.63-008.6+618.2]-07-08

Н.Л. Козловская[1,2], Ю.В. Коротчаева[2,1], Л.А. Боброва[2], Е.М. Шилов[1]

АКУШЕРСКИЙ АТИПИЧНЫЙ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: ПЕРВЫЙ РОССИЙСКИЙ ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

[1]Кафедра нефрологии и гемодиализа Института профессионального образования; [2]научно-исследовательский отдел нефрологии Научно-исследовательского центра Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, Россия

N.L. Kozlovskaya[1,2], Y.V. Korotchaeva[2,1], L.A. Bobrova[2], E.M. Shylov[1]

OBSTETRIC ATYPICAL HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME: THE FIRST RUSSIAN EXPERIENCE OF DIAGNOSIS AND TREATMENT

[1]Department of Nephrology and Hemodialysis, [2]Research Department of Nephrology Research Center of the State Federal-Funded Educational Institution of Higher Professional Training I.M. Sechenov First Moscow State Medical University Russia

РЕФЕРАТ

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) в 12–31% случаев связан с беременностью или родами и может определять прогноз как матери, так и ребенка. *ЦЕЛЬ.* Анализ клинических проявлений, особенностей течения и исходов акушерского аГУС. *ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.* С 2012 по 2015 г. наблюдались 17 пациенток в возрасте от 19 до 38 лет, у которых аГУС развился во время беременности или непосредственно после родов. *РЕЗУЛЬТАТЫ.* Развитию аГУС предшествовали, преимущественно, преэклампсия и/или HELLP-синдром и другие акушерские осложнения, диарея. Все пациентки имели полный симптомокомплекс тромботической микроангиопатии (ТМА): резкое снижение уровня гемоглобина (67,7 ± 15,9 г/л) с признаками микроангиопатического гемолиза (повышение уровня ЛДГ 2737,3 ± 3276,7 ЕД/л, шизоцитоз), тромбоцитопению (55,9±30,9 тыс. в 1 мкл), острое повреждение почек (гиперкреатининемия 447,6 ±226,7 мг/дл, олигурия или анурия). У большинства пациенток (82%, 14 из 17) впервые отмечена артериальная гипертензия. У всех пациенток ТМА носила системный характер: признаки поражения печени, ЦНС, легких имели 73% женщин (13 из 17), сердца – 41% (7 из 17). При анализе течения аГУС в зависимости от сроков беременности на момент развития заболевания клинико-лабораторные показатели были более тяжелыми у женщин с манифестацией аГУС в III триместре и после родов. Лечение состояло, преимущественно, из плазмотерапии в режимах инфузий свежезамороженной плазмы и плазмообмена (14 из 17, 82%), семи пациенткам было начато лечение экулизумабом. Материнская смертность составила 29%. *ЗАКЛЮЧЕНИЕ*. Акушерский аГУС характеризуется развитием полиорганной недостаточности у большинства пациенток. Развитию аГУС предшествуют различные комплемент-активирующие состояния. По-видимому, что именно осложнения беременности, а не сама беременность per se, являются триггерами аГУС у женщин с генетической предрасположенностью к его развитию.

Ключевые слова: тромботическая микроангиопатия, атипичный гемолитико-уремический синдром, беременность, преэклампсия, HELLP-синдром.

ABSTRACT

Atypical hemolytic uremic syndrome (AHUs) in 12-31% of cases is associated with pregnancy or delivery, and may determine the prognosis of both mother and child. *AIM:* Analysis of clinical manifestations, features of course and outcomes of obstetric aHUS. *PATIENTS AND METHODS:* From 2012 to 2015 were observed 17 patients aged 19 to 38 years, in whom aHUS developed during pregnancy or directly after delivery. *RESULTS:* The development of aHUS was preceded by a mainly preeclampsia and/or HELLP syndrome and other pregnancy complications, diarrhea. All patients had complete symptom complex of thrombotic microangiopathy (TMA): sharp decrease of hemoglobin level (67,7 ± 15,9 g/l) with signs of microangiopathic hemolysis (increased LDH levels 2737,3 ± 3276,7 U/l, schistocytosis), thrombocytopenia (55,9±30.9 thousand in mcl.), acute kidney injury (hypercreatininemia 447,6 ±of 226.7 mg/DL, oliguria or anuria). Most patients (82%, 14 of 17) had first time mentioned arterial hypertension. In all patients the TMA was of a systemic nature: the signs of damage of liver, central nervous system, lungs had 73% of women (13 of 17), heart – 41% (7 of 17). In the analysis of flow aHUS depending on the stages of pregnancy at the time of the disease development clinical and laboratory parameters were more severe in women with manifestations of AHUs in the third trimester and after delivery. Treatment included plasma exchange and/or plasma infusions (14 of 17, 82%) with following Eculizumab treatment in 7 patients. Maternal mortality was 29%. *CONCLUSION*. Obstetric aHUS is characterized by the development of multiple organ failure in most patients. Development aHUS preceded by various complement-activating state. It seems that complications of pregnancy, not the pregnancy per se, are triggers of aHUS in women with a genetic predisposition to its development.

Key words: thrombotic microangiopathy, atypical hemolytic uremic syndrome, pregnancy, preeclampsia, HELLP-syndrome.

Коротчаева Ю.В. 119991, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4. Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, научно-исследовательский отдел нефрологии Научно-исследовательского центра. Тел.: +7(916) 181-04-67, E-mail: Lumis-j@bk.ru

ВВЕДЕНИЕ

Среди причин развития острого повреждения почек (ОПП) у беременных, которое по-прежнему остается одной из причин материнской смертности в развитых странах, ведущей является тромботическая микроангиопатия (ТМА) [1,2].

Причины развития ТМА во время беременности многообразны. Классическим примером акушерской ТМА считается HELLP-синдром, однако, наряду с ним, ТМА во время беременности может быть обусловлена тромботической тромбоцитопенической пурпурой (ТТП) и атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС), которые, не являясь специфическими акушерскими осложнениями, могут определять прогноз матери и ребенка. При естественном течении аГУС и ТТП имеют крайне неблагоприятный прогноз, отличаются высокой летальностью, в то время как своевременная диагностика и адекватное лечение позволяют достигнуть полного восстановления здоровья пациенток. Однако в настоящее время этому препятствует недостаточная информированность врачей разных специальностей, в первую очередь нефрологов и акушеров-гинекологов, об этой группе заболеваний, особенностях и характере их течения во время беременности и в раннем послеродовом периоде. Вот почему их изучение применительно к акушерской практике становится сегодня первоочередной задачей, решение которой позволит изменить прогноз, сохранить жизни большому числу молодых женщин и их потомству.

В последние годы все большее внимание привлекает аГУС, представляющий собой хроническое системное заболевание генетической природы, в основе которого лежит неконтролируемая активация альтернативного пути комплемента, ведущая к генерализованному тромбообразованию в сосудах микроциркуляторного русла (комплемент-опосредованная тромботическая микроангиопатия) [3–5]. Однако современная концепция развития аГУС рассматривает генетические мутации как необходимый, но недостаточный компонент для развития патологического процесса – для реализации генетической предрасположенности необходима дополнительная активация системы комплемента, которая возникает при целом ряде заболеваний и состояний [6, 7]. Одним из мощных комплемент-активирующих состояний является беременность. По данным зарубежных исследований, на ее долю приходится 7% в структуре причин развития аГУС [4]. Собственная российская статистика в настоящее время отсутствует, что, в первую очередь, обусловлено уже упомянутой недостаточной информированностью специалистов.

В связи с этим целью настоящего исследования стало обобщение собственного, пока небольшого, опыта диагностики и лечения акушерского аГУС.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

С 2011 по декабрь 2015 г. включительно мы были привлечены в качестве экспертов к ведению 17 пациенток с акушерским аГУС в разных регионах Российской Федерации. Это позволило нам проанализировать клинические проявления, особенности течения и исходы заболевания, развившегося на разных сроках беременности и после родов. Следует отметить, что все 17 женщин, включенных в исследование, до развития острой акушерской ситуации были здоровы. Ни у одной из них не было в анамнезе эпизодов ТМА.

Диагноз аГУС во всех случаях был установлен прижизненно на основании сочетания микроангиопатической гемолитической анемии, тромбоцитопении и ОПП при исключении других «неакушерских» причин развития острой ТМА: ТТП, катастрофического антифосфолипидного синдрома (КАФС).

Статистический анализ данных выполняли с использованием пакета прикладных статистических программ «Statistica v8.0 StatSoft Inc» (США). При статистической обработке данных рассчитывали средние значения и стандартные отклонения. Данные представлены при нормальном распределении в виде среднего арифметического±стандартное отклонение (M±SD), при асимметричном – в виде медиана и интерквартильный размах (Me, 25% квартиль; 75% квартиль). Для сравнения количественных данных использовали t-критерий Стьюдента. Оценку силы связи между количественными признаками проводили с помощью коэффициента корреляции (r) Пирсона. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 приведена характеристика пациенток на момент постановки диагноза.

Возраст больных варьировал от 19 до 38 лет, составляя, в среднем, 26,8 ± 7,4 года. У 8 пациенток (47%) настоящая беременность была первой, у 9 (53%) – повторной. У пациенток последней группы предшествующие беременности протекали физиологически, завершившись срочными родами с рождением здоровых детей.

Сроки развития аГУС варьировали от 18 нед беременности до 8 сут после родов. Развитие аГУС

в традиционные для данной патологии сроки (послеродовой период) наблюдалось у 6 из 17 (35%) пациенток. Еще у трети женщин (6 из 17, 35%) аГУС манифестировал в III триместре в сроки от 29 до 37 нед беременности клиникой тяжелой преэклампсии (ПЭ), что послужило причиной преждевременного родоразрешения в течение 48 ч от начала заболевания, которое, однако, не привело к улучшению состояния родильниц. Напротив, у всех них после родов состояние резко ухудшилось. У 5 из 17 женщин (30%) аГУС дебютировал в более ранние не характерные для этого заболевания сроки беременности – во II триместре на 18–26-й нед гестации. На основании указанных сроков мы разделили всех пациенток на 3 группы: с развитием аГУС во II триместре – 5 женщин (1-я группа, аГУСII), в III триместре – 6 женщин (2-я группа, аГУСIII) и после родов – 6 пациенток (3-я группа, аГУСПР). Однако, принимая во внимание традиционные сроки манифестации аГУС непосредственно перед родами и в раннем послеродовом периоде, для проведения статистического анализа мы объединили две последние группы в одну общую.

Развитию аГУС предшествовали: в 1-й группе, преимущественно, диарея (3 из 5 пациенток, 60%); во 2-й группе – в 100% случаев уже упомянутая ПЭ, которая у 3 пациенток осложнилась развитием кровотечения в результате отслойки плаценты (в одном случае) и операции кесарева сечения (у 2 женщин); еще у 1 из 6 пациенток (16%) была диарея. В 3-й группе развитию аГУС предшествовали ручное отделение плаценты (у 2 пациенток), операция кесарева сечения (у 1 пациентки), отслойка плаценты, осложнившаяся кровотечением (у 1 женщины), и диарея (1 случай). Объемы кровопотери составляли от 1000 до 3500 мл. Трем родильницам из-за продолжающегося кровотечения была проведена экстирпация матки.

Все пациентки имели полный симптомокомплекс ТМА (рис. 1, табл. 2).

У всех (100%) отмечалось резкое снижение уровня гемоглобина, причем тяжелая анемия развилась и у 6 родильниц 2-й и 3-й групп, несмотря на небольшой объем кровопотери (не более 500 мл). Уровень гемоглобина (Нв) варьировал от 32 до 102 г/л, составив, в среднем, 67,7 ± 15,9 г/л. Во всех случаях наличие микроангиопатического гемолиза (МАГА) было подтверждено высоким уровнем ЛДГ (2737,3 ± 3276,7 ЕД/л) с колебаниями от 520 до 12 484 ЕД/л. Гаптоглобин был определен только у одной пациентки (снижен), шизоциты исследовались лишь у 3 из 17 больных и у всех были увеличены до 0,3–0,7% (n – до 0,1%). При анализе по группам (табл. 3) выраженность МАГА в объединенной группе с традиционным началом оказалась большей, чем в группе аГУСII.

Несмотря на отсутствие статистического различия, уровень Нв в этой последней группе превышал таковой в объединенной группе (76,8 и 64,0 г/л), а уровень ЛДГ, напротив, был втрое ниже (1101,6 и 3480, 8 ЕД/л, p=0,12). Уровень же билирубина ока-

Таблица 1

Клиническая характеристика и исходы пациенток с акушерским аГУС

Год	№	Возраст	Сроки беременности (нед)	Клинические проявления					Гематол. проявл. (МАГА, тр-пения)	Лечение	Исход
				Почки (ОПН)	Сердце	Легкие	Печень	ЦНС			
2011	1	38	24	+		+	+		+	СЗП	Мать жива, ребенок жив
2012	2	25	26	+	+	+	+		+	СЗП	Мать жива, ребенок умер
2013	3	24	31	+			+	+	+	СЗП, Э	Мать умерла, ребенок жив
	4	30	24	+	+	+		+	+	СЗП	Мать жива, ребенок умер
	5	20	ПР	+		+	+	+	+	СЗП	Мать умерла, ребенок жив
2014	6	19	26	+	+	+	+	+	+	СЗП	Мать умерла, ребенок жив
	7	32	ПР	+		+	+	+	+	СЗП, Э	Мать жива, ребенок жив
	8	22	18	+			+		+	СЗП	Мать жива, ребенок умер
	9	32	ПР	+	+	+	+	+	+	СЗП	Мать умерла, ребенок жив
2015	10	30	ПР	+			+	+	+	СЗП, Э	Мать жива, ребенок жив
	11	21	37	+		+	+	+	+	СЗП	Мать жива, ребенок жив
	12	25	ПР	+	+	+		+	+	СЗП, Э	Мать умерла, ребенок жив
	13	27	29	+					+	СЗП	Мать жива, ребенок жив
	14	34	34	+		+		+	+	СЗП	Мать жива, ребенок умер
	15	23	ПР	+		+	+	+	+	СЗП, Э	Мать жива, ребенок жив
	16	31	31	+	+	+	+	+	+	СЗП, Э	Мать жива, ребенок жив
	17	23	36	+		+	+	+	+	СЗП, Э	Мать жива, ребенок жив

Примечание. ПР – после родоразрешения; СЗП – свежезамороженная плазма, Э – экулизумаб.

Таблица 2

Основные лабораторные показатели острой ТМА у пациенток с акушерским аГУС

№	Нв, г/л	Тр., 10^9/л	Cr, мкмоль/л	ЛДГ, ЕД/л	АСТ, ЕД/л	АЛТ, ЕД/л	Билирубин, мг/дл	Глюкоза, г/л	ADAMTS 13
1	77	96	240	520	60	170	20	6,1	63
2	73	96	124	670	344	862	15	17	82
3	56	22	416	3063	98	47	75	5	–
4	89	56	577	843	23	14	14	6,9	60
5	71	24	448	1682	94	39	75	5,9	43
6	78	87	454	2475	219	193	22	6,0	–
7	77	35	470	12484	68	50	70	9,8	36
8	67	100	420	1000	66	168	14	6,5	–
9	122	39	236	8464	14	582	90	2,4	–
10	72	18	1020	755	3170	1343	179	–	116
11	57	51	260	820	235	160	278	14	56
12	69	47	759	–	30	15	10	4,5	–
13	67	125	610	702	10	8	5	4,1	53
14	49	23	745	3500	171	144	16	5,5	93
15	32	76	572	869	257	217	201	4,4	23
16	62	16	150	3325	921	274	347	5,3	–
17	54	31	234	2625	470	176	141	5,0	39

зался достоверно ниже (17,0 и 118,9 мг/дл, p=0,02). Следует отметить, что самые высокие значения ЛДГ и наиболее выраженная тромбоцитопения были выявлены у пациенток, у которых аГУС дебютировал после родов (ЛДГ 4850,8 и 2339,1 и 1101,6 ЕД/л в группах аГУСIII и аГУСII соответственно, тромбоциты 39,8 и 44,6 и 87,0 × 10^9/л).

У всех пациенток отмечена тромбоцитопения (см. табл. 3), достоверно более выраженная в объединенной группе (87,0 и 42,25 × 10^9/л, p=0,01), причем у трех женщин (2 – из группы аГУС ПР, 1 – из группы аГУСIII) число тромбоцитов было ниже 30 × 10^9/л. Среднее число тромбоцитов у пациенток с акушерским аГУС составило 55,9±30,9 × 10^9/л.

Поражение почек во всех случаях было представлено ОПП, причем у 10 пациенток отмечалось быстро нарастающее повышение уровня креатинина в сыворотке (СКр), олигурия или анурия, потребовавшие начала лечения гемодиализом (ГД) в сроки от 2 до 5 сут от дебюта болезни. Средние значения СКр, независимо от срока дебюта аГУС, были практически одинаковы (см. табл. 3). У подавляющего большинства пациенток (82%, 14 из 17) отмечена артериальная гипертензия (АГ), хотя

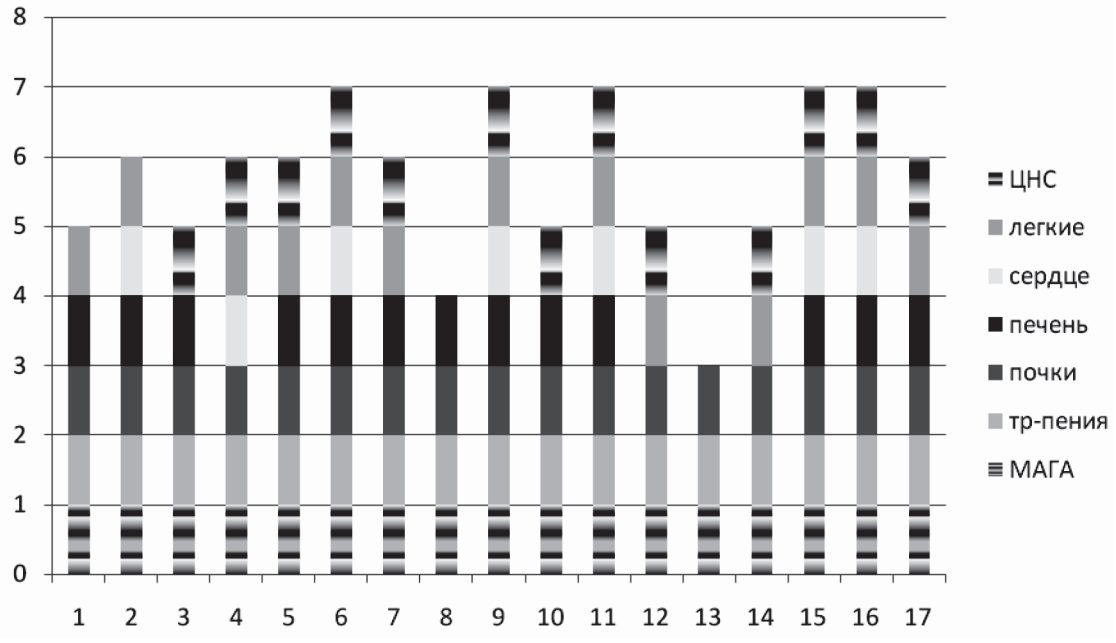

Рис. 1. Клинико-лабораторная характеристика больных с акушерским аГУС. ПР – после родоразрешения, СЗП – свежезамороженная плазма, Э – экулизумаб.

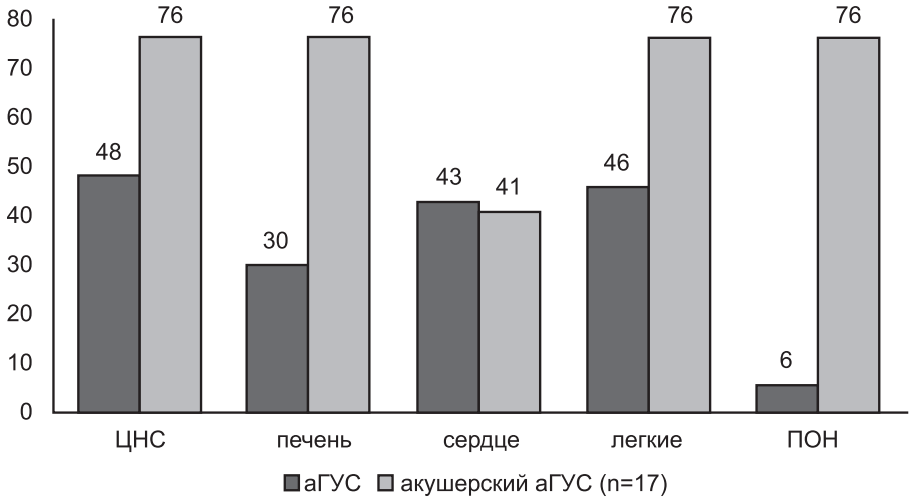

Рис. 2. Частота экстраренальных проявлений при акушерском аГУС и аГУС в целом (%).

до развития заболевания ни у кого из них не регистрировались подъемы АД, в том числе и во время беременности. В среднем уровень АД составил 165/100 мм рт. ст. Более низкие цифры АД наблюдались у пациенток с манифестацией аГУС во II триместре (150/100 мм рт. ст.), чем в традиционные сроки развития аГУС (175/100 мм рт. ст.).

У всех наших пациенток ТМА носила системный характер (рис. 1, 2): признаки поражения печени, ЦНС, легких имели 76% женщин (13 из 17), сердца –41% (7 из 17). Кроме того, у 4 женщин (23,5%) отмечено острое развитие сахарного диабета, в двух случаях с крайне высокими показателями гликемии (17 и 14 ммоль/л), у 3 пациенток выявлено эрозивное поражение ЖКТ с развитием кровотечения, у одной – эрозивное поражение мочевого пузыря.

В целом, 15 из 17 пациенток (88%) имели больше одного экстраренального повреждения, причем 10 из них – по три внепочечных проявлений и более. Среднее число пораженных органов составило 3,7. Таким образом, не вызывает сомнения наличие полиорганной недостаточности (ПОН) у большинства пациенток с акушерским аГУС.

Поражение ЦНС было представлено тяжелой энцефалопатией, угнетением сознания, вплоть до комы, развитием генерализованного судорожного синдрома. Поражение сердца в большинстве случаев проявлялось признаками острой сердечной недостаточности с дилатацией полостей, снижением фракции выброса по данным ЭХО-КГ (минимальное значение – 22%). У одной пациентки развился острый инфаркт миокарда, верифицированный данными ЭКГ и повышением уровня тропонина. Его некоронарогенная природа была подтверждена на коронарографии отсутствием патологических изменений в магистральных коронарных артериях. Поражение легких имело место у 76% (13 из 17) пациенток и в большинстве случаев трактовалось как острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Однако, наряду с признаками отека легких, прогрессирующая дыхательная недостаточность могла быть вызвана также массивной двусторонней инфильтрацией легких, которую, как правило, трактовали как пневмонию. Поражение печени было представлено повышением уровня трансаминаз и билирубина, причем при развитии аГУС в более поздние сроки гестации и послеродовом периоде уровень АСТ, АЛТ был значительно выше (АСТ 304,5 и 142,4 ЕД/л, АЛТ 406,9 и 281,4 ЕД/л), а билирубина – на порядок выше (118,9 и 17,0 мг/дл соответственно), чем при развитии заболевания во II триместре.

Несмотря на несомненные признаки ТМА, диа-

Таблица 3

Основные лабораторные показатели в острый период акушерского аГУС в зависимости от срока манифестации заболевания

Показатель	аГУС II (n=5)	аГУСIII +аГУСПР (n=12)	p
Гемоглобин, г/л	76,8 ± 8,0	64,0 ± 17,1	0,46
Тромбоциты, тыс. в мкл	87,0 ± 17,9	42,2 ± 31,1	0,01
Креатинин, мкмоль/л	403,0 ± 128,4	493 ± 260,3	0,75
ЛДГ, ЕД/л	1101,6 ± 788,6	3480,8 ± 3729,7	0,12
АСТ, ЕД/л	142,4 ± 235,4	304,5 ± 417,7	0,40
АЛТ, ЕД/л	281,4 ± 332,3	406,9 ± 884,5	0,43
Билирубин, мг/дл	17,0 ± 3,7	118,9 ± 112,6	0,02

гноз аГУС был своевременно (в сроки не позднее 3–4 сут от начала манифестации) установлен лишь трем пациенткам. У трех родильниц (18% случаев) аГУС осложнился сепсисом, что, безусловно, затруднило диагностику. В среднем задержка в постановке диагноза составила 25 сут (максимально до 4 мес). В большинстве случаев (11 из 17) диагноз аГУС был подтвержден после определения активности ADAMTS 13, позволившего исключить ТТП. Показатели ADAMTS13 варьировали от 23 до 116%, составив, в среднем, 60,4% (референсные значения в РФ 80–122%). Из 11 пациенток, которым удалось определить активность ADAMTS13, лишь двое имели ее нормальный уровень, тогда как у остальных 9 он был снижен.

Анализ лечения представлял значительные трудности, поскольку единого подхода к лечению акушерской ТМА в нашей стране до настоящего времени не существует. Плазмотерапия использовалась не у 100% больных. Режим плазмотерапии состоял в сочетании инфузий свежезамороженной плазмы в малых объемах (250–500 мл, у 14 из 17, 82,3% пациенток) и сеансов плазмафереза с объемом эксфузии и замещения не более 1,5 л (12 из 17, 70,5%). Ни в одном случае не было проведено ни одного сеанса полнообъемного плазмообмена (ПО). Помимо плазмотерапии, пациенткам назначались низкомолекулярные гепарины (НМГ) и симптоматическая терапия (антибактериальная, дезинтоксикационная, антигипертензивная). Семи пациенткам было начато лечение экулизумабом: спустя 2 мес (№ 12), 1 мес (№3 и 7) и после своевременной верификации диагноза 1 нед (№10, 15–17) от дебюта аГУС. В результате терапии экулизумабом в индукционном режиме (по 900 мг препарата 1 раз в неделю в/в в течение 4 нед, на пятой – 1200 мг) у 4 пациенток была достигнута клинико-лабораторная ремиссия аГУС с полным купированием всех проявлений ТМА, восстановлением гематологических показателей, функции почек и других жизненно важных органов. Одна пациентка на данный момент продолжает терапию, но, несмотря на стабилизацию гематологических показателей и нормализацию функции почек, состояние ее остается тяжелым. Двум пациенткам индукционный курс завершить не удалось: несмотря на уменьшение выраженности гематологических проявлений ТМА и снижение СКр после первых двух инфузий препарата, у них сохранялись признаки ПОН, что и стало причиной смерти.

Из 17 больных с акушерским аГУС умерли 5, таким образом, материнская смертность составила 29%. Из 5 умерших у одной аГУС развился во II триместре, еще у одной – в III триместре. Остальные трое входили в группу послеродового аГУС. Следует отметить, что все умершие пациентки, наряду с ОПП, имели также поражение ЦНС, 4 – поражение легких, столько же – поражение печени и 3 – поражение сердца. Таким образом, у этих больных отмечалась наиболее тяжелая ПОН: среднее число пораженных органов составило у них 4,2 и 3,5 у выживших. Умершие пациентки имели меньшее число тромбоцитов в дебюте болезни (43,8 и 60,2 тыс. у выживших) и более высокий уровень ЛДГ (3921 и 2343 ЕД соответственно) при одинаковой выраженности азотемии (уровень СКр 462,6 и 468,5 мкмоль/л).

К сожалению, аутопсия проведена только в 2 случаях, и в обоих диагноз генерализованной ТМА подтвержден обнаружением множественных тромбов в мелких сосудах жизненно важных органов (почек, сердца, головного мозга, легких, печени). Биопсия почки в остром периоде заболевания не проводилась никому, учитывая тяжесть состояния пациенток. Однако двоим из них, у которых диагноз ТМА не был своевременно установлен, нефробиопсия была выполнена в клинике им. Е.М. Тареева, куда они были направлены спустя 2 и 4 мес после родов, соответственно, в связи с сохраняющимися после купирования острого эпизода почечной недостаточностью, мочевым синдромом и АГ. В обоих случаях выявлена гистологическая картина нефросклероза со склерозированными по ишемическому типу клубочками и фиброзом интимы артерий, ведущим к значительному сужению просвета сосудов. Кроме того, у обеих пациенток в нескольких артериолах отмечено мукоидное набухание интимы. Тромбы в капиллярах клубочков и мелких экстрагломерулярных сосудах не обнаружены. Сочетание клинических проявлений болезни и гистологической картины позволило диагностировать пациенткам хроническую болезнь почек (ХБП) 4 и 5 ст. соответственно в исходе ОПП.

Четырнадцать беременностей закончились рождением живых детей, однако один из новорожденных с глубокой недоношенностью умер на 2-е сутки после экстренного оперативного родоразрешения на сроке 24 нед беременности. Антенатальная гибель плода зафиксирована в 3 случаях (на сроках гестации 18, 26 и 34 нед). Таким образом, перинатальная смертность составила 23,5%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее исследование представляет собой первую попытку анализа особенностей и характера течения, подходов к диагностике и лечению,

исходов для матерей и их потомства при акушерском аГУС в Российской Федерации. До недавнего времени этот диагноз был неизвестен практикующим акушерам и, к сожалению, мало известен нефрологам. Однако в течение последних 10 лет по мере накопления знаний об аГУС и ТМА в целом, в том числе и в акушерской практике, и улучшения их диагностики с каждым годом возрастает количество пациентов с верифицированным диагнозом акушерского аГУС [7, 8]. Эту тенденцию подтверждают и наши данные (см. табл. 1): если в 2011 и 2012 г. диагноз аГУС был установлен в единичных случаях, то начиная с 2013 г., число пациенток с прижизненно верифицированным диагнозом постепенно возрастало, достигнув 8 в прошедшем 2015 г. Есть основания полагать, что эта тенденция со временем будет только укрепляться. К сожалению, сегодня аГУС в акушерской практике редко диагностируют своевременно, что напрямую связано с недостатком знаний о микроангиопатических синдромах. Так, у подавляющего большинства (14 из 17) пациенток, включенных в исследование, диагноз аГУС был установлен с задержкой, максимальный срок которой составил 4 мес, и лишь в 3 случаях – своевременно, в течение 72–96 ч с момента манифестации заболевания, что приближается к оптимальному времени постановки диагноза в такой критической ситуации, какую представляет собой акушерский аГУС. Следует отметить, что во всех случаях, кроме одного, диагноз аГУС был установлен врачами-нефрологами, приглашенными на консультацию в связи с развитием ОПП у родильницы или беременной, госпитализированной в отделение патологии родильного дома, и лишь у одной пациентки диагноз аГУС установили акушеры.

Анализ течения заболевания у пациенток, включенных в данное исследование, позволил установить, что особенностями акушерского аГУС в нашей когорте больных явились относительно высокая частота (30% случаев) его дебюта во II триместре гестации, наличие дополнительных, кроме беременности, триггеров активации комплемента у значительного числа пациенток, катастрофическое развитие ТМА с быстрым формированием ПОН при манифестации незадолго перед родами и в раннем послеродовом периоде, неблагоприятный исход для матери (материнская смертность – 29%) и потомства (перинатальная смертность – 23,5%).

В нашем исследовании зарегистрирована более высокая частота аГУС во II триместре беременности, чем в аналогичных работах зарубежных авторов, которые отмечают преимущественное (более чем в 75% случаев) развитие заболевания в послеродовом периоде [7, 9]. Так, из 21 пациентки с акушерским аГУС, наблюдаемых F. Fakhouri и соавт., только у четверых заболевание манифестировало в I–II триместрах, у остальных – в сроки от 3 дней до 3 мес после родов [7]. Причиной наиболее частого развития аГУС после родов может стать удаление плаценты, которая при физиологической беременности защищена от комплемент-зависимого повреждения локальными регуляторными белками – DAF (decay-accelerated factor), MCP (membranecofactor protein) и CD59, экспрессированными на поверхности трофобласта и ингибирующими комплемент за счет снижения активности С3-конвертазы альтернативного пути [7, 10]. У пациенток с нарушенной регуляцией этого пути вследствие мутаций генов CHF, CFI,C3 и MCP во время беременности эффективный контроль активации комплемента и локальную защиту плаценты обеспечивает, главным образом, DAF [7]. Однако после родов имеющееся воспаление, обусловленное наличием обширной раневой поверхности в матке, попадание в материнский кровоток клеток плода, кровотечение, инфекция у носителей перечисленных мутаций, вызывает системную активацию альтернативного пути комплемента, что при элиминации плаценты, обеспечивавшей эффективные защитные механизмы, неизбежно должно привести к развитию аГУС именно после родов [7]. В нашей же когорте пациенток в этот период аГУС наблюдался только в 35% случаев, тогда как почти у двух третей беременных его развитие пришлось на II–III триместры, что, на первый взгляд, противоречит имеющимся в литературе данным. Однако тщательный анализ течения беременности в сроки, непосредственно предшествующие острому эпизоду ТМА во II–III триместрах, позволил установить наличие дополнительных комплемент-активирующих факторов у большинства пациенток. Так, накануне манифестации заболевания у 3 из 5 беременных (60%) со сроками гестации 18–29 нед развилась диарея. Обращает на себя внимание, что последняя отмечена даже у 2 женщин с дебютом аГУС в III триместре и после родов (по 16% в каждой группе соответственно). Известно, что диарея является одним из наиболее частых комплемент-активирующих состояний, «запускающих» аГУС в 30% случаев [11]. Таким образом, как причина развития аГУС в необычные для этой патологии сроки гестации может обсуждаться сочетание нескольких триггерных факторов при наличии генетической предрасположенности к дисрегуляции и комплемента.

Наше предположение согласуется с высказанным ранее парадоксальным мнением F. Fakhuri и соавт. о том, что беременности, как таковой, еще недостаточно, чтобы стать триггером аГУС, даже при носительстве мутаций или риск-полиморфизмов, ассоциированных с развитием болезни [7]. Следуя этой логике, можно допустить, что и родов не всегда достаточно для индукции аГУС, что подтверждается нашими наблюдениями. Так, в нашей когорте больных даже при послеродовой манифестации аГУС практически во всех случаях имелись факторы, которые мы рассматривали как дополнительные активаторы системы комплемента. К ним, помимо уже упомянутой диареи, можно отнести любые акушерские ситуации, осложняющие завершающий этап беременности и роды (отслойка плаценты, кровотечение, оперативное родоразрешение, ручное отделение последа и др.).

С этой точки зрения особый интерес представляет группа пациенток, у которых манифестация аГУС пришлась на III триместр. Во всех 6 случаях начальные проявления заболевания были расценены акушерами как преэклампсия и/или HELLP-синдром, однако предпринятое в связи с этим экстренное родоразрешение не сопровождалось ожидаемой положительной динамикой. Более того, состояние всех родильниц стремительно ухудшалось, было отмечено фульминантное развитие тяжелой системной патологии с быстрым формированием ПОН. Несмотря на то, что заболевание у большинства пациенток манифестировало тяжелой АГ, нарастающей протеинурией, повышением СКр, в ряде случаев с высоким уровнем трансаминаз, признаками МАГА и тромбоцитопенией, что не оставляло сомнений в правомерности диагноза преэклампсии, неосложненной или осложненной HELLP-синдромом, развитие катастрофической ситуации с формированием в интервале от нескольких часов до нескольких суток после родоразрешения развернутой клинико-лабораторной картины ТМА дает основания полагать, что преэклампсию или HELLP-синдром в данном случае можно рассматривать как дебют аГУС. Таким образом, наши данные согласуются с предположением H-M. Tsai о том, что у беременных женщин, имеющих генетические дефекты регуляции комплемента, возможна трансформация преэклампсии и HELLP-синдрома в аГУС как результат активации комплемента во время беременности [3].

В последнее время в литературе начала обсуждаться связь преэклампсии и HELLP-синдрома с генетически обусловленной дисрегуляцией альтернативного пути активации комплемента (АПК). Было установлено, что при преэклампсии и HELLP-синдроме более чем при нормальной беременности выражена активация как классического, так и АПК, что подтверждается повышенным содержанием C3a- и C4d-компонентов комплемента в плазме крови, а также мембраноатакующего комплекса (МАК) в крови и его депозитов в ткани трофобласта [12–15]. Дальнейшие исследования показали, что при преэклампсии активация альтернативного пути предшествует клинической манифестации данного осложнения. В пользу этого свидетельствует обнаруженное до 20 нед гестации в крови беременных с развившейся впоследствии преэклампсией высокое содержание одного из важных факторов, формирующих C3-конвертазу альтернативного пути – фрагмента Bb-комплемента [14]. Позже был продемонстрирован повышенный уровень Bb в плазме крови у пациенток с рано развившейся (до 34 нед беременности) тяжелой преэклампсией и венозной пуповинной крови у детей, рожденных этими матерями, по сравнению с женщинами, имевшими неосложненное течение беременности, что подтвердило важную роль системной активации АПК в развитии преэклампсии [16]. Кроме того, оказалось, что продукты активации комплемента, особенно фрагмент C5a, стимулирует продукцию моноцитами растворимых рецепторов к VEGF – sVEGFR-1 или sFlt1, которые блокируют плацентарные ангиогенные факторыVEGF и PlGF. Индуцированная таким образом дисрегуляция ангиогенеза в эксперименте на мышиных моделях беременности приводила к потерям плода и задержке его развития, эквивалентным таковым при преэклампсии [17]. Учитывая не вызывающую сегодня сомнений патогенетическую роль дисбаланса про- и антиангиогенных плацентарных факторов в развитии преэклампсии [18, 19], нельзя исключить значение активации комплемента как дополнительного фактора, усугубляющего дисрегуляцию ангиогенеза и повышающего, таким образом, риск последней.

Эти факты, наряду с опубликованными в последние годы сведениями об обнаружении мутаций генов регуляторных белков альтернативного пути комплемента, чаще всего CFH и MCP (CD46), у женщин, перенесших ПЭ или HELLP-синдром [7, 20], дают основания предположить, что при генетически обусловленном дефекте регуляции комплемента АПК во время беременности могут приобрести избыточный, неуправляемый характер, что, возможно, будет способствовать раннему развитию тяжелой преэклампсии с последующей трансформацией в аГУС, как это произошло у ряда наших пациенток.

Таким образом, анализ особенностей течения беременности и родов у пациенток с дебютом аГУС в III триместре и послеродовом периоде позволил установить наличие различных акушерских осложнений, в том числе и потребовавших срочного оперативного родоразрешения почти у всех женщин. Именно совокупность этих осложнений (например, сочетание преждевременной отслойки плаценты с кровотечением и операции кесарева сечения, предпринятой в связи с этим, или преэклампсии с ручным отделением последа), по-видимому, можно рассматривать как мощный комплемент-активирующий фактор, способный индуцировать манифестацию аГУС у женщин с дисрегуляцией альтернативного пути комплемента. Результаты нашего исследования иллюстрируют справедливость уже упомянутого предположения о том, что беременности per se недостаточно, чтобы стать триггером аГУС даже при генетической предрасположенности к комплемент-опосредованной ТМА [7].

Полученные нами данные свидетельствуют о тяжелом в большинстве случаев, а иногда и катастрофическом течении акушерского аГУС с генерализацией микроангиопатического процесса и быстрым формированием полиорганного поражения в отличие от течения аГУС в целом. Так, если, по данным M. Noris и соавт., ПОН при аГУС развивается только в 6% случаев [11], то при аГУС, ассоциированном с беременностью, тяжелая ПОН наблюдалась у 76% пациенток (см. рис. 1). При этом наиболее тяжело заболевание протекало у родильниц. Сравнение двух групп пациенток с разными сроками манифестации аГУС показало, что у беременных с дебютом ТМА во II триместре аГУС имел относительно более мягкое течение, чем у женщин объединенной группы. Кроме ОПП, отмеченного у всех женщин, у подавляющего большинства пациенток с акушерским аГУС (88%) имелось больше одного экстраренального повреждения, причем у 10 из них – по три внепочечных проявлений и более. Среднее число пораженных органов составило 3,7. Мы ввели данный показатель для акушерского аГУС по аналогии с еще одним ТМА-ассоциированным заболеванием – катастрофическим антифосфолипидным синдромом (КАФС), при котором, как полагали, бóльшая величина показателя может иметь неблагоприятное прогностическое значение. Однако анализ данных Международного регистра КАФС не выявил различий между умершими и выжившими пациентами по числу пораженных органов [21]. В нашем исследовании, тем не менее, среднее число пораженных органов у умерших пациенток недостоверно превосходило таковое у выживших (4,2 и 3,5 соответственно).

Наиболее часто в нашей когорте больных отмечено сочетание поражения ЦНС, легких и печени, частота каждого из которых составила по 76%. Трактовка генеза именно этих экстраренальных поражений, а также сердца (41% пациенток) вызывает наибольшие трудности. По-видимому, вклад в поражение ЦНС, кроме ТМА как таковой, могут вносить тяжелая АГ, электролитные нарушения, отек головного мозга вследствие гипергидратации, обусловленной как нарушением функции почек, так и комплемент-опосредованным повышением проницаемости сосудистой стенки в результате воздействия анафилотоксина C5a, образующегося в избыточных количествах при неконтролируемой активации АПК, а также синдрома системного воспалительного ответа при развитии генерализованной ишемии жизненно важных органов [22]. Поражение сердца в нашем исследовании встречалось по меньшей мере вдвое чаще, чем об этом сообщается в зарубежных публикациях [11, 22] и, как и поражение ЦНС, может объясняться сочетанием ТМА миокарда с вторичными причинами, главным образом, перегрузкой объемом. Изолированное поражение легких при аГУС описывают как наименее частое проявление ТМА. Однако даже в составе полиорганного поражения оно встречается лишь в 5% случаев [11, 22, 23]. По-видимому, столь высокую частоту поражения легких в нашей когорте больных следует рассматривать как возможную особенность акушерского аГУС, причины которой нуждаются в изучении. Мы полагаем, что в основе поражения легких лежит ТМА, которая в большинстве случаев осложняется тяжелыми пневмониями, что приводит к быстрому развитию дыхательной недостаточности, требующей применения ИВЛ, как это и было у наших пациенток.

Наряду с поражением ЦНС и легких, поражение печени отмечено у 76% пациенток. С нашей точки зрения, высокая частота этого поражения, проявляющегося повышенным уровнем аминотрансфераз и билирубина сыворотки, а у 2 женщин также желтухой и гепатомегалией, явилась одной из основных причин несвоевременно установленного диагноза аГУС, поскольку появление этих симптомов на завершающем этапе беременности и сразу после родов давало основания диагностировать HELLP-синдром даже в отсутствие выраженных анемии и тромбоцитопении. К сожалению, в этих ситуациях чаще определяют только содержание общего билирубина, вследствие чего мысль о гемолизе может

не возникнуть. Между тем, в части подобных случаев гипербилирубинемия является следствием гемолиза, в пользу чего свидетельствует сочетание повышенных уровней ЛДГ и преимущественно непрямого билирубина у наших пациенток. Таким образом, своевременную диагностику аГУС могут затруднять выступающие на первый план проявления HELLP-синдрома, который опережает развитие аГУС. Следует отметить, что у всех наших пациенток, которым перед досрочным родоразрешением в связи с развитием акушерских осложнений или сразу после родов был диагностирован HELLP-синдром, своевременно назначенная адекватная терапия и экстренное родоразрешение не привели к ожидаемой положительной динамике. Напротив, прогрессирующее ухудшение состояния родильниц с развитием тяжелых функциональных нарушений почек, сердца, ЦНС, легких заставило предпринять дополнительное обследование для верификации диагноза. Ситуации, подобные наблюдаемым нами, недавно были описаны M.Y. Owens и соавт. [24]. Авторы приводят сведения о 28 пациентках, которым был установлен диагноз HELLP-синдрома и которые продемонстрировали ухудшение состояния с генерализацией ТМА в раннем послеродовом периоде. Дальнейшее обследование позволило верифицировать диагнозы различных микроангиопатических синдромов, включая аГУС, ТТП, КАФС, сепсис с ДВС-синдромом или сохранить диагноз HELLP-синдрома. В связи с тем, что при развитии катастрофической ситуации после родов сразу установить диагноз не всегда возможно, авторы предлагают для наименования подобных случаев термин «синдром послеродовой ТМА». С их точки зрения, этот диагноз позволяет безотлагательно начать лечение плазмообменами, которое, по их данным, оказалось эффективным в 78% случаев, приведя к уменьшению выраженности гемолиза, тромбоцитопении и нарушения функции почек независимо от генеза ТМА. Мы полагаем, что в настоящее время это предложение можно признать совершенно оправданным, поскольку оно дает основание для применения в акушерской практике плазмотерапии, которая сегодня воспринимается акушерами скорее негативно.

Отражением этого отношения, очевидно, являются исходы аГУС в нашей когорте пациенток с материнской смертностью, составившей 29%. Столь неблагоприятный исход, к сожалению, является следствием сочетания отсроченного диагноза (в среднем задержка в постановке диагноза составила 25 сут, максимально – до 4 мес) и неадекватной терапии. Между тем верификация ТМА в акушерской практике, как и вообще, не требует сложных диагностических методов. Достаточно лишь констатации микроангиопатического гемолиза (быстрое снижение гемоглобина даже при небольшой кровопотере, повышение уровня ЛДГ и шизоцитов и снижение гаптоглобина), тромбоцитопении и нарушения функции почек. Определение активности ADAMTS13 представляет собой уже следующий шаг, необходимый для дифференциальной диагностики ТТП с другими микроангиопатическими синдромами. В связи с этим желательно внедрить в практику родовспомогательных учреждений обязательное определение ЛДГ, шизоцитов и гаптоглобина (последний показатель является более точным маркером гемолиза, чем ЛДГ) у пациенток с осложнениями завершающего этапа беременности и процесса родов, особенно в случаях экстренного и преждевременного родоразрешения. Эти простые меры позволят ускорить постановку нозологического диагноза у пациенток с подозрением на акушерскую ТМА, а значит, своевременно начать патогенетическую терапию.

В настоящее время в нашей стране плазмотерапия еще не получила широкого распространения при акушерской ТМА. Однако имеющиеся в литературе данные свидетельствуют об очевидном эффекте ПО при так называемых послеродовых HELLP-подобных синдромах, к которым можно отнести и аГУС [24–27]. В связи с тем, что пациенткам из нашей когорты плазмотерапия проводилась в малых объемах и нерегулярно, а ПО практически не проводился, оценить ее эффект по группе в целом не представляется возможным. Однако в тех немногочисленных случаях (всего 3), когда удалось достаточно быстро провести по нескольку сеансов плазмафереза с относительно небольшим объемом замещения (1,0–1,5 л) свежезамороженной плазмой, симптомы ТМА были купированы, а функция поврежденных органов восстановлена полностью. Более того, у одной из пациенток, у которой аГУС развился во II триместре беременности, она продолжилась до естественного срока родов и завершилась рождением здорового ребенка [28]. В другом нашем наблюдении также при раннем дебюте аГУС (23–24 нед), который приобрел фульминантное течение с быстрым развитием ПОН, проводимой в течение 3 дней плазмотерапии оказалось достаточно, чтобы нормализовалось число тромбоцитов и разрешилось ОПП. Продолжение лечения СЗП сопровождалось дальнейшей положительной динамикой состояния пациентки и привело к прекращению ИВЛ, восстановлению сознания и функции почек,

а затем и к полной ремиссии заболевания, хотя плод погиб [29]. Таким образом, неадекватную плазмотерапию можно, по-видимому, считать еще одним важным фактором неблагоприятного исхода аГУС. Именно потому, что адекватная плазмотерапия акушерских ТМА пока вызывает серьезные затруднения, ранняя диагностика ТМА настоятельно необходима, поскольку даст возможность безотлагательного начать таргетную терапию экулизумабом. Последний является гликозилированным гуманизированным моноклональным антителом – каппа-иммуноглобулином с высокой аффинностью к C_5-компонент комплемента. После введения экулизумаб связывается с C_5-компонент комплемента и предотвращает дальнейшую активацию комплемента и образование терминального комплекса комплемента, предотвращая его разрушающее действие. В настоящее время в литературе имеются лишь единичные наблюдения применения экулизумаба при акушерском аГУС [30–32]. У тех 4 родильниц из 7, которым лечение было начато в течение недели от дебюта аГУС, к моменту окончания курса индукционной терапии (через один месяц от начала) удалось не только купировать гематологические признаки ТМА, но и полностью восстановить функцию поврежденных органов, включая почки, головной мозг, легкие. В тех же случаях, когда терапия экулизумабом начиналась со значительным опозданием, исход оказался неблагоприятным даже несмотря на улучшение гематологических показателей и функции почек. Таким образом, наши результаты убедительно свидетельствуют в пользу раннего начала терапии экулизумабом при акушерском аГУС, а сам препарат следует считать средством «первой линии» у пациенток (в первую очередь, родильниц) с этим диагнозом. Назначение экулизумаба спустя несколько недель или месяцев от дебюта острой ТМА в акушерской практике, особенно при существующей ПОН или осложнении сепсисом, вряд ли целесообразно, однако для окончательного решения этого вопроса требуются дальнейшие исследования.

Среди наших пациенток с акушерским аГУС двое, несмотря на развернутую клинику ТМА и развитие ОПП, потребовавшего лечения гемодиализом, получали лишь симптоматическую терапию, в том числе гемотрансфузии. В связи с тем, что диагноз был не ясен не только акушерам, но и нефрологам, женщины не получали даже плазмотерапии. Тем не менее, у одной пациентки ОПП разрешилась после 19 сеансов гемодиализа и, хотя функция почек восстановилась не полностью, потребности в заместительной почечной терапии (ЗПТ) в настоящий момент нет. У второй больной через 2 мес после родоразрешения сохранялась потребность в продолжении ЗПТ. Выполненная в клинике им. Е.М. Тареева спустя 2 и 4 мес после родоразрешения соответственно биопсия почки у обеих пациенток выявила картину нефросклероза. Несмотря на отсутствие тромбов в капиллярах клубочков и мелких экстрагломерулярных сосудах, в обоих случаях имелись признаки мукоидного набухания интимы в артериолах, фиброзная окклюзия просвета мелких артерий, склерозированные по ишемическому типу клубочки при отсутствии пролиферативных изменений, что не противоречит гистологическим признакам хронической ТМА. Принимая во внимание темп развития нефросклероза у здоровых до завершения настоящей беременности молодых женщин, перенесших тяжелую преэклампсию, с формированием ХБП 5 ст. в исходе ОПП у одной из них и ХБП 4 ст. – у другой, не вызывающие сомнений гематологические признаки ТМА, мы полагаем, что обеим пациенткам ретроспективно можно диагностировать акушерский аГУС, тем более что в обоих случаях уже после купирования острого эпизода было обнаружено снижение уровня С3 в плазме крови. Однако для окончательной верификации диагноза в подобных случаях, безусловно, необходимо генетическое исследование.

Подводя итог анализу исходов акушерского аГУС в нашем исследовании, следует отметить, что неблагоприятный исход этого варианта ТМА (смерть и достижение поздних – 4 и 5 стадий – ХБП в исходе ОПП) имел место у 41% пациенток. Из 5 умерших четверо входили в группу с развитием аГУС в III триместре и после родов, и лишь у одной заболевание развилось во II триместре. Во всех случаях основной причиной смерти стала ПОН, у ряда больных в сочетании с сепсисом. В противоположность материнскому исход для потомства был хуже при развитии аГУС в более ранние сроки беременности: на сроках 18 и 26 нед в двух случаях произошла антенатальная гибель плода, один ребенок, родившийся при сроке 24 нед в состоянии глубокой недоношенности, умер спустя сутки, и только в одном случае антенатальная смерть плода наступила на 34-й неделе гестации.

Результаты нашего исследования имеют определенные ограничения. Это, в первую очередь, отсутствие генетического обследования пациенток, которое позволило бы идентифицировать мутации в генах системы комплемента и в некоторых случаях, таким образом, подтвердить диагноз аГУС. Однако в нашей стране генетические исследова-

ния в этой области в настоящее время находятся в процессе становления. Пока лишь двое наших больных сдали биологический материал на данное исследование, и мы ожидаем результата через 2 мес. Вторым ограничением стало относительно небольшое число пациенток, в связи с чем отсутствуют статистические различия по большинству параметров, характеризующих акушерский аГУС. Однако, принимая во внимание, что аГУС является орфанным заболеванием, сходная ситуация характерна и для других работ, посвященных данной проблеме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, настоящее исследование имеет целью ознакомить практических врачей, как нефрологов, так и акушеров, с особенностями течения, подходами к диагностике и терапии, исходами акушерского аГУС, ассоциированного с беременностью и родами. У пациенток с генетической предрасположенностью к нарушению регуляции комплемента беременность в сочетании с другими триггерами ТМА или, как предлагают их именовать сегодня, комплемент-активирующими состояниями (диарея, инфекция) могут обусловить более раннее развитие аГУС, чем это традиционно наблюдается. Заболевание, возникающее во II триместре гестации, протекает менее тяжело и при своевременной диагностике и незамедлительном начале плазмотерапии может иметь благоприятный исход для матери, но не для плода. В целом же течение акушерского варианта аГУС представляется более тяжелым, чем это характерно для данного заболевания вообще. Отличительной особенностью аГУС, ассоциированного с беременностью и родами, является высокая частота ПОН вследствие быстрой генерализации микроангиопатического процесса. В случаях, когда развитию ТМА предшествует клиника преэклампсии и/или HELLP-синдрома, нередко в сочетании с другими осложнениями гестации (например, кровотечением) или процесса родов, а также экстренное оперативное родоразрешение, отсутствие ожидаемой положительной динамики в состоянии родильницы после завершения беременности может свидетельствовать в пользу диагноза аГУС. В подобных случаях показано немедленное начало терапии экулизумабом, который следует рассматривать как препарат выбора в лечении послеродового аГУС. В течение нескольких дней, пока ожидается поступление препарата, пациентке необходимо проводить плазмотерапию, предпочтительнее в режиме плазмообмена. Вопросы отсроченного назначения экулизумаба при несвоевременно установленном диагнозе акушерского аГУС требуют дальнейшего изучения. Если диагноз аГУС, ассоциированного с беременностью и родами, не удалось верифицировать вовремя, несмотря на характерную клинико-лабораторную картину ТМА, что повлекло за собой отсутствие адекватной терапии, и пациентка достигла поздних стадий ХБП в исходе ОПП, для определения нефрологического прогноза и выбора дальнейшей терапевтической тактики необходимо выполнение биопсии почки. Несвоевременная диагностика аГУС и отсроченное начало патогенетической терапии, обусловленные, в первую очередь, недостатком знаний практических врачей в вопросах акушерских ТМА, приводят к летальному исходу почти у 30% пациенток.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Fakhouri F1, Vercel C, Frémeaux-Bacchi V. Obstetric nephrology: AKI and thrombotic microangiopathies in pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 Dec;7(12):2100-2106

2. Machado S, Figueiredo N, Borges A et al. Acute kidney injury in pregnancy: a clinical challenge. *J Nephrol* 2012;25(01):19-30

3. Tsai HM. A Mechanistic Approach to the Diagnosis and Management of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Transfus Med Rev* 2014; Oct;28(4):187-197

4. Fakhouri F, Fremeaux-Bacchi V. Does hemolytic uremic syndrome differ from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 679-687

5. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009; 361:1676-1687

6. Meri S. Complement activation in diseases presenting with thrombotic microangiopathy. *EurJ Intern Med* 2013 Sep;24(6):496-502.

7. Fakhouri F, Roumenina L, Provot F et al. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:859-867

8. Ganesan C, Maynard SE. Acute kidney injuryin pregnancy: the thrombotic microangiopathies. *J Nephrol* 2011;24(05)554-563

9. McMinn JR, George JN. Evaluation of women with clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome during pregnancy. *J Clin I Apheresis* 2001;16:202-209

10. Girardi G, Bulla R, Salmon JE, Tedesco F. The complement system in the pathophysiology of pregnancy. *Mol Immunol* 2006;43:68-77

11. Noris M, Caprioli J, Bresin E et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1844–1859

12. Buurma A, Cohen D, Veraar K. Preeclamsia is characterized by placental complement dysregulation. *Hypertension* 2012;60(5):1332-1337

13. Rampressad R, Barton A, Sadovsky Y, Nelson DM. The 5b-9 membrane attack complex of complement activation localizes to villous trophoblast injuri in vivo and modulates human trophoblast function in vitro. *Placenta* 2008;29(10):855-886

14. Lynch AM, Murphy JR, Byers T. Alternative complement pathway activation fragment Bb in early pregnancy as a predictor of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198(4):385-389

15. Dennya KJ, Coultharda LG, Finnellc RH. Elevated complement factor C5a in maternal and umbilical cord plasma in preeclampsia. *J Reprod Immunol* 2013;97:211-216

16. Hoffman MC, Rumer KK, Kramer A et al. Maternal and fetal alternative complement pathway activation in early severe

preeclamsia. *Am J Reproduct Immunol* 2014;71:55-60

17. Girardi G, Yarilin D, Thurman JM et al. Complement activation induces dysregulation of angiogenic factors and causes fetal rejection and growth restriction. *J Experiment Med* 2006;203:2165-2175

18. Maynard SE, Min JY, Lim KH et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) may contribute to endothelian dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003; 111: 649-658

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

20. Fang C, Richards A, Liszewski MK et al. Advances in understanding of pathogens is of aHUS and HELLP. *Brit J Haematol* 2008;143:336-348

21. Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R. The CAPS Registry: morbidity and mortality of the catastrophic antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2009; 18(10):905-912

22. Hofer J, Rosales A, Fisher C, Giner T. Extra-renal manifestation of complement-mediates thrombotic microangiopathies. *Pediatric Nephrology* 2014; 2: doi:10.3389/fped.2014.00097

23. Лора Ш, Фремю-Бачи В. Атипичный гемолитико-уремический синдром. *Нефрология* 2012;16(2):16-48

24. Owens MY, Martin JN, Wallace K et al. Postpartum thrombotic microangiopathic syndrome. *Transfusion Apheresis Sci* 2013;48:51-57

25. Iannuzzi M, Siconolfi P, D`Angelillo A et al. A postpartum hemolytic uremic syndrome-like syndrome in a patient with preeclampsia: description of a clinical case. *Transfus Apher Sci* 2006;34:11-140

26. Obeidat B, MacDougall J, Harding K. Plasma exchange in a woman with thrombotic thrombocytopenic purpura or severe preeclampsia. *Br J Obstet Gynecol* 2002;109:961-962

27. Roberts G, Gordon MM, Porter D et al. Acute renal failure complicated HELLP syndrome, SLE and antiphospholipid syndrome: successful outcome using plasma exchange therapy. *Lupus* 2003;12:251-257

28. Козловская НЛ, Меркушева ЛИ, Кирсанова ТВ, Рунихина НК. Особенности течения и исхода атипичного гемолитико-уремического синдрома при беременности. *Клин нефрол* 2012; (3):44-49

29. Коротчаева ЮВ, Козловская НЛ, Бондаренко ТВ, Веселов ГА. Особенности течения и лечения «акушерского» гемолитико-уремического синдрома *Нефрология* 2015; 19 (2):76-81

30. Burwick RM, Feinberg BB. Eculizumab for the treatment of preeclampsia/HELLP syndrome. *Placenta* 2013; 34: 201-203

31. Mackaness DO, Craig A. Eculizumab in the Successful Treatment of Postpartum Hemolytic Uremic Syndrome – A Case Report. *NKF* 2014 Spring Clinical Meetings Abstracts. *Am J Kidney Dis* 2014; 63(5):75

32. Kourouklaris A, Ioannou K, Athanasiou L et al. Postpartum thrombotic microangiopathy revealed as atypical hemolytic uremic syndrome successfully treated with eculizumab: a case report. *J Med Case Rep* 2014; 8:307

Сведения об авторах:

Проф. Козловская Наталья Львовна, д-р мед. наук
119991, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4. Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра нефрологии и гемодиализа. Тел.: (985) 998-63-92, E-mail: nkozlovskaya@yandex.ru
Prof. Natalia L. Kozlovskaya MD, PhD, DMedSci.
Affiliations: 119991 Russia, Moscow, Rossolimo st., 11, build. 4 State Federal-Funded Educational Institution of Higher Professional Training I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation Chair of Nephrology and Hemodialysis. Phone (985) 9986392; E-mail nkozlovskaya@yandex.ru

Коротчаева Юлия Вячеславовна, канд. мед. наук
119991, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4. Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, научно-исследовательский отдел нефрологии научно-исследовательского центра. Тел.: +7(916) 181-04-67, E-mail: Lumis-j@bk.ru
Yulia V. Korotchaeva MD, PhD.
Affiliations: Russia 198125, 119991 Russia, Moscow, Rossolimo st., 11, build. 4 State Federal-Funded Educational Institution of Higher Professional Training I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation Research Department of Nephrology Research Center Phone: +7(916)1810467 E-mail: lumis-j@bk.ru.

Боброва Лариса Александровна, канд. мед. наук
119991, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4. Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, научно-исследовательский отдел нефрологии научно-исследовательского центра. Тел.: +7(903) 730-70-97, E-mail: mrlee2005@yandex.ru
Larysa A. Bobrova MD, PhD.
Affiliations: Russia 198125, 119991 Russia, Moscow, Rossolimo st., 11, build. 4 State Federal-Funded Educational Institution of Higher Professional Training I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation Research Department of Nephrology Research Center Phone: +7(903)7307097 E-mail: mrlee2005@yandex.ru

Проф. Шилов Евгений Михайлович, д-р мед. наук
119991, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4. Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра нефрологии и гемодиализа. Тел.: (916) 331-94-89, E-mail: emshilov@mma.ru
Prof. Eugeny M. Shilov MD, PhD, DMedSci.
Affiliations: 119991 Russia, Moscow, Rossolimo st., 11, build. 4 State Federal-Funded Educational Institution of Higher Professional Training I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation Chair of Nephrology and Hemodialysis. Phone (916) 3319489; E-mail emshilov@mma.ru

Конфликт интересов.

Профессор Козловская Н.Л. является экспертом компании «Алексион». Коротчаева Ю.В. является лектором образовательной программы компании «Алексион». Остальные авторы конфликта интересов не имеют.

Поступила в редакцию: 25.08.15 г.
Принята в печать: 25.01.2016 г.

© Л.Ю.Милованова, И.А.Добросмыслов, Ю.С.Милованов, 2016
УДК [616.61-036.12:546.41-008.9]:547.965

Л.Ю. Милованова[1], И.А. Добросмыслов[2], Ю.С. Милованов[3]

ВЛИЯНИЕ КЕТОАНАЛОГОВ НЕЗАМЕНИМЫХ АМИНОКИСЛОТ В СОЧЕТАНИИ С МАЛОБЕЛКОВОЙ ДИЕТОЙ НА ПРОДУКЦИЮ РЕГУЛЯТОРОВ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА – МОРФОГЕНЕТИЧЕСКИХ БЕЛКОВ: ФАКТОРА РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ (FGF-23) И АЛЬФА-КЛОТО (α-KLOTHO) У БОЛЬНЫХ С 3Б–4 СТАДИЯМИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

[1]Кафедра внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии, [2]клиника внутренних и профессиональных болезней, [3]отдел нефрологии научно-исследовательского центра Института профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, Россия

L.Yu. Milovanova[1], I.A. Dobrosmislov[2], Yu.S. Milovanov[3]

INFLUENCE OF ESSENTIAL AMINO ACIDS KETOANALOGS AND PROTEIN RESTRICTION TO PHOSPHORIC CALCIUM METABOLISM REGULATORS PRODUCTION – MORPHOGENETIC PROTEINS (FGF-23 AND KLOTHO) IN CKD PATIENTS 3B–4 STAGES

[1]Department of Internal, occupational diseases and pulmonology, [2]Department of Internal, occupational diseases, [3]Department of Research Nephrology Center Institute of Professional Education Fist Moscow State Medical University, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: оценка влияния кетоаналогов незаменимых аминокислот (КНА) и малобелковой диеты на продукцию регуляторов фосфорно-кальциевого обмена – морфогенетических белков FGF-23 и α-Klotho у больных с 3Б–4 стадиями хронической болезни почек (ХБП). *ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.* Обследованы 50 больных с ХБП 3Б–4 стадиями недиабетической этиологии. В зависимости от варианта диеты все больные были разделены на 2 группы. В 1-ю группу включены 25 больных, которые в течение 12 мес наблюдения соблюдали малобелковую диету (МБД) – 0,6 г/кг белка в сутки и принимали КНА (кетостерил по 1 табл./5 кг/сут). Во 2-ю группу включили 25 больных, которые весь период наблюдения также придерживались МБД, но по каким-либо причинам не принимали КНА. Группы были сопоставимы по возрасту, полу и степени снижения СКФ. Наряду с общеклиническими показателями у всех больных во время скрининга и через 12 мес наблюдения были исследованы уровни FGF-23, α-Klotho, фосфора, общего кальция и ПТГ в сыворотке крови, а также проведены биоимпедансный анализ, Эхо-КГ, рентгенография брюшного отдела аорты в боковой проекции и определение скорости пульсовой волны. *РЕЗУЛЬТАТЫ.* Ни у одного больного 1-й группы в течение 12 месяцев не регистрировали нарушения нутриционного статуса. У 5 больных 2-й группы, не принимавших КНА, отмечалось снижение ИМТ и мышечной массы тела. Наряду с этим, у больных 1-й группы отмечены более низкие сывороточные показатели ПТГ и FGF-23 и более высокий уровень α-Klotho, чем среди больных 2-й группы. Кальцинаты в миокарде и аорте, а также нарушение демпфирующей функции сосудов достоверно чаще (16% против 8%, $p< 0,05$ и 20% против 8% соответственно, $p<0,01$) выявляли во 2-й группе больных. При этом только у пациентов 2-й группы отмечалось достоверное нарастание частоты концентрической гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) (32% против 16%), что обратно коррелировало с СКФ ($r= –0,540$; $p<0,01$). *ЗАКЛЮЧЕНИЕ.* Применение КНА у больных с ХБП 3Б–4С стадиями, соблюдавших МБД, обеспечивает не только профилактику развития нарушений нутритивного статуса, но и способствует более эффективной коррекции гиперфосфатемии, гипокальциемии, снижению гиперпродукции FGF-23 и увеличению продукции α-Klotho. Повышение уровня α-Klotho в сыворотке крови у обследованных нами пациентов обусловливало уменьшение частоты кальцификации сердца и сосудов, а также формирования концентрического ремоделирования миокарда левого желудочка сердца.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, кетоаналоги незаменимых аминокислот, фактор роста фибробластов-23, α-Klotho, паратгормон, эктопическая кальцификация.

ABSTRACT

AIM: to evaluate the influence of essential amino acids ketoanalogs (EAAK) and low protein diet (LPD) to production of phosphoric calcium metabolism regulators – morphogenetic proteins FGF-23 and Klotho in patients with chronic kidney disease (CKD) stages 3B-4. *PATIENTS AND METHODS:* The study included 50 nondiabetic CKD stage 3B-4 patients which were divided into

Милованова Л.Ю. Тел.: +7-916-164-14-00; E-mail: ludm.milovanova@gmail.com

2 groups depending on the diet type. Group 1 (n=25) got LPD-0.6 grams/kg /day and took EAAK - Ketosteril 1 tab./5 kg/day within 12 observation months; Group 2 (n=25) was comparable to the 1st group by age, sex and GFR reduction degree, also held LPD, but did not take EAAK. FGF-23, alpha - Klotho, phosphorus, total calcium and parathyroid hormone (PTH) serum levels were examined, bioimpedance analysis, echocardiography, abdominal aorta radiography in lateral projection and pulse wave velocity were performed in all patients at the screening time and after 12 months follow. *RESULTS:* None patient of the Group 1 were recorded nutritional status disorders, while in Group 2 five patients marked nutritive disorders: decrease in muscle mass and body mass index. In addition, CKD patients in Group 1 had lower serum PTH, phosphorus and FGF-23 levels ($p<0,05$) and higher alpha-Klotho serum levels, than patients in Group 2. Heart and aorta calcification, as well as blood vessels damping function violation were detected significantly more [8% versus 16%, $p <0,05$ and 8% versus 20%, $p <0,05$, respectively] in 2nd Group patients than in the 1st. Wherein, there was a significant concentric left ventricular hypertrophy degree increase (16% vs. 32%) in Group 2 patients, that was inversely correlated with GFR ($r=-0,540$; $p<0,01$). *CONCLUSIONS:* EAAK application in CKD stages 3B-4 patients receiving LPD provides not only prevention of nutritional status violations, but also contributes to a more effective correction of hyperphosphatemia, hypocalcemia, decrease hyperproduction of FGF-23 and increase production of alpha-Klotho. Increase of alpha-Klotho production in serum led to reduction in both heart and blood vessels calcification and concentric remodeling of left ventricle myocardium.

Key words: Chronic kidney disease, essential amino acids ketoanalogs, fibroblast growth factor-23 (FGF-23), alpha-Klotho (Klotho), parathyroid hormone (PTH), ectopic calcification.

ВВЕДЕНИЕ

В ряде исследований последних лет показано, что повышение продукции остеоцитами FGF-23 при прогрессировании ХБП прямо коррелирует с дисфункцией эндотелия, выраженностью атеросклероза, гипертрофией левого желудочка сердца (ГЛЖ), кальцификацией сосудистой стенки, а также уровнем протеинурии [1–3]. Так, увеличение концентрации в сыворотке крови FGF-23 у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин почти в 6 раз повышало риск развития атеросклероза [4].

Установлено, что увеличение сывороточного уровня FGF-23 является компенсаторной реакцией на ретенцию фосфора, наблюдаемую при прогрессирующем снижении СКФ [2]. В последнее время допускают, что повышение уровня FGF-23 происходит преимущественно вторично в результате снижения почечной продукции α-Klotho, который служит ко-рецептором для FGF-23 [4].

В снижении экспрессии α-Klotho в почках при ХБП могут иметь значение ишемия, оксидативный стресс, повышение уровня ангиотензина II, воспаление, белково-энергетическая недостаточность (БЭН) [5]. Экспериментальное повреждение гена, кодирующего экспрессию белка Klotho, у мышей вызывает оксидативный стресс, сосудистую кальцификацию, патологические переломы, синдром преждевременного старения [6]. Напротив, адекватная продукция α-Klotho обеспечивает антиоксидантный, антиапоптотический эффекты и препятствует преждевременному старению [7]. Замечено, что процессы, сопутствующие прогрессированию ХБП, сходны с процессами старения организма в целом, но происходят ускоренными темпами. Так, пациент 30 лет, получающий диализную терапию, имеет риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений эквивалентный 75–80-летнему человеку из общей популяции [4].

Повышенная экспрессия белка Klotho в эксперименте обеспечивала как почечную, так и сердечно-сосудистую протекцию [6].

Разработка стратегий, направленных на снижение продукции FGF-23 и увеличение продукции α-Klotho в организме, может затормозить темпы прогрессирования ХБП и формирования сердечно-сосудистых осложнений.

В этой связи целью нашего исследования было оценить влияние КНА и ограничения пищевого белка на продукцию регуляторов фосфорно-кальциевого обмена – морфогенетических белков FGF-23 и α-Klotho у больных с ХБП 3Б–4 стадиями.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 50 больных (30 мужчин и 20 женщин, в возрасте от 18 до 65 лет) с ХБП 3Б–4 стадиями, соблюдавших в течение 12 месяцев малобелковую диету (МБД) – 0,6 г/кг белка в сутки. Пациентов распределили на 2 группы. В 1-ю группу (основная группа) включили 25 больных, дополнительно принимавших КНА – Кетостерил по 1 табл./5 кг/сут. 2-ю группу (группа сравнения) составили 25 больных, не принимавших КНА по каким-либо причинам. Группы были сопоставимы по возрасту, полу и степени снижения СКФ. Причиной ХБП у 26 больных был хронический гломерулонефрит и у 24 – тубулоинтерстициальный нефрит. Стадии ХБП определяли в соответствии с критериями KDIGO (2012). СКФ рассчитывали по уравнению CKD EPI.

У всех пациентов 1-й и 2-й группы был изучен сывороточный уровень FGF-23 (Human FGF-23 ELISA kit с использованием моноклональных антител к полной молекуле FGF-23) и циркулирующей формы Klotho (Human soluble альфа – Klotho ELISA kit с набором анти – Klotho антител). Забор цельной крови выполняли в период скрининга и через 12 месяцев после начала исследования. Цельную кровь центрифугировали в течение 15 мин со

скоростью 30 000 об/мин. Полученную сыворотку замораживали и хранили при температуре –28°С до накопления необходимого количества проб.

У всех больных собирали подробный анамнез и анализировали симптомы с целью установления этиологии ХБП, сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы, длительности артериальной гипертонии, рассчитывали степень снижения СКФ, оценивали наличие и выраженность компонентов синдрома белково-энергетической недостаточности (БЭН) на основании биоимпедансного анализа (аппарат «Tanita», США) сывороточного уровня альбумина и трансферрина.

В исследовании, проведенном нами ранее, уровень FGF-23 в сыворотке крови у 20 здоровых добровольцев составлял, в среднем, 13,0±3,6 [8,3–15,5] пг/мл, α-Klotho – 1249,5±14,9 [897–1585] пг/мл [8].

О нарушении минерального обмена судили по сывороточному уровню общего кальция, фосфора и паратиреоидного гормона (ПТГ), определяемого методом иммунохимического анализа (у здоровых лиц – 16–62 пг/мл; 1,76–6,82 пмоль/л). Рекомендуемый целевой уровень общего кальция и фосфора составлял 8,4–10,0 мг/дл [2,1–2,5 ммоль/л] и 2,7–4,6 мг/дл [0,87–1,49 ммоль/л] соответственно (рекомендации KDIGO 2009 г.).

У всех больных определяли наличие кальцинатов в клапанах сердца и аорте (соответственно на основании эхокардиографии и рентгенографии брюшного отдела аорты в боковой проекции); о степени нарушения демпфирующей функции артерий судили на основании изменения скорости пульсовой волны (СПВ), определяемой с помощью прибора «Sphygmocor» («SphygmaCor ArtCor», Австралия).

Для коррекции гиперфосфатемии 36 пациентов получали кальция карбонат, при этом суммарная доза элементарного кальция, используемого для связывания фосфора, поступающего с пищей, не превышала 1,5 г/сут 14 больных с той же целью принимали севеламера гидрохлорид в дозе 1 табл. (800 мг) 3 раза/сут (всего 2,4 г/сут).

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием специализированного пакета прикладных программ «SPSS Statistics 17.0» («SPSS Inc: An IBM Company, Chicago, Ill», США). Данные представлены при нормальном распределении в виде среднего арифметического±стандартное отклонение (M±SD), при асимметричном – в виде медиана и интерквартильный размах (Me, 25% квартиль; 75 квартиль). Для сравнения количественных данных использовали U-тест Манна-Уитни или t-критерий Стьюдента. Для сравнения качественных данных применялся точный критерий Фишера. Оценку силы связи между количественными признаками проводили с помощью рангового коэффициента корреляции (Rs) Спирмена или коэффициента корреляции (r) Пирсона. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди наблюдаемых нами больных 1-й группы (n=25), получавших МБД в сочетании с КНА, признаков нутритивных нарушений за время наблюдения зарегистрировано не было (таблица). В то же время, у 5 больных (3 мужчин и 2 женщины) 2-й группы, не принимавших КНА, отмечалось снижение ИМТ до 17,9–18,0 кг/м^2 (норма 18,5–24,9 кг/м^2), в том числе мышечной массы тела у мужчин до

Характеристика обследованных пациентов с 3Б–4С стадиями ХБП

Показатель	1-я группа (n=25) МБД+КНА (Кетостерил)		2-я группа (n=25) МБД	
	Скрининг	Через 12 мес	Скрининг	Через 12 мес
ИМТ, кг/м^2 (M±σ)	19,0±5,7	20,4±6,1	19,5±	18,3±11,4
Жировая масса тела, %	М 18,9±8,9 Ж 24±9,6	М 18,6±7,8 Ж 25±11,2	М 19,0±8,1 Ж 25±9,6	М 17,7±9,5 Ж 20±8,9
Мышечная масса тела, %	М 35±7,3 Ж 26±9,6	М 35,2±8,2 Ж 26,3±8,9	М 34,8±8,1 Ж 25,4±7,9	М 31,6±11,5 Ж 22±12,1
САД, мм рт. ст. (M±σ)	150±11,7	140±10,9	145±9,6	155±12,3
ДАД, мм рт. ст. (M±σ)	90±9,8	80±8,6	90±9,9	98±9,4
Фосфор сыворотки крови, мг/дл (M±σ)	5,8±0,9	5,0±07	5,2±1,1	6,3±0,9
Кальций общий сыворотки крови, мг/дл (M±σ)	9,5±0,8	9,8±0,9	9,6±1,3	8,5±1,9
ПТГ, пг/мл (M±σ)	70±11,1	110±12,9	68±15,1	140±16,5*
FGF-23, пг/мл (M±σ)	520±11,8	670±13,6	512±15,3	1025±23,1*
α-Klotho, пг/мл (M±σ)	322±12,7	645±11,2*	393±15,4	220±9,8
Кальцинаты в клапанах сердца и аорте, чел. (%)	1(4)	2(8)*	1(4)	4(16)**
Нарушение демпфирующей функции артерий, чел. (%)	1(4)	2(8)*	1(4)	5 (20)**
Концентрическая ГЛЖ, чел. (%)	3(12)	4 (16)	4 (16)	8 (32)*

Примечание. Различия показателей статистически значимы по сравнению со скринингом: * $p<0,05$; $p<0,01$.

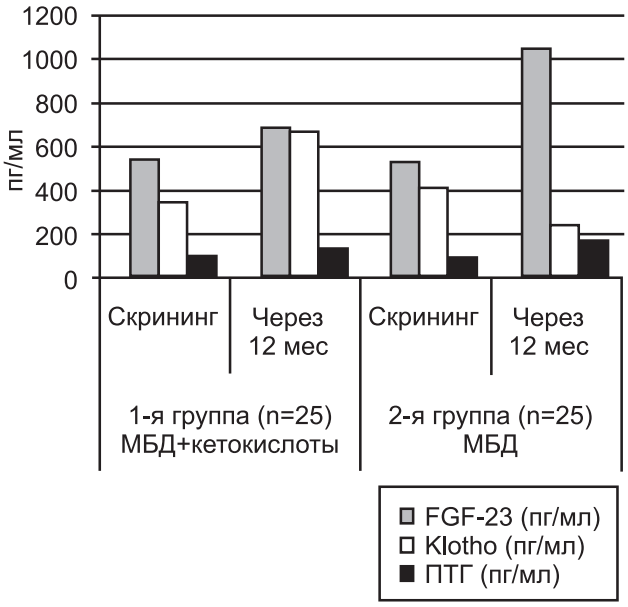

Рисунок. Показатели уровня ПТГ, FGF-23 и α-Klotho в сыворотке крови в группах больных с 3Б–4 стадиями ХБП в зависимости от используемого варианта лечения (n=50).

29–30% (норма 31,1–39,1%), у женщин до 23–23,5% (норма 24,1–30,1%) (см. таблицу).

При этом у больных 1-й группы, дополнявших МБД КНА, удалось достичь и поддерживать уровень неорганического фосфата (2,74,6 мг/дл, 0,87–1,49 ммоль/л) и общего кальция (8,4–10,0 мг/дл; 2,1–2,5 ммоль/л) в сыворотке крови с использованием меньших доз фосфатсвязывающих препаратов (карбонат кальция 1000 мг/сут, севеламера гидрохлорид 1600 мг/сут, по сравнению со 2-й группой больных (соответственно – 2000 мг/сут и 2400 мг/сут), которые соблюдали МБД, но без приема КНА. Во второй группе были пациенты, достигшие целевого уровня фосфора, но с помощью больших доз фосфатсвязывающих препаратов.

Наряду с этим, у больных 1-й группы отмечены статистически значимо ($p<0,05$) более низкие показатели ПТГ и FGF-23 и более высокий уровень α-Klotho в сыворотке крови, чем среди больных 2-й группы (см. таблицу, рисунок).

Кальцинаты в сердце и аорте, а также нарушение демпфирующей функции сосудов достоверно чаще (16 против 8%, $p< 0,05$ и 20% против 8% соответственно, $p<0,01$) выявляли во 2-й группе больных, чем в 1-й (см. таблицу). При этом у пациентов 2-й группы отмечалось достоверное нарастание частоты концентрической ГЛЖ (32% против 16%), обратно коррелирующее со СКФ ($Rs = –0,540$; $p<0,01$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами результаты согласуются с опубликованными в последнее время данными экспериментальных и клинических исследований, указывающих на плейотропные эффекты морфогенетических белков – FGF-23 и циркулирующей формы α-Klotho, среди которых особое значение придают их ассоциации с факторами нарушения нутритивного статуса (БЭН) [4, 8]. В последнее время все более убедительным представляется предположение о том, что нутритивные нарушения по мере прогрессирования ХБП происходят параллельно с нарушением соотношения FGF-23/ α-Klotho.

По данным нашего исследования, применение МБД только в сочетании с КНА у больных с 3Б–4 стадиями ХБП позволяет профилактировать развитие нарушений нутритивного статуса, а также стимулировать экспрессию α-Klotho. При этом значительно реже выявляли кальцинаты в сердце и аорте, а также нарушение демпфирующей функции сосудов и формирование концентрической ГЛЖ.

Согласно современным данным, одним из важных физиологических стимулов секреции FGF-23 остеоцитами является диета с избыточным содержанием фосфора [3, 4]. Повышение FGF-23 приводит к подавлению синтеза кальцитриола в почках, что, с одной стороны, способствует снижению всасывания фосфора в кишечнике, а с другой – провоцирует развитие гипокальциемии, являющейся стимулом для активации секреции ПТГ. Поэтому профилактика гиперфосфатемии и гипокальциемии при прогрессировании ХБП являются приоритетными направлениями современной кардионефропротективной стратегии [9].

В доступной нам литературе мы не нашли объяснения механизмов действия КНА на продукцию FGF-23 и α-Klotho при ХБП. По нашим данным у больных с ХБП 3Б–4 стадий, дополнявших МБД кальциевыми солями КНА, удалось достичь и поддерживать уровень неорганического фосфата в сыворотке крови, с использованием меньших доз фосфат-связывающих препаратов по сравнению с больными, которые соблюдали МБД, но КНА не принимали. Сохранение целевого уровня фосфатов и кальция в сыворотке крови может быть фактором, сдерживающим гиперпродукцию FGF-23 и уменьшающим риск эктопической кальцификации и развития FGF-23-зависимой ГЛЖ при ХБП 3Б–4 стадий. Менее понятной остается ассоциация увеличения продукции α-Klotho с длительным приемом кальциевых солей КНА. Известно, что в спектр паракринных функций α-Klotho входит активация рецепторов кальциевых каналов (TRPVs), особенно TRVP5 и TRVP6. TRVP5 располагаются преимущественно в дистальных почечных канальцах и принимают уча-

стие в реабсорбции кальция в почках. TRVP6 экспрессируются в клетках кишечного эпителия, где участвуют в интестинальной абсорбции кальция [10, 11]. У мышей с дефектом экспрессии гена α-Klotho выявляли повышение сывороточного уровня $1,25(OH)_2D_3$, фосфора и кальция [6, 7]. Принимая во внимание участие α-Klotho в обеспечении постоянства плазменной концентрации кальция путем изменения его реабсорбции в почках и кишечнике, можно предположить, что в результате приема кальциевых солей КНА возможна стимуляция продукции α-Klotho для предупреждения развития эпизодов транзиторной гиперкальциемии при прогрессировании ХБП.

Морфогенетический протеин α-Klotho представляет собой тот редчайший случай в биологии млекопитающих, когда один-единственный белок столь существенным образом влияет на продолжительность жизни и связанные с этим физиологические процессы.

Расшифровка механизмов реализации действия КНА на продукцию FGF-23 и α-Klotho у больных с ХБП расширяет показания к назначению их с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений. В литературе последних лет в комплексе мер профилактики и лечения БЭН и эктопической кальцификации у пациентов с ХБП обсуждается необходимость разработки антиFGF-23-антител и препаратов для стимуляции продукции белка α-Klotho.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ограничение белка в диете соответственно стадии ХБП с применением КНА (кетостерил) является необходимым условием минимизации нарушения продукции морфогенетических белков FGF-23/Klotho у больных с 3–4 ХБП.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Go AS, Chertow GM, Fan D et al. Chronic Kidney Disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Eng J Med* 2004; 351(13): 1296–1305 September 23, 2004. DOI: 10.1056/NEJMoa041031

2. Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Eng J Med* 2008; 359(6): 584–592

3. Yilmaz MI, Sonmez A, Saglam M et al. FGF-23 and vascular dysfunction in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010; 78: 679–685

4. Craver L, Marco MP, Martinez JM et al. Mineral metabolism parameters throughout chronic kidney disease stages 1-5-achievement of K/DOQI target ranges. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1171-1176

5. Shimada T, Yamazaki Y, Hasegawa H et al. FGF-23 Is a Potent Regulator of Vitamin D Metabolism and Phosphate Homeostasis. *J Bon Min Researh* 2004; 19(4): 429-435

6. Hu MC, Kuro-o M, Moe OW. Selected Klotho and Chronic Kidney disease. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2012; 728: 126-157; doi: 10.1007/978-1-4614-0887-1_9

7. Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V et al. The parathyroid is a target organ for FGF-23 in rats. *J Clin Invest* 2007(12); 117: 4003–4008 Published online 2007 Nov 8. doi: 10.1172/JCI32409

8. Milovanov YS, Milovanova LY, Mikhailov AA, Aleksandrova I I. Influence of Diet Balanced with Essential Amino Acids / Keto Acid Analogs and High-Nutrient Blend on the Progression of Renal Failure in Patients in the Pre-Dialysis Stage of Chronic Kidney Disease Caused by Systemic Autoimmune Diseases. *Intern J BioMed* 2013; 3(3): 184-187

9. Milovanova L, Milovanov Y, Plotnikova A. Phosphorus and Calcium Metabolism Disorders Assosiated with Chronic Kidney Disease Stage III-IV (Systematic Rewiew and Meta-Analysis). Chronic Kidney Disease and renal Transplantation. Ed. by Manisha Sahay. *INTECH* 2012; 95-118; doi: 10.1037/0003-066x.59.1.29

10. Cha SK, Ortega B, Kurosu H et al. Removal of sialic acid involving Klotho causes cell-surface retention of TRPV5 channel via binding to galectin-1. *Proc Natl Acad Sci* 2008; 105: 9805–9810

11. Добронравов ВА. Современный взгляд на патофизиологию вторичного гиперпаратиреоза: роль фактора роста фибробластов 23 и Klotho. *Нефрология* 2011; 15(4): 20-25. [Dobronravov VA. Current view on the pathophysiology of secondary hyperparathyroidism: role of fibroblast growth factor 23 and Klotho. *Nephrology* 2011; 15(4): 20-25]

Сведения об авторах:

Милованова Людмила Юрьевна
Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, доцент кафедры внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии. Тел. +7-916-164-14-00; E-mail: ludm.milovanova@gmail.com
Lyudmila Yu. Milovanova
Russia, 119991, Moscow, ul. Trubetckaia, d. 8, str. 2 Fist Moscow State Medical University the associate professor of the Department of internal, professional diseases and pulmonology Phone. +7-916-164-14-00; E-mail: ludm.milovanova@gmail.com

Добросмыслов Игорь Александрович
Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, заведующий отделением «искусственная почка» клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней. Тел.: +7-916-163-99-73; E-mail: iskpochka@mail.com
Igor A. Dobrosmyslov
Russia, 119991, Moscow, ul. Trubetckaia, d. 8, str. 2 Fist Moscow State Medical University head of “artificial kidney” department of clinic of nephrology, internal and professional diseases. Phone: +7-916-163-99-73; E-mail: iskpochka@mail.com

Милованов Юрий Сергеевич
Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, профессор кафедры нефрологии и гемодиализа Института профессионального образования. Тел. +7-903-520-51-22; E-mail: yuriymilovanov@mail.ru
Yury S. Milovanov
Russia 119991, Moscow, ul. Trubetckaia, d. 8, str. 2 Fist Moscow State Medical University professor of the Department of nephrology and a hemodialysis of Institute of professional education. Phone: +7-903-520-51-22; E-mail: yuriymilovanov@mail.ru

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 14-15-00947 2014 г.)

Поступила в редакцию: 20.08.2015 г.
Принята в печать:25.01.2016 г.

© А.В.Смирнов, В.А.Добронравов, А.Ш.Румянцев, Е.М.Шилов, А.В.Ватазин, И.Г.Каюков, А.Г.Кучер, А.М.Есаян, 2016
УДК 616.61-008.64-036.12-08

НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК: ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ, ПРОФИЛАКТИКИ И ТЕРАПИИ. ЧАСТЬ II

Рабочая группа членов Ассоциации нефрологов России

Руководители группы

А.В. Смирнов, директор Научно-исследовательского института нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, д-р мед. наук, профессор

В.А. Добронравов, заместитель директора Научно-исследовательского института нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, д-р мед. наук, профессор

Члены группы

А.Ш. Румянцев, профессор кафедры факультетской терапии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, д-р мед. наук

Е.М. Шилов, заведующий кафедрой нефрологии и гемодиализа Института профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, главный внештатный специалист-нефролог Министерства здравоохранения России, д-р мед. наук, профессор

А.В. Ватазин, руководитель отдела оперативной нефрологии и хирургической гемокоррекции Московского областного научно-исследовательского института им. М.Ф. Владимирского, д-р мед. наук, профессор

И.Г. Каюков, заведующий лабораторией клинической физиологии почек Научно-исследовательского института нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, д-р мед. наук, профессор

А.Г. Кучер, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, д-р мед. наук

А.М. Есаян, заведующий кафедрой нефрологии и диализа Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, д-р мед. наук, профессор

NATIONAL GUIDELINES ACUTE KIDNEY INJURY: BASIC PRINCIPLES OF DIAGNOSIS, PREVENTION AND THERAPY. PART II

The working group members of the Association of Nephrologists of Russia

The leaders of the group

Professor A. V. Smirnov, MD, PhD, DMedSci.,Director of the research Institute of Nephrology of the Pavlov First St. Petersburg state medical University.

Professor Dobronravov V. A., MD, PhD, DMedSci., Vice Director, Research Institute of Nephrology of the Pavlov First St. Petersburg state medical University.

The members of the group

Professor A.Sh. Rumyantsev MD, PhD, DMedSci., Department of faculty therapy of Medical faculty of St. Petersburg state University

Professor E. M. Shilov, MD, PhD, DMedSci., head of Department of Nephrology and hemodialysis of Institute of professional education Sechenov First Moscow state medical University, chief specialist nephrologist of Ministry of Health of Russia,

Professor A. Vatazin MD, PhD, DMedSci., head of Operational division of Nephrology and surgical hemocorrection of the Moscow regional scientific research Institute named after M. F. Vladimirsky, MD, PhD,

Professor I. G. Kayukov, MD, PhD, DMedSci., head of laboratory of clinical physiology of the kidney Research Institute of Nephrology of the Pavlov First St. Petersburg state medical University.

Professor A. G. Kucher, MD, PhD, DMedSci., Department of propedeutics of internal diseases of the Pavlov First St. Petersburg state medical University

Professor M. A. Yesayan, MD, PhD, DMedSci., head of the Department of Nephrology and dialysis of the Pavlov First St. Petersburg state medical University.

Данные рекомендации утверждены на VIII съезде Научного общества нефрологов России, 11–13 ноября 2015 г., Москва

Список сокращений

АВ – атриовентрикулярная (блокада, проводимость)
АД – артериальное давление
АДГ – антидиуретический гормон
АИК – аппарат искусственного кровообращения
АКШ – аортокоронарное шунтирование
АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические аутоантитела (аутоантитела к цитоплазме нейтрофилов)
АТ II – ангиотензин II
АФС – антифосфолипидный синдром
АЦЦ – N-ацетилцистеин
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
БКК – блокаторы кальциевых каналов
БПНС – быстропрогрессирующий нефритический синдром
БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II
БЭН – белково-энергетическая недостаточность
ВПВ – верхняя полая вена
ГБМ – гломерулярная базальная мембрана
ГД – гемодиализ
ГДФ – гемодиафильтрация
ГЛПС – геморрагическая лихорадка с почечным синдромом
ГМК – гладкомышечные клетки
ГН – гломерулонефрит
ГРС – гепаторенальный синдром
ГУС – гемолитико-уремический синдром
ГЭК – гидроксиэтилкрахмалы
ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии
ДЗЛК – давление заклинивания в легочных капиллярах
ДИ – доверительный интервал
ДК – дендритные клетки
ДПП – давление в правом предсердии
ЗПТ – заместительная почечная терапия
иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИРП – ишемическое реперфузионное повреждение
ИТН – ишемический тубулярный некроз
ИФА – иммуноферментный анализ
ИХА – иммунохроматографический анализ
КИ-ОПП – контраст-индуцированное острое повреждение почек
КИУП – контраст-интенсифицированная ультрасонография почек
ККОС – клубочково-канальцевая обратная связь
КОС – кислотно-основное состояние
КРС – кардиоренальный синдром
КТ – компьютерная томография
КФ – клубочковая фильтрация
КФО – комплексное функциональное обследование почек
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
ЛПС – липополисахариды
ММ – молекулярная масса
МО – мочевая обструкция
МОД – минутный объем дыхания
МПГН – мембрано-пролиферативный гломерулонефрит
МРТ – магнитно-резонансная томография
МТ – масса тела
ННА – ненаркотические анальгетики
НПВ – нижняя полая вена
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
НПЗТ – непрерывная почечная заместительная терапия
ОБП – острая болезнь почек
ОГПС – острый гем-пигментный синдром
ОИН – острый интерстициальный нефрит
ОИТН – острый ишемический тубулярный некроз
ОКН – острый кортикальный некроз
ОКРС – острый кардиоренальный синдром
ОМ – объем мочи
ОНС – острый нефритический синдром
ОПН – острая почечная недостаточность
ОПП – острое повреждение почек
ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
оРТПХ – острая реакция трансплантат против хозяина
ОСН – острая сердечная недостаточность
ОТИН – острый тубулоинтерстициальный нефрит
ОТИНС – тубулоинтерстициальный нефритический синдром
ОТН – острый тубулярный некроз
ОТТН – острый токсический тубулярный некроз
ОЦК – объем циркулирующей крови
ОЦП – объем циркулирующей плазмы
п/ж – подкожно-жировая (клетчатка)
ПД – перитонеальный диализ
ПДКВ – положительное давление в конце выдоха
ПМЯЛ – полиморфно-ядерные лейкоциты
ПНГ – пароксизмальная ночная гемоглобулинурия
ПОЛ – перекисное окисление липидов
ПОПП – преренальное острое повреждение почек
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РАС – ренин-ангиотензиновая система
РДСВ – респираторный дистресс-синдром взрослых
РКИ – рандомизированное клиническое исследование
РКС – рентгеноконтрастные средства
РМА – реакция микроагглютинации
РСК – реакция связывания комплемента
РТ – рост
РТПО – реакция трансплантат против опухоли
РТПХ – реакция трансплантат против хозяина
СВ – сердечный выброс
СД – сахарный диабет
СЗП – свежезамороженная плазма
СИАГ – синдром интраабдоминальной гипертензии
СИИ – строгий ионный интервал
СК – система комплемента
СКВ – системная красная волчанка
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СЛОК – синдром лизиса опухолевых клеток
СН – сердечная недостаточность
СНС – симпатическая нервная система
СОС – синдром обструкции синусоидов печени
ССВО – синдром системного воспалительного ответа
ССВР – синдром системной воспалительной реакции
СХАЭ – синдром холестериновой атероэмболии
ТБМ – тубулярная базальная мембрана
ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
ТИН – тубулоинтерстициальный нефрит
ТМА – тромботическая микроангиопатия
ТПН – терминальная почечная недостаточность
ТТН – токсический тубулярный некроз
ТТП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
УФ – ультрафильтрация
ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ФДЭ – фосфодиэстераза
ФР – фактор риска
ФЭNa – фракционная экскреция натрия
ХБП – хроническая болезнь почек

ХКПС – хантавирусный кардиопульмональный синдром
ХНТВ – хантавирусы
ХНТВИ – хантавирусные инфекции
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЦВД – центральное венозное давление
цАМФ – циклический аденозинмонофосфат
цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат
ЦМВ – цитомегаловирус
ЦП – цирроз печени
ЭК – эпителиальные клетки
ЭКК – экстракорпоральный контур
ЭН – эпидемическая нефропатия
ЭПР – эндоплазматический ретикулум
ЭЦО – эффективный циркулирующий объем
ЮВД – югулярное венозное давление
ЮГА – юкстагломерулярный аппарат
АСТ – актированное время свертывания
BNP – натрийуретический пептид В-типа
Ccr – клиренс креатинина
CIN – ингибиторы кальциневрина
СРБ – С-реактивный белок
HGF – фактор роста гепатоцитов
HHV-6 – вирус герпеса шестого типа
IGF – инсулиноподобный фактор роста
IL – интерлейкины
KIM – молекула почечного повреждения
NGAL – нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин
PAF – фактор активации тромбоцитов
ROS – реактивные радикалы кислорода
Scr – концентрация креатинина в сыворотке крови
TGF – трансформирующий фактор роста
TLR – Toll-подобные рецепторы
TNF – фактор некроза опухолей
TNFR – рецептор фактора некроза опухоли
VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста

РАЗДЕЛ 4. МОНИТОРИНГ, ПРОФИЛАКТИКА И ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ОПП

Рекомендация 4.1

Первичная профилактика ОПП должна быть основана на своевременном выявлении, минимизации или устранении факторов риска и ассоциированных состояний (табл. 4.1) ***(1A)****; больные с высоким риском развития ОПП (табл. 4.2) должны быть консультированы нефрологом* ***(2B).***

Комментарий

Основные факторы риска и ассоциированные состояния при ОПП приведены в табл. 4.1.

Таблица 4.1

Основные факторы риска и ассоциированные состояния при ОПП

Факторы риска	
Неизменяемые	Изменяемые
♦ Возраст > 65 лет ♦ Мужской пол* ♦ Черная раса	♦ Ятрогенная гипоперфузия почек ♦ Неконтролируемая низконатриевая диета (гиповолемия) ♦ Прием мочегонных на фоне низконатриевой диеты ♦ Артериальная гипотензия ♦ Прием ингибиторов АПФ ♦ Прием антагонистов AT_1-рецепторов ♦ Прием НПВП
Ассоциированные состояния	
♦ Хроническая болезнь почек ♦ Анемия ♦ Сахарный диабет (диабетическая нефропатия) ♦ Артериальная гипертензия (гипертензивный нефросклероз) ♦ Застойная сердечная недостаточность ♦ Билатеральный стеноз почечных артерий	

* При кардиохирургических вмешательствах и рентгеноконтрастных процедурах – женский пол.

Примерный риск развития ОПП можно определить, исходя из комбинации факторов риска и ассоциированных состояний (табл 4.2).

Таблица 4.2

Ориентировочная стратификация риска развития ОПП

Факторы риска и ассоциированные состояния	Нет ХБП	ХБП 1–2 стадий	ХБП 3–5 стадий
Нет факторов риска и ассоциированных состояний	Низкий риск	Средний риск	Средний – высокий риск
1–2 фактора риска или ассоциированных состояний	Средний риск	Средний – высокий риск	Высокий риск
3 фактора риска или ассоциированных состояний и более	Средний – высокий риск	Высокий риск	Очень высокий риск

Рекомендация 4.2

Основными направлениями лечебно-профилактических мероприятий у пациентов с ОПП следует считать: 1) максимально быстрое устранение или минимизацию действия основных факторов, провоцирующих ОПП (преренальных, постренальных, ренальных); 2) контроль и коррекцию жизнеугрожающих осложнений дисфункции почек (гипергидратации, нарушений электролитного баланса и кислотно-основного состояния, уремической интоксикации) ***(NG).***

Комментарий

Максимально быстрое устранение или минимизация действия основных провоцирующих ОПП факторов (преренальных, постренальных, ренальных), прежде всего, требует правильной диагностики основного этиопатогенетического варианта ОПП (см. раздел III). Выявление ведущего патогенетического механизма развития ОПП зачастую ориентирует врача на необходимость дополнительных консультаций смежных специалистов. Так, при подозрении на постренальное ОПП необходима экстренная консультация уролога. При кардиоренальном синдроме I типа тактику ведения пациента целесообразно согласовать с кардиологом. Привлечение врачей смежных специальностей во многих случаях обеспечивает своевременное устранение или минимизацию факторов, провоцирующих ОПП (синдром интраабдоминальной гипертензии, гепаторенальный синдром I типа и др.).

Стадии 1 и 2 ОПП, как правило, позволяют проводить консервативную терапию. Признаки ОПП 3 стадии и экстраренальных системных осложнений требуют решения вопроса о начале ЗПТ (табл. 4.3, 4.4).

Таблица 4.3

Ренальные осложнения ОПП

Осложнения периода олиго-/анурии	Обусловленные нарушениями водно-электролитного баланса: гиперволемия: • отек головного мозга • отек легких • интерстициальный отек внутренних органов (печень, почки, сердце, ЖКТ) • СИАГ* дизэлектролитемия
	Обусловленные нарушениями кислотно-основного состояния: • метаболический ацидоз
	Обусловленные метаболическими нарушениями: • белково-энергетическая недостаточность
	Обусловленные азотемией: • синдром уремии
Осложнения периода полиурии	♦ Гиповолемия ♦ Дегидратация ♦ Дизэлектролитемия

*СИАГ — синдром интраабдоминальной гипертензии [Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Каюков И.Г. Острое повреждение почек. МИА, М., 2015; с разрешения издательства].

Таблица 4.4

Экстраренальные осложнения ОПП*

	Системные осложнения ОПП	Осложнения, связанные с лечением ОПП
Осложнения основного заболевания, приведшего к развитию ОПП	Синдром системной воспалительной реакции: ♦ инфекции (сепсис) ♦ анемия ♦ кровотечения ♦ острый респираторный дистресс-синдром ♦ энцефалопатия/отек головного мозга ♦ печеночная недостаточность (гепатоцеллюлярная) ♦ сердечная недостаточность	Консервативная терапия: ♦ гиперволемия ♦ дизэлектролитемия ♦ белково-энергетическая недостаточность ♦ недостаточный контроль инфекций
		Заместительная почечная терапия: ♦ дизэлектролитемия ♦ гипокалиемия ♦ гипофосфатемия ♦ дизэквилибриум-синдром

* [Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Каюков И.Г. Острое повреждение почек. МИА, М., 2015; с разрешения издательства].

Рекомендация 4.2.1

При наличии гиповолемии и вне зависимости от наличия или отсутствия критериев ОПП необходимо принять срочные меры к восстановлению ОЦК, не дожидаясь завершения диагностики ОПП ***(NG).***

Рекомендация 4.2.2

У лиц с факторами риска острого повреждения почек и уже при развившимся ОПП следует оптимизировать фармакотерапию за счет исключения/минимизации потенциально нефротоксичных препаратов ***(NG).***

Комментарий

Лекарственные механизмы развития ОПП разнообразны и могут быть связаны с преимущественным вовлечением разных компартментов органа: сосудов, клубочков, канальцев, интерстиция (табл. 4.5). Одной из важнейших причин лекарственного ОПП является развитие *токсического тубулярного некроза* (*ТТН*), который возникает в результате прямого повреждения тубулярного эпителия при воздействии экзотоксинов и ксенобиотиков. Другие аспекты побочных эффектов фармакопрепаратов, касающиеся нарушений внутрипочечной гемодинамики, иммуноопосредованного воспаления интерстиция и клубочков, развития тромботической микроангиопатии, тубулярной обструкции, рабдомиолиза, тоже могут стать причиной ОПП лекарственной этиологии (см. табл. 4.5).

Таблица 4.5

Основные механизмы развития ОПП лекарственной этиологии*

Основной механизм	Примеры препаратов
Прямое повреждение тубулярного эпителия	Аминогликозиды, цисплатин, амфотерицин В, рентгеноконтрастные препараты, тяжелые металлы, фоскарнет, ингибиторы кальцинейрина
Повреждение эндотелия микрососудов, развитие ТМА	Ингибиторы кальцинейрина, кокаин, митомицин С, хинин, тиклопидин, клопидогрель, конъюгированные эстрогены, блокаторы VEGF
Ишемия и снижение клубочковой фильтрации вследствие вазоконстрикции *a. afferent*	Нестероидные противовоспалительные препараты, рентгеноконтрастные препараты, амфотерицин В, ингибиторы кальцинейрина
Ишемия и снижение клубочковой фильтрации вследствие вазодилатации *a. efferens*	Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы ангиотензина II
Кристаллурия и мочевая обструкция	Этиленгликоль, сульфонамиды, триамтерен, ацикловир, метатрексат, ингибиторы протеаз
Воспаление интерстиция	Многие (потенциально — любые)
Прямое повреждение клубочков	Золото, пеницилламин, НПВП, блокаторы VEGF
Рабдомиолиз	Статины, галоперидол, кокаин, героин, кетамин, бензодиазепины, дифенингидрамин, трициклические антидепрессанты

* [Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Каюков И.Г. Острое повреждение почек. МИА, М., 2015; с разрешения издательства].

Рекомендация 4.2.3

При высоком риске развития или уже развившимся ОПП следует временно отменить средства, блокирующие компоненты РАС (иАПФ, БРА) и перейти на лечение с использованием других групп антигипертензивных препаратов ***(2C).***

Рекомендация 4.2.4

Терапия ОПП должна включать нутриционную поддержку с обеспечением суточного потребления белка в пределах 0,8–1,2 г/кг массы тела ***(2C)*** *и энергии не ниже 20–30 ккал/кг массы тела* ***(2C).***

Рекомендация 4.2.5

У пациентов с ОПП рекомендуется осуществлять преимущественно энтеральное питание и прибегать к парентеральному лишь по мере необходимости ***(2C).***

Рекомендация 4.2.6

Применение петлевых диуретиков при ОПП с олигурией/анурией с целью восстановления диуреза следует считать оправданным только при наличии признаков гиперволемии; в остальных случая от применения диуретиков следует воздержаться ***(2B)****.*

Рекомендация 4.2.7

Предпочтительно парентеральное (внутривенное) введение фуросемида; при резистентности к первоначальной терапии фуросемидом можно рассмотреть тактику эскалации дозы препарата, однако его применение в дозах более 400 мг/сут не оправдано ***(2C)****.*

Комментарий

Применение петлевых диуретиков в ряде случаев может вызывать неблагоприятные эффекты. Так, их использование при постренальном ОПП до восстановления оттока мочи будет способствовать развитию гидронефроза и усугубит течение ОПП. Учитывая механизм действия фуросемида, его введение в условиях гиповолемии усугубит гипоперфузию почек за счет снижения ударного объема левого желудочка, а также значительно увеличит риск тромбоэмболических осложнений. Независимо от патогенетического механизма развития ОПП низкий диуретический эффект фуросемида может быть вызван сочетанием различных механизмов, включающих в себя гипопротеинемию, низкую канальцевую секрецию и слабое действие на Na-K-2Cl-котранспортер в петле Генле. При ОПП фуросемид не снижает необходимости в ЗПТ (относительный риск 1,02, 95% CI 0,9–1,16, p = 0,73), а также внутригоспитальную смертность (относительный риск 1,12, 95% CI 0,93–1,34, p = 0,23) при его назначении с профилактической или лечебной целью пациентам с риском или уже возникшей ОПП соответственно [Ho K.M. и соавт., 2010]. Поэтому в соответствии с рекомендациями KDIGO 2012 фуросемид следует использовать только при наличии гиперволемии [KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute… 2012]. Рекомендуется внутривенное введение фуросемида в начальной дозе 5 мг/кг/ч с постепенным увеличением максимально до 20 мг/кг/ч. Применение маннитола в раннем периоде ОПП ограничено исключительно случаями рабдомиолиза.

Рекомендация 4.2.8

Для лечения и профилактики преренального и контраст-индуцированного ОПП, ОПП при рабдомиолизе и ОПП в периоперационном периоде рекомендуется проводить коррекцию (увеличение) внутрисосудистого объема жидкости с использованием 0,9% раствора хлорида натрия ***(2B)****.*

Комментарий

Кристаллоидные растворы используются для коррекции умеренной гиповолемии (до 20% ОЦК) при профилактике и лечении преренального ОПП. Инфузия кристаллоидов при визуализирующих процедурах – мера, направленная на увеличение объема распределения контрастного препарата. Это препятствует прямому тубулотоксическому эффекту последнего, а также способствует улучшению внутрипочечной гемодинамики за счет снижения продукции вазопрессина и ингибиции активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Одновременно происходит увеличение продукции сосудорасширяющих простагландинов [Nguyen S.A. и соавт., 2008; Weisbord S.D., Palevsky P.M., 2008]. Введение 0,9% раствора NaCl также способствует увеличению скорости тока мочи в канальцах, что уменьшает время экспозии в них контрастного вещества [McCullough P.A., 2008].

При рабдомиолизе увеличение скорости образования и тока мочи препятствует формированию пигментных цилиндров, способствуя устранению внутриканальцевой обструкции.

Рекомендация 4.2.8.1

При необходимости выполнении рентгеноконтрастных исследований у пациентов с наличием факторов риска и ассоциированных с ОПП состояний следует проводить профилактику ОПП путем использования низко- и изоосмолярных контрастов, минимизации объема вводимого йодсодержащего рентгеноконтрастного агента, инфузий изотонических растворов хлорида или бикарбоната натрия (1A), назначения умеренных доз N-ацетил цистеина ***(2C)*** *и предупреждать развитие анафилактоидных реакций* ***(2B).***

Комментарий

В настоящее время нет сомнений в том, что профилактика КИ-ОПП в группах пациентов с наличием факторов риска может существенно снизить частоту его развития. Оптимальным считается применение инфузий изотонических растворов кристаллоидов (хлорида или бикарбоната натрия) до и после рентгеноконтрастной процедуры. Убедительных доказательств преимуществ одной соли перед другой не имеется [KDIGO Clinical Practice Guideline…, 2012]. В частности, может быть рекомендована следующая схема инфузионной профилактики: 3 мл/кг массы тела изотонического раствора хлорида натрия за час до

процедуры и 1 мл/кг в час в течение 6 ч после процедуры. Для профилактики КИ-ОПП KDIGO считает возможным также применение умеренных доз N-ацетил цистеина, хотя в доступной литературе данные по этому вопросу более, чем противоречивы (для справки см. Каюков И.Г., Румянцев А.Ш. [2015]). Наиболее распространенным режимом в настоящее время считается применение per os 600 мг×2 р. за сутки до выполнения и первые сутки после введения РКС. В/в назначение АЦЦ в умеренных дозах (600 мг) перед исследованием целесообразно при необходимости проведения рентгеноконтрастной процедуры по ургентным показаниям [Каюков И.Г., Смирнов А.В., 2009].

Для уменьшения риска развития анафилактоидных реакций следует применять премедикацию (антигистаминные препараты, глюкокортикоиды, адреномиметики и др.).

В частности, существует следующая схема:

- за 12 часов до проведения рентгеноконтрастной процедуры назначить 40 мг преднизона или 32 мг метилпреднизолона *per os*
- за 2 ч до процедуры вновь назначить 40 мг преднизона или 32 мг метилпреднизолона и 300 мг циметидина или 150 мг ранитидина *per os*
- непосредственно перед процедурой ввести внутривенно 50 мг дифенгидрамина (димедрол, бенадрил). В качестве альтернативы может использоваться пероральное назначение дифенгидрамина в той же дозе за 2 ч до исследования.

Другой подход заключается в том, что непосредственно перед введением йодсодержащего рентгеновского контраста пациенту в/в болюсом вводятся [Каюков И.Г, Смирнов А.В., 2009].:

- преднизолон 30–60 мг (или эквивалентная доза любого другого препарата глюкокортикоидных гормонов)
- 20-40 мг хлоропирамина (супрастин) – 1,0-2,0 мл

или

- 2 мг клемастина (тавегил) – 2,0 мл
- 10 мл 10% р-ра глюконата кальция.

Важное место в профилактике КИ-ОПП занимает использование современных низко- или изоосмолярных контрастов (убедительных доказательств преимуществ одних перед другими не существует) и минимизация дозы рентгеноконтрастного агента.

Следует также иметь в виду, что [KDIGO Clinical Practice Guideline…, 2012]:

- только пероральная гидратация недостаточна для адекватной профилактики КИ-ОПП (необходимо прибегать к в/в инфузиям кристаллоидов, как указано выше),
- эффективность метилксантинов (теофиллина), фенолдопама, аскорбиновой кислоты, как средств предотвращения КИ-ОПП не доказана, поэтому от применения этих препаратов в целях профилактики данного состояния следует воздерживаться,
- диуретики, особенно петлевые, не только не снижают, а, скорее, даже увеличивают риск развития КИ-ОПП, поэтому не могут рассматриваться в качестве профилактических средств,
- эффективность применения эфферентных методов (гемодиализ, гемофильтрация) в до или после введения рентгеновского контраста, например, для элиминации препарата, не доказана, поэтому прибегать к ним не следует (это не означает, что не следует проводить диализ пациентам с наличием показаний при ОПП вследствие введения РКС).

Рекомендация 4.2.9

Больным с постренальным ОПП показана срочная консультация уролога с решением вопроса о способе устранения мочевой обструкции; вмешательство, направленное на восстановление пассажа мочи, должно быть выполнено как можно раньше, но не позднее 12 ч от момента установления диагноза ***(NG)****.*

Комментарий

Особенностью реакции почки на острую обструкцию мочевыводящих путей является быстрое развитие воспаления и фибропластических процессов. В течение нескольких часов после экспериментальной окклюзии мочеточника в пораженной почке происходят изменения гидростатических сил и развитие окислительного стресса. Увеличение давления мочи в канальцах многократно увеличивает экспрессию TGF- β1, развиваются апоптоз и воспалительные реакции, опосредованные NF-каппа-B. Быстро развивается накопление внеклеточного матрикса, причем последнее обусловлено увеличением синтеза коллагена и фибронектина (преимущественно активированными фибробластами или миофибробластами) в сочета-

нии с пониженной деградацией матрикса. В течение нескольких последующих дней просвет канальцев расширяется с развитием тубулярной атрофии, прогрессирующего интерстициального фиброз, гибели нефронов с необратимыми нарушениями функции почки [Al-Ani A., 2015]. Для клинической практики небезынтересны эксперементальные данные об обратимости описанных изменений. Показано, что даже кратковременная 72-часовая мочевая обструкция приводит к резидуальному функциональному дефекту почки за счет частичной потери нефронов [Rosenzweig B. и соавт., 2015].

Основная задача лечения постренальной ОПП – как можно быстрее устранить нарушение оттока мочи для того, чтобы избежать необратимой потери паренхимы почек. Поэтому выжидательную тактику при мочевой обструкции нельзя считать приемлемой. Кроме того, своевременное устранение обструкции является органопротективной стратегией, а кроме того, позволяет предотвратить развитие системных осложнений дисфункции почек.

Рекомендация 4.2.10

*Лечение ренального ОПП, возникшего в результате поражения клубочков, микрососудов почки и воспаления интерстиция, следует проводить в условиях нефрологического отделения на основе принципов доказательной медицины и в соответствии с существующими принципами и клиническими рекомендациями **(NG)**.*

Рекомендация 4.2.10.1

*При подозрении или выявлении ОПП, связанного с действием токсического экзогенного продукта или ксенобиотика, следует осуществить консультацию специалиста в области токсикологии для определения способа детоксикации, включая экстракорпоральные методы **(NG)**.*

Рекомендация 4.2.10.2

*Агонисты допаминергических рецепторов (дозы допамина менее 3 мкг/кг/мин) **(1A)**, фенолдопам **(2C)**, предсердный натрийуретический пептид **(2C)**, рекомбинантный человеческий инсулиноподобный фактор роста-1 **(1B)** не обладают нефропротективными свойствами, поэтому их применение в группах высокого риска с целью профилактики ОПП не оправдано.*

Рекомендация 4.2.10.3

*Возникновение жизнеугрожающих осложнений дисфункции почек – гиперволемии/гипергидратации, нарушений электролитного баланса и кислотно-основного состояния является показанием для срочного начала лечебно-профилактических мероприятий, которые включают консервативную терапию в соответствии с существующими подходами и принципами доказательной медицины и ЗПТ **(1A)**.*

Рекомендация 4.2.10.4

ЗПТ у пациентов с ОПП следует начинать ургентно при наличии следующих абсолютных показаний:

- жизнеугрожающей и рефрактерной к медикаментозной терапии гипергидратации;

- гиперкалиемии (>6,5 ммоль/л);

- клинических проявлениях уремической интоксикации;

*- тяжелом метаболическом ацидозе (pH<7,1) **(1A)**.*

Рекомендация 4.2.10.5

*Ургентное проведение ЗПТ вне абсолютных показаний (см. **Рекомендацию 4.2.10.4**) оправдано только целью быстрого удаления из циркуляции диализируемого токсического экзогенного продукта или ксенобиотика, которые могли стать причиной ОПП **(NG)**.*

Рекомендация 4.2.10.6

*У пациентов с признаками прогрессирующего ОПП при динамическом наблюдении целесообразно начинать ЗПТ до появления угрожающих жизни осложнений (гиперкалиемии, выраженного ацидоза, перегрузки жидкостью или уремии) с целью их вторичной профилактики **(2B)**.*

Комментарий

При проведении ЗПТ необходимо учитывать риски, связанные с наличием временного сосудистого доступа, инфекции и антикоагулянтной терапии. Как правило, необходимость применения ЗПТ возникает (но не ограничивается этим) при ОПП 3 стадии. Показания для начала ЗПТ можно (с некоторой долей условности и вследствие органиченности данных исследований) разделить на абсолютные и относительные (табл. 4.6). Начало ЗПТ по относительным показаниям целесообразно обсудить с нефрологом.

Таблица 4.6

Абсолютные и относительные показания для начала ЗПТ при ОПП

Показатель	Характеристика	Абсолютное/ относительное
Метаболические нарушения	Мочевина > 27 ммоль/л	Относительное
	Мочевина > 35,7 ммоль/л	Абсолютное
	Гиперкалиемия > 6 ммоль/л	Относительное
	Гиперкалиемия > 6,5 ммоль/л или >6 ммоль/л и ЭКГ-изменения	Абсолютное
	Диснатриемия	Относительное
	Гипермагнезиемия > 4 ммоль/л с анурией и отсутствием глубоких сухожильных рефлексов	Абсолютное
Ацидоз	pH>7,1	Относительное
	pH<7,1	Абсолютное
	Лактатацидоз на фоне приема метформина	Абсолютное
Гиперволемия	Чувствительная к диуретикам	Относительное
	Нечувствительная к диуретикам	Абсолютное

Очевидно, что основными клиническими ситуациями, требующими решения вопроса о проведении ЗПТ, являются следующие:

1) выявление ОПП в стадии уже развившихся жизнеугрожающих осложнений, которые являются абсолютными показаниями к срочному началу ЗПТ;

2) прогрессирующее снижение функции почек у пациента с ранее выявленным ОПП и находящегося под динамическим наблюдением.

В последнем случае оптимальное время начала ЗПТ не определено, однако очевидно, что в таких случаях ЗПТ нужно начинать заранее, до развития критических осложнений ОПП (абсолютных показаний), представляющих угрозу жизни [Thakar C.V. и соавт., 2013]. В литературе имеются ограниченные сведения о том, что начало ЗПТ при уровне мочевины 21–27 ммоль/л связано со снижением смертности в сравнении с более высокими уровнями > 37 ммоль/л.

Гемодиализ помогает справиться со многими осложнениями, возникающими в ходе течения ОПП, поэтому его своевременное начало, под которым следует понимать прежде всего патогенетически обоснованное применение этого метода лечения, безусловно, улучшает прогноз ОПП в целом. Однако дискуссия о необходимости «раннего» начала гемодиализа при ОПП, иногда инициируемая некоторыми специалистами, беспочвенна по причине неправильной постановки вопроса. Гемодиализ в лучшем случае не влияет на процессы репарации в почечной паренхиме, а в некоторых ситуациях может оказать даже отрицательное воздействие на скорость восстановления функции почек.

Интермиттирующий гемодиализ может быть использован при острых отравлениях барбитуратами, соединениями тяжелых металлов и мышьяка, дихлорэтаном, метиловым спиртом, этиленгликолем, хинином и рядом других токсических веществ (табл. 4.7).

Таблица 4.7

Вещества, удаляемые во время гемодиализа при острых отравлениях

Азатиоприн, аллопуринол, амикацин, аминофиллин, ампициллин, анальгетики, атенолол, ацетаминофен, ацетон, бацитрацин, бромиды, ванкомицин. гентамицин, дигоксин, изопропранолол, ингибиторы АПФ, ингибиторы МАО, йодиды, калий, камфора, канамицин, карбенициллин, колхицин, литий, маннитол, метанол, метилдопа, метилпреднизолон, мышьяк, неомицин, паральдегид, паракват, пенициллин, пропранолол,салицилаты, свинец, спирты, стрептомицин, стрихнин, сульфонамиды, теофиллин, тетрациклин, тобрамицин, хлоралгидрат, химиотерапевтические средства, хинин, хлориды, хлороквин, фенобарбитал, флуорид, фолиевая кислота, фосфаты, 5-фторурацил, цефамандол, циклосерин, эрготамин, этиленгликоль

Рекомендация 4.2.11

Для лечения и профилактики развития угрожающих жизни осложнений ОПП может быть использован любой доступный в данном лечебном учреждении метод ЗПТ ***(NG)****.*

Рекомендация 4.2.11.1

Предпочтительными методами ЗПТ следует считать интермиттирующий гемодиализ и вено-венозную гемодиафильтрацию, применение которых одинаково эффективно у больных с ОПП ***(NG).***

Рекомендация 4.2.11.2

Интермиттирующий гемодиализ является процедурой выбора по медико-экономическим причинам ***(NG).***

Рекомендация 4.2.11.3

Продленные процедуры или увеличение времени проведения интермиттирующей процедуры следует рассматривать как предпочтительные в случаях острого церебрального повреждения, фульминантной печеночной недостаточности и нестабильной гемодинамики ***(NG)****.*

Рекомендация 4.2.11.4

Диализаторы должны быть с биосовместимой синтетической мембраной, адекватной площади, и с удовлетворительными клиренсовыми характеристиками. Не допускается повторное использование диализаторов ***(NG).***

Рекомендация 4.2.11.5

Диализирующий раствор должен готовиться из набора сухих солей или жидкого концентрата фабричного изготовления и контролироваться на содержание пирогенов ***(NG).***

Комментарий

Очевидно, что в условиях ограниченных возможностей с целью предотвращения гибели пациента от осложнений ОПП следует применять любой имеющийся в распоряжении метод ЗПТ.

Наиболее распространенными и зарекомендовавшими себя в клинической практике методами являются стандартный гемодиализ и продленные процедуры ЗПТ (ПЗПТ). Существующие данные не позволяют считать, что какая-либо из этих процедур имеет преимущество в терминах снижения летальности и скорости восстановления функции почек, а целесообразность применения интермиттирующего гемодиализа определяется экономикой.

Также нет убедительных данных о том, что интенсификация гемодиализа (увеличение KT/V одиночной процедуры или увеличение частоты процедур) или интенсификация продленной процедуры (>20–25 мл/кг/ч) приводит к улучшению клинических исходов ОПП, включая выживаемость.

В большинстве случаев при острой дисфункции почек требуется экстренно удалить избыток жидкости и некоторых ионов. Для этой цели достаточно проведения стандартного интермиттирующего ежедневного гемодиализа. В качестве временного доступа рекомендуется катетеризация одной из югулярных вен под контролем УЗИ.

Первую пробную процедуру рекомендуется проводить не более 1,0–1,5 ч, если состояние больного не требует иного. В дальнейшем длительность ежедневных процедур интермиттирующего гемодиализа постепенно (под контролем состояния пациента и концентрации азотистых метаболитов и электролитов) увеличивают до 3,0–4,0 ч, а величину KT/V доводят до >1,2. Достижение хотя бы одного из указанных показателей является поводом для перевода больного на три процедуры интермиттирующего гемодиализа в неделю.

Скорость потока диализата рекомендуется не ниже 500 мл/мин, температура диализирующего раствора 36–37 °С. Скорость кровотока при доступе через центральный венозный катетер, в среднем, составляет 250–300 мл/мин и подбирается индивидуально в соответствии с состоянием гемодинамики больного. При концентрации мочевины в сыворотке крови более 40 ммоль/л рекомендуется во избежание дисэквилибриума-синдрома длительность процедуры и скорость кровотока уменьшить таким образом, чтобы получить URR около 40%. Обычно для этого выставляют скорость кровотока, равную трехкратной массе тела больного в килограммах для взрослых пациентов.

Недостаточная эффективность диализа может быть связана с рециркуляцией крови в катетере (чаще всего при бедренном доступе). Нередко процедуру приходится прерывать из-за развития гипотензии. Сопутствующая инфузионная терапия снижает уровень мочевины за счет разведения крови и также может уменьшать эффективность диализа. При недостаточной эффективности диализа вследствие любых причин рекомендуется проводить два коротких сеанса интермиттирующего диализа в течение суток либо переходить на продленные или гибридные процедуры. Техническое обеспечение гемодиализной процедуры требует строгого соблюдения имеющихся нормативов, включая ГОСТ РФ на воду для гемодиализа. Следует помнить, что качество солей, используемых для приготовления концентрированных диализирующих растворов, выше существующих в РФ требований фармакопеи, в связи с чем необходимо применять продукты фабричного изготовления. Наиболее приемлемым и оптимальным способом является использование бикарбонатного катриджа для приготовления раствора «В» в режиме он-лайн

в сочетании с жидким концентратом «А» фабричного изготовления. Замещающие растворы при гемодиафильтрации должны быть апирогенны. Могут использоваться как готовые растворы в фабричной упаковке, так и растворы, приготовленные в режиме он-лайн. В последнем случае особо высокие требования предъявляются к качеству воды, солей и диализному оборудованию в соответствии с технической документацией производителя.

Продленные процедуры позволяют удалять вещества с молекулярной массой более 10 кДа, они физиологичны в плане восстановления гомеостаза и волемического статуса, наиболее эффективны при нестабильной гемодинамике. Однако они сокращают пропускную способность диализной аппаратуры, требуют больших доз антикоагулянтов, постоянного контроля со стороны медперсонала, имеют существенно более высокую стоимость. Рекомендуемая скорость замещения 20–25 мл/кг/ч, однако следует учитывать, что на практике реальная скорость оказывается меньше назначенной (на 20–25%). Есть данные на небольших группах сравнения о том, что при одинаковой эффективности артериовенозной и вено-венозной гемодиафильтрации последняя при одинаковой эффективности имела меньшее число осложнений сосудистого доступа.

Перитонеальный диализ (ПД) также может использоваться при ОПП, однако РКИ по его применению отсутствуют. К преимуществам этого вида ЗПТ можно отнести простоту, доступность, отсутствие необходимости применения антикоагулянтов. Однако перитонеальный диализ не лишен недостатков. К ним, в первую очередь, относят относительно невысокие клиренсы уремических токсинов, трудно регулируемую ультрафильтрацию, зависимость от объема брюшины, риск перитонита.

Количество обмениваемой жидкости выбирают индивидуально с учетом состояния внешнего дыхания, объема брюшной полости, а также типа перитонеального катетера. Начинают с введения 1,0–1,5 л раствора, при хорошей переносимости увеличивают объем вливаемого раствора до 2,0 л. Пациентам с большим объемом брюшной полости обменивают за цикл по 2,5–3 л раствора. Обмены производят каждый час. В процессе ПД, в брюшную полость вводят гепарин (500 ЕД на 1 л раствора), чтобы предупредить закупорку катетера сгустками фибрина. Введенный в брюшную полость гепарин не реабсорбируется и практически не увеличивает опасности кровотечения. Пациенты, находящиеся на ПД и парентеральном питании, нуждаются в дополнительном введении аминокислот и белка.

Рекомендация 4.2.12

У больных с ОПП, требующих проведения ЗТП, необходим дифференцированный подход к проведению антикоагулянтной терапии ***(NG).***

Рекомендация 4.2.12.1

У больных с ОПП, требующих проведения ЗТП, при решении вопроса о характере антикоагулянтной терапии не рекомендуется использовать шкалы оценки риска кровотечений HAS-BLED, CRUSADE, ATRIA ***(NG)****.*

Рекомендация 4.2.12.2

У пациентов с низким или средним риском кровотечения, нарушениями коагуляции, не получающих системные антикоагулянты, при проведении интермиттирующей ЗПТ рекомендуется использовать нефракционированный или низкомолекулярный гепарин ***(1C)****.*

Комментарий

Антикоагулянтная терапия необходима при ЗПТ для профилактики тромбирования диализатора (потеря крови в тромбированном диализаторе) и/или снижения проницаемости мембраны. Однако эти положительные эффекты необходимо сопоставлять с риском кровотечений. При использовании нефракционированного гепарина дозу титруют до достижения целевого АЧТВ 60 с. В качестве низкомолекулярного гепарина предпочтительно использовать эноксипарин в дозе 1 мг/кг массы тела. При высоком риске развития кровотечения дозу снижают до 0,5 мг/кг массы тела с последующей инфузией препарата 0,05 мг/кг/ч.

У пациентов с тромбоцитопенией, увеличением протромбинового времени или активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), обусловленными основным заболеванием (например, печеночной недостаточностью) или дилюционной коагулопатией, дополнительная антикоагулянтная терапия при ЗПТ не имеет преимуществ [Palevsky P.M. и соавт., 2008; Bellomo R. и соавт., 2009].

Низкомолекулярный и нефракционированный гепарин одинаково безопасны в отношении риска кровотечения и эффективны в отношении тромбоза экстракорпорального контура [Lim W. и соавт., 2004]. Однако применение низкомолекулярного гепарина более удобно (одна болюсная инъекция в начале

интермиттирующего ГД) и из-за низкого риска развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении, а также отдаленных побочных эффектов (дислипидемия, остеопороз, гиперальдостеронизм) [European Best Practice Guidelines for Haemodialysis, 2002].

Однако необходимо помнить о том, что элиминация низкомолекулярных гепаринов осуществляется преимущественно почками. В связи с этим при ОПП возможна кумуляция препарата, что увеличивает риск кровотечения.

Поэтому дозы препаратов при интермиттирующем ГД следует подбирать индивидуально в зависимости от наличия/отсутствия нарушений коагуляции и/или риска кровотечений.

Рекомендация 4.2.12.3

При продленных процедурах ЗПТ рекомендуется использовать регионарную антикоагуляцию цитратом (при отсутствии противопоказаний для введения цитрата) ***(2B).***

Рекомендация 4.2.12. 4

При наличии противопоказаний для введения цитрата рекомендуется использовать низкомолекулярный гепарин ***(2C).***

Рекомендация 4.2.12.5

У пациентов с высоким риском кровотечения, не получающих системную антикоагулянтную терапию, рекомендуется использовать регионарную цитратную антикоагуляцию (при отсутствии противопоказаний для введения цитрата) ***(2C)****.*

Комментарий

Антикоагулянтное действие цитрата натрия заключается в образовании комплекса с ионизированным кальцием и, таким образом, прерывания коагуляционного каскада. Часть цитрата потребляется в экстракорпоральном контуре. Цитрат, попадающий в системную циркуляцию, быстро метаболизируется в печени, мышцах и почках с высвобождением кальция и образованием бикарбоната. Экстракорпоральные потери кальция необходимо компенсировать дополнительно инфузиями растворов кальция.

При проведении процедуры ЗПТ дозу цитрата титруют до достижения уровня ионизированного кальция после диализатора менее 1,2 мг/дл (0,3 ммоль/л).

Рекомендация 4.2.12.6

Рекомендуется избегать применения регионарной гепаринизации при проведении продленных процедур ЗПТ у пациентов с высоким риском кровотечения ***(2C).***

Рекомендация 4.2.13

Режимы и техника выполнения отдельной процедуры или серии процедур ЗПТ должны быть индивидуализированы и направлены на обеспечение необходимого контроля и ликвидации ведущих осложнений ОПП ***(NG).***

Рекомендация 4.2.14.

При проведении интермиттирующего ГД следует стремиться к достижению Kt/V за одну процедуру ≥ 1,2 или >3,9 за неделю (1B); если по тем или иным причинам достижение такой дозы диализа невозможно, то следует увеличить частоту или время выполнения процедур ***(NG).***

Рекомендация 4.2.15

ЗПТ следует продолжать до тех пор, пока не произойдет восстановление функций органа до уровня, обеспечивающего достаточное водовыделение, азотистый и электролитный баланс, поддержание КОС ***(NG).***

Комментарий

В качестве ориентировочных критериев для принятия решения о прекращении процедур ЗПТ можно использовать следующие показатели:

• Диурез более 0,5 мл/кг/ч при суточной потребности в петлевых диуретиках не более 200 мг/сут и ЦВД не выше 15 мм вод. ст.

• Концентрация калия в сыворотке крови не выше 5,6 ммоль/л.

• Отсутствие тяжелого метаболического ацидоза (SB более 15 ммоль/л без инфузий бикарбоната натрия).

• Концентрация мочевины в сыворотке крови перед началом очередного сеанса гемодиализа менее 20 ммоль/л.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

Добронравов ВА. Обзор патофизиологии острого повреждения почек. В: Смирнов АВ, Добронравов ВА, Румянцев АШ, Каюков ИГ. *Острое повреждение почек.* МИА, М., 2015; 30-79

Каюков ИГ, Смирнов АВ, Эмануэль ВЛ. Цистатин С в современной медицине. *Нефрология* 2012; 16(1): 22–39

Каюков ИГ, Смирнов АВ. Рентгеноконтрастная нефропатия. В: Мухин НА, ред. *Нефрология. Национальное руководство.* ГЭОТАР-Медиа, М., 2009; 688-704

Смирнов АВ. Клиника и диагностика острого повреждения почек. В: Смирнов АВ, Добронравов ВА, Румянцев АШ, Каюков ИГ. *Острое повреждение почек.* МИА, М., 2015; 80-206

Смирнов АВ. Клинические синдромы острого повреждения почек. В: Смирнов АВ, Добронравов ВА, Румянцев АШ, Каюков ИГ. *Острое повреждение почек.* МИА, М., 2015; 207-304

Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005; 9(3): 7-15

Смирнов АВ, Каюков ИГ, Дегтерева ОА и др. Проблемы диагностики и стратификации тяжести острого повреждения почек. *Нефрология* 2009; 13(3): 9-18

Al-Ani A1, Al-Jalham K, Ibrahim T et al. Factors determining renal impairment in unilateral ureteral colic secondary to calcular disease: a prospective study. *Int Urol Nephrol.* 2015; 47(7):1085-1090

Bagshaw SM, Hoste EA, Braam B et al. Cardiorenal syndrome type 3: pathophysiologic and epidemiologic considerations. *Contrib Nephrol* 2013;182:137-157

Bainey KR, Rahim S, Etherington K et al. Effects of withdrawing vs continuing renin-angiotensin blockers on incidence of acute kidney injury in patients with renal insufficiency undergoing cardiac catheterization: Results from the Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor/Angiotensin Receptor Blocker and Contrast Induced Nephropathy in Patients Receiving Cardiac Catheterization (CAPTAIN) trial. *Am Heart J* 2015;170(1):110-116

Basi S, Pupim LB, Simmons EM et al. Insulin resistance in critically ill patients with acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289: F259–264

Bellomo R, Ronco C, Kellum JA et al. Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8:R204–R212

Bellomo R, Cass A, Cole L et al. Intensity of continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 361: 1627-1638

Bonventre JV, Vaidya VS, Schmouder R et al. Next-generation biomarkers for detecting kidney toxicity. *Nat Biotechnol* 2010; 28 (5): 436–440

Bouman C , KellumJ A, Levin N. Definition of acute renal failure. Acute Dialysis Quality Initiative. 2nd International Consensus Conference, 2002; National Kidney Foundation KD: Clinical practice guidelines for chronic Kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39 [Suppl 1]: S1-S266

Bucaloiu ID, Kirchner HL, Norfolk ER et al**.** Increased risk of death and *de novo* chronic kidney disease following reversible acute kidney injury. *Kidney Int* 2012; 81(5): 477–485

Case J, Khan S, Khalid R, Khan A. Epidemiology of acute kidney injury in the intensive care unit. *Crit Care Res Pract* 2013; 2013:479730. doi: 10.1155/2013/479730. Epub 2013 Mar 21

Casaer MP, Mesotten D, Schetz MR. Bench-to-bedside review: metabolism and nutrition. *Crit Care* 2008;12(4):222

Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Lobo DN. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte(R) 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Annals of Surgery* 2012; 256 (1): 18-24

Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta—analysis. *Kidney Int* 2012; 81(5): 442–448

Cogliati AA, Vellutini R, Nardini A et al. Fenoldopam infusion for renal protection in high-risk cardiac surgery patients: a randomized clinical study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007; 21: 847-885

Conti M, Moutereau S, Zater M et al. Urinary cystatin C as a specifi c marker of tubular dysfunction. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44(3): 288–291

Chertow GM, Burdick E, Honour M et al. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3365–3370

Edelstein C.L. Biomarkers in Kidney Disease. Elsevier Inc., 2011

Ertmer C., Rehberg S., Van Aken H et al. Relevance of non-albumin colloids in intensive care medicine. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2009; 23: 193–212

European Best Practice Guidelines for Haemodialysis (Part 1). V. Chronic intermittent haemodialysis and prevention of clotting in the extracorporal system. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl 7): 63-71

Fiaccadori E, Regolisti G, Cabassi A. Specific nutritional problems in acute kidney injury, treated with non-dialysis and dialytic modalities. NDT Plus. 2010;3(1):1-7

Fiaccadori E, Regolisti G, Maggiore U. Specialized nutritional support interventions in critically ill patients on renal replacement therapy. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013;16(2):217-224

Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. Kidney Int. 2008;73(4):391-398

Friedrich JO, Adhikari N, Herridge MS, Beyene J. Meta-analysis: low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. *Ann Intern Med* 2005; 142: 510-524

Fuiano G, Mazza G, Comi N et al. Current indications for renal biopsy: a questionnaire-based survey. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(3): 448–457

Geus H, Betjes M, Bakker J. Biomarkers for the prediction of acute kidney injury: a narrative review on current status and future challenges. *Clin Kidney J* 2012; 5(2): 102–108

Giampietri C, Starace D, Petrungaro S et al. Necroptosis: Molecular signalling and translational Implications. *Int J Cell Biol* 2014; 2014:490275

Gibney NI, Hoste E, Burdmann EA et al. Timing of initiation and discontinuation of renal replacement therapy in AKI: unanswered key questions. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(3):876-880

Haase M, Bellomo R, Haase-Fielitz A. Serum cystatin C may diagnose rather than predict acute kidney injury. *Am J Kidney Dis* 2012; 59(4): 582

Haase N, Perner A, Hennings LI et al. Hydroxyethyl starch 130/0.38-0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ* 2013; 346: f839

Hirschberg RI, Kopple J, Lipsett P et al. Multicenter clinical trial of recombinant human insulin-like growth factor I in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 1999;55(6):2423-2432

Ho KM, Power BM. Benefits and risks of furosemide in acute kidney injury. *Anaesthesia* 2010; 65 (3): 283-293

Hoste EA, Clermont G, Kersten A et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care* 2006;10(3): R73

Jones J, Holmen J, De Graauw J et al. Association of complete recovery from acute kidney injury with incident CKD stage 3 and all-cause mortality. *Am J Kidney Dis* 2012; 60(3):402-408

Hsu CY, McCulloch CE, Fan D et al. Community-based incidence of acute renal failure. *Kidney Int* 2007; 72: 208-212

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012; Issue 1: 1–126

Korkeila M, Ruokonen E, Takala J. Costs of care, long-term prognosis and quality of life in patients requiring renal replacement therapy during intensive care. *Intensive Care Med* 2000;26:1824–1831

Lewington AJP, Cerdá J, Mehta RL. Raising awareness of Acute Kidney Injury: A global perspective of a silent killer. *Kidney Int* 2013; 84(3): 457–467

Liano F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-basedstudy. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int* 1996; 50: 811-818

Lim W, Cook DJ, Crowther MA. Safety and efficacy of low molecular weight heparins for hemodialysis in patients with end-stage renal failure: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 3192–3206

Lobo DN, Stanga Z, Aloysius MM et al. Effect of volume loading with 1 liter intravenous infusions of 0.9% saline, 4% succinylated gelatine (Gelofusine) and 6% hydroxyethyl starch (Voluven) on blood volume and endocrine responses: a randomized, three-way crossover study in healthy volunteers. *Critical Care Medicine* 2010; 38 (2): 464-470

Lopez-Gomez JM, Rivera F. Renal biopsy findings in acute renal failure in the cohort of patients in the Spanish Registry of Glomerulonephritis. *Clin J Am SocNephrol* 2008; 3(3): 674–681

Macedo E, Bouchard J, Soroko SH et al. Fluidh accumulation, recognition and staging of acute kidney injury in critically-ill patients. *Crit Care* 2010;14(3): R82

Mammen C, Al Abbas A, Skippen P et al. Long—term risk of CKD in children surviving episodes of acute kidney injury in the intensive care unit: a prospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 2012; 59(4): 523–530

Mårtensson J, Martling CR, Bell M. Novel biomarkers of acute kidney injury and failure: clinical applicability.*Br J Anaesth* 2012;109(6):843-850

Mehta RL, Kellum JA, Shah SV et al. Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11(2):R31

Murugan R, Kellum http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Kellum%20JA%5bAuthor%5d&cauthor=true&cauthor_uid=21343898JA. Acute kidney injury: what's the prognosis? *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 209 – 217

Noto A, Cibecchini F, Fanos V et al. NGAL and metabolomics: the single biomarker to reveal the metabolome alterations in kidney injury. *Biomed Res Int* 2013; id 612032

Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008; 359: 7-20

Patel K, King CA, Jovin IS.Angiotensin-converting enzyme inhibitors and their effects on contrast-induced nephropathy aft er cardiac catheterization or percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Revasc Med* 2011; 12:. 90–93

Palevsky PM, Liu KD, Brophy PD et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Am J Kidney Dis* 2013; 61(5):649-672

Peng F, Su J, Lin J, Niu W. Impact of renin-angiotensin-aldosterone system-blocking agents on the risk of contrast-induced acute kidney injury: a prospective study and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2015;65(3):262-268.

Piccinni P, Cruz DN, Gramaticopolo S et al. NEFROINT investigators. Prospective multicenter study on epidemiology of acute kidney injury in the ICU: a critical care nephrology Italian collaborative effort (NEFROINT). *Minerva Anestesiol* 2011;77:1072–1083

Rivera F, Lopez-Gomez JM, Perez-Garcia R. Clinicopathologic correlations of renal pathology in Spain. *Kidney Int* 2004; 66(3): 898–904

Ronco C, Haapio M, House AA et al. Cardiorenal syndrome. *Am Coll Cardiol* 2008;52(19):1527-1539

Rosenzweig B, Pinthus JH, Kleinmann N et al. The relative contribution of urine extravasation to elevate plasma creatinine levels in acute unilateral ureteral obstruction. *Can Urol Assoc J.* 2015; 9(7-8):E428-433

Salvadori M, Bertoni E. Update on hemolytic uremic syndrome: Diagnostic and therapeutic recommendations. *World J Nephro*l 2013; 2(3): 56–76.

Scheinkestel CD, Kar L, Marshall K et al. Prospective randomized trial to assess caloric and protein needs of critically ill, anuric, ventilated patients requiring continuous renal replacement therapy. *Nutrition* 2003;19(11-12):909-916

Shamir MY, Kaplan L, Marans RS et al. Urine fl ow is a novel hemodynamic monitoring tool for the detection of hypovolemia. *Anesth Analg* 2011; 112(3): 593–596

Slocum JL, Heung M, Pennathur S. Marking renal injury: can we move beyond serum creatinine? *Transpl Res* 2012;159(4):277-289

Sward K, Valsson F, Odencrants P et al. Recombinant human atrial natriuretic peptide in ischemic acute renal failure: a randomized placebocontrolled trial. *Crit Care Med* 2004; 32: 1310–1315

Tagawa M, Ogata A, Hamano T. Pre- and/or Intra-Operative Prescription of Diuretics, but Not Renin-Angiotensin-System Inhibitors, Is Significantly Associated with Acute Kidney Injury after Non-Cardiac Surgery: A Retrospective Cohort Study. *PLoS One* 2015 Jul 6;10(7):e0132507. doi: 10.1371

Tesch GH. Review: Serum and urine biomarkers of kidney disease: A pathophysiological perspective. *Nephrology (Carlton)* 2010; 15(6): 609–616.

Thakar CV, Christianson A, Almenoff P et al. Degree of acute kidney injury before dialysis initiation and hospital mortality in critically ill patients. *Int J Nephrol* 2013; 2013: 827459

Umruddin Z, Moe K, Superdock K. ACE inhibitor or angiotensin II receptor blocker useis a risk factor for contrast-induced nephropathy. *J Nephrol* 2012; 25(5): doi: 10.5301/jn.5000059.

Wiedermann CJ. Systematic review of randomized clinical trials on the use of hydroxyethyl starch for fluid management in sepsis. *BMC Emerg Med* 2008; 8: 1-8

Wu VC, Wu CH, Huang TM et al. Long-Term risk of coronary events after AKI. *J Am Soc Nephrol;* doi: 10.1681/ASN.2013060610, 6 February 2014

Waikar SS, Liu KD, Chertow GM. Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(3):844-861

Waikar SS, Bonventre JV. Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(3):672-679

Wu PC, Wu CJ, Lin CJ et al. Long-term risk of upper gastrointestinal hemorrhage after advanced AKI. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10(3):353-362

Yang RL, Wang XT, Liu DW, Liu SB. Energy and oxygen metabolism disorder during septic acute kidney injury. *Kidney Blood Press Res* 2014;39(4):240-251

Zeng X, McMahon GM, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Brunelli%20SM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24178971, Bates DW, Waikar SS. Incidence, outcomes, and comparisons across definitions of AKI in hospitalized individuals. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9(1):12-20

Zhang Z, Lu B, Sheng X et al. Cystatin C in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2011; 58(3): 356–365

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 01.11.2015 г.
Принята в печать: 25.01.2016 г.

Журнал «Нефрология» публикует сообщения по актуальным вопросам клинической и экспериментальной нефрологии и смежных областей (физиология и патология водно-солевого гомеостаза, состояние почек при других заболеваниях и т.д.). Кроме того, в каждом номере представлен раздел «Журнал в журнале», в котором публикуются сообщения по актуальным проблемам урологии и гериатрической нефрологии. С 2013 г. журнал издается в шести номерах. Два номера журнала – тематические. В №3 размещаются публикации нефрологов-педиатров (ответственная за выпуск д-р мед. наук, профессор Савенкова Надежда Дмитриевна), в №5 – публикации нефрологов Южного и Северо-Кавказского Федеральных округов РФ (ответственный за выпуск д-р мед. наук профессор Батюшин Михаил Михайлович).

Журнал представляет информацию в следующем виде:

Передовые статьи

Обзоры и лекции

Оригинальные статьи

Краткие сообщения

Наблюдения из практики

Методические сообщения

Дискуссия и информация (дискуссионные статьи, рецензии, письма в редакцию, сообщения о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов по нефрологии в России и за рубежом, отчеты о них, аннотации новых книг по нефрологии и т.д.)

Материалы для последипломного образования по нефрологии

Официальные документы

Юбилеи

Реклама

В разделе «Передовые статьи» публикуются работы, имеющие, по мнению Редакции, важное научно-практическое или теоретическое значение.

Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются Редакционной Коллегией.

К публикации в журнале принимаются оригинальные статьи, выполненные на современном методическом и методологическом уровне, с соблюдением «Этических принципов проведения научных медицинских исследований с участием человека» и в соответствии с «Правилами клинической практики в Российской Федерации», все упомянутые в работе люди должны дать информированное согласие на участие в исследовании. Научно-исследовательские проекты, требующие использования экспериментальных животных, должны выполняться с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/EEC) и Хельсинкской декларации, в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных».

Все медикаменты и изделия медицинского назначения, используемые в исследованиях, должны иметь соответствующую регистрацию и сертификаты.

При публикации результатов клинического исследования (научное исследование с участием людей, которое проводится с целью оценки эффективности и безопасности лекарственного препарата) необходимо указание на разрешение соответствующего Этического Комитета.

Средний срок публикации от момента получения рукописи составляет 6 месяцев. Как правило, статьи, направленные в журнал, публикуются в порядке поступления в Редакцию. *При прочих равных условиях подписчики (по предоставлению ксерокопии подписного абонемента) имеют право на первоочередное размещение материалов*. При этом преимущество отдается докторантам, аспирантам и соискателям в том случае, если они являются подписчиками журнала. Также вне очереди могут быть опубликованы статьи, подготовленные по заказу Редакции журнала «Нефрология» или по индивидуальной договоренности с редакцией журнала «Нефрология» на платной основе.

Общие правила. Рукопись статьи должна быть представлена зав. редакцией Карунной Анне Викторовне в двух экземплярах, напечатанной шрифтом не менее 12 через 2 интервала на одной стороне белой бумаги формата А4 (210х295 мм) с полями в 2,5 см по обе стороны текста, продублирована на электронном носителе или дополнительно прислана по электронной почте. Допустимо направление рукописей только по электронной почте (journal@nephrolog.ru). Однако каждый такой случай должен быть предварительно согласован с Редакцией.

Рукопись статьи должна включать в одном файле: 1) титульный лист на русском и английском языках; 2) реферат на русском и английском языках; 3) ключевые слова на русском и английском языках; 4) текст статьи; 5) таблицы; 6) иллюстрации; 7) подписи к иллюстрациям; 8) библиографический список; 9) сведения о конфликте интересов.

Титульный лист должен содержать на русском и английском языках: 1) фамилию, имя, отчество всех авторов (полностью); 2) название статьи, которое должно быть информативным и достаточно кратким; 3) полное название учреждения и подразделения (кафедры, лаборатории и т.д.), где работает каждый из авторов. Аббревиатуры, например, НИИ, СПбГМУ и т.д. недопустимы; 4) контактные данные (почтовый адрес учреждения с индексом, подразделение, должность, адрес электронной почты, телефон), например:

Сведения об авторах необходимо приводить в соответствии со следующим образцом:

Сведения об авторах:

Проф. Кротов Михаил Петрович

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812) 346-39-26, E-mail: krotov@mail.ru

Prof. Mikhail P. Krotov MD, PhD, DMedSci.

Affiliations: 197022 Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54 First Pavlov St.-Petersburg State Medical University Department of Propudeutics of Internal Diseases. Phone (812) 3463926; E-mail krotov@mail.ru

Сергеев Роман Викторович, канд. мед. наук

Россия, 198125, Санкт-Петербург, Наб. реки Фонтанки, д.154, Северо-Западный региональный эндокринологический центр Санкт-Петербургского многопрофильного центра, отделение гемодиализа. Тел.: +7 (812) 676-25-13, E-mail: yaddd@yandex.ru.

Roman Chernikov MD, PhD.

Affiliations: Russia 198125, Saint-Petersburg, Emb. Fontanka river, 154 . Northern-Western regional endocrine center of Saint-Petersburg multidisciplinary center Hemodialysis unit. Phone: +7(812)6793597 E-mail: serg@mail.ru.

Следует указать, с кем из авторов Редакция и читатели могут вести переписку. Поскольку информация о контактном лице размещается в журнале, не рекомендуется указывать домашние адреса.

Реферат оригинальной статьи должен быть структурированным и *включать четыре обязательные рубрики:* а) цель исследования; б) пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ); в) результаты; г) заключение. Объем реферата должен быть не более 200 – 250 слов. После реферата помещаются *«ключевые слова»* (от 3 до 10 слов), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

Рефераты обзоров, лекций, дискуссионных статей составляются в произвольной форме.

Текст оригинальной статьи должен иметь следующую структуру:

Введение. В нем формулируется цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

Пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ). Приводятся количественные и качественные характеристики больных или других объектов исследования (здоровые люди, экспериментальные животные, патологоанатомический материал и т.д.). Упоминаются все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств, в скобках, необходимо указать производителя и страну.

Дается подробное описание статистических методов исследования: название пакета прикладных статистических программ (страна-производитель, компания); в каком виде представлены центральные тенденции в зависимости от вида распределения показателей; какие использованы критерии при использовании количественных и качественных показателей; какие критерии использованы для оценки силы взаимосвязи между показателями; какие многомерные методы исследования применяли; критерий отклонения нулевой статистической гипотезы.

Результаты. Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, надо упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ), за исключением показателей, традиционно измеряемых в других единицах. Рисунки и таблицы размещаются в тексте статьи в месте их первого упоминания.

Обсуждение. Выделить новые и важные аспекты результатов исследования и по возможности сопоставить их с данными других исследователей, не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации.

Заключение должно кратко суммировать основные итоги работы.

Объединение рубрик (например, «Результаты и обсуждение») недопустимо! Подобные статьи не рассматриваются и не рецензируются.

Рубрикация обзоров, лекций, дискуссионных статей, наблюдений из практики, методических сообщений может быть произвольной.

При упоминании фамилий отдельных авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (инициалы и фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). Если статья написана более чем двумя авторами, в тексте указываются инициалы и фамилия только первого автора, после которой следует «и соавт.».

В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В библиографический список не рекомендуется включать ссылки на диссертационные работы, так как ознакомление с ними затруднительно.

Таблицы. Каждая таблица печатается через два интервала и должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Таблицы располагаются в тексте статьи в соответствии с первым упоминанием. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

При наборе таблиц не надо использовать никакие символы, имитирующие линейки (псевдографику, дефис, символ подчеркивания).

Иллюстрации (рисунки, схемы, диаграммы) располагаются в тексте статьи в соответствии с первым упоминанием. Они должны быть представлены в электронном виде в формате *TIF, *JPG, а фотографии – только в формате *TIF. Допустимо представление фотографий на глянцевой бумаге. В таком случае на оборотной стороне мягким карандашом должны быть указаны: фамилия автора (только первого), номер фотографии, обозначение верха фотографии. Рисунки не должны быть перегружены текстовыми надписями.

Иллюстрации, как правило, публикуются в черно-белом варианте. *Иллюстрации могут быть опублико-*

ваны в цветном формате за счет авторов. Авторы, желающие поместить иллюстрации в таком виде, должны предварительно согласовать данный вопрос с Редакцией.

Подписи к иллюстрациям печатаются через 2 интервала с нумерацией арабскими цифрами, соответствующей номерам рисунков. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов: стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям надо указывать степень увеличения, способ окраски или импрегнации.

Источник финансирования. Приводятся данные об источнике финансирования (если имеется). Например, «Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 97-04-49434 и 00-04-49548)».

Конфликт интересов. В соответствии с рекомендациями Международного комитета редакторов медицинских журналов [International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: writing and editing for biomedical publication. URL:http://www.icmje.org/index.html (Updated April 2010] конфликт интересов, касающийся конкретной рукописи, возникает в том случае, если один из участников процесса рецензирования или публикации – автор, рецензент или редактор имеет обязательства, которые могли бы повлиять на его или ее мнение (даже если это и не происходит на самом деле). Финансовые отношения (например, связанные с приемом на работу, консультациями, владением акциями, выплатой гонораров и заключениями экспертов), прямые или через близких родственников – наиболее частая причина возникновения конфликта интересов. Тем не менее, возможны и другие причины: личные отношения, научное соперничество и интеллектуальные пристрастия.

Доверие общественности к процессу рецензирования и достоверности публикуемых статей частично зависит от того, насколько успешно проблема конфликта интересов решалась во время их написания, рецензирования и редактирования. Предвзятость в статье часто можно выявить и устранить при тщательном изучении использованных научных методов и выводов. Предвзятость, связанную с финансовыми отношениями и их влияниями, выявить гораздо труднее. Участники процесса рецензирования и публикации должны сообщать о наличии конфликта интересов. Эта информация должна быть доступной, чтобы можно было оценить степень влияния этого конфликта. Журнал «Нефрология» не принимает статьи от авторов, имеющих конфликт интересов.

Выражение признательности

После раздела «Заключение» автор (авторы) могут:

выразить признательность за научную или техническую помощь в создании статьи;

поблагодарить за предоставленную финансовую и материальную поддержку с указанием ее характера;

раскрыть финансовые отношения, которые могут повлечь за собой «конфликт интересов» (см. «Конфликт интересов»).

В этом разделе могут быть названы лица, внесшие интеллектуальный вклад в написание статьи (с указанием их роли или характера вклада), который, однако, не был достаточным для включения их в число авторов. Характеристика может быть, например, следующей: «научный консультант», «рецензирование проекта исследования», «участие в сборе данных» или «участие в клиническом исследовании». Такие лица должны дать письменное согласие на обнародование своих имен. Авторы несут ответственность за его получение, так как читатели могут сделать заключение об одобрении этими людьми представленных данных или выводов статьи.

Библиографический список печатается через 2 интервала, каждый источник с новой строки под порядковым номером. *В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов*. Порядок составления библиографического списка следующий: а) фамилия (и) и инициалы автора (ов) книги или статьи; б) название книги или статьи; в) выходные данные. При авторском коллективе до 4 человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилии). При больших авторских коллективах упоминаются три первых автора и добавляется «и др.» (в иностранной литературе «et al.»). В некоторых случаях, когда в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители, после фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»). Точки между и после инициалов авторов (за исключением последнего) не ставятся.

В библиографическом описании книги (после названия) приводятся название издательства, город, год издания (все через запятую), после точки с запятой – номера страниц, на которые конкретно ссылается автор. Если ссылка дается на главу из книги, сначала упоминаются авторы и название главы, после точки – с заглавной буквы ставится «В:» («In:») и фамилия(и) автора(ов) или выступающего в его качестве редактора, затем название книги и выходные данные ее. Название книги выделяется курсивом.

В библиографическом описании статьи из журнала (после ее названия) приводится сокращенное название журнала (курсивом) и год издания (между ними знак препинания не ставится), затем после точки с запятой – номер отечественного журнала (для иностранных журналов – № тома, в скобках № журнала), после двоеточия помещаются цифры первой и последней (через тире) страниц. В описаниях статей из журналов, имеющих сквозную нумерацию страниц на протяжении тома, указание номера журнала необязательно. С 2013 г. в библиографическом списке после русскоязычного источника в квадратных скобках приводится его транслитерация. Для облегчения подобной работы можно использовать любую программу транслитерации, например Punto Switcher (скачать новую версию бесплатной программы можно по адресу http://punto.yandex.ru/win/release).

Названия отечественных журналов в библиогра-

фическом списке следует приводить в общепринятых сокращениях, иностранных – в принятых в PubMed.

В библиографическом описании сборников трудов научных форумов приводятся фамилии и инициалы авторов, название работы, название издания (тезисы, материалы, труды и т.д. – курсивом), в скобках – место и точная дата проведения форума, место и год издания трудов форума, номера страниц.

Цитируемая в библиографическом списке ссылка должна завершаться цифровым идентификатором объекта (doi). Это касается всех публикаций на иностранных языках, так как пока не все издания в РФ снабжают статьи цифровым идентификатором объекта.

Точки в конце описания библиографического источника не ставятся.

Примеры:

КНИГИ

1. Волошин АИ, Субботин ЮК. *Болезнь и здоровье: две стороны приспособления*. Медицина, М., 1998; 5–17 [Voloshin AI, Subbotin JuK. Bolezn' i zdorov'e: dve storony prisposoblenija. Medicina, M., 1998; 5–17]

2. Ноздрачев АД. Функциональная морфология сердечно-сосудистой системы. В: Чазов ЕИ, ред. *Болезни органов кровообращения*. Медицина, М., 1997; 8–89 [Nozdrachev AD. Funkcional'naja morfologija serdechno¬sosudistoj sistemy. V: Chazov EI, red. Bolezni organov krovoobrashhenija. Medicina, M., 1997; 8–89].

3. Ringsven MK, Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses*, 2nd ed. Delmar Publishers, Albany (N.Y.), 1996; 44–50

4. Phillips SY, Whisnant YP. Hypertension and stroke. In: Laragh YH, Brenner BM, eds. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*, 2nd ed. Raven Press, New York, 1996; 465–478

ЖУРНАЛЫ

1. Шестакова МВ, Чугунова ЛА, Шамхалова МШ и др. Диабетическая нефропатия: факторы риска быстрого прогрессирования почечной недостаточности. *Тер арх* 1999; (6): 45–49 [Shestakova MV, Chugunova LA, Shamhalova MSh i dr. Diabeticheskaja nefropatija: faktory riska bystrogo progressirovanija pochechnoj nedostatochnosti. Ter arh 1999; (6): 45–49].

2. Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am J Med.* 2010;123(11):1001–1006. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.06.019

3. Volpe M1, Savoia C. New treatment options in the management of hypertension: appraising the potential role of azilsartan medoxomil. Integr Blood Press Control. 2012;5:19–25. doi: 10.2147/IBPC.S13784

СБОРНИКИ ТРУДОВ НАУЧНЫХ ФОРУМОВ

1. Трапезникова МФ, Дутов ВВ, Базаев ВВ и др. «Идеальное» дренирование верхних мочевых путей при лечении мочекаменной болезни. *Материалы Первого Российского конгресса по эндоурологии* (Москва, 4–6 июня 2008). М., 2008; 265–266 [Trapeznikova MF, Dutov VV, Bazaev VV i dr. «Ideal'noe» drenirovanie verhnih mochevyh putej pri lechenii mochekamennoj bolezni. Materialy Pervogo Rossijskogo kongressa po jendourologii (Moskva, 4–6 ijunja 2008). M., 2008; 265–266].

К статье должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором проведена работа (его образец в электронном виде доступен на сайте журнала «Нефрология» http://journal.nephrolog.ru). На первой странице статьи должны быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов.

Ставя свою подпись, каждый автор тем самым передает права на издание своей статьи журналу «Нефрология».

Редакция может потребовать копию разрешения соответствующего Этического Комитета на проведение работы, результаты которой стали основой для статьи.

При направлении статьи только по электронной почте страницы, требующие подписей, печатей, разрешительных виз, должны быть сканированы с оригинала и в таком виде представлены в Редакцию.

Объем оригинальной статьи, как правило, не должен превышать 10–15 машинописных страниц, кратких сообщений и заметок из практики – 6–8 страниц, лекций и обзоров – 20–25 страниц.

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи, не изменяя их смысла.

Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал или сборник, не принимаются.

Работы, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.

Авторские гонорары журнал не выплачивает. При соблюдении всех вышеперечисленных правил публикация статьи в журнале «Нефрология» является бесплатной для авторов и учреждений, в которых они работают. Редакция может потребовать оплату в следующих случаях:

1. За публикацию цветных иллюстраций.

2. При большом количестве иллюстративного материала (свыше 8 иллюстраций).

3. За публикацию статей, носящих рекламный характер.

Авторское право

Редакция рецензирует, редактирует и публикует переданные авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

1. Редакции передается право на оформление, издание, передачу журнала с опубликованным материалом автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНИТИ, РНИЦ и Базах данных, распространение журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а

также на распространение журнала с опубликованным материалом автора (авторов) по подписке.

2. Редакции передается право на переработку материалов (создание на его основе нового, творчески самостоятельного произведения) и право на внесение изменений в материалы, не представляющие собой их переработку, а также право на публичное использование материалов и демонстрацию их в информационных, рекламных и прочих целях. При этом каждый экземпляр материалов должен содержать ссылку на автора (авторов).

3. Редакции передается право на воспроизведение (опубликование, обнародование, дублирование, тиражирование или иное размножение материалов) без ограничения тиража экземпляров. При этом каждый экземпляр материалов должен содержать ссылку на автора (авторов).

4. Редакции передается право сублицензионных соглашений в пределах тех прав и способов, которые указаны в настоящих Правилах, на весь срок действия исключительных прав без предварительного уведомления и без выплаты автору вознаграждения.

5. Журнал обязуется соблюдать предусмотренные действующим законодательством авторские права, права автора (авторов), а также осуществлять их защиту и принимать все возможные меры для предупреждения нарушения авторских прав третьими лицами.

6. Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с автором заключать договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав.

7. Автор (авторы) подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет.

8. Автор (авторы) гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного журналу «Нефрология» материала. В случае предъявления к журналу «Нефрология» требований третьими лицами, касающиеся нарушений их личных неимущественных и имущественных прав в отношении указанного материала, автор обязуется возместить журналу «Нефрология» понесенные убытки, связанные с такими требованиями третьих лиц.

9. Автор (авторы) передает права журналу на основе неисключительной лицензии.

10. При перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в журнале обязательна.

11. Журнал обязуется соблюдать предусмотренные действующим законодательством авторские права, права автора (авторов), а также осуществлять их защиту и принимать все возможные меры для предупреждения нарушения авторских прав третьими лицами.

12. Допускается использование материалов всеми перечисленными способами на территории РФ, а также за ее пределами.

13. Направляя рукопись в журнал «Нефрология», автор (авторы) тем самым соглашаются на передачу авторских прав в объеме и на условиях, изложенных в Правилах для авторов журнала «Нефрология». Права на материал считаются переданными журналу «Нефрология» с момента подписания в печать номера журнала, в котором он публикуется.

14. В том случае, когда автор (авторы) выступает в качестве исключительного правообладателя, а статья носит проблемный или аналитический характер и в ней не представлены материалы конкретного лечебного учреждения, с редакцией журнала «Нефрология» должен быть заключен договор, заверенный личной подписью автора (авторов) и отправленный в редакцию журнала на почтовый адрес: 197101, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, корп. 54, журнал «Нефрология». Текст договора размещен на сайте журнала «Нефрология».

Направление автором (авторами) материалов в журнал «Нефрология» для публикации считается согласием автора (авторов) на передачу журналу прав, перечисленных выше.

Рецензирование и редактирование

Все статьи, поступившие в Редакцию, проходят рецензирование независимыми экспертами. Оригиналы рецензий хранятся в Редакции и предоставляются по запросам Экспертных советов ВАК.

Если в рецензии имеется указание на необходимость исправления статьи, то она направляется автору (авторам) на доработку. В этом случае датой поступления в Редакцию считается дата возвращения доработанной статьи.

Статья, направленная автору (авторам) на доработку, должна быть возвращена в исправленном виде в максимально короткие сроки по электронной почте. К переработанной рукописи необходимо приложить письмо от авторов, содержащее ответы на все замечания и поясняющее все изменения, сделанные в статье. Доработанная статья при необходимости повторно направляется на рецензирование. Статья, требующая доработки после рецензирования, снимается с рассмотрения, если она не возвращается авторами более 1 месяца.

При отрицательном отзыве двух независимых рецензентов статья к печати не принимается.

В случае несогласия с мнением рецензента автор статьи имеет право предоставить аргументированный ответ в Редакцию журнала. По решению Редакционной Коллегии статья может быть направлена на повторное рецензирование другим специалистам.

Рукописи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Рукописи и электронные носители информации авторам не возвращаются.

**Адрес редакции: 197101, Санкт-Петербург, ул Льва Толстого, д.17,
ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, корпус 54, журнал «Нефрология».
Телефон: (812) 234-01-65; факс (812) 234-65-30
E-mail: journal@nephrolog.ru интернет-сайт: http://journal.nephrolog.ru**

ОБРАЗЕЦ СОПРОВОДИТЕЛЬНОГО ПИСЬМА
(размещен на сайте **http://journal.nephrolog.ru)**

Реквизиты направляющего учреждения

Главному редактору
журнала «Нефрология»
профессору А.В.Смирнову

Сопроводительное письмо к научной статье.

Направляем научную статью (ФИО всех авторов, название статьи) для опубликования в журнале «Нефрология» (ISSN 1561-6274), входящем в Перечень журналов, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации основных положений диссертационного исследования.

Настоящим письмом гарантируем, что размещение научной статьи в журнале «Нефрология» не нарушает ничьих авторских прав. Авторы также гарантируют, что статья содержит все предусмотренные действующим законодательством об авторском праве ссылки на цитируемых авторов и издания, а также используемые в статье результаты и факты, полученные другими авторами или организациями. Авторы несут ответственность за научное содержание статьи и гарантируют оригинальность предоставляемого материала. Статья не включает материалы, не подлежащие опубликованию в открытой печати, в соответствии с действующими нормативными актами.

Направляя рукопись в журнал «Нефрология», авторы, тем самым, соглашаются на передачу журналу авторских прав в объеме и на условиях, изложенных в Правилах для авторов журнала «Нефрология».

Авторы передают на весь срок действия исключительных прав журналу «Нефрология» права на использование научной статьи путем ее воспроизведения, использования научной статьи целиком или фрагментарно в сочетании с любым текстом, фотографиями или рисунками, в том числе путем размещения полнотекстовых сетевых версий номеров на Интернет-сайте журнала «Нефрология».

Авторы в соответствии со ст. 6 Федерального закона «О персональных данных» от 27.07.2006 г. №152-ФЗ согласны на обработку своих персональных данных, а именно: фамилия, имя, отчество, ученая степень, ученое звание, должность, место(а) работы и/или обучения, контактная информация по месту работы и/или обучения, в целях опубликования представленной статьи в журнале «Нефрология».

Авторы подтверждают, что направляемая статья нигде ранее не была опубликована, не направлялась и не будет направляться для опубликования в другие научные издания без уведомления об этом Редакции журнала «Нефрология».

Также удостоверяем, что авторы научной статьи согласны с Правилами для авторов, утвержденными Редакцией журнала «Нефрология».

Переписку вести с (ФИО)
Почтовый адрес:
Телефон:
E-mail:

Авторы статьи: (Личные подписи всех авторов статьи)

Руководитель учреждения
Круглая печать учреждения

Подписка на журнал «НЕФРОЛОГИЯ» производится по каталогу агентства «Роспечать».
Подписные индексы: для индивидуальных подписчиков – **45860**; для предприятий и организаций – **45861**; годовая подписка – **47959**.

Абонемент на ~~газету~~ журнал **45861** (индекс издания)

НЕФРОЛОГИЯ (наименование издания) количество комплектов:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Куда (почтовый индекс) (адрес)

Кому (фамилия, инициалы)

Доставочная карточка на ~~газету~~ журнал **45861** (индекс издания)

НЕФРОЛОГИЯ (наименование издания)

Стоимость подписки руб. коп. Количество комплектов

на 20__ год по месяцам

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Куда (почтовый индекс) (адрес)

Кому (фамилия, инициалы) Телефон:

Абонемент на ~~газету~~ журнал **45860** (индекс издания)

НЕФРОЛОГИЯ (наименование издания) количество комплектов:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Куда (почтовый индекс) (адрес)

Кому (фамилия, инициалы)

Доставочная карточка на ~~газету~~ журнал **45860** (индекс издания)

НЕФРОЛОГИЯ (наименование издания)

Стоимость подписки руб. коп. Количество комплектов

на 20__ год по месяцам

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Куда (почтовый индекс) (адрес)

Кому (фамилия, инициалы) Телефон:

ISSN 1561-6274. Нефрология. 2016. Том 20. №2.

Абонемент на ~~газету~~ / журнал

47959
индекс издания

НЕФРОЛОГИЯ
наименование издания

количество комплектов:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Куда
почтовый индекс
адрес

Кому
фамилия, инициалы

Доставочная карточка на ~~газету~~ / журнал

47959
индекс издания

НЕФРОЛОГИЯ
наименование издания

Стоимость подписки
руб. коп.

Количество комплектов на 20__ год по месяцам

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Куда
почтовый индекс
адрес

Кому
фамилия, инициалы

Телефон: