

НЕФРОЛОГИЯ



NEPHROLOGY

АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ВСЕМИРНЫЙ ДЕНЬ ПОЧКИ 2019
World Kidney Day 2019

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК И АРИТМИИ
Chronic kidney disease and arrhythmias

СИНДРОМ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ ПОЧЕК
Ischemia-reperfusion of kidney syndrome

ПРОБЛЕМЫ ГЕМОДИАЛИЗА
Hemodialysis problems

ВОЛЧАНОЧНЫЙ НЕФРИТ
Lupus nephritis

МОНОКЛОНАЛЬНАЯ ГАММАПАТИЯ
Monoclonal gammopathy

ПОЛИКИСТОЗ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ
Polycystic kidney disease in children

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ
Practical notes

2

2019

ТОМ 23
VOL. 23

НЕФРОЛОГИЯ

NEPHROLOGY

(Saint-Petersburg)

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 01.12.2018 года)». Журнал включен в базу данных лучших научных журналов России Russian Science Citation Index (RSCI) на платформе Web of Science

Подробная информация о журнале, включая цели и задачи, состав редколлегии и редсовета, политику редакции, представлена на сайте журнала: <https://journal.nephrolog.ru/jour/about>

«Nephrology (Saint-Petersburg)» medical journal is included in the list of russian peer-reviewed scientific journals in which the chief scientific results of doctoral and post doctoral (PhD, DMedSci) dissertations should be published (01.12.2018 year). The journal is included in the database Russian Science Citation Index (RSCI) on the platform Web of Science, consisting best scientific journals of Russia

Detailed information about the Journal including Aims&Scope, Editorial Board, Policies etc. is present at the Journal's site: <https://journal.nephrolog.ru/jour/about>

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

NEPHROLOGY

(Saint-Petersburg)

SCIENTIFIC PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

ESTABLISHED IN NOVEMBER 1996

"NEPHROLOGY (SAINT-PETERSBURG)" " 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
(01.12.2018 YEAR)

EDITOR-IN-CHIEF

Prof. A.V. SMIRNOV, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg, Russia)

VICE EDITORS

Prof. E.M. SHILOV, MD, PhD, DMedSci (Moscow, Russia)
Prof. V.A. DOBRONRAVOV, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg, Russia)
Prof. A.Sh. RUMYANTSEV, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg, Russia)

Executive Issue Editor Prof. I.N. Bobkova, MD, PhD, DMedSci

EDITORIAL BOARD

Prof. S.Ph. Bagnenko, MD, PhD, DMedSci, member of the RAS (St-Petersburg, Russia)
Prof. M.M. Batyushin, MD, PhD, DMedSci (Rostov-on-Don, Russia)
Prof. I.N. Bobkova, MD, PhD, DMedSci (Moscow, Russia)
Prof. A.V. Vatazin, MD, PhD, DMedSci (Moscow, Russia)
Prof. A.G. Gadaev, MD, PhD, DMedSci (Tashkent, Uzbekistan)
Prof. A.I. Gozhenko, MD, PhD, DMedSci (Odesa, Ukraine)
Prof. V.M. Ermolenko, MD, PhD, DMedSci (Moscow, Russia)
Prof. Ya.F. Zverev, MD, PhD, DMedSci (Barnaul, Russia)
Prof. D.D. Ivanov, MD, PhD, DMedSci (Kyiv, Ukraine)
Prof. I.G. Kayukov, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg, Russia)
Prof. A.V. Nabokov, PhD (Hanover-Muenden, Germany)
Prof. S. Naranchimeg, MD, PhD, DMedSci (Ulan-Bator, Mongolia)
Prof. N.D. Savenkova, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg, Russia)
Prof. M.E. Statsenko, MD, PhD, DMedSci (Volgograd, Russia)
Prof. A.V. Sukalo, MD, PhD, DMedSci, Academician of NAS of Belarus (Minsk, Byelorussia)
Prof. A.A. Totolyan, MD, PhD, DMedSci, member of the RAS (St-Petersburg, Russia)
Prof. U. Tsolmon, MD, PhD, DMedSci (Ulan-Bator, Mongolia)
Prof. A.N. Shishkin, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg, Russia)
Prof. A.M. Shutov, MD, PhD, DMedSci (Ulyanovsk, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

M.S. Khrabrova, PhD, associate professor (St-Petersburg, Russia)

EXECUTIVE MANAGING EDITOR

A.V. Karunnaya (St-Petersburg, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Prof. S.Kh. Al-Shukri, MD, PhD, DSC (St-Petersburg), Prof. O.Yu. Barysheva MD, PhD, DMedSci (Petrozavodsk, Russia); Prof. T.V. Zhdanova, MD, PhD, DMedSci (Ekaterinburg, Russia); Prof. A.J. Karabaeva, MD, PhD, DMedSci (Alma-Ata, Kazakhstan); Prof. V. Kleim, MD, PhD (Hanover-Muenden, Germany); Prof. O.B. Kuzmin, MD, PhD, DMedSci (Orenburg, Russia); Prof. S.V. Lapin, PhD, scientific staff (St. Petersburg, Russia); Prof. B.G. Lukichev, MD, PhD, DMedSci (St. Petersburg, Russia); Prof. O.A. Nagibovich, MD, PhD, DMedSci (St.Petersburg, Russia); Prof. Yu.V. Natochin, PhD, DBioSci, member of the RAS (St.Petersburg, Russia); Associate prof. D.N. Pascalev, MD, PhD (Varna, Bulgaria); Prof. N.N. Smirnova, MD, PhD, DMedSci (St.Petersburg, Russia); Prof. D.Tsakiris, MD, PhD, DMedSci (Thessaloniki, Greece); Prof. VN.Tkachuk, MD, PhD, DMedSci (St.Petersburg, Russia); Prof. N.A. Tomilina, MD, PhD, DMedSci (Moscow, Russia); Prof. V.L. Emanuel, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg, Russia); Prof. O.D. Yagmourov, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg, Russia)

**DIRECTOR OF ENLIGHTENING NON-COMMERCIAL INDEPENDENT
ORGANIZATION "NEPHROLOGY"**

Prof. A.G. KUCHER, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg)

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 Dialysis Association in publishing office "Levsha".

«PUBLISHER

«LEVSHA. ST.PETERSBURG»

ST.PETERSBURG • 2019

Volume 23 • № 2 • 2019

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 01.12.2018 ГОДА)».

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

профессор доктор медицинских наук А.В. СМЕРНОВ (Санкт-Петербург)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

доктор медицинских наук профессор Е.М. ШИЛОВ (Москва),
доктор медицинских наук профессор В.А. ДОБРОНРАВОВ (Санкт-Петербург),
доктор медицинских наук профессор А.Ш. РУМЯНЦЕВ (Санкт-Петербург)

Выпускающий редактор номера

доктор медицинских наук профессор И.Н. Бобкова

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

С.Ф. Багненко (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор, академик РАН, М.М. Батюшин (Ростов-на-Дону, Россия) – доктор медицинских наук профессор (ответственный редактор выпуска журнала работ специалистов Юга России), И.Н. Бобкова (Москва, Россия) – доктор медицинских наук профессор, А.В. Ватазин (Москва, Россия) – доктор медицинских наук профессор, А.Г. Гадаев (Ташкент, Узбекистан) – доктор медицинских наук профессор, А.И. Гоженко (Одесса, Украина) – доктор медицинских наук профессор, В.М. Ермоленко (Москва, Россия) – доктор медицинских наук профессор, Я.Ф. Зверев (Барнаул, Россия) – доктор медицинских наук профессор, Д.Д. Иванов (Киев, Украина) – доктор медицинских наук профессор, И.Г. Каюков (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор, А.В. Набоков (Ганновер-Мюнден, Германия) – доктор медицинских наук профессор, С. Наранчимэг (Улан-Батор, Монголия) – доктор медицинских наук профессор, Н.Д. Савенкова (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор (ответственный редактор выпуска журнала специалистов по педиатрической нефрологии), М.Е. Стаценко (Волгоград, Россия) – доктор медицинских наук профессор (Волгоград), А.В. Сукало (Минск, Белоруссия) – доктор медицинских наук профессор, академик НАН Беларуси, А.А. Тотолян (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор, академик РАН, У. Тсолмон (Улан-Батор, Монголия) – доктор медицинских наук профессор, А.Н. Шишкин (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор, А.М. Шутов (Ульяновск, Россия) – доктор медицинских наук профессор

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

М.С. Храброва (Санкт-Петербург, Россия) – кандидат медицинских наук доцент

ЗАВЕДУЮЩАЯ РЕДАКЦИЕЙ

А.В. Карунная (Санкт-Петербург, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

С.Х. Аль-Шукри (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; О.Ю. Барышева (Петрозаводск, Россия) – доктор медицинских наук профессор; Т.В. Жданова (Екатеринбург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; А.Ж. Карабаева (Алма-Ата, Казахстан) – доктор медицинских наук профессор; Ф. Клим (Ганновер-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, Россия) – доктор медицинских наук профессор; 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; Д. Тзакирис (Фессалоники, Греция) – доктор медицинских наук профессор; В.Н. Ткачук (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; Н.А. Томилиная (Москва, Россия) – доктор медицинских наук профессор; В.Л. Эмануэль (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; О.Д. Ягмуров (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор

Директор просветительской автономной некоммерческой организации
«Нефрология» А.Г. КУЧЕР, доктор медицинских наук профессор
(Санкт-Петербург, Россия)

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:

- на полугодие индекс – 45860;
- годовой индекс – 47959

Рекламодателям

Редакция оставляет за собой право не размещать рекламные материалы (модуль и информационные материалы), если они не соответствуют научной и медицинской направленности журнала.

В этом случае рекламодателю будут направлены разъяснения и замечания, после устранения которых рекламный материал будет повторно рассмотрен Редакцией.

**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 28.01.2019. Подписан в печать 20.02.2019.
Формат бумаги 60х90½. Бумага офсетная.
Печать офсетная. Печ. л. 15,5. Тираж 800 экз.
Цена свободная.

Адрес редакции: 197101, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, дом 17,
ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, корпус 54, редакция журнала «Нефрология»
Телефон: (812) 338-69-01; факс (812) 338-69-15
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, 2019

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.

УЧЕБНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ПЛАН НА 2019 ГОД
КАФЕДРА НЕФРОЛОГИИ И ДИАЛИЗА ФПО ФГБОУ ВО ПСПбГМУ
им. акад. И.П. Павлова Минздрава РФ

№ п/п	Название цикла	Вид обучения	Специальности	Дата проведения цикла (начало – окончание)	Количество слушателей (план)	Продолжительность обучения (часы)
1	«Избранные вопросы терапии с основами нефрологии»	ПК	Терапия	14.01.19–09.02.19	14	144 часа
2	«Клиническая нефрология и диализ»	ПК	Нефрология	14.01.19–09.03.19	10	288 часов
3	«Нефрология»	ПП	«Анестезиология–реаниматология», «Детская хирургия», «Детская урология–андрология», «Общая врачебная практика (семейная медицина)», «Педиатрия», «Терапия», «Урология», «Хирургия»	14.01.19–20.04.19	5	504 часа
4	17059-2018 «Основы консервативной нефрологии. Методы скрининга и диагностики основных заболеваний почек»	НМО	Нефрология. Лечебное дело. Общая врачебная практика (семейная медицина). Терапия	14.01.19–19.01.19	Нефрологи – 15. Терапевты, врачи по специальности «Лечебное дело», врачи общей врачебной практики (семейная медицина) – 15	36 часов
5	«Избранные вопросы терапии с основами нефрологии»	ПК	Терапия	11.03.19–06.04.19	14	144 часа
6	«Клиническая нефрология и диализ»	ПК	Нефрология	11.03.19–04.05.19	10	288 часов
7	«Нефрология»	ПП	«Анестезиология–реаниматология», «Детская хирургия», «Детская урология–андрология», «Общая врачебная практика (семейная медицина)», «Педиатрия», «Терапия», «Урология», «Хирургия»	11.03.19–15.06.19	5	504 часа
8	17057-2018 «Редкие заболевания почек»	НМО	Нефрология. Лечебное дело. Общая врачебная практика (семейная медицина). Терапия	01.04.19–06.04.19	Нефрологи – 15. Терапевты, врачи по специальности «Лечебное дело», врачи общей врачебной практики (семейная медицина) – 15	36 часов
9	«Сестринское дело в нефрологии и диализе»	ПК	Медицинские сестры нефрологических и диализных отделений	06.05.19–01.06.19	10	144 часа
10	«Избранные вопросы терапии с основами нефрологии»	ПК	Терапия	09.09.19–05.10.19	14	144 часа
11	«Клиническая нефрология и диализ»	ПК	Нефрология	09.09.19–02.11.19	10	288 часов
12	«Нефрология»	ПП	«Анестезиология–реаниматология», «Детская хирургия», «Детская урология–андрология», «Общая врачебная практика (семейная медицина)», «Педиатрия», «Терапия», «Урология», «Хирургия»	09.09.19–14.12.19	5	504 часа
13	01498-2016 «Диагностика, клиника и лечения негломерулярных заболеваний почек»	НМО	Нефрология. Общая врачебная практика (семейная медицина). Терапия	30.09.19–05.10.19	Нефрологи – 15. Терапевты и врачи общей врачебной практики (семейная медицина) – 15	36 часов
14	«Сестринское дело в нефрологии и диализе»	ПК	Медицинские сестры нефрологических и диализных отделений	04.11.19–30.11.19	10	144 часа

Зав.кафедрой – проф. А.М. Есаян

Правила записи на все циклы кафедры нефрологии и диализа ФПО с 2018 года изменены.

Всю информацию Вы можете узнать на странице кафедры на сайте <http://1spbgmu.ru>. В разделе информация для курсантов, планирующих прохождение обучения на кафедре нефрологии и диализа ФПО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова – основная информация.

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ*Дорогие коллеги!*

Наш журнал выходит 6 раз в год.

Как и раньше, Вы можете оформить подписку на журнал в почтовых отделениях по следующим каталогам:

1. «Роспечать»:
 - для индивидуальных подписчиков и организаций: на полугодие индекс – 45860;
 - для индивидуальных подписчиков и организаций: годовой индекс – 47959.
2. «Почта России»:
 - для индивидуальных подписчиков и организаций: на полугодие индекс – П3973.
3. «Пресса России»:
 - для индивидуальных подписчиков и организаций: на полугодие индекс – 43280.

Для получения доступа к электронной версии журнала, а также всем материалам, размещённым на сайте <http://journal.nephrolog.ru/>, Вам необходимо выслать скан/фото Вашей квитанции о подписке на наш e-mail: journal@nephrolog.ru. После чего в течение 10 рабочих дней (Пн–Птн) в ответном письме Вы получите логин и пароль для доступа ко всем материалам сайта. Срок действия логина и пароля соответствует периоду Вашей подписки.

Электронная подписка на печатную версию журнала «Нефрология» доступна на сайтах «Почты России» <https://podpiska.pochta.ru/> и «Прессы России» <https://www.akc.ru/>, куда Вы можете перейти по указанным ссылкам с официального сайта журнала <http://journal.nephrolog.ru/> либо ввести указанные данные в адресную строку браузера.

I. Порядок оформления подписки на сайте «Почта России» <https://podpiska.pochta.ru/>:

1. В поисковой строке набрать запрос «нефрология», выбрать журнал «Нефрология».
2. В открывшейся ссылке выбрать срок подписки, например, 1-е полугодие 2018 г. При этом должна стать активной кнопка «Корзина».
3. Заполнить графы – место доставки, адрес, ФИО. После чего перейти в «Корзину».
4. Если Вы не зарегистрированы, сайт предложит регистрацию, подразумевающую введение данных контактов, включая мобильный телефон (куда потом придет код подтверждения) и адрес электронной почты (куда придет ссылка для активации регистрации). После регистрации вновь необходимо зайти в «Корзину» и выбрать способ оплаты – банковская карта (Visa/MasterCard). Ввести данные своей банковской карты и подтвердить оплату. После чего в течение нескольких минут Вы получите на электронную почту уведомление о подписке и ее номер.
5. Для получения доступа к электронной версии журнала и всем материалам, размещённым на сайте <http://journal.nephrolog.ru/>, Вам необходимо переслать письмо с данными о Вашей подписке на наш e-mail: journal@nephrolog.ru. В течение 10 рабочих дней (Пн–Птн) в ответном письме Вы получите логин и пароль для доступа ко всем материалам сайта. Срок действия логина и пароля соответствует периоду Вашей подписки.

II. Порядок оформления подписки на сайте «Пресса России» <https://www.akc.ru/>:

1. В поисковой строке набрать запрос «нефрология», выбрать журнал «Нефрология».
2. Перейти на карточку издания. Жёлтым цветом будут выделены все доступные для подписки месяцы. Чтобы удалить ненужные Вам месяцы подписки из заказа, необходимо кликнуть по ним.
3. Выбрать способ доставки (почта/курьер в Москве). Нажать кнопку «Подписаться». Заказ будет перемещён в Корзину.
4. Перейти в Корзину, нажать «Оформить подписку». Ниже появится поле, в котором необходимо указать Ваш e-mail. На него Вы получите письмо о подтверждении регистрации на сайте.
5. Если Вы ранее были зарегистрированы на сайте, Вам предложат ввести пароль.
6. После регистрации/авторизации вновь необходимо войти в Корзину, нажать «Оформить подписку». Затем в специальном поле ввести адрес, выбрать способ оплаты (банк – квитанция/счет, банковская карта – Visa/MasterCard, платежная система Web Money). Нажать «Оформить заказ». После оплаты Вы получите по e-mail уведомление о подписке и ее номер.
7. Для получения доступа к электронной версии журнала и всем материалам, размещённым на сайте <http://journal.nephrolog.ru/>, Вам необходимо переслать письмо с данными о Вашей подписке на наш e-mail: journal@nephrolog.ru. В течение 10 рабочих дней (Пн–Птн) в ответном письме Вы получите логин и пароль для доступа ко всем материалам сайта. Срок действия логина и пароля соответствует периоду Вашей подписки.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

ДЕЙДРА КРЮ, АМИНУ БЕЛЛО, ГАМАЛЬ СААДИ
Заболевания почек: бремя болезни и доступность
медицинской помощи

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

МИНТУ П. ТУРАХИЯ, ПЕТЕР ДЖ. БЛАНКЕШТИН,
ХУАН-ХЕСУС КАРРЕРО, КАТЕРИН М. КЛАЗЕ,
РАЙАТ ДЕО, ЧАРЛЬЗ А. ГЕРЦОГ, СКОТТ Е. КАСНЕР,
РОД С. ПАССАМ, РОБЕРТО ПЕКУА-ФИЙО,
ХОЛГЕР РАЙНЕКЕ, ГАУТАМ Р. ШРОФФ,
ВОЙЦЕХ ЗАРЕБА, МАЙКЛ ЧЕУНГ, ДЭВИД К. ВИЛЕР,
ВОЛЬФГАНГ К. ВИНКЕЛЬМАЙЕР, КРИСТОФ ВАННЕР
Хроническая болезнь почек и аритмии:
итоги конференции KDIGO по спорным вопросам

БАТАЗИН А.В., АРТЕМОВ Д.В., ЗУЛЬКАРНАЕВ А.Б.
Профилактика и лечение синдрома
ишемии-реперфузии

РУМЯНЦЕВ А.Ш., ЗЕМЧЕНКОВ Г.А., САБОДАШ А.Б.
К вопросу о перспективах обновления клинических
рекомендаций по гемодиализу

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
Клинические исследования

БОРИСОВ Е.Н., ИВАНИЦКИЙ Л.В.,
САМОХОДСКАЯ Л.М., КРАСНОВА Т.Н.,
ПАВЛИКОВА Е.П., КАМАЛОВ А.А.
Взаимосвязь аллельных вариантов генов системы
гемостаза на развитие и течение волчаночного
нефрита

ЛЫСЕНКО Л.В., ЧЕБОТАРЕВА Н.В., МРЫХИН Н.Н.,
РАМЕЕВ В.В., АНДРОСОВА Т.В., ВАРШАВСКИЙ В.В.,
КОГАРКО И.Н., РОЩУПКИНА С.В.
Значимость выявления моноклональной гаммапатии
у больных нефрологического профиля

БАШИРОВА З.Р.
Клинико-прогностическое значение факторов
протеолиза у детей с аутосомно-доминантной
поликистозной болезнью почек

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

ПАПИЖ С.В., ПИРУЗИЕВА О.Р.
Ядерный фактор гепатоцитов 1 β (HNF1 β)–
ассоциированное заболевание. Клиника, диагностика,
лечение (литературный обзор и клиническое
наблюдение)

LEADING ARTICLE

DEIDRA C. CREWS, AMINU K. BELLO, GAMAL SAADI
Burden, access, and disparities in kidney disease

REVIEWS AND LECTURES

MINTU P. TURAKHIA, PETER J. BLANKESTIJN,
JUAN-JESUS CARRERO, CATHERINE M. CLASE,
RAJAT DEO, CHARLES A. HERZOG, SCOTT E. KASNER,
ROD S. PASSMAN, ROBERTO PECOITS-FILHO,
HOLGER REINECKE, GAUTAM R. SHROFF, WOJCIECH
ZAREBA, MICHAEL CHEUNG, DAVID C. WHEELER,
WOLFGANG C. WINKELMAYER, CHRISTOPH WANNER
Chronic kidney disease and arrhythmias: conclusions
from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes
(KDIGO) Controversies Conference

VATAZIN A.V., ARTEMOV D.V., ZULKARNAEV A.B.
Prevention and treatment of ischemia-reperfusion
syndrome

RUMYANTSEV A. Sh., ZEMCHENKOV G.A.,
SABODASH A.B.
To the question about the prospective for the updates
of clinical guidelines for hemodialysis

ORIGINAL ARTICLES
Clinical investigations

BORISOV E.N., IVANITSKY L.V., SAMOKHODSKAYA L.M.,
KRASNOVA T.N., PAVLIKOVA E.P., KAMALOV A.A.
Interrelation of allelic variants of hemostasis system
genes on the development and course
of lupus nephritis

LYSENKO L.B., CHEBOTAREVA N.V., MRYKHIN N.N.,
RAMEEV V.V., ANDROSOVA T.V., VARSHAVSKY V.V.,
KOGARKO I.N., ROSHCUPKINA S.V.
Determining of monoclonal gammopathy
in nephrological patients

BASHIROVA Z.R.
Clinical and prognostic value of proteolysis factors
in children with autosomal dominant polycystic
kidney disease

PRACTICE NOTES

PAPIZH S.V., PIRUZIEVA O.R.
The nuclear factor of hepatocytes 1 β (HNF1 β)–
associated disease. Clinic, diagnostic, treatment
(literature review and clinical observation)

КОЗЛОВСКАЯ Н.Л., КОРОТЧАЕВА Ю.В., ДЕМЬЯНОВА К.А., ЕНГИБАРЯН М.М., МИКУЛЯК М.С., БЕСПАЛОВА А.В., БОНДАРЕНКО Т.В. Особенности ведения беременности у пациентки с хронической болезнью почек 4 стадии	109	KOZLOVSKAYA N.L., KOROTCHAEVA Y.V., DEMYANOVA K.A., ENGIBARYAN M.M., MIKULYAK M.S., BESPALOVA A.V., BONDARENKO T.V. Pregnancy management in patients with chronic kidney disease stage 4
ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ		MEDICAL HISTORY
ПАСКАЛЕВ Д.Н., ГАЛУНСКА Б.Т., ПЕТКОВА-ВАЛЬКОВА Д. Белок Тамма–Хорсфалла: личности, представленные эпонимом	117	PASKALEV D.N., GALUNSKA B.T., PETKOVA-VALKOVA D. Tamm Horsfall protein: the men behind the eponym
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ	125	GUIDELINES FOR AUTHORS

© Дейдра Крю, Амину Белло, Гамаль Саади, 2019
УДК 616.61-08-039.78

Для цитирования: Дейдра Крю, Амину Белло, Гамаль Саади для Организационного комитета Всемирного дня почки. Заболевания почек: бремя болезни и доступность медицинской помощи. Нефрология 2019; 23 (2): 9-17. DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-2-9-17

For citation: Deidra C. Crews, Aminu K. Bello and Gamal Saadi for the World Kidney Day Steering Committee Burden, access, and disparities in kidney disease. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (2): 9-17 (In Rus.). DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-2-9-17

Дейдра Крю^{*1,2,3}, Амину Белло⁴, Гамаль Саади⁵ для Организационного комитета Всемирного дня почки⁶

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК: БРЕМЯ БОЛЕЗНИ И ДОСТУПНОСТЬ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

¹Отдел нефрологии, медицинский факультет, Медицинская школа Университета Джона Хопкинса, г. Балтимор, Мэриленд, США; ²Научно-исследовательский центр Уэлч по профилактике, эпидемиологии и клиническим исследованиям, Медицинский институт Университета Джона Хопкинса, г. Балтимор, Мэриленд, США; ³Центр Джона Хопкинса по обеспечению равенства в вопросах здравоохранения, Медицинский институт Университета Джона Хопкинса, г. Балтимор, Мэриленд, США; ⁴Отдел нефрологии и трансплантационной иммунологии, медицинский факультет, Альбертский университет, Эдмонтон, Канада; ⁵Отделение нефрологии, отдел внутренних болезней, медицинский факультет, Каирский университет, г. Гиза, Египет; ⁶Список членов Организационного комитета Всемирного дня почки см. в Приложении.

Deidra C. Crews^{1,2,3}, Aminu K. Bello⁴ and Gamal Saadi⁵; for the World Kidney Day Steering Committee⁶

BURDEN, ACCESS, AND DISPARITIES IN KIDNEY DISEASE

¹Division of Nephrology, Department of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA; ²Welch Center for Prevention, Epidemiology and Clinical Research, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland, USA; ³Johns Hopkins Center for Health Equity, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland, USA; ⁴Division of Nephrology & Transplant Immunology, Department of Medicine, University of Alberta, Edmonton, Canada; ⁵Nephrology Unit, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Cairo University, Giza, Egypt; ⁶See Appendix for list of members of the World Kidney Day Steering Committee

РЕФЕРАТ

Расовые/этнические и социально-экономические различия при хронических заболеваниях почек известны на протяжении десятилетий, однако прогресс в их коррекции недостаточно высокий. В нескольких недавних исследованиях предлагается новое понимание коренных причин этих различий, отмечаются области, в которых необходимы будущие исследования, и определяются возможности для изменений в политике и клинической практике. Географические различия в распространенности ХБП существуют и варьируют в зависимости от расы. Прогрессирование ХБП является более быстрым для групп расовых/этнических меньшинств по сравнению с белыми и может быть в значительной степени, но не полностью, объяснено генетическими факторами. Существуют серьезные социально-экономические различия для пациентов, находящихся на диализе, и они варьируют в зависимости от расы, места проживания и лечебного учреждения. Различия в доступе к трансплантации почки от живого донора могут быть обусловлены, прежде всего, социально-экономическим статусом донора, а не факторами реципиента. Необходимо устранить различия в помощи пациентам с ХБП, в том числе в отношении направления ресурсов в районы и группы населения, где различия наиболее распространены, направить усилия к пониманию того, как наилучшим образом использовать появляющуюся информацию о вкладе генетических факторов в отмеченные диспропорции, и продолжить работу по выявлению модифицируемых факторов риска окружающей среды, а также социальных и поведенческих для целенаправленных вмешательств среди групп высокого риска.

Ключевые слова: социально-экономический статус, раса, этническая принадлежность, почка, трансплантация почки

© Организационный комитет Всемирного дня почки 2019

ABSTRACT

Racial/ethnic and socioeconomic disparities in chronic kidney disease (CKD) have been documented for decades, yet little progress has been made in mitigating them. Several recent studies offer new insights into the root causes of these disparities, point to areas where future research is warranted and identify opportunities for changes in policy and clinical practice. Recently

Deidra C. Crews*, Johns Hopkins University School of Medicine, 301 Mason F. Lord Drive, Suite 2500, Baltimore, Maryland 21224, USA. Адрес электронной почты: dcrews1@jhmi.edu

Данная статья опубликована в журнале «Kidney International» и одновременно перепечатана в нескольких журналах. Эти публикации включают идентичные понятия и формулировки, но немного различаются по стилю и орфографии, мелким подробностям и длине рукописи в зависимости от стиля каждого журнала. Любая из этих версий может быть использована при цитировании данной статьи. Все авторы внесли равный вклад в концепцию, подготовку и редактирование рукописи.

This article is being published in Kidney International and reprinted concurrently in several journals. The articles cover identical concepts and wording, but vary in minor stylistic and spelling changes, detail, and length of manuscript in keeping with each journal's style. Any of these versions may be used in citing this article. Note that all authors contributed equally to the conception, preparation, and editing of the manuscript.

published evidence suggests that geographic disparities in CKD prevalence exist and vary by race. CKD progression is more rapid for racial/ethnic minority groups as compared to whites and may be largely, but not completely, explained by genetic factors. Stark socioeconomic disparities in outcomes for dialysis patients exist, and vary by race, place of residence and treatment facility. Disparities in access to living kidney donation may be driven primarily by the socioeconomic status of the donor as opposed to recipient factors. Recent studies highlight opportunities to eliminate disparities in CKD, including efforts to direct resources to areas and populations where disparities are most prevalent, efforts to understand how to best use emerging information on the contribution of genetic factors to disparities, and continued work to identify modifiable environmental, social, and behavioral factors for targeted interventions among high-risk populations.

Keywords: socioeconomic status, race, ethnicity, renal, kidney transplantation

© World Kidney Day 2019 Steering Committee

Заболевания почек – глобальная проблема общественного здравоохранения, затрагивающая более 750 млн человек во всем мире [1]. Распространенность заболеваний почек, а также их диагностика и лечение в разных странах существенно отличаются. Значение и последствия заболеваний почек наиболее изучены в развитых странах, но в последнее время появляется все больше данных, свидетельствующих об аналогичной и даже более высокой распространенности заболеваний почек и в развивающихся странах [2].

Во многих ситуациях частота заболеваний почек и обеспечение медицинской помощью определяются социально-экономическими, культурными и политическими факторами, что даже в развитых странах приводит к существенным различиям наносимого болезнью ущерба [3]. Эти различия наблюдаются на разных этапах оказания помощи при заболеваниях болезнях почек: от профилактических мероприятий, направленных на предотвращение развития острого повреждения почек (ОПП) и хронической болезни почек (ХБП), до скрининга на наличие болезни почек у лиц с высоким риском заболевания и доступа к

специализированной медицинской помощи и проведению заместительной почечной терапии (ЗПТ) для лечения почечной недостаточности. Всемирный день почки-2019 дает возможность повысить осведомленность о заболеваниях почек, а также осветить несоответствия между причиняемым ими ущербом и потенциальными возможностями их профилактики и лечения. В публикуемой передовой статье мы хотим заострить внимание на этих несоответствиях и подчеркиваем роль общественной политики и организационных структур в их устранении. Мы намечаем пути улучшения понимания этих различий, определяем основные подходы к достижению этого понимания, а также возможности оптимизации усилий для обеспечения равенства в вопросах поддержания здоровья почек во всем мире.

Ущерб, причиняемый заболеваниями почек

Доступность данных, отражающих ущерб, причиняемый заболеваниями почек, существенно различается в связи с ограниченностью или несогласованностью подходов к сбору информации и различием методов эпидемиологического контроля во всем мире (таблица) [4].

Таблица / Table

**Пробелы в отношении ХБП в зависимости от уровня дохода
(группы стран по данным Всемирного банка) [4]
World Bank Country Group Chronic Kidney Disease Gaps [4]**

Оказание медицинской помощи при хронической болезни почек	Страны с низким доходом (%)	Страны с доходом ниже среднего уровня (%)	Страны с доходом выше среднего уровня (%)	Страны с высоким доходом (%)
ХБП признана правительством в качестве приоритетного направления развития здравоохранения	59	50	17	29
Правительство финансирует все аспекты лечения ХБП	13	21	40	53
Доступны рекомендации по лечению и направлению к специалистам при ХБП (международные, национальные или региональные)	46	73	83	97
Существуют программы выявления ХБП	6	24	24	32
Доступны регистры диализных больных	24	48	72	89
Доступны научные центры для проведения клинических исследований в области заболеваний почек	12	34	62	63

В ряде стран существуют национальные системы сбора данных, включающие преимущественно пациентов с терминальной почечной недостаточностью (тПН), такие, например, как База данных по заболеваниям почек в США, Латиноамериканский регистр диализных и трансплантированных больных и Регистр диализных и трансплантированных больных Австралии и Новой Зеландии, а вот данные о пациентах с додиализными стадиями ХБП ограничены, да и качество данных о пациентах с тПН зачастую существенно различается. Особую озабоченность вызывает такое положение вещей в странах с низким доходом – результаты мета-анализа 90 исследований, проведенных в африканских странах и посвященных оценке бремени ХБП, показали, что доверие вызывают лишь 3 % исследований [5]. Необходимо выделение адекватных ресурсов и рабочей силы для создания и поддержания систем эпидемиологического надзора (программ скрининга и регистров), а это требует значительных инвестиций [6]. Включение показателей контроля за состоянием почек в существующие программы по профилактике хронических заболеваний поможет оптимизировать общемировые усилия, направленные на получение надежных данных о частоте и распространенности заболеваний почек и их последствиях.

Помимо недостатка в эффективных системах контроля, имеется еще одна важная проблема – глобальное значение заболеваний почек (в том числе ОПП и ХБП) до сих пор не получило широкого признания, и они остаются вне списка актуальных вопросов общемировой экономической политики. Так, например, в Глобальном плане действий Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по профилактике и контролю инфекционных заболеваний 2013 г. основное внимание сосредоточено на сердечно-сосудистых заболеваниях, злокачественных новообразованиях, хронических заболеваниях дыхательных путей и сахарном диабете и т.д., но только не на заболеваниях почек. И это несмотря на все пропагандистские усилия (в том числе и проведение Всемирного дня почки) таких влиятельных организаций, как Международное общество нефрологов и Международная федерация почечных фондов. Это не может не внушать беспокойства, поскольку результаты исследования «Глобальное бремя болезней 2015» свидетельствуют, что около 1,2 млн человек умерли от ХБП [7] и более 2 млн человек умерли по причине отсутствия доступа к диализной терапии в 2010 г. По некоторым оценкам, еще около 1,7 млн пациентов ежегодно умирают от

ОПП [8,9]. Таким образом, заболевания почек, по-видимому, могут стать причиной большего числа смертей, чем четыре основных неинфекционных заболевания, включенные в текущий План по профилактике и контролю неинфекционных заболеваний.

Факторы риска развития заболеваний почек

В последние десятилетия получены данные о связи многочисленных факторов внешней среды, а также генетических, социально-экономических и клинических факторов с риском развития заболевания почек. Показано, что в большинстве стран мира частота заболеваний почек в популяции коррелирует также с социально значимыми факторами. Этот феномен достаточно четко документирован в странах с высоким уровнем дохода, где среди представителей расовых/этнических меньшинств и у лиц с низким социально-экономическим статусом бремя болезни намного выше. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что у представителей расовых и этнических меньшинств (например, афроамериканцев в США, аборигенов в Канаде и Австралии, индо-азиатов в Великобритании и др.) наблюдается непропорционально более тяжелое и прогрессирующее течение заболеваний почек [10–12]. Хорошо описаны ассоциации между социально-экономическим статусом и риском прогрессирования ХБП и развитием, в конечном счете, почечной недостаточности, причем, чем ниже социально-экономический статус, тем больше бремя болезни [13, 14].

В недавних исследованиях обнаружена ассоциация между вариантами гена аполипопротеина L1 [15, 16] и болезнью почек у лиц африканского происхождения. В Центральной Америке и Юго-Восточной Мексике мезоамериканская нефропатия (также известная как ХБП неизвестной этиологии) оказалась значимой причиной поражения почек. При изучении потенциальной роли многочисленных воздействий в развитии ХБП неясной этиологии оказалось, что наиболее частыми причинами являются повторные эпизоды дегидратации и тепловые удары [17]. Были идентифицированы и другие, теоретически легко модифицируемые факторы риска развития заболеваний почек и прогрессирования ХБП, оказывающие непропорционально большее влияние в социально неблагополучных группах – такие как недостаточно частый и неудовлетворительный контроль сахарного диабета и артериальной гипертензии и неправильный образ жизни.

Сахарный диабет представляет собой ведущую причину прогрессирующего поражения почек во

всем мире [18]. В 2016 г. сахарным диабетом страдал 1 из 11 взрослых, причем более 80 % из них проживали в странах с низким или средним уровнем дохода [19], в которых ресурсы для оказания помощи ограничены. Артериальной гипертензией, которая является второй ведущей причиной развития ХБП [18], страдают около 1 млрд человек во всем мире [20]. Контроль артериальной гипертензии имеет большое значение для замедления прогрессирования ХБП и снижения риска смерти как у лиц с ХБП, так и без нее. Артериальная гипертензия имеется более чем у 90 % пациентов с далеко зашедшими стадиями ХБП [18]. Необходимо отметить, что среди больных с ХБП, проживающих в странах с высоким доходом, представители расовых/этнических меньшинств и малообеспеченные лица имеют худший контроль артериального давления, чем более благополучные в социальном отношении пациенты [21].

Социально-экономический статус значительно влияет на образ жизни и характер питания. В последние годы было показано, что здоровое питание ассоциировано с благоприятными исходами ХБП [22], однако, лица с низким доходом часто не могут придерживаться здорового питания, что способствует увеличению риска развития заболеваний почек [23–25]. У лиц с низким социально-экономическим статусом часто имеется пищевое неблагополучие (т.е. ограниченный доступ к недорогим продуктам питания), что является фактором риска развития ХБП [26] и прогрессирования почечной недостаточности [27]. В странах с низким доходом пищевое неблагополучие может приводить к *недоеданию* и голоданию с неблагоприятными последствиями. В частности, у женщин детородного возраста это может привести к рождению детей с низкой массой тела и в будущем – к развитию у них отдаленных осложнений, в том числе и ХБП [28]. В таких странах, как Гаити, Намибия и Замбия, недоедают 35 % населения и более [29]. Однако в странах с высоким уровнем дохода пищевое неблагополучие связано уже с *перееданием*, и у лиц с пищевым неблагополучием повышен риск развития избыточной массы тела и ожирения [30, 31]. Более того, пищевое неблагополучие ассоциировано с рядом напрямую связанных с питанием заболеваний, в том числе с сахарным диабетом и артериальной гипертензией.

Острое повреждение почек

ОПП нередко остается не диагностированным, частота его у госпитализированных пациентов достигает 8–16 % [32]. В настоящее время ОПП считается признанным фактором риска развития

ХБП [33]. В свою очередь, риски развития ОПП многообразны и, в целом, мало отличаются от рисков развития ХБП [34]. ОПП, связанное с воздействием нефротоксических веществ, альтернативных (традиционных) лекарственных препаратов, инфекций, а также ОПП, обусловленное госпитализациями и связанными с ними процедурами, чаще наблюдается в странах с низким доходом и доходом ниже среднего уровня и вносит вклад в увеличение риска смерти и развития ХБП [35]. Важно отметить, что большинство случаев ОПП в мире (85 % от более чем 13 млн случаев в год) приходится на страны с низким доходом и доходом ниже среднего уровня, что приводит к 1,4 млн летальных исходов [36].

Политика в области здравоохранения и финансирование медицинской помощи при заболеваниях почек

Медицинская помощь при заболеваниях почек сложная и дорогостоящая, поэтому возможности ее обеспечения тесно связаны с общественной политикой и финансовым состоянием конкретной страны. Например, валовой внутренний продукт коррелирует с соотношением диализ/трансплантация, что предполагает большую частоту выполнения трансплантации почки в более стабильных в финансовом отношении странах. В некоторых странах с высоким уровнем дохода система всеобщего доступа к медицинской помощи обеспечивается государством и включает лечение ХБП и тПН. В других странах, например, в США лечение тПН для граждан страны финансируется государством, однако оптимальное лечение ХБП и ее факторов риска может оказаться недоступным для лиц без медицинской страховки, а регулярное лечение нелегальных иммигрантов с заболеваниями почек не предусматривается [37]. В странах с низким доходом и доходом ниже среднего уровня государство не может финансировать лечение ни ХБП, ни тПН, а мероприятия по их профилактике часто ограничены. В ряде таких стран с целью финансирования ЗПТ было начато сотрудничество между государством и частным сектором. Например, в г. Карачи (Пакистан) уже более 25 лет существует программа диализа и трансплантации почки, обеспечиваемая за счет совместного общественного и государственного финансирования [38].

Во многих случаях пациенты с далеко зашедшими стадиями ХБП, для которых отсутствует или имеется лишь ограниченное государственное или частное финансирование медицинской помощи, несут значительное финансовое бремя.

Систематический обзор 260 исследований, включавших пациентов из 30 стран, выявил значительные проблемы: получение лишь краткосрочной помощи с неопределенной продолжительностью; возможность рассчитывать только на неотложную помощь; страх перед жизненными катастрофами при отсутствии финансовой возможности противостоять им [39]. Авторы другого исследования, проведенного в Мексике, обнаружили, что пациенты и члены их семей сталкивались с необходимостью самостоятельно ориентироваться в многочисленных структурах медико-социальной помощи, согласовывать лечение и его стоимость, оплачивать оказываемую им помощь и контролировать информацию о состоянии здоровья [40]. Семьи детей с тПН испытывают еще большие сложности, поскольку во многих регионах отсутствуют центры, оказывающие квалифицированную педиатрическую помощь.

Организация и структура помощи при заболеваниях почек

Отсутствие признания и, следовательно, глобального плана действий по оказанию помощи при заболеваниях почек отчасти объясняет значительные различия в системах и возможностях их лечения в разных странах. Эта ситуация привела к различиям в государственных приоритетах, бюджетах здравоохранения, структурах здравоохранения и доступности человеческих ресурсов [41]. Необходима эффективная и долгосрочная информационно-разъяснительная работа на общемировом, региональных и национальных уровнях, чтобы добиться признания значимости заболеваний почек и включения проблемы болезни почек в глобальный план действий.

В 2017 г. Международное общество нефрологов суммировало данные по разным странам о возможностях оказания медицинской помощи при заболеваниях почек, используя опросник – Глобальный атлас здоровья почек (Global Kidney Health Atlas) [4], соответствующий модульному принципу ВОЗ. Данные Глобального атласа здоровья почек подчеркивают ограниченную осведомленность о заболеваниях почек и их последствиях, а также сохраняющееся неравенство в ресурсах, необходимых для решения проблемы заболеваний почек во всем мире. Например, ХБП была признана в качестве приоритетного направления здравоохранения правительствами лишь 36 % стран, участвовавших в опросе. Расстановка приоритетов оказалась обратно пропорциональна уровню дохода: ХБП была признана приоритетом в сфере здравоохранения более чем в половине

стран с низким доходом и доходом ниже среднего уровня, и менее чем в 30 % стран со средним доходом и доходом выше среднего уровня.

Что касается возможностей и ресурсов, необходимых для оказания медицинской помощи при заболеваниях почек, то во многих странах до сих пор недоступны основные методы диагностики, не хватает квалифицированных нефрологов, отсутствует всеобщий доступ к первичной медико-санитарной помощи и методам ЗПТ. В странах с низким доходом и доходом ниже среднего уровня (особенно в Африке) диагностика, лечение и мониторинг ХБП на уровне оказания первичной медико-санитарной помощи ограничены, только в 12 % стран доступно определение концентрации креатинина в сыворотке крови с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации. В 29 % стран с низким доходом доступно проведение качественного анализа мочи с помощью тест-полосок, однако ни в одной из стран с низким доходом нет возможности на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи определять отношение альбумин/креатинин или белок/креатинин в моче. Во всех странах мира доступность служб, оказывающих вторичную и третичную медико-санитарную помощь, оказалась значительно выше по сравнению с первичной (рис. 1, а, б) [4, 42].

Заместительная почечная терапия

Распределение методов ЗПТ значительно варьирует. При поверхностной оценке выяснилось, что все страны сообщили о наличии служб, обеспечивающих хронический гемодиализ, и более 90 % стран – краткосрочный гемодиализ. Однако доступность и распределение ЗПТ в разных странах и регионах в значительной степени неравномерны, и часто требуется непомерно высокая оплата лечения из собственных средств пациента, особенно в странах с низким уровнем дохода. Например, более 90 % стран с доходом выше среднего уровня и высоким доходом сообщили о наличии служб, обеспечивающих хронический перитонеальный диализ, в то время как в странах с низким доходом и доходом ниже среднего уровня этот вид лечения доступен только в 64 и 35 % соответственно. Более 90 % стран с доходом выше среднего уровня и высоким доходом сообщили о наличии службы трансплантации почки, причем более 85 % этих стран заявили об использовании органов как от живых, так и от трупных доноров. Как и ожидалось, в странах с низким доходом наблюдалась наиболее низкая доступность трансплантации почки (о наличии соответствующих

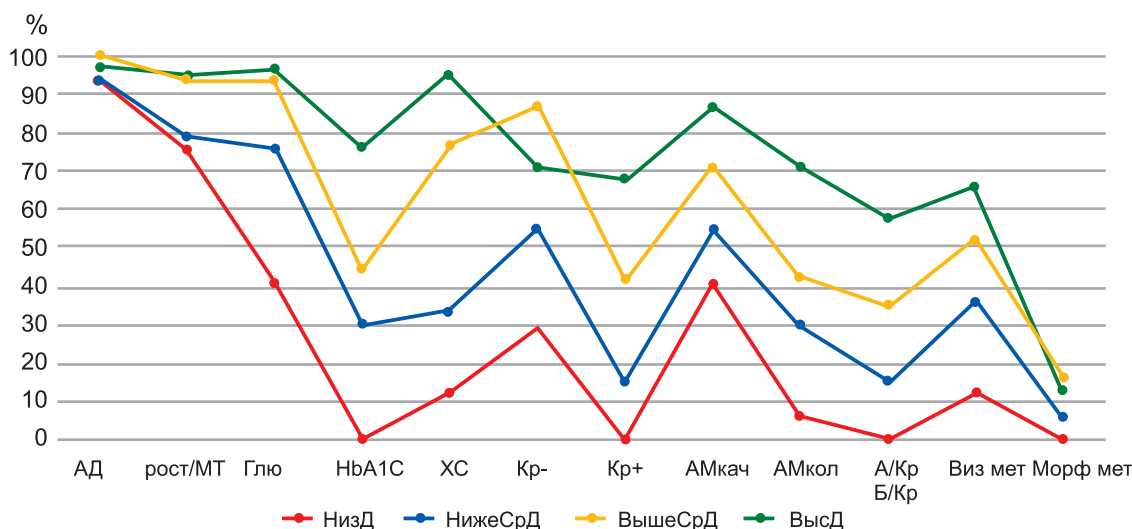


Рис. 1а. Возможности систем здравоохранения для выявления и ведения ХБП в зависимости от уровня дохода стран: первичная помощь [4, 42].

Figure 1a. Health care services for identification and management of chronic kidney disease by country income level. Primary care (i.e., basic health facilities at community levels [e.g., clinics, dispensaries, and small local hospitals]) [4, 42].

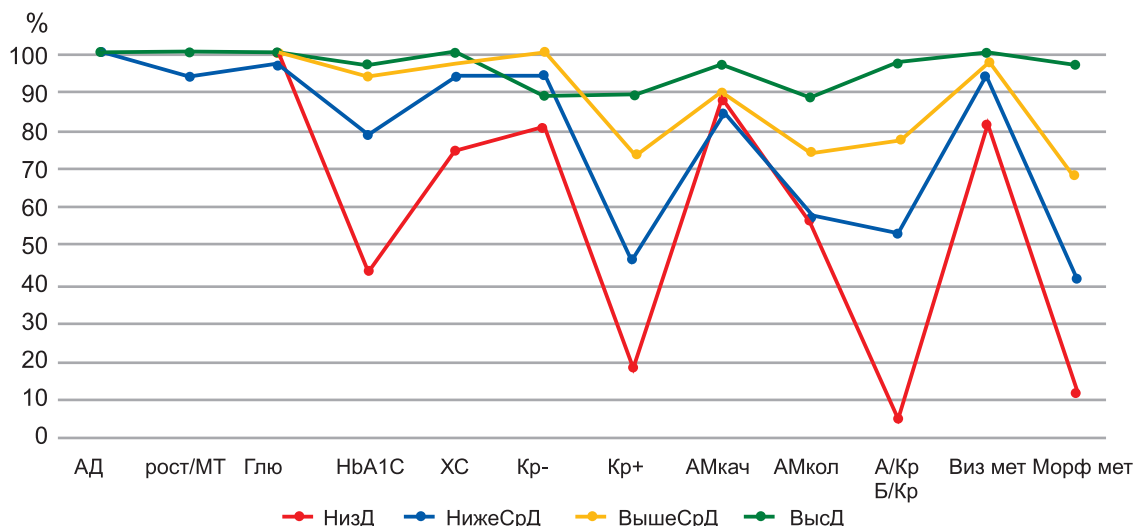


Рис. 1б. Возможности систем здравоохранения для выявления и ведения ХБП в зависимости от уровня дохода стран: вторичная/специализированная помощь [4, 42].

Figure 1b. Secondary/specialty care (i.e., health facilities at a level higher than primary care [e.g., clinics, hospitals, and academic centers]). eGFR, estimated glomerular filtration rate; HbA1C, glycated hemoglobin; UACR, urine albumin-to-creatinine ratio; UPCR, urine protein-to-creatinine ratio [4, 42].

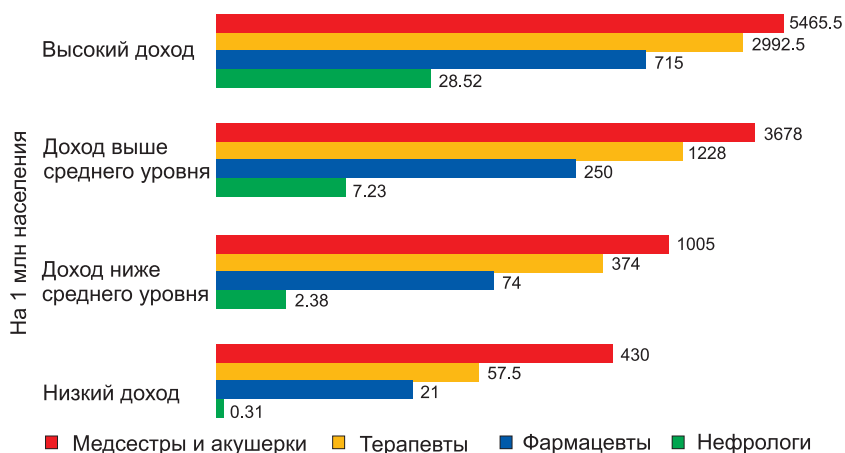


Рис. 2. Наличие нефрологов (на 1 млн населения) в сравнении с терапевтами, средним медицинским персоналом и фармацевтами в зависимости от уровня доходов.

Figure 2. Nephrologist availability (density per million population) compared with physician, nursing, and pharmaceutical personnel availability by country income level. Pharmaceutical personnel include pharmacists, pharmaceutical assistants, and pharmaceutical technicians. Nursing and midwifery personnel include professional nurses, professional midwives, auxiliary nurses, auxiliary midwives, enrolled nurses, enrolled midwives, and related occupations such as dental nurses. A logarithmic scale was used for the x-axis [$\log(xp1)$] because of the large range in provider density [4, 43, 44].

служб сообщили только 12 % стран), причем с использованием органов только от живых доноров.

Персонал, оказывающий помощь при заболеваниях почек

По всему миру отмечены также значительные различия и в распределении персонала, оказывающего помощь при заболеваниях почек, в особенности это касается нефрологов. Наименьшая обеспеченность врачами (< 5 нефрологов на 1 млн населения) характерна для стран с низким уровнем дохода, тогда как о наиболее высокой обеспеченности врачами (> 15 млн на 1 млн населения) сообщали в основном страны с высоким уровнем дохода (рис. 2) [4, 43, 44].

Большинство стран сообщили, что лечением как ХБП, так и ОПП, занимаются преимущественно нефрологи. Врачи первичного звена оказания медицинской помощи в большей степени заняты лечением ХБП, чем ОПП: 64 % стран сообщили, что врачи первичного звена отвечают за лечение ХБП, и только 35 % стран – что врачи первичного звена отвечают за лечение ОПП. Специалисты по оказанию интенсивной помощи отвечали за лечение ОПП в 75 % стран, вероятно потому, что лечение ОПП, как правило, проводится в условиях стационара. При этом вновь отмечены существенные различия: специалисты по интенсивной терапии занимаются лечением ОПП в 45 % стран с низким уровнем дохода и в 90 % стран с высоким доходом. Такое расхождение может быть обусловлено общим дефицитом специалистов по интенсивной терапии в странах с низким доходом.

Наличие необходимого количества нефрологов в стране зависит от многих факторов, в том числе от представлений о потребности в нефроlogах, приоритетов и ресурсов. Несмотря на то, что общемирового стандарта, определяющего необходимое количество нефрологов на 1 млн населения, не существует, явно недостаточная обеспеченность нефроlogами в странах с низким доходом вызывает беспокойство. Лидирующая роль в оказании помощи при заболеваниях почек принадлежит нефроlogам, и их отсутствие может привести к неблагоприятным последствиям как для политики в области здравоохранения, так и для практики. В связи с этим нельзя не отметить, что количество нефрологов и почечных патоморфологов в странах с низким доходом и доходом ниже среднего уровня все же растет – отчасти благодаря программам сотрудничества, поддерживаемым международными нефрологическими организациями [45]. Необходимо также отметить, что роль нефроlogа может отличаться в зависи-

мости от структуры системы здравоохранения. Статистика по обеспеченности просто отражает число нефрологов на 1 млн населения, но никак не характеризует ни адекватность удовлетворения потребности в них, ни качество медицинской помощи. Для оценки удовлетворения потребности в нефроlogах имеет значение количество пациентов с заболеваниями почек и возможность поддержки со стороны представителей других специальностей (например наличие мультидисциплинарных команд).

Международные различия, касающиеся доступности и адекватности помощи, существуют и в отношении других поставщиков медицинских услуг, принимающих участие в оказании помощи при заболеваниях почек. В целом, наиболее дефицитными были почечные патоморфологи, координаторы по созданию сосудистого доступа и диетологи (об их нехватке сообщили 86 %, 81 % и 78 % стран соответственно), причем наиболее остро нехватка этих специалистов ощущалась в странах с низким доходом. Некоторые страны (35 %) отметили дефицит лабораторного технического персонала. Эта информация свидетельствует о значительных меж- и внутрирегиональных различиях в имеющихся в настоящее время возможностях оказания помощи при заболеваниях почек. Во многих странах выявлены значительные пробелы в осведомленности, наличии соответствующих служб и персонала, а также в возможности предоставления оптимальной медицинской помощи [4]. Полученные результаты важны для разработки политики здравоохранения, направленной на создание надежных программ оказания помощи при заболеваниях почек. В особенности это касается стран с низким доходом и доходом ниже среднего уровня [46]. Таким образом, Глобальный атлас здоровья почек дает основные представления о том положении, которое занимают различные страны и регионы в отношении ряда областей системы здравоохранения, и позволяет отслеживать прогресс, происходящий за счет внедрения различных стратегий, направленных на обеспечение равной качественной помощи для многих пациентов с заболеваниями почек во всем мире.

Как эта информация может быть использована для устранения барьеров при оказании медицинской помощи при заболеваниях почек? Во-первых, для раннего выявления и лечения ОПП и ХБП во всех странах необходимо усилить базовую инфраструктуру служб первичной медико-санитарной помощи [46]. Во-вторых, несмотря на то, что оптимальная помощь при заболевани-

ях почек подразумевает акцент на профилактике в целях сокращения нежелательных последствий заболеваний почек на популяционном уровне, должна осуществляться также поддержка в области внедрения более прагматичных подходов к обеспечению ЗПТ. Это касается, главным образом, стран с низким доходом и доходом ниже среднего уровня. Например, острый перитонеальный диализ может быть перспективным методом лечения ОПП, так как он сопоставим по эффективности с гемодиализом, но требует меньшей оснащенности и может проводиться с помощью растворов и катетеров, адаптированных к местным ресурсам [47]. В-третьих, необходимо поощрять программы трансплантации почки путем повышения информированности государственных и политических лидеров в разных странах. Трансплантация представляет собой оптимальный с клинической точки зрения и экономически эффективный метод ЗПТ при условии, что стоимость операции и длительной терапии и наблюдения стабильно обеспечиваются за счет государственного (и/или частного) финансирования [48]. В настоящее время большинство операций по трансплантации почек проводятся в странах с высоким уровнем дохода, отчасти это связано с отсутствием ресурсов и знаний в странах с низким доходом и доходом ниже среднего уровня, но также и с культурными особенностями и отсутствием нормативно-правовых баз, регулирующих донорство органов [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У социально не защищенных лиц ущерб, обусловленный заболеваниями почек, непропорционально высок во всем мире. Обеспеченность помощью при заболеваниях почек и ее доступность широко варьируют. Предоставление всеобщего доступа к услугам здравоохранения к 2030 г. является одной из целей ВОЗ в области устойчивого развития. Всеобщий доступ к услугам здравоохранения может не включать все этапы оказания помощи при заболеваниях почек во всех странах, поскольку это, как правило, зависит от политических, экономических и культурных факторов. Но уже само осознание того, что это осуществимо и важно для страны или региона в целях снижения бремени и последствий заболеваний почек, станет важным шагом к достижению равенства в вопросах, касающихся сохранения здоровья почек.

Благодарности

Авторы благодарят Рабочую группу по разработке Global Kidney Health Atlas, М. Lunney и М.А. Osman.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Члены Организационного комитета Всемирного дня почки Филипп Кам Тао Ли (Philip Kam Tao Li), Гильермо Гарсиа-Гарсиа (Guillermo Garcia-Garcia), Шэрон Андреоли (Sharon Andreoli), Дейдра Крю (Deidra Crews), Камьяр Калантар-Заде (Kamyar Kalantar-Zadeh), Чарльз Кернан (Charles Kernahan), Лата Кумарасвами (Latha Kumaraswami), Гамаль Саади (Gamal Saadi) и Луиза Страни (Luisa Strani).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. GBD 2015 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388:1603–1658. Doi: 10.1016/S0140-6736(16)31460-X
2. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL et al. Global prevalence of chronic kidney disease—a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016;11:e0158765. Doi: 10.1371/journal.pone.0158765
3. Crews DC, Liu Y, Boulware LE. Disparities in the burden, outcomes, and care of chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014;23(3):298–305. Doi: 10.1097/01.mnh.0000444822.25991.f6
4. Bello AK, Levin A, Tonelli M et al. Global Kidney Health Atlas: a report by the International Society of Nephrology on the current state of organization and structures for kidney care across the globe. https://www.theisn.org/images/ISN_advocacy/GKHAAtlas_Linked_Compressed1.pdf. Published 2017. Accessed August 22, 2018.
5. Stanifer JW, Jing B, Tolan S et al. The epidemiology of chronic kidney disease in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2014;2(3):174–181. Doi: 10.1016/S2214-109X(14)70002-6
6. Davids MR, Eastwood JB, Selwood NH et al. A renal registry for Africa: first steps. *Clin Kidney J* 2016;9(1):162–167. Doi: 10.1093/ckj/sfv122
7. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388(10053):1459–1544. Doi: 10.1016/S0140-6736(16)31012-1
8. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet* 2015;385(9981):1975–1982. Doi: 10.1016/S0140-6736(14)61601-9
9. Mehta RL, Cerda J, Burdmann EA et al. International Society of Nephrology's Oby25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): a human rights case for nephrology. *Lancet* 2015;385(9987):2616–2643. Doi: 10.1016/S0140-6736(15)60126-X
10. Samuel SM, Palacios-Derflingher L, Tonelli M et al. Association between First Nations ethnicity and progression to kidney failure by presence and severity of albuminuria. *CMAJ* 2014;186(2):86–94. Doi: 10.1503/cmaj.130776
11. Nicholas SB, Kalantar-Zadeh K, Norris KC. Racial disparities in kidney disease outcomes. *Semin Nephrol* 2013;33(5):409–415. Doi: 10.1016/j.semnephrol.2013.07.002
12. Van den Beukel TO, de Goeij MC, Dekker FW et al. Differences in progression to ESRD between black and white patients receiving predialysis care in a universal health care system. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(9):1540–1547. Doi: 10.2215/CJN.10761012
13. Crews DC, Gutierrez OM, Fedewa SA, et al. Low income, community poverty and risk of end stage renal disease. *BMC Nephrol* 2014;15:192. Doi: 10.1186/1471-2369-15-192
14. Garrity BH, Kramer H, Vellanki K et al. Time trends in the association of ESRD incidence with area-level poverty in the US population. *Hemodial Int* 2016;20(1):78–83. Doi: 10.1111/hdi.12325

15. Parsa A, Kao WH, Xie D et al. APOL1 risk variants, race, and progression of chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2013;369(23):2183–2196. Doi: 10.1056/NEJMoa1310345
16. Peralta CA, Bibbins-Domingo K, Vittinghoff E, et al. APOL1 genotype and race differences in incident albuminuria and renal function decline. *J Am Soc Nephrol* 2016;27(3):887–893. Doi: 10.1681/ASN.2015020124
17. Guillermo García-García, Lawrence Y. Agodoa and Keith C. Norris, eds. *Chronic Kidney Disease in Disadvantaged Populations*. Academic Press, Cambridge, MA, 2017;221–228
18. Levin A, Stevens PE, Bilous RW et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1–150
19. Chan JC, Gregg EW, Sargent J, Horton R. Reducing global diabetes burden by implementing solutions and identifying gaps: a Lancet Commission. *Lancet* 2016;387(10027):1494–1495. Doi: 10.1016/S0140-6736(16)30165-9
20. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365(9455):217–223. Doi: 10.1016/S0140-6736(05)17741-1
21. Plantinga LC, Miller ER 3rd, Stevens LA et al. Blood pressure control among persons without and with chronic kidney disease: US trends and risk factors 1999–2006. *Hypertension* 2009;54(1):47–56. Doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.12984
22. Banerjee T, Liu Y, Crews DC. Dietary patterns and CKD progression. *Blood Purif* 2016;41(1-3):117–122. Doi: 10.1159/000441072
23. Johnson AE, Boulware LE, Anderson CA et al. Perceived barriers and facilitators of using dietary modification for CKD prevention among African Americans of low socioeconomic status: a qualitative study. *BMC Nephrol* 2014;15:194. Doi: 10.1186/1471-2369-15-194
24. Crews DC, Kuczmarski MF, Miller ER 3rd et al. Dietary habits, poverty, and chronic kidney disease in an urban population. *J Ren Nutr* 2015;25(2):103–110. Doi: 10.1053/j.jrn.2014.07.008
25. Suarez JJ, Isakova T, Anderson CA et al. Food access, chronic kidney disease, and hypertension in the U.S. *Am J Prev Med* 2015;49(6):912–920. Doi: 10.1016/j.amepre.2015.07.017
26. Crews DC, Kuczmarski MF, Grubbs V et al. Effect of food insecurity on chronic kidney disease in lower-income Americans. *Am J Nephrol* 2014;39(1):27–35. Doi: 10.1159/000357595
27. Banerjee T, Crews DC, Wesson DE et al. Food insecurity, CKD, and subsequent ESRD in US adults. *Am J Kidney Dis* 2017;70(1):38–47. Doi: 10.1053/j.ajkd.2016.10.035
28. Piccoli GB, Alrukhaimi M, Liu ZH et al. Women and kidney disease: reflections on World Kidney Day 2018. *Kidney Int* 2018;93(2):278–283. Doi: 10.1016/j.kint.2017.11.008
29. Food and Agriculture Organization of the United Nations. The FAO hunger map 2015. <http://www.fao.org/3/a-i4674e.pdf>. Published 2015. Accessed August 22, 2018
30. Shariff ZM, Khor GL. Obesity and household food insecurity: evidence from a sample of rural households in Malaysia. *Eur J Clin Nutr* 2005;59(9):1049–1058. Doi: 10.1038/sj.ejcn.1602210
31. Popkin BM. Contemporary nutritional transition: determinants of diet and its impact on body composition. *Proc Nutr Soc* 2011;70(1):82–91. Doi: 10.1017/S0029665110003903
32. Sawhney S, Marks A, Fluck N et al. Intermediate and long-term outcomes of survivors of acute kidney injury episodes: a large population-based cohort study. *Am J Kidney Dis* 2017;69(1):18–28. Doi: 10.1053/j.ajkd.2016.05.018
33. Heung M, Steffick DE, Zivin K et al. Acute kidney injury recovery pattern and subsequent risk of CKD: an analysis of Veterans Health Administration data. *Am J Kidney Dis* 2016;67(5):742–752. Doi: 10.1053/j.ajkd.2015.10.019
34. Grams ME, Matsushita K, Sang Y et al. Explaining the racial difference in AKI incidence. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(8):1834–1841. Doi: 10.1681/ASN.2013080867
35. Luyckx VA, Tuttle KR, Garcia-Garcia G et al. Reducing major risk factors for chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2017;7(2):71–87. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2017.07.003>
36. Lewington AJ, Cerda J, Mehta RL. Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer. *Kidney Int* 2013;84(3):457–467. Doi: 10.1038/ki.2013.153
37. Cervantes L, Tuot D, Raghavan R et al. Association of emergency-only vs standard hemodialysis with mortality and health care use among undocumented immigrants with end-stage renal disease. *JAMA Intern Med* 2018;178(2):188–195. Doi: 10.1001/jamainternmed.2017.7039
38. Rizvi SA, Naqvi SA, Zafar MN, Akhtar SF. A kidney transplantation model in a low-resource country: an experience from Pakistan. *Kidney Int Suppl* 2013;3:236–240. Doi: 10.1038/kisu.2013.22
39. Roberti J, Cummings A, Myall M et al. Work of being an adult patient with chronic kidney disease: a systematic review of qualitative studies. *BMJ Open* 2018;8:e023507. Doi: 10.1136/bmjopen-2018-023507
40. Kierans C, Padilla-Altamira C, Garcia-Garcia G et al. When health systems are barriers to health care: challenges faced by uninsured Mexican kidney patients. *PLoS One* 2013;8(1):e54380. Doi: 10.1371/journal.pone.0054380
41. Murray CJ, Frenk J. A framework for assessing the performance of health systems. *Bull World Health Organ* 2000;78(6):717–731
42. Htay H, Alrukhaimi M, Ashuntantang GE et al. Global access of patients with kidney disease to health technologies and medications: findings from the Global Kidney Health Atlas project. *Kidney Int Suppl* 2018;8(2):64–73. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2017.10.010>
43. Osman MA, Alrukhaimi M, Ashuntantang GE et al. Global nephrology workforce: gaps and opportunities toward a sustainable kidney care system. *Kidney Int Suppl* 2018;8(2):52–63. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2017.10.009>
44. World Health Organization. Global Health Observatory indicator views. <http://apps.who.int/gho/data/node.imr#ndx-P>. Accessed August 22, 2018
45. Harris DC, Dupuis S, Couser WG, Feehally J. Training nephrologists from developing countries: does it have a positive impact? *Kidney Int Suppl* 2012;2(3):275–278. Doi: 10.1038/kisu.2012.32
46. Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int* 2011;80(12):1258–1270. Doi: 10.1038/ki.2011.368
47. Chionh CY, Soni SS, Finkelstein FO et al. Use of peritoneal dialysis in AKI: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(10):1649–1660. Doi: 10.2215/CJN.01540213
48. Muralidharan A, White S. The need for kidney transplantation in low- and middle-income countries in 2012: an epidemiological perspective. *Transplantation* 2015;99(3):476–478. Doi: 10.1097/TP.0000000000000657

Перевод с английского Е.С. Камышовой и И.Н. Бобковой под редакцией Е.В. Захаровой.

Перевод осуществлен по инициативе Российского Диализного Общества и одобрен Организационным Комитетом Всемирного дня почки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 29.01.2019

Принята в печать: 01.02.2019

Article received: 29.01.2019

Accepted for publication: 01.02.2019

© Минту П. Турахия, Петер Дж. Бланкештин, Хуан-Хесус Карреро и др., 2019

УДК 616.61-036.12+616.12-008.313 (-41)

Для цитирования: Турахия М.П., Бланкештин П.Д., Карреро Х.-Х. и др. Хроническая болезнь почек и аритмии: итоги конференции KDIGO по спорным вопросам. Нефрология 2019; 23 (2): 18-40. DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-2-18-40

For citation: Turakhia MP, Blankestijn PJ, Carrero JJ et al. Chronic kidney disease and arrhythmias: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO) Controversies Conference. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (2): 18-40 (In Rus.). DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-2-18-40

Статья переведена и опубликована с разрешения KDIGO. Оригинальная публикация: Turakhia MP, Blankestijn PJ, Carrero JJ et al. Chronic kidney disease and arrhythmias: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO) Controversies Conference. Eur Heart J. 2018 Jun 21;39(24):2314-2325. doi: 10.1093/eurheartj/ehy060.

The article was translated and published by permission of KDIGO. Original publication: Turakhia MP, Blankestijn PJ, Carrero JJ et al. Chronic kidney disease and arrhythmias: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO) Controversies Conference. Eur Heart J. 2018 Jun 21;39(24):2314-2325. doi: 10.1093/eurheartj/ehy060.

Минту П. Турахия^{1}, Петер Дж. Бланкештин², Хуан-Хесус Карреро³, Катерин М. Клазе⁴, Райат Део⁵, Чарльз А. Герцог⁶, Скотт Е. Каснер⁷, Род С. Пассам⁸, Роберто Пекуа-Фийо⁹, Холгер Райнеке¹⁰, Гаутам Р. Шрофф¹¹, Войцех Зареба¹², Майкл Чеунг¹³, Дэвид К. Вилер¹⁴, Вольфганг К. Винкельмайер¹⁵, Кристоф Ваннер^{16*} и другие участники конференции*

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК И АРИТМИИ: ИТОГИ КОНФЕРЕНЦИИ KDIGO ПО СПОРНЫМ ВОПРОСАМ

¹ Университетская медицинская школа Стэнфорда, г. Пало Альто, США; ² отделение нефрологии Университетского медицинского центра, г. Утрехт, Нидерланды; ³ отделение медицинской эпидемиологии и биостатистики, Каролинский Институт, г. Стокгольм, Швеция; ⁴ отделение Медицины и отделение научных методов исследования в медицине, Университет Макмастера, Канада; ⁵ секция электрофизиологии, отделение сердечно-сосудистой медицины, Школа медицины Перельмана Университета Пенсильвании, США; ⁶ отдел кардиологии, отделение медицины Медицинского центра округа Хеннипин и Университета Миннесоты, Миннеаполис, Миннесота и Группа по изучению хронических заболеваний, Научный медицинский фонд Миннеаполиса, США; ⁷ отделение неврологии, больница Университета Пенсильвании, Филадельфия, США; ⁸ Медицинская школа Северо-Западного университета имени Файнберга и Сердечной-сосудистой институт Блума, г. Чикаго, США; ⁹ Школа медицины, Папский католический университет Параны, Куриitiba, Бразилия; ¹⁰ отделение кардиологии и ангиологии Университетской клиники Мюнстера, Мюнстер, Германия; ¹¹ отделение кардиологии Медицинского центра округа Хеннипин, Миннеаполис, США; ¹² Программа по изучению сердца, Университет Медицинского центра Рочестера, Рочестер, США; ¹³ Офис Kdigo, Брюссель, Бельгия; ¹⁴ Центр нефрологии, Университетский колледж Лондона, Лондон, Великобритания; ¹⁵ Институт здоровья почек Зельцмана, секция нефрологии, отделение медицины, колледж медицины Бэйлора, Хьюстон, США; ¹⁶ отдел нефрологии, отделение медицины, Университетская клиника Вюрцбурга, г. Вюрцбург, Германия

Mintu P. Turakhia^{1}, Peter J. Blankestijn², Juan-Jesus Carrero³, Catherine M. Clase⁴, Rajat Deo⁵, Charles A. Herzog⁶, Scott E. Kasner⁷, Rod S. Passman⁸, Roberto Pecoits-Filho⁹, Holger Reinecke¹⁰, Gautam R. Shroff¹¹, Wojciech Zareba¹², Michael Cheung¹³, David C. Wheeler¹⁴, Wolfgang C. Winkelmayr¹⁵, and Christoph Wanner^{16*}, for Conference Participants*

CHRONIC KIDNEY DISEASE AND ARRHYTHMIAS: CONCLUSIONS FROM A KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) CONTROVERSIES CONFERENCE

¹Stanford University School of Medicine, Veterans Affairs Palo Alto Health Care System, 3801 Miranda Ave, 111C, Palo Alto, CA 94304, USA; ²Department of Nephrology, room F03.220, University Medical Center, P.O. Box 85500, 3508GA Utrecht, The Netherlands; ³Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institutet, Nobels väg 12A, Box 281, 171 77 Stockholm, Sweden; ⁴Department of Medicine and Department of Health Research Methods, Evidence, and Impact, McMaster University, St. Joseph's Healthcare, Marian Wing, 3rd Floor, M333, 50 Charlton Ave. E, Hamilton, Ontario L8N 4A6, Canada; ⁵Section of Electrophysiology, Division of Cardiovascular Medicine, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, 3400 Spruce Street, 9 Founders Cardiology, Philadelphia, 19104 PA, USA; ⁶Division of Cardiology, Department of Medicine, Hennepin County Medical Center and University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota and Chronic Disease Research Group, Min-

* Corresponding author. M.P.T. Tel: (650) 858-3932, Fax (650) 852-3473, Email: mintu@stanford.edu; C.W. Tel: +49-931-201 39030, Fax: +49-931-201 639300, Email: Wanner_C@ukw.de Автор для переписки: M.P.T. Tel: (650) 858-3932, Fax (650) 852-3473, Email: mintu@stanford.edu; C.W. Tel: +49-931-201 39030, Fax: +49-931-201 639300, Email: Wanner_C@ukw.de

Received 13 October 2017; revised 18 December 2017; editorial decision 25 January 2018; accepted 27 January 2018; online publish-ahead-of-print 7 March 2018. Статья поступила в редакцию 13 октября 2017 года; рецензирована 18 декабря 2017 года; решение редактора принято 25 января 2018 года; принята в печать 27 января 2018 года; опубликована в интернете до выхода печатной версии 7 марта 2018 года.

neapolis Medical Research Foundation, 914 S. 8th Street, S4.100, Minneapolis, 55404 MN, USA; ⁷Department of Neurology, 3W Gates Bldg. Hospital of the University of Pennsylvania, 3400 Spruce St., Philadelphia, 19104-4283 PA, USA; ⁸Northwestern University Feinberg School of Medicine and the Bluhm Cardiovascular Institute, 201 E. Huron St. Chicago, 60611 IL, USA; ⁹School of Medicine, Pontificia Universidade Catolica do Paraná, Rua Imaculada Conceição 1155, 80220-901 Curitiba PR, Brazil; ¹⁰Department für Kardiologie und Angiologie Universitätsklinikum Münster, Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A1, 48149 Münster, Germany; ¹¹Division of Cardiology, Hennepin County Medical Center, 701 Park Avenue, Minneapolis, 55415 MN, USA; ¹²Heart Research Follow-up Program, Cardiology Division, University of Rochester Medical Center, Saunders Research Building, 265 Crittenden Blvd. CU 420653, Rochester, 14642 NY, USA; ¹³KDIGO, Avenue Louise 65, Suite 11, 1050 Brussels, Belgium; ¹⁴Centre for Nephrology, University College London, Rowland Hill Street, London NW3 2PF, UK; ¹⁵Selzman Institute for Kidney Health, Section of Nephrology, Department of Medicine, Baylor College of Medicine, One Baylor Plaza, ABBR R705, MS: 395, Houston, 77030-3411 TX, USA; and ¹⁶Division of Nephrology, Department of Medicine, University Hospital of Würzburg, Oberdürrbacherstr. 6 Würzburg D-97080, Germany

РЕФЕРАТ

Пациенты, страдающие хронической болезнью почек (ХБП), имеют предрасположенность к развитию таких нарушений ритма, как фибрилляция предсердий (ФП)/трепетание предсердий, наджелудочковая тахикардия и внезапная сердечная смерть (ВСС). Несмотря на то, что существуют разнообразные терапевтические возможности, включая лекарственное лечение, использование приборов и применение других мероприятий при ХБП остается затруднительным и ограниченным. Пациентов с ХБП, в том числе с терминальной почечной недостаточностью, обычно не включают в рандомизированные исследования по лечебным стратегиям при аритмиях, хотя эта ситуация в настоящее время претерпевает изменения. Консенсус сердечно-сосудистого общества кардиологов не так давно выявил этот пробел в лечении пациентов с ХБП и нарушениями сердечного ритма. С целью установления основных аспектов, относящихся к наилучшему предотвращению, оптимальному ведению таких больных и лечению аритмий и их осложнений, группа Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) провела международную мультидисциплинарную конференцию «ХБП и аритмии» в Берлине, Германия, в октябре 2016 г.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, аритмии, фибрилляция предсердий, пероральные антикоагулянты

ABSTRACT

Patients with chronic kidney disease (CKD) are predisposed to heart rhythm disorders, including atrial fibrillation (AF)/atrial flutter, supraventricular tachycardias, ventricular arrhythmias, and sudden cardiac death (SCD). While treatment options, including drug, device, and procedural therapies, are available, their use in the setting of CKD is complex and limited. Patients with CKD and end-stage kidney disease have historically been under-represented or excluded from randomized trials of arrhythmia treatment strategies, although this situation is changing. Cardiovascular society consensus documents have recently identified evidence gaps for treating patients with CKD and heart rhythm disorders. To identify key issues relevant to the optimal prevention, management, and treatment of arrhythmias and their complications in patients with kidney disease, Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) convened an international, multidisciplinary Controversies Conference in Berlin, Germany, titled CKD and Arrhythmias in October 2016.

Keywords: chronic kidney disease, arrhythmias, atrial fibrillation, oral anticoagulants

ВВЕДЕНИЕ

Пациенты, страдающие хронической болезнью почек (ХБП), имеют предрасположенность к развитию таких нарушений ритма, как фибрилляция предсердий (ФП)/трепетание предсердий, наджелудочковая тахикардия и внезапная сердечная смерть (ВСС). Несмотря на то, что существуют разнообразные терапевтические возможности, включая лекарственное лечение, использование приборов и применение других мероприятий при ХБП остается затруднительным и ограниченным. Пациентов с ХБП, в том числе с терминальной почечной недостаточностью (тПН), обычно не включают в рандомизированные исследования по лечебным стратегиям при аритмиях [1], хотя эта ситуация в настоящее время претерпевает изменения [2]. Консенсус сердечно-сосудистого общества кардиологов не так давно выявил этот пробел в лечении пациентов с ХБП и нарушениями сердечного ритма [3–7].

С целью установления основных аспектов, относящихся к наилучшему предотвращению,

оптимальному ведению таких больных и лечению аритмий и их осложнений, группа Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) провела международную мультидисциплинарную конференцию «ХБП и аритмии» в Берлине, Германия, в октябре 2016 г. Программа конференции и перечень обсужденных вопросов доступны на сайте KDIGO (<http://kdigo.org/conferences/ckd-arrhythmias/>; 13 February 2018).

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ И ОСТРОЕ НАРУШЕНИЕ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХБП

Эпидемиология

ФП является наиболее частой формой постоянного нарушения ритма [8]. ХБП страдают около 10 % взрослого населения во всем мире [9], и у таких пациентов более часто развивается ФП. Распространенность ФП высокая: установленный диапазон составляет от 16 до 21 % при додиализных стадиях ХБП [10–12] и от 15 до 40 % у пациентов на диализе [13–18]. ХБП и ФП имеют мно-

го общих факторов риска, что затрудняет оценку вклада какого-либо фактора в развитие заболевания или его связи с прогнозом (рис. 1). Наличие додиализной стадии ХБП независимо ассоциировано с риском ФП [19–25], хотя эта связь не так хорошо исследована в аспекте уровня расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) или протеинурии [13, 14, 26, 27]. В США среди пациентов, получающих диализ, возрастает как частота, так и распространенность ФП [27, 28], что может быть связано с большим возрастом пациентов, лучшей диагностикой ФП и улучшением выживаемости после сердечно-сосудистых событий.

Последствия ФП при ХБП

Риск острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) повышен как при додиализной стадии ХБП [29–32], так и при диализе [29, 31, 33]. По отдельности и ХБП, и ФП являются факторами риска ОНМК, но на текущий момент неизвестно, независимо или взаимозависимо прогностическое значение маркеров ХБП и ФП. Связь между ФП и ХБП может быть двунаправленной, так как ФП является предиктором начала снижения СКФ и протеинурии [21]. Скорректированное отношение рисков ОНМК при ФП значительно варьирует от 4,2 у женщин в общей популяции ХБП [34], 1,3 у диализных больных [33, 35] и до слабо значимых (1,4) [36] и незначимых [37] связей после трансплантации почки. Такие различия могут происходить в результате выраженных конкурирующих рисков смерти при тяжелых стадиях ХБП [35], что выше, чем базовый риск ОНМК при ХБП без ФП или выше распространенность не диагностированной ФП.

При ФП повышен риск развития ХБП и ее прогрессии до терминальной стадии [21, 38–40], а также риск смерти независимо от стадии заболевания [13, 35, 41, 42]. Риск других исходов, связанных с ФП, включая сердечную недостаточность, ВСС и инфаркт миокарда (ИМ), требует дальнейшего изучения, как и вклад ФП в развитие ОНМК и его подтипов при ХБП. Конкурирующий риск смерти при ХБП может снижать вклад ФП в развитие ОНМК, что, в свою очередь, может уменьшать эффективность некоторых стратегий по предотвращению инсульта [35].

Шкалы риска ОНМК

Прогностическая ценность и проверка шкал оценки риска инсульта CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc были изучены только у диализных больных, у которых эти показатели были такими же, как и в общей популяции [16, 33, 43, 44].

При включении ХБП в шкалы рисков с целью

улучшения предикции ОНМК были продемонстрированы различные результаты. Добавление двух баллов при клиренсе креатинина <60 мл/мин к шкале CHADS₂ (R₂CHADS₂) улучшило индекс реклассификации (Net Reclassification Index, ИР), но не С-индекс (ROC-анализ) по данным одного крупного исследования, где применяли внешнюю валидизацию [30]. Однако влияния на ОИР или С-индекс в других исследованиях показано не было [45, 46].

Шкала ATRIA, включающая СКФ <45 мл/мин/1,73 м² и протеинурию, демонстрировала улучшенный ИР и пограничное улучшение С-индекса при сравнении с CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc при внешней валидизации [47], хотя ИР мог не иметь клинического значения [48]. В связи с этими обстоятельствами и целью определения необходимости назначения пероральных антикоагулянтов (ОАК) для большинства пациентов с ХБП без учета конкурирующих рисков шкала CHA₂DS₂-VASc остается наиболее часто рекомендуемой для стратификации риска [5, 49], а обсервационные исследования показывают, что назначение ОАК при сумме баллов по этой шкале ≥2 ассоциировано с благоприятными эффектами даже при ХБП [50].

Шкалы риска кровотечения

Такие шкалы риска кровотечения, как HAS-BLED, ORBIT, HEMORR₂HAGES и ATRIA, учитывают наличие ХБП. Несмотря на то, что использование этих шкал риска кровотечения не рекомендовано большинством руководств, разработанных профессиональным сообществом [49, 51], повышенный риск кровотечения при применении ОАК и без при ХБП хорошо известен и должен быть учтен при принятии клинического решения.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ ИНСУЛЬТА И ПРИМЕНЕНИЕ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

Патофизиологические механизмы инсульта/тромбоэмболии у пациентов с ХБП и ФП многофакторны и малопонятны; точный вклад кардиоэмболических против не кардиоэмболических факторов не ясен. ФП может быть непосредственной причиной кардиоэмболического инсульта, как и маркером риска ишемического инсульта, включая его атеротромботические подтипы, а в редких случаях последствием инсульта [52].

Пациенты с ХБП и расчетным клиренсом креатинина 30–50 мл/мин

По результатам основных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) было установлено, что прямые оральные антикоагулянты

(ПОАК) по эффекту сопоставимы с варфарином у пациентов с расчетным по Кокрофту–Голту клиренсом креатинина (рКК) 30–50 мл/мин (для аписабана 25–50 мл/мин) [53–56]. Однако в отношении преимуществ применения какого-то конкретного ПОАК в этой популяции доказательной базы недостаточно, так как отсутствуют прямые сравнительные исследования по изучению отдельных ПОАК [57–62] (табл. 1). Непрямое сравнение затруднительно, поскольку эти исследования различаются по критериям включения и определению исходов.

Несмотря на эффективность в предотвращении инсульта и системной эмболии, не уступающую варфарину, профиль безопасности ПОАК не лучше, чем у варфарина. Во всех основных РКИ ПОАК были ассоциированы со значительным снижением (около 50 %) риска внутримозгового кровоизлияния по сравнению с варфарином. У пациентов с рКК между 25 и 50 мл/мин применение аписабана и эдоксабана привело к значительному снижению числа эпизодов массивных кровотечений при сравнении с варфарином (рис. 2). Хотя эти наблюдения неопровержимо не говорят о превосходстве аписабана и эдоксабана над другими ПОАК, они могут оказаться полезными для клиницистов при лечении пациентов с высоким риском кровотечения или коротким периодом нахождения МНО в терапевтическом диапазоне при применении варфарина или других антагонистов витамина К (АВК).

Хроническая болезнь почек С4, С5 и С5Д стадий

При отсутствии данных клинических исследований результаты обсервационных наблюдений

по эффективности и безопасности антикоагулянтов для профилактики ОНМК у пациентов с ХБП не на диализе и рКК < 30 мл/мин противоречивы в отношении пациентов с ХБПС5Д (табл. 2) [65]. На настоящий момент недостаточно высококачественной доказательной базы, позволяющей рекомендовать варфарин или другие АВК для профилактики инсульта при ХБП С5Д и ФП, особенно, если есть значительный риск кровотечения, выраженная сосудистая кальцификация и кальцифицирующая уремическая артериопатия, ассоциированная с терапией АВК [66]. Совокупный мета-анализ 56146 пациентов с ХБП С5Д и ФП в 20 обсервационных когортных исследованиях продемонстрировал учащение эпизодов, ассоциированных с АВК кровотечений по любой причине без преимущества в отношении снижения ОНМК или ишемического инсульта, произошедших в результате любой причины [65]. При этом хорошо выполненный обсервационный анализ пациентов с ИМ и ФП из регистра SWEDENHEART (2003–2010) выявил, что терапия АВК была ассоциирована со снижением риска комбинированных причин смерти, ИМ, ишемического инсульта при отсутствии повышения риска кровотечения у пациентов с ХБП [67]. Длинный период нахождения МНО в терапевтическом диапазоне в Швеции (>75 %) скорее способствовал получению этих результатов, являясь достаточно трудным для воспроизведения в другой популяции больных [68]. Крупный анализ базы данных системы здравоохранения США показал, что тяжесть ХБП ассоциирована со снижением периода нахождения МНО в терапевтическом диапазоне, несмотря на такую же частоту мониторингирования МНО [69]. Эти дан-

Таблица 1 / Table 1

Данные рандомизированных клинических исследований по терапевтическому применению антикоагулянтов на основании функции почек [4, 63, 64]

Evidence from randomized trial data regarding therapeutic anticoagulation on the basis of kidney function [4, 63, 64]

рКК (мл/мин) ^a	Варфарин	Аписабан*	Дабигатран	Эдоксабан**	Ривароксабан
>95	Коррекция дозы (целевое МНО 2–3)	5 мг 2 р/д	150 мг 2 р/д	60 мг 1 р/д***	20 мг 1 р/д
51–95	Коррекция дозы (целевое МНО 2–3)	5 мг 2 р/д	150 мг 2 р/д	60 мг 1 р/д	20 мг 1 р/д
31–50	Коррекция дозы (целевое МНО 2–3)	5 мг 2 р/д (рКК 25–50 мл/мин)	150 мг 2 р/д или 110 мг 2 р/д****	30 мг 1 р/д	15 мг 1 р/д

Примечание. МНО – международное нормализованное отношение; рКК – расчетный клиренс креатинина по Кокрофту–Голту. * Снижение дозы аписабана с 5 мг 2 р/д до 2,5 мг 2 р/д, если пациент имеет любые два фактора из следующих: креатинин сыворотки $\geq 1,5$ мг/дл, возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг. ** В исследовании ENGAGE-AF TIMI 48 доза была уменьшена вдвое в случае наличия одного из следующих: рКК 30–50 мл/мин, масса тела ≤ 60 кг, сопутствующий прием верапамила или хинидина (потенциальный ингибитор Р-гликопротеина). *** Эта доза не была одобрена Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (US Food and Drug Administration) для такого уровня функции почек. **** В странах, где одобрена доза 110 мг 2 р/д, клиницисты могли предпочесть эту дозу после клинической оценки риска тромбозмболии против кровотечения. Эта доза не была одобрена Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (US Food and Drug Administration).

ные предполагают, что период нахождения МНО в терапевтическом диапазоне при ХБП скорее снижен, что может обуславливать повышенный риск инсульта и кровотечения [70]. АВК могут привести к ХБП в результате повторяющихся субклинических гломерулярных кровоизлияний [71] или ускорения кальцификации тканей и сосудов [72].

Управление по контролю за продуктами и лекарствами США недавно одобрило применение дозы аписабана 5 мг дважды в сутки (с модификацией дозы при необходимости) и ривароксабана 15 мг ежедневно при ХБП С5 и С5Д (а также дабигатран 75 мг перорально дважды в день при рКК 15–30 мл/мин) в соответствующем перечне на основании единственных/ограниченных данных по фармакокинетики и фармакодинамики без сведений по клинической безопасности [73–76]. Участники конференции предлагают применять аписабан в сниженной дозе 2,5 мг перорально 2 р/д при ХБП С5/С5Д с целью снижения риска кровотечения до получения данных по клинической безопасности, поскольку такой подход был подкреплен данными недавнего исследования фармакокинетики, сравнивающего две дозировки [77]. Учитывая, что много пациентов с ХБП в любом случае (если возраст ≥ 80 лет или масса тела ≤ 60 кг) будут квалифицированы в группы с редуцированной дозой аписабана 2,5 мг перорально дважды в день, принимали во внимание принцип

«не навреди» при отсутствии данных по клинической эффективности и безопасности (см. табл. 2). Для оценки применения АВК у пациентов с ХБП С5Д необходимо проведение РКИ. Планируется клиническое исследование по сравнению АВК и не пероральных антикоагулянтов (AVKDI-AL, NCT02886962). Неизвестно, имеют ли ПОАК какие-либо преимущества по сравнению с АВК у пациентов с ХБП С5Д и ФП. Сейчас проходит набор пациентов в Германии и США в исследования аписабана против АВК при терминальной стадии ХБП (AXADIA (NCT02933697), RENAL-AF (NCT02942407)).

Практические соображения по применению антикоагулянтов при ХБП

В основных РКИ критерии включения и выбор доз ПОАК были основаны на функции почек, определенной по рКК (Кокрофт–Голт). Однако в клинической практике применяют другие методы измерения, например, рСКФ. Учитывая разные методы определения расчетной функции почек, индивидуализация дозы ПОАК, основанная на ином методе, оправдана [78–80]. Важные вопросы безопасности, в основном повышение фатальных и нефатальных кровотечений, появились после назначения дабигатрана и ривароксабана «off-label» у пациентов с ХБП С5Д [81–83]. Недавнее исследование 1473 пациентов с ФП и почечными показаниями для редукции дозы показало, что в 43 % случаев имела место потенциальная передо-

Таблица 2 / Table 2

Категории хронической болезни почек, не представленные в рандомизированных клинических исследованиях по применению антикоагулянтов [4, 63, 64]

Chronic kidney disease categories lacking randomized clinical trial data on the utility of anticoagulation [4, 63, 64]

рКК, мл/мин*	Варфарин	Аписабан**	Дабигатран	Эдоксабан	Ривароксабан
15–30	Может обсуждаться доза, скорректированная по целевому уровню МНО 2,0–3,0	Может обсуждаться доза 2,5 мг 2 р/д перорально***	Неизвестно (75 мг 2 р/д перорально)****	Может обсуждаться доза 30 мг 1 р/д*****	Может обсуждаться доза 15 мг 1 р/д
<15 не на диализе	Эквивалентная доза на основании обсервационных наблюдений и мета-анализа	Неизвестно (2,5 мг 2 р/д перорально)***	Не рекомендовано	Не рекомендовано	Неизвестно (15 мг 1 р/д)***
<15 на диализе	Эквивалентная доза на основании обсервационных наблюдений и мета-анализа	Неизвестно (2,5 мг 2 р/д перорально)***	Не рекомендовано	Не рекомендовано	Неизвестно (15 мг 1 р/д)***

Примечание. МНО – международное нормализованное отношение. Дозы ПОАК рассчитаны только на основании ограниченных данных фармакокинетики и фармакодинамики (нет рандомизированных данных по эффективности и безопасности).

* Расчетный клиренс креатинина по Кокрофту–Голту; ** снижение дозы аписабана с 5 мг 2 р/д до 2,5 мг 2 р/д, если пациент имеет любые два фактора из следующих: креатинин сыворотки $\geq 1,5$ мг/дл, возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг; *** перечисленные в скобках дозы ПОАК, для которых на текущий момент нет данных по клинической безопасности и эффективности. Дозы ПОАК – аписабан 5 мг 2 р/д, ривароксабан 15 мг 1 р/д и дабигатран 75 мг 2 р/д включены в одобренный перечень Управления по контролю за продуктами и лекарствами США на основании данных по фармакокинетики и фармакодинамики ограниченной дозы без сведений в отношении клинической безопасности. Мы предлагаем применять аписабана в сниженной дозе 2,5 мг перорально 2 р/д при ХБП С5/С5Д с целью снижения риска кровотечения до получения данных по клинической безопасности. **** Дабигатран в дозе 75 мг доступен только в США; ***** доза была уменьшена вдвое в случае наличия одного из следующих: рКК 30–50 мл/мин, масса тела ≤ 60 кг, сопутствующий прием верапамила или хинидина (потенциальный ингибитор Р-гликопротеина).

зировка ПОАК, приводящая к более высокому риску кровотечения [84]. Эти признаки предполагают необходимость систематических измерений с фокусом на безопасность пациентов для создания клинических рекомендаций в отношении применения ПОАК [85]. Командное мультидисциплинарное обсуждение с участием нефрологов, кардиологов (или аритмологов), врачей первичного звена и, если возможно, клинических фармакологов может быть полезным для оценки соотношения риск–польза при принятии решения в пользу АВК или ПОАК [5, 85]. У пациентов с ХБП, получающих ПОАК, мы рекомендуем периодическое мониторирование функции почек, поскольку ее снижение может потребовать модификации дозы [86]. Нет данных по оптимальной частоте мониторирования, но клиническим может быть обоснованным измерение функции почек каждые 6–12 мес (или по крайней мере ежегодно в соответствии рекомендациям профессионального сообщества) [5] с более частым мониторированием при необходимости – начале терапии ПОАК, тяжести и особенностей течения ХБП. У всех пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, необходимы ежегодная переоценка целей лечения и обсуждение за и против продолжения лечения. Применение ПОАК при оперативных вмешательствах зависит от конкретного препарата и рКК, по поводу чего существуют рекомендации (табл. 3) [4, 87]. Для пациентов с ХБП С5Д, получающих антикоагулянты, стратегии, направленные на снижение кровотечения, требуют систематических

исследований, но могут включать минимизацию гепарина при диализе, использование цитратной катетерной заглушки [88], мероприятия по профилактике желудочно-кишечного кровотечения в случае клинической необходимости, строгий контроль артериального давления и прекращение сопутствующей антитромбоцитарной терапии.

Протоколы по отмене антикоагулянтов достаточно полно разработаны для варфарина и АВК. Идадизумаб одобрен для купирования действия дабигатрана, а андексанет альфа разрабатывается как антидот для анти-Ха агентов. Данные по подобному применению этих препаратов у пациентов с ХБП ограничены [89].

Антиагрегантная терапия для профилактики инсульта при фибрилляции предсердий при ХБП

В общей популяции больных без ХБП исследование AVERROES по изучению аспирина против апиксабана было прекращено в связи с высоким риском ОНМК при приеме аспирина и одинаковым риском кровотечения в обеих группах [90]. Однако доказательной базы для того, чтобы рекомендовать одинарную или двойную антиагрегантную терапию для предотвращения инсульта/тромбоэмболии при ФП среди пациентов с ХБП С4, С5 и С5Д, нет. Также эти пациенты не должны принимать сопутствующую терапию антикоагулянтами до появления определенных показаний (например стентирование коронарной артерии). Продолжительность сопутствующей одинарной или двойной антиагрегантной терапии у больных,

Таблица 3 / Table 3

Рекомендации по прекращению приема прямых пероральных антикоагулянтов до хирургического вмешательства, основанные на риске кровотечения при определенной процедуре (низкий риск кровотечения при процедуре против высокого)

Recommendations for discontinuation of direct oral anticoagulant prior to elective procedures, according to the risk of bleeding of any specific procedure intervention (low vs. high risk procedures)

Показатель	Дабигатран		Апиксабан – Эдоксан – Ривароксабан	
	Незначительный риск кровотечения и/или есть возможность адекватного местного гемостаза: выполнение манипуляции при минимальном уровне препарата (т.е. ≥ 12 или 24 ч после последнего приема)			
	низкий риск, ч	высокий риск, ч	низкий риск, ч	высокий риск, ч
КК $\geq$ 80мл/мин	$\geq$ 24	$\geq$ 48	$\geq$ 24	$\geq$ 48
КК 50–80 мл/мин	$\geq$ 36	$\geq$ 72	$\geq$ 24	$\geq$ 48
КК 30–50 мл/мин*	$\geq$ 48	$\geq$ 96	$\geq$ 24	$\geq$ 48
CrCl 15–30 мл/мин*	Нет официальных показаний к назначению		$\geq$ 36	$\geq$ 48
CrCl < 15 мл/мин	Нет официальных показаний к назначению			
	Нет необходимости для низкомолекулярного гепарина и нефракционированного гепарина			

Примечание. Данные значения отличны от общепринятых правил прекращения приема препаратов – при низком риске за 24 ч, при высоком риске – за 48 ч. Низкий риск – низкая частота кровотечения и/или минимальная выраженность кровотечения. Высокий риск – высокая частота кровотечения и/или клинически значимое кровотечение. Адаптировано по Heidebuchel et al. [4] КК – клиренс креатинина. * Многие из таких пациентов могут быть на низкой дозе дабигатрана (110 мг 2 р/д) или апиксабана (2,5 мг 2 р/д), или вынуждены принимать небольшую дозу ривароксабана (15 мг 1 р/д), или эдоксабана (30 мг 1 р/д). Дабигатран 110 мг 2 р/д не одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США.

получающих антикоагулянты, необходимо минимизировать и индивидуализировать на основании клинических факторов и типа стента [91].

Окклюзия ушка левого предсердия при ХБП

Ушко левого предсердия считается местом формирования тромбов при большинстве кардиоэмболических инсультах, ассоциированных с ФП. Выключение ушка из кровотока является нефармакологическим методом профилактики ОНМК, что может быть методом выбора при среднем-высоком риске инсульта у пациентов с ХБП, в частности имеющих противопоказания к длительному приему ПОАК. Пятилетние данные двух рандомизированных исследований Watchman® демонстрируют, что окклюзия ушка левого предсердия приводит к уменьшению риска инсульта, сравнимого с варфарином, но дополнительно снижает риск значимых кровотечений [92]. Однако распространенность и тяжесть ХБП не обозначены в исследовании, в связи с чем данные могут быть недостаточно презентативны. Большинство пациентов, получивших такое лечение, в исследовании и практике продолжают принимать двойную или одинарную антиагрегантную терапию,

что может быть ассоциировано с более высоким риском кровотечения при ХБП. Более того, пациенты не имели противопоказаний и тем не менее были включены. Данные по другому похожему прибору для окклюзии Amplatzer Cardiac Plug показали при ХБП и нормальной функции почек сравнимую безопасность [93]. В настоящее время продолжается рандомизированное исследование по окклюзии ушка против АВК при ХБП C4 и 5 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02039167>; 13 February 2018).

КОНТРОЛЬ ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ ПРОТИВ КОНТРОЛЯ СИНУСОВОГО РИТМА ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Показания по контролю ритма у пациентов с ХБП схожи с таковыми у пациентов в общей популяции. Главным показанием для контроля ритма, имеющем доказательную базу, является уменьшение выраженности симптомов, хотя многие пациенты их не имеют [5, 49]. Старые рандомизированные исследования демонстрировали, что контроль ритма и частоты эквивалентен эффекту по снижению рисков развития сердечной недостаточности, инсульта и выживаемости

Таблица 4 / Table 4

Характеристика антиаритмиков для контроля частоты при ХБП (модифицировано по Potpara et al. [101] и Weir et al. [102]) Characteristics of antiarrhythmic drugs for rate control in chronic kidney disease

Препарат	Связывание с белком, %	Выделение	Выведение при гемодиализе	Доза при ХБП
Атенолол	5	Выделяется с мочой в неизменном виде	Да	Может потребоваться уменьшение дозы
Пропранолол	>90	Метаболизм в печени	Нет	Креатинин сыворотки может повышаться, но коррекция дозы не требуется
Бисопролол	30	50 % выделяется в неизменном виде почками	Нет	Может потребоваться снижение дозы при выраженных стадиях ХБП
Метопролол	12	Метаболизм в печени	Да	Снижение дозы не нужно
Карведилол	99	В основном с желчью, 16 % с мочой	Нет	Особые рекомендации по коррекции дозы при поражении почек отсутствуют; считается, что нет необходимости снижать дозу
Лабеталол	50	Неактивные метаболиты выделяются с мочой (5 % в неизменном виде) и желчью	Нет	Снижение дозы рекомендовано у пожилых пациентов
Верапамил	90	70 % выделяется с мочой и 16 % с калом	Нет	Снижены дозы на 20–25 % при КК < 10 мл/мин, не выводится при диализе
Дилтиазем	70–80	2–4 % неизменного вещества выделяется с мочой	Нет	Применять с осторожностью
Дигоксин	20–30	Основной путь элиминации через почки (строго коррелирует с СКФ), не почечный путь – только 25–28 %	Нет	Требуются коррекция дозы и мониторинг уровня дигоксина в сыворотке

Примечание. Данные по элиминации метопролола по Hoffman et al. [103]. Данные по связыванию лабеталолом с белком – по Drugbank.ca [104], данные (in vitro) по выведению при диализе – по Daheb et al. [105]. Все остальные данные по выведению препаратов при диализе – по Frishman [106]. ХБП – хроническая болезнь почек; КК – клиренс креатинина; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

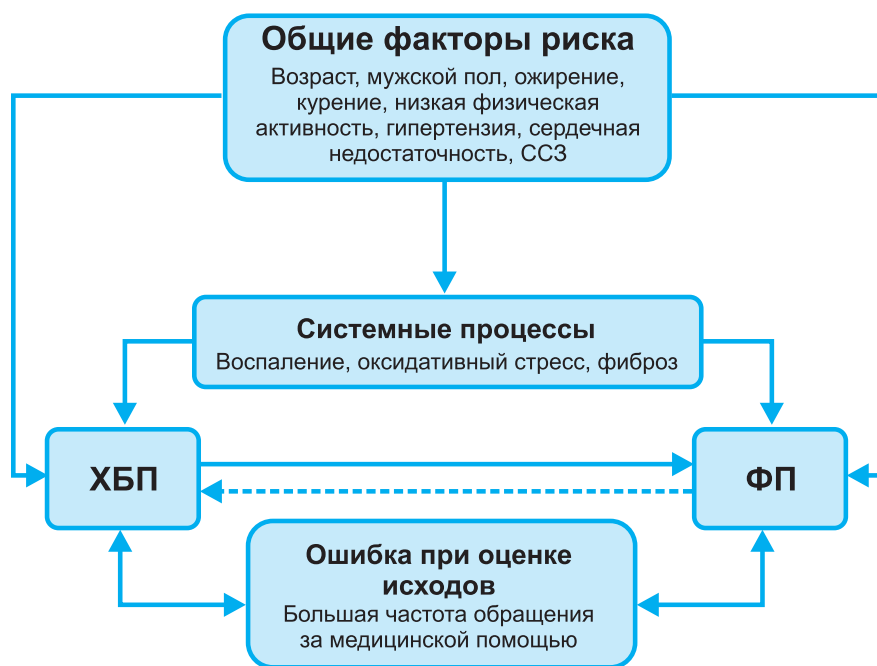


Рис. 1. Связь между ХБП и ФП: общие факторы риска и исходы. ХБП и ФП разделяют многие факторы риска и сопутствующие состояния, которые определяют их распространенность, вероятно, за счет реализации единых системных процессов, например, воспаления, оксидативного стресса или фиброза. Установлено, что ХБП увеличивает частоту ФП, и есть также данные, позволяющие предполагать, что ФП увеличивает темпы прогрессии ХБП. При изучении силы этих связей мы не можем не учитывать потенциальное влияние системной ошибки, связанной с оценкой исходов, имеющей место при наблюдательных исследованиях, когда более частое обращение за медицинской помощью в данной коморбидной популяции скорее будет способствовать диагностике этих клинических состояний.

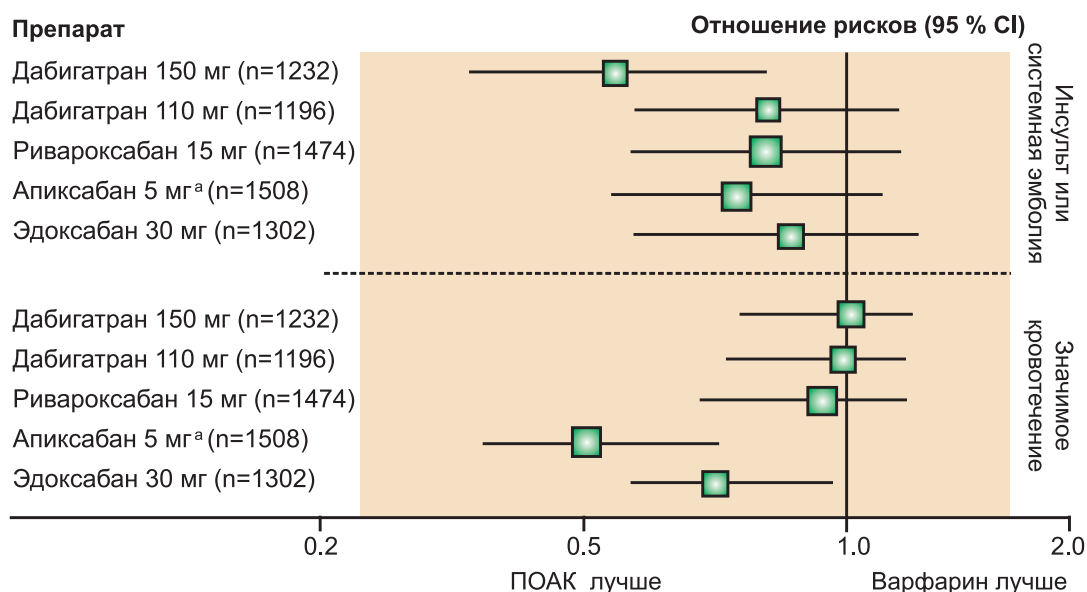


Рис. 2. Эффективность и безопасность прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) против варфарина в подгруппе больных с умеренной хронической болезнью почек (ХБП) по данным рандомизированного контролируемого исследования по фибрилляции предсердий. Сравнение отношения рисков и 95% доверительный интервал для первичных конечных точек по эффективности и безопасности для 150 мг и 110 мг дабигатрана 2 раза/сут, 15 мг ривароксабана 1 раз/сут, 5 мг апиксабана 2 раза/сут и 30 мг эдоксабана 1 раз/сут. ХБП определяли как расчетный клиренс креатинина от 30 до 49 мл/мин или от 25 до 49 мл/мин для апиксабана.

^a Апиксабан 2,5 мг 2 раза в день в случае наличия любых двух факторов из следующих: креатинин сыворотки $\geq 1,5$ мг/дл, возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг. Опубликовано по данным Qamar and Bhatt [63] с разрешения издателя.

Figure 2. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants (DOACs) vs. warfarin in the subgroup of patients with moderate chronic kidney disease from randomized controlled trials in atrial fibrillation. Comparison of hazard ratios and 95% confidence intervals for primary efficacy and safety outcomes for 150 and 110mg dabigatran twice daily, 15mg rivaroxaban once daily, 5 mg apixaban twice daily, and 30mg edoxaban once daily. Chronic kidney disease was defined as estimated creatinine clearance of 30 to 49mL/min or as 25 to 49mL/min for apixaban.

^a Apixaban 2.5mg twice daily if patient had any two of the following: age ≥ 80 years, body weight ≤ 60 kg, or serum creatinine ≥ 1.5 mg/dL. Reproduced from Qamar and Bhatt [63] with permission from the publisher.

[94–97]. Ретроспективные анализы предполагают, что контроль ритма с помощью аблации обеспечивает наилучший исход, но доказательства ограничены. Вне зависимости от того, какая стратегия избрана, антикоагулянты должны быть продолжены на основании риска ОНМК (согласно шкалам CHADS₂ или CHA₂DS₂-VASc) до появления противопоказаний. Другие факторы, которые могут влиять на контроль ритма, – трудности в достижении адекватной частоты, более молодой возраст, кардиомиопатия, ассоциированная с тахикардией, первый эпизод ФП, ФП, развившаяся на фоне острого заболевания или после хирургического вмешательства и предпочтения пациента (рис. 3) [5, 49]. У диализных пациентов, имеющих нестабильность гемодинамики вследствие ФП в течение процедуры гемодиализа, контроль ритма может оказать положительное действие. Влияние такого лечения на исход неизвестно [98]. У пациентов без четких показаний к контролю ритма необходимо применять контроль частоты. В общей популяции у пациентов с персистирующей формой ФП и сохранной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) гибкий контроль частоты (т.е. ЧСС в покое менее 110 уд/мин) эквивалентен строгому контролю частоты, учитывая комбинированные конечные точки, включая инсульт, сердечную недостаточность и смерть, а также необходимость постановки ЭКС или кардиовертера-дефибриллятора (КВД) [99].

Рандомизированных клинических исследований, которые бы прицельно сравнивали контроль частоты против контроля ритма или гибкого контроля частоты у пациентов с ХБП и терминальной стадией почечной недостаточности, нет. При ретроспективном анализе исследования GUSTO III было продемонстрировано, что стратегии, направленные на контроль ритма или частоты, не оказывали значимого влияния на ближайший и отдаленный прогноз в отношении смертности вне зависимости от статуса болезни почек [100].

Основания для контроля частоты сердечных сокращений

Особые основания при ХБП включают наличие симптомов и потенциальную возможность развития кардиомиопатии, ассоциированной с тахикардией, с ведущим значением именно структурного поражения сердца. Более того, фармакокинетика и клиренс при гемодиализе препаратов для контроля частоты при ХБП также должны быть учтены (табл. 4). В случае, если только медикаментозная терапия не контролирует частоту

сокращения желудочков, должны рассматриваться аблация АВ-соединения и имплантация электрокардиостимулятора (ЭКС). Однако высокая частота осложнений при трансвенозном доступе для ЭКС у больных на гемодиализе должна приниматься во внимание при принятии решения [107]. Можно ли использовать беспроводной ЭКС в подобной ситуации, необходимо исследовать.

Основания для контроля синусового ритма

Кардиоверсия постоянным током (КВПТ) – наиболее частый метод восстановления ритма у пациентов с персистирующей формой ФП. Эффективность этого метода не зависит от функции почек [108]. Однако риск рецидива ФП выше при сниженной рСКФ, хотя у пациентов с начальной или средней степенью тяжести ХБП, у которых сохраняется синусовый ритм, может наблюдаться улучшение функции почек [109]. Исключительно КВПТ обычно недостаточно для сохранения синусового ритма, в связи с чем необходимы длительный прием антиаритмических препаратов или аблация с целью контроля ритма. Применение антиаритмических препаратов для контроля ритма у пациентов с ХБП ограничено в связи с влиянием почечного клиренса и проаритмических рисков в случае структурного поражения сердца (табл. 5). Амiodарон, наиболее часто применяемый антиаритмик для лечения ФП, не влияет негативно на выживаемость вне зависимости от рСКФ, даже при тХБП [111]. Имеется ли более выраженная органная токсичность у пациентов с ХБП на фоне приема амиодарона, остается неизвестным.

Катетерная аблация более эффективна для удержания синусового ритма, чем только антиаритмические препараты. Безопасность и эффективность аблации при ХБП была исследована на 21091 больном, из которых 1593 случая (7,6 %) имели ХБП, а 60 человек получали гемодиализ [112]. Среди пациентов, отобранных для аблации при ФП, с ХБП и без имели схожую частоту осложнений, связанных с процедурой, и последующих госпитализаций в связи с ФП, КВПТ, повторной аблации, хотя пациенты с ХБП имели более высокую частоту госпитализации в связи с СН. По данным мета-анализа 4 исследований по радиочастотной аблации и изоляции легочных вен пациенты с ХБП имели почти двукратный риск рецидива ФП, возможно в результате большего объема левого предсердия до аблации, что может являться триггером ФП, локализованным не в легочных венах [113]. При сравнении пациентов с ХБП, подвергшихся криобаллонной аблации, больные с С3 стадией имели более высокий риск

Таблица 5 / Table 5

**Характеристика антиаритмических препаратов для удержания
синусового ритма при ХБП (модифицировано по Potpara et al. [101])**
**Characteristics of antiarrhythmic drugs for maintaining sinus rhythm in chronic kidney disease
(modified from Potpara et al. [101])**

Препарат	Связывание с белком, %	Выделение	Выведение при гемодиализе	Доза при ХБП	Особенности применения при ХБП
Флекаинид	40	35 % выделяется с мочой в неизмененном виде	Нет	Снижение дозы при рСКФ <35 мл/мин/1,73 м ²	Не применять при выраженном структурном поражении сердца
Пропафенон	95	38–50 % выделяется с мочой в виде активного метаболита (1 % в неизмененном виде)	Нет	Рекомендуется тщательное мониторирование (при выраженных стадиях ХБП начало лечения в условиях стационара)	Не применять при выраженном структурном поражении сердца
Амиодарон	99	Не выводится почками	Нет	Нет требований по коррекции дозы; не удаляется при диализе; много лекарственных взаимодействий	
Дронедазон	98	6 % выделяется почками	Вероятно, нет	При утрате функции почек не требует коррекции дозы	Нельзя применять при ФВ <35 % или недавней декомпенсации СН
Дофелитид	60–70	80 % выделяется почками как в неизмененном виде (80 %), так и в виде неактивного/минимально активного метаболита	Неизвестно	Начальная доза индивидуальна и зависит от КК и далее корректируется на основании КК и QT	Противопоказан при КК <20 мл/мин
Соталол	Не связывается с белком	70 % выделяется с мочой в неизмененном виде	Да – необходимо назначать прием после диализа или дополнительно назначать 80 мг после сеанса	Относительно противопоказан в связи с проаритмическим риском; в редких отдельных случаях приходится снижать дозу наполовину или до ¼	Относительно противопоказан в связи с проаритмическим риском

Примечание. СН – сердечная недостаточность; ХБП – хроническая болезнь почек; ФВ – фракция выброса; КК – клиренс креатинина; СКФ – скорость клубочковой фильтрации. Данные по выведению пропафенона по Drugbank.ca [110]. Выведение при гемодиализе по Frishman [106].

Дополнительная таблица 5 / Supplemental Table 5

**Определение внезапной смерти, внезапной сердечной смерти
и купированной остановки сердца у больных с ХБП**
**Definitions of sudden death, sudden cardiac death, and aborted cardiac arrest in
patients with chronic kidney disease**

Внезапная смерть
Не обусловленное травмой, неожиданное освидетельствованное фатальное событие, произошедшее в течение 1 ч от начала симптомов или в течение 24 ч при отсутствии свидетелей (48–72 ч между сеансами гемодиализа в случае, если пациент проживает один)
Отсутствие тяжелого острого заболевания (например сепсиса), несоблюдение режима диализа или отсутствие ожидания летального исхода у пациента с тПН. Поэтому пациенты хосписа с терминальной онкологией и проч. должны быть исключены, поскольку в таких случаях смерть ожидаема
Внезапная сердечная смерть
Определяется, как указано выше, но при отсутствии доказательств в пользу внесердечных причин (цереброваскулярная травма, разрыв аорты, травма и т.д.)
Купированная остановка сердца
Неожиданная остановка сердечно-сосудистой деятельности, произошедшая в течение 1 ч после начала острых симптомов, которая купирована в результате успешных реанимационных мероприятий (например дефибрилляции)

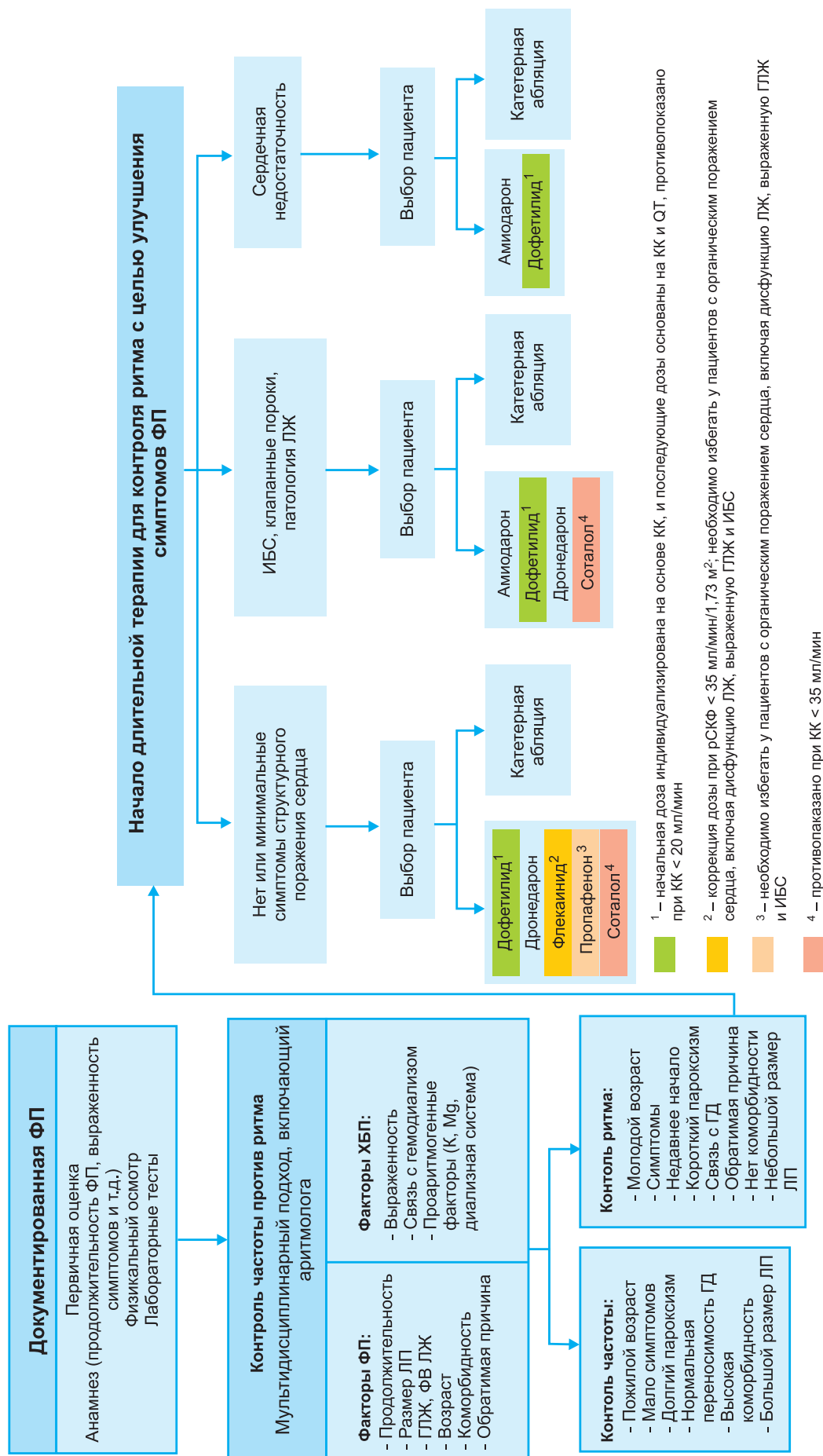


Рис. 3. Алгоритм принятия решения по контролю частоты или ритма при ХБП. Особенно в связи с тем, что пациенты ХБП имеют специфические характеристики, включая анамнез, коморбидности и личные предпочтения, в каждом случае должно быть принято индивидуальное решение. Должны быть приняты во внимание многие аспекты: продолжительность ФП, выраженность симптомов, ренальный клиренс (риск токсичности, выведение при диализе) и потенциальные противопоказания для применения антиаритмических препаратов при структурном поражении сердца, что часто встречается у этих больных (такие как гипертрофия левого желудочка, сниженная фракция выброса, коронарная болезнь сердца). Более того, проаритмический эффект (например удлинение QT) может быть более выраженным в результате дисэлектрической ремоделировки при ХБП. На рисунке представлен алгоритм, объединяющий наиболее важные критерии, которые должны быть учтены при мультидисциплинарном процессе принятия решения с участием нефролога, а также других специалистов при необходимости. Следует заметить, что, несмотря на то, какая стратегия выбрана, пероральные антикоагулянты должны быть назначены на ранней стадии ХБП и по крайней мере их применение должно быть обсуждено при выраженных стадиях ХБП (см. раздел Профилактика ОНМК и пероральные антикоагулянты). ИБС – ишемическая болезнь сердца; ФП – фибрилляция предсердий; ГД – гемодиализ; ЛП – левое предсердие; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; ФВ – фракция выброса; ХБП – хроническая болезнь почек. Адаптировано по Kirchhof et al. [5].

рецидива, чем таковые с C1 и C2 [114]. Случаев контраст-индуцированной нефропатии не было. В целом, удержание синусового ритма с помощью аблации ассоциировано с улучшением рСКФ, в то время как неудачная аблация связана со снижением рСКФ [115]. При ФП аблация является потенциально благоприятной в аспекте сниженной ФВ ЛЖ и сердечной недостаточности. Данные недавнего рандомизированного исследования по катетерной аблации в сравнении с обычными методами лечения при ФП и ФВЛЖ < 35 % показали улучшение выживаемости, ассоциированного с аблацией [116, 117] (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00643188>; 13 February 2018). В отличие от ФП радиочастотная аблация для контроля ритма при трепетании предсердий должна считаться первой линией терапии у пациентов с ХБП в связи с высокой эффективностью и низкой частотой осложнений. Пациенты с ХБП имеют более высокий риск развития ФП после аблации, выполненной по поводу трепетания предсердий, и могут требовать длительного мониторингирования рецидива ФП в случае отмены антикоагулянтов [118].

Модификация образа жизни

Снижение массы тела и физическая активность могут снизить вероятность возникновения ФП в общей популяции больных [119, 120], как и

лечение обструктивного ночного апноэ [121, 122]. Пациенты на гемодиализе имеют 4-кратный риск развития нарушений дыхания во сне при сравнении с контрольной группой больных таких же возраста, пола, расы и индекса массы тела [123, 124]. Однако в проведенном исследовании среди пожилых пациентов в США расстройства дыхания во сне не было ассоциировано с ФП [125].

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ

Заболееваемость и этиология внезапной сердечной смерти при ХБП и тПН

При ХБП риск ВСС повышен [126–132]. ВСС является причиной смерти больных на диализе в 25–29 % случаев и в 30–35 % случаев среди пациентов, которым только начат диализ [133–139]. Последние данные говорят о том, что, несмотря на снижение смертности в связи с любой причиной у пациентов на диализе, частота ВСС остается той же, указывая на возросшую долю больных, умирающих в результате ВСС [140]. Риск смерти в результате любой причины намного выше на диализе (15–20 % в год), чем при сердечной недостаточности или после инфаркта миокарда (3–8 % в год) [140–143]. Риск ВСС в течение 12 мес выше у пациентов на ГД в сравнении с други-

Дополнительная таблица 6 / Supplemental Table 6

Факторы риска внезапной сердечной смерти у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек

Risk factors for sudden cardiac death in patients with end-stage kidney disease

Немодифицируемые факторы	Модифицируемые факторы
Возраст	Факторы риска пациента
Пол	Сердечно-сосудистые
Раса	Ишемическая болезнь сердца, ишемия миокарда
Семейный анамнез	Дисфункция левого желудочка
Генетические факторы	Желудочковые аритмии
Продолжительность нахождения на заместительной почечной терапии ГД (?)	Гипертрофия левого желудочка
	Почечная недостаточность
	Плохой контроль уровней паратгормона/ кальция/ фосфора; дефицит витамина D
	Белково-энергетическая недостаточность
	Артериальная гипертензия в результате гиперволемии и/или гиперсимпатикотонии
	Дизрегуляция автономной нервной системы
	Воспаление
	Гипокалиемиия или гиперкалиемиия
	Ацидоз
	Гипо- или гиперкальциемиия
	Другие
	Плохой контроль гликемии при сахарном диабете
	Явный дефицит основных компонентов питания
	Некоторые лекарственные препараты
	Высокий индекс массы тела
	Малоподвижный образ жизни
	Связанные с лечением
	Параметры диализа: высокий объем или скорость ультрафильтрации, перераспределение калия, кальция, бикарбоната и/или магния
	Некорректная оценка «сухого веса», приводящая к гипер- или гиповолемиии

ми популяциями больных (рис. 4): 5–7 % – у больных на ГД, 4 % – при сердечной недостаточности, 1,5–2,7 % – у недиализных пациентов. Заболеваемость у не диализных больных сравнима с таковой у пациентов, перенесших инфаркт миокарда [126, 132, 136, 140, 142–144]. Нефрологи должны быть осведомлены и обучены обсуждать риск и потенциальные терапевтические возможности с пациентами, включая участие в клинических исследованиях.

Имеет место существенный пробел в понимании электрических и гемодинамических механизмов, лежащих в основе ВСС (рис. 5). В ретроспективном исследовании 80 % гемодиализных пациентов, которые использовали носимый КВД, имели остановку сердца, зарегистрированную как желудочковая тахикардия (желудочковая тахикардия или фибрилляция желудочков) в сравнении с 20 % с брадиаритмией [145]. В недавнем исследовании при продолжительном мониторинге ЭКГ брадиаритмии и асистолии в большей степени являлись определяющими ВСС при тПН, чем тахикардия [146].

Определение внезапной смерти и ВСС при тПН нуждаются в пояснении. Необходимо акцентировать внимание на неожиданной природе смерти для того, чтобы избежать неверной классификации. В дополнительной табл. 5 предложены определения внезапной смерти, ВСС и купированной остановки сердца, характерных для ХБП.

Факторы риска внезапной сердечной смерти у пациентов с ХБП и тПН

Механизмы ВСС при ХБП и терминальной стадии почечной недостаточности объединяют длительно существующие патофизиологические механизмы, которые способствуют аритмогенному состоянию и являются триггерами, обуславливающими внезапную аритмию (рис. 6).

Роль ишемии миокарда, электролитов и перераспределения объема с гемодинамической нестабильностью, гипертрофии левого желудочка, его фиброза и дисфункции, а также автономной дисрегуляции и симпатической гиперактивности в механизмах ВСС требуют дальнейшего изучения.

Факторы риска ВСС у диализных пациентов известны (дополнительная табл. 6), и к ВСС обычно приводит их комбинация [136, 147]. Для уточнения специфических факторов необходимы дальнейшие исследования [7]. Поскольку достаточно трудно идентифицировать специфические факторы риска ВСС у пациентов не с тПН, возможно, что будет достаточно только сердечно-сосудистых факторов, ассоциированных со смертью, чтобы определить

необходимость жизнеспасующих мероприятий у больных с тПН [148]. В первую очередь следует обратить внимание на изучение модифицируемых факторов риска, на прекращение которых могли бы быть направлены лечебные воздействия (см. дополнительную табл. 6) [147].

Значение модифицируемых биомаркеров (определяемых лабораторно при измерении в крови, моче или слюне) было изучено при стратификации риска ХБП и тПН, но требует дальнейшего уточнения [149]. Тропонины и мозговой натрийуретический пептид могут иметь дополнительное значение и должны быть исследованы для уточнения их роли для адекватной оценки риска ВСС [150–153]. Крайне мало данных представлено в отношении прогностического значения внезапно детектированной аритмии у пациентов с ХБП, включая терминальную стадию. Диагностика эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии, частых желудочковых экстрасистол, брадиаритмий и пауз может быть полезной в выявлении пациентов, имеющих риск ВСС [154]. Продолжающиеся исследования по продолжительному мониторингованию ЭКГ с помощью различных приборов (имплантируемый петлевой регистратор ЭКГ и наружные электроды для мониторингования ЭКГ, носимые в течение нескольких дней–недель) вскоре обеспечат данные в отношении частоты возникновения и прогностического значения таких аритмий. Потеря сознания – еще одно важное и нередкое событие у пациентов с ХБП, прогностическое значение которого не до конца понятно [155]. Транзиторная потеря сознания в связи с гиповодемией или гипотензией должно считаться синкопальным состоянием в отношении оценки прогноза и при лечении.

Роль дефибриллятора при первичной и вторичной профилактике внезапной сердечной смерти при тПН

Данные в отношении вторичной профилактики КВД показывают некоторые преимущества такой терапии, но требуют проведения дальнейших исследований с целью оценки отдаленного риска против пользы с учетом конкурирующих рисков смерти [7, 156, 157]. Первичная профилактика КВД показана пациентам с ФВ ЛЖ <35 %, хотя результаты подобного варианта лечения при застойной СН и выраженной ХБП не воодушевляют [158] в связи с высоким риском влияния конкурирующих заболеваний, развития осложнений и смерти. Среди пациентов на диализе около 10–15 % имеют фракцию выброса ЛЖ $\leq 35\%$ [159, 160], однако, нет данных о большинстве пациентов с ФВ >35 %. Польза КВД

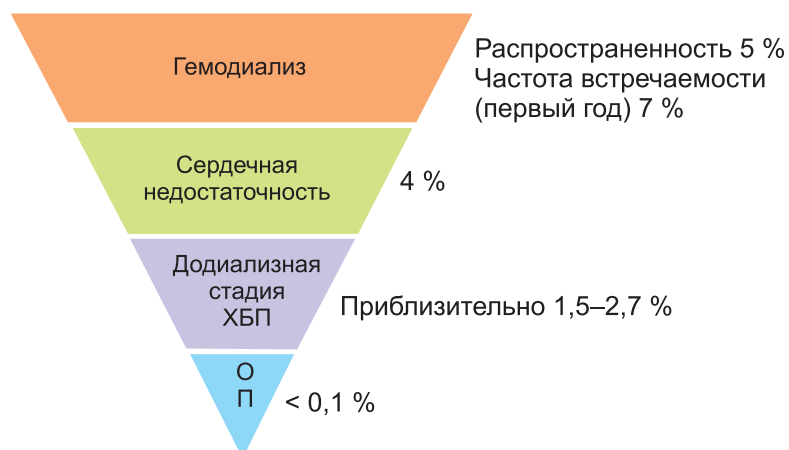


Рис. 4. Годовой уровень внезапной сердечной смерти. ХБП – хроническая болезнь почек; ОП – общая популяция.

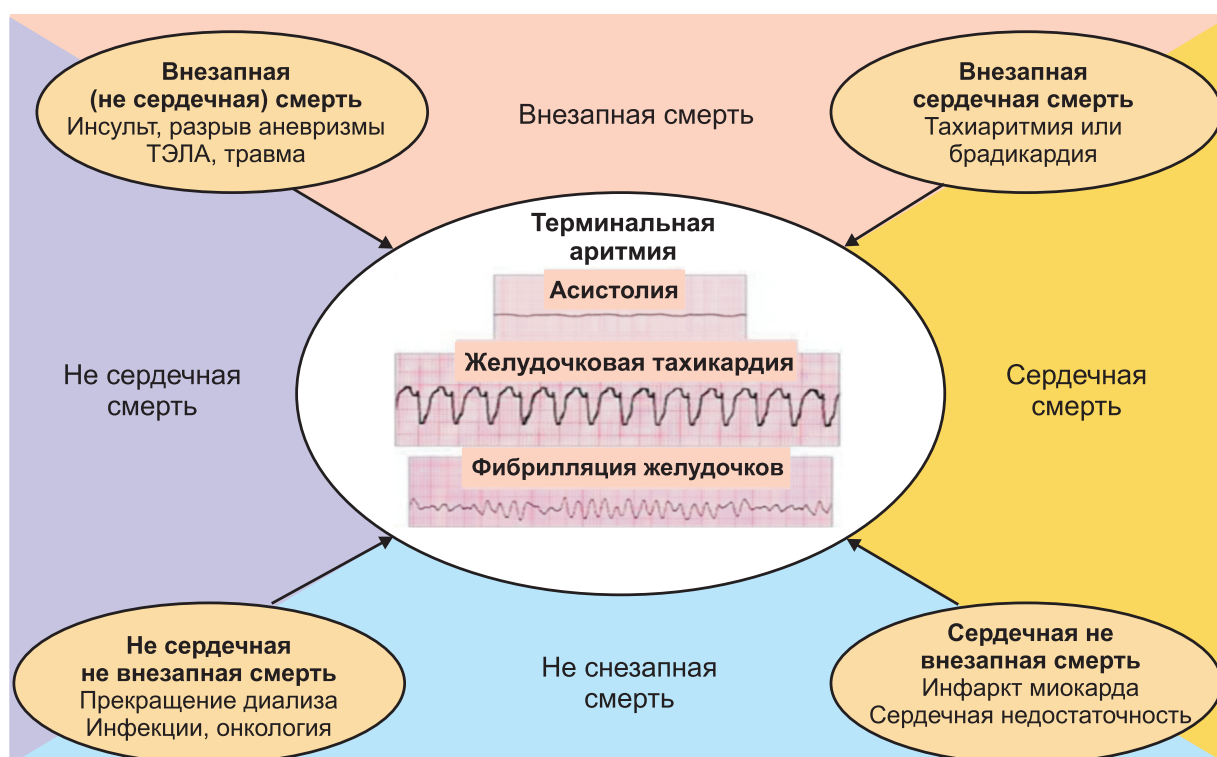


Рис. 5. Механизм смерти у пациентов с хронической болезнью почек.

снижается при уменьшении СКФ в аспекте конкурирующих рисков коморбидности и смертности и высокого риска осложнений [129, 161]. Необходимы исследования эффективности подкожного дефибриллятора без внутрисердечных металлических частей, поскольку такой подход может оказаться связан с меньшей частотой осложнений, например инфекций, и их меньшей выраженностью [162]. Носимый КВД может обеспечить защиту на короткий период высокого риска [145]. Также необходимы дальнейшие исследования в отношении ЭКС при брадиаритмиях (включая беспроводной водитель ритма) [146].

ОБМЕН КАЛИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК И НА ДИАЛИЗЕ

Электролитные нарушения и риск сердечно-сосудистых событий или аритмий

Хотя нет точных доказательств причинной взаимосвязи, обычно все же гипер- или гипокалиемию ассоциируют с более высоким риском общей смертности, в том числе и сердечно-сосудистой смерти у пациентов с тПН. У больных при додиализном уровне калия в крови выше или ниже 5 ммоль/л риск внезапной остановки сердца возрастает [147]. Среди пациентов на гемодиализе наибольшая частота смерти и госпитализации приходится на



Рис. 6. Потенциальные предрасполагающие факторы внезапной сердечной смерти. ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; ЛЖ – левый желудочек; СН – сердечная недостаточность; ХБП-МКН – минеральные и костные нарушения при ХБП.

период сразу после двухдневного междиализного перерыва [163, 164]. Способствующими факторами могут быть накопление большого объема жидкости и последующей массивной ультрафильтрации и изменчивые концентрации калия в сыворотке [165]. Напротив, гипокалиемия – более частое событие у пациентов, получающих перитонеальный диализ, и ассоциирована с повышенным риском смерти в связи со всеми причинами сердечно-сосудистой смерти или инфекций в этой подгруппе больных [166].

Лечебные мероприятия, направленные на улучшение обмена калия

Лечение гиперкалиемии включает ограничение потребления калия с пищей, коррекцию ацидоза, повышение дистальной нагрузки натрием и петлевые диуретики, а в случае гипокалиемии – применение калийсберегающих диуретиков и препаратов калия [167]. Также возможна отмена или снижение дозы препаратов, которые участвуют в обмене калия, например, нестероидных противовоспалительных средств, сульфаметазол-триметоприма, ингибиторов кальциневрина и неселективных бета-блокаторов. Фармакологическое лечение гиперкалиемии включает применение катион-обменных смол (Кайексала – полистеренсульфонат натрия) [168], Кальциум Резониум [169], калийсвязывающий полимер патиномер [170] и «ловушку» калия ZS-9 – циклосиликат циркония натрия [167]. Помимо лечения

гиперкалиемии, эти препараты могут также позволять пациентам с ХБП принимать или продолжать рекомендованные в руководствах ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), и этот аспект в настоящее время проходит исследование [167]. Кроме снижения уровня калия, патиномер способен снижать уровень альдостерона в сыворотке у пациентов с ХБП и гиперкалиемией, принимающих ингибиторы РААС [171]. Другими важными вопросами в отношении калийсвязывающих препаратов остаются аспекты их безопасности и эффективности у пациентов после трансплантации почки, при почечном канальцевом ацидозе IV типа или приеме ингибиторов кальциневрина. Данные трех клинических исследований указывают на то, что двойная блокада РААС повышает риск гиперкалиемии у пациентов с ХБП [172–174]. Результаты мета-анализа говорят о том, что минералокортикоиды могут провоцировать гиперкалиемию у пациентов на диализе, но для большего понимания этих процессов и их клинической значимости необходимы более масштабные исследования [175]. У пациентов с СД тип 2 ингибиторы котранспортера 2 натрия и глюкозы (SGLT2) связаны с небольшими изменениями электролитов сыворотки и в меньшей степени гиперкалиемией в сравнении с плацебо, особенно при одновременном приеме антигипертензивных средств, участвующих в выведении калия [176].

Таблица 6 / Table 6

Аритмии и хроническая болезнь почек: текущие пробелы в понимании и рекомендации для будущих научных исследований

Arrhythmias and chronic kidney disease: current knowledge gaps and future research recommendations

- Должна ли ФП быть обязательной вторичной конечной точкой в предстоящих сердечно-сосудистых клинических исследованиях у пациентов с ХБП? Это позволит будущим клиническим исследованиям изучить влияние ФП на различные исходы (например когнитивную дисфункцию)
- Можем ли мы улучшить оценку риска у пациентов с ХБП/ХБП С5Д с помощью изучения отдельных факторов риска инсульта (например протеинурии) и кровотечения (например, протеинурия, дисфункция тромбоцитов, сосудистый доступ, антикоагулянты при диализе)?
- Основываясь на крупных обсервационных исследованиях, можем ли мы прояснить, какая комбинация факторов риска прогнозирует конкурирующие исходы и конечные точки: ВСС против не ВСС и сердечно-сосудистая смерть против не сердечно-сосудистой смерти при ХБП/ХБП С5Д?
- Есть ли модифицируемые факторы риска (например длительное применение омега-3 жирных кислот) или фармакологическая терапия ВСС, достойные исследования?
- Каковы частота и прогностическая значимость потери сознания у пациентов на диализе (традиционная или модифицированная процедура), а также транзиторной гипотензии, гиповолемии и брадикардии в ходе и вне диализа?
- Имеют ли значение биомаркеры (например, тропонины, натриуретический пептид) и маркеры автономной дисрегуляции и симпатической гиперактивности в предикции сердечной смерти и ВСС? Имеет ли случайно зарегистрированная аритмия прогностическое значение?
- Можем ли мы использовать современные визуализирующие методы у пациентов на диализе (например, МРТ сердца с картированием в T1 режиме или спекл-трекинг эхокардиографию в диализный и не диализный дни), длительное мониторирование ЭКГ и экстренные биомаркеры для уточнения предрасполагающих факторов ВСС?
- Поскольку пациенты с ХБП С5Д имеют постоянно короткое время нахождения в терапевтическом интервале МНО, несмотря на сравнительно более интенсивную частоту мониторингов, что может приводить к более высокому риску кровотечения, каковы доказательства в отношении роли времени нахождения в терапевтическом интервале при принятии решения о назначении ПОАК при субоптимальном значении этого показателя?
- Измерение функции почек с помощью рСКФ и КК не равнозначны, что может привести к важным расхождениям в дозировании ПОАК. Участники конференции и Европейское общество кардиологов настаивают на применении рСКФ в будущих исследованиях в связи с установленным преимуществом рСКФ и с целью стандартизации в клинической практике. Для принятия рСКФ в будущих исследованиях мы понимаем, что понадобится предварительное подтверждение от регулирующих органов того, что рСКФ является предпочтительным методом расчета функции почек
- Должно ли предприниматься неоднократное измерение функции почек для оценки того, ассоциированы ли антикоагулянты с изменениями функции почек?
- Влияет ли применение гепарина в ходе диализа на соотношение риск–польза при одновременном приеме пероральных антикоагулянтов? Имеются ли данные об эффективности и безопасности применения эритропоэтина в сочетании с антикоагулянтами в отношении снижения частоты инсульта?
- Есть ли польза от выполнения окклюзии левого предсердия у пациентов с ХБП С5Д при наличии у пациента высокого риска кровотечения и эндоваскулярных инфекций?
- Какова роль ПОАК у пациентов с трансплантированной почкой? Являются ли какие-то препараты лучше других в отношении межлекарственных взаимодействий?
- Эффективен ли КВД при первичной и вторичной профилактике ВСС при терминальной ХБП? Если да, каково соотношение риск–польза? Есть ли польза беспроводного водителя ритма? Дополнительные исследования по изучению трансвенозного, подкожного и носимого дефибрилляторов необходимы у пациентов с ХБП и ФВ >35 %, поскольку это 90 % от всей популяции больных с терминальной ХБП
- Каковы отдаленные исходы при контроле ритма против контроля частоты при ХБП и на диализе? Чем мы должны руководствоваться при выборе стратегии контроля частоты или ритма в этой популяции больных? Каков оптимальный контроль частоты и какие предпочтительны лекарственные средства для этой цели? Какова польза трансвенозного против беспроводного ЭКС после аблации АВ-узла? При контроле ритма каково соотношение риск–польза аблации против антиаритмических препаратов?
- Каков идеальный способ аблации? Есть ли сравнительное исследование, которое предоставило бы информацию по безопасности, фармакокинетики и эффективности различных антиаритмических агентов (например амиодарона)? Требуется ли длительный прием ПОАК при успешном контроле ритма?
- Снижает ли персонализированный диализ (электролиты в диализате, тщательное мониторирование уровня калия или объема) риск ВСС? Влияют ли изменения уровня электролитов, ассоциированных с аритмогенным действием, на клинический исход у диализных пациентов?

Диализат и параметры диализа

У пациентов на гемодиализе как концентрация калия в диализате, так и расписание процедур диализа влияют на риск внезапной смерти (см. рис. 6). Другие потенциальные факторы – питание, приверженность лечению, коморбидность не были достаточно изучены. Также не до конца ясно, влияют ли и в какой степени центральное

венозное давление, гипervолемия и легочная гипертензия на возникновение аритмий. В трех исследованиях было показано, что низкая концентрация калия в диализате (менее 2 ммоль/л) ассоциирована с более высокой частотой внезапной смерти, особенно при преддиализном уровне калия менее 5 ммоль/л [147, 177, 178]. У пациентов с преддиализным уровнем калия в сыворотке

более 5 ммоль/л риск, связанный с низким уровнем этого иона в диализате, не был статистически значимым. В исследовании Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) частота смерти была одинакова у пациентов с концентрацией калия в диализате как 2 ммоль/л, так и с 3 ммоль/л [179]. Быстрая коррекция ацидемии, низкий уровень кальция в сыворотке и диализате и высокий уровень ультрафильтрации могут способствовать аритмогенному потенциалу низкого уровня калия в диализате [147, 180]. В исследовании 50 пациентов, получавших диализ три раза в неделю, риск ВСС и значимые аритмии были больше выражены в течение 72-часового перерыва, чем 48-часового. В этом исследовании не проводили специального анализа в отношении уровня калия [146]. Приведет ли уменьшение интервала между диализными сессиями к клинически значимому снижению частоты внезапной остановки сердца и изменениям уровня калия, пока неизвестно и требует дальнейших исследований. Концентрации в диализате бикарбоната, кальция, магния и глутаминовой кислоты также скорее всего имеют отношение к возникновению аритмий. Возможно, что персонализация параметров диализа для конкретного больного могла бы снизить риск ВСС, но это не изучено и представляется достаточно трудно для внедрения.

Контроль жидкости в ходе диализа

Частота ультрафильтрации больше чем 10 мл/ч/кг ассоциирована с большей вероятностью интрадиализной гипотензии и риском смерти [181]. Гемодинамический стресс в ходе диализа провоцирует оглушение миокарда, которое в течение времени может прогрессировать, вплоть до развития региональной местной систолической дисфункции в сочетании с развитием гибернации и фиброза миокарда [182]. В ретроспективном анализе было показано, что большая прибавка массы тела в междиализный период связана с повышенным риском сердечно-сосудистых событий [183], таким образом, стратегии, направленные на снижение междиализной прибавки массы тела, требуют изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с ХБП имеют больший шанс развития ФП в сравнении с популяцией без ХБП, как и более высокий риск инсульта. С целью профилактики ОНМК у пациентов с КК 30–50 мл/мин применение ПОАК не уступает варфарину и более безопасно. У пациентов с ХБП С5Д и ФП недостаточно доказательной базы по эффективности и безопасности рутинного применения АВК с целью профилактики ОНМК.

Доказательная база, основанная на старых рандомизированных исследованиях, подтверждает, что фармакологический контроль синусового ритма и частоты сердечных сокращений равнозначны в их эффективности в отношении рисков сердечной недостаточности, инсульта и выживаемости. Однако катетерная абляция, являясь наилучшим методом в сравнении с антиаритмической терапией для купирования ФП, сравнима по безопасности при ХБП и без ХБП. Абляция при ФП может также играть роль при других коморбидных состояниях, например сердечной недостаточности. Несмотря на то, какая стратегия избрана – контроля ритма или частоты, антикоагулянты должны быть назначены с целью профилактики ОНМК при отсутствии противопоказаний.

Риск ВСС повышен у пациентов с ХБП, в том числе с терминальной стадией, и идентифицированы несколько связанных с ним факторов. Необходимы дальнейшие исследования для выявления риска ВСС у пациентов с не диализными стадиями ХБП. Для предотвращения ВСС при тПН первично показана имплантация КВД при ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, несмотря на то, что данные по пользе этой процедуры у таких больных не воодушевляют. Данные в отношении вторичной профилактики с помощью КВД говорят о некоторой эффективности, но необходимы дальнейшие исследования с целью оценки отдаленного соотношения риск–польза. Имеющиеся данные указывают на то, что наличие КВД снижает темпы прогрессии ХБП.

У пациентов на гемодиализе как концентрация калия в диализате, так и расписание процедур диализа влияют на риск внезапной смерти. Приведет ли уменьшение интервала между диализными сессиями к клинически значимому снижению частоты внезапной остановки сердца и изменениям уровня калия, пока неизвестно и требует дальнейших исследований. Возможно, что персонализация параметров диализа для конкретного больного могла бы снизить риск ВСС, но это не изучено и было бы достаточно трудно для внедрения.

Последние рекомендации включают практические и научные аспекты ведения аритмий при ХБП [3–7, 85, 184]. Однако имеют место существенные пробелы в понимании некоторых вопросов, что требует проведения клинических исследований, и, если возможно, надежные данные наблюдений. Мы наметили некоторые рекомендации по научным исследованиям в надежде, что будущие исследования в этой области смогут получить достаточную доказательную базу (табл. 6). Мультидисциплинарный подход необходим для

понимания механизмов аритмии при ХБП, как и для разработки лечебных подходов и улучшения клинического результата. Нефрологи и кардиологи должны начать и продолжать сотрудничество в разработке и проведении клинических исследований, а также в лечении пациентов с ХБП и ФП.

****Дополнительные материалы** за исключением дополнительных табл. 5 и 6 представлены на сайте *European Heart Journal*.

Благодарности

Мы благодарим Jennifer King, PhD за помощь в подготовке рукописи.

Гранты

Спонсором конференции было KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), неограниченные образовательные гранты также были предоставлены AstraZeneca, Bayer HealthCare, Boston Scientific, Daiichi-Sankyo, Fresenius Medical Care, Sanofi-Genzyme, Medtronic, Relypsa и Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma. Все участники конференции получили поддержку в отношении транспортных расходов для участия в конференции.

Конфликт интересов: М.Р.Т. – научная поддержка от компании AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Cardiva Medical, Janssen, Medtronic и Veterans Health Administration; работа консультантом для Akebia, AliveCor, Boehringer Ingelheim, Cardiva Medical, iBeat, iRhythm, Medtronic, Precision Health Economics и St Jude Medical; получил гонорар лектора от Medscape/theheart.org; имеет интерес в AliveCor, iBeat, Zipline Medical; является редактором JAMA Cardiology. Р.Д.В. получил научную поддержку от the Dutch Kidney Foundation, the European Commission, Medtronic, The Netherlands Organisation for Health Research and Development и St. Jude Medical. Все деньги были выплачены институту. Д.Д.С. получил институтский научный грант от AstraZeneca, Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma и Swedish Heart and Lung Foundation и гонорары лектора от Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma. С.А.Н. является консультантом в Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Fibrogen, Relypsa, Sanifit, ZS Pharma; получил научную поддержку от Amgen и Zoll; имеет поддержку компаний Boston Scientific, GE, Johnson & Johnson и Merck. С.Е.К. получил научную поддержку от WL Gore and Associates, Bayer и Bristol-Myers Squibb; является консультантом Abbvie, Boehringer Ingelheim and Johnson & Johnson. Р.С.Р. получил персональную оплату от Biotronic и Medtronic; нефинансовую поддержку от Kardic и научную от Pfizer. Р.Р.-Ф. является членом редколлегии и/или получил гонорар лектора от Akebia, AstraZeneca, Baxter, Fresenius Medical Care, Janssen, and Novartis. Также он получил научную поддержку от Baxter and Fresenius Medical Care. Н.Р. получил персональную оплату и нефинансовую поддержку от Bristol-Myers Squibb and Pfizer. В.З. получил научную поддержку от Boston Scientific и Zoll. Д.С.В. является консультантом to Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GSK, Janssen и Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma; получил гонорары лектора от Amgen

и Kyowa Kirin. W.C.W. является научным редактором для AMAG, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Daiichi Sankyo, Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma и ZS Pharma; работает в исполнительном комитете клинических исследований в Akebia и комитете по утверждению конечных точек в Medtronic; является консультантом Relypsa и получил гонорары спикера от Fibrogen. С.В. является консультантом Boehringer-Ingelheim и Sanofi Genzyme и получил гонорары спикера от Fibrogen. Другие авторы объявляют об отсутствии конфликта интересов.

Примечание

Мнения, высказанные в данной публикации, могут не совпадать с таковыми у редакторов *European Heart Journal* или Европейского общества кардиологов.

Информация по участникам

Участниками конференции были Kerstin Amann, Debasis Banerjee, Nisha Bansal, Giuseppe Boriani, Jared Bunch, Christopher T Chan, David M Charytan, David Conen, Allon N Friedman, Simonetta Genovesi, Rachel M Holden, Andrew A House, Michel Jadoul, Alan G Jardine, David W Johnson, Min Jun, Laura Labriola, Patrick B Mark, Peter A McCullough, Thomas D Nolin, Tatjana S Potpara, Patrick H Pun, Antonio L P Ribeiro, Patrick Rossignol, Jenny I Shen, Manish M Sood, Yusuke Tsukamoto, Angela Yee-Moon Wang, Matthew R Weir, James B Wetmore, Jerzy K Wranicz и Hiro Yamasaki

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Charytan D, Kuntz RE. The exclusion of patients with chronic kidney disease from clinical trials in coronary artery disease. *Kidney Int* 2006;70:2021–2030. Doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5001934>
2. Konstantinidis I, Nadkarni GN, Yacoub R et al. Representation of patients with kidney disease in trials of cardiovascular interventions: an updated systematic review. *JAMA Intern Med* 2016;176:121–124. Doi: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.6102>
3. Boriani G, Savelieva I, Dan GA et al. Chronic kidney disease in patients with cardiac rhythm disturbances or implantable electrical devices: clinical significance and implications for decision making—a position paper of the European Heart Rhythm Association endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace* 2015;17:1169–1196. Doi: <https://doi.org/10.1093/europace/euv202>
4. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015;17:1467–1507. Doi: <https://doi.org/10.1093/europace/euv309>
5. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893–2962. Doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw313>
6. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315–2381. Doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>
7. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the Task

Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015;36:2793–2867. Doi: <https://doi.org/10.1174/2174.23496>

8. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014;129: 837–847. Doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119>

9. Eckardt KU, Coresh J, Devuyst O et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet* 2013;382:158–169. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60439-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60439-0)

10. Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS, Xie D et al. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J* 2010;159:1102–1107. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.03.027>

11. Ananthapanyasut W, Napan S, Rudolph EH et al. Prevalence of atrial fibrillation and its predictors in nondialysis patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5: 173–181. Doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.03170509>

12. McManus DD, Corteville DC, Shlipak MG et al. Relation of kidney function and albuminuria with atrial fibrillation (from the Heart and Soul Study). *Am J Cardiol* 2009;104:1551–1555. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.07.026>

13. Zimmerman D, Sood MM, Rigatto C et al. Systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27: 3816–3822. Doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs416>

14. Wetmore JB, Mahnken JD, Rigler SK et al. The prevalence of and factors associated with chronic atrial fibrillation in Medicare/Medicaid-eligible dialysis patients. *Kidney Int* 2012; 81:469–476. Doi: <https://doi.org/10.1038/ki.2011.416>

15. Genovesi S, Pogliani D, Faini A et al. Prevalence of atrial fibrillation and associated factors in a population of long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;46:897–902. Doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.07.044>

16. Wizemann V, Tong L, Satayathum S et al. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int* 2010;77: 1098–1106. Doi: <https://doi.org/10.1038/ki.2009.477>

17. Roy-Chaudhury P, Williamson DE, Tumlin JA, Charytan DM, Prakash K, Kher VK. Arrhythmic risk in patients with type II diabetes on hemodialysis: preliminary results from the Monitoring in Dialysis (MID) Clinical Study. Abstract THPO805. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:275A

18. Konigsbrugge O, Posch F, Antlanger M et al. Prevalence of atrial fibrillation and antithrombotic therapy in hemodialysis patients: cross-sectional results of the Vienna Investigation of Atrial Fibrillation and Thromboembolism in Patients on Hemodialysis (VIVALDI). *PLoS One* 2017;12:e0169400. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169400>

19. Alonso A, Lopez FL, Matsushita K et al. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2011;123:2946–2953. Doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.020982>

20. Sandhu RK, Kurth T, Conen D et al. Relation of renal function to risk for incident atrial fibrillation in women. *Am J Cardiol* 2012; 109:538–542. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.10.006>

21. Watanabe H, Watanabe T, Sasaki S et al. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Am Heart J* 2009;158:629–636. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.06.031>

22. Horio T, Iwashima Y, Kamide K et al. Chronic kidney disease as an independent risk factor for new-onset atrial fibrillation in hypertensive patients. *J Hypertens* 2010;28:1738–1744. Doi: <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32833a7dfe>

23. Shang W, Li L, Huang S et al. Chronic kidney disease and the risk of new-onset atrial fibrillation: a meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One* 2016;11:e0155581. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155581>

[org/10.1371/journal.pone.0155581](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155581)

24. Alonso A, Krijthe BP, Aspelund T et al. Simple risk model predicts incidence of atrial fibrillation in a racially and geographically diverse population: the CHARGE-AF consortium. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000102. Doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.112.000102>

25. Deo R, Katz R, Kestenbaum B et al. Impaired kidney function and atrial fibrillation in elderly subjects. *J Card Fail* 2010;16:55–60. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2009.07.002>

26. Liao JN, Chao TF, Liu CJ et al. Incidence and risk factors for new-onset atrial fibrillation among patients with end-stage renal disease undergoing renal replacement therapy. *Kidney Int* 2015;87:1209–1215. Doi: <https://doi.org/10.1038/ki.2014.393>

27. Goldstein BA, Arce CM, Hlatky MA et al. Trends in the incidence of atrial fibrillation in older patients initiating dialysis in the United States. *Circulation* 2012;126:2293–2301. Doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.099606>

28. Winkelmayer WC, Patrick AR, Liu J et al. The increasing prevalence of atrial fibrillation among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:349–357. Doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2010050459>

29. Providência R, Marijon E, Boveda S et al. Meta-analysis of the influence of chronic kidney disease on the risk of thromboembolism among patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2014;114:646–653. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.05.048>

30. Piccini JP, Stevens SR, Chang Y et al. ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R(2)CHADS(2) index in the ROCKET AF (Rivaroxaban Once-daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) and ATRIA (AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) study cohorts. *Circulation* 2013;127:224–232. Doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.107128>

31. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:625–635. Doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105594>

32. Go AS, Fang MC, Udaltsova N et al. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation* 2009;119:1363–1369. Doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.816082>

33. Wetmore JB, Ellerbeck EF, Mahnken JD et al. Atrial fibrillation and risk of stroke in dialysis patients. *Ann Epidemiol* 2012;22:112–118. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2012.12.011>

34. Conen D, Chae CU, Glynn RJ et al. Risk of death and cardiovascular events in initially healthy women with new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2011;305:2080–2087. Doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2011.659>

35. Shih CJ, Ou SM, Chao PW et al. Risks of death and stroke in patients undergoing hemodialysis with new-onset atrial fibrillation: a competing-risk analysis of a nationwide cohort. *Circulation* 2016;133:265–272. Doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018294>

36. Lenihan CR, Montez-Rath ME, Scandling JD et al. Outcomes after kidney transplantation of patients previously diagnosed with atrial fibrillation. *Am J Transplant* 2013;13:1566–1575. Doi: <https://doi.org/10.1111/ajt.12197>

37. Findlay MD, Thomson PC, MacIsaac R et al. Risk factors and outcome of stroke in renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2016; 30: 918–924. Doi: [10.1111/ctr.12765](https://doi.org/10.1111/ctr.12765)

38. Bansal N, Xie D, Tao K et al. Atrial fibrillation and risk of ESRD in adults with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11: 1189–1196. Doi: [10.2215/CJN.10921015](https://doi.org/10.2215/CJN.10921015)

39. Bansal N, Fan D, Hsu CY et al. Incident atrial fibrillation and risk of end-stage renal disease in adults with chronic kidney disease. *Circulation* 2013; 127: 569–574. Doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.112.123992](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.123992)

40. O'Neal WT, Tanner RM, Efrid JT et al. Atrial fibrillation and incident end-stage renal disease: the REasons for Geographic And

- Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *Int J Cardiol* 2015; 185: 219–223. Doi: 10.1016/j.ijcard.2015.03.104
41. Bansal N, Fan D, Hsu CY et al. Incident atrial fibrillation and risk of death in adults with chronic kidney disease. *J Am Heart Assoc* 2014; 3: e001303. Doi: 10.1161/JAHA.114.001303
 42. Nelson SE, Shroff GR, Li S, Herzog CA. Impact of chronic kidney disease on risk of incident atrial fibrillation and subsequent survival in medicare patients. *J Am Heart Assoc* 2012; 1: e002097. Doi: 10.1161/JAHA.112.002097
 43. Chan PH, Huang D, Yip PS et al. Ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation with chronic kidney disease undergoing peritoneal dialysis. *Europace* 2016; 18: 665–671. Doi: 10.1093/europace/euv289
 44. Chao TF, Liu CJ, Wang KL et al. Incidence and prediction of ischemic stroke among atrial fibrillation patients with end-stage renal disease requiring dialysis. *Heart Rhythm* 2014; 11: 1752–1759. Doi: 10.1016/j.hrthm.2014.06.021
 45. Friberg L, Benson L, Lip GY. Balancing stroke and bleeding risks in patients with atrial fibrillation and renal failure: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort study. *Eur Heart J* 2015; 36: 297–306. Doi: 10.1093/eurheartj/ehu139
 46. Roldan V, Marin F, Manzano-Fernandez S et al. Does chronic kidney disease improve the predictive value of the CHADS2 and CHA2DS2-VASc stroke stratification risk scores for atrial fibrillation? *Thromb Haemost* 2013; 109: 956–960. Doi: 10.1160/TH13-01-005
 47. Singer DE, Chang Y, Borowsky LH et al. A new risk scheme to predict ischemic stroke and other thromboembolism in atrial fibrillation: the ATRIA study stroke risk score. *J Am Heart Assoc* 2013; 2: e000250. Doi: 10.1161/JAHA.113.000250
 48. Kerr KF, Wang Z, Janes H et al. Net reclassification indices for evaluating risk prediction instruments: a critical review. *Epidemiology* 2014; 25: 114–121. Doi: 10.1097/EDE.0000000000000018
 49. January CT, Wann LS, Alpert JS et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 2246–2276. Doi: 10.1016/j.jacc.2015.09.018
 50. Bonde AN, Lip GY, Kamper AL et al. Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a nationwide observational cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 2471–2482. Doi: 10.1016/j.jacc.2014.09.051
 51. American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th Ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl): 1S–70S, e1S–e801S. Doi: 10.1378/chest.1412S3
 52. Kamel H, Okin PM, Elkind MS, Iadecola C. Atrial fibrillation and mechanisms of stroke: time for a new model. *Stroke* 2016; 47: 895–900. Doi: 10.1161/STROKEAHA.115.012004
 53. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–1151. Doi: 10.1056/NEJMoa0905561
 54. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–891. Doi: 10.1056/NEJMoa1009638
 55. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–992. Doi: 10.1056/NEJMoa1107039
 56. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093–2104. Doi: 10.1056/NEJMoa1310907
 57. Hart RG, Pearce LA, Asinger RW, Herzog CA. Warfarin in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2599–2604. Doi: 10.2215/CJN.02400311
 58. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation* 2014; 129: 961–970. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003628
 59. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011; 32: 2387–2394. Doi: 10.1093/eurheartj/ehs342
 60. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012; 33: 2821–2830. Doi: 10.1093/eurheartj/ehs274
 61. Eikelboom JW, Connolly SJ, Gao P et al. Stroke risk and efficacy of apixaban in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012; 21: 429–435. Doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.05.007
 62. Bohula EA, Giugliano RP, Ruff CT et al. Impact of renal function on outcomes with edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Circulation* 2016; 134: 24–36. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022361
 63. Qamar A, Bhatt DL. Anticoagulation therapy: balancing the risks of stroke and bleeding in CKD. *Nat Rev Nephrol* 2015; 11: 200–202. Doi: 10.1038/nrneph.2015.14
 64. Lau YC, Proietti M, Guiducci E et al. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 1452–1464. Doi: 10.1016/j.jacc.2016.06.057
 65. Tan J, Liu S, Segal JB et al. Warfarin use and stroke, bleeding and mortality risk in patients with end stage renal disease and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* 2016; 17: 157. Doi: 10.1186/s12882-016-0368-6
 66. Hayashi M, Takamatsu I, Kanno Y et al. A case-control study of calciphylaxis in Japanese endstage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1580–1584. Doi: 10.1093/ndt/gfr658
 67. Carrero JJ, Evans M, Szummer K et al. Warfarin, kidney dysfunction, and outcomes following acute myocardial infarction in patients with atrial fibrillation. *JAMA* 2014; 311: 919–928. Doi: 10.1001/jama.2014.1334
 68. Szummer K, Gasparini A, Eliasson S et al. Time in therapeutic range and outcomes after warfarin initiation in newly diagnosed atrial fibrillation patients with renal dysfunction. *J Am Heart Assoc* 2017; 6: e004925. Doi: 10.1161/JAHA.116.004925
 69. Yang F, Hellyer JA, Than C et al. Warfarin utilisation and anticoagulation control in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Heart* 2017; 103: 818–826. Doi: 10.1136/heartjnl-2016-309266
 70. Winkelmayer WC, Turakhia MP. Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation and advanced chronic kidney disease: sins of omission or commission? *Jama* 2014; 311: 913–915. Doi: 10.1001/jamasurg.2014.926
 71. Brodsky SV, Nadasdy T, Rovin BH et al. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. *Kidney Int* 2011; 80: 181–189. Doi: 10.1038/ki.2011.44
 72. Holden RM, Booth SL. Vascular calcification in chronic kidney disease: the role of vitamin K. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 522–523. Doi: 10.1038/ncpneph0601
 73. Kooiman J, van der Hulle T, Maas H et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dabigatran 75 mg b.i.d. in patients with severe chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 2442–2444. Doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.516
 74. Dias C, Moore KT, Murphy J et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of single-dose rivaroxaban in chronic hemodialysis. *Am J Nephrol* 2016; 43: 229–236. Doi: 10.1159/000445328
 75. De Vriese AS, Caluwe R, Bailleur E et al. Dose-finding study of rivaroxaban in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2015; 66: 91–98. Doi: 10.1053/j.ajkd.2015.01.022
 76. Wang X, Tirucherai G, Marbury TC et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban in subjects with end-stage renal disease on hemodialysis. *J Clin Pharmacol* 2016; 56: 628–636. Doi: 10.1002/jcph.628
 77. Mavranakas TA, Samer CF, Nessim SJ et al. Apixaban

- pharmacokinetics at steady state in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 2241–2248. Doi: 10.1681/ASN.2016090980
78. Matzke GR, Aronoff GR, Atkinson AJ et al. Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease—a clinical update from Kidney Disease: improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2011; 80: 1122–1137. Doi: 10.1038/ki.2011.322
79. Manzano-Fernández S, Andreu-Cayuelas JM, Marín F et al. Comparison of estimated glomerular filtration rate equations for dosing new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2015; 68: 497–504. Doi: 10.1016/j.rec.2014.06.026
80. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013; 3 (Suppl): 1–150.
81. Chan KE, Edelman ER, Wenger JB et al. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. *Circulation* 2015; 131: 972–979. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014113.
82. Winkelmayer WC, Herzog CA, Montez-Rath ME et al. Use of novel oral anticoagulants in patients with end-stage renal disease. *Hemodial Int* 2015; 19: 150–153. Doi: 10.1111/hdi.12251.
83. Shroff GR. Renal function in patients with atrial fibrillation receiving anticoagulants: the canaries in the coal mine. *JAMA Cardiol* 2016; 1: 375–376. Doi: 10.1001/jamacardio.2016.1258.
84. Yao X, Shah ND, Sangaralingham LR et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant dosing in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 2779–2790. Doi: 10.1016/j.jacc.2017.03.600
85. Kirchhof P, Breithardt G, Bax J et al. A roadmap to improve the quality of atrial fibrillation management: proceedings from the fifth Atrial Fibrillation Network/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace* 2016; 18: 37–50. Doi: 10.1093/europace/euv304.
86. Bohm M, Ezekowitz MD, Connolly SJ et al. Changes in renal function in patients with atrial fibrillation: an analysis from the RE-LY trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 2481–2493. Doi: 10.1016/j.jacc.2015.03.577
87. Doherty JU, Gluckman TJ, Hucker WJ et al. 2017 ACC expert consensus decision pathway for periprocedural management of anticoagulation in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a Report of the American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 871–898. Doi: 10.1016/j.jacc.2016.11.024
88. Janssen MJ, Huijgens PC, Bouman AA et al. Citrate versus heparin anticoagulation in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 1228–1233. Doi: -
89. Glund S, Stangier J, van Ryn J et al. Effect of age and renal function on idarucizumab pharmacokinetics and idarucizumab-mediated reversal of dabigatran anticoagulant activity in a randomized, double-blind, crossover phase Ib study. *Clin Pharmacokinet* 2017; 56: 41–54. Doi: 10.1007/s40262-016-0417-0
90. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806–817. Doi: 10.1056/NEJMoa1007432.
91. Gibson CM, Mehran R, Bode C et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016; 375: 2423–2434. Doi: 10.1056/NEJMoa1611594.
92. Reddy VY, Doshi SK, Kar S et al. 5-year outcomes after left atrial appendage closure: from the PREVALE and PROTECT AF trials. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 2964–2975. Doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.021.
93. Kefer J, Tzikas A, Freixa X et al. Impact of chronic kidney disease on left atrial appendage occlusion for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2016; 207: 335–340. Doi: 10.1016/j.ijcard.2016.01.003.
94. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP et al. Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825–1833. Doi: 10.1056/NEJMoa021328
95. Testa L, Biondi-Zoccai GG, Dello Russo A et al. Rate-control vs. rhythm-control in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2005; 26: 2000–2006. Doi: 10.1093/eurheartj/ehi306
96. Chatterjee S, Sardar P, Lichstein E et al. Pharmacologic rate versus rhythm-control strategies in atrial fibrillation: an updated comprehensive review and meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol* 2013; 36: 122–133. Doi: 10.1111/j.1540-8159.2012.03513.x.
97. Wyse DG. Rate control vs rhythm control strategies in atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis* 2005; 48: 125–138. Doi: 10.1016/j.pcad.2005.06.008
98. Verde E, Perez de Prado A, Lopez-Gomez JM et al. Asymptomatic intradialytic supraventricular arrhythmias and adverse outcomes in patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11: 2210–2217. Doi: 10.2215/CJN.04310416
99. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ et al; RACE II Investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010; 362: 1363–1373. Doi: 10.1056/NEJMoa1001337
100. Williams ES, Thompson VP, Chiswell KE et al. Rate versus rhythm control and outcomes in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: data from the GUSTO-III Trial. *Cardiol J* 2013; 20: 439–446. Doi: 10.5603/CJ.2013.0104.
101. Potpara TS, Jokic V, Dagres N et al. Cardiac arrhythmias in patients with chronic kidney disease: implications of renal failure for antiarrhythmic drug therapy. *Curr Med Chem* 2016; 23: 2070–2083. Doi: -
102. Weir MA, Dixon SN, Fleet JL et al. beta-Blocker dialyzability and mortality in older patients receiving hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 987–996. Doi: 10.1681/ASN.2014040324
103. Hoffmann KJ, Regardh CG, Aurell M et al. The effect of impaired renal function on the plasma concentration and urinary excretion of metoprolol metabolites. *Clin Pharmacokinet* 1980; 5: 181–191. Doi: 10.2165/00003088-198005020-00005
104. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00598> (13 February 2018).
105. Daheb K, Lipman ML, Hildgen P, Roy JJ. Artificial neural network modeling for drug dialyzability prediction. *J Pharm Pharm Sci* 2013; 16: 665–675. Doi: -
106. Frishman WSD. Cardiovascular Pharmacotherapies. Minneapolis, MN: Cardiotext Publisher; 2011
107. Dasgupta A, Montalvo J, Medendorp S et al. Increased complication rates of cardiac rhythm management devices in ESRD patients. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 656–663. Doi: 10.1053/ajkd.2007.02.272
108. Reinecke H, Nabauer M, Gerth A et al. Morbidity and treatment in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2015; 87: 200–209. Doi: 10.1038/ki.2014.195.
109. Schmidt M, Daccarett M, Rittger H et al. Renal dysfunction and atrial fibrillation recurrence following cardioversion. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; 22: 1092–1098. Doi: 10.1111/j.1540-8167.2011.02069.x
110. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01182> (13 February 2018).
111. Ullal AJ, Than CT, Fan J et al. Amiodarone and risk of death in contemporary patients with atrial fibrillation: findings from the Retrospective Evaluation and Assessment of Therapies in AF study. *Am Heart J* 2015; 170: 1033–1041. Doi: 10.1016/j.ahj.2015.07.023
112. Ullal AJ, Kaiser DW, Fan J et al. Safety and clinical outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with chronic kidney disease. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2017; 28: 39–48. Doi: 10.1111/jce.13118
113. Li M, Liu T, Luo D, Li G. Systematic review and meta-analysis of chronic kidney disease as predictor of atrial fibrillation recurrence following catheter ablation. *Cardiol J* 2014; 21: 89–95. Doi: 10.5603/CJ.2013.0116
114. Yanagisawa S, Inden Y, Kato H et al. Impaired renal function is associated with recurrence after cryoballoon catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: a potential effect of non-pulmonary vein foci. *J Cardiol* 2017; 69: 3–10. Doi: 10.1016/j.jicc.2016.07.008
115. Takahashi Y, Takahashi A, Kuwahara T, et al. Renal function after catheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 2011; 124: 2380–2387. Doi: 10.1161/CIRCULATION-

AHA.111.047266

116. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al; CASTLE-AF Investigators. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med* 2018;378:417–427. Doi: 10.1056/NEJMoa1707855

117. Marrouche NF, Brachmann J. Catheter ablation versus standard conventional treatment in patients with left ventricular dysfunction and atrial fibrillation (CASTLE-AF)—study design. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009; 32:987–994. Doi: 10.1111/j.1540-8159.2009.02428.x

118. Kwon CH, Kim J, Kim MS, et al. Impact of impaired renal function on the incidence of atrial fibrillation following radiofrequency ablation of cavotricuspid isthmus-dependent atrial flutter. *Korean Circ J* 2015;45:473–478. Doi:10.4070/kcj.2015.45.6.473

119. Abed HS, Wittert GA, Leong DP, et al. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:2050–2060. Doi: 10.1001/jama.2013.280521

120. Lakkireddy D, Atkins D, Pillarisetti J, et al. Effect of yoga on arrhythmia burden, anxiety, depression, and quality of life in paroxysmal atrial fibrillation: the YOGA My Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1177–1182. Doi: 10.1016/j.jacc.2012.11.060

121. Gami AS, Pressman G, Caples SM, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation* 2004;110:364–367. Doi: 10.1161/01.CIR.0000136587.68725.8E

122. Li L, Wang ZW, Li J, et al. Efficacy of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with obstructive sleep apnoea with and without continuous positive airway pressure treatment: a meta-analysis of observational studies. *Europace* 2014;16:1309–1314. Doi: 10.1093/eurpace/euu066

123. Meyring-Wosten A, Zhang H, Ye X et al. Intradialytic hypoxemia and clinical outcomes in patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:616–625 Doi: 10.2215/CJN.08510815

124. Unruh ML, Sanders MH, Redline S, et al. Sleep apnea in patients on conventional thrice-weekly hemodialysis: comparison with matched controls from the Sleep Heart Health Study. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3503–3509. Doi: 10.1681/ASN.2006060659

125. Tuohy CV, Montez-Rath ME, Turakhia M, et al. Sleep disordered breathing and cardiovascular risk in older patients initiating dialysis in the United States: a retrospective observational study using medicare data. *BMC Nephrol* 2016;17:16. Doi: 10.1186/s12882-016-0229-3

126. Charytan DM, Lewis EF, Desai AS, et al. Cause of death in patients with diabetic CKD enrolled in the Trial to Reduce Cardiovascular Events With Aranesp Therapy (TREAT). *Am J Kidney Dis* 2015;66:429–440. Doi: 10.1053/j.ajkd.2015.02.324

128. Deo R, Sotoodehnia N, Katz R, et al. Cystatin C and sudden cardiac death risk in the elderly. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:159–164 Doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.109.875369

129. Goldenberg I, Moss AJ, McNitt S, et al. Relations among renal function, risk of sudden cardiac death, and benefit of the implanted cardiac defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 2006;98:485–490. Doi: 10.1016/j.amjcard.2006.03.025

130. Pun PH, Smarz TR, Honeycutt EF, et al. Chronic kidney disease is associated with increased risk of sudden cardiac death among patients with coronary artery disease. *Kidney Int* 2009;76:652–658 Doi: 10.1038/ki.2009.219

131. Saxon LA, Bristow MR, Boehmer J, et al. Predictors of sudden cardiac death and appropriate shock in the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Trial. *Circulation* 2006;114:2766–2772. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.642892

132. Suzuki T, Agarwal SK, Deo R, et al. Kidney function and sudden cardiac death in the community: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J* 2016;180:46–53. Doi: 10.1016/j.ahj.2016.07.004

133. Bleyer AJ, Hartman J, Brannon PC, et al. Characteristics of sudden death in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006;69:2268–2273. Doi: 10.1038/sj.ki.5000446

134. Chan KE, Maddux FW, Tolkoff-Rubin N, et al. Early

outcomes among those initiating chronic dialysis in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2642–2649. Doi: 10.2215/CJN.03680411

135. Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2011;80:572–586 Doi: 10.1038/ki.2011.223

136. Herzog CA, Mangrum JM, Passman R. Sudden cardiac death and dialysis patients. *Semin Dial* 2008;21:300–307. Doi: 10.1111/j.1525-139X.2008.00455.x

137. Robinson BM, Zhang J, Morgenstern H, et al. Worldwide, mortality risk is high soon after initiation of hemodialysis. *Kidney Int* 2014;85:158–165 Doi: 10.1038/ki.2013.252

138. Weinhandl E, Constantini E, Everson S, et al. Peer kidney care initiative 2014 report: dialysis care and outcomes in the United States. *Am J Kidney Dis* 2015;65:A6. Doi: 10.1053/j.ajkd.2015.03.021

139. U.S. Renal Data System, 2017 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2017. Doi: https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.01.036

140. Wetmore JB, Gilbertson DT, Liu J, Collins AJ. Improving outcomes in patients receiving dialysis: the peer kidney care initiative. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11: 1297–1304. Doi: 10.2215/CJN.12981215

141. Chugh SS, Reinier K, Teodorescu C et al. Epidemiology of sudden cardiac death: clinical and research implications. *Prog Cardiovasc Dis* 2008;51:213–228 Doi: 10.1016/j.pcad.2008.06.003

142. Desai AS, McMurray JJ, Packer M, et al. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. *Eur Heart J* 2015;36:1990–1997. Doi: 10.1093/eurheartj/ehv186

143. Solomon SD, Zelenkofske S, McMurray JJ, et al. Sudden death in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. *N Engl J Med* 2005;352: 2581–2588. Doi: 10.1056/NEJMoa043938

144. Pun PH, Herzog CA, Middleton JP. Improving ascertainment of sudden cardiac death in patients with end stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7: 116–122. Doi: 10.2215/CJN.02820311

145. Wan C, Herzog CA, Zareba W, Szymkiewicz SJ. Sudden cardiac arrest in hemodialysis patients with wearable cardioverter defibrillator. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2014;19:247–257. Doi: 10.1111/anec.12119

146. Wong MC, Kalman JM, Pedagogos E, et al. Temporal distribution of arrhythmic events in chronic kidney disease: highest incidence in the long interdialytic period. *Heart Rhythm* 2015;12:2047–2055. Doi: 10.1016/j.hrthm.2015.06.033

147. Pun PH, Lehigh RW, Honeycutt EF, et al. Modifiable risk factors associated with sudden cardiac arrest within hemodialysis clinics. *Kidney Int* 2011;79:218–227. Doi: 10.1038/ki.2010.315

148. Shastri S, Tangri N, Tighiouart H, et al. Predictors of sudden cardiac death: a competing risk approach in the hemodialysis study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:123–130 Doi: 10.2215/CJN.06320611

149. Friedman AN, Yu Z, Tabbey R, Denski et al. Inverse relationship between long-chain n-3 fatty acids and risk of sudden cardiac death in patients starting hemodialysis. *Kidney Int* 2013;83:1130–1135 Doi: 10.1038/ki.2013.4

150. Kruzan RM, Herzog CA, Wu A et al. Association of NT-proBNP and cTnI with outpatient sudden cardiac death in hemodialysis patients: the Choices for Healthy Outcomes in Caring for ESRD (CHOICE) study. *BMC Nephrol* 2016; 17:18. https://doi.org/10.1186/s12882-016-0230-x

151. Sandoval Y, Herzog CA, Love SA et al. Prognostic value of serial changes in high sensitivity cardiac troponin I and T over 3 months using reference change values in hemodialysis patients. *Clin Chem* 2016; 62: 631–638. https://doi.org/10.1373/clinchem.2015.251835

152. Wang AY, Lam CW, Chan IH et al. Sudden cardiac death in end-stage renal disease patients: a 5-year prospective analy-

- sis. *Hypertension* 2010; 56: 210–216. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.151167>
153. Winkler K, Wanner C, Drechsler C et al. German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Change in N-terminal-pro-B-type natriuretic-peptide and the risk of sudden death, stroke, myocardial infarction, and all-cause mortality in diabetic dialysis patients. *Eur Heart J* 2008;29: 2092–2099. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn278>
154. Katritsis DG, Zareba W, Camm AJ. Nonsustained ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2012;60: 1993–2004. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.12.063>
155. Roberts R, Jeffrey C, Carlisle G, Brierley E. Prospective investigation of the incidence of falls, dizziness and syncope in haemodialysis patients. *Int Urol Nephrol* 2007;39: 275–279. <https://doi.org/10.1007/s11255-006-9088-3>
156. Charytan DM, Patrick AR, Liu J et al. Trends in the use and outcomes of implantable cardioverter-defibrillators in patients undergoing dialysis in the United States. *Am J Kidney Dis* 2011;58: 409–417. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.03.026>
157. Herzog CA, Li S, Weinhandl ED et al. Survival of dialysis patients after cardiac arrest and the impact of implantable cardioverter defibrillators. *Kidney Int* 2005;68: 818–825. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00462.x>
158. Nakhoul GN, Schold JD, Arrigain S et al. Implantable cardioverter-defibrillators in patients with CKD: a propensity-matched mortality analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10: 1119–1127. <https://doi.org/10.2215/CJN.11121114>
159. Mallamaci F, Zoccali C, Tripepi G et al. Diagnostic potential of cardiac natriuretic peptides in dialysis patients. *Kidney Int* 2001;59: 1559–1566. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.0590041559.x>
160. Sood MM, Pauly RP, Rigatto C, Komenda P. Left ventricular dysfunction in the haemodialysis population. *NDT Plus* 2008;1: 199–205. <https://doi.org/10.1093/ndtplus/sfn074>
161. Pun PH, Al-Khatib SM, Han JY et al. Implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention of sudden cardiac death in CKD: a meta-analysis of patient-level data from 3 randomized trials. *Am J Kidney Dis* 2014;64: 32–39. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.12.009>
162. El-Chami MF, Levy M, Kelli HM et al. Outcome of subcutaneous implantable cardioverter defibrillator implantation in patients with end-stage renal disease on dialysis. *J Cardiovasc Electro-physiol* 2015;26: 900–904. <https://doi.org/10.1111/jce.12705>
163. Fotheringham J, Fogarty DG, El Nahas M et al. The mortality and hospitalization rates associated with the long interdialytic gap in thrice-weekly hemodialysis patients. *Kidney Int* 2015;88: 569–575. <https://doi.org/10.1038/ki.2015.141>
164. Brunelli SM, Du Mond C, Oestreich N et al. Serum potassium and short-term clinical outcomes among hemodialysis patients: impact of the long interdialytic interval. *Am J Kidney Dis* 2017;70: 21–29. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.10.024>
165. Rhee CM, Kalantar-Zadeh K. Implications of the long interdialytic gap: a problem of excess accumulation vs. excess removal? *Kidney Int* 2015;88: 442–444. <https://doi.org/10.1038/ki.2015.193>
166. Ribeiro SC, Figueiredo AE, Barretti P, Pecoits-Filho R, de Moraes TP, Aguilera AI. all centers that contributed to BILs. Low serum potassium levels increase the infectious-caused mortality in peritoneal dialysis patients: a Propensity-Matched Score Study. *PLoS One* 2015;10: e0127453. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127453>
167. Pitt B, Rossignol P. Potassium lowering agents: recommendations for physician and patient education, treatment reappraisal, and serial monitoring of potassium in patients with chronic hyperkalemia. *Pharmacol Res* 2017;118: 2–4. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.07.032>
168. Lepage L, Dufour AC, Doiron et al. Randomized clinical trial of sodium polystyrene sulfonate for the treatment of mild hyperkalemia in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10: 2136–2142. <https://doi.org/10.2215/CJN.03640415>
169. Berlyne GM, Janabi K, Shaw AB, Hocken AG. Treatment of hyperkalemia with a calcium-resin. *Lancet* 1966;1: 169–172. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(66\)92460-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(66)92460-3)
170. Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA et al. Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. *N Engl J Med* 2015;372: 211–221. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410853>
171. Weir MR, Bakris GL, Gross C et al. Treatment with patiromer decreases aldosterone in patients with chronic kidney disease and hyperkalemia on renin-angiotensin system inhibitors. *Kidney Int* 2016;90: 696–704. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.04.019>
172. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358: 1547–1559. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801317>
173. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ et al. ALTITUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;367: 2204–2213. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1208799>
174. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH et al. VA NEPHRON-D Investigators. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013;369: 1892–1903. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1303154>
175. Quach K, Ltvyn L, Baigent C et al. The safety and efficacy of mineralocorticoid receptor antagonists in patients who require dialysis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2016;68: 591–598. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.04.011>
176. Weir MR, Kline I, Xie J et al. Effect of canagliflozin on serum electrolytes in patients with type 2 diabetes in relation to estimated glomerular filtration rate (eGFR). *Curr Med Res Opin* 2014;30: 1759–1768. <https://doi.org/10.1185/03007995.2014.919907>
177. Karnik JA, Young BS, Lew NL et al. Cardiac arrest and sudden death in dialysis units. *Kidney Int* 2001;60: 350–357. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.00806.x>
178. Jadoul M, Thumma J, Fuller DS et al. Modifiable practices associated with sudden death among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7: 765–774. <https://doi.org/10.2215/CJN.08850811>
179. Karaboyas A, Zee J, Brunelli SM et al. Dialysate potassium, serum potassium, mortality, and arrhythmia events in hemodialysis: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2017;69: 266–277. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.09.015>
180. Heguilen RM, Sciarano C, Bellusci AD et al. The faster potassium-lowering effect of high dialysate bicarbonate concentrations in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20: 591–597. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh661>
181. Saran R, Bragg-Gresham JL, Levin NW et al. Longer treatment time and slower ultrafiltration in hemodialysis: associations with reduced mortality in the DOPPS. *Kidney Int* 2006;69: 1222–1228. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000186>
182. Burton JO, Jefferies HJ, Selby NM, McIntyre CW. Hemodialysis-induced repetitive myocardial injury results in global and segmental reduction in systolic cardiac function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4: 1925–1931. <https://doi.org/10.2215/CJN.04470709>
183. Cabrera C, Brunelli SM, Rosenbaum D et al. A retrospective, longitudinal study estimating the association between interdialytic weight gain and cardiovascular events and death in hemodialysis patients. *BMC Nephrol* 2015;16: 113. <https://doi.org/10.1186/s12882-015-0110-9>
184. Calkins H, Hindricks G, Cappato R et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Europace* 2018;20: e1. <https://doi.org/10.1093/europace/eux275>

Перевод с английского М.С. Храбровой.

Поступила в редакцию: 21.01.2019

Принята в печать: 01.02.2019

Article received: 21.01.2019

Accepted for publication: 01.02.2019

© А.В. Ватазин, Д.В. Артемов, А.Б. Зулкарнаев, 2019

УДК 616.127-005.4+005.8-054-08

Для цитирования: Ватазин А.В., Артемов Д.В., Зулкарнаев А.Б. Профилактика и лечение синдрома ишемии-реперфузии. Нефрология 2019; 23 (2): 41-48. DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-2-41-48

For citation: Vatazin A.V., Artemov D.V., Zulkarnaev A.B. Prevention and treatment of ischemia-reperfusion syndrome. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (2): 41-48 (In Rus.). DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-2-41-48

А.В. Ватазин, Д.В. Артемов, А.Б. Зулкарнаев*

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СИНДРОМА ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ

Хирургическое отделение трансплантологии и диализа, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Россия

A.V. Vatazin, D.V. Artemov, A.B. Zulkarnaev*

PREVENTION AND TREATMENT OF ISCHEMIA-REPERFUSION SYNDROME

Surgery department of transplantation and dialysis, Moscow Regional Research and Clinical Institute, Russia

РЕФЕРАТ

Основные негативные последствия ишемии-реперфузии почек – рано развивающаяся тяжелая хроническая дисфункция трансплантата, а в наиболее тяжелых случаях – функция трансплантированной почки не восстанавливается (первично нефункционирующий трансплантат). В результате утраты функции трансплантата пациент, как правило, возвращается на диализ. Эти осложнения чаще встречаются при трансплантации почек от «доноров с расширенным критериями», так как эти органы наиболее чувствительны повреждениям, развивающимся в результате синдрома ишемии-реперфузии (ИР-синдром). При этом, доля таких (субоптимальных) доноров постепенно растет в России. Золотым стандартом при трансплантации почки остается холодовая консервация органа в специальных растворах, однако, это не в состоянии полностью защитить орган. В статье представлены основные перспективные методы, которые позволяют снизить тяжесть ишемического и реперфузионного повреждения: кондиционирование донора, ишемическое preconditioning, различные варианты консервации почки, воздействие на медиаторы воспаления, применение биологических таргетных препаратов. Тем не менее, патогенез ИР-синдрома изучен значительно лучше, чем методы его коррекции. На данный момент имеются лишь косвенные или экспериментальные свидетельства того, что тяжесть ИР-синдрома может быть уменьшена за счет фармакопротекции органа до изъятия, при консервации, а также в раннем послеоперационном периоде. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на поиск возможностей снижения тяжести ишемического и реперфузионного повреждения трансплантата.

Ключевые слова: трансплантация почки, патогенез, ишемия, реперфузия, повреждение почек, почечный аллотрансплантат

ABSTRACT

The main negative consequences of ischemia-reperfusion of the kidneys are the early developing severe chronic dysfunction of the graft, and in the most severe cases the function of the transplanted kidney is not restored (primary non-functioning graft). As a result of loss of transplant function, the patient usually returns to dialysis. These complications are more common in kidney transplants from "donors with extended criteria," since these organs are most sensitive to damage resulting from ischemia-reperfusion syndrome (IR syndrome). At the same time, the share of such (suboptimal) donors is gradually increasing in Russia. Cold preservation of the organ in special solutions remains the gold standard for kidney transplantation, however, it is not able to fully protect the organ. The article presents the main promising methods that reduce the severity of ischemic and reperfusion injury: donor conditioning, ischemic preconditioning, various variants of kidney preservation, effects on inflammatory mediators, application of biological target drugs. Nevertheless, the pathogenesis of ischemia-reperfusion syndrome has been studied much better than the methods of its correction. Currently, there are only indirect or experimental evidence that the severity of the syndrome of IR can be reduced due to the pharmacoprotection of the organ before donation, during preservation, as well as in the early postoperative period. Further research is needed to find ways to reduce the severity of ischemic and reperfusion injury of the graft.

Keywords: kidney transplantation, pathogenesis, ischemia, reperfusion, renal injury, renal allograft

Основные негативные последствия ишемии-реперфузии почек – рано развивающаяся тяжелая

хроническая дисфункция трансплантата, а в наиболее тяжелых случаях – функция трансплантированной почки не восстанавливается (первично нефункционирующий трансплантат). В результате утраты функции трансплантата пациент, как правило, возвращается на диализ. Эти осложнения чаще встречаются при трансплантации почек

*Артемов Д. В. 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 6. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», хирургическое отделение трансплантологии и диализа. Тел.: (926) 528-96-52, E-mail: anatom555@yandex.ru

от «доноров с расширенным критериями», так как эти органы наиболее чувствительны повреждениям, развивающимся в результате синдрома ишемии-реперфузии (ИР-синдром). При этом, доля таких (субоптимальных) доноров постепенно растет в России. Золотым стандартом при трансплантации почки остается холодовая консервация органа в специальных растворах, однако, это не в состоянии полностью защитить орган. Тем самым подчеркивается актуальность разработок новых стратегий для улучшения сохранения и восстановления трансплантата [1]. Различные методы фармакопротекции и фармакокоррекции, организационные и другие методы могут значительно снизить тяжесть ИР-синдрома.

Особенности реанимационных мероприятий у донора. Эффективный контроль состояния потенциальных доноров в отделении интенсивной терапии повышает пригодность органов для трансплантации. Несмотря на то, что существуют определенные протоколы кондиционирования донора, неизбежно развивающиеся нарушения гомеостаза значительным образом влияют на качество донорских органов. Существуют различные подходы для того, чтобы уменьшить патологическое воздействие смерти мозга на почки [2].

Смерть мозга вызывает каскад гормональных изменений, таких как изменение уровня катехоламинов, которые приводят к нарушению иннервации сосудов и гемодинамическим изменениям – гипотонии и органной гипоперфузии. Артериальная гипотензия требует адекватного фармакологического вмешательства. Хотя экзогенные катехоламины эффективно используются в борьбе с гемодинамическими изменениями, некоторые из них оказывают влияние на функцию трансплантата [3]. Было установлено, что своевременная коррекция сосудистой дисфункции с помощью допамина снижает риск отсроченной функции трансплантата, в то время как использование норадреналина этот риск увеличивает [4]. Таким образом, выбор вазоактивного препарата оказывает влияние на результат трансплантации [5].

Кроме того, смерть мозга ассоциирована с высвобождением провоспалительных цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 [6]. Гипоперфузия и воспалительная реакция оказывают повреждающее действие на трансплантат еще до развития ИР-синдрома, что потенциально может объяснять низкий уровень выживаемости трансплантатов, полученных от доноров, перенесших смерть мозга, по сравнению с прижизненными донорами [7].

Было показано, что применение низкомолекулярного гидроксипропилкрахмала при кондиционировании донора более благоприятно, чем применение высокомолекулярного [8]. Исследование почек, изъятие которых производилось в течение 24 ч после смерти мозга, показало негативное влияние применения адреналина, маннитола, десмопрессина [9]. Последующие исследования показали значительную связь особенностей кондиционирования донора и результатов трансплантации почки [10].

Ишемическое прекондиционирование. Другая протективная техника – ишемическое прекондиционирование донора, которая заключается в применении коротких циклов ишемии-реперфузии до изъятия органа с целью повышения его толерантности к ишемии. Однако непосредственное пережатие почечной ножки приводит к неоднозначным результатам. Известен метод, называемый «дистанционное ишемическое прекондиционирование», который заключается в проведении кратких циклов ишемии-реперфузии конечностей с использованием манжеты для измерения артериального давления [11, 12]. Хотя данный метод ранее не применяли при трансплантации, ряд клинических исследований продемонстрировали снижение частоты повреждения почек у пациентов, перенесших плановую операцию на сердце, с предварительным проведением прекондиционирования по данной методике [13].

Исследования показали, что двустороннее наложение манжет оказывает более выраженный защитный эффект от ИР-синдрома по сравнению с односторонним. Авторы сделали вывод, что масса ткани, использованная для дистанционного ишемического прекондиционирования, имеет важное значение для выживаемости трансплантата [14]. На сегодняшний день эффективность этого метода доказана в других областях медицины, в частности в кардиохирургии [15].

После получения многообещающих результатов дистанционного ишемического прекондиционирования при трансплантации почки в экспериментальных моделях на животных [16] было проведено несколько клинических испытаний при аллотрансплантации трупной почки (АТПП). Результаты этих исследований противоречивы, что, вероятно, связано с разнородностью временных интервалов предтрансплантационной ишемии, ограниченным размером выборки и другими пациент-ассоциированными причинами, но все же демонстрируют клиническую эффективность методики [12]. Так, в работе J. Wu и соавт. (2014)

48 реципиента парных донорских почек были рандомизированы в группы получающих и не получающих ишемическое прекондиционирование. Согласно результатам, у пациентов исследуемой группы были значимо ниже уровни креатинина и выше скорость клубочковой фильтрации через 12 ч после трансплантации ($p < 0,05$), хотя эти различия нивелировались в течение 1–14. Также в группе получающих ишемическое прекондиционирование были значительно ниже ранние маркеры ИР-синдрома (желатиназа-ассоциированный липокаин нейтрофилов мочи). Авторы заключили, что ишемическое прекондиционирование ускоряет восстановление функции почек у реципиентов после трансплантации почек [17]. Рандомизированные клинические исследования оценки эффективности ишемического прекондиционирования в настоящее время продолжаются [18].

Консервация почки. Между изъятием органа и трансплантацией проходит определенное время. В течение этого времени орган подвержен повреждению в результате метаболического ацидоза, ионного дисбаланса и иных причин, деструктивное влияние которых может быть уменьшено путем применения холодовой консервации. Было предложено несколько методов консервации [19].

Одним из стандартных методов снижения тяжести повреждения органа является холодовая консервация – консервация органов и тканей охлаждением в жидких средах до температуры, близкой к 2–4 °С. Перспективы развития этого метода заключаются в добавлении новых компонентов к уже существующим растворам или приготовление совершенно новых растворов [20]. Так, добавление к раствору холодовой консервации полиэтиленгликоля и ингибиторов р38 МАР-киназы, замедляющих истощение АТФ и ингибирующих накопление кальция в клетке, успешно применили с целью уменьшения выраженности ИР-синдрома после трансплантации [21, 22].

Однако термические повреждения, которые орган может получить в результате непосредственно холодовой консервации, сложности в оценке жизнеспособности органа и поддержания стабильной температуры в заданном узком диапазоне, диктуют необходимость модернизации метода [23].

С расширением критериев отбора доноров проблема хранения органов приобретает все большую актуальность. Аппарат гипотермической перфузии (АГП) все чаще используют в качестве альтернативы метода холодовой консервации трансплантатов, полученных от субоптимальных доноров [24, 25]. Хотя вопрос о эффективности ис-

пользования АГП остается спорным, тем не менее существуют ряд исследований, подтверждающих преимущество этого метода по сравнению с холодовой консервацией с точки зрения одногодичной и десятилетней выживаемости трансплантатов [26–28]. Особенно эффективно его применение у доноров с расширенными критериями [29, 30], а также у доноров с небьющимся сердцем [30, 31]. АГП может быть полезен для снижения тяжести хронического отторжения, интерстициального фиброза, тубулярной атрофии [24].

Еще одно преимущество АГП – это возможность непосредственной оксигенации перфузата, что в опытах на свиньях также способствовало повышению жизнеспособности почки [32].

Основной механизм, благодаря которому использование аппарата гипотермической перфузии улучшает качество трансплантата при АТП, до сих пор остается неясным. Есть данные, что у животных при применении АГП существенно подавляется экспрессия мРНК ММР-9 и NF-κB, а также провоспалительных цитокинов, что может быть защитным механизмом при ИР-синдроме [33, 34].

Нормотермическая консервация. Метод нормотермической консервации лишен многих недостатков холодовой консервации. Нормотермическая консервация может способствовать лучшему восстановлению функции трансплантата по сравнению с холодовой консервацией. В основе техники лежит создание физиологической среды для трансплантата во время его хранения, которая достигается благодаря использованию специальных перфузионных растворов и посредством специальных аппаратов для перфузии. Так, исследования на свиньях показали, что нормо- или субнормотермическая перфузия эффективно поддерживают жизнеспособность органа [35]. Более того, трансплантаты, подвергшиеся нормотермической консервации *ex vivo*, продемонстрировали более низкий креатинина сыворотки реципиента через 1–7 сут после трансплантации и более низкие пиковые значения креатинина. Эффективность этого метода подтверждает и исследование иммунных маркеров ишемии. Таким образом, описанная методика консервации улучшает посттрансплантационную функцию и может способствовать расширению пула доноров [36]. Показано, что использование метода нормотермической консервации позволяет производить эффективную оценку качества и пригодности почки к трансплантации [37].

Наибольший опыт применения метода получен в гепатологии. Данные пилотных испытаний

дают основания для расширенных клинических исследований [38–40].

Воздействие на медиаторы воспаления. Ввиду того, что большинство провоспалительных цитокинов требуют активации транскрипционного фактора NF- κ B [41], блок передачи сигнала на этом уровне занимает особое место в лечении ИР-синдрома. Для активации NF- κ B необходима p38 MAP-киназа и, следовательно, ингибирование этой киназы способствует снижению цитокинов и, соответственно, уменьшению повреждения в ходе ИР-синдрома, что и было показано в экспериментальной модели гипоксии [42].

В цитоплазме клетки NF- κ B находится в неактивном состоянии в комплексе с цитозольным ингибиторным белком I κ B. Стимулирующий агент приводит к тому, что I κ B фосфорилируется под действием киназы IKK (I κ B-киназа), что приводит к деградации I κ B в результате действия протеасомы 26S. При этом NF- κ B высвобождается от ингибирующего комплекса, транслируется в ядро и активирует транскрипцию контролируемых генов. Определенные антагонисты комплекса IKK способствуют уменьшению повреждений, вызванных ИР-синдромом [43]. Однако этот подход требует дальнейших исследований для применения его в трансплантологии.

Другой способ препятствовать деградации I κ B – ингибирование протеасом, отвечающих за его разрушение. Введение ингибитора протеасом лактацистина (lactacystin) или его производного PS519 до начала ишемии может предотвратить ишемические повреждения при почечной, церебральной, а также печеночной ишемии [44, 45].

Наконец, возможно ингибирование непосредственно генов экспрессии NF- κ B, но на сегодняшний день недостаточно исследований для клинического применения этого метода [46].

Известно, что продукция цитокинов увеличивается уже через несколько часов после трансплантации, и ингибирование NF- κ B, p38 MAPK эффективно уменьшают повреждения при ИР-синдроме. Тем не менее, для уменьшения действия цитокинов недостаточно только сократить их продукцию, должны быть заблокированы их эффекты.

Перспективными мишенями для этого направления лечения являются Met-RANTES – производное хемокина RANTES – которое блокирует действие RANTES на уровне рецепторов. При этом благоприятный эффект достигается за счет уменьшения воспалительного ответа, в результате чего долгосрочные результаты функционирования

трансплантата оказываются лучше. Аналогичные эффекты были достигнуты при блокаде MCP-1 и MIP [47].

Помимо хемокинов, важную роль в патогенезе ИР-синдрома играют цитокины, особенно ИЛ-1. Физиологическое действие ИЛ-1 ингибируется ИЛ-1-РА (рецепторный антагонист) (подобные препараты используются при лечении ревматоидного артрита). Эксперименты на крысах показали, что животные, у которых лечение ИР-синдрома осуществлялось с использованием ИЛ-1-РА, имели значительно менее выраженные повреждения. Также уменьшались воспалительная инфильтрация паренхимы почки и количество апоптотических клеток по сравнению с нелеченной контрольной группой [48].

Молекулы адгезии, в частности LFA-1 и ICAM-1, необходимы для миграции иммунных клеток из сосудистого пространства в ткани. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что снижение экспрессии молекул адгезии оказывает благоприятный эффект на последствия ИР-повреждений после трансплантации [49, 50]. Так, опубликованы результаты клинических исследований препарата эфализумаб, в состав которого входит человеческие антитела IgG1 к LFA-1. Введение их реципиенту после трансплантации почки сопровождалось снижением тяжести повреждения в результате ИР-синдрома [51]. Однако более детальная информация об отсроченном влиянии данного вида лечения на трансплантат отсутствует. Использование анти-ICAM-1 антител в целях предотвращения острого отторжения трансплантата не показало преимуществ по сравнению с обычной иммуносупрессивной терапией [52].

Положительные результаты были получены при использовании антагонистов Р-селектина, при этом за счет снижения фиксации иммунных клеток на стенках эндотелия сокращалась инфильтрация воспалительных клеток в почечном интерстиции. В целом же, на сегодняшний день терапия, основанная на устранении эффектов молекул адгезии, нуждается в большем количестве экспериментальных и клинических исследований [53, 54].

Наконец, еще одним звеном в патогенезе выработки медиаторов воспаления является система комплемента. Ингибирование комплемента C5 и C1 в экспериментах с животными также продемонстрировало благоприятное влияние на течение ишемии-реперфузии на восстановление функции и выживаемости трансплантата [55, 56].

Некоторые ингибиторы, такие как C1INH, уже используются в клинике при других патологиях, однако требуются дальнейшие исследования для выяснения их механизма действия при ИР-синдроме [57].

Таким образом, возможности терапевтического лечения ИР-синдрома путем воздействия на медиаторы воспаления достаточно широки, и дальнейшие исследования в этом направлении могут принести значительные результаты.

Применение биологических таргетных препаратов. Предупреждение иммунологических нарушений как последствия ИР-синдрома путем блокирования тех или иных патогенетических звеньев воспаления является перспективным направлением исследований последних нескольких лет. Учитывая, что важную роль в развитии дисфункции трансплантата при ИР-синдроме играет комплемент, были разработаны ряд биологических агентов, воздействующих на его компоненты [58].

Гуманизированные моноклональные антитела к C5-компоненту (экулизумаб) исходно продемонстрировали эффективность при атипичном гемолитико-уремическом синдроме, в том числе после трансплантации почки [59]. Далее ряд доклинических испытаний определили такие направления его использования, как несовместимая по АВ0 трансплантация, предотвращение острого и хронического отторжения трансплантата, а также отсроченной его функции [60]. В недавнем рандомизированном клиническом исследовании биологических агентов в профилактике и улучшении исходов ИР-синдрома у пациентов, получавших экулизумаб, была отмечена значительно лучшая ранняя функция трансплантата, меньше артериолярного гиалиноза и хронической гломерулопатии при протокольной биопсии, сделанной на 30-й день, 1 и 3 года после трансплантации. Был сделан вывод, что препарат ассоциирован с предупреждением ранней дисфункции и снижением выраженности морфологических изменений трансплантированной почки [61].

Другим направлением снижения активации комплемента стало использование человеческих C1-блокаторов. В мышинной модели у животных, получавших C1-ингибитор до реперфузии, значительно улучшалась выживаемость наряду с улучшением функции почек. Предварительное введение препарата также предотвращало выделение ИЛ-6, CXCL1 и MCP-1, высвобождение C5a и C3b, а также инфильтрацию нейтрофилами и макрофагами почечной ткани. Этот противовоспа-

лительный эффект коррелировал со значительным снижением экспрессии маркеров фиброза альфа-гладкомышечного актина, десмина и пикросириуса красного в течение 30 и 90 дней после ИР и сниженных почечных уровней TGF- β 1 по сравнению с контрольной группой [62]. Аналогичные данные были получены на крысах, причем, кроме описанных эффектов, C1-ингибитор предотвращал активацию эндотелиальных клеток, блокируя эндотелиальный механизм повреждения при ИР-синдроме [63].

В настоящее время ведутся экспериментальные исследования применения других блокаторов комплемента (блокаторы альтернативного пути активации, анти-fB), демонстрирующие многообещающие данные при ИР [64].

Перспективы применения клеточной терапии. Большим терапевтическим репаративным и регенеративным потенциалом обладают мезенхимальные стволовые клетки (МСК), которые являются перспективным кандидатом для предупреждения и лечения ИР-синдрома. МСК мигрируют в поврежденные ишемией участки почечной ткани, где проявляют противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства. МСК могут модифицировать микроокружение и способствовать восстановлению тубулярных клеток с помощью паракринных факторов [65].

Опубликованы данные, полученные на крысах, о положительном влиянии на дисфункцию почек после ИР микрочастиц, полученных из эндотелиальных клеток-предшественниц (защитные микроРНК, в частности, miR-126) [66]. Привлекательным для исследователей типом МСК являются регенерирующие клетки эндометрия, также показавшие в эксперименте на мышах эффективное предотвращение последствий ИР, связанное с с увеличением уровней ИЛ-4 в сыворотке, но снижением ФНО- α , IFN- γ и ИЛ-6, а также снижение селезеночных и почечных CD4⁺ и CD8⁺ популяций Т-клеток [67].

Таким образом, использование субоптимальных доноров для трансплантации почки становится все более актуальным, ввиду того, что скомпрометированный орган более остро реагирует на изменения в ходе ИР-синдрома. Непосредственно патогенез данного синдрома представляет собой систему сложных молекулярных и клеточных взаимодействий, в которых значительная роль отводится медиаторам воспаления. Так, ишемические изменения в клетке, накоплений АФК, активация системы комплемента в ответ на ИР-синдром приводят к увеличению секреции ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8,

МСП-1, RANTES и других активных молекул, потенцирующих воспалительную реакцию. В связи с этим перспективным методом лечения ИР-синдрома может быть удаление цитокинов и хемокинов из кровотока реципиента. Тем не менее, патогенез синдрома ишемии-реперфузии изучен значительно лучше, чем методы его коррекции. На данный момент имеются лишь косвенные или экспериментальные свидетельства того, что тяжесть синдрома ИР может быть уменьшена за счет фармакопротекции трансплантата до изъятия, при консервации, а также в раннем послеоперационном периоде. При этом ишемия-реперфузия остается одним из основных факторов, определяющих функциональную состоятельность трансплантата, а также его выживаемость. Почки, подвергшиеся тяжелой травме в результате ишемии/реперфузии, имеют плохой прогноз долгосрочной выживаемости, а также повышенную иммуногенность, что, в свою очередь, требует агрессивной иммуносупрессивной терапии и повышает риск инфекционных осложнений [68, 69]. Это диктует необходимость продолжения исследований, направленных на поиск возможностей снижения тяжести ишемического и реперфузионного повреждения трансплантата.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Bon D, Chatauret N, Giraud S et al. New strategies to optimize kidney recovery and preservation in transplantation. *Nat Rev Nephrol* 2012 May 1;8(6):339–347. Doi: 10.1038/nrneph.2012.83
2. Westendorp WH, Leuvenink HG, Ploeg RJ. Brain death induced renal injury. *Curr Opin Organ Transplant* 2011;16(2):151–156. Doi: 10.1097/MOT.0b013e328344a5dc
3. Pratschke J, Wilhelm MJ, Laskowski I et al. Influence of donor brain death on chronic rejection of renal transplants in rats. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(11):2474–2481
4. Giral M, Bertola JP, Foucher Y et al. Effect of brain-dead donor resuscitation on delayed graft function: results of a monocentric analysis. *Transplantation* 2007;83(9):1174–1181
5. Ranasinghe AM, Bonser RS. Endocrine changes in brain death and transplantation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25(5):799–812. Doi: 10.1016/j.beem.2011.03.003
6. Gasser M, Waaga AM et al. Organ transplantation from brain-dead donors: its impact on short- and long-term outcome revisited. *Transplant Rev* 2001;15:1–10
7. Bouma HR, Ploeg RJ, Schuur TA. Signal transduction pathways involved in brain death-induced renal injury. *Am J Transplant* 2009;9(5):989–997. Doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02587.x
8. Blasco V, Leone M, Antonini F et al. Comparison of the novel hydroxyethylstarch 130/0.4 and hydroxyethylstarch 200/0.6 in brain-dead donor resuscitation on renal function after transplantation. *Br J Anaesth* 2008;100(4):504–508. Doi: 10.1093/bja/aen001
9. Blasco V, Leone M, Bouvenot J et al. Impact of intensive care on renal function before graft harvest: results of a monocentric study. *Crit Care* 2007;11(5):R103
10. Damman J, Hoeger S, Boneschansker L et al. Targeting complement activation in brain-dead donors improves renal function after transplantation. *Transpl Immunol* 2011;24(4):233–237. Doi: 10.1016/j.trim.2011.03.001
11. Huang Y, Shan J, Wang C et al. Can ischemic preconditioning alone really protect organs from ischemia reperfusion injury in transplantation. *Transpl Immunol* 2009;20(3):127–131. Doi: 10.1016/j.trim.2008.08.002
12. Cheungpasitporn W, Khoury NJ, Thongprayoon C, Craici IM. Is Remote Ischemic Conditioning of Benefit to Patients Undergoing Kidney Transplantation? *J Invest Surg* 2017; 12:1–3. Doi: 10.1080/08941939.2017.1380090
13. Zimmerman RF, Ezeanuna PU, Kane JC et al. Ischemic preconditioning at a remote site prevents acute kidney injury in patients following cardiac surgery. *Kidney Int* 2011;80(8):861–867. Doi: 10.1038/ki.2011.156
14. Wever KE, Warlé MC, Wagener FA et al. Remote ischaemic preconditioning by brief hind limb ischaemia protects against renal ischaemia-reperfusion injury: the role of adenosine. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(10):3108–3117. Doi: 10.1093/ndt/gfr103
15. Hausenloy DJ, Yellon DM. The therapeutic potential of ischemic conditioning: an update. *Nat Rev Cardiol* 2011;8(11):619–629. Doi: 10.1038/nrcardio.2011.85
16. Kierulf-Lassen C, Kristensen ML, Birn H et al. No Effect of Remote Ischemic Conditioning Strategies on Recovery from Renal Ischemia-Reperfusion Injury and Protective Molecular Mediators. *PLoS One* 2015;10(12):e0146109. Doi: 10.1371/journal.pone.0146109. eCollection 2015
17. Wu J, Feng X, Huang H et al. Remote ischemic conditioning enhanced the early recovery of renal function in recipients after kidney transplantation: a randomized controlled trial. *J Surg Res* 2014;188(1):303–308. Doi: 10.1016/j.jss.2013.06.058
18. Krogstrup NV, Oltean M, Bibby BM et al. Remote ischaemic conditioning on recipients of deceased renal transplants, effect on immediate and extended kidney graft function: a multicentre, randomised controlled trial protocol (CONTEXT). *BMJ Open* 2015;5(8):e007941. Doi: 10.1136/bmjopen-2015-007941
19. Kosieradzki M, Rowiński W. Ischemia/reperfusion injury in kidney transplantation: mechanisms and prevention. *Transplant Proc* 2008;40(10):3279–3288. Doi: 10.1016/j.transproceed.2008.10.004
20. Jamieson RW, Friend PJ. Organ reperfusion and preservation. *Front Biosci* 2008;13:221–235
21. Koike N, Takeyoshi I, Ohki S et al. Effects of adding P38 mitogen-activated protein-kinase inhibitor to celsior solution in canine heart transplantation from non-heart-beating donors. *Transplantation* 2004;77(2):286–292
22. Yoshinari D, Takeyoshi I, Kobayashi M et al. Effects of a p38 mitogen-activated protein kinase inhibitor as an additive to university of wisconsin solution on reperfusion injury in liver transplantation. *Transplantation* 2001;72(1):22–27
23. Hauet T, Goujon JM, Baumert H et al. Polyethylene glycol reduces the inflammatory injury due to cold ischemia/reperfusion in autotransplanted pig kidneys. *Kidney Int* 2002;62(2):654–667
24. Kwiatkowski A, Wszola M, Kosieradzki M et al. The early and long term function and survival of kidney allografts stored before transplantation by hypothermic pulsatile perfusion. A prospective randomized study. *Ann Transplant* 2009;14(1):14–17
25. Diuwe P, Domagala P, Durlak M et al. The effect of the use of a TNF-alpha inhibitor in hypothermic machine perfusion on kidney function after transplantation. *Contemp Clin Trials* 2017;59:44–50. Doi: 10.1016/j.cct.2017.05.013
26. Moers C, Smits JM, Maathuis MH et al. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N Engl J Med* 2009;360(1):7–19. Doi: 10.1056/NEJMoa0802289
27. Irish WD, Katz E. Cold machine perfusion or static cold storage of kidneys: why the debate continues. *Am J Transplant* 2010;10(9):1955–1956. Doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03217.x
28. Barrou B, Chatauret N, Hauet T et al. Ischemia-reperfusion. Preservation solution and hypothermic machine perfusion. *Prog Urol* 2016;26(15):964–976. Doi: 10.1016/j.purol.2016.08.007
29. Hevesi ZG, Lopukhin SY, Angelini G, Coursin DB. Supportive care after brain death for the donor candidate. *Int Anesthesiol Clin* 2006;44(3):21–34
30. Ravaioli M, De Pace V, Comai G et al. Successful Dual Kidney Transplantation After Hypothermic Oxygenated Perfusion

of Discarded Human Kidneys. *Am J Case Rep* 2017;18:1009–1013

31. Treckmann J, Moers C, Smits JM et al. Machine perfusion versus cold storage for preservation of kidneys from expanded criteria donors after brain death. *Transpl Int* 2011;24(6):548–554. Doi: 10.1111/j.1432-2277.2011.01232.x

32. Maathuis MH, Manekeller S, van der Plaats A et al. Improved kidney graft function after preservation using a novel hypothermic machine perfusion device. *Ann Surg* 2007;246(6):982–988; discussion 989–91

33. Fu Z, Ye Q, Zhang Y et al. Hypothermic Machine Perfusion Reduced Inflammatory Reaction by Downregulating the Expression of Matrix Metalloproteinase 9 in a Reperfusion Model of Donation After Cardiac Death. *Artif Organs* 2016;40(6):E102–111. Doi: 10.1111/aor.12658

34. Ge YZ, Wu R, Xin H et al. Effects of ischemic preconditioning on the systemic and renal hemodynamic changes in renal ischemia reperfusion injury. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8(2):1128–1140. eCollection 2015

35. van de Kerkhove MP, Hoekstra R, van Nooijen FC et al. Subnormothermic preservation maintains viability and function in a porcine hepatocyte culture model simulating bioreactor transport. *Cell Transplant* 2006;15(2):161–168

36. Kathis JM, Echeverri J, Chun YM et al. Continuous Normothermic Ex Vivo Kidney Perfusion Improves Graft Function in Donation After Circulatory Death Pig Kidney Transplantation. *Transplantation* 2017;101(4):754–763. Doi: 10.1097/TP.0000000000001343

37. Kathis JM, Hamar M, Echeverri J et al. Normothermic ex vivo kidney perfusion for graft quality assessment prior to transplantation. *Am J Transplant* 2018;18(3):580–589. Doi: 10.1111/ajt.14491

38. Gage F, Leeser DB, Porterfield NK et al. Room temperature pulsatile perfusion of renal allografts with Lifer compared with hypothermic machine pump solution. *Transplant Proc* 2009;41(9):3571–3574. Doi: 10.1016/j.transproceed.2009.06.228

39. Regner KR, Nilakantan V, Ryan RP et al. Protective effect of Lifer solution in experimental renal ischemia-reperfusion injury. *J Surg Res* 2010;164(2):e291–297. Doi: 10.1016/j.jss.2010.08.033

40. Kathis JM, Paul A, Robinson LA, Selzner M. Ex vivo machine perfusion for renal graft preservation. *Transplant Rev (Orlando)* 2018;32(1):1–9. Doi: 10.1016/j.tre.2017.04.002

41. Furuichi K, Wada T, Kaneko S, Murphy PM. Roles of chemokines in renal ischemia/reperfusion injury. *Front Biosci* 2008;13:4021–4028

42. Jaswal JS, Gandhi M, Finegan BA et al. Inhibition of p38 MAPK and AMPK restores adenosine-induced cardioprotection in hearts stressed by antecedent ischemia by altering glucose utilization. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;293(2):H1107–1114

43. Onai Y, Suzuki J, Kakuta T et al. Inhibition of IkappaB phosphorylation in cardiomyocytes attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2004;63(1):51–59

44. Itoh M, Takaoka M, Shibata A et al. Preventive effect of lactacystin, a selective proteasome inhibitor, on ischemic acute renal failure in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;298(2):501–507

45. Yao JH, Li YH, Wang ZZ et al. Proteasome inhibitor lactacystin ablates liver injury induced by intestinal ischaemia-reperfusion. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007;34(11):1102–1108

46. Latanich CA, Toledo-Pereyra LH. Searching for NF-kappaB-based treatments of ischemia reperfusion injury. *J Invest Surg* 2009;22(4):301–315

47. Furuichi K, Wada T, Iwata Y et al. Gene therapy expressing amino-terminal truncated monocyte chemoattractant protein-1 prevents renal ischemia-reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(4):1066–1071

48. Bresnihan B, Cunnane G. Interleukin-1 receptor antagonist. *Rheum Dis Clin North Am* 1998;24(3):615–628

49. Martinez-Mier G, Toledo-Pereyra LH, Ward PA. Adhesion molecules in liver ischemia and reperfusion. *J Surg Res* 2000;94(2):185–194

50. Zhou T, Sun GZ, Zhang MJ et al. Role of adhesion molecules and dendritic cells in rat hepatic/renal ischemia-reper-

fusion injury and anti-adhesive intervention with anti-P-selectin lectin-EGF domain monoclonal antibody. *World J Gastroenterol* 2005;11(7):1005–1010

51. Vincenti F, Mendez R, Pescovitz M et al. A phase I/II randomized open-label multicenter trial of efalizumab, a humanized anti-CD11a, anti-LFA-1 in renal transplantation. *Am J Transplant* 2007;7(7):1770–1777

52. Kahan BD, Stepkowski S, Kilic M et al. Phase I and phase II safety and efficacy trial of intercellular adhesion molecule-1 antisense oligodeoxynucleotide (ISIS 2302) for the prevention of acute allograft rejection. *Transplantation* 2004;78(6):858–863

53. Jayle C, Milinkevitch S, Favreau F et al. Protective role of selectin ligand inhibition in a large animal model of kidney ischemia-reperfusion injury. *Kidney Int* 2006;69(10):1749–1755

54. Cheadle C, Watkins T, Ehrlich E et al. Effects of anti-adhesive therapy on kidney biomarkers of ischemia reperfusion injury in human deceased donor kidney allografts. *Clin Transplant* 2011;25(5):766–775. Doi: 10.1111/j.1399-0012.2010.01365.x

55. Lewis AG, Köhl G, Ma Q et al. Pharmacological targeting of C5a receptors during organ preservation improves kidney graft survival. *Clin Exp Immunol* 2008;153(1):117–126. Doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03678.x

56. Castellano G, Intini A, Stasi A et al. Complement Modulation of Anti-Aging Factor Klotho in Ischemia/Reperfusion Injury and Delayed Graft Function. *Am J Transplant* 2016;16(1):325–333. Doi: 10.1111/ajt.13415

57. Davis AE 3rd, Lu F, Mejia P. C1 inhibitor, a multi-functional serine protease inhibitor. *Thromb Haemost* 2010;104(5):886–893. Doi: 10.1160/TH10-01-0073

58. Legendre C, Sberro-Soussan R, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V. The role of complement inhibition in kidney transplantation. *Br Med Bull* 2017;124(1):5–17. Doi: 10.1093/bmb/ldx037

59. Прокопенко Е, Никольская И. Беременность у женщин с хронической почечной недостаточностью. Ч. 1. *Врач* 2013; (8): 9–12 [Prokopenko E., Nikolskaya I. Beremennost u zhenshchin s khronicheskoy pochechnoy nedostatochnostyu. Ch. 1. *Vrach* 2013; (8): 9–12]

60. Legendre C, Sberro-Soussan R, Zuber J et al. Eculizumab in renal transplantation. *Transplant Rev (Orlando)* 2013;27(3):90–92. Doi: 10.1016/j.trre.2013.04.002

61. Kaabak M, Babenko N, Shapiro R et al. A prospective randomized, controlled trial of eculizumab to prevent ischemia-reperfusion injury in pediatric kidney transplantation. *Pediatr Transplant* 2018;22(2). Doi: 10.1111/petr.13129

62. Danobeitia JS, Ziemelis M, Ma X et al. Complement inhibition attenuates acute kidney injury after ischemia-reperfusion and limits progression to renal fibrosis in mice. *PLoS One* 2017;12(8):e0183701. Doi: 10.1371/journal.pone.0183701. eCollection 2017

63. Zhang S, Shaw-Boden J, Banz Y et al. Effects of C1 inhibitor on endothelial cell activation in a rat hind limb ischemia-reperfusion injury model. *J Vasc Surg* 2018. pii: S0741-5214(17)32653-8. Doi: 10.1016/j.jvs.2017.10.072

64. Casiraghi F, Azzollini N, Todeschini M et al. Complement Alternative Pathway Deficiency in Recipients Protects Kidney Allograft From Ischemia/Reperfusion Injury and Alloreactive T Cell Response. *Am J Transplant* 2017;17(9):2312–2325. Doi: 10.1111/ajt.14262

65. Xu H, Chen C, Hu L, Hou J. Gene-modified Mesenchymal Stem Cell-based Therapy in Renal Ischemia-Reperfusion Injury. *Curr Gene Ther* 2017;17(6):453–460. Doi: 10.2174/1566523218666180214094253

66. Bitzer M, Ben-Dov IZ, Thum T. Microparticles and microRNAs of endothelial progenitor cells ameliorate acute kidney injury. *Kidney Int* 2012;82(4):375–377. Doi: 10.1038/ki.2012.152

67. Sun P, Liu J, Li W et al. Human endometrial regenerative cells attenuate renal ischemia reperfusion injury in mice. *J Transl Med* 2016;14:28. Doi: 10.1186/s12967-016-0782-3

68. Ponticelli C. Ischaemia-reperfusion injury: a major protagonist in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc – Eur Ren Assoc* 2014; 29(6):1134–1140

69. Прокопенко ЕИ. Инфекции у пациентов с почечным

трансплантатом (лекция). *Нефрология и диализ* 2008; 10(1):6–15 [Prokopenko El. Infektsii u patsiyentov s pochechnym transplantatom (lektsiya). *Nefrologiya i dializ* 2008; 10 (1): 6–15]

Сведения об авторах:

Проф. Ватазин Андрей Владимирович, д-р мед. наук
129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 6. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», хирургическое отделение трансплантологии и диализа. Тел.: (916) 149-27-91, E-mail: vatazin@yandex.ru

Prof. Andrei Vatazin, D.Med.Sci

129110, Moscow, Schepkina str, 61/2, building 6. Moscow Regional Research and Clinical Institute, Surgery department of transplantation and dialysis. Phone: (916) 149-27-91, E-mail: vatazin@yandex.ru

Артемов Дмитрий Владимирович

129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 6. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», хирургическое отделение трансплантологии и диализа. Тел.: (926) 528-96-52, E-mail: anatom555@yandex.ru

Artemov Dmitriy

129110, Moscow, Schepkina str, 61/2, building 6. Moscow Regional Research and Clinical Institute, Surgery department of transplantation and dialysis. Phone: (926) 528-96-52, E-mail: anatom555@yandex.ru

Зулькарнаев Алексей Батыргараевич, д-р мед. наук

129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 6. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», хирургическое отделение трансплантологии и диализа. Тел.: (916) 705-98-99, E-mail: 7059899@gmail.ru

Alexey Zulkarnaev, D.Med.Sci

129110, Moscow, Schepkina str, 61/2, building 6. Moscow Regional Research and Clinical Institute, Surgery department of transplantation and dialysis. Moscow, Russia. Phone: (916) 705-98-99, E-mail: 7059899@gmail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 09.11.2018

Принята в печать: 01.02.2019

Article received: 09.11.2018

Accepted for publication: 01.02.2019

© А.Ш. Румянцев, Г.А. Земченков, А.Б. Сабодаш, 2019

УДК 616.61-008.64-036.12-085.38 (035.3)

Для цитирования: Румянцев А.Ш., Земченков Г.А., Сабодаш А.Б. К вопросу о перспективах обновления клинических рекомендаций по гемодиализу. Нефрология 2019; 23 (2): 49-76. DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-2-49-76

For citation: Rumyantsev A.Sh., Zemchenkov G.A., Sabodash A.B. To the question about the prospective for the updates of clinical guidelines for hemodialysis. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (2): 49-76 (In Rus.). DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-2-49-76

*А.Ш. Румянцев^{1,2}, Г.А. Земченков^{*3}, А.Б. Сабодаш^{3,4}*

К ВОПРОСУ О ПЕРСПЕКТИВАХ ОБНОВЛЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ГЕМОДИАЛИЗУ

¹ Кафедра факультетской терапии, Санкт-Петербургский государственный университет, ² кафедра пропедевтики внутренних болезней, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, ³ ББраун Авитум Руссланд Клиникс, Санкт-Петербург, ⁴ кафедра нефрологии и диализа, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Россия

A.Sh. Rumyantsev^{1,2}, G.A. Zemchenkov³, A.B. Sabodash^{3,4}

TO THE QUESTION ABOUT THE PROSPECTIVE FOR THE UPDATES OF CLINICAL GUIDELINES FOR HEMODIALYSIS

¹ Saint Petersburg State University Department of Faculty Therapy; ² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, propaedeutic of internal diseases department; ³ BBraun Avitum Russland Clinics; ⁴ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, nephrology and dialysis department, Russia

РЕФЕРАТ

За последние годы получено много новых данных относительно тактики и стратегии диализной терапии, которые требуют пересмотра имеющихся клинических рекомендаций. Данный обзор современных критериев адекватности гемодиализа построен в соответствии с работой групп Согласительной конференции KDIGO 2018 года, являющейся основой разработки обновления будущих клинических рекомендаций Международного общества нефрологов. Следует признать, что интенсификация отдельного сеанса диализа достигла предела в части улучшения значимых исходов. Вместе с тем, индивидуальный выбор модальности диализа, условий старта и подготовки к нему, оптимизация скорости ультрафильтрации, выбор состава диализирующего раствора, использование инструментальных методов в коррекции водного баланса позволяют расширить возможности лечения. Сами результаты лечения следует оценивать с пациент-ориентированных позиций. Понятие «целевая эффективность» для пожилых и ослабленных пациентов должно постепенно уступить место понятию «целевая переносимость», при которой адекватный диализ должен обладать минимальными побочными эффектами. В то же время, более частый высокоэффективный диализ может дать преимущества в группе молодых пациентов с высокими метаболическими потребностями. Стоит обратить внимание на диссонанс между оценкой значимости исходов для пациентов и врачей: взаимное понимание целей и желаний приведет к увеличению податливости лечению и удовлетворенности его результатами. Назначение любого лечения (в том числе, диализа) должно, в первую очередь, не вступать в противоречие с императивом «noli nocere!».

Ключевые слова: гемодиализ, адекватность, клинические рекомендации, водный баланс, биоимпеданс

ABSTRACT

In recent years, many new data have been obtained regarding the tactics and strategy of dialysis therapy, which require a revision of existing clinical guidelines. This review of modern criteria for the adequacy of hemodialysis is built in accordance with the Working groups of the 2018 KDIGO Controversies Conference, which is the basis for the development of the update of future clinical guidelines of the International Society of Nephrology. It should be recognized that the intensification of a certain dialysis session has reached a limit in terms of improving meaningful outcomes. At the same time, the individual choice of dialysis modality, conditions for starting and preparing for it, optimization of the ultrafiltration rate, selection of the composition of dialysis solution, and the use of instrumental methods in correcting the water balance allow expanding the possibilities of treatment. The results of the treatment should be evaluated from a patient-oriented position. The concept of "target efficacy" for elderly and frailty patients should gradually give way to the concept of "target tolerance", in which adequate dialysis should have minimal side effects. At the same time, more frequent, highly effective dialysis may be beneficial in a group of young patients with high metabolic needs. It is worth paying attention to the discord between assessing the significance of outcomes for patients and doctors: a mutual understanding of goals and desires will lead to an increase in compliance with treatment and satisfaction with its results. The purpose of any treatment (including dialysis) should, first of all, not be in conflict with the imperative "noli nocere!".

Keywords: hemodialysis, adequacy, clinical guidelines, volume status, bioimpedance

*Земченков Г.А. 193318, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бадаева, д. 1, стр. 1. ББраун Авитум Руссланд Клиникс. Тел.: +7(812) 334-76-30, E-mail: zga13@yandex.ru

Традиционно появлению нового набора международных рекомендаций KDIGO предшествует Согласительная конференция, которая в отношении заявленной темы прошла 25–28 января 2018 года в Мадриде¹. Такие конференции занимают постановку задачи и определяют рамки будущих рекомендаций. Несмотря на то, что рабочие материалы остаются только в руках узкой группы участников², ознакомиться с базовыми положениями и представить себе будущие контуры рекомендаций можно уже сейчас. Мы считаем необходимым представить российскому читателю основные положения, которые обсуждались на Согласительной конференции в четырех рабочих группах.

Неуклонный рост числа диализных пациентов – почти повсеместное явление (рис. 1а), хотя исключения все же есть, и, возможно, это – реализованный эффект нефропротективной стратегии – широко нами пропагандируемой, но далеко не везде широко воплощенной в жизнь (см. рис. 1б). Для всего мира рост составляет 7 % в год, для России – 10 %.

Более того, в развивающихся странах, а в России – еще в большей степени – этот рост обусловлен непропорционально быстрым увеличением доли коморбидных пациентов – в частности за счет увеличения количества пациентов с сахарным диабетом и прогрессированием тяжести сердечно-сосудистой патологии. Так, увеличение числа новых случаев терминальной почечной недостаточности (тПН) у пациентов с сахарным диабетом за 2003–2015 годы почти втрое превышает общее увеличение частоты новых случаев тПН (рис. 2).

С течением времени также происходят общие изменения в демографии, в ожиданиях пациентов (связанных с лечением), а также условий финансирования. Такие изменения не могут остаться незамеченными и ставят перед здравоохранением новые вызовы, вынуждая смещаться в сторону пациент-ориентированного подхода и прорабатывать обновления различных конкретных аспектов помощи.

В области гемодиализа огласительная конференция выделила четыре таких темы, создав, соответственно, четыре рабочие группы по:

- Выбору начальной модальности диализа

- Выбору времени старта и подготовки к старту
- Подготовке диализного доступа
- Оптимальной адекватности диализа и контролю симптомов.

Не может не вызвать удовлетворения тот факт, что недавнее обновление Российских рекомендаций по гемодиализу/гемодиафильтрации, в принципе, идет в русле планируемого апгрейда международных, хотя и наши рекомендации, безусловно, нуждаются в развитии и дельнейшем уточнении, возможно – с некоторым смещением приоритетов.

Активность первой рабочей группы Согласительной конференции была посвящена выбору метода ЗПТ. Её работа заведомо усложнена отсутствием качественных рандомизированных исследований по сравнению результатов лечения при старте с гемо- или перитонеального диализа [1]. В этих условиях опираться (с меньшей мерой доказательности) можно только на сравнения тщательно сопоставленных групп. Например, для коррекции на различия в составе группы 692 пациента, начавших заместительную почечную терапию (ЗПТ) с перитонеальным диализом (ПД) в Норвегии в 2005–2012 гг., были сопоставлены тому же числу начавших с ГД. Как в анализе результатов «по протоколу», так и в анализе по «фактическому лечению» первоначальный выбор модальности не повлиял на риски смерти (ПД vs. ГД: отношение рисков (ОР) 0,87, 95 % ДИ 0,67–1,12 для 2 лет и 0,95, 95 % ДИ 0,77–1,17 для 5 лет). У пациентов моложе 65 лет выбор ПД обеспечил преимущество: ОР 0,39 (0,19–0,81) для 2 лет и 0,49 (0,27–0,89) для 5 лет соответственно. Выбор ПД не был связан с худшим прогнозом ни в одной из заранее выделенных подгрупп.

Механистический же подход к анализу (в том числе, и с использованием инструмента мета-анализа) всегда игнорирует известную предвзятость формирования избранной популяции («survival bias» – см. ниже). В частности, речь идет о том, что коморбидных пациентов, особенно старших возрастных групп, часто стараются как можно дольше «не брать» на ЗПТ. Иногда это происходит потому, что сами больные отказываются в силу разных причин, в том числе и в связи с недостаточной осведомленностью. В таком случае поздний старт диализа является вынужденной мерой, и при формальном статистическом анализе получается, что те, кто «доживают», имеют лучший прогноз.

В то же время, перитонеальный диализ всегда ассоциировался с несколько более ранним стартом и более плановым стартом. Не вызывает со-

¹ KDIGO Controversies Conference on Dialysis Initiation, Modality Choice and Prescription. January 25–28, 2018

Madrid, Spain; <https://kdigo.org/conferences/controversies-conference-on-dialysis-initiation/> доступ 24.01.19

² KDIGO Controversies Conference on Dialysis Initiation, Modality, Choice & Prescription; Roster of Attendees: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-Dialysis-Initiation-Roster.pdf> доступ 24.01.19

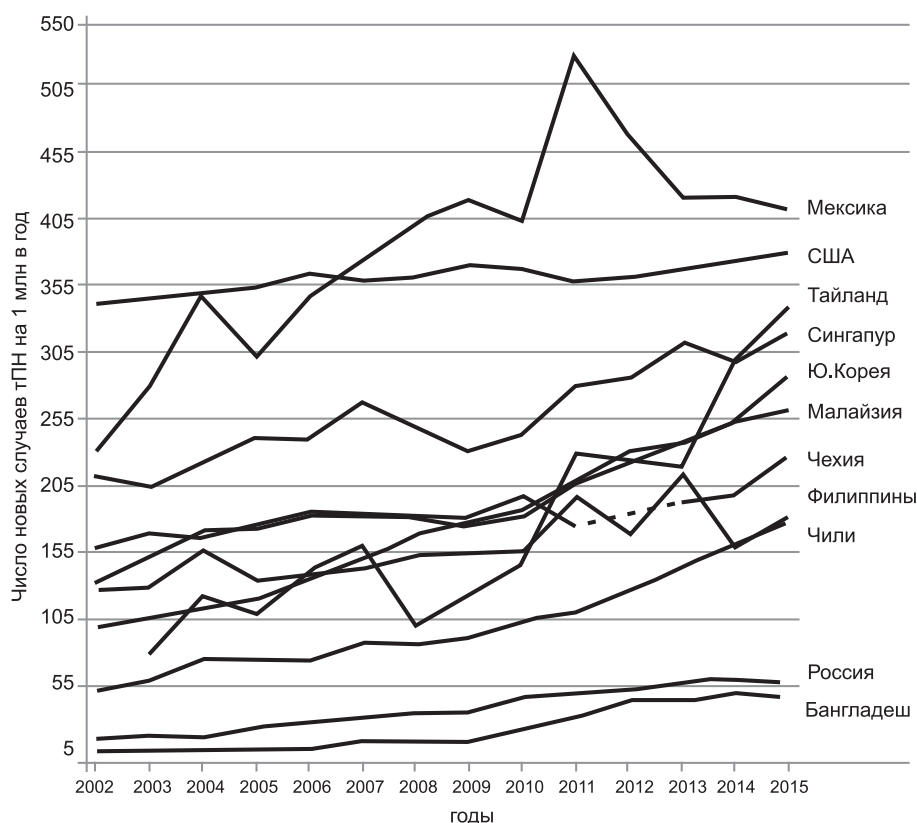


Рис. 1а. Частота новых случаев тПН в странах с увеличением показателя (United States Renal Data System 2018 – Chapter 11: International Comparisons: https://www.usrds.org/2018/view/v2_11.aspx).

Figure 1. The incidence of end stage renal disease in countries with an increase of index (United States Renal Data System 2018 - Chapter 11: International Comparisons: https://www.usrds.org/2018/view/v2_11.aspx).

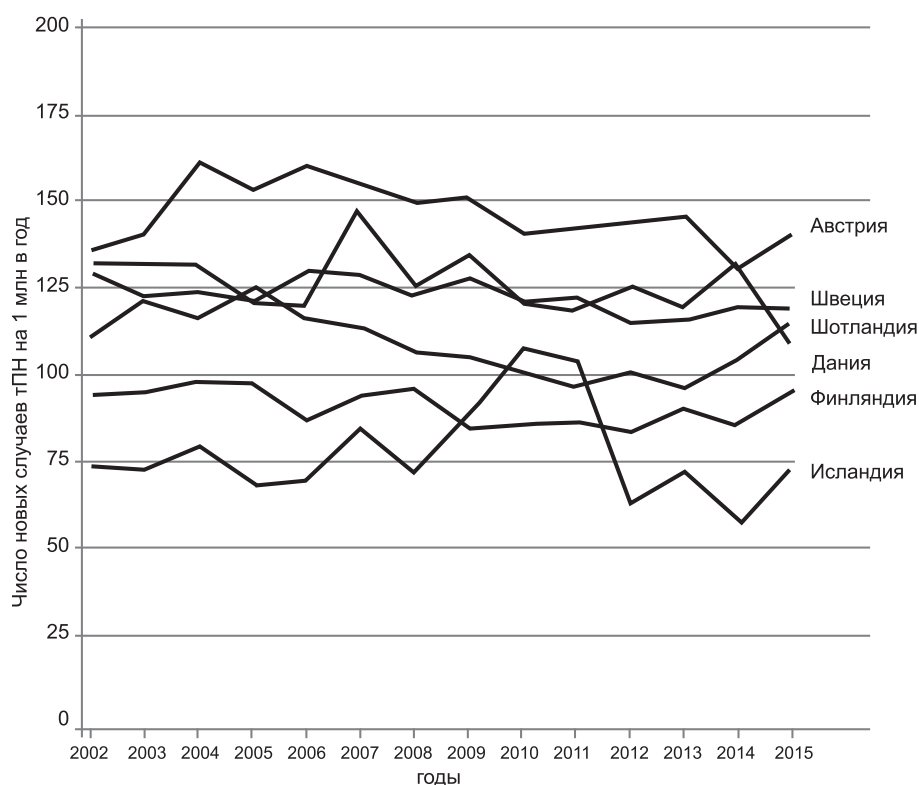


Рис. 1б. Частота новых случаев тПН в странах без увеличения показателя (United States Renal Data System 2018 – Chapter 11: International Comparisons: https://www.usrds.org/2018/view/v2_11.aspx).

Figure 1. The incidence of end stage renal disease in countries without an increase of index (United States Renal Data System 2018 - Chapter 11: International Comparisons: https://www.usrds.org/2018/view/v2_11.aspx).

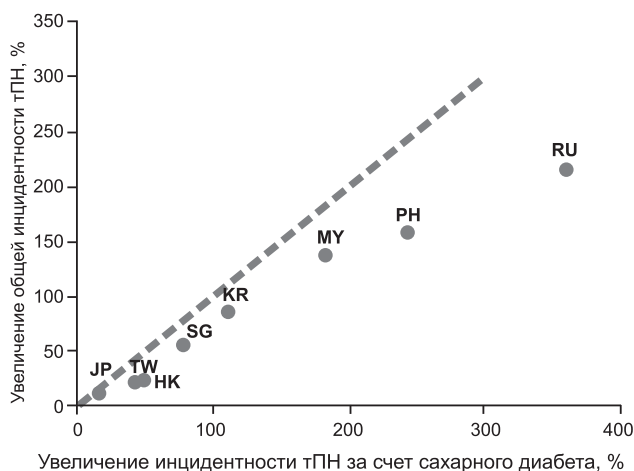


Рис. 2. Соотношение общего увеличения инцидентности тПН и инцидентности тПН за счет сахарного диабета в странах Азии и РФ за период 2003–2016 гг, USRDS 2018 – Chapter 11: International Comparisons.¹

JP – Япония, TW – Тайвань, HK – Гонконг, SG – Сингапур, KR – Южная Корея, MY – Малайзия, PH – Филиппины, RU – Россия. Figure 2. Country-level correlation of the percentage change in ESRD incidence with the percentage change in ESRD incidence due to diabetes, from 2003–2016 in Asia and Russia; USRDS 2018 – Chapter 11: International Comparisons¹.

Notes: Japan (JP), Taiwan (TW), Hong Kong (HK), Singapore (SG), Rep. of Korea (KR), Malaysia (MY), Philippines (PH), Russia (RU).

¹ United States Renal Data System 2018 -Chapter 11: International Comparisons: https://www.usrds.org/2018/view/v2_11.aspx; доступ 29.12.2018

мнения, что в широких эпидемиологических (часто *ретроспективных*) исследованиях попытки учета тяжести исходной коморбидности остаются формальными, и более коморбидные пациенты «успевают» быть принятыми на ПД, но не доживают до более позднего старта ГД. Это относится как к публикациям прошлого десятилетия, так и к более свежим работам [2, 3]. Сложности соотношения выживаемости при старте с ПД или ГД усугубляются еще и тем, что структура летальности на разных сроках лечения весьма неоднородна, и

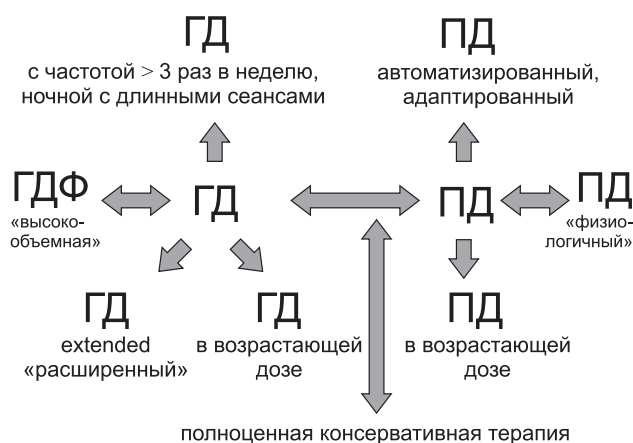


Рис. 3. Современный выбор методов диализа. Figure 3. Contemporary choice of dialysis modality.

эти различия плохо изучены [4], что вообще ставит под сомнение правомерность использования моделей Кокса в оценках рисков (по определению, *пропорциональных*).

Более того, если ранее мы больше говорили о сравнении ГД и ПД, в том числе, в качестве стартового метода, то сегодня этот выбор трансформировался в целый спектр подходов, открывающих как возможность плавного старта диализа (с шансами на сохранение остаточной функции почек), так и на возможности интенсификации диализных режимов с приданием им более пациент-ориентированных черт (рис. 3).

Интересно, что даже экстренный старт перитонеального диализа не был связан с худшими исходами, чем плановый старт в популяции из более 500 новых пациентов в Тайване в отличие от гемодиализа, по крайней мере – на катетере в качестве начального сосудистого доступа [5].

Анализ французского регистра пациентов на ЗПТ позволяет сделать заключение о том, что девять доступных методик (достаточных, по-видимому, чтобы адаптировать лечение к клиническим характеристикам и возможностям пациентов) распределены по регионам страны неравномерно – вне какого-либо соответствия различиям в популяции пациентов с ХБП или населения в целом. Градиент характеристик пациентов был схожим в линейках от домашнего ГД к ГД в центре и от автоматизированного ПД к ассистируемому ПД [6].

Спектр возможного выбора методов увеличила недавно сформулированная концепция «расширенного диализа» (expanded hemodialysis, HDx). При этом применяют диализные мембраны нового типа. Они отличаются узким распределением пор по размерам, что способствует увеличению наклона кривой просеивания. В результате достигается хорошее удаление уремических токсинов с молекулярной массой до 40–50 кДа при практически полном отсутствии потери альбумина (молекулярная масса около 68 кДа) [7]. Получены первые обнадеживающие клинические результаты [8].

Постепенно формулируются критерии, конкретизирующие условия реализации тех или иных возможностей; например, условия для более редкого гемодиализа на старте диализной терапии [9, 10], хотя мы по-прежнему считаем, что оптимальным методом для старта диализа в возрастающей дозе является ПД. С другой стороны – появляются свидетельства тому, что более редкий диализ (двухразовый) может способствовать сохранению

остаточной функции почек. В когортном исследовании в крупной диализной сети группа в 351 пациента, начавшая диализ в двухразовом режиме с измеренным почечным клиренсом мочевины >3 мл/мин (4,8 [интерквартильный размах – ИР 3,2÷6,7]), была сопоставлена с группой в 8086 пациентов, стартовавших в стандартном трехразовом режиме [11]. Пациенты на двухразовом диализе демонстрировали на 16 % меньшее снижение остаточной функции почек в течение первых трех месяцев; различия сохранялись на всем протяжении исследования (15 мес). Летальность в сопоставленных группах при исходном клиренсе выше 3 мл/мин не различалась, хотя при клиренсе ниже 3 мл/мин двухразовый диализ был связан с большим в 1,6 раза риском летальности.

Необеспеченные нужды пациента в переходный период могли бы закрыть специально созданные центры – *Transitional dialysis care units* – «диализные центры переходного периода», существующие пока в виде планов или пилотных проектов [12].

Создать универсальный алгоритм выбора оптимальной модальности диализа пока не удается, поэтому на практике рассматриваются показатели в каждой особой популяции и ситуации.

Одной из таких быстро растущих популяций являются пожилые пациенты. Углубленный анализ выбора метода ЗПТ среди этих пациентов представлен в обзоре, подготовленном группой Европейской инициативы по наилучшей клинической практике в нефрологии (European Renal Best Practice – ERBP) [13]. Логично предположить, что для таких пациентов оптимальными оказались бы домашние модальности диализа, но общего согласия в этом вопросе нет, и домашние методы диализа развиваются значительно медленнее, чем увеличивается число пожилых пациентов. Диализ в центре остается доминирующим вариантом, несмотря на широкое признание потенциальных преимуществ ПД, включающих отсутствие потребности в сосудистом доступе, постоянную медленную ультрафильтрацию (УФ), меньшее влияние на образ жизни и – в большинстве стран – меньшие затраты. Сравнения методов ГД и ПД в отсутствие рандомизированных контролируемых испытаний основывается на наблюдательных исследованиях, результаты которых противоречивы. Большинство из них, однако, не находят различий в выживаемости во всех группах за исключением пожилых пациентов с сахарным диабетом в сроки более 1–3 лет диализа, у которых результаты ГД лучше. Учитывая особенности данной когор-

ты больных, качество жизни рассматривается как показатель не менее важный, чем выживаемость. По данным мета-анализа (35 работ по 18 шкалам в 9 доменах), различий между ГД и ПД не выявлено [14]. Аналогичные результаты получены и в российской популяции (KDQOL-SF) [15]. В этих условиях выбор метода должен основываться на предпочтениях пациента, сформулированных после всестороннего и непредвзятого информирования. Появляются первые работы, ставящие задачей разработку и оценку вмешательств по привлечению пациентов к совместному принятию решения о первом методе диализа [16].

Мультидисциплинарная команда должна с разных сторон оценить ситуацию, выявить барьеры для проведения домашнего диализа (включая физические, когнитивные, психологические, связанные со зрением, социальные) и попытаться преодолеть их, предоставив адекватную помощь (в том числе, в проведении диализа), обучение и психологическое консультирование [13]. В ходе исследования EPOCH-RRT (Empowering Patients on Choices for RRT в рамках проекта DOPPS – PDOPPS) 614 пациентов на ПД и 1346 пациентов на ГД отвечали на опросник из 39 пунктов. Выяснилось, что больные первой группы чаще получали достаточно информации для понимания различий в модальностях лечения, участвовали в принятии решения о методе диализа и были удовлетворены сделанным выбором. Они также сообщали о более частом вовлечении в процесс близких и родственников. Тем не менее, более 60 % при обеих модальностях не знали о недостатках своих методов [17].

В подготовленном также по инициативе ERBP обзоре 25 исследований в отношении пациентов с сахарным диабетом не было выявлено предпочтительной модальности диализа, по крайней мере, по критерию выживаемости. В связи с этим авторы сделали вывод о необходимости ориентироваться на предпочтения пациента [18].

В анализе общенационального проспективного когортного исследования в Южной Корее преимущество ПД для пациентов с сахарным диабетом продемонстрировано только в группе с удовлетворительным контролем гликемии: при $HbA_{1c} < 8\%$ риск смерти на ПД был ниже на 41 % ($p=0,03$), тогда как при $HbA_{1c} \geq 8\%$ риски смерти при ПД и ГД не различались [19].

Хотя ближайшие исходы трансплантации почки существенно улучшились за последние три десятилетия благодаря современным методам иммуносупрессии, долгосрочные результаты де-

монстрируют минимальное улучшение [20]. Это расхождение частично относят к расширению критериев для донорства, увеличению возраста пациентов, возвратной нефропатии [21]. Среди других факторов особое внимание уделяется предшествующей модальности диализа. Лишь единичные работы относят лечение ПД к факторам риска. В основном продемонстрированы более быстрое восстановление функции и лучшая долгосрочная выживаемость трансплантированной почки [22–24].

В небольшом, но отличавшемся почти 100 % получением ответов одноцентровом исследовании показано, что достичь уровня 40 % использования ПД с отличными результатами в отношении оценок исходов пациентами вполне возможно. Для этого необходимо структурированное обучение с учетом персональных нужд пациента, адекватная инфраструктура для ПД, преданная достижению результата команда с постоянной поддержкой пациентов. Распространение подобной практики может изменить существующую во многих странах тенденцию к сокращению доли ПД – достойную сожаления как для пациентов, так и для общества в целом [25].

В недавнем обзоре литературы сделан вывод об отсутствии твердых свидетельств преимуществ в выживаемости пациентов при старте с гемо- или ПД – в условиях известных ограничений наблюдательных исследований и отсутствия рандомизированных испытаний. Уже хотя бы поэтому выбор модальности не должен базироваться на выводах о выживаемости, но исходить из индивидуализированного и информированного процесса при-

нятия решения с учетом предпочтений пациента, образа его жизни – с включением в процесс медицинских факторов, различных аспектов доступности ресурсов и наличия необходимой поддержки больных [26].

Связующим тезисом с темой второй рабочей группы – условия старта диализа – является недавно сформулированная официально, но давно существовавшая виртуально идея о диализных центрах «переходного периода». Реализуемая в них программа оптимального перехода (Optimal Transitions Program) предполагает не только собственно старт диализа, но и углубленное ознакомление пациентов с ХБП5 со всеми модальностями диализа, стабилизацию физического состояния, практическое обучение самообслуживанию, выбор вида диализа на основе индивидуальных жизненных мотиваций, целей и окружения. В российских условиях, когда доля чисто амбулаторных диализных центров стремительно растет, и все большая доля из них оказываются оторванными от любых многопрофильных (стационарных) медицинских организаций [27], функционирование диализных центров «переходного периода» на базе последних становится жизненной необходимостью.

В настоящий момент привычные нам значения скорости клубочковой фильтрации для старта ЗПТ в 10 – 5 мл/мин/1,73 м² (15 мл/мин/1,73 м² для пациентов с сахарным диабетом) становятся лишь рамками, в пределах которых следует учесть множество факторов (рис. 4).

Оценка относительного вклада этих факторов – предмет актуальных исследований. Пока

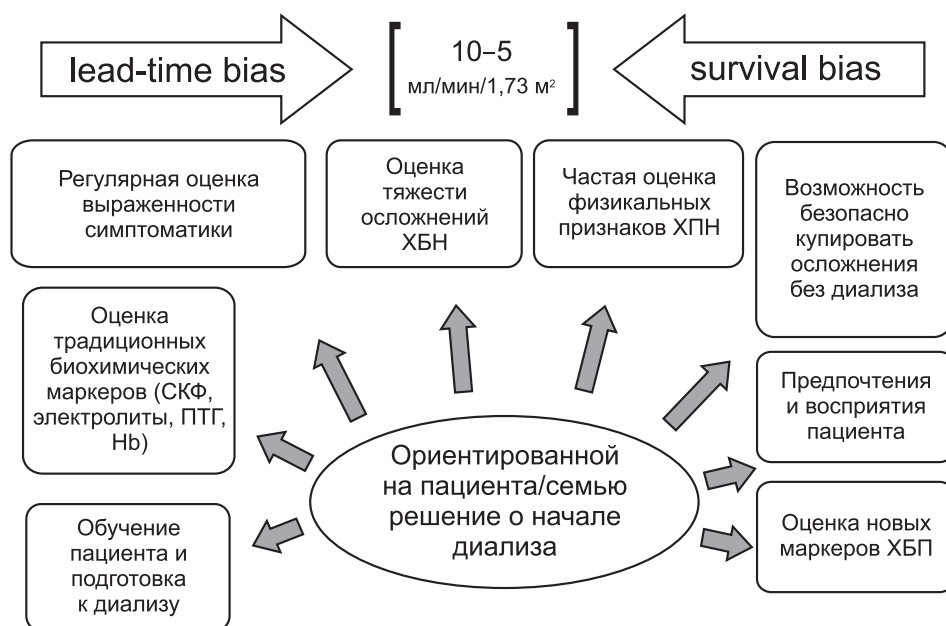


Рис. 4. Условия и основания для принятия решения о старте диализа.

lead-time bias – предвзятость преждевременного старта, survival bias – предвзятость искусственного (хотя и непреднамеренного) отбора – за счет преддиализной выживаемости менее коморбидных пациентов.

Figure 4. Conditions and reason for decision-making for dialysis start.

Note: lead-time bias – bias of premature start, survival bias – bias of artificial (albeit unintended) selection – due to predialysis survival of less comorbid patients.

преимущественно накапливаются лишь данные по фактической практике старта диализа. В странах северной Европы для 446 пациентов принявшими решение врачами были определены 23 главные причины старта диализа, 63 % из которых были клиническими, 37 % – биохимическими. В 23 % случаев ЗПТ начинали в связи с жизнеугрожающими состояниями. Степень снижения экскреторной функции почек была определена в качестве основной причины только у 19 %, хотя в составе основных и дополнительных причин учитывалась в 69 % случаев: рСКФ на старте составила $7,2 \pm 3,4$ мл/мин/1,73 м² (выше – при кахексии, анорексии и отеке легких – 8,2 – 9,8 мл/мин; ниже – при отеках, ацидозе и собственно низкой СКФ – 4,6 – 6,1 мл/мин). Интересно, что врачи-женщины начинали диализ при более высокой СКФ (в среднем, на 0,9 мл/мин) [28].

Развернутая декларация, вводящая понятие *переходного периода* (transition) от ХБП4 к устойчивому плановому диализу, была представлена в 2017 году и в ряде последующих публикаций получила развитие. Переход от «prelude» (преддиализная помощь) к набору «vintage» (срока лечения диализом) характеризуется самой высокой летальностью (в пересчете на годовую) [29, 30], а также самыми высокими расходами. Именно этот период характеризуется наибольшими пробелами в информации о том, как преодолеть его с наименьшими потерями, индивидуализируя подходы, по крайней мере, к следующим ключевым аспектам [29]:

- наилучшее время перехода к ЗПТ;
- оптимальный метод ЗПТ;
- место его проведения (дома – вспомогательные центры – диализные центры);
- частота (редкий – стандартный – частый);
- влияние преддиализного состояния на результаты последующего лечения диализом (артериальная гипертензия, контроль гликемии, эпизоды ОПП, контроль анемии и минеральных и костных нарушений);
- влияние указанных состояний на процесс принятия решения о выборе диализа или отказе от него в пользу консервативной терапии.

Факторы, влияющие на старт диализа, разнообразны и связаны в большей степени с административными вопросами, чем с клиническими и демографическими особенностями популяции [29]:

- уровень подушевого дохода (по версии Всемирного банка, Россия – в группе стран с высоким доходом);

- доля подушевого дохода, направляемая на здравоохранение [в России – низкая, 3,5 %, в Европе от 4,5 % (Польша) до 10 % (Швеция) от ВВП]³;

- размер оплаты за диализ (в 2016–2018 гг. был установлен федеральным ФОМС и МЗРФ, фактически – корректировался регионами [31], с 2018 г. устанавливается регионами⁴ и весьма разнообразен), доля частных диализных центров (в России – в 2016 году превысила 1/3 и продолжает расти [27]);

- фрагментация системы здравоохранения (в России – разделено по регионам, финансирование зависит от регионального бюджета, федеральный компонент управления ограничен [31]);

- территориальное распределение диализных центров (хотя в России доля населения, проживающая в регионах с обеспеченностью диализом ниже 150 пациентов/млн населения, постоянно снижается и не превышала в 2016 году 14 %, остаются регионы, где 1 диализный центр приходится на 500 000 км² – сопоставимо с территорией Испании);

- доступность трудовых ресурсов (в России число подготовленных нефрологов быстро растет, но большая часть их проходят первичную переподготовку за 2–3 мес, и только в 2018 году начался существенный прирост числа клинических ординаторов по нефрологии⁵. Тем не менее, по результатам исследования под эгидой Международного общества нефрологов [32], Россия находится в высшей категории обеспеченности нефрологами (>15 на 1 млн населения – наравне с Восточной и Центральной Европой, незначительно уступая Западной Европе и Северной Америке – 20 и 24 соответственно).

Многие клинико-лабораторные характеристики пациентов за период непосредственно до и после старта диализа претерпевают драматические немономонные изменения. В частности, это относится к величине артериального давления, массе тела, уровню альбумина, натрия, фосфатов, лейкоцитов [33]. Абсолютные значения этих показателей на преддиализном этапе или их изменения [33–37], а также условия старта [38] и даже наличие депрессии [39] существенным образом влияют на прогноз последующей ЗПТ (табл. 1).

³ Федеральная служба государственной статистики (Росстат). Здравоохранение в России, 2017. Статистический сборник. М., 2017.

⁴ Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации и Федерального Фонда обязательного медицинского страхования «Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования» от 15.12.2018.

⁵ Личная переписка с нефрологическими кафедрами.

Таблица 1 / Table 1

Клинико-лабораторные характеристики пациентов на преддиализных стадиях ХБП (за период 6–12 мес), значимо связанные с рисками смерти пациентов на диализе (в период 3 мес – 2 года)

The features of predialysis patients (6-12 month before dialysis) associated with mortality after dialysis start (3 month – 2 years)

Параметр в преддиализный период («prelude»)	Риски летальности	Срок наблюдения
Вариабельность* Hb в предшествующие 6 мес: высший квартиль вариабельности (>9,6 г/л) vs. низшего (<4,6 г/л) (n= 11 872) [35]	1,10 [1,02–1,19] – общей 1,28 [0,93–1,75] – инфекционной	1,3 года
Средняя щелочная фосфатаза за 6 мес: высший квартиль ЩФ (>111 МЕ/л) vs. низшего (<66 МЕ/л) (n= 17 732) [36]	1,42 (1,34–1,51) – общей 1,43 (1,09–1,88) – сер.-сосудистой 1,39 (1,09–1,78) – инфекционной	2 года
Колебания АД в течение года перед диализом: высший квартиль колебаний (>20 ммHg) vs. низшего (<12 ммHg) (n= 17 729) [40]	1,08 (1,01–1,16) – общей 1,41 (1,10–1,80) – инфекционной	2 года
Среднее систолическое АД (в сравнении с 140–149 мм рт. ст.) за предшествующий год (n= 17 729) [37]	<120 120–129 130–139 150–159 ≥160 2,40 (1,96–2,93) 1,99 (1,66–2,40) 1,35 (1,13–1,62) 0,98 (0,78–1,22) (NS) 0,76 (0,57–1,00)	3 мес
Средний уровень гликированного Hb в предшествующий год (в сравнении с нормальным уровнем 6–7 %) (n= 17 819) [34]	7–8% 8–9% 1,19 (1,07–1,32) 1,48 (1,31–1,67)	1 год
Начало диализа в стационаре vs. амбулаторно (n= 48 261) [38]	0–6 мес 0–12 мес 1,07 (1,01–1,13) 1,05 (1,01–1,10)	6–12 мес
Депрессия в преддиализном периоде (у 23 % пациентов), (n= 45 076) [39]	1,06 (1,03–1,09)	1 год

* Вариабельность оценивалась в соответствии с учетом тренда на снижение уровня гемоглобина.

Следует отметить, что эти оценки в серии опубликованных работ одной большой группы авторов сделаны на основе наблюдения за переходным периодом – стартом диализа в крупной, но специфичной группе пациентов – ветеранов армии США, получающих лечение (в том числе, диализом) в отдельной медицинской сети, т.е. речь идет о наиболее сохранных и активно наблюдаемых пациентах.

Другим подходом к оценке влияния условий старта диализа на последующие исходы является использование параметров, которые характеризуют состояние пациента непосредственно перед стартом диализа (вместе с его постоянными характеристиками). Построенные на основе этих оценок множественные регрессионные модели предсказывают более или менее краткосрочные результаты лечения. Сами прогнозы имеют ограниченное клиническое применение, но некоторые используемые в них факторы являются модифицируемыми или изменяются прогнозируемым в ходе снижения функции почек образом. Поэтому возникает возможность использовать некоторые предикторы при принятии решения о начале диализа: в случае, если дальнейшее увеличение рисков становится неприемлемо высоким, следует начинать диализ или предварительно скорректировать мо-

дифицируемые риски. Следует отметить, что если ряд разработанных шкал прошли не только внутреннюю, но и внешнюю валидацию (см. обзоры в [41, 42]), то предположение о полезности этого инструмента в принятии решения о старте диализа пока не подтверждено в прямых испытаниях. К настоящему времени моделью, прошедшей самое широкое внутреннее и внешнее подтверждение, является модель J. Floege [43], единственной построенной на Российской диализной популяции – модель START [42].

Pucku lead-time bias u survival bias

При анализе выживаемости, как критерия своевременности принятия решения о старте диализа, сложно уйти от двух предвзятостей. С одной стороны, потенциально «преждевременное» принятие на диализ искусственно удлиняет продолжительность лечения (за счет начального периода времени, когда диализ, *возможно*, еще не является необходимым), что приводит к увеличению выживаемости, если рассчитывать ее с временной точки старта диализа («lead-time bias»). С другой стороны – стремление отодвинуть начало диализа к возможно более поздним стадиям тПН приводит к формированию популяции «избранных» пациентов, выживших до падения функции почек, к очень низкому уровню, создавая за счет выбыва-

ния умерших на предыдущих этапах более коморбидных пациентов группу, имеющую более высокие шансы на выживаемость («survival bias»). Разрешить эту дилемму могло бы исследование, в котором пациенты в группу раннего и позднего старта были бы рандомизированы на заведомо преддиализной стадии (до и раннего, и позднего старта). Такое исследование было проведено (IDEAL [44]). В нем продемонстрирована равная выживаемость в группах, *однако, требуется отметить*, что протокол реализовать не удалось. Пациентов предполагалось рандомизировать в группы раннего (клиренс креатинина 14–10 мл/мин/1,73 м²) и позднего (7–5 мл/мин/1,73 м²) старта диализа, но фактически в группе *позднего старта* диализ начали ранее установленного диапазона 76 % (!) пациентов, а в группе *раннего старта* диализ начали позднее 19 % пациентов. В результате различие в стартовой СКФ (в пересчете по MDRD) составило менее 2 мл/мин/1,73 м² (9 vs. 7,2 мл/1,73 м² мин). Это исследование является хорошим примером эффекта двух упомянутых выше предвзятостей (рис. 5): лечение в ранней группе начато раньше (?) на 5 мес, но до старта лечения в поздней группе не дожили 5 % пациентов. Вопрос о том, что весомее, не относится к области статистики, а скорее требует обсуждения для совместного с пациентом принятия решения (см. раздел о контроле симптоматики).

Помимо прогнозирования результатов лечения диализом, всё большую актуальность приобретают вопросы определения времени достижения потребности в диализе для пациентов с продвинутыми стадиями ХБП. Они важны как для отдельного пациента (оценка риска осложнений, оценка соотношения пользы и вреда от вмешательств, время обучения пациента по модальностям ЗПТ, время создания диализного доступа), так и для системы здравоохранения (оценка расходов и соотношения цена/эффективность, планирование передачи пациентов от врача общей практики нефрологу или в «клинику низкой СКФ»). В Санкт-Петербурге с 2017 года планирование увеличения потребности в диализных местах ТФ ОМС основывает не только на выживаемости пациентов на диализе, но и на числе пациентов с ХБП СЗБ–4 стадий, находящихся под наблюдением нефрологического центра. Наиболее

популярным и подтвержденным (в том числе, в мета-анализе [45]) инструментом для такого прогнозирования является шкала Kidney Failure Risk Equation (KFRE) [46, 47].

Третья рабочая группа обсуждала вопросы диализного доступа. Впечатляющим диссонансом выглядит разница в частоте использования артериовенозной фистулы (АВФ) среди всех лечащихся (*превалентных*) и *новых* пациентов в России. Занимая безусловное первое в мире место по доле превалентных пациентов с АВФ (*более 90 %*), в половине случаев мы начинаем диализ с временного сосудистого доступа в связи с необходимостью экстренного старта диализа.

Ключевыми характеристиками сосудистого доступа являются сохранение проходимости и отсутствие осложнений – сердечно-сосудистых и инфекционных. В мета-анализе 59 исследований с почти 12 тыс. пациентов средний срок первичного функционирования фистулы составил 20 мес в широком диапазоне по характеристикам пациентов и месту формирования от 9 до 28 мес [48] при однолетней «выживаемости» в 64 %. Вторичная однолетняя проходимость (в том числе, и после реконструкций) в мета-анализе 65 исследований достигла 80 % при среднем сроке функционирования в 28 мес. В мета-анализе 76 исследований частота инфекционных осложнений оценена в 0,018 на 100 дней функционирования фистулы.

lead-time bias и survival-time bias в IDEAL

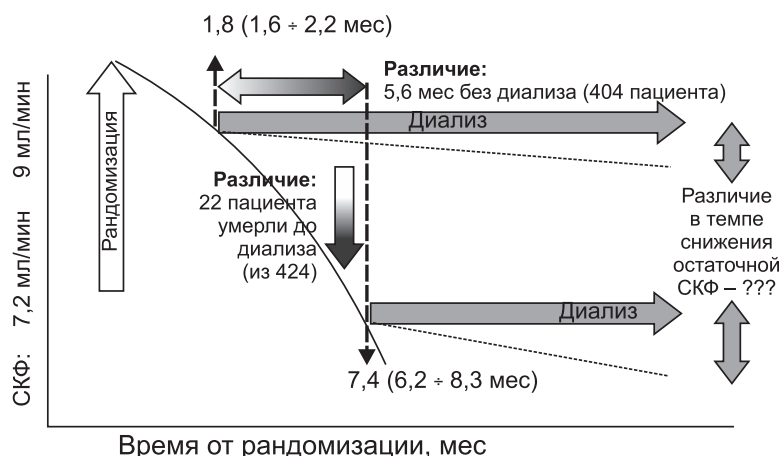


Рис. 5. Иллюстрация предвзятости преждевременного старта (lead-time bias) и предвзятости «естественного» отбора (survival-time bias) в исследовании IDEAL: лечение в ранней группе начато (если судить по одинаковой последующей выживаемости) преждевременно на 5 мес, но до старта лечения в поздней группе не дожили 5 % пациентов. Схема построена по результатам исследования IDEAL [44].

Figure 5. Illustration of premature start bias (lead-time bias) and “natural” selection bias (survival-time bias) in the IDEAL study: treatment in the early group started prematurely (judging by the same subsequent survival) for 5 months, but 5% of patients in the late group did not survive until the dialysis start. The scheme is based on the results of the IDEAL study [44].

Фистулы, созданные до начала диализа, функционировали дольше, чем сформированные после старта диализа. Анализ затруднен разнообразием использованных определений проходимости, созревания, функциональности и утраты фистул, а также связанных с доступом инфекций. В России анализ состояния сосудистого доступа ограничен в основном региональными регистрами, иногда – довольно крупными (например, по Московской области – 3837 операций у 1862 пациентов) [49]. В целом, они демонстрируют сопоставимые результаты с крупными международными регистрами, хотя также используют неодинаковые определения. Одной из задач рекомендаций является унификация определений, что будет способствовать формированию более убедительной доказательной базы. Всесторонний анализ исходов важен ещё и потому, что некоторые исследования ставят под сомнения устоявшееся представление о том, что прогноз для пациента зависит от выбора типа доступа. В исследовании DOPPS (6119 пациентов) риски смерти у пациентов на временном сосудистом доступе были вдвое выше, чем на фистулах, но эта связь ни в какой мере не была опосредована осложнениями сосудистого доступа, поскольку их включение или исключение из модели никак не влияло на величину относительно риска, связанного непосредственно с доступом [50]. Возможно, как более высокая летальность, так и вынужденный выбор центрального венозного катетера в качестве доступа взаимосвязаны с более высокой коморбидностью.

В отличие от проходимости фистул и инфекционных осложнений сердечно-сосудистые осложнения сосудистых доступов остаются недооцененными и мало исследованными. В первую очередь это относится к сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса (HFpEF) [51], а сброс по доступу с резким падением системного

сосудистого сопротивления представляется важнейшим механизмом её формирования [52]. Без отлаженной системы инструментальной (возможно, и лабораторной) диагностики контролировать эту проблему невозможно.

По-прежнему остается необходимость заблаговременного формирования сосудистого доступа. Однако в последние годы внимание привлечено еще один аспект проблемы. Первоначально сообщения о меньшей скорости снижения СКФ после создания фистулы воспринимались как курьезные, однако подтверждения этой случайной находки продолжают поступать: после создания фистулы/протеза медиана (ИР) темпа снижения СКФ уменьшилась с 18,1 (20,6–15,9) до 8,3 (8,8–7,5) мл/мин/1,73 м² ($p < 0,001$), тогда как в группе сравнения у пациентов без фистулы в соответствующий период преддиализной истории темпы снижения СКФ увеличивались по мере приближения к диализу [53]. Обращает, правда, на себя внимание слишком высокая медиана в группе сравнения. Объяснением может быть непреднамеренный «отбор» пациентов: мета-анализ 60 исследований по оценке темпов снижения СКФ [54] количественно подтвердил очевидное различие в двух типах исследований – часть из них базируются на динамически собранных данных у *пациентов с ХБП С3–5* (многие из которых умирают до диализа), другая часть – на ретроспективной оценке темпов снижения СКФ в некоторый период, предшествовавший *фактическому старту диализа*; соответственно, в мета-анализе получены различные медианы для темпов снижения СКФ в двух группах исследований: 2,4 (95 % ДИ: 2,2–2,6) vs. 8,5 (6,8–10,1), различие – 6,0 (4,8–7,2) мл/мин/1,73 м². В табл. 2 приведены темпы снижения СКФ в *проспективном* наблюдении Городского нефрологического центра Санкт-Петербурга [55].

Темп и траектория снижения остаточной функции почек может в существенной степени повлиять на избираемую тактику и успех в своевременном формировании сосудистого доступа. В когорте 11 тыс. пациентов, у которых величина рСКФ была ниже 25 мл/мин/1,73 м² (средняя при включении в группу – 18 мл/мин/1,73 м²), за год последующего наблюдения 25 % начали диализ, но только 39 % из них – со сформированным постоянным доступом. Пожилым пациентам реже формировали доступ, но еще реже они начинали диализ. Если бы всем на старте наблюдения были бы созданы сосудистые доступы, соотношение числа невостребованных к востребованным за двухлетний период у пожилых пациентов (>85 лет) со-

Таблица 2 / Table 2

Темп снижения СКФ при разных стадиях ХБП в проспективном наблюдении [55]

The rates of GFR decrease in different CKD stages in prospective study [55]

Стадия ХБП	Число пациентов	Средняя скорость снижения СКФ, (95 % ДИ), мл/мин/1,73 м ² за год
3А	366	-1,27 (-1,96 – -0,57)*
3Б	879	-2,64 (-3,14 – -2,15)*
4	959	-4,83 (-5,31 – -4,36)*
5	241	-6,28 (-7,24 – -5,33)*

Примечание. * Отличие от 0, $p < 0,001$; 95 % ДИ – доверительный интервал; темпы снижения оценены в модели линейной регрессии по пяти точкам и более.

ставило 5:1, тогда как для молодых (18–44 года) – 0,5:1 [56]. Пожилых пациентов характеризовали более пологие траектории снижения рСКФ и в российской когорте [57]. Среди 1929 пациентов из Канады после создания фистулы 81 % начали диализ с медианой отсрочки в 6 мес, 9 % умерли без диализа через 11 мес, а 10 % остались в преддиализном наблюдении с медианой срока 39 мес. За 3–12 мес до начала диализа фистула была сформирована у 40 % пациентов и по 30 % составили группы с отсрочкой старта диализа менее 3 мес и более 1 года. Пожилые пациенты, женщины и менее коморбидные пациенты характеризовались большими сроками ожидания.

Действующими рекомендациями определены лишь общие рамки сроков заблаговременного создания постоянного сосудистого доступа – за 3–6 мес до предполагаемого старта диализа. Рабочая группа определила следующие факторы, способные повлиять на этот диапазон⁶:

- индивидуальные факторы, характеризующие пациента (как объект);
 - коморбидность и возраст;
- факторы, контролируемые нефрологом;
 - исходная экскреторная функция почек;
 - траектория её снижения;
 - вероятность старта диализа после создания фистулы;
- индивидуальные факторы, характеризующие пациента (как субъект);
 - обучение пациента;
 - взгляды пациента (оценки перспектив).

В качестве иллюстрации значимости взаимодействия с пациентов можно привести результаты исследования SONG [58], где пациенты и профессионалы одинаково высоко оценили важность функционирования сосудистого доступа и инфекции, но пациенты меньшую значимость придавали синдрому обкрадывания, созреванию фистулы, рискам кровотечения¹.

Далее представлены вопросы четвертой Рабочей группы – выделение оптимальных методов оценки адекватности диализа и формулировка целей для этих параметров, а частично – и средств к их достижению.

В идеале пациентом, получающим адекватное лечение диализом, можно было бы назвать физически активного, соблюдающего адекватную диету, стабильно пребывающего в эуволемии челове-

ка, у которого поддерживается хорошее качество жизни, а срок ожидаемой жизни не отличается от практически здоровых лиц аналогичного возраста [59]. Некоторые из этих целей неосуществимы в настоящее время в полном объеме. В рамках практических задач рабочая группа сформулировала следующие группы критериев в качестве мер адекватности диализа:

- биохимические индексы;
- водный статус;
- контроль симптомов;
- нутриционный статус.

А также обозначила зону поиска *новых физиологических индексов*, характеризующих шансы на снижение или исключение риска развития долгосрочных диализных осложнений, регресс которых практически невозможен.

Биохимические индексы

Ранее мы опубликовали детальный обзор построенных на мочевины (или её суррогатах) биохимических индексов, традиционно представляющих адекватность диализа с точки зрения выведения низкомолекулярных уремических токсинов. Точный расчет обеспеченной дозы диализа в классическом исполнении и с учетом меняющегося объёма распределения мочевины предполагает проведение кинетического моделирования мочевины и измерения её концентрации в крови в дополнительных временных точках, что (вместе с усложненным расчётом) сделало такой подход малораспространенным. Вместо него используют упрощенные формулы для оценки обеспеченной дозы диализа [60]. Широко применяется оценка дозы диализа с учтенным вкладом конвекционного транспорта за счет ультрафильтрации по логарифмической формуле Daugirgas – формула (1) обозначается как Daugirgas-II, или D2 [61].

$$Kt/V = -\ln(R - 0,008 \times t) + (4 - 3,5 \times R) \times UF/W, \quad (1)$$

где R – отношение уровней мочевины после и до диализа, t – длительность сеанса в часах, UF – объём ультрафильтрации за сеанс, а W – масса тела.

Коэффициент 0,008 корректировал величину снижения концентрации мочевины за сеанс на фактор генерации мочевины во время сеанса (которая противодействует снижению мочевины и, тем самым, занижает фактически обеспеченную дозу диализа). Для более частого диализа этот коэффициент не соответствует новой ситуации, и в ходе исследования FHN для нескольких схем более частого диализа рассчитаны и подтверждены другие значения (табл. 3).

⁶ Polkinghorne K, Appropriate Dialysis Access -Timing & Preparation for Dialysis Initiation. KDIGO Controversies Conference on Dialysis Initiation, Modality Choice and Prescription, Madrid, Spain, Jan 2018: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/Polkinghorne_KDIGO-Dialysis-Initiation-Presentation.pdf доступ 24.01.2019.

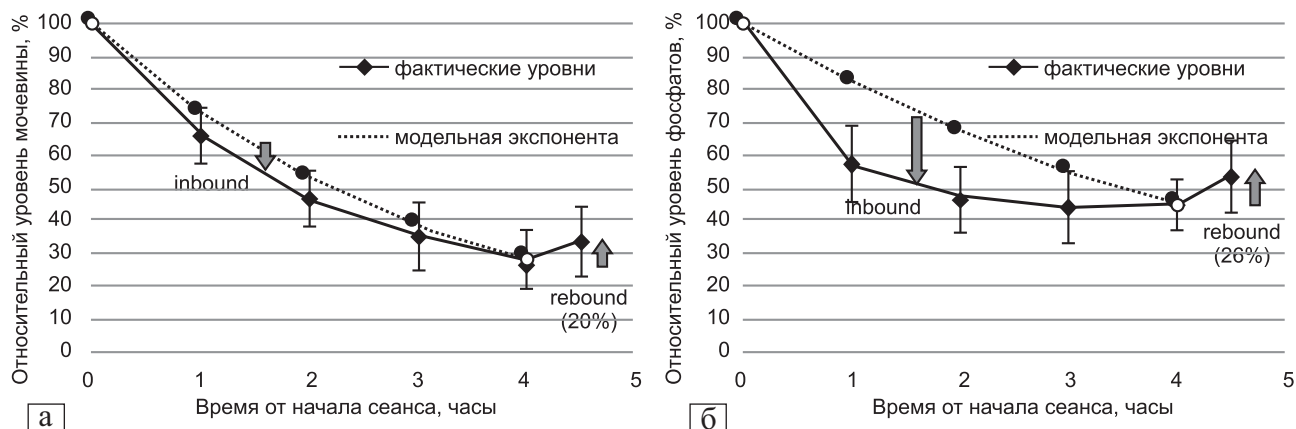


Рис. 6. Динамика уровней мочевины (а) и фосфатов (б) в ходе сеанса гемодиализа.
Figure 6. Dynamics of urea and phosphate levels during a hemodialysis session.

Очень наглядно и доступно на примере аквариума с рыбкой, загрязняющей его продуктами своей жизнедеятельности, модели очищения представлены в пятом переиздании руководства Догирдаса [62]. Упрощенная модель рассматривает тело пациента как единое водное пространство, в котором равномерно распределены растворенные вещества. Реальные модели выведения уремиических токсинов построены с учетом наличия, по меньшей мере, двух пулов растворенных веществ – двух объемов распределения. Отправной точкой этой концепции являлся обнаруженный эффект рикошета мочевины (rebound) – быстрого увеличения ее концентрации в крови после окончания сеанса гемодиализа за счет перераспределения из второго пула. На рис. 6 в качестве иллюстрации представлены результаты нашего анализа динамики концентраций мочевины и фосфатов в крови в ходе и после сеанса гемодиализа (полученные у стабильных пациентов контрольных групп в рамках исследований по состоянию сосудистого доступа и коррекции фосфатемии).

Для расчета «сбалансированного» Kt/V с учетом эффекта рикошета мочевины (eKt/V) при прямом сравнении методов расчета с референтным

(моделирование мочевины по трем точкам) [63] оптимальным оказался метод, основанный на учете интенсивности диализа K/V [равного отношению $(Kt/V)/t$ после сокращения на t] [64]:

$$eKt/V = spKt/V - 0,6 \times (spKt/V)/t + 0,03,$$

где t – длительность сеанса в часах.

Целевые значения некоторых актуальных клинических рекомендаций представлены в табл. 4. Большинство рекомендаций по адекватности в части дозы диализа не обновляли уже около 10 лет и более. Установленная доза одного сеанса в трехразовом режиме (довольно низкая в сравнении с возможностями современных диализаторов) служит гарантией очевидного недодиализа. Убедительных преимуществ её повышения в наблюдательных исследованиях не получено, а последним рандомизированным испытанием (также не подтвердившим преимуществ дальнейшего повышения дозы) было NEMO Study [65]. В последующем поиски велись в области сравнения высоко- и низкопоточных мембран (MPO Study – выявившее преимущество высокого потока у пациентов с гипоальбуминемией), а затем – гемодиализации (ГДФ). Преимущество в выживаемости удалось продемонстрировать в первичном анализе только в одном из четырех крупнейших исследований по ГДФ [66], а также в мета-анализе объединенных данных четырех исследований – 2793 пациента [67]: общая летальность на ГДФ была ниже на 14 % (95 % ДИ 1–25 %), сердечно-сосудистая – на 23 % (3–39 %). В каждом из исследований преимущества были получены (а в объединенном анализе были выше) у группы пациентов с более высоким конвекционным объемом. Эти данные послужили для EUDIAL group⁷ основанием для опре-

Таблица 3 / Table 3

Коэффициенты поправки на генерацию мочевины в ходе сеанса гемодиализа для формулы (1) при различной частоте сеансов
Correction factor for urea generation during dialysis session for formula (1) for different dialysis frequency

Кратность сеансов в неделю	Время после предыдущего диализа, дни		
	1	2	3
3		0,008	0,0060
4	0,0155	0,0090	
5–7	0,0175	0,0095	

⁷ European Dialysis working group (EUDIAL) – <http://www.era-edta-workinggroups.org/en-US/group/eudial#sthash.chXMYSSQ.dpbs> (до- ступ 24.01.2019).

Таблица 4 / Table 4

Целевые показатели адекватности диализа в некоторых клинических рекомендациях (в скобках приведены оригинальные оценки авторов в отношении убедительности и твердости свидетельств)
Target indicators of the dialysis adequacy in some clinical guidelines (the original authors' assessments regarding the strength of recommendation and the quality of the supporting evidence are given in parentheses)

Источник	Критерий	Примечания
Российские национальные рекомендации [68] (2016)	$eKt/V - 1,2$; $= spKt/V - 1,4$. $stdKt/V \geq 2,2$ (1A)	Продолжительность сеанса при трехразовом режиме – не менее 4 ч, вне зависимости от Kt/V (1A)
KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 Update [69]	Целевой $spKt/V - 1,4$, минимально обеспеченный – 1,2 (2B)	Можно учитывать остаточную функцию почек. Более частый диализ целевой $stdKt/V - 2,3$ в неделю; минимально обеспеченная доза 2,1 (Not graded)
Hemodialysis Clinical Practice Guidelines for the Canadian Society of Nephrology [70] 2006	$spKt/V > 1,2$ (Grade C)	Раздел по частому и длительному диализу обновлен отдельным набором рекомендаций [71] (2013) по «intensive hemodialysis» (Conditional recommendation; very low-quality evidence)
European Best Practice Guidelines for HD (Part 1) [72], 2002	$eKt/V \geq 1,20$ ($sp Kt/V \approx 1,4$) (Evidence level: B)	В части II (2007) – расширение показаний к большей частоте и продолжительности сеансов, без изменений в отношении Kt/V (Opinion – III)
Renal Association Clinical Practice Guideline on Haemodialysis (Великобритания, 2009) [73]	$eKt/V > 1,2$ (или $spKt/V > 1,3$) (Evidence)	Чтобы обеспечить всем, цель – $eKt/V > 1,3$ или ДСМ $> 70\%$; от большей дозы выиграют женщины и пациенты с малым размером тела
EUDIAL group (ERA-EDTA) ¹	Объем замещения на сеансе гемодиализа = 21 л; (конвекционный объем – 24 л, контроль фильтрационной фракции $\leq 25\%$ от кровотока)	

Таблица 5 / Table 5

Обеспеченные дозы диализа в России и некоторых странах
The provided dialysis doses in Russia and in some countries

Источник	$spKt/V$	Скорость УФ, мл/ч/кг	Длительность сеанса, мин
Российский регистр [74], 2013	$< 1,2 - 10\%$; $1,2 - 1,6 - 59\%$; $> 1,6 - 31\%$		
СПб регистр ЗПТ, 2016	$< 1,2 - 3\%$; $1,2 - 1,6 - 61\%$; $> 1,6 - 36\%$		$< 210 - 0\%$ $210 - 240 - 73\%$ $> 240 - 26\%$
DOPPS ¹ , США, декабрь 2017	$< 1,2 - 4\%$; $1,2 - 1,6 - 50\%$; $> 1,6 - 45\%$ 5–95 % 1,21–2,04	$< 10 - 74\%$; 10–13 – 17 %; $> 13 - 9\%$	$< 210 - 29\%$ 210–240 – 41 % $> 240 - 30\%$ 5–95 % 180±257
DOPPS ¹ , Канада, апрель 2016	$< 1,2 - 13\%$; $1,2 - 1,6 - 47\%$; $> 1,6 - 40\%$ 5–95 % 1,07–2,02	УФ – медиана – 2,48 % Q1–Q3 – 1,3–3,18 % 5–95 % 0,34±5,72	$< 210 - 16\%$ 210–240 – 59 % $> 240 - 25\%$ 5–95 % 180±269
DOPPS ¹ , Германия, декабрь 2014	$< 1,2 - 11\%$; $1,2 - 1,6 - 47\%$; $> 1,6 - 42\%$ 5–95 % 1,09–2,09	УФ – медиана – 2,24 % Q1–Q3 – 1,53–3,6 % 5–95 % –0,07±4,51	$< 210 - 2\%$ 210–240 – 25 % $> 240 - 73\%$ 5–95 % 239±314

¹ DOPPS Practice Monitor: <https://www.dopps.org/dpm/> Last Data Update: April 2018 (data through February 2018) доступ 24.01.2019

деления понятия адекватности ГДФ – 21 л объема замещения. Гемоконцентрация, формирующаяся в выходной части диализатора в результате такой большой ультрафильтрации, может приводить к тромбированию диализатора и неизбежно снижает диффузионный клиренс. Для уменьшения этих рисков вводится ограничение по фильтрационной фракции – отношению ультрафильтрации к кровотоку по контуру – не выше 25 %. Соблюдение обо-

их условий адекватности ГДФ может потребовать высоких кровотоков и/или удлинения сеансов.

Авторы рекомендаций по-разному оценивают убедительность и твердость одной и той же базы доказательств. Высокая оценка в Российских рекомендациях – отчасти реакция на сохраняющуюся неприемлемо высокой долей пациентов с $Kt/V < 1,2$ (табл. 5).

Все это относилось к отдельному сеансу ге-

модиализа. Сравнение режимов диализа с разной кратностью в неделю требует оценки общей недельной дозы диализа, которую нельзя получить простым суммированием значений каждого сеанса. Для этого была разработана концепция стандартного Kt/V ($stdKt/V$), определяемого как недельная генерация мочевины, отнесенная к среднему за неделю уровню мочевины перед сеансом и стандартизованная по объёму распределения мочевины. Точный расчет, как и для однопулового Kt/V , требует осуществления кинетического моделирования мочевины, но, как и для $spKt/V$, сначала F.A. Gotch [75] с последующим уточнением J.K. Leypoldt и соавт. [76] была создана расчётная формула:

$$stdKt/V = \frac{10080 \times [1 - \exp(-eKT/V)]/t}{(1 - \exp(-eKT/V) / eKT/V + 10080/(N \times t) - 1)} = S \quad (1),$$

где 10 080 – количество минут в неделе, eKT/V – выровненный KT/V , t – длительность сеанса (в минутах), N – число сеансов в неделю, S – обозначение полученного выражения для использования в дальнейших уточнениях.

Эти уточнения формулы (по J. Daugirdas [77]) связаны с учетом вклада ультрафильтрации в транспорт растворенных веществ через диализную мембрану (первая строка приведенной ниже формулы – 2а), а также остаточного почечного клиренса по мочеvine (вторая строка формулы – 2б):

$$stdKt/V = S / (1 - (0,74/N) \times UFW/V) + Kru \times (0,974 / spKt/V + 1,62 + 0,4) \times 10080 / V \quad (2а),$$

где S – расчет $stdKt/V$ по Gotch- Leypoldt (формула 1), N – число сеансов гемодиализа в неделю, UFW – суммарный объем ультрафильтрации за все сеансы в неделю, V – объем распределения мочевины, Kru – остаточный почечный клиренс по мочеvine; за ним следует эмпирический коэффициент, учитывающий уменьшение эффективности остаточной функции почек на фоне проведения диализа.

Доступен широкий набор калькуляторов по адекватности диализа, включая расчет стандартного Kt/V ⁸, калькулятор дозы диализа доступен для скачивания на сайте Российского Диализного общества⁹.

Несмотря на то, что концепция стандартного Kt/V была разработана в рамках преимущественно виртуального моделирования 15 лет назад,

масштабное исследование для клинического подтверждения установленной цели впервые опубликовано совсем недавно [78]. В когорте 109 тыс пациентов $stdKt/V < 2,1$ был связан с большим на 11 % риском смерти (95 % ДИ 7÷14 %), тогда как превышение величины $stdKt/V > 2,3$ ассоциировалось со снижением риска смерти всего на 3 % (ДИ 1÷6 %). При этом такой зависимости не выявлено в группе 2373 пациентов на домашнем гемодиализе. Независимо от модальности увеличение стандартного Kt/V не было связано с клинически значимыми улучшениями метаболического контроля (калий, кальций, фосфаты, бикарбонат).

В упрощенном варианте объемы распределения растворенных веществ ранее сопоставляли с внеклеточной и внутриклеточной жидкостью, поскольку моделирование указывало на то, что «дальний», секвестрированный сектор (compartment) по объему существенно больше «ближнего»; главной мембраной между ними называли клеточную мембрану. Позднее стало ясно, что для мочевины и многих других низкомолекулярных веществ секвестрирование происходит не на уровне клеточной мембраны, а на уровне хорошо или плохо перфузируемых в ходе сеанса органов и тканей. Так называемая модель (неравномерного) регионального кровотока лучше объясняла такие эффекты, как *увеличение* рикошета при большей ультрафильтрации (которая уменьшает ОЦК и ухудшает перфузию тканей) и *уменьшение* рикошета при состояниях с высоким сердечным выбросом, а также при физической активности (когда перфузия тканей улучшается) [79]. Зеркальным отражением этого эффекта является эффект инбаунда – когда снижение концентрации вещества в ходе диализа происходит быстрее, чем можно было бы ожидать, исходя из однопуловой модели. Особенно выражен этот эффект, например, для фосфатов, которые в течение первого часа диализа снижаются в 1,5–2 раза иногда до субнормальных значений (из-за очень медленно перемещения из внутриклеточного сектора), а вскоре после сеанса поднимаются практически к исходным величинам (за счет перемещения из мало очищенного внутриклеточного сектора и плохо перфузируемых секторов тела) [80] – рис. 6.

Подобные графики строятся, когда информация о параметрах кинетики мочевины (или фосфатов) получена по нескольким точкам биохимических исследований крови за сеанс (число которых по понятным причинам ограничено). Сегодня в распоряжении клиницистов и исследователей имеются on-line сенсоры, которые отслеживают

⁸ <http://www.ureakinetics.org> – Dialysis Adequacy Tools And Calculators, maintained by Dr. John Daugirdas, (доступ 24.01.2019).

⁹ <http://www.nephro.ru/> (доступ 24.01.2019).

динамику снижения уровня растворенного вещества в отводимом диализате практически непрерывно. Это позволяет детальнее проследить, что кривая снижения концентрации происходит не по теоретически ожидаемой экспоненте, а по двум (как минимум) наложенным друг на друга экспонентам (рис. 7). Параметры каждой из них, вероятно, отражают скорости перемещения вещества между водными секторами – «дальний» (плохо перфузируемый, внутриклеточный) – «ближний» (внеклеточный – внутрисосудистый) – диализирующий раствор [81].

Возможно, такое разделение кривых позволит в ходе последующих исследований соотнести их параметры со значимостью барьеров между водными секторами тела для прохождения растворенных веществ. Там, например, где более значим «ближний» барьер между кровью и диализатом (диализная мембрана) целесообразно увеличивать клиренс диализатора; там, где более существен «дальний» барьер между межклеточной средой и кровью (стенка капилляра) – увеличение клиренса диализатора ничего не сможет добавить, а требуется увеличение времени и/или частоты сеансов. Иллюстрацией второй ситуации могут быть результаты рандомизированного перекрестного исследования, в котором использование двух высокопоточных диализаторов параллельно (кровоток 350 мл/мин, поток диализата 800 мл/мин) не привело ни к большему клиренсу или общему удалению фосфатов за сеанс, ни меньшей преддиализной концентрации фосфатов [82].

Обе существующие в настоящее время on-line методики оценки обеспеченной дозы диализа строятся на суррогатах мочевины – или по ионному диализансу натрия оценивается клиренс диализатора (который затем пересчитывается в Kt/V), или выведение мочевины экстраполируется из выведения мочевой кислоты (оценка которого – в отличие от мочевины – доступна спектрофотометрически). Оба метода с соответствующими эмпирически найденными корректирующими коэффициентами хорошо подтверждены в сравнении с референтными методами [60], хотя ни натрий, ни мочевая кислота не могут считаться полным эквивалентом мочевины. Впрочем, и мочевина используется в оценке дозы диализа несмотря на очевидное несоответствие кинетике других уремических токсинов только благодаря отсутствию лучшей альтернативы.

С 2003 года рабочей группой ERA-EDTA (EUTOX) собирается база данных по уремическим токсинам (сегодня в ней – 130 веществ), с

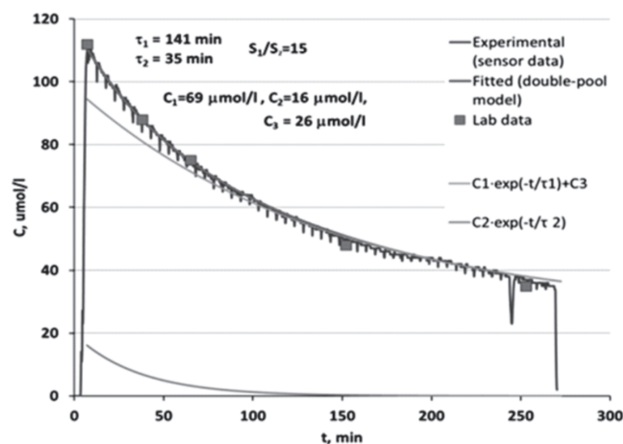


Рис. 7. Построение двух экспонент по фактическому графику снижения спектрофотометрически выявляемой концентрации растворенного вещества в отводимом диализате on-line, собственные данные [81].

Figure 7. Building of two exponents according to the actual reducing the spectrophotometrically detected concentration of a solute in the spent dialysate on-line, the own data [81].

доступной информацией о каждом из которых можно познакомиться на сайте рабочей группы¹⁰. Из этих веществ половина – низкомолекулярные водорастворимые и по четверти – средномолекулярные и связанные с белками (большая часть из последних – с молекулярной массой не более 500 дальтон). Только для 75 веществ найдены неблагоприятные ассоциации, чаще других – с сердечно-сосудистой патологией. И никакое из них не заслужило пока статуса кандидата на маркер для оценки дозы диализа. Вероятно, оттого, что на каждое вещество приходится лишь по 1–2 исследования по изучению их концентраций и эффектов. Можно предположить, что едва ли в ближайшем будущем появятся подтвержденные строгими доказательствами маркеры адекватности из области средних, а тем более – крупных молекул. И в рекомендации они, скорее всего, не попадут. Более того, обилие и неопределенный статус кандидатов на важные уремические токсины порождают пессимистические (в отношении дозирования диализа) идеи – «Dialysis cannot be dosed» [83]. Адекватному диализу с этой точки зрения трудно дать определение, поскольку мы не идентифицировали в должной мере токсичные продукты, ответственные за развитие большинства патологических состояний. Соответственно, определить оптимальный режима диализа невозможно, если исходить из цели коррекции уровня уремических токсинов. Современный подход к этому аспекту, состоящий в том, что адекватная

¹⁰ ERA-EDTA EUTOX group <http://www.uremic-toxins.org> (доступ 24.01.2019).

доза диализа устанавливается на основе фракционного удаления мочевины из организма, является лишь компромиссом: в качестве ключевого критерия качества установлен минимальный уровень Kt/V по мочеvine, который исключает элементарно неадекватный диализ. Дозирование же диализа на основе одного относительно нетоксичного вещества способно дать очень мало в части улучшения результатов лечения. Различные режимы, которые дают близкий эффект в отношении одного индикаторного вещества, могут существенно различаться в отношении других веществ. Тем самым, концепция дозирования диализа дискредитирует попытки увеличить выведение веществ, отличных от индикаторного. Кроме того, она исходит из постоянной генерации индикаторного вещества (по отношению к размеру тела) и дискредитирует попытки улучшить результаты снижением *продукции* удаляемых веществ (как, например, генерируемых микробиотой кишечника [84]). На этом пути только идентификация действительно значимых токсичных веществ даст в будущем более твердую основу для назначения режима диализа и, в конечном счете, улучшение исходов лечения [83].

А вот как расставить приоритеты среди более привычных параметров и сбалансировать требования к достижению ключевых показателей, характеризующих адекватный диализ в реальной практике, – прямая функция рекомендаций. Что важнее:

- клиренсы;
 - корректность (безопасность) удаления жидкости;
 - уменьшение бремени лечебных мероприятий или
 - контроль симптоматики (например, слабость, зуд, синдром беспокойных ног и т.д.);
- вероятно, в новых клинических рекомендациях мы получим ответы на эти вопросы. Кажется все же что они не будут универсальными, и для разных популяций пациентов шкала приоритетов будет различной (молодые – пожилые, срок ожидаемой жизни, наличие сопутствующей патологии, предпочтения пациентов и т.д.).

Тем не менее, представляется, что биохимические индексы – старые или новые – останутся в качестве гарантии поддержания очищения на достигнутом к настоящему времени (и, по-видимому, вполне достаточном) уровне, а на первое место выйдут критерии состояния водного обмена.

Водный статус

Впервые граница между более и менее безопасной скоростью удаления жидкости была обозначена в относительно небольшом (287 пациен-

тов), но длительном (5 лет) наблюдении из Ломбардии [85]. Медиана скорости УФ в 12,5 мл/ч/кг оказалась чувствительным предиктором выживаемости: площадь под кривой при проведении ROC-анализа с этой точкой отсечения составила 0,80 (95 % ДИ 0,66–0,84). К этому же времени относится наблюдение DOPPS [86] с пределом скорости УФ в 10 мл/ч/кг массы тела, превышение которого ассоциировалось с увеличением риска смерти на 9 %. Попутно отметим, что увеличенное время диализа (дольше 4 ч) в этом исследовании было связано с существенно большим снижением риска смерти – на 19 %. Важно подчеркнуть, что влияние длительности сеанса и скорости УФ было независимым в скорректированном (по возрасту, полу, расе, сроку лечения, коморбидности, ИМТ, Kt/V, скорости кровотока, остаточной функции почек, типу сосудистого доступа, а также географическому региону и фазе исследования) анализе.

Повторное рассмотрение материалов давно завершенного исследования НЕМО позволил позже подтвердить эти цифры: при коррекции на множество клинически важных параметров в диапазоне увеличения скорости УФ от 10 до 13 мл/ч/кг риски растут быстрее всего. Правда, анализ в большой диализной сети [87] не только подтвердил заявленные границы (превышение порога в 13 мл/ч/кг связано было с увеличением относительного риска смерти в 1,31 [95 % ДИ 1,28–1,34], превышение порога в 10 мл/ч/кг – 1,22 [95 % ДИ 1,28–1,34]), но и показал, что каждые дополнительные 2 мл/ч/кг прибавки скорости УФ увеличивают риски смерти *уже начиная* с диапазона 8–10 мл/ч/кг (+9 % риска): 10–12 мл/ч/кг (+15 %), 12–14 мл/ч/кг (+23 %). Тем не менее, наиболее значительный прирост отмечен именно с уровня выше 14 мл/ч/кг (+43 % риска). Большой объем материала позволил продемонстрировать устойчивость этой связи в подгруппах по полу, расе, сроку диализа, индексу массы тела.

Один из недавних анализов результатов в когорте вновь начавших диализ 110 тыс пациентов показал, что нижней границы у этой взаимосвязи нет: в категориальном анализе группы пациентов со скоростью УФ 4–6 мл/ч/кг и менее 4 мл/ч/кг демонстрировали дальнейшее снижение риска общей и сердечно-сосудистой летальности в сравнении с референтной группой с УФ 6–8 мл/ч/кг. При анализе скорости УФ как непрерывной величины, дальнейшее снижение рисков в зоне УФ <7 мл/ч/кг лишь замедлялось, но не останавливалось до нижней границы шкалы (1 мл/ч/кг) [88].

Существует некоторая угроза при введении жесткого требования не превышать заявленной скорости УФ: при сохранении продолжительности сеанса и ограничении скорости УФ часть пациентов (если не большая часть) могут начать увеличивать массу тела за счет задержки воды [89]. Решением здесь может быть только удлинение общего недельного времени диализа: или за счет продолжительности сеанса, или за счет кратности сеансов в неделю (если не удастся ограничить междиализную прибавку массы).

В США уже на протяжении нескольких лет медленно, но неуклонно расширяется программа контроля качества. За невыполнение целевых параметров включаются штрафные санкции. Первыми показателями были уровень гемоглобина и доза диализа, в 2018 году добавлена гиперкальциемия; в 2019 году негативно будет оцениваться доля пациентов с УФ выше 13 мл/ч/кг. Платательщик (Centers for Medicare and Medicaid Services), правда, ещё не вполне согласовал свое решение с альянсом общественных профессиональных организаций (Kidney Care Quality Alliance) в тонкостях расчета показателя, но принципиально вопрос решен. Альянс предлагает нарушением рассматривать и продолжительность лечения менее 4 ч.

Отклонение от «сухого веса» в любую сторону связано с безусловным ростом рисков летальности. Тезис не новый, но в ещё одной работе из крупной диализной сети [90] авторы совместили оценки рисков как гипергидратации, так и избыточной дегидратации после сеанса – которые оказались симметричными относительно целевого веса (табл. 6).

Долгий поиск чисто клинических критериев адекватности дегидратации привел к однозначному выводу: метод проб и ошибок в подборе «сухого веса» неадекватен [91] – нам нужны инструментальные методы. И сегодня они доступны. В первую очередь, это биоимпедансные методики – реализованы ли они в варианте биоимпедансной мультимодальной спектроскопии, или в варианте более наглядного векторного анализа [92]. Менее распространенным методом является мониторинг изменения объема циркулирующей крови (по оптически измеряемому гематокриту on-line в диализной магистрали). Впрочем, методы эти прекрасно согласуются и сочетаются. Реализация совместного алгоритма использования двух методик позволила предложить изменить «сухой вес» почти у половины согласившихся принять участие в испытании пациентов [92]. Реализация «рекомендованного» аппаратами изменения сухо-

Таблица 6 / Table 6

Относительный риск смерти пациентов, завершающих сеанс диализа с весом вне целевого диапазона (таблица составлена по графику из [90])

The relative risk of death for patients completing the dialysis session with a weight outside the target range (table compiled according to data from [90])

Доля сеансов с весом после ГД:		Скорректированное отношение рисков (95 % ДИ)
На 2 кг ниже целевого (6,6 % пациентов)	>40 %	1,28 (1,21–1,54)
	20–39 %	1,24 (1,04–1,48)
	1–19 %	1,18 (1,08–1,50)
Всегда целевой вес		1,00
На 2 кг выше целевого (14,6 % пациентов)	1–19 %	1,17 (1,06–1,30)
	20–39 %	1,30 (1,14–1,49)
	>40 %	1,36 (1,21–1,49)

го веса привела к урежению числа эпизодов как интрадиализной артериальной гипотензии, так и гипертензии. В недавнем систематическом обзоре литературы с мета-анализом из 42 работ (с приемлемым профилем рисков предвзятости) 17 были построены на векторном анализе и фазовом угле, 16 – на индексе гипергидратации (>15 %), 9 – на отношении объемов вне-, внутриклеточной жидкости. Индекс гипергидратации >15 % повышал риск смерти в 2,28 раза; снижение фазового угла на 1° – в 1,74 раза.

Крупное детальное исследование (более 38 тыс пациентов) проведено в сети NephroCare (США), в которой рутинной практикой установлено проведение биоимпедансной спектроскопии каждые три месяца. Продемонстрировало раздельное значение перегрузки жидкостью (fluid overload, перегрузка жидкостью, ПЖ) перед и после сеанса, с одной стороны, и междиализной прибавки массы тела (МДП) – с другой. Пациенты в 3-м и 4-м квартиле (Q3 и Q4) ПЖ демонстрировали возрастающий риск смерти, а пациенты в Q1 – самом низшем квартиле МДП – больший риск, чем в Q2. Наибольший риск (2,66) имели пациенты в Q4 по ПЖ до диализа, но в Q1 по МДП – т.е., находящиеся в значительной перегрузке до диализа, но с минимальной междиализной прибавкой (в сравнении с Q2 по обоим показателям). МДП была прямо связана с ПЖ до диализа, но обратно – с ПЖ после диализа. Низкая МДП, связанная с большим риском смерти, возможно, указывает на белково-энергетическую недостаточность, поэтому оптимальным маркером водного статуса может оказаться ПЖ, оцененная после диализа. При

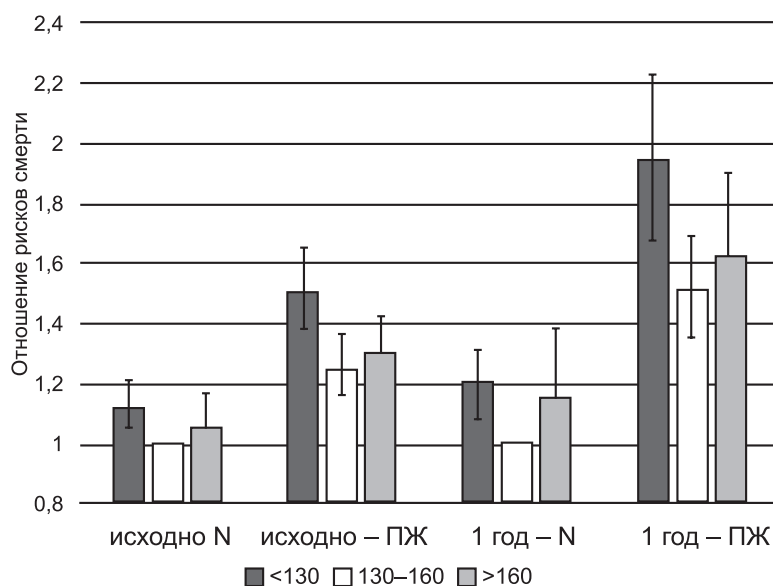


Рис. 8. Отношение рисков гипергидратации, оцененной исходно и кумулятивно за год – в зависимости от категорий АД. N – отсутствие перегрузки жидкостью (<15 %), ПЖ – перегрузка жидкостью (>15 %); диаграмма составлена по данным исследования [94].

Figure 8. Risk ratio of overhydration, assessed at baseline and cumulatively for a year – depending on the categories of blood pressure. N – no fluid overload (<15%), FO – fluid overload (> 15%); the chart is made according to the study data [94].

этом исторические и современные инициативы по контролю водного баланса на первое место ставят именно междиализную прибавку¹¹. ПЖ не следует приравнивать к МДП, хотя её часто и называли «задержкой жидкости»: МДП – отчасти суррогат нутриционного статуса и только частично отражает риск внеклеточной задержки жидкости [93]. Соотношение рисков смерти, связанных с различными показателями водного статуса, указывает на то, что оптимальной практикой является установление сухого веса по биоимпедансной оценке перегрузки жидкостью (внеклеточной), а не ограничение междиализной прибавки (которого, кроме того, часть пациентов добиваются за счет ухудшения питания, а не уменьшения приема жидкости). Около половины пациентов могут выиграть от понижения целевой массы тела, установленной по данным биоимпедансной оценки перегрузки жидкостью после сеанса гемодиализа [93].

Преимуществом еще одного анализа на базе крупной диализной сети в Европе [94] стал учет не только исходных данных биоимпедансной спектроскопии у вновь начавших диализ пациентов, но и оценка кумулятивного (за год) влияния перегрузки жидкостью за первый год наблюдения. Риски превышения установленной границы пере-

грузки (в 15 % от объема внеклеточной жидкости) для годового наблюдения были выше, чем в отношении исходных данных (рис. 8).

Ситуацию с гипергидратацией (а заодно – и с артериальной гипертензией) осложняет практика неуклонного роста уровня натрия в диализирующем растворе, поддерживаемая стремлением избежать гипотоний в коротких сеансах с высокой УФ. Несколько лет назад группа медицинских директоров 14 крупнейших диализных сетей в США выступили с декларацией «Volume first» (по аналогии с «PD first» и «Fistula first») [95]. Хотя авторы и признали, что их выводы базируются почти исключительно на наблюдательных исследованиях, сами выводы экспертов заслуживают безусловного внимания. Барьерами на пути достижения зуволемии названы:

1. Отсутствие широко принятого и подтвержденного «золотого стандарта» для оценки сухого веса;
2. Логистические барьеры для увеличения продолжительности сеансов;
3. Вероятность учащения симптомов (артериальная гипотензия, судороги) при дополнительном удалении жидкости;
4. Неопределенность в оплате дополнительных сеансов (4-го, 5-го в неделю);
5. Несогласие пациентов удлинять время, увеличивать частоту и ограничивать потребление соли;
6. Врачебные факторы: ограниченный доступ к оценке водного статуса, консультированию диетологом, несвоевременная коррекция режима диализа.

Принятый консенсусом документ декларирует: статус внеклеточной жидкости должен быть компонентом достаточного диализа. Приближение к нормализации внеклеточного объема следует считать первичной целью диализного лечения, и любой пациент с гипертензией до назначения или усиления антигипертензивной терапии должен пройти программу снижения массы тела и ограничения нагрузки поваренной солью (как в диете, так и на диализе). Для этого надо облегчить доступ к соответствующим технологиям, включив затраты на них в расчеты возмещения за диализное лечение и подтвердить их эффективность в специально спланированных прагматичных, рас-

¹¹ FluidWise Clinical Pathway 2.0 for Fluid Management Nephrologist Memo. <http://www.falconehr.com/wp-content/uploads/2016/01/FluidWise-Program-Update-OCMO-Memo.pdf>. (доступ 24.01.2019).

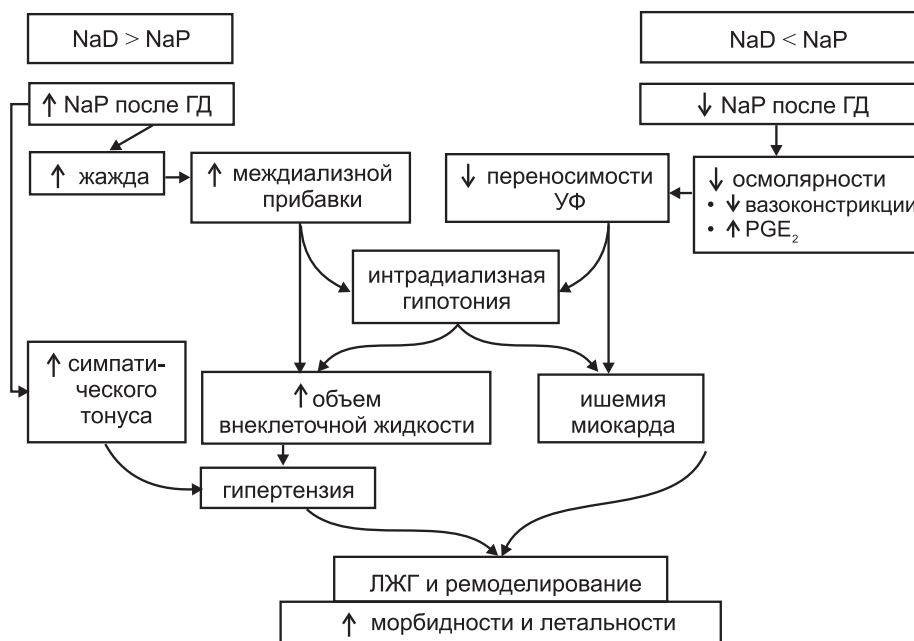


Рис. 9. Клинические последствия отклонения уровня натрия в диализирующем растворе от уровня натрия в крови.

NaD – концентрация натрия в диализате, NaP – концентрация натрия в плазме.

Figure 9. Clinical implications of deviations in the level of sodium in the dialysis solution from the level of sodium in the blood.

Notes: NaD is the concentration of sodium in dialysate, NaP is the concentration of sodium in plasma.

пространимых на всю диализную популяцию исследований.

Удаление жидкости должно быть постепенным, в том числе, и с этой точки зрения режим диализа 3 раза в неделю по 4 ч следует считать минимальным, корректируя его индивидуально для поддержания способности достичь эуволемии, учитывая междиализную прибавку массы тела и скорость УФ. В первую очередь, следует рассматривать варианты лечения с более постепенным удалением жидкости.

Когда темп УФ превышает скорость восполнения сосудистого объема, объем циркулирующей крови падает, и развивается явная или скрытая ишемия органов и тканей: появляются участки гипокинезии миокарда («stunning», «оглушение» [96]); ишемия кишечника сопровождается поступлением в кровь бактериальных эндотоксинов (транслокация через ишемизированную кишечную стенку) и усилением системного воспаления [84]; функциональные нарушения и структурные повреждения мозга в результате повторных ишемий приводят к когнитивным расстройствам и развитию депрессии [97]. Специфическими диализными осложнениями интрадиализных артериальных гипотоний являются тромбозы сосудистого доступа, утрата остаточной функции почек и длительное восстановление после сеанса диализа [98].

Мы должны предпринять все усилия, чтобы не нагружать пациента натрием в ходе сеанса. Уровень его в диализирующем растворе следует устанавливать в диапазоне 134–138 ммоль/л

(с возможными отклонениями в зависимости от конкретных обстоятельств). Помимо отказа от применения гипертонического раствора соли и нерациональных (если не от всех) схем профилирования натрия, нам следует сформировать практику ориентироваться на «установочную точку натрия» – «set point». «Установочные точки» для каждого конкретного пациента (существующие не только для натрия) характеризуют уровни натрия плазмы, к которым регулировочные системы смещают натриемию после любых случившихся отклонений [99]. Известно, что неблагоприятные исходы у гемодиализных пациентов в большей мере связаны с отклонениями от установочной точки уровня натрия в диализирующем растворе, чем собственно с этим уровнем.

В практическом плане можно оценить значение установочной точки для данного пациента как среднее по доступным за последнее время определениям натрия плазмы при исключении из этих значений эпизодов значительной гипергидратации и злоупотребления солью. Учитывая неблагоприятное ремоделирование сердечно-сосудистой системы в результате существенных отклонений уровня натрия диализата от установочной точки в обе стороны, подчеркнем, что оба варианта – хуже (рис. 9). Следует научиться сознательно устанавливать этот уровень в соответствии с оптимальным значением.

Необходимо еще раз подчеркнуть, что избыточная междиализная прибавка массы тела – в абсолютном большинстве случаев – следствие

Таблица 7 / Table 7

Рутинные показатели наблюдения за нутриционным статусом**Routine indicators for nutritional status monitoring**

Показатель	Целевые уровни	За	Против
Альбумин	>40 г/л (ниже – при сахарном диабете)	Простой, надежный, дешевый, подтвержденный	Зависит от гидратации, чувствителен к потерям на высокопроницаемых мембранах
Пре-альбумин	0,18–0,35 (зависит от лаборатории)	Быстро реагирует на вмешательства: высокая скорость обмена	Дороже альбумина, высокая вариабельность, мало информации для пожилых
Холестерин	Порог для БЭН <4 ммоль/л		Зависим от нескольких факторов
Стандартизованный белковый эквивалент выведения мочевины – стБВА (n-PNA, n-PCR)	Порог адекватного потребления белков зависит от метода расчета; обычно > 1,2 г/кг/сут	Рассчитывается вместе с Kt/V	Не отделяет катаболизм от потребления; неясен порог для пожилых, установлен в период, когда нормой для здоровых было потребление 1 г/кг/сут, сейчас – 0,8
Malnutrition Inflammation Score (MIS)	Простые, надежные, дешевые, подтвержденные; отчасти комплементарны: первый чувствительнее к изменениям нутриционного статуса, второй – способен разделить причины БЭН – недостаточное питание и неадекватный диализ (модифицируемые) или воспаление и атеросклероз (с меньшей вероятностью ответят на модификацию режима диализа)		
СГО: Субъективная Глобальная Оценка – Subjective Global Assessment (SGA)			

избытка потребления поваренной соли (или ятрогения в связи с неадекватным профилированием натрия). В отличие от пациентов без диализа (у которых по выведению натрия с мочой мы можем весьма точно оценить его потребление с пищей), у диализных пациентов это невозможно; поэтому все внимание должно быть сосредоточено на формировании внутреннего сознательного контроля у пациента. Снижение потребления натрия принесет долгосрочные плоды только при поддержании сбалансированной полноценности диеты.

Развитием этих положений прошедшей Соглашательной конференции будет следующая – в феврале 2019 г. – по артериальной гипертензии и коррекции водного баланса у пациентов на диализе¹².

Интенсивность диализа, равно как и состояние водного обмена, тесно связана с **нутриционным статусом**. Вероятно, целевые показатели качества гемодиализа придется разделить в зависимости от коморбидности и срока ожидаемой жизни. Для части пациентов критерий эффективности диализа должен уступить первое место критерию переносимости диализа. Пациенты с хорошим нутриционным статусом и низким уровнем по MIS (Malnutrition Inflammation Score) – очевидные кандидаты на интенсификацию диализа (например ГДФ) для получения максимальных долгосрочных преимуществ. Потенциальные потери альбумина через высокопоточную мембрану компенсируются адекватным синтезом в услови-

ях более либеральной диеты. Преимущества высокообъемной ГДФ не очевидны у пожилых пациентов с меньшим сроком ожидаемой жизни (и, соответственно, минимальным риском развития долгосрочных осложнений, например, амилоидоза). Более «мягкий» ГД может быть лучшим выбором, особенно при наличии остаточной функции почек; эти пациенты часто не могут компенсировать потери альбумина. Пациенты с плохим нутриционным статусом и высоким баллом по шкале «Malnutrition Inflammation Score» (MIS) образуют разнородную популяцию:

- ослабленные пациенты с короткой ожидаемой продолжительностью жизни;
- пациенты с очень большим сроком лечения диализом;
- пациенты с экстренным стартом и потенциально обратимой почечной недостаточностью.

Все они – по разным причинам – демонстрируют плохую переносимость диализа, и этот фактор становится определяющим в выборе интенсивности процедуры.

С точки зрения оценки нутриционного статуса, адекватный диализ можно рассматривать как лечение, обеспечивающее приемлемый стабильный метаболический баланс у пациентов без достаточной функции почек. Наиболее часто рутинно применяемые показатели представлены в табл. 7. Оценки применяемых методов выявления БЭН представлены в недавнем обзоре вместе с результатами обследования 645 российских диализных пациентов [100].

Нутриционный статус может оказать влияние на выбор модальности ГД. Например, высокопоточный (альбумин-теряющий) диализ может пре-

¹² KDIGO Controversies Conference on Blood Pressure & Volume Management in Dialysis February 7–10, 2019; Lisbon, Portugal. https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/05/KDIGO-BP-Volume-Management-in-Dialysis-Conference_Scope-for-Public-Review.pdf. (доступ 31.12.2018).

пятствовать восстановлению нормального уровня альбумина в крови у вновь принятых на диализ пациентов с исходной БЭН, и рациональным подходом могло бы стать использование вначале низкопоточных диализаторов с последующим переходом на высокопоточные после улучшения нутриционного статуса [101].

Оценка затронутых параметров и результатов лечения во взвешенных соотношениях, возможно, позволит сформулировать *новые физиологические индексы адекватности*. Например, задачей можно поставить исключение субклинических гемодинамических нарушений, ведущих к ишемии важных органов, которая в любой момент может из субклинической стать критической (особенно – у коморбидных больных). Само название «новые» имеет отношение только к реальной *диализной* практике. Эксперты предлагают разный перечень параметров, но большинство из них касаются кардиологических аспектов:

- гипертрофия левого желудочка;
- толщина интимы–медии каротидной артерии;
- вариабельность ритма;
- частота эпизодов желудочковой аритмии (ASN Dialysis Advisory Group [98]);
- нарушение функции продольных волокон при сохраненной фракции выброса;
- диастолическая дисфункция ЛЖ;
- миокардиальный фиброз;
- нарушение функции правого желудочка;
- трактовка повышения биомаркеров, в том числе, тропонина

(European Society of Cardiology¹³).

Учет этих параметров в большей мере будет соответствовать широко принятому тезису о сердечно-сосудистой патологии как основной причине смерти диализных пациентов, особенно в осознании того, что интенсификация стандартного режима диализа для удаления уремических токсинов свои возможности, видимо, исчерпала (см. табл. 4, 5). Особым акцентом на конференции прозвучал тезис о том, что если сердечно-сосудистая летальность в диализной популяции снизилась за последнее десятилетие в полтора раза, то снижения частоты внезапной кардиальной смерти практически не произошло (как и в Санкт-Петербурге [102]), а летальность от перегрузки объемом возросла вдвое [103]. Соответственно, неудовлетворительным остается контроль арте-

риального давления (<140/90 мм рт. ст.) – меньше 40 % в 2013 г. в России [74] и в 2017 г. в США¹⁴, меньше 60 % в 2014 г. в Германии². Осознанием последних лет стал тезис о необходимости ориентироваться на АД в *междиализном интервале* (которое прямо связано с выживаемостью [104,105], а не на до- или последиализное (которые с выживаемостью не связаны).

Внезапная сердечная смерть зафиксирована в 40 % случаев летальных исходов по данным USRDS, 2018¹⁵, до 28 % – в Японии [106] и Европе [107], до 45 % – в Санкт-Петербурге [102]. Обобщая результаты целого ряда исследований, известные стратегии по снижению частоты внезапной сердечной смерти можно представить следующим образом [102, 106, 107] (табл. 8).

Рабочая группа Согласительной конференции определенно настроена включить в понятие адекватного диализа меры по снижению риска внезапной сердечной смерти.

Следующим пунктом, выдвинутым рабочей группой по адекватности диализа, является очень привлекательная, но психологически очень трудно осуществимая идея – *диализ через день* («every other day»): всегда по нечетным – одна смена, по четным – другая; без учета дней недели, в том числе, и воскресений. Именно отказ от выходного дня в воскресенье и оказывается труднопреодолимым, вызывая сопротивление как со стороны персонала, так и со стороны пациентов. Тем не менее, такие программы в разных странах есть, и они демонстрируют позитивные результаты, иногда недостижимые любой интенсификацией трехразового режима [108]. Наблюдательное исследование по переводу на четырехразовый диализ недавно выполнено в Санкт-Петербурге [109]. На небольшой группе пациентов удалось продемонстрировать несомненные клинические достижения у проблемных пациентов: нормализацию АД, снижение уровня фосфатов, улучшение интрадиализной гемодинамической стабильности – при отсутствии проблем с сосудистым доступом и без отказов пациентов продолжать режим. Важно также отметить, что воспроизводимые каждые несколько лет работы неизменно демонстрируют, что наивысшие риски неблагоприятных исходов связаны именно с длинным междиализным промежутком [110, 111]. В когорте более 32 тыс пациентов общая летальность в длинный междиализ-

¹³ Flachskampf F, European Society of Cardiology. Non-invasive assessment of cardiac structure and function – what nephrologists must know. 53th ERA-EDTA. Uremic cardiomyopathy. May, 22 2016; <http://www.era-edta2016.org/en-US/symposium-9> (доступ 24.01.2019).

¹⁴ DOPPS Practice Monitor: <https://www.dopps.org/dpm/> Last Data Update: April 2018 (data through February 2018).

¹⁵ USRDS Annual Data Report 2018 https://www.usrds.org/2018/view/v2_05.aspx (доступ 24.01.2019).

Таблица 8 / Table 8

Меры по снижению риска внезапной сердечной смерти**The strategies for reducing the risk of sudden cardiac death**

Фактор риска	Меры предотвращения	Неопределенности
Накопление и выведение калия	- частая оценка K_p и коррекция K_D; - избегать $K_D < 2$ ммоль/л; - сорбенты K_p	- оптимальный градиент (K_p)/(K_D); - безопасность и эффективность профилирования K_D
КОС	- избегать низкого уровня бикарбоната в диализирующем растворе; - учет поступления ацетата в ходе сеанса;	- оптимальный уровень бикарбоната в диализирующем растворе; - отказ от концепции «общего буферной емкости» (Bic+Ac)
Кальций	- избегать $Ca_D < 1,25$ ммоль/л; - избегать высокого градиента Ca_D/Ca_p; - применять витамин D, фосфат-связывающие препараты, кальцимитетики для оптимизации Ca_p	оптимальный градиент Ca_D/Ca_p;
Магний	- избегать низкого Mg_D - корректировать для магний-теряющих состояний (кишечные потери/диарея, применение ингибиторов протонной помпы, БЭН)	оптимальный Mg_D
Накопление и выведение воды	- ограничить прием соли и воды; - диуретики при остаточном диурезе; - увеличить время и частоту диализа; - уменьшить градиент Na_D/Na_p; - избегать интрадиализной гипотонии	- практичные устройства для оценки сухого веса; - оптимальная скорость УФ в разных популяциях пациентов; - значение охлаждения диализирующего раствора
Проаритмогенные препараты	исключить использование дигоксина	поиск эффективных инотропных воздействий
Препараты, удлиняющие QT интервал	- осторожное применение при быстрых сдвигах K_p, Na_p, Ca_p - исключение предрасполагающих факторов	поиск критериев оптимального применения антиаритмических препаратов

K_s , Na_p , Ca_p – калий, натрий, кальций в крови; K_D , Na_D , Mg_D – калий, натрий, магний в диализирующем растворе

ный интервал была на 23 % выше, чем в другие дни, сердечно-сосудистая летальность – на 36 %, а летальность от фатальной аритмии – на 30 % выше [112].

Контроль симптоматики и качество жизни

В следующем разделе будущих рекомендаций предполагается решить вопрос: а на те ли параметры мы ориентируемся, стремясь улучшить нашу помощь пациентам: как оценить симптомы, и как свести симптоматику в более глобальную оценку качества, и как не оставить без внимания различия в потребностях и нуждах различных групп пациентов?

В небольшой работе J. Flythe и соавт. [113] структурировали актуальную симптоматику и оценили влияние персональных, лечебных и внешних факторов на описание симптомов пациентами, которое оказалось весьма вариabельным. Семь аспектов этой проблемы сформулировано в результате тематического анализа интервью:

1. «симптомы, порождающие симптомы»: например, слабость после диализа ухудшает течение депрессии, а депрессия утяжеляет восприятие симптомов;

2. смирение с тем, что жизнь зависит от машины: утяжеляет восприятие симптомов как непреодолимых;

3. ощущение навязчивости диализа: симптомы вмешиваются в семейные и социальные связи;

4. принятие адаптивных стратегий преодоления: удастся не всем пациентам;

5. создание персонального изложения симптомов: не всем пациентам удастся внятно описать симптомы, разночтения в трактовке персоналом утяжеляют для пациентов неопределенность восприятия и перспектив;

6. осознание утраты контроля: появление страхов, ощущения уязвимости, перенос на себя симптомов соседей;

7. осознание ограничений системы оказания диализной помощи: ощущение недостатка внимания со стороны персонала.

В течение последних лет была проведена большая работа по оценке значимости симптомов, синдромов и исходов глазами профессионалов (врачей и организаторов диализной помощи) и с точки зрения пациентов (SONG – HD: Standardized Outcomes in Nephrology–Hemodialysis) [58]. Опрос в широком кругу респондентов велся в три раунда – с постепенным сужением числа параметров на каждом следующем раунде для концентрации внимания респондентов на наиболее типичные варианты ответов. Профессионалами максимальный балл (8–8,5 из 10) присвоен сосудистому до-

Таблица 9 / Table 9

Оценка значимости параметров, характеризующих результаты лечения: различия в балльной оценке пациентами и профессионалами – составлена по диаграммам исследования SONG-HD

Assessment of the significance of parameters characterizing the results of treatment: differences in scoring by patients and by professionals - compiled from the SONG-HD study diagrams

Вопрос	Различия	Параметр
Выше ценят пациенты	на 0,5–1,0 балл	возможность путешествовать; время, свободное от диализа
	на 0,25–0,5 балла	адекватность диализа слабость после сеанса
Пациенты и врачи ценят одинаково		анемия мобильность коррекция АД слабость взаимодействие с близкими, друзьями
Выше ценят врачи	на 0,25–0,5 балла	боль возможность работать гиперкалиемию инфекция/иммунитет
	на 0,5–1,0 балл	целевой вес сердечно-сосудистая патология депрессия состояние доступа гипотонии госпитализации
	> 1 балла	летальность

ступу, сердечно-сосудистой патологии и летальности. Несравненно ниже профессионалы ставят симптоматику и реабилитацию пациентов. Напротив, пациенты существенно ниже оценивают значение летальности, сердечно-сосудистой патологии и даже сосудистого доступа. Если не считать искусственно переоцененной адекватности диализа, у пациентов наивысшие оценки определены для возможности путешествовать, иметь свободное от диализа время, хорошо чувствовать себя после диализа и активно участвовать в жизни общества. Поэтому вряд ли возможно будет получить поддержку больных, когда предложенная лечебная тактика затрагивает их основные интересы, но не предлагает явной компенсации. В табл. 9 представлены различия в оценках значимости – смещение в сторону интересов пациентов или профессионалов.

Результаты лечения, оцениваемые пациентами (Patient-reported outcomes – PROs), – относительно новый подход к оценке исходов лечения. Они включают в себя симптоматику, качество жизни (связанное со здоровьем) и оценку медицинской помощи – и, по определению, вместе с предпочтениями пациентов занимают центральное место в

пациент-ориентированной помощи, могут предоставлять важную диагностическую информацию, влиять на поведение больных (тем самым, оказывая воздействие на основную и сопутствующую патологию), использование ресурсов здравоохранения и выживаемость [98]. Действующая в США система отчетности перед плательщиком (CMMS) за лечение диализом требует проведения оценки качества жизни, удовлетворенности медицинской помощью, оценки болевых ощущений и депрессии. Общая практика развития системы поощрения качества состоит в том, что постепенно изучаемые показатели переходят в категорию оцениваемых (с включением штрафных санкций)¹⁶.

Еще одной поднятой рабочей группой темой стал вопрос о иной – *поддерживающей пациента помощи* – помимо диализа, особенно – у пожилых и ослабленных пациентов. Совсем недавно этим (в частности) вопросам была посвящена специальная представительная конференция – ISN's 2nd Global Kidney Health Summit: Increasing access to integrated ESKD care, прошедшая 18–20 марта 2018 г. (Working Group 8). Первые результаты конференции представлены в отдельном выпуске Kidney International Supplement¹⁷ в феврале 2018 г. в преддверии саммита и позже – более детально [114].

Подробно обсуждались вопросы целостности помощи пациентам, включая минимизацию риска побочных эффектов и осложнений, совместное принятие решений, активную коррекцию симптоматики, налаженную связь, включая планирование дальнейшей помощи, психологическую поддержку, социальную и семейную поддержку, культурные и духовные аспекты помощи. Хотя наиболее детально эти аспекты были рассмотрены для пациентов, находящихся на границе старта диализа или сознательно выбирающих активную полновесную консервативную терапию без диализа, многие наши диализные пациенты заслуживают полноценной поддерживающей помощи и пока ее нечасто получают.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Складывается впечатление, что интенсификация отдельного сеанса диализа достигла предела в части улучшения значимых исходов. Тем не менее, необходимо продолжать поиск путей учета перемещения растворенных веществ между

¹⁶ <https://www.cms.gov/Medicare/Quality-Initiatives-Patient-Assessment-Instruments/ESRDQIP/Downloads/ESRD-QIP-Summary-Payment-Years-2016-%E2%80%932020.pdf>.

¹⁷ Kidney International Supplement 2018; 8(2):27-90 [https://www.kisupplements.org/article/S2157-1716\(17\)30105-3/pdf](https://www.kisupplements.org/article/S2157-1716(17)30105-3/pdf) доступ 24.01.2019.

секторами тела. Целесообразно сфокусироваться на оценке водного баланса и не допускать превышения скорости УФ более 13 мл/кг/ч. При этом необходимо опираться не только на клинические признаки нарушения водного баланса, но и использовать инструментальные методы оценки статуса гидратации. Следует признать 4-часовой диализ 3 раза в неделю минимально допустимым, в том числе, и с этих позиций. Стоит обратить внимание на диссонанс между оценкой значимости исходов для пациентов и врачей: взаимное понимание целей и желаний приведет к увеличению податливости лечению и удовлетворенности его результатами.

Достигнутая эффективность очищения, описываемая классическими маркерами, может оказаться неадекватным результатом для всех пациентов и совсем не быть приоритетом для пожилых и высококоморбидных пациентов. Назначение любого лечения (в том числе, диализа) должно, в первую очередь, не вступать в противоречие с императивом «*poi poscere!*». Целевая эффективность в сознании нефрологов постепенно замещается на целевую переносимость, когда «хороший диализ» должен обладать минимальными побочными эффектами. С другой стороны – более частый высокоэффективный диализ может дать преимущества молодым пациентам с высокими метаболическими потребностями.

Конкретными задачами и критериями адекватности диализной помощи в ближайшей перспективе могут стать:

- Обеспечение у всех пациентов минимально установленного клиренса малых молекул ($\text{spKt/V} > 1,2$), $\text{stdKt/V} > 2,1$ для неклассических режимов;
- Нормализация объема внеклеточной жидкости (биоимпеданс) и артериального давления (в междиализный день);
- Скорость удаления воды на диализе < 10 мл/ч/кг (ограничение прибавки веса или удлинение общего времени диализа);
- Индивидуализация состава диализирующего раствора (K^+ , Na^+ , Ca^{++} , Mg^{++} , Bic);
- Сохранение остаточной функции почек;
- Увеличение клиренса средних молекул (ГДФ с объемом замещения > 21 л/сеанс);
- Достижение целевого уровня фосфатемии ($< 1,78$ ммоль/л, в идеале – $< 1,45$ ммоль/л).

Конфликт интересов: Геннадий Земченков и Анастасия Сабодаш являются сотрудниками диализной сети VVBraun Avitum Russland Clinics.

Авторы выражают благодарность А.Ю. Земченкову за полезные замечания и редактирование рукописи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Waldum-Grevbo B, Leivestad T, Reisæter AV, Os I. Impact of initial dialysis modality on mortality: a propensity-matched study. *BMC Nephrol* 2015;16:179. Doi: 10.1186/s12882-015-0175-5
2. Jaar BG, Coresh J, Plantinga LC et al. Comparing the risk for death with peritoneal dialysis and hemodialysis in a national cohort of patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2005;143(3):174–183
3. Han SS, Park JY, Kang S et al. Dialysis Modality and Mortality in the Elderly: A Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10(6):983–993. Doi: 10.2215/CJN.05160514
4. Sim JJ, Zhou H, Shi J et al. Disparities in early mortality among chronic kidney disease patients who transition to peritoneal dialysis and hemodialysis with and without catheters. *Int Urol Nephrol* 2018;50(5):963–971. Doi: 10.1007/s11255-018-1837-6.
5. Li WY, Wang YC, Hwang SJ et al. Comparison of outcomes between emergent-start and planned-start peritoneal dialysis in incident ESRD patients: a prospective observational study. *BMC Nephrol* 2017;18(1):359. Doi: 10.1186/s12882-017-0764-6.
6. Phirtskhalaishvili T, Bayer F, Edet S et al. Spatial Analysis of Case-Mix and Dialysis Modality Associations. *Perit Dial Int* 2016;36(3):326–333. Doi: 10.3747/pdi.2015.00003
7. Ronco C. The Rise of Expanded Hemodialysis. *Blood Purif* 2017;44(2):I–VIII. Doi: 10.1159/000476012
8. Florens N, Juillard L. Expanded haemodialysis: news from the field. *Nephrol Dial Transplant* 2018 Oct 1;33(suppl_3):iii48–iii52. Doi: 10.1093/ndt/gfy203
9. Андрусев АМ, Земченков АЮ. Режим диализа и остаточная функция почек. *Нефрология и диализ* 2017;19(4):522–530 [Andrusev AM, Zemchenkov AY. Dialysis schedule and residual renal function. *Nephrology and Dialysis (in Russ)* 2017;19(4):522–530. Doi: 10.28996/1680-4422-2017-4-522-530]
10. Rhee CM, Ghahremani-Ghajar M, Obi Y, Kalantar-Zadeh K. Incremental and infrequent hemodialysis: a new paradigm for both dialysis initiation and conservative management. *Panminerva Med* 2017; 59(2): 188–196. Doi: 10.23736/S0031-0808.17.03299-2
11. Obi Y, Streja E, Rhee CM et al. Incremental Hemodialysis, Residual Kidney Function, and Mortality Risk in Incident Dialysis Patients: A Cohort Study. *Am J Kidney Dis* 2016;68(2):256–265. Doi: 10.1053/j.ajkd.2016.01.008
12. Morfin JA, Yang A, Wang E, Schiller B. Transitional dialysis care units: A new approach to increase home dialysis modality uptake and patient outcomes. *Semin Dial* 2018;31(1):82–87. Doi: 10.1111/sdi.12651
13. Segall L, Nistor I, Van Biesen W et al. Dialysis modality choice in elderly patients with end-stage renal disease: a narrative review of the available evidence. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32(1):41–49. Doi: 10.1093/ndt/gfv411
14. Purnell TS, Auguste P, Crews DC et al. Comparison of life participation activities among adults treated by hemodialysis, peritoneal dialysis, and kidney transplantation: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2013;62(5):953–973. Doi: 10.1053/j.ajkd.2013.03.022
15. Земченков АЮ, Сапон НГ, Костылева ТГ и др. Оценка качества жизни у пациентов на гемо- и перитонеальном диализе с помощью опросника KDQOL-SF™. *Нефрология и диализ* 2009;11(2):94–102 [Zemchenkov AY, Sapon NG, Kostyleva TG et al. Assessment of quality of life in patients on hemodialysis and peritoneal dialysis by questionnaire KDQOL-SF™. *Nephrology and Dialysis* 2009;11(2):94–102]
16. Funderup J, Jensen JKD, Lomborg K. Developing and pilot testing a shared decision-making intervention for dialysis choice. *J Ren Care* 2018 Apr 17. Doi: 10.1111/jorc.12241 [Epub ahead of print]
17. Zee J, Zhao J, Subramanian L et al. Perceptions about the dialysis modality decision process among peritoneal dialysis and in-center hemodialysis patients. *BMC Nephrol* 2018;19(1):298. Doi: 10.1186/s12882-018-1096-x
18. Couchoud C, Bolignano D, Nistor I et al. Dialysis modality choice in diabetic patients with end-stage kidney disease: a systematic review of the available evidence. *Nephrol Dial Transplant*

2015; 30(2):310–320. Doi: 10.1093/ndt/gfu293

19. Lee MJ, Kwon YE, Park KS et al. Glycemic Control Modifies Difference in Mortality Risk Between Hemodialysis and Peritoneal Dialysis in Incident Dialysis Patients With Diabetes: Results From a Nationwide Prospective Cohort in Korea. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(11):e3118. Doi: 10.1097/MD.00000000000003118

20. Legendre C, Canaud G, Martinez F. Factors influencing long-term outcome after kidney transplantation. *Transpl Int* 2014;27:19–27. Doi:10.1111/tri.12217

21. Wu DA, Robb ML, Watson CJE et al. Barriers to living donor kidney transplantation in the United Kingdom: a national observational study. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32(5):890–900. Doi:10.1093/ndt/gfx036

22. López-Oliva MO, Rivas B, Pérez-Fernández E et al. Pre-transplant peritoneal dialysis relative to hemodialysis improves long-term survival of kidney transplant patients: a single-center observational study. *Int Urol Nephrol* 2014;46(4):825–832. Doi:10.1007/s11255-013-0521-0

23. Tang M, Li T, Liu H. A comparison of transplant outcomes in peritoneal and hemodialysis patients: a meta-analysis. *Blood Purif* 2016;42(2):170–176. Doi: 10.1159/000446272

24. Lin HT, Liu FC, Lin JR et al. Impact of the pretransplant dialysis modality on kidney transplantation outcomes: a nationwide cohort study. *BMJ Open* 2018 Jun 4;8(6):e020558. Doi: 10.1136/bmjopen-2017-020558

25. de Fijter CWH, van Diepen ATN, Amiri F et al. Patient-reported outcomes (PROs) argue against the limited use of peritoneal dialysis in end-stage renal disease. *Clin Nephrol* 2018; 90(2):94–101. Doi: 10.5414/CN109369

26. Trinh E, Chan CT, Perl J et al. Dialysis modality and survival: Done to death. *Semin Dial* 2018;31(4):315–324. Doi: 10.1111/sdi.12692

27. Томилина НА, Андрусев АМ, Перегудова НГ и др. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010–2015 гг. Часть первая. *Нефрология и диализ* 2017;19(4 – Приложение): 1–95. Doi: 10.28996/1680-4422-2017-4suppl-1-95 [Tomilina NA, Andrushev AM, Peregudova NG et al. Renal replacement therapy for End Stage Renal Disease in Russian Federation, 2010–2015. Part 1. *Nephrology and Dialysis* 2017;19(4-Suppl):1–95]

28. Heaf J, Petersons A, Vernere B et al. Why do physicians prescribe dialysis? A prospective questionnaire study. *PLoS One* 2017;12(12):e0188309. Doi: 10.1371/journal.pone.0188309

29. Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, Streja E et al. Transition of care from pre-dialysis prelude to renal replacement therapy: the blueprints of emerging research in advanced chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32(suppl_2):ii91–ii98. Doi: 10.1093/ndt/gfw357

30. Земченков АЮ, Вишнеvский КА, Сабодаш АБ и др. Сроки начала и другие факторы на старте диализа, влияющие на выживаемость: Санкт-Петербургский регистр пациентов на заместительной почечной терапии. *Нефрология и диализ* 2017;19(2): 255–270. Doi: 10.28996/1680-4422-2017-2-255-270. [Zemchenkov A, Vishnevskii KA, Sabodash AB et al. The timing and other dialysis start features associated with survival: St-Petersburg renal replacement therapy register. *Nephrology and Dialysis* 2017;19(2): 255–270]

31. Земченков АЮ, Андрусев АМ, Виталиева МА. Заместительная почечная терапия в новых нормативных документах на 2017. *Нефрология и диализ* 2016;18(4):362–373 [Zemchenkov AY, Andrushev AM, Vitaliueva MA. Renal replacement therapy in new legislative conditions for 2017. *Nephrology and Dialysis* 2016;18(4):362–373]

32. Osman MA, Alrukhaimi M, Ashuntantang GE et al. Global nephrology workforce: gaps and opportunities toward a sustainable kidney care system. *Kidney International Supplements* 2018; 8(2):52–63. Doi:10.1016/j.kisu.2017.10.009

33. Maddux DW, Usvyat LA, Ketchersid T et al. Clinical parameters before and after the transition to dialysis. *Hemodial Int* 2018;22(2):235–244. Doi: 10.1111/hdi.12603

34. Rhee CM, Kovesdy CP, Ravel VA et al. Association of Glycemic Status During Progression of CKD With Early Dialysis Mortality

in Patients With Diabetes. *Diabetes Care* 2017;40(8):1050–1057. Doi: 10.2337/dc17-0110

35. Sumida K, Diskin CD, Molnar MZ et al. Pre-End-Stage Renal Disease Hemoglobin Variability Predicts Post-End-Stage Renal Disease Mortality in Patients Transitioning to Dialysis. *Am J Nephrol* 2017;46(5):397–407. Doi: 10.1159/000484356

36. Sumida K, Molnar MZ, Potukuchi PK et al. Prognostic significance of pre-end-stage renal disease serum alkaline phosphatase for post-end-stage renal disease mortality in late-stage chronic kidney disease patients transitioning to dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33(2):264–273. Doi: 10.1093/ndt/gfw412

37. Sumida K, Molnar MZ, Potukuchi PK et al. Blood Pressure Before Initiation of Maintenance Dialysis and Subsequent Mortality. *Am J Kidney Dis* 2017;70(2):207–217. Doi: 10.1053/j.ajkd.2016.12.020

38. Arif FM, Sumida K, Molnar MZ et al. Early Mortality Associated with Inpatient versus Outpatient Hemodialysis Initiation in a Large Cohort of US Veterans with Incident End-Stage Renal Disease. *Nephron* 2017;137(1):15–22. Doi: 10.1159/000473704

39. Molnar MZ, Streja E, Sumida K et al. Pre-ESRD Depression and Post-ESRD Mortality in Patients with Advanced CKD Transitioning to Dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12(9):1428–1437. Doi: 10.2215/CJN.00570117

40. Sumida K, Molnar MZ, Potukuchi PK. Pre-end-stage renal disease visit-to-visit systolic blood pressure variability and post-end-stage renal disease mortality in incident dialysis patients. *J Hypertens* 2017;35(9):1816–1824. Doi: 10.1097/HJH.0000000000001376

41. Ramspek CL, Voskamp PWM, Krediet RT et al. Prediction models for the mortality risk in chronic dialysis patients: a systematic review and independent external validation study. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31 (suppl_1): i20. Doi: 10.1093/ndt/gfw125.01

42. Земченков АЮ, Герасимчук РП, Сабодаш АБ и др. Определение сроков начала гемодиализа: разработка и подтверждение шкалы START. *Вестник трансплантологии и искусственных органов* 2018;20(2):47–60 [Zemchenkov AY, Gerasimchuk RP, Sabodash AB et al. Dialysis start timing: development and validation of START scoring scale. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs* 2018;20(2):47–60 (In Russ.). Doi:org/10.15825/1995-1191-2018-2-47-60]

43. Floege J, Gillespie IA, Kronenberg F et al. Development and validation of a predictive mortality risk score from a European hemodialysis cohort. *Kidney Int* 2015; 87 (5): 996–1008. Doi: 10.1038/ki.2014.419

44. Cooper BA, Branley P, Bulfone L et al. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *N Engl J Med* 2010;363(7):609–619. Doi: 10.1056/NEJMoa1000552

45. Tangri N, Grams ME, Levey AS et al. Multinational Assessment of Accuracy of Equations for Predicting Risk of Kidney Failure: A Meta-analysis. *JAMA* 2016;315(2):164–174. Doi: 10.1001/jama.2015.18202

46. Tangri N, Stevens LA, Griffith J et al. A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. *JAMA* 2011;305(15):1553–1559. Doi: 10.1001/jama.2011.451

47. Земченков АЮ. Использование балльных шкал, предложенных в Клинических рекомендациях European Renal Best Practice для оценки прогноза у пожилых и ослабленных пациентов на поздних стадиях ХБП. *Нефрология и диализ* 2017;19(1):221–225 [Zemchenkov AY. The use of scores suggested by European Renal Best Practice for prognosis evaluation for frail patients with CKD 3B and higher. *Nephrology and Dialysis* (in Russ) 2017;19(1):221–225]

48. Bylsma LC, Gage SM, Reichert H et al. Arteriovenous Fistulae for Haemodialysis: A Systematic Review and Meta-analysis of Efficacy and Safety Outcomes. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2017;54(4):513–522. Doi: 10.1016/j.ejvs.2017.06.024. Epub 2017 Aug 23

49. Ватазин АВ, Зулкарнаев АБ, Фоминых НМ и др. Сосудистый доступ у пациентов на хроническом гемодиализе в Московской области: состояние и перспективы. *Альманах клинической медицины* 2017;45(7):526–534 [Vatazin AV, Zulkarnaev AB, Fominykh NM et al. Vascular access in patients

on chronic hemodialysis in the Moscow Region: current state and outlook. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017;45(7):526–534. Doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-7-526-534]

50. Ravani P, Quinn R, Oliver M et al. Examining the Association between Hemodialysis Access Type and Mortality: The Role of Access Complications. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12(6):955–964. Doi: 10.2215/CJN.12181116

51. Antlanger M, Aschauer S, Kopecky C et al. Heart Failure with Preserved and Reduced Ejection Fraction in Hemodialysis Patients: Prevalence, Disease Prediction and Prognosis. *Kidney Blood Press Res* 2017;42(1):165–176. Doi: 10.1159/000473868

52. Зельтун-Абрамов ЕМ, Котенко ОН, Андрусев АМ и др. Сердечная недостаточность с высоким сердечным выбросом у пациентки на программном гемодиализе (Наблюдение из практики и краткий обзор литературы). *Нефрология и диализ* 2016;18(3):319–327 [Zeltyn-Abramov EM, Kotenko ON, Andrushev AM et al. High-output heart failure in a hemodialysis patient (Case Study and Short Review). *Nephrology and Dialysis* 2016;18(3):319–327 (in Russ)]

53. Sumida K, Molnar MZ, Potukuchi PK et al. Association between vascular access creation and deceleration of estimated glomerular filtration rate decline in late-stage chronic kidney disease patients transitioning to end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32(8):1330–1337. Doi: 10.1093/ndt/gfw220

54. Janmaat CJ, van Diepen M, van Hagen CC. Decline of kidney function during the pre-dialysis period in chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Epidemiol* 2018;10:613–622. Doi: 10.2147/CLEP.S153367

55. Земченков АЮ, Конакова ИН. Темпы прогрессирования хронической болезни почек по данным Санкт-Петербургского городского регистра ХБП. *Нефрология и диализ* 2015;17(1):34–51 [Zemchenkov AYU, Konakova IN. The chronic kidney disease progression rates according to St.-Petersburg CKD register. *Nephrology and Dialysis* 2015;17(1):34–51 (in Russ)]

56. O'Hare AM, Bertenthal D, Walter LC et al. When to refer patients with chronic kidney disease for vascular access surgery: should age be a consideration? *Kidney Int* 2007;71(6):555–561

57. Земченков АЮ, Конакова ИН, Сабодаш АБ и соавт. Трехлетние траектории снижения расчетной СКФ перед началом диализа по данным городского регистра пациентов с ХБП. *Клиническая нефрология* 2017; (2):4–11 [Zemchenkov A, Konakova I, Sabodash A et al. Three-year predialysis trajectories of eGFR decline before dialysis according to city CKD register data. *Clinical Nephrology* 2017;(2):4–11]

58. Evangelidis N, Tong A, Manns B et al. Standardized Outcomes in Nephrology–Hemodialysis (SONG-HD) Initiative. Developing a Set of Core Outcomes for Trials in Hemodialysis: An International Delphi Survey. *Am J Kidney Dis* 2017;70(4):464–475. Doi: 10.1053/j.ajkd.2016.11.029

59. Johnson R, Feehally J, Floege J. *Comprehensive Clinical Nephrology*, 5th Edition; eBook ISBN: 9780323242875. Saunders; 2014 – 1320 p

60. Земченков ГА, Сабодаш АБ, Казанцева НС и др. Классические и online методы измерения КТ/V: сопоставления и надежность. *Нефрология и диализ* 2015; 17(2):173–184 [Zemchenkov GA, Sabodash AB, Kazantseva NS et al. Classic and on line methods for Kt/V measurement: comparison and reliability. *Nephrology and Dialysis* 2015;17(2):173–184 (in Russ)]

61. Daugirdas JT. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: an analysis of error. *J Am Soc Nephrol* 1993;4(5):1205–1213

62. Daugirdas JD, Blake PB, Todd S. Ing T.S. *Handbook of Dialysis*, 5th Edition. - LWW/-2014: 900

63. Daugirdas JT, Depner TA Gotch FA et al. Comparison of methods to predict equilibrated Kt/V in the HEMO Pilot Study. *Kidney Int* 1997;52(5):1395–1405

64. Daugirdas JT, Schneditz D. Overestimation of hemodialysis dose (delta Kt/V) depends on dialysis efficiency (K/V) by regional blood flow and conventional 2-pool urea kinetic analyses. *ASAJO J* 1995; 41:M719–M724

65. Eknayan G, Beck GJ, Cheung AK et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. Hemodialy-

sis (HEMO) Study Group. *N Engl J Med* 2002;347(25):2010–2009

66. Земченков АЮ, Герасимчук РП, Сабодаш АБ. Гемодиализация: внимание на объем (обзор литературы). *Нефрология и диализ* 2014; 16(1):128–138 [Zemchenkov AYU, Gerasimchuk RP, Sabodash AB. Hemodiafiltration: attention on the volume. Review. *Nephrology and Dialysis* 2014;16(1):128–138 (in Russ)]

67. Peters SA, Bots ML, Canaud B et al. Haemodiafiltration and mortality in end-stage kidney disease patients: a pooled individual participant data analysis from four randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31(6):978–984. Doi: 10.1093/ndt/gfv349

68. Строков АГ, Гуревич КЯ, Ильин АП и соавт. Лечение пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии (ХБП 5) методами гемодиализа и гемодиализации. Клинические рекомендации. *Нефрология* 2017; 21(3):92–111 [Strokov GA, Gurevich KYa, Ilyin AP et al. Treatment of patients with chronic kidney disease stage 5 (CKD 5) by hemodialysis and hemodiafiltration. Clinical guidelines. *Nephrology* 2017;21(3):92–111. Doi: 10.24884/1561-6274-2017-3-92-111 (in Russ)]

69. Daugirdas JT, Depner TA, Inrig J et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update. National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 2015;66(5):884–930. Doi: 10.1053/j.ajkd.2015.07.015

70. Jindal K, Chan CT, Deziel C et al. Hemodialysis clinical practice guidelines for the Canadian Society of Nephrology. Canadian Society of Nephrology Committee for Clinical Practice Guidelines. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(3 Suppl 1):S1–27. Doi: 10.1681/ASN.2005121372

71. Nesrallah GE, Mustafa RA, MacRae J et al. Canadian Society of Nephrology guidelines for the management of patients with ESRD treated with intensive hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2013;62(1):187–198. Doi: 10.1053/j.ajkd.2013.02.351

72. European Best Practice Guidelines for Haemodialysis (Part 1). II.1 Haemodialysis dose quantification: small solutes. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2002; 17(suppl_7):17–21. Doi: 10.1093/ndt/17.suppl_7.17

73. Mactier R, Hoenich N, Breen C. Renal Association Clinical Practice Guideline on haemodialysis. *Nephron Clin Pract* 2011;118 Suppl 1:c241–86. Doi: 10.1159/000328072

74. Бикбов БТ, Томила НА. Состав больных и показатели качества лечения на заместительной терапии терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998–2013 гг. *Нефрология и Диализ* 2016;18(2):98–164 [Bikbov BT, Tomilina NA. The contingent and treatment quality indicators in patients on replacement therapy of end stage renal disease in the Russian Federation in 1998–2013 years. *Nephrology and Dialysis* 2016;18(2): 98–164 (in Russ)]

75. Gotch FA. The current place of urea kinetic modelling with respect to different dialysis modalities. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13 Suppl 6:10–14

76. Lypoldt JK, Jaber BL, Zimmerman DL. Predicting treatment dose for novel therapies using urea standard Kt/V. *Semin Dial* 2004;17(2):142–145

77. Daugirdas JT, Depner TA, Greene T et al. Standard Kt/Vurea: A method of calculation that includes effects of fluid removal and residual kidney clearance. *Kidney Int* 2010;77(7):637–644. Doi: 10.1038/ki.2009.525

78. Rivara MB, Ravel V, Streja E et al. Weekly Standard Kt/Vurea and Clinical Outcomes in Home and In-Center Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13(3):445–455. Doi: 10.2215/CJN.05680517

79. Schneditz D, Daugirdas JT. Compartment effects in hemodialysis. *Semin Dial* 2001;14(4):271–277

80. Debowska M, Poleszczuk J, Wojcik-Zaluska A et al. Phosphate Kinetics During Weekly Cycle of Hemodialysis Sessions: Application of Mathematical Modeling. *Artif Organs* 2015;39(12):1005–1014. Doi: 10.1111/aor.12489

81. Василевский АМ, Герасимчук РП, Земченков АЮ и др. Двухволновой оптико-электронный сенсор для мониторинга концентрации мочевины в диализной жидкости. *Медицинская техника* 2015;3:1–3 [Vasilevsky AM, Gerasimchuk RP,

Zemchenkov AYu et al. Dual-Wavelength Optoelectronic Sensor for Monitoring Uric Acid Concentration in Dialysate. *Biomedical Engineering* 2015;49(3):125–128. Translated from Meditsinskaya Tekhnika 2015;49(3):1–3 Doi: 10.1007/s10527-015-9512-z]

82. Thompson S, Manns B, Lloyd A et al. Impact of using two dialyzers in parallel on phosphate clearance in hemodialysis patients: a randomized trial. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32(5):855–861. Doi: 10.1093/ndt/gfw085

83. Meyer TW, Sirich TL, Hostetter TH. Dialysis cannot be dosed. *Semin Dial* 2011;24(5):471–479. Doi: 10.1111/j.1525-139X.2011.00979.x

84. McIntyre CW, Harrison LE, Eldehni MT et al. Circulating endotoxemia: a novel factor in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(1):133–141. Doi: 10.2215/CJN.04610510

85. Movilli E, Gaggia P, Zubani R et al. Association between high ultrafiltration rates and mortality in uraemic patients on regular haemodialysis. A 5-year prospective observational multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(12):3547–3552

86. Saran R, Bragg-Gresham JL, Levin NW et al. Longer treatment time and slower ultrafiltration in hemodialysis: associations with reduced mortality in the DOPPS. *Kidney Int* 2006;69(7):1222–1228

87. Assimon MM, Wenger JB, Wang L, Flythe JE. Ultrafiltration Rate and Mortality in Maintenance Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis* 2016;68(6):911–922. Doi: 10.1053/j.ajkd.2016.06.020

88. Kim TW, Chang TI, Kim TH et al. Association of Ultrafiltration Rate with Mortality in Incident Hemodialysis Patients. *Nephron* 2018;139(1):13–22. Doi: 10.1159/000486323

89. Flythe JE, Assimon MM, Overman RA. Target weight achievement and ultrafiltration rate thresholds: potential patient implications. *BMC Nephrol* 2017;18(1):185. Doi: 10.1186/s12882-017-0595-5

90. Flythe JE, Kshirsagar AV, Falk RJ, Brunelli SM. Associations of posthemodialysis weights above and below target weight with all-cause and cardiovascular mortality. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10(5):808–816. Doi: 10.2215/CJN.10201014

91. Davies SJ, Davenport A. The role of bioimpedance and biomarkers in helping to aid clinical decision-making of volume assessments in dialysis patients. *Kidney Int* 2014;86(3):489–496. Doi: 10.1038/ki.2014.207

92. Вишнеvский КА, Герасимчук РП, Земченков АЮ. Коррекция «сухого веса» у больных, получающих лечение программным гемодиализом по результатам векторного анализа биоимпеданса. *Нефрология* 2014;18(2):61–71 [Vishnevskii KA, Gerasimchuk RP, Zemchenkov AYU. «Dry weight» correction in hemodialysis patients based on the results of bioimpedance vector analysis. *Nephrology* 2014;18(2):61–71 (in Russ)]

93. Hecking M, Karaboyas A, Antlanger M et al. Significance of interdialytic weight gain versus chronic volume overload: consensus opinion. *Am J Nephrol* 2013;38(1):78–90. Doi: 10.1159/000353104

94. Zoccali C, Moissl U, Chazot C et al. Chronic Fluid Overload and Mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(8):2491–2497. Doi: 10.1681/ASN.2016121341

95. Weiner DE, Brunelli SM, Hunt A et al. Improving clinical outcomes among hemodialysis patients: a proposal for a "volume first" approach from the chief medical officers of US dialysis providers. *Am J Kidney Dis* 2014;64(5):685–695. Doi: 10.1053/j.ajkd.2014.07.003

96. Burton JO, Jefferies HJ, Selby NM, McIntyre CW. Hemodialysis-induced repetitive myocardial injury results in global and segmental reduction in systolic cardiac function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(12):1925–1931. Doi: 10.2215/CJN.04470709

97. McIntyre CW, Goldsmith DJ. Ischemic brain injury in hemodialysis patients: which is more dangerous, hypertension or intradialytic hypotension? *Kidney Int* 2015;87(6):1109–1115. Doi: 10.1038/ki.2015.62

98. Perl J, Dember LM, Bargman JM et al. The Use of a Multidimensional Measure of Dialysis Adequacy-Moving beyond Small Solute Kinetics. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12(5):839–847. Doi:

10.2215/CJN.08460816

99. Hanafusa N, Tsuchiya K, Nitta K et al. Dialysate sodium concentration: The forgotten salt shaker. *Semin Dial* 2018;31(6):563–568. Doi: 10.1111/sdi.12749

100. Яковенко АА, Румянцев АШ. Распространенность белково-энергетической недостаточности у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом. *Нефрология и Диализ* 2019;21(1) [Jakovenko AA, Rumyantsev ASH. The prevalence of protein-energy wasting of haemodialysis patients. *Nephrology and Dialysis* 2019;21(1) (in Russ)]

101. Piccoli GB, Nielsen L, Gendrot L et al. Prescribing Hemodialysis or Hemodiafiltration: When One Size Does Not Fit All the Proposal of a Personalized Approach Based on Comorbidity and Nutritional Status. *J Clin Med* 2018;7(10). pii: E331. Doi: 10.3390/jcm7100331

102. Сабодаш АБ, Салихова КА, Земченков ГА и др. Внезапная смерть и интервал QTc у пациентов на гемодиализе. *Нефрология и диализ* 2016;18(4):394–403 [Sudden death and interval QTc in hemodialysis patients. Sabodash AB, Salikhova KA, Zemchenkov GA et al. *Nephrology and Dialysis* 2016;18(4):394–403 (in Russ)]

103. Wetmore JB, Li S, Molony JT et al. Insights from the 2016 Peer Kidney Care Initiative Report: Still a Ways to Go to Improve Care for Dialysis Patients. *Am J Kidney Dis* 2018;71(1):123–132. Doi: 10.1053/j.ajkd.2017.08.023

104. Georgianos PI, Agarwal R. Blood pressure in hemodialysis: targets? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2017;26(6):523–529. Doi: 10.1097/MNH.0000000000000359

105. Сабодаш АБ, Салихова КА, Земченков ГА и др. Динамика артериальной гипертензии и выживаемость у пациентов на гемодиализе. *Нефрология и диализ* 2016;18(4):416–430 [Sabodash AB, Salikhova KA, Zemchenkov GA et al. Arterial hypertension and survival in hemodialysis patients. *Nephrology and Dialysis* (in Russ). 2016;18(4):416–430]

106. Joki N, Tokumoto M, Takahashi N, Nishimura M. Current Perspectives on Sudden Cardiac Death in Hemodialysis Patients. *Contrib Nephrol* 2018;196:5–12. Doi: 10.1159/000485690

107. Vázquez E, Sánchez-Perales C, García-García F et al. Sudden death in incident dialysis patients. *Am J Nephrol* 2014;39(4):331–336. Doi: 10.1159/000360547

108. Maduell F, Arias M, Durán CE et al. Nocturnal, every-other-day, online haemodiafiltration: an effective therapeutic alternative. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(4):1619–1631. Doi: 10.1093/ndt/gfr491

109. Земченков АЮ, Герасимчук РП. Результаты перевода пациентов на четырехразовый гемодиализ. *Нефрология и диализ* 2019;21(1) [Zemchenkov AYU, Gerasimchuk RP. The results of transfer to four times per week hemodialysis. *Nephrology and Dialysis* (in Russ). 2019; 21(1)]

110. Loutradis C, Sarafidis PA, Papadopoulos CE et al. The Ebb and Flow of Echocardiographic Cardiac Function Parameters in Relationship to Hemodialysis Treatment in Patients with ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2018;29(5):1372–1381. Doi: 10.1681/ASN.2017101102

111. Georgianos PI, Sarafidis PA. Pro: Should we move to more frequent haemodialysis schedules? *Nephrol Dial Transplant* 2015;30(1):18–22. Doi: 10.1093/ndt/gfu381

112. Foley RN, Gilbertson DT, Murray T, Collins AJ. Long interdialytic interval and mortality among patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2011;365(12):1099–1107. Doi: 10.1056/NEJMoa1103313

113. Flythe JE, Dorough A, Narendra JH et al. Perspectives on symptom experiences and symptom reporting among individuals on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33(10):1842–1852. Doi: 10.1093/ndt/gfy069

114. Caskey F, Van Biesen W, Andreoli S et al. Integrated care for end stage kidney disease. The role of supportive care. *Kidney International Supplements* 2019; 9(2):

Сведения об авторах

Проф. Румянцев Александр Шаликович, д-р мед наук
Россия, 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а.

Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра факультетской терапии. Тел.: +7 (812) 326-03-26, E-mail: rash.56@mail.ru

Prof. Aleksandr Sh.Rumyantsev MD, PhD, DMedSci

Affiliations: 199106 Russia, Saint Petersburg, V.O., 21 line 8a.

Saint Petersburg State University Department of Faculty Therapy

Phone: +7(812) 326-03-26 E-mail: rash.56@mail.ru

Земченков Геннадий Александрович,

Россия, 193318, Санкт-Петербург, ул. Бадаева, д. 1, стр. 1.

ББраун Авиум Руссланд Клиникс. Тел.: +7(812) 334-76-30

E-mail: zga13@yandex.ru

Gennadiy A. Zemchenkov, MD

Affiliations: BBraun Avitum Russland Clinics. Phone. +7(812)

334-76-30 E-mail: zga13@yandex.ru

Доц. Сабодаш Анастасия Борисовна, канд. мед. наук

Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8.

Первый Санкт-Петербургский государственный медицин-

ский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра нефро-

логии и диализа. Тел.: (812) 234-91-91, E-mail: sabodash@list.ru

Associate professor Anastasiya B. Sabodash MD, PhD

Affiliations: Russia, 197022, St-Petersburg, L'va Tolstogo str.

6-8, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,

Department of Nephrology and dialysis. Phone (812) 234-91-91;

E-mail: sabodash@list.ru

Поступила в редакцию: 10.01.2019

Принята в печать: 01.02.2019

Article received: 10.01.2019

Accepted for publication: 01.02.2019

© Е.Н.Борисов, Л.В.Иваницкий, Л.М.Самоходская, Т.Н.Краснова, Е.П.Павликова, А.А.Камалов, 2019

УДК [616.5-002.525.2+616.61-002]-02:616-002+616-005.6

Для цитирования: Борисов Е.Н., Иваницкий Л.В., Самоходская Л.М., Краснова Т.Н., Павликова Е.П., Камалов А.А. Взаимосвязь аллельных вариантов генов системы гемостаза на развитие и течение волчаночного нефрита. Нефрология 2019; 23 (2): 77-81. DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-2-77-81

For citation: Borisov E.N., Ivanitsky L.V., Samokhodskaya L.M., Krasnova T.N., Pavlikova E.P., Kamalov A.A. Interrelation of allelic variants of hemostasis system genes on the development and course of lupus nephritis. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (2): 77-81 (In Rus.). DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-2-77-81

*Е.Н. Борисов^{*1}, Л.В. Иваницкий², Л.М. Самоходская³, Т.Н. Краснова⁴,
Е.П. Павликова¹, А.А. Камалов¹*

ВЗАИМОСВЯЗЬ АЛЛЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА НА РАЗВИТИЕ И ТЕЧЕНИЕ ВОЛЧАНОЧНОГО НЕФРИТА

¹ Медицинский научно-образовательный центр, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова; ² кафедра общей врачебной практики (семейная медицина), Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского; ³ лаборатория генных и клеточных технологий кафедры биохимии и молекулярной медицины факультета фундаментальной медицины, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова; ⁴ кафедра внутренних болезней факультета фундаментальной медицины, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Россия

*E.N. Borisov^{*1}, L.V. Ivanitsky², L.M. Samokhodskaya³, T.N. Krasnova⁴,
E.P. Pavlikova¹, A.A. Kamalov¹*

INTERRELATION OF ALLELIC VARIANTS OF HEMOSTASIS SYSTEM GENES ON THE DEVELOPMENT AND COURSE OF LUPUS NEPHRITIS

¹ Medical Research and Education Center, Federal State Budgetary Institution of Higher Education "Moscow State University named after MV Lomonosov", Moscow, Russia; ² Department of General Medical Practice (Family Medicine), State Budgetary Institution of Healthcare of the Moscow Region "Moscow Regional Scientific and Research Clinical Institute. MF Vladimirsky, Moscow, Russia; ³ Laboratory of Gene and Cell Technologies of the Department of Biochemistry and Molecular Medicine of the Faculty of Fundamental Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Moscow State University named after MV Lomonosov", Moscow, Russia; ⁴ Department of Internal Medicine, Department of Fundamental Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Moscow State University named after MV Lomonosov", Moscow, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: оценка влияния аллельных вариаций генов системы гемостаза на развитие и течение волчаночного нефрита. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ:** обследовали 100 пациентов с СКВ европеоидной расы, 80 женщин и 20 мужчин в возрасте от 16 до 73 лет (средний возраст 37±14 лет). Длительность наблюдения составляла для 73 больных более 5 лет, для 18 – от 1 года до 5 лет и для 9 – менее 1 года. Повышение уровня креатинина в крови выше или равное 2 мг/дл считалось значимым признаком нарушения функции почек. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Среди пациентов, включенных в исследование, поражение почек выявлено у 61 человека (61%). У 33 из них (54,1%) – по типу быстро прогрессирующего волчаночного нефрита (БПВН). У больных с ВН статистически значимо чаще встречались мутации в гене MTHFR (C677T) (p=0,033). ОШ для мутантного генотипа – 6.1 (95% ДИ 1,6 – 22,3). У больных с БПВН статистически значимо чаще встречались мутации в гене MTHFR (C677T) (p=0,031). ОШ для мутантного генотипа – 1.6 при (95% ДИ 1,0 – 4,7). Пятилетняя «почечная» выживаемость у носителей мутантного аллеля гена MTHFR (C677T) статистически значимо меньше (72,8%), чем у пациентов без данной мутации (81,9%) (p=0,027). Десятилетняя «почечная» выживаемость у носителей мутантного аллеля гена MTHFR (C677T) статистически значимо меньше (55,6%), чем у пациентов без данной мутации (70,5%) (p=0,016). У больных с ВН статистически значимо чаще встречались мутации в гене PAI-1 (4G/5G 675) (p=0,046). ОШ для мутантного генотипа – 1.7 (95% ДИ 1.0 – 4.7). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** Мутантные аллели генов MTHFR (C677T) и PAI-1 (4G/5G 675), вероятно, ассоциированы с развитием ВН. Полиморфизм гена MTHFR (C677T) связан с неблагоприятным течением ВН.

Ключевые слова: системная красная волчанка, нефрит, тромбофилия

ABSTRACT

THE AIM: to evaluate the effect of allelic variations in the hemostatic system genes on the development and course of lupus nephritis. **PATIENTS AND METHODS.** The study analyzed 100 patients with SLE Caucasians. 80 women and 20 men aged 16 to 73 years (mean age 37, ± 14 years). The duration of observation was for 73 patients over 5 years, for 18 – from 1 year to 5 years and for 9 – less than 1 year. A rise in the level of creatinine in the blood above or equal to 2 mg / dl was considered a significant sign of impaired renal function. **RESULTS.** Among the patients included in the study, kidney damage was detected in

*Борисов Е. Н. 119192, Россия, Москва, Ломоносовский пр., д. 27, корп. 10. Медицинский научно-образовательный центр, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова. E-mail: borisov.fbm@gmail.com. Тел.: +7 (925) 314-19-23 ORCID: 0000-0002-2216-0326

61 people (61%). In 33 of them (54.1%), a variant of renal pathology was observed according to the type of rapidly progressive lupus nephritis (BPVN). In patients with BH, mutations in the MTHFR (C677T) gene were statistically significantly more frequent ($p = 0.033$). The OR for the mutant genotype is 6.146 with 95% CI from 1.692 to 22.326. In patients with PWHD, mutations in the MTHFR (C677T) gene were statistically significantly more frequent ($p = 0.031$). The OR for the mutant genotype is 1.625 with 95% CI from 1.034 to 4.771. The five-year renal survival in carriers of the mutant allele of the MTHFR gene (C677T) is statistically significantly lower (72.8%) than in patients without this mutation (81.9%) ($p = 0.027$). Ten-year renal survival in carriers of the mutant allele of the MTHFR gene (C677T) is statistically significantly less (55.6%) than in patients without this mutation (70.5%) ($p = 0.016$). In patients with BH, mutations in the PAI-1 gene (4G / 5G 675) were statistically significantly more frequent ($p = 0.046$). OR for mutant genotype – 1.766 with 95% CI from 1.061 to 4.758. **CONCLUSION.** The mutant alleles of the MTHFR (C677T) and PAI-1 (4G / 5G 675) genes are likely to be associated with the development of BH. Polymorphism of the MTHFR gene (C677T) is associated with an unfavorable course of HH.

Keywords: systemic lupus erythematosus, nephritis, thrombophilia

ВВЕДЕНИЕ

Волчаночный нефрит (ВН) – один из наиболее тяжелых висцеритов при системной красной волчанке (СКВ). Клинические и лабораторные признаки патологии почек наблюдаются у 50–70 % пациентов. [1]. Тромботическая микроангиопатия (ТМА) у таких больных вносит дополнительный вклад в поражение почек, ухудшает прогноз течения заболевания и снижает общую выживаемость. Своевременная диагностика нарушений свёртывающей системы крови, присоединение к терапии антикоагулянтов улучшат исходы среди пациентов с ВН, которые имеют ТМА [2].

Известно, что риск развития тромботических осложнений увеличивается при наличии дефектов в генах, влияющих на систему гемостаза. В развитии и течении нефрита в рамках СКВ идентифицировано множество потенциальных генетических предикторов, однако, в настоящее время нет полного понимания ассоциации распределения аллелей риска и клинических проявлений заболевания. [3]

Цель: оценка влияния аллельных вариаций генов системы гемостаза на развитие и течение волчаночного нефрита.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 100 пациентов с СКВ европеоидной расы. Все больные проходили комплексное клиничко-лабораторное обследование в клинике нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Половозрастная структура: 80 женщин и 20 мужчин в возрасте от 16 до 73 лет (средний возраст 37 ± 14 лет). Длительность наблюдения составляла для 73 больных более 5 лет, для 18 – от 1 года до 5 лет и для 9 – менее 1 года. Повышение уровня креатинина в крови выше или равное 2 мг/дл считалось значимым признаком нарушения экскреторной функции почек. Больные с ВН получали сочетанную

иммуносупрессивную терапию преднизолоном и циклофосфаном или препаратами микофеноловой кислоты, в том числе в сверхвысоких дозах. Исследование полиморфизма генов проводили в лаборатории генных и клеточных технологий кафедры биохимии и молекулярной медицины факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова с помощью аллельспецифичной полимеразной цепной реакции и электрофореза в агарозном геле.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Применяли стандартные методы описательной статистики. Центральные тенденции при нормальном распределении признака оценивали по величине средних значений и среднеквадратического отклонения ($M \pm \sigma$); при асимметричном – по медиане и доверительному интервалу (ДИ). Статистическую значимость межгрупповых различий количественных переменных определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), критерии Манна – Уитни или Уилкоксона, бинарных переменных – с помощью χ^2 -критерия. Отношение шансов (ОШ) рассчитывали в ходе логистического регрессионного анализа. Оценку «почечной» выживаемости (ПВ) проводили методом Каплана–Мейера. Нулевую гипотезу (ошибка первого рода) отвергали при $p < 0,05$. Для расчетов использовали пакет прикладных статистических программ «Statistica Ver. 12.0» («StatSoft, Inc.», США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди пациентов, включенных в исследование, поражение почек выявлено у 61 человека (61 %). У 33 из них (54,1 %) наблюдался вариант почечной патологии по типу быстро прогрессирующего волчаночного нефрита (БПВН). У пациентов с медленно прогрессирующим течением поражения почек (20 человек – 32,7 %) ведущим в клини-

ческой картине заболевания был нефротический синдром (НС) (13 пациентов – 65 %), у 7 пациентов (35 %) – мочевого синдром. У 8 пациентов (13,2 %) поражение почек протекало латентно.

У больных с ВН статистически значимо чаще встречались мутации в гене MTHFR (C677T) ($p=0,033$). Стандартная ошибка доли мутантного генотипа (ММ – 34,4 %) составила 9,2 %, ОШ для мутантного генотипа – 6,1 (95 % ДИ 1,6 – 22,3 (табл. 1).

У больных с БПВН статистически значимо чаще встречались мутации в гене MTHFR (C677T) ($p=0,031$). Стандартная ошибка доли мутантного генотипа (ММ – 39,8 %) составила 9,8 %, ОШ для мутантного генотипа – 1,6 (95 % ДИ от 1,0 – 4,7), табл. 2.

Под «почечной» выживаемостью (ПВ) понимали долю больных, у которых произошло снижение экскреторной функции почек (повышение уровня креатинина в крови более 2 мг/дл). Пятилетняя «почечная» выживаемость у носителей мутантного аллеля гена MTHFR (C677T) статистически значимо меньше, чем у пациентов без данной мутации 72,8 (95 % ДИ от 62,6 – 75,3 %) и 81,9 % (95 % ДИ 78,1 – 86,7 %) соответственно, $p=0,027$.

Десятилетняя «почечная» выживаемость у носителей мутантного аллеля гена MTHFR (C677T) статистически значимо меньше, чем у пациентов без данной мутации 55,6 (95 % ДИ 42,5 – 65,1 %) и 70,5 % (95 % ДИ 65,9 – 79,7 %) соответственно, $p=0,016$ (рисунок).

У пациентов с ВН при наличии мутантного аллеля MTHFR (C677T) отмечался больший уровень протеинурии в рамках НС (в среднем $6,8 \pm 1,2$ г/л) по сравнению с таковым у пациентов без мутантного аллеля данного гена (средняя протеинурия $2,4 \pm 0,5$ г/л), $p=0,037$.

У больных с ВН статистически значимо чаще встречались мутации в гене PAI-1 (4G/5G 675), $p=0,046$. Стандартная ошибка доли мутантного генотипа (ММ – 28,1 %) составила 6,5 %, ОШ для мутантного генотипа – 1,7 при (95 % ДИ 1,0 – 4,7), табл. 3.

Связь полиморфизма PAI-1 (4G/5G 675) с вариантом течения ВН и «почечной» выживаемостью статистически недостоверна.

Не выявлено ассоциации с развитием и течением ВН с полиморфизмом генов фактора XIII – FXIII (G485T), гликопротеина Ia – GPIa (C807T) и гликопротеина IIIa – GPIIIa (T196C), субъедини-

Таблица 1 / Table 1

Полиморфизм аллелей и генотипов гена белка MTHFR (C677T) у больных с ВН и без него
Polymorphism of alleles and genotypes of the MTHFR protein gene (C677T) in patients with and without ВН

Клинический признак	N	M	NN	NM	MM	Всего пациентов
СКВ с нефритом	42,3 %	57,7 %	21,3 % (13)	44,3 % (27)	34,4 % (21)	61
СКВ без нефрита	67,6 %	32,4 %	48,7 % (19)	43,6 % (17)	7,7 % (3)	39
p	p=0,028		p=0,033			

Примечание. Здесь и в табл. 2–3: N – мажорный аллель; M – минорный аллель.

Таблица 2 / Table 2

Полиморфизм аллелей и генотипов гена белка MTHFR (C677T) у больных с БПВН и с другими вариантами нефрита

Polymorphism of alleles and genotypes of the MTHFR gene (C677T) in patients with BPVN and with other nephritis variants

Клинический признак	N	M	NN	NM	MM	Всего пациентов
БПВН	35,4 %	64,6 %	18,9 % (6)	41,3 % (14)	39,8 % (13)	33
Другие варианты ВН	72,1 %	27,9 %	32,1 % (9)	39,3 % (11)	28,6 % (8)	28
p	p=0,039		p=0,046			

Таблица 3 / Table 3

Полиморфизм аллелей и генотипов гена белка PAI-1 (4G/5G 675) у больных с ВН и без него
Polymorphism of alleles and genotypes of the PAI-1 protein gene (4G / 5G 675) in patients with and without lupus nephritis

Клинический признак	N	M	NN	NM	MM	Всего пациентов
СКВ с нефритом	54,8 %	45,2 %	24,6 % (15)	47,5 % (29)	27,9 % (17)	61
СКВ без нефрита	60,1 %	39,9 %	35,9 % (14)	46,2 % (18)	17,9 % (7)	39
p	p=0,045		p=0,048			

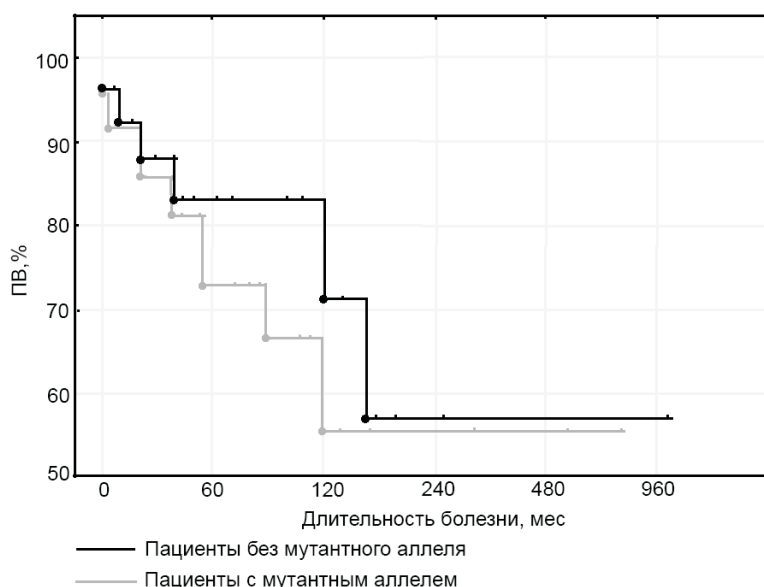


Рисунок. Почечная выживаемость у больных с СКВ в зависимости от наличия мутантного аллеля гена MTHFR (C677T).
Figure. Renal survival in patients with SLE, depending on the presence of the mutant allele of the MTHFR gene (C677T).

цы p22phox NADH-оксидазы – p22phox (C242T), эндотелиальной NO-синтазы – eNOS (G894T).

ОБСУЖДЕНИЕ

При наличии минорного аллеля MTHFR (C677T) повышается риск развития ТМА, в том числе приводящей к поражению клубочкового аппарата почек.

Сочетание иммунокомплексного поражения и ТМА ведет к повышенному риску развития нефрита и его тяжелому течению у больных с СКВ.

Описан частый полиморфизм, заключающийся в замене цитозина на тимин в 677-м положении гена (C677T), кодирующего MTHFR, фермент участвующий в метаболизме гомоцистеина.

В результате происходит замена Glu на Ala в первичной структуре белка, что, в свою очередь, приводит к образованию термолabile и менее активного варианта фермента. Это ведет к уменьшению образования 5-метилтетрагидрофолата и, соответственно, метионина из гомоцистеина и накоплению последнего. Нарушение метаболизма гомоцистеина вследствие мутации в гене MTHFR (C677T) является фактором риска тромботических осложнений [4].

Протромботический эффект при этом обусловлен поражением эндотелия сосудистого русла. Обнажается субэндотелиальный матрикс, изменяется активность эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), изменяется пролиферация гладкомышечных клеток, что приводит к активации тромбоци-

тов, фактора XII и фактора V. Все это способствует реакции трансформации протромбина в тромбин [5].

Ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1) является ингибитором фибринолиза и участвует в отложении фибрина в почечных клубочках. Инсерционно-делеционный 4G/5G полиморфизм (rs1799889(-)): выпадение одного из пяти гуаниновых нуклеотидов в (-675) позиции промоторной области. Аллель 5G имеет меньшую транскрипционную активность, наличие мутантной аллели 4G приводит к повышению активности PAI-1 и склонности к тромбозам. По результатам недавнего мета-анализа показано, что пациенты с аллелью 4G имеют большие шансы тромботических осложнений, чем пациенты с генотипом 5G/5G [6]. Поскольку активация передачи сигналов гломерулярного Toll-подобного рецептора 3 (TLR3), по сообщениям, играет ключевую роль в патогенезе волчаночного нефрита (LN). TLR3-опосредованная экспрессия PAI-1 в гломерулярных эндотелиальных клетках человека может влиять на развитие ВН [7, 8]. Таким образом, полиморфизм PAI-1 (4G/5G 675), вероятно, ассоциирован с повышенным риском развития ВН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мутантные аллели генов MTHFR (C677T) и PAI-1 (4G/5G 675), вероятно, связаны с развитием ВН. Полиморфизм гена MTHFR (C677T) обуславливает неблагоприятное течение ВН. Определение наследственных факторов риска развития нефрита в рамках СКВ позволит своевременно диагностировать и начинать лечение, используя подходы персонализированной медицины.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Краснова ТН. Поражение почек при системной красной волчанке: современные представления о патогенезе, клинике, подходы к лечению. *Современная ревматология* 2008;2(3): 18–21. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2008-483> [Krasnova TN. Renal involvement in systemic lupus erythematosus: the present views of its pathogenesis and clinical manifestations and the approaches to its treatment. *Modern Rheumatology Journal* 2008;2(3):18–21 (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2008-483>]
2. Turrent-Carriles A, Herrera-Félix JP, Amigo MC. Renal Involvement in Antiphospholipid Syndrome. *Front Immunol* 2018; 9:1008. Doi: 10.3389/fimmu.2018.01008
3. Flores-Mendoza G, Sansón SP, Rodríguez-Castro S et al. Mechanisms of Tissue Injury in Lupus Nephritis. *Trends Mol Med* 2018;24(4):364–378. Doi: 10.1016/j.molmed.2018.02.003
4. Santilli F, Davi G, Patrono C. Homocysteine, methylene-

tetrahydrofolate reductase, folate status and atherothrombosis: A mechanistic and clinical perspective. *Vascul Pharmacol* 2016;78:1–9. Doi: 10.1016/j.vph.2015.06.009

5. Yuyun MF, Ng LL, Ng GA. Endothelial dysfunction, endothelial nitric oxide bioavailability, tetrahydrobiopterin, and 5-methyltetrahydrofolate in cardiovascular disease. Where are we with therapy? *Microvasc Res* 2018;119:7–12. Doi: 10.1016/j.mvr.2018.03.012

6. Liu Y, Cheng J, Guo X et al. The roles of PAI-1 gene polymorphisms in atherosclerotic diseases: A systematic review and meta-analysis involving 149,908 subjects. *Gene* 2018;673:167–173. Doi: 10.1016/j.gene.2018.06.040

7. Hamano K, Iwano M, Akai Y et al. Expression of glomerular plasminogen activator inhibitor type 1 in glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2002;39:695–705. Doi: 10.1053/ajkd.2002.31986

8. Liu Q, Imaizumi T, Kawaguchi S et al. Toll-like receptor 3 signaling contributes to regional neutrophil recruitment in cultured human glomerular endothelial cells. *Nephron* 2018;139:349–358

Сведения об авторах:

Борисов Евгений Николаевич

119192, Россия, Москва, Ломоносовский пр., д. 27, корп. 10. Медицинский научно-образовательный центр, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, врач-терапевт. E-mail: borisov.fbm@gmail.com. Тел.: +7 (925) 314-19-23. ORCID: 0000-0002-2216-0326

Yevgeny N. Borisov, MD

Affiliations: 119192, Russia, Moscow, Lomonosovsky Prospect, 27, Building 10, Moscow State University named after MV Lomonosov, Medical Research and Education Center, general practitioner. E-mail: borisov.fbm@gmail.com. Phone: +7 (925) 314-19-23. ORCID: 0000-0002-2216-0326

Доц. Иваницкий Людвиг Валерьевич

129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1. Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, кафедра общей врачебной практики (семейная медицина). E-mail: l.iwanitskiy@gmail.com, Раб. тел.: + 7 (499) 674-07-09, моб. тел.: +7 (919) 411-05-88

Associate Professor Ludwig V. Ivanitskiy, MD

Affiliations: 129110, Russia, Moscow, ul. Schepkina 61/2, building 1, Moscow Oblast Scientific and Research Clinical Institute; MF Vladimirovsky, Department of General Medical Practice (Family Medicine). Email: l.iwanitskiy@gmail.com Work phone: + 7 (499) 674-07-09, Mobile phone: +7 (919) 411-05-88

Доц. Самоходская Лариса Михайловна, канд. мед. наук

119991, Россия, Москва, Ломоносовский пр, д. 27, корп. 1. Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, лаборатория генов и клеточных технологий кафедры биохимии и молекулярной медицины факультета фундаментальной медицины, зав. лабораторией. Тел.: 8 (495) 531-27-60, E-mail: slm61@mail.ru

Associate Professor Larisa M. Samohotskaya, MD, PhD

Affiliations: 119991, Russia, Moscow, Lomonosovsky Ave., Building 27, build. 1, Moscow State University named after MV Lomonosov, Faculty of Fundamental Medicine, Laboratory of Genetic and Cellular Technologies of the Department of Biochemistry and Molecular Medicine, Head. Phone: 8 (495) 531-27-60, Email: slm61@mail.ru

Доц. Краснова Татьяна Николаевна, канд. мед. наук

119991, Россия, Москва, Ломоносовский пр., д. 27, корп. 1. Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины, кафедра внутренних болезней. Тел.: +7 985-295-27-11, E-mail: krasnovamgu@yandex.ru

Associate Professor Tatyana N. Krasnova, MD, PhD

Affiliations: 119991, Russia, Moscow, Lomonosovsky Ave., Building 27, building . 1, Moscow State University named after MV Lomonosov, Faculty of Fundamental Medicine, Department of Internal Medicine. Phone: +7 985-295-27-11, E-mail: krasnovamgu@yandex.ru

Проф. Павликова Елена Петровна, д-р мед. наук

119192, Россия, Москва, Ломоносовский пр., д. 27, корп. 10. Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Медицинский научно-образовательный центр, заведующая отделом внутренних болезней. Тел.: 8 (495) 531-27-40, E-mail: elena.pavlikova@inbox.ru

Professor Elena P. Pavlikova, MD, PhD, DMedSci

Affiliations: 119192, Russia, Moscow, Lomonosovsky Prospect, 27, building 10, Moscow State University named after MV Lomonosov, Medical Research and Education Center, Department of Internal Diseases, Head. Work phone: 8 (495) 531-27-40, E-mail: elena.pavlikova@inbox.ru

Проф. Камалов Армаис Альбертович, д-р мед. наук

119192, Россия, Москва, Ломоносовский пр., д. 27, корп. 10. Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, директор Медицинского научно-образовательного центра, академик РАН. Тел.: 8 (495) 531-27-27, E-mail: a.a.kamalov@mc.msu.ru

Professor Kamalov Armais Albertovich, MD, PhD, DMedSci

Affiliations: 119192, Russia, Moscow, Lomonosovsky Prospect, 27, building 10, Moscow State University named after MV Lomonosov, Medical Research and Educational Center, Director, Academician of the Russian Academy of Sciences. Work phone: 8 (495) 531-27-27, E-mail: aakamalov@mc.msu.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 24.01.2019

Принята в печать: 01.02.2019

Article received: 24.01.2019

Accepted for publication: 01.02.2019

© Л.В.Лысенко, Н.В.Чеботарева, Н.Н.Мрыхин, В.В.Рамеев, Т.В.Андросова, В.В.Варшавский, И.Н.Когарко, С.В.Рощупкина, 2019

УДК [616.153.96-02+616.155.37]:616.61

Для цитирования: Лысенко Л.В., Чеботарева Н.В., Мрыхин Н.Н., Рамеев В.В., Андросова Т.В., Варшавский В.В., Когарко И.Н., Рощупкина С.В. Значимость выявления моноклональной гаммапатии у больных нефрологического профиля. Нефрология 2019; 23 (2): 82-90. DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-2-82-90

For citation: Lysenko L.B., Chebotareva N.V., Mrykhin N.N., Rameev V.V., Androsova T.V., Varshavsky V.V., Kogarko I.N., Roshchupkina S.V. Determining of monoclonal gammopathy in nephrological patients. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (2): 82-90 (In Rus.). DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-2-82-90

*Л.В. Лысенко¹, Н.В. Чеботарева^{*1}, Н.Н. Мрыхин¹, В.В. Рамеев¹,
Т.В. Андросова¹, В.В. Варшавский¹, И.Н. Когарко², С.В. Рощупкина¹*

ЗНАЧИМОСТЬ ВЫЯВЛЕНИЯ МОНОКЛОНАЛЬНОЙ ГАММАПАТИИ У БОЛЬНЫХ НЕФРОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

¹Кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического факультета, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); ²отдел динамики химических и биологических процессов, Институт химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук, Москва, Россия

*L.B. Lysenko¹, N.V. Chebotareva¹, N.N. Mrykhin¹, V.V. Rameev¹,
T.V. Androsova¹, V.V. Varshavsky¹, I.N. Kogarko², S.V. Roshchupkina¹*

DETERMINING OF MONOCLONAL GAMMOPATHY IN NEPHROLOGICAL PATIENTS

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); ² Semenov Institute of Chemical Physics

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Моноклональная гаммапатия (МГ) рассматривается в настоящее время не только как состояние, предшествующее развитию гематологических неоплазм, но также и некоторых неопухолевых заболеваний, в частности поражения почек, что представляет высокоактуальную проблему. **ЦЕЛЬ.** Определить распространенность и варианты моноклональной гаммапатии (МГ) среди терапевтических больных, в том числе с неопухолевыми поражениями почек, для оптимизации методов их диагностики и определения тактики лечения. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Всего проанализировано 11392 больных в течение 4 лет (2013–2016 гг.). Проводилось стандартное общеклиническое обследование, принятое в отделениях многопрофильного стационара. Для выявления МГ были использованы метод электрофореза белков сыворотки крови и 24-часовой концентрированной мочи, метод иммунофиксации белков сыворотки крови и мочи и метод определения свободных легких цепей в сыворотке крови (Freelite). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** МГ диагностирована у 174 из 11392 больных: 49 % мужчин и 51 % женщин в возрасте от 18 до 85 лет и выявлялась в 2,1 раза чаще у больных нефрологического профиля. Среди больных этой группы у 41 % диагностирован AL-амилоидоз с поражением почек, у 18 % – криоглобулинемический гломерулонефрит, у 35 % – хронический гломерулонефрит и у небольшого числа больных – болезнь отложения легких цепей с поражением почек и cast-нефропатия. У 86 % больных нефрологического профиля величина МГ была менее 5 г/л, что соответствует олигосекреторной МГ, причем у 46 % из них – менее 1 г/л, еще 10 % имели величину МГ 5–10 г/л, и только у 4,42 % больных определены значения более 10 г/л. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Определено важное значение МГ в патогенезе поражения почек, особенно ее олигосекреторной формы, что требует применения у больных нефрологического профиля более чувствительных методов исследования МГ-иммунофиксации и Freelite.

Ключевые слова: моноклональная гаммапатия, метод иммунофиксации, Freelite, амилоидоз, хронический гломерулонефрит

ABSTRACT

BACKGROUND. Monoclonal gammopathy (MG) is not only the state preceding of hematological neoplasms, but also associated with non-hematological diseases, in particular damage of kidneys. Earlier diagnosis of MG represents an important area in treating patients with renal diseases associated with MG. **THE AIM:** To determine the frequency of MG among therapeutic and nephrological patients for optimization of methods of their diagnosis and treatment. **PATIENTS AND METHODS:** In common, 11392 patients were analyzed within 4 years (2013-2016). The standard clinical examination was conducted. Method of an electrophoresis of proteins of serum of blood and the 24-hour urine, method of immunofixation of proteins of serum and urine, and method of free light chains definition in serum (Freelite) were used for MG identification. **RESULTS:** MG is diagnosed in 174 of 11392 patients: 49 % of men and 51 % of women aged from 18 up to 85 years. MG was found 2.1 times more often in nephrological patient than in patients of therapeutic departments. Among patients of this group, AL-amyloidosis with kidney involvement was diagnosed in 41 %, cryoglobulinemic glomerulonephritis – in 18 %, chronic glomerulonephritis – in 35 %, also

^{*}Чеботарева Н.В. 123181, Москва, ул. Исаковского, д. 33, корп. 3, кв. 122. Тел.: 8-905-543-42-50, E-mail: natasha_tcheb@mail.ru, ORCID 0000-0003-2128-8560

there was small number of patients with light chain disease and cast-nephropathy. 86 % of nephrological patients had less than 5 g/l of monoclonal protein that corresponds oligo secretory MG, and at 46 % from them – less than 1 g/l, other 10 % had MG of 5-10 g/l, and only in 4.42 % of patients MG more 10g/l was defined. **CONCLUSION:** We conclude that MG, especially oligo secretory form, play a significant role in pathogenesis of renal damage. It is important to apply sensitive methods – immunofixation of proteins and method «Freelite» for nephrological patients.

Keywords: monoclonal gammopathy, immunofixation of proteins, Freelite, amyloidosis, chronic glomerulonephritis

ВВЕДЕНИЕ

В 1978 г. R. Kyle и его группа впервые ввели понятие «моноклональная гаммапатия неопределенного значения» (MGUS) после того, как на основании динамического наблюдения за пациентами с так называемой доброкачественной «асимптоматической» М-протеинемией (термин предложен J. Waldenstrom в 1960 г.) отметили среди них более высокий, чем в общей популяции, риск развития множественной миеломы (ММ), макроглобулинемии Вальденстрема (Wm), AL-иммуноглобулинового амилоидоза. Согласно результатам последующих эпидемиологических исследований, установлено, что в общей популяции моноклональную гаммапатию (МГ) выявляют примерно у 2 % людей старше 50 лет и только у 0,3 % – моложе 50 лет. При этом риск прогрессирования в гематологическую В-клеточную опухоль составляет около 1 % новых случаев в год [1–3].

По современным представлениям, MGUS (результат гиперпродукции одного малого клона плазматических клеток или В-лимфоцитов) рассматривается не только как предопухолевое состояние, практически всегда предшествующее развитию ММ и других ассоциированных гематологических неоплазм, но как причина некоторых неопухолевых негематологических форм заболевания, в частности поражения почек, вследствие установленного токсического действия моноклонального белка на ткань почки [4–6]. При этом среди больных с неопухолевым поражением почек, ассоциированным с MGUS, также отмечается повышенный риск опухолевой прогрессии. Так, по последним данным N. Steiner и соавт. [7], риск трансформации в В-лимфоцитарные опухоли среди почти 3000 пациентов с MGUS в течение первого года после диагноза составил, в целом, 1 % (0,6–1,4), а в группе пациентов, у кого отмечалось, кроме того, поражение почек, – 10 % [4–24]. Таким образом, в настоящее время изучение роли олигосекреторной MGUS в патогенезе заболеваний неопухолевой природы, в частности, ассоциированного с MGUS поражения почек, представляет собой актуальную проблему.

Цель исследования: определить распространенность и варианты МГ среди терапевтических больных, в том числе с неопухолевыми поражениями почек, для оптимизации методов их диагностики и определения тактики лечения.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Всего проанализировано 11392 больных, госпитализированных в различные отделения клиники нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний им. Е.М. Тареева УКБ №3 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в период с 2013 по 2016 г. Исследование проводилось в два этапа. На первом этапе из общего числа больных были выделены имеющие МГ, выявленную с помощью одного или комбинации используемых в клинической практике методов диагностики. Была определена распространенность МГ среди общего числа терапевтических больных в среднем за год и за каждый из четырех проанализированных лет с их разделением по возрасту и демографическому признаку. На втором этапе исследования все больные с моноклональной МГ были оценены в зависимости от нозологической принадлежности с целью выявления профиля терапевтической патологии, наиболее часто сочетающейся с МГ.

Все пациенты, включенные в исследование, были обследованы согласно плану, принятому в отделениях клиники в соответствии с профилем. Для верификации диагноза множественной миеломы ММ, AL-амилоидоза и других В-лимфоцитарных дискразий проводили стерильную пункцию и трепанобиопсию костного мозга, у части больных с иммунофенотипированием. Для оценки деструкции (лизиса) костей – важного компонента CRAB-синдрома (гиперкальциемия, почечная недостаточность, анемия, поражение костей), обязательного для диагностики ММ, применяли рентгенографию, компьютерную томографию и при необходимости магнитно-резонансную томографию, позитронно-эмиссионную томографию.

Для уточнения морфологического варианта поражения почек проводили диагностиче-

скую нефробиопсию с выполнением световой микроскопии, иммунофлюоресцентного и электроно-микроскопического исследования ткани почки в рамках стандартного обследования. У больных с криоглобулинемическим гломерулонефритом, ассоциированным с вирусным гепатитом С, вирусологические исследования включали определение маркеров вируса гепатита С (анти-тела, HCV-РНК, генотип и вирусную нагрузку) и уровня циркулирующих криоглобулинов.

Для выявления М-градиента были использованы 3 метода.

Метод электрофореза (ЭФ) белков сыворотки крови и 24-часовой концентрированной мочи выполняли на автоматическом приборе для проведения капиллярного электрофореза белков Capillarys (Sebia). Концентрацию свободных легких цепей κ -СЛЦ и λ -СЛЦ (мг/л) определяли в сыворотке крови иммунотурбидиметрическим методом Freelite на автоматическом биохимическом анализаторе «Hitachi». Методы иммунофиксации (ИФ) белков сыворотки крови и мочи и метод Freelite (метод определения свободных легких цепей в сыворотке крови) применили в лаборатории гуморального иммунитета Гематологического научного центра МЗ РФ.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Применяли стандартные методы описательной статистики. Центральные тенденции оценивали по величине медианы и интерквартильного размаха. Статистическую значимость межгрупповых различий количественных переменных определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), критерия Манна – Уитни или Уилкоксона, бинарных переменных – с помощью χ^2 -критерия. Нулевую гипотезу (ошибка первого рода) отвергали при $p < 0,05$. Для расчетов использовали пакет прикладных статистических программ «Statistica Ver. 6.0» («StatSoft, Inc.», США).



Рис. 1. Частота выявления МГ в разных отделениях многопрофильного терапевтического стационара (с 2013 по 2016 гг.) (n=174).

Figure 1. Percentage of MG in patients of different departments (from 2013 to 2016) (n=174).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди общего числа больных (n=11392), госпитализированных в разные отделения многопрофильного терапевтического стационара (клиника нефрологии им. Е.М.Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова) в течение 4 лет (2013–2016 гг.), МГ диагностирована у 174 больных: 86(49 %) мужчин и 88(51 %) женщин в возрасте от 18 до 85 лет; средний возраст составил 57 (49;66) лет.

В течение периода исследования заболеваемость МГ была примерно одинаковой (табл.1) с тенденцией к увеличению к 2015–2016 году, однако разница не достигла статистической достоверности ($p > 0,1$).

Сравнение распространенности среди больных разных отделений показало, что МГ в 2,1 раза чаще выявлялась среди больных нефрологического профиля – у 113 (3,2 %) из 3494 по сравнению с терапевтическими больными в целом – у 174 (1,5 %) из 11392 больных. При этом доля МГ среди больных нефрологического профиля была сопоставимой (рис.1) – в диапазоне 7–12 %, что, в целом, достоверно ниже (35 %), чем среди больных с МГ нефрологического профиля (65 %, $p < 0,05$) (см. рис. 1). Статистически значимые различия позволили при дальнейшем анализе сравнивать две группы больных – нефрологического (группа 1) и нефрологического профиля (группа 2).

Таблица 1 / Table 1

Частота моноклональной гаммапатии среди больных многопрофильной клиники за каждый год с 2013 по 2016 г.

Epidemiology of MG in Internal Medicine Clinic (from 2013 to 2016)

Год наблюдения	2013	2014	2015	2016	2013–2016
Общее число больных (n)	3475	3025	2424	2468	11392
Число больных с МГ, n (%)	42 (1,2)	41 (1,3)	43 (1,7)	48 (1,9)	174 (1,5)

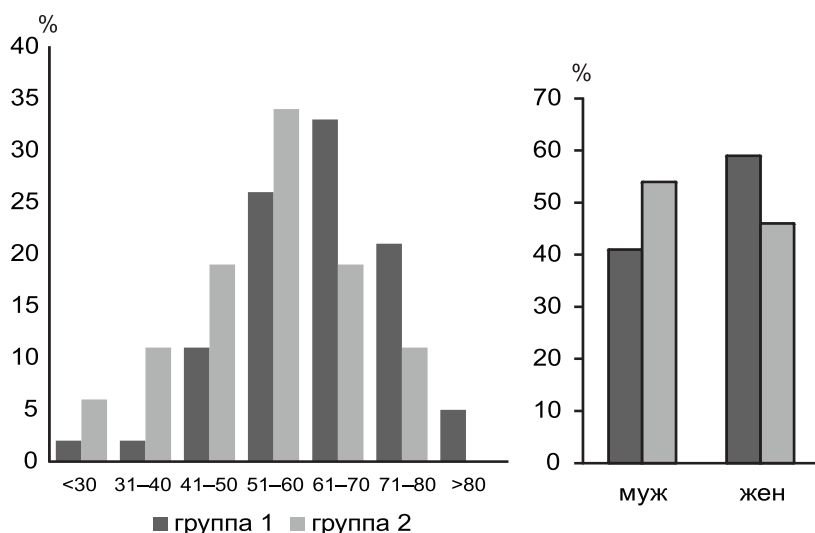


Рис. 2. Распределение больных отделений нефрологического (группа 1) и нефрологического (группа 2) профиля с выявленной МГ по возрасту и полу.
Figure 2. Characteristic of patients with MG in Nephrology (group 1) and non-Nephrology (group 2) departments according to age and sex.

Среди 4087 больных нефрологического отделения в анализ вошли 113 больных, у которых моноклональные белки были выявлены в сыворотке крови и у части в моче. Еще у 8 больных с ХГН они были выявлены иммуногистохимически только в ткани почки, тогда как в сыворотке крови и/или моче либо не исследовались (у 4), либо не были определены (у 4) при использовании лишь одного метода электрофореза белков сыворотки (недостаточно чувствительного для выявления МГUS малого объема). Поэтому для репрезентативности сравнения в группе 2 рассматривались лишь больные, у которых была выявлена и измерена МГ в сыворотке крови и моче.

Анализ возрастного состава больных обследованных групп показал преобладание среди них лиц старше 50 лет – 52 среди 61 (85 %) в группе 1 и 12 среди 113 (64 %) в группе 2, средний возраст

составил 63(53;73) года и 54 (47; 64) года (рис. 2).

Однако доля больных моложе 50 лет в группе 2 была выше, чем в группе 1, составила 41 (36 %) из 113, и 9 (15 %) из 61 соответственно. К группе 2 принадлежали и большее число больных до 40 лет – 19 (17 %) из 113 [в группе 1 – только 1 (2 %) из 61] за счет, главным образом, больных с ХГН и (НСV) крио-ГН (табл. 2).

Среди 61 больного группы 1 большинство составляли женщины (отношение м/ж = 0,69), среди 113 больных нефрологического отделения некоторое преимущество имели мужчины (отношение м/ж = 1,2), но различия недо-

верны, $p > 0,1$.

У 46 (41 %) больных группы 2 диагностирован первичный системный AL-амилоидоз с поражением почек, у 20 (18 %) – криоглобулинемический гломерулонефрит, связанный с хронической НCV-инфекцией (крио-ГН НCV+). Большая доля больных с AL-амилоидозом и (крио-ГН НCV) объясняется научными интересами клиники, у 40 (35 %) – диагностирован ХГН, в том числе у 2 – волчаночной этиологии, у 4 (3,5 %) – болезнь отложения легких цепей (БОЛЦ) с поражением почек. Еще у 3 (2,5 %) больных, поступивших в терапевтический стационар по признаку поражения почек, выявлена ММ с cast-нефропатией (рис. 3).

Сравнение средней величины МГ показало, что в группе 1 она была достоверно выше – 7,2 (4,56; 10,9) г/л, чем в группе 2 – 1,22 (0,1; 3,12) г/л (рис. 4). С одной стороны, это объяснялось бо-

Таблица 2 / Table 2

Возрастной диапазон больных с разными нозологическими формами поражения почек (группа 2)

Characteristic of patients with renal lesions according to age (group 2)

Нозологические формы поражения почек	n	До 30, n (%)	31–40, n (%)	41–50, n (%)	51–60, n (%)	61–70, n (%)	71–80, n (%)
AL-амилоидоз	46	-	2 (4)	10 (22)	13 (28)	12 (26)	9 (20)
			12(26)		34 (74)		
крио-ГН НCV+	20	-	6 (30)	5 (25)	6 (30)	2 (10)	1 (5)
			11 (55)		9 (45)		
ХГН	40	5 (12,5)	6 (15)	6 (15)	17 (42,5)	6 (15)	-
			17 (42,5)		23 (57,5)		
БОЛЦ	4			2 (50)	2 (50)		
			2(50)		2 (50)		
cast-нефропатия	3			1 (33)			2 (67)
			1(33)		2 (67)		

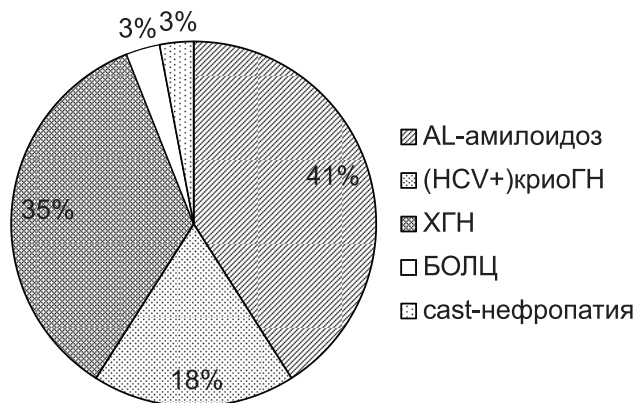


Рис. 3. Нозологические формы поражения почек среди больных нефрологического отделения с МГ.

Figure 3. Monoclonal gammopathy of renal significance associated renal lesions.

более высокими индивидуальными показателями у больных группы 1 с установленными впервые ММ и другими лимфомацитарными опухолями, с другой стороны – применением в группе 1, главным образом, классического метода ЭФ белков сыворотки крови, а в группе 2 – также методов с более высокой разрешающей способностью выявления низких значений МГ, отвечающей по объему критериям MGUS.

Высокие значения МГ (более 15 г/л) в группе 1 были констатированы у 11 (18 %) из 61 больного,

Таблица 3 / Table 3

Распределение больных нефрологического (группа 1) и нефрологического (группа 2) профиля по величине М-градиента

M-gradient levels in Nephrology (group 1) and non-Nephrology (group 2) patients

Величина М-градиента, г/л	Группа 1 (n=61)	Группа 2 (n=113)
< 1	–	52 (46 %)
1–5	17 (28 %)	45 (40 %)
5–10	24 (39 %)	11 (10 %)
10–15	9 (15 %)	4 (3 %)
>15	11 (18 %)	1 (1 %)

Таблица 4 / Table 4

Распределение больных нефрологического (группа 2) профиля с величиной М-градиента менее 1 г/л

The distribution nephrological patients (group 2) with an M-gradient value of less than 1 g/l

Величина М-градиента, мг/л	Группа 2 (М-градиент < 1 г/л) (n=52)
< 50	3 (6 %)
50–100	32 (62 %)
100–500	10 (19 %)
500–1000	7 (13 %)

в группе 2 – только у 1 (1 %) среди 113 больных (табл. 3, 4).

При анализе нозологической принадлежности больных группы 1 установлено, что высокое (>15 г/л) значение М-градиента имели половина из 16 больных с впервые диагностированными в условиях терапевтического стационара гематологическими В-лимфоцитарными опухолевыми заболеваниями (7 с ММ и 1 с В-клеточной неходжкинской лимфомой – В-НХЛ), но также и 3 больных (1 с СКВ, 1 с ревматоидным артритом – РА и 1 с хроническим панкреатитом), у которых связь заболевания, послужившего причиной поступления в терапевтический стационар, с гематологической опухолью не была подтверждена.

У остальных 50 (82 %) больных (группа 1), включая 9 больных с впервые диагностированными В-лимфоцитарными опухолями (6 с ММ, 2 с МВ, 1 с В-НХЛ), выявлялась МГ меньшей величины (< 15 г/л), по объему соответствующей MGUS.

Напротив, у основной части больных нефрологического профиля (группа 2) у 97 (86 %) из 113 величина МГ была < 5 г/л, причем у 52 (46 %) из них – < 1 г/л (такие значения не зафиксированы ни у одного нефрологического больного – группа 1), еще 11 (10 %) имели величину МГ 5–10 г/л, и только у 5 больных определены значения >10 г/л (табл. 3, 4).

Среди этих 5 больных у одного диагностирована редкая патология – ТЕМПИ-синдром (теле-

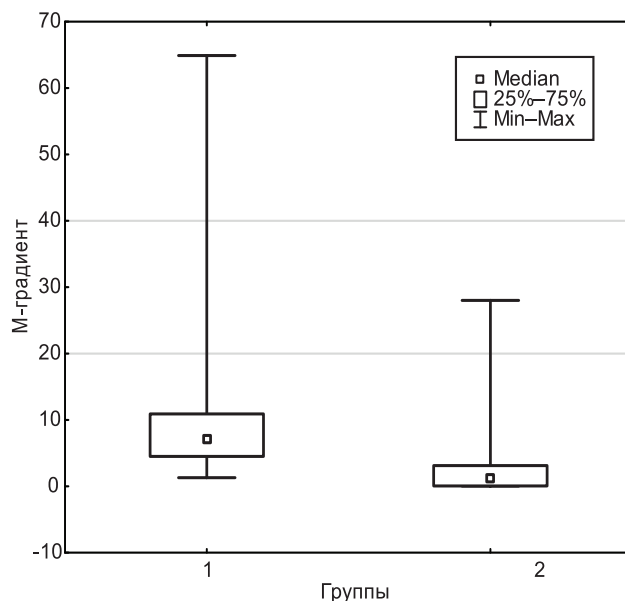


Рис. 4. Средняя величина М-градиента у больных нефрологического (группа 1) и нефрологического (группа 2) профиля. Figure 4. Median of MG in patients of Nephrology (group 1) and non-Nephrology (group 2).

ангиоэктазия, эритроцитоз, моноклональная гаммапатия, периренальный отек, внутривенное шунтирование в сочетании с IgA-нефропатией), у 3 больных – первичный AL-амилоидоз (связь с MM не была доказана). У одной больной с наиболее высокой МГ (28 г/л) диагностирована СКВ с торпидным течением волчаночного нефрита 5-го класса.

У 3 больных группы 2 с cast-нефропатией, характерной формой поражения почек при MM, которая впервые была диагностирована нами в нефрологическом отделении терапевтического стационара, МГ по величине соответствовала также MGUS (5,52, 5,13, 5,0 г/л соответственно).

У 4 больных с установленной БОЛЦ, как и у большинства больных группы 2, была выявлена МГ малой величины (<1 г/л – у 3 больных, 3,2 г/л – у 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время появились все основания считать MGUS не только гематологической, но скорее общетерапевтической проблемой. Так, в крупном исследовании L.M. Doyle и соавт. (2009) среди 70 % пациентов без анамнеза гематологического заболевания, кому по разным показаниям был проведен электрофорез белков сыворотки, у 3 % была диагностирована MGUS и только у 1 % – лимфоплазмочитарные злокачественные опухоли, при этом у большинства (81 %) тесты на М-градиент назначались не гематологами [8].

Полученные нами данные, основанные на сплошной выборке больных с МГ среди общего числа больных, госпитализированных в течение 4 лет в многопрофильный терапевтический стационар по признаку какого-либо терапевтического заболевания, в целом, отражают закономерность, отмеченную в популяционных исследованиях [9, 10]. В этих работах авторы выявили преимущественно среди лиц старше 50 лет «асимптоматическую» МГ (без клинических признаков гематологической патологии на момент исследования), которую они обозначили как моноклональную гаммапатию неопределенного значения (MGUS).

Проведенный нами анализ возрастного состава больных с МГ как в 1-й, так и во 2-й группе подтвердил общую тенденцию к увеличению риска выявления МГ среди лиц более старшего возраста [1, 9] и ее высокую распространенность среди населения, значительно превышающую частоту ассоциированных с МГ неоплазм, вместе взятых [1–3].

Анализ характера терапевтической патологии у наблюдаемого нами 61 больного группы

1 с МГ, исключая больных с вновь выявленными В-лимфоцитарными опухолевыми заболеваниями, не дал основания для предположения о патогенетической связи между ними. Однако обнаружение у больных многопрофильного терапевтического стационара сопутствующей MGUS заслуживает пристального внимания и требует динамического наблюдения, учитывая тот факт, что MGUS, как было доказано двумя независимыми эпидемиологическими исследованиями [10, 11], практически всегда предшествует за несколько лет развитию MM и других опухолей и у части больных может вызывать неопухолевые поражения органов и тканей, в частности заболевания почек.

При этом риск прогрессирования гаммапатии в overt В-клеточные лимфоцитарные опухоли не исчезает даже спустя 25–30 лет после диагностики MGUS, поэтому пациенты с выявленной MGUS должны наблюдаться фактически пожизненно (интервал от диагноза до прогрессирования в MM составляет от 1 до 32 лет, в среднем – 10,6 года) [3, 12]. Больным рекомендуют проводить клиничко-лабораторное обследование через 6 месяцев после инициального диагноза (вероятность прогрессирования особенно высока в течение первого года), а затем с периодичностью в 3–5 лет или ежегодно в зависимости от стратификации риска прогрессирования, включая полный анализ крови, уровень в сыворотке крови кальция, креатинина, сывороточные (или при необходимости мочевые) тесты на М-градиент [13].

По данным нашего исследования, у 18 % больных нефрологического профиля МГ была выше 15 г/л, у всех были диагностированы гематологические опухоли – MM, MW и В-клеточная лимфома. У 82 % больных МГ не превышала 15 г/л, т.е. отвечала критериям олигосекреторной моноклональной гаммапатии неопределенного значения (MGUS). Из них у 6 были выявлены гематологические опухоли, что согласуется с современными требованиями к диагностике этих опухолей, допускающими любой уровень МГ и содержания моноклональных плазматических клеток в костном мозге, но при этом с обязательным учетом конечных органных повреждений (при MM – CRAB-критериев). Группой исследователей из клиники Mayo были предложены критерии стратификации риска прогрессирования MGUS. Низкий риск (2 % в течение 20 лет) оценивается при величине М-протеина в сыворотке ≤ 15 г/л, IgG-типе моноклональной интактной МГ, нормальном к/λ-отношении моноклональных свободных легких

цепей. Риск оценивают как высокий (27 % в течение 20 лет), когда имеется аномальное отношение к/л свободных легких цепей в комбинации с IgM- и IgA-типами интактной МГ, величиной МГ > 15 г/л и обнаружением костных нарушений при МРТ, а также выявлением плазмочитов в периферической крови [14, 15]. Нами отмечена статистически значимая прямая связь величины МГ у больных нефрологического профиля с уровнем общего белка, гамма-глобулинов сыворотки крови и величиной СОЭ и обратная – с концентрацией гемоглобина. Полученные результаты, по нашему мнению, обосновывают целесообразность учета этих факторов при определении показаний к проведению скрининга на наличие MGUS.

Спектр нозологических форм поражения почек, протекающих с МГ, у нефрологических больных в нашем исследовании включал первичный системный AL-амилоидоз (большая доля больных с AL-амилоидозом в данном наблюдении может быть объяснена научным интересом кафедры и клиники к этой проблеме), криоглобулинемический ГН (как правило, HCV-положительный), ХГН, значительно реже (у 3 %) – БОЛЦ с поражением почек, и в порядке дифференциального диагноза может выявляться cast- нефропатия, как проявление ММ.

Патогенетическая связь AL-амилоидоза, криоглобулинемического гломерулонефрита и БОЛЦ с моноклональными белками достаточно хорошо установлена, в то же время значение моноклональных белков в развитии ХГН стало изучаться лишь в последние годы, как одна из новых проблем МГ неопухолевой природы. Менее тесная связь с возрастом больных при МГ, ассоциированных с ХГН и (HCV+) криоглобулинемическим ГН, может быть объяснена с современных позиций тем, что в генезе этих форм неопухолевого поражения почек ведущую роль отводят иммуновоспалительному нефропатогенному потенциалу моноклональных белков, а не возрастному фактору [6, 16, 17].

При оценке распределения больных в двух группах по величине МГ оказалось, что по сравнению с группой больных нефрологического профиля у больных нефрологического отделения зафиксированы более низкие (< 1 г/л) значения МГ, представляющей собой возможно особую «нефрологическую» форму MGUS. Выявление этой олигосекреторной формы оказалось возможным вследствие применения во 2-й группе больных более чувствительных и специфичных методов ее оценки – иммунофиксации и Freelite. Их разрешающая способность достаточна для выявления всех

вариантов МГ, в том числе, отвечающих критериям MGUS [18]. В своем исследовании N. Steiner et al. (2018) [7], сравнив среди 2935 пациентов с MGUS группы с поражением почек (MGRS) и без них, показали больший риск прогрессии в ММ пациентов с MGRS (18 % против 3 %, $p < 0,001$), что было подтверждено в Cox-модели (HR 3,3 [1,5–7,4]). Риск прогрессии в первый год после установления диагноза составил 1 % [0,6–1,4] среди пациентов с MGUS и 10 % [4–29] среди MGRS пациентов. Приведенные данные литературы и наши собственные результаты еще раз подчеркивают важность мониторингирования группы больных с выявленной MGUS в соответствии с критериями стратификации риска и обосновывают применение у больных с МГ и поражением почек таргетной терапии, направленной на подлежащий клон плазмочитов или В-лимфоцитов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Моноклональная гаммапатия неопределенного значения (MGUS) изучалась, главным образом, как предопухолевое состояние, практически всегда предшествующее множественной миеломе и другим секреторирующим В-лимфоцитарным гематологическим опухолям. Полученные нами результаты подтверждают важное значение исследования на наличие MGUS у пациентов терапевтического и особенно нефрологического профиля. Широкое внедрение во врачебную практику высокочувствительных методов скрининга на выявление MGUS, включая Freelite, расширяет возможности диагностики этих состояний и установления этиологии ассоциированного с МГ поражения почек. С другой стороны – установление связи почечного поражения с MGUS имеет значение для обоснования и выбора конкретной схемы таргетной терапии, направленной на эрадикацию В-клеточного лимфоцитарного клона, вырабатывающего моноклональные белки или их фрагменты с нефротоксическим действием.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Kyle R, Rajkumar S/ Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smouldering multiple myeloma: emphasis on risk factors for progression. *Br J Haematol* 2007; 139(5):730–743. Doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06873.x
2. Zingone A, Kuehl M. Pathogenesis of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and progression to multiple myeloma. *Semin Hematol* 2011; 48(1):4–12. Doi: 10.1053/j.seminhematol.2010.11.003
3. Landgren O, Iskander K. Modern multiple myeloma therapy: deep, sustained treatment response and good clinical outcomes. *J Intern Med* 2017; 281(4): 365–382. Doi: 10.1111/joim.12590
4. Nasr S, Satoskar A, Markowitz G et al. Proliferative glomeru-

lonephritis with monoclonal IgG deposits. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2055–2064. Doi: 10.1681/ASN.2009010110

5. Merlini G, Palladini G. Differential diagnosis of monoclonal gam-mopathy of undetermined significance. *Hematology. Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 2012: 595–603. Doi: 10.1182/asheducation-2012.1.595

6. Sethi S, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy-associated proliferative glomerulonephritis. *Mayo Clin Proc* 2013; 88(11): 1284–1293. Doi: 10.1016/j.mayocp.2013.08.002

7. Steiner N, Göbel G, Suchecki P et al. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGUS) increases the risk for progression to multiple myeloma: an observational study of 2935 MGUS patients. *Oncotarget* 2017; 9(2): 2344–2356. Doi:10.18632/oncotarget.23412

8. Doyle LM, Gundrum JD, Farnen JP et al. Determining why and which clinicians order serum protein electrophoresis (SPEP), subsequent diagnoses based on indications, and clinical significance of routine follow-up: a study of patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). *Blood* 2009; 114. Abstract 4883

9. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV et al. Long-term follow-up of 241 patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance: the original Mayo Clinic series 25 years later. *Mayo Clin Proc* 2004; 79(7):859–866. Doi: 10.1016/S0025-6196(11)62151-4

10. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: A prospective study. *Blood* 2009; 113: 5412–5417. Doi: 10.1182/blood-2008-12-194241

11. Weiss BM, Abadie J, Verma P et al. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood* 2009; 113: 5418–5422. Doi: 10.1182/blood-2008-12-195008

12. Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: natural history in 241 cases. *Am J Med* 1978;64:814–826

13. Go RS, Heien HC, Sangaralingham LR et al. Risk of progression of monoclonal gammopathy of undetermined significance into lymphoplasmacytic malignancies: determining demographic differences in the USA. *Haematologica* 2018; 103(3): e123–e125. Doi: 10.3324/haematol.2017.179978

14. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2005; 106: 812–817. Doi: 10.1182/blood-2005-03-1038

15. Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA et al. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: A retrospective population-based cohort study. *Lancet*. 2010; 375: 1721–1728. Doi: 10.1016/S0140-6736(10)60482-5

16. Leung N, Bridoux F, Hutchison CA et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood* 2012; 120 (22): 4292–4295. Doi: 10.1182/blood-2012-07-445304

17. Kapoulas S, Raptis V, Papaioannou M. New aspects on the pathogenesis of renal disorders related to monoclonal gammopathies. *Nephrol Ther* 2015; 11(3): 135–143. Doi: 10.1016/j.nephro.2014.12.005

18. Katzmann J, Kyle R, Benson J et al. Screening panels for detection of monoclonal gammopathies. *Clin Chem* 2009; 55 (8): 1517–1522. Doi:10.1373/clinchem.2009.126664

Сведения об авторах:

Лысенко Лидия Владимировна, д-р мед. наук
119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического факультета. Тел.: 8-905-543-42-50, E-mail: lidia.v.lysenko@gmail.com
Professor Lidiya V. Lysenko, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 119991 Russia, Moscow, Trubezkaya Str., 8. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov Uni-

versity), Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology of the Medical and Preventive Faculty. Phone 8-905-543-42-50, E-mail: lidia.v.lysenko@gmail.com

Доц. Чеботарева Наталья Викторовна, канд. мед. наук
119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического факультета. Тел.: 8-905-543-42-50, e-mail: natsha_tcheb@mail.ru

Associate professor Natalia V. Chebotareva, MD, PhD
Affiliations: 119991 Russia, Moscow, Trubezkaya Str., 8. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology of the Medical and Preventive Faculty. Phone 8-905-543-42-50, e-mail: natsha_tcheb@mail.ru

Мрыхин Николай Николаевич
119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), клинико-диагностическая лаборатория с экспресс-диагностикой УКБ №3, врач клинической лабораторной диагностики. Тел.: 8-916-317-75-81, E-mail: kdl.ukb@mail.ru

Nikolay N. Mrykhin, MD
Affiliations: 119991 Russia, Moscow, Trubezkaya Str., 8. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), clinical diagnostic laboratory with express diagnostics. Phone 8-916-317-75-81, E-mail: kdl.ukb@mail.ru

Доц. Рамеев Вилен Вилевич, канд. мед. наук
119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического факультета. Тел.: 8-910-493-61-38, E-mail: vvrameev@mail.ru

Associate professor Vilen V. Rameev, MD, PhD
Affiliations: 119991 Russia, Moscow, Trubezkaya Str., 8. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology of the Medical and Preventive Faculty. Phone 8-910-493-61-38, E-mail: vvrameev@mail.ru

Андросова Татьяна Витальевна, канд. мед. наук
119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического факультета, ассистент. Тел.: 8-910-469-18-84, E-mail: androsova72@mail.ru

Assistant professor Tatyana V. Androsova, MD, PhD
Affiliations: 119991 Russia, Moscow, Trubezkaya Str., 8. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology of the Medical and Preventive Faculty. Phone 8-910-469-18-84, E-mail: androsova72@mail.ru

Проф. Варшавский Владимир Анатольевич, д-р мед. наук
119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), кафедра патологической анатомии лечебного факультета. Тел.: 8-916-371-73-95

Prof. Vladimir A. Varshavsky, MD, PhD, DMedSci

Affiliations: 119991 Russia, Moscow, Trubezkaya Str., 8. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Department of Pathological anatomy. Phone 8-916-371-73-95

Когарко Иветта Николаевна, д-р мед. наук

119334 Россия, Москва, ул. Косыгина, д. 4. Институт химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук, отдел динамики химических и биологических процессов, ведущий научный сотрудник. E-mail: Kogarko.in@mail.ru

Leading Researcher Ivetta N Kogarko, MD, PhD, DMedSci

Affiliations: 119334 Russia, Moscow, Kosygina Str., 4. Semenov Institute of Chemical Physics, Department of dynamics of chemical and biological processes. E-mail: Kogarko.in@mail.ru

Рощупкина Светлана Васильевна

119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), клиника не-

фрологии, внутренних болезней и ревматологии Университетской клинической больницы №3, заведующая отделением нефрологии. Тел.: 8-499-248-57-00, e-mail: roschupkina.sv@yandex.ru

Svetlana V. Roshchupkina, MD

Affiliations: 119991 Russia, Moscow, Trubezkaya Str., 8. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Clinic of nephrology, internal diseases and rheumatology of University Clinical Hospital № 3, Head of Nephrology unit. Phone 8-499-248-57-00, e-mail: roschupkina.sv@yandex.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 09.01.2019

Принята в печать: 01.02.2019

Article received: 09.01.2019

Accepted for publication: 01.02.2019

© З.Р. Баширова, 2019

УДК [616.61-006.31:577.152.34]-036.8-053.2

Для цитирования: Баширова З.Р. Клинико-прогностическое значение факторов протеолиза у детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек. Нефрология 2019; 23 (2): 91-99. DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-2-91-99

For citation: Bashirova Z.R. Clinical and prognostic value of proteolysis factors in children with autosomal dominant polycystic kidney disease. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (2): 91-99 (In Rus.). DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-2-91-99

*З.Р. Баширова**

КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ФАКТОРОВ ПРОТЕОЛИЗА У ДЕТЕЙ С АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНОЙ ПОЛИКИСТОЗНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова, отдел наследственных и приобретенных болезней почек, Москва, Россия

*Z.R. Bashirova**

CLINICAL AND PROGNOSTIC VALUE OF PROTEOLYSIS FACTORS IN CHILDREN WITH AUTOSOMAL DOMINANT POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE

Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, department of hereditary and acquired kidney disease, Moscow, Russia

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Прогрессирующий почечный фиброз при различных нефропатиях, в том числе при аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек (АДПБП), является результатом дисбаланса между механизмами образования экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) и его деградации (протеолиза). Система матриксных металлопротеиназ (ММП) и их ингибиторов [тканевые ингибиторы ММП (ТИМП), ингибитор активатора плазминогена типа I – ПАИ-I] играет ключевую роль в этих процессах. В эксперименте показано, что рост кист является следствием увеличения синтеза компонентов ЭЦМ, при нарушении функционирования системы ММП/ТИМП, однако в клинических условиях эти вопросы не изучались. **ЦЕЛЬ:** определить экскрецию с мочой ММП-2, ММП-3 и ММП-9 и их ингибиторов ТИМП-1 и -2, ПАИ-I, установить взаимосвязь их изменений с скорректированным на поверхность тела объемом почек и функциональным состоянием почек, оценить значение нарушений в системе ММП/ТИМП в качестве дополнительного критерия прогрессирования АДПБП. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование включены 34 ребенка с АДПБП. Уровень ММП-2, ММП-3 и ММП-9 и их ингибиторов ТИМП-1 и -2, ПАИ-I определяли в моче методом ИФА. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** рСКФ у детей с суммарным объемом почек более 97 % был статистически значимо более низкой, чем в группе детей с нормальным суммарным объемом почек. В группе детей с АДПБП и суммарным объемом почек более 97 % выявлены статистически значимое повышение уровней ТИМП-1, ТИМП-2 и ПАИ-I в моче и достоверно более низкий уровень экскреции с мочой ММП-3 и ММП-9 по сравнению с группой детей с нормальным суммарным объемом почек. В группе детей с АДПБП и суммарным объемом почек более 97 % установлена обратная корреляционная взаимосвязь между уровнем рСКФ и ТИМП-2 и ПАИ-I, а также прямая корреляционная взаимосвязь между суммарным объемом почек и мочевого экскрецией ТИМП-1. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** ММП и их ингибиторы играют важную роль в почечном повреждении у детей с АДПБП, отражая выраженность накопления экстрацеллюлярного матрикса, что определяет перспективы их использования для мониторинга процессов фиброобразования в почке и в качестве предикторов прогрессирования АДПБП.

Ключевые слова: дети, аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек, матриксная металлопротеиназа-2, -9 и -3, тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ-1 и -2, ПАИ-I

ABSTRACT

BACKGROUND. One of the perspectives of modern Nephrology is the study of the mechanisms of nephrosclerosis in ADPKD. Matrix metalloproteinase system (MMP/TIMP)—enzymes that play a key role in the processes of proteolysis in the kidney. **THE AIM:** to determine the expression of the urine MMP-2, MMP-3 and MMP-9 and their inhibitors TIMP-1 and 2, PAI-I, to establish their relationship with the volume of the kidney corrected to the surface of the body and the functional state of the kidneys, an additional criterion of progression. **PATIENTS AND METHODS.** The study included 34 children with ADPKD. The level of MMP-2, MMP-3 and MMP-9 and their inhibitors TIMP-1 and 2, PAI-I were determined in urine by ELISA. **RESULTS.** eGFR in children with total kidney volume greater than 97% was significantly lower than in children with normal total

*Баширова З.Р. 125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2. Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, отдел наследственных и приобретенных болезней почек. Тел.: 8(495)483-36-53; E-mail: Z-Bash@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3915-8617

kidney volume. In the group of children with a total volume of the kidneys more than 97 percentile, a statistically significant increase in the level of TIMP-1 and TIMP-2 and PAI-I in the urine, and a statistically significant low level of urinary excretion of MMP-3 and MMP-9, compared with the group of children with ADPKD with normal total volume of the kidneys. In the group of children with ADPKD and total kidney volume of more than 97 percentiles of an inverse correlation relationship between the level of eGFR and TIMP-2 and PAI-I, as well as a direct correlation relationship between the total volume of kidney and the urinary excretion of TIMP-1. **CONCLUSION.** MMP and its inhibitors play an important role in renal damage in children with ADPKD. These proteolysis factors are promising to use as an indicator of the severity of the accumulation of extracellular matrix, that is, monitoring the process of fibrosis, and used as a predictor of progression.

Keywords: children, autosomal dominant polycystic kidney disease, matrix metalloproteinase-2, -9, and -3, tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1 and 2, PAI-I

ВВЕДЕНИЕ

Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек (АДПБП) является наиболее распространенным наследственным заболеванием почек от 1:400 до 1:1000. На нее приходится 7–10 % всех пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ТПН), что представляет собой серьезную социально-экономическую медицинскую проблему в мире [1–3].

АДПБП – моногенное расстройство, обусловленное мутациями в генах *PKD1*, *PKD2* или *GANAB* (*PKD3*) [4]. Мутации первых двух генов (*PKD1* и *PKD2*) составляют 80–85 и 15–20 % случаев соответственно [5–7]. По состоянию на 31 января 2018 года более 200 мутаций (2323 в *PKD1* и 278 в *PKD2*) были описаны в базе данных Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Database (PKDB; <http://pkdb.mayo.edu>). Недавно в двух исследованиях сообщалось об ассоциации третьего гена АДПБП – *GANAB* или *PKD3* [8, 9] с распространенностью примерно 0,3 % от общего числа АДПБП [9]. Результатами мутаций являются нарушения внутриклеточной кальциевой сигнализации, пролиферация клеток и развитие заполненных жидкостью кист, искажение нормальной ткани паренхимы и потеря функции почек [10]. Хотя большинство случаев являются семейными, у 10–25 % пациентов положительный семейный анамнез отсутствует, что создает диагностическую проблему. Эти случаи объясняются болезнью *de novo* в 10–15 % [11], но могут являться следствием мозаицизма или легкой степени болезни при гипоморфных мутациях *PKD1* и *PKD2* [12].

АДПБП, являясь системным расстройством, характеризуется прогрессивным развитием и увеличением заполненных жидкостью кист в почках и других органах, прежде всего печени [13]. Экстрапочечные проявления болезни включают в себя внутричерепные артериальные аневризмы, сердечные клапанные дефекты, паховую и абдоминальную грыжи и пр. [14]. У мужчин с АДПБП

может наблюдаться бесплодие, возникающее в результате кистозной дилатации семенных пузырьков [15].

Постоянный рост кист приводит к прогрессирующему увеличению размера почек, тогда как экскреторная функция почек в течение десятилетий остается стабильной в результате компенсаторной гиперфильтрации. Выделительная функция почек необратимо снижается только на поздних стадиях заболевания, когда большая часть паренхимы замещается кистозной и фиброзной тканью, а оставшаяся компенсаторная способность нефронов истощается [16–19, 21]. Способность восполнить потерю нефронов наиболее наглядно продемонстрирована после донорской нефрэктомии при трансплантации почек. Показано, что компенсаторная гиперфильтрация проявляется уже через 1 мес после нефрэктомии [20].

Характерные клинические проявления АДПБП – артериальная гипертензия, болевой синдром, гематурия, нефролитиаз или инфицирование кист – могут начинаться в детстве, когда скорость клубочковой фильтрации (СКФ) еще находится в пределах нормы [22–24].

Фиброз почек является исходом различных хронических заболеваний почек и неадаптивного восстановления [25–28], характеризуется значительным накоплением и активацией интерстициальных миофиibroбластов, образованием миофиibroбластами компонентов экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), который нарушает и заменяет функциональную паренхиму, приводя к органной недостаточности [29–31].

Компонентами ЭЦМ являются коллагены, фибронектин, ламинин и другие протеогликаны. Их накопление в клубочках и тубулоинтерстиции происходит в результате дисбаланса между процессами синтеза и деградации/протеолиза. Ключевую роль в механизмах протеолиза играют матриксные металлопротеиназы (ММП). Протеолитическая активность ММП зависит от взаимодействия факторов, способствующих активации

латентных про-ММП (плазмин, система урокиназа/рецептор урокиназы), и факторов, которые эти процессы ингибируют. Среди последних особое значение принадлежит тканевым ингибиторам матриксных металлопротеиназ (ТИМП) и ингибитору активатора плазминогена I типа (ПАИ-I) [32, 33]. В физиологических условиях в почке функционирует сбалансированная система ММП/ТИМП, нарушение же баланса в системе ММП и их ингибиторов является одним из механизмов развития ряда острых и хронических заболеваний почек [34, 35].

В последние годы активно изучается роль ММП и их ингибиторов в развитии и прогрессировании кистозных заболеваний почек. В эксперименте показано, что рост кист является следствием увеличения синтеза компонентов экстрацеллюлярного матрикса при нарушении функционирования системы ММП/ТИМП [36]. В качестве предиктора прогрессирования АДПБП широко обсуждается общий объем почек [16, 37–40], увеличение которого является более информативным, чем величина СКФ [41–45]. При увеличении суммарного объема кист значительно возрастает степень тубулоинтерстициального повреждения и фиброза, а ММП и их ингибиторы играют ключевую роль в данных процессах. Однако взаимосвязь нарушений экскреции ММП и их ингибиторов в крови и моче с клиническими признаками АДПБП и предикторами ее прогрессирования у детей не изучена.

Цель исследования: определить экскрецию с мочой ММП-2, ММП-3 и ММП-9 и их ингибиторов ТИМП-1 и -2, ПАИ-I, установить взаимосвязь их изменений с скорректированным на поверхность тела объемом почек и функциональным состоянием почек, оценить значение нарушений в системе ММП/ТИМП в качестве дополнительного критерия прогрессирования АДПБП.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 34 ребенка (20 мальчиков и 14 девочек) в возрасте от 2 до 17 лет, медиана возраста 12 (8; 15) с АДПБП. Пациенты находились в отделении наследственных и приобретенных заболеваний почек Обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им.Н.И.Пирогова. Критерием включения в исследование являлось наличие аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек у детей в возрасте от 1 года до 17 лет. Критерии исключения: солитарные кисты

почек, аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек, поликистоз почек в рамках наследственных синдромов (синдромы Шершевского–Тернера, Хиппеля–Линдау, Барде–Бидля, туберозный склероз).

У 28 детей (82,5 %) наследственность была отягощена АДПБП, у 4 детей невозможно было уточнить родословную (11,8 %), у 2 детей (5,7 %) – выявлено *de novo*.

Медиана возраста выявления кист у пациентов – 5 лет (1,5; 8,0), из них у одного ребенка заболевание выявлено антенатально, у 3 – в неонатальный период.

Среднее количество лет наблюдения 4,7 года (1,17; 11).

Функциональное состояние почек оценивалось на основании определения СКФ, рассчитанной по формуле G. Schwartz [46], в соответствии с классификацией хронической болезни почек (ХБП) Национального почечного фонда «Инициатива качества исходов болезней почек» (K / DOQI) [47].

Всем детям проводилось ультразвуковое исследование почек на аппарате «ALOKA SSD 5550» (Япония) и «General Electric – Voluson 730 Pro/Expert» (США) с использованием конвексных датчиков 2,5–7 МГц и линейных датчиков 6–11 МГц с оценкой размеров органов, определением суммарного объема почек, количества и размеров кист, для исключения влияния роста и веса проводилась стандартизация на поверхность тела с последующей оценкой по центильным таблицам. При расчете объема почек по результатам ультразвуковой биометрии использовали формулу усеченного эллипса: объем почек (см³) = длина × ширина × толщина × 0,53 [48]. С целью стандартизации полученных результатов, для исключения влияния роста и возраста на размеры почек, проводилась коррекция объема правой и левой почки на стандартную поверхность тела с последующей оценкой по центильным таблицам [49].

Иммуноферментным методом проводилось определение уровня экскреции с мочой ММП-2, ММП-3, ММП-9 – протеаз, которые расщепляют основные компоненты ЭЦМ, а также ингибиторов матриксных металлопротеиназ – ТИМП-1, ТИМП-2 в моче, ПАИ-I в моче (первая порция утренней мочи в количестве 10 мл). Определение ММП-2, ММП-3, ММП-9, ТИМП-1, ТИМП-2 в моче – с помощью набора реактивов «ELISA/R&D Systems Quantikine», США; PAI-1 определяли иммуноферментным методом реактивами фирмы «Technoclone» (Австрия). Исследования показателей в моче проводилось с использовани-

ем метода твердофазного энзим-связанного иммуносорбентного анализа (Elisa – enzyme-linked immunosorbent assay) на лабораторном счетчике «Wallac 1420 Multilabel Counter (Victor 2)» (Финляндия). Концентрацию медиатора в моче определяли по калибровочной кривой, которая строилась с использованием стандартных растворов с известной концентрацией, прилагаемых к набору реактивов. Для стандартизации уровня ММП и их ингибиторов в моче все показатели у исследуемых детей пересчитывались на уровень креатинина в моче в мкмоль/л и выражались в мкмоль/мкмоль креатинина.

Статистический анализ данных проводился с помощью пакета программ «STATISTICA 8.0» («StatSoft, Inc.», США). Проверка нормальности распределения осуществлялась с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. При отличии от нормального распределения признаков оценивали медиану, интерквартильный размах [25 %, 75 % процентиля]. При сравнении групп для независимых выборок по одному признаку использовался непараметрический критерий Манна–Уитни, при сравнительном анализе трех и более групп – ранговый анализ вариаций по Краскелу–Уоллису. Для оценки взаимосвязи двух переменных использовали корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (Rs). Нулевую гипотезу (ошибка первого рода) отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 34 включенных в исследование детей с АДПБП скорректированная на стандартную поверхность тела величина суммарного объема почек более 97 % отмечалась у 25 детей (73,5 %). У 9 детей (26,5 %) он оставался в пределах нормальных значений. У большинства детей выявлялось двустороннее увеличение почек, у части – преобладало увеличение размера левой почки.

Проведен анализ взаимосвязи ММП и их ингибиторов в моче детей с АДПБП в зависимости от суммарного объема почек, скорректированного на стандартную поверхность тела ($\text{см}^3/1,73\text{м}^2, \%$). Группы статистически не различались по возрасту и полу (табл. 1).

На момент включения в исследование расчетная СКФ у 32 детей соответствовала ХБП 1 стадии [из них у 6 детей (18,75 %) имела место гиперфильтрация], у 2 детей – ХБП 2 стадии. Всем детям, включенным в исследование, проанализирована скорость снижения рСКФ за период наблюдения [среднее количество лет наблюдения

Таблица 1 / Table 1

Характеристика пациентов в зависимости от суммарного объема почек, скорректированного на поверхность тела ($\text{см}^3/1,73\text{м}^2, \%$) у детей с АДПБП

Characteristics of patients depending on the total kidney volume adjusted to the body surface ($\text{cm}^3/1,73\text{m}^2, \%$) in children with ADPKD

Параметры	Суммарный объем почек		p
	менее 97 %	более 97 %	
Число больных	9 (26,5 %)	25 (73,5 %)	0,6
Пол (М/Ж)	6/3	14/11	
Возраст, годы	8 (5; 12)	14 (10; 15)	0,37
Рост, см	105 (67; 155)	163 (113; 140)	0,4
Длительность наблюдения, годы	4,34 (2; 5,34)	4,75 (3; 5,84)	0,34
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	130 (104; 138)	115 (95; 121)	0,02

Примечание. рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации. * В таблице результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25–75 процентиля). ** Оценка различий двух несвязанных групп проводилась с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни.

Note. eGFR – estimated glomerular filtration rate. * The table shows the results as median and interquartile range (25–75 percentiles). ** Differences between the two unrelated groups were assessed using the nonparametric Mann–Whitney test.

4,7 года (1,17–7)]. Медиана снижения рСКФ в год в группе детей с суммарным объемом почек более 97 % составила 10,8 (4,26; 15,2) мл/год, а в группе детей с нормальным суммарным объемом

Суммарный объем почек, скорректированный на стандартную поверхность тела ($\text{см}^3/1,73\text{м}^2, \%$)

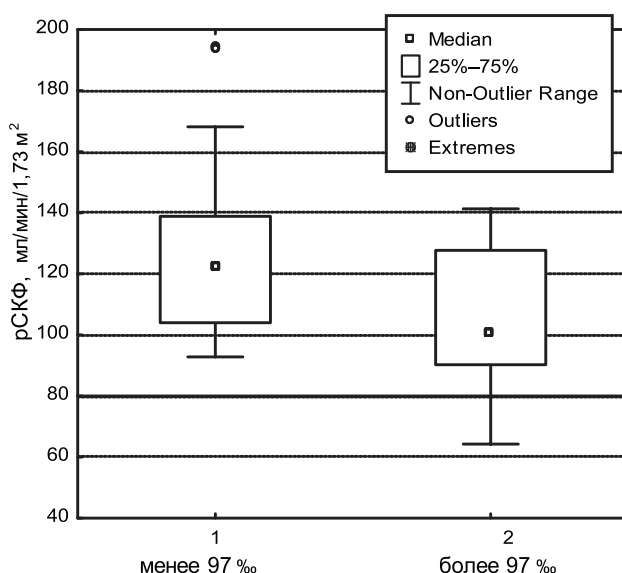


Рис. 1. Расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) у детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек в зависимости от суммарного объема почек, скорректированного на стандартную поверхность тела.

Figure 1. Estimated glomerular filtration rate (GFR) in children with autosomal dominant polycystic kidney disease, depending on the total kidney volume adjusted to the standard body surface.

Таблица 2 / Table 2

Уровень ММП-2, ММП-3, ММП-9, ТИМП-1, ТИМП-2, ПАИ-I (количество и активность) в моче у детей с АДПБП в зависимости от суммарного объема почек, скорректированного на стандартную поверхность тела ($\text{cm}^3/1,73 \text{ m}^2$, %) у детей с АДПБП

Levels of MMP-2, MMP-3, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2, PAI-I (number and activity) in urine in children with ADPKD depending on the total kidney volume adjusted to the standard body surface ($\text{cm}^3/1,73 \text{ m}^2$, %) in children with ADPKD

Факторы протеолиза	Суммарный объем почек менее 97 %о (n=9)	Суммарный объем почек более 97 %о (n=25)	p
ММП-2/Cr в моче, нг/ммоль Cr	95,6 (65; 148)	70,6 (40; 114)	0,31
ММП-3/Cr в моче, нг/ммоль Cr	27 (2,4; 59)	22,2 (2,2; 55)	0,06
ММП-9/Cr в моче, нг/ммоль Cr	50,17 (9,49; 270)	16,5 (7,6; 43)	0,002
ТИМП-1/Cr в моче, нг/ммоль Cr	85 (46; 168)	113,9 (41; 219)	0,04
ТИМП-2/Cr в моче, нг/ммоль Cr	662 (440; 845)	1092 (575; 1516)	0,003
ПАИ-I количество/Cr в моче, нг/ммоль Cr	1,28 (0,87; 15)	4,84 (1,9; 91)	0,02
ПАИ-I /Cr, ЕД/ммоль Cr	2,4 (1,16; 15,9)	2,85 (1,0; 5,19)	0,11

Примечание. n – число обследованных. *В таблице результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25–75 перцентили). **Оценка различий двух несвязанных групп проводилась с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни.

Note: n – number of surveyed. * In the table the results are presented as the median and interquartile range (25–75 percentile). ** Differences between the two unrelated groups were assessed using the Mann–Whitney nonparametric test.

почек – 2,71 (0,2; 4,98) мл/год ($p=0,04$). Расчетная СКФ у детей с суммарным объемом почек более 97 %о была статистически значимо более низкой, чем в группе детей с нормальным суммарным объемом почек – 115 (95; 121) мл/мин/ $1,73 \text{ m}^2$ против 130 (104; 138) мл/мин/ $1,73 \text{ m}^2$; ($p=0,02$) (рис. 1). Группы сопоставимы по возрасту ($p=0,37$) и росту ($p=0,4$).

У детей с АДПБП и суммарным объемом почек более 97 %о выявлено статистически значимое повышение уровня ТИМП-1 и ТИМП-2, а также ПАИ-I в моче и достоверно более низкий уровень

экскреции с мочой ММП-3 и ММП-9 по сравнению с группой детей с АДПБП с нормальным суммарным объемом почек (табл. 2).

В группе детей с АДПБП и суммарным объемом почек более 97 %о установлена обратная, умеренной силы корреляционная взаимосвязь между уровнем рСКФ и показателями экскреции с мочой ПАИ-I и ТИМП-2 (рис. 2 и 3).

Выявлена средней силы прямая корреляционная взаимосвязь между суммарным объемом почек и мочевого экскрецией ТИМП-1 в моче (рис. 4).

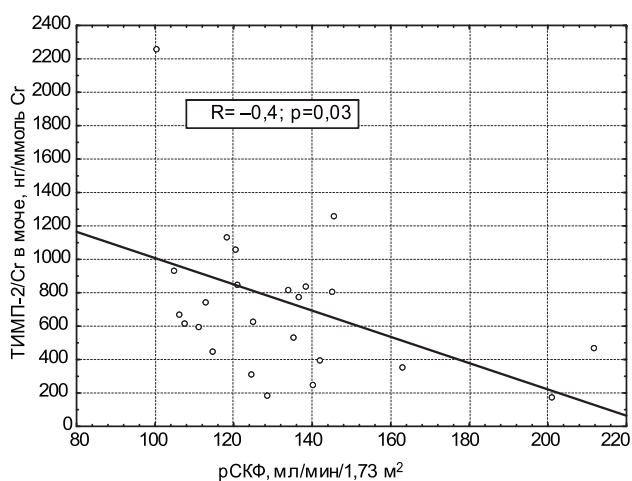


Рис. 2. Корреляция между экскрецией с мочой ТИМП-2 и рСКФ в группе детей с АДПБП с суммарным объемом почек более 97 перцентили.

Figure 2. Correlation between urinary excretion of TIMP-2 and eGFR in the group of children with ADPKD with a total kidney volume of more than 97 percentiles.

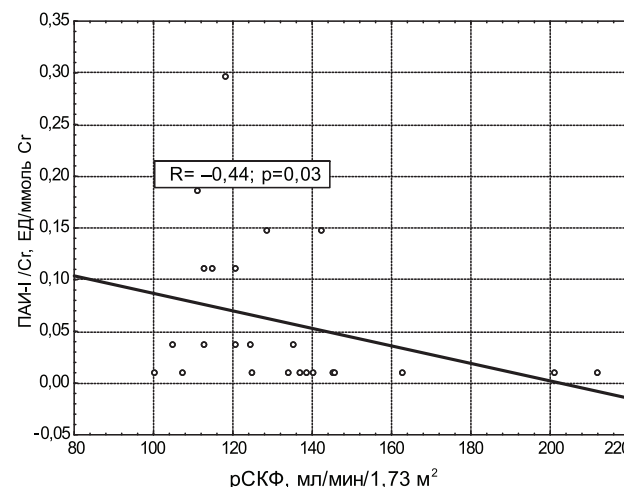


Рис. 3. Корреляция между экскрецией с мочой ПАИ-I /Cr, ЕД/ммоль Cr и рСКФ в группе детей с АДПБП с суммарным объемом почек более 97 перцентили.

Figure 3. The correlation between urinary excretion of PAI-I /Cr, U/mmol Cr and eGFR in the group of children with ADPKD with a total kidney volume of more than 97 percentiles.

ОБСУЖДЕНИЕ

АДПБП характеризуется медленно прогрессирующим двусторонним ростом почечных кист, что, в конечном итоге, приводит к потере экскреторной функции почек и развитию тПН. Степень прогрессирования заболевания и возраст наступления тПН варьируют в широких пределах. Поэтому терапевтические вмешательства требуют ранней стратификации риска пациентов и мониторинга темпов прогрессирования заболевания.

Формирование почечного фиброза является результатом дисбаланса между образованием ЭЦМ и его деградацией. Выявление ранних биомаркеров фиброза почек имеет большое значение для пациентов с хроническими заболеваниями почек, поскольку раннее начало нефропротективной терапии может отсрочить развитие продвинутых стадий ХБП.

ММП представляют собой большое семейство цинксодержащих протеаз. В дополнение к основной роли в ремоделировании ЭЦМ они также расщепляют ряд поверхностных белков клеток и участвуют в многочисленных клеточных процессах [34, 50, 51]. Как показали недавние исследования, ММП могут быть вовлечены в инициацию и прогрессирование фиброза почек и развитие ХБП [28, 52, 53]. ТИМП, являясь эндогенными специфическими ингибиторами ММП, снижают деградацию ЭЦМ. Наиболее важную роль в процессах ремоделирования ЭЦМ в почке играют ММП-1, -2, -9 и их ингибиторы ТИМП-1 и -2 [54, 55], а также ингибитор активатора пламиногена I типа (ПАИ-I) [32, 34]. ММП-2 и -9 являются представителями класса желатиназ, которые расщепляют денатурированный коллаген, коллаген типа IV и ламинин [56–58]. ММП-2 экспрессируется в клубочках, проксимальных канальцах [59] и собирающих протоках. Экспрессия ММП-9 была обнаружена в основном в клубочках [60, 61], хотя имеются сообщения о его экспрессии в проксимальных и дистальных канальцах и в собирательных трубках [62]. ММП-2 также может активировать ММП-1 и -9 путем расщепления их доменов [63]. Было доказано, что ММП-2 и -9 индуцировали эпителиально-мезенхимальный переход тубулярных клеток, способствуя накоплению в тубулоинтерстиции клеток продуцентов фиброза [64, 65]. ММП-2 также может стимулировать продукцию и накопление ЭЦМ [66]. Недавние исследования продемонстрировали взаимосвязь между уровнем в моче ведущего профиброгенного цитокина – трансформирующего фактора роста β (ТФР- β) и величиной экскреции с мочой ММП-2

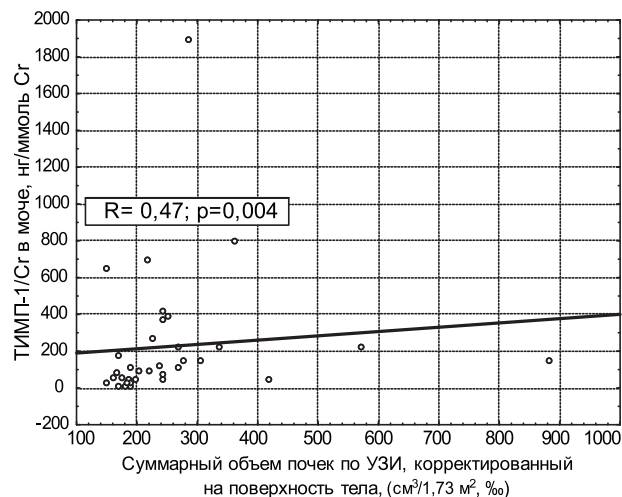


Рис. 4. Корреляция между экскрецией с мочой ТИМП-1, стандартизированной на креатинин мочи и суммарным объемом почек, скорректированным на стандартную поверхность тела.
Figure 4. Correlation between urinary excretion of TIMP-1 standardized for urine creatinine and total kidney volume adjusted for standard body surface.

и -9, что подтверждает роль данных факторов в механизмах фиброгенеза в почке [67].

По результатам нашего исследования расчетная СКФ у детей с суммарным объемом почек более 97 % была статистически значимо более низкой, чем в группе детей с нормальным суммарным объемом почек, хотя в обеих группах не было значительного (ниже ХБП 2 стадии) снижения фильтрационной функции почек, что соотносится с данными многочисленных исследований о длительном сохранении фильтрационной функции почек за счет гиперфильтрации [16–19, 21, 68].

Увеличение кист является следствием активации синтеза компонентов ЭЦМ. Так, в исследованиях *in vitro* было показано, что клетки почечных канальцев при АДПБП содержат большее количество компонентов ЭЦМ по сравнению со здоровой почкой [69], а в регуляции синтеза ЭЦМ, как показали экспериментальные работы, участвует система ММП/ТИМП.

У детей с АДПБП и суммарным объемом почек более 97 % нами было выявлено статистически значимое повышение уровня ТИМП-1, ТИМП-2, а также ПАИ-I в моче, и статистически значимое снижение уровня экскреции с мочой ММП-2 и ММП-9 по сравнению с группой детей с АДПБП с нормальным суммарным объемом почек, что согласуется с современными представлениями о роли данных ингибиторов в механизмах фиброза в почке. Установлено, что активное образование ТИМП и ПАИ-1, стимуляторами которого являются ангиотензин II и ТФР- β , приводит к сниже-

нию ферментативного расщепления компонентов ЭЦМ с последующим накоплением их в ткани почки, развитием тубулоинтерстициального и гломерулярного фиброза [34, 50].

В группе детей с АБПБП и суммарным объемом почек более 97 %, в отличие от пациентов с нормальным объемом почек, установлена обратная умеренной силы корреляционная взаимосвязь между уровнем рСКФ и ингибиторами матриксных металлопротеиназ в моче – ТИМП-2 и ПАИ-I, а также средней силы прямая корреляционная взаимосвязь между суммарным объемом почек и мочевой экскрецией ТИМП-1 в моче, что также может отражать выраженность фиброза у детей с повышенным объемом почек, связанного с ростом кист.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании данных литературы и представленных результатов, можно говорить о том, что ММП и их ингибиторы играют важную роль в почечном повреждении у детей с АДПБП. Данные факторы системы протеолиза перспективно использовать в качестве маркеров выраженности накопления ЭЦМ для неинвазивного мониторинга процесса фиброобразования почек. Предикторами прогрессирования АДПБП являются снижение в моче уровня ММП и увеличение ТИМП и ПАИ-1. Результаты нашего исследования обосновывают разработку новых направлений нефропротекции у больных с АДПБП путем воздействия на факторы системы протеолиза с целью коррекции их дисбаланса.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ong AC, Devuyst O, Knebelmann B, Walz G. Autosomal dominant polycystic kidney disease: the changing face of clinical management. *Lancet* 2015;385(9981):1993–2002. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60907-2
2. Wong ATY, Mannix C, Grantham JJ et al. Randomised controlled trial to determine the efficacy and safety of prescribed water intake to prevent kidney failure due to autosomal dominant polycystic kidney disease (PREVENT-ADPKD). *BMJ Open* 2018 Jan 21;8(1):e018794. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-018794
3. Gabow PA. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* (1993) 329:332–342. DOI: 10.1056/NEJM199307293290508
4. He WB, Xiao WJ, Tan YQ et al. Novel mutations of PKD genes in Chinese patients suffering from autosomal dominant polycystic kidney disease and seeking assisted reproduction. *J BMC Med Genet* 2018 Oct 17;19(1):186. DOI:10.1186/s12881-018-0693-7
5. De Rechter S, Breysem L, Mekahli D. Is Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Becoming a Pediatric Disorder? *Front Pediatr* 2017;20;5:272. DOI:10.3389/fped.2017.00272
6. Kimberling WJ, Kumar S, Gabow PA et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease: localization of the second gene to chromosome 4q13-q23. *Genomics* 1993;18(3):467–472. DOI: 10.1016/S0888-7543(11)80001-7
7. Audrézet MP, Cornec-Le Gall E, Chen JM et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease: comprehensive mutation analysis of PKD1 and PKD2 in 700 unrelated patients. *Hum Mutat* 2012;33(8):1239–1250. DOI: 10.1002/humu.22103
8. Iliuta IA, Kalatharan V, Wang K et al. Polycystic kidney disease without an apparent family history. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(9):2768–2776. DOI: 10.1681/ASN.2016090938
9. Porath B, Gainullin VG, Cornec-Le Gall E et al. Mutations in GANAB, encoding the glucosidase IIalpha subunit, cause autosomal-dominant polycystic kidney and liver disease. *Am J Hum Genet* 2016;98(6):1193–1207. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.05.004
10. Alam A. Risk factors for progression in ADPKD. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015;24(3):290–294. DOI: 10.1097/MNH.000000000000113
11. Reed B, McFann K, Kimberling WJ et al. Presence of de novo mutations in autosomal dominant polycystic kidney disease patients without family history. *Am J Kidney Dis* 2008;52:1042–1050. DOI: 10.1053/j.ajkd.2008.05.015
12. Iliuta IA, Kalatharan V, Wang K et al. Polycystic kidney disease without an apparent family history. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:2768–2776. DOI:10.1681/ASN.2016090938
13. Rossetti S, Consugar MB, Chapman AB et al. Comprehensive molecular diagnostics in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(7):2143–2160. DOI: 10.1681/ASN.2006121387
14. Grantham JJ. Clinical practice. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* (2008)359:1477–1485. DOI: 10.1056/NEJMc0804458
15. Mieusset R, Fauquet I, Chauveau D et al. The spectrum of renal involvement in male patients with infertility related to excretory-system abnormalities: phenotypes, genotypes, and genetic counseling. *J Nephrol* 2017;30(2):211–218. DOI: 10.1007/s40620-016-0286-5
16. Alam A, Dahl N, Lipschutz JH et al. Total Kidney Volume in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Biomarker of Disease Progression and Therapeutic Efficacy. *Am J Kidney Dis* 2015;66(4):564–576. DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.01.030
17. Imed H, Berenice R, Kim McFann et al. Glomerular Hyperfiltration and Renal Progression in Children with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(10): 2439–2443. DOI: 10.2215/CJN.01010211
18. Wong H, Vivian L, Weiler G, Filler G. Patients with autosomal dominant polycystic kidney disease hyperfiltrate early in their disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43(4):624–628. PMID: 15042539
19. Grantham JJ. Rationale for early treatment of polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2014;30:1053–1062. DOI:10.1007/s00467-014-2882-8
20. Velosa JA, Griffin MD, Larson TS et al. Can a transplanted living donor kidney function equivalently to its native partner? *Am J Transplant* 2002;2(3):252–259. DOI:10.1034/j.1600-6143.2002.20310.x
21. Klahr S, Breyer JA, Beck GJ et al. Modification of Diet in Renal Disease Study Group: Dietary protein restriction, blood pressure control, and the progression of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1995;5(12):2037–2047. PMID: 7579052
22. Grantham JJ. Clinical practice. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2008;359(14):1477–1485. DOI:10.1056/NEJMc0804458
23. McEwan P, Bennett Wilton H, Ong ACM et al. A model to predict disease progression in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): the ADPKD Outcomes Model. *BMC Nephrol* 2018;19(1):37. DOI:10.1186/s12882-017-0804-2
24. Irazabal MV, Rangel LJ, Bergstralh EJ et al. Imaging classification of autosomal dominant polycystic kidney disease: a simple model for selecting patients for clinical trials. *J Am Soc Nephrol* 2015 Jan;26(1):160–172. DOI: 10.1681/ASN.2013101138
25. Rockey DC, Bell PD, Hill JA. Fibrosis—a common pathway to organ injury and failure. *N Engl J Med* 2015;373(1):96. DOI: 10.1056/NEJMc1504848
26. Eddy AA. Can renal fibrosis be reversed? *Pediatr Nephrol* 2005;20(10):1369–1375. DOI: 10.1007/s00467-005-1995-5
27. Meguid E, Nahas A, Bello AK. Chronic kidney disease: the

- global challenge. *Lancet* 2005;365(9456):331–340. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)17789-7
28. Eddy AA. Molecular basis of renal fibrosis. *Pediatr Nephrol* 2000 Dec;15(3-4):290–301. PMID: 11149129
29. Bicer A, Guclu B, Ozkan A et al. Expressions of angiogenesis associated matrix metalloproteinases and extracellular matrix proteins in cerebral vascular malformations. *J Clin Neurosci* 2010;17(2):232–236. DOI: 10.1016/j.jocn.2009.06.008
30. Jeremy S. Duffield. Cellular and molecular mechanisms in kidney fibrosis. *J Clin Invest* 2014 Jun;124(6):2299–2306. DOI: 10.1172/JCI172267
31. Norman J. Fibrosis and progression of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *Biochim Biophys Acta* 2011;1812(10):1327–1336. DOI: 10.1016/j.bbdis.2011.06.012
32. Nagase H, Woessner JF. Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem* 1999;274(31):21491–21494. PMID: 10419448
33. Бобкова ИН, Козловская ЛВ, Ли ОА. Роль матричных металлопротеиназ в патогенезе заболеваний почек. *Тер арх* 2008; 6: 86–90 [Bobkova IN, Kozlovskaya LV, Li OA. The role of matrix metalloproteinases in pathogenesis of renal disease. *Ter Arkh* 2008;80(6):86–90 (In Russ.)]
34. Catania JM, Chen G, Parrish AR. Role of matrix metalloproteinases in renal pathophysiology. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;292(3): F905–911. DOI: 10.1152/ajprenal.00421.2006
35. Keeling J, Herrera GA. Human matrix metalloproteinases: characteristics and pathologic role in altering mesangial homeostasis. *Microsc Res Tech* 2008 May;71(5):371–379. DOI: 10.1002/jemt.20565
36. Sternlicht MD. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2001;17:463–516. DOI: 10.1146/annurev.cellbio.17.1.463
37. Woon C, Bielinski-Bradbury A, O'Reilly K, Robinson P. A systematic review of the predictors of disease progression in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *BMC Nephrol* 2015;16:140. DOI: 10.1186/s12882-015-0114-5
38. Grantham J, Torres V, Chapman AB et al. Volume progression in polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1(1):148–157. DOI: 10.2215/CJN.00330705
39. Chapman AB, Bost JE, Torres VE et al. Kidney volume and functional outcomes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7(3):479–486. DOI: 10.2215/CJN.09500911
40. Chapman AB, Guay-Woodford LM, Grantham JJ et al. Renal structure in early autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): the Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP) cohort. *Kidney Int* 2003;64:1035–1045. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2003.00185.x
41. Lacquaniti A, Chirico V, Lupica R et al. Apelin and copeptin: two opposite biomarkers associated with kidney function decline and cyst growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Peptides* 2013;49:1–8. DOI: 10.1016/j.peptides.2013.08.007
42. Thong KM, Ong ACM. The natural history of autosomal dominant polycystic kidney disease: 30-year experience from a single centre. *QJM* 2013;106:639–646. DOI: 10.1093/qjmed/hct082
43. Higashihara E, Nutahara K, Okegawa T et al. Kidney volume and function in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2014;18:157–165. DOI: 10.1007/s10157-013-0834-4
44. Griveas I, Bishop K, World M. Adult polycystic kidney disease: who needs hospital follow-up? *Artif Organs* 2012;36(7):594–599. DOI: 10.1111/j.1525-1594.2012.01441.x
45. Perrone RD, Mouksassi MS, Romero K et al. Total kidney volume is a prognostic biomarker for worsening of kidney function in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int Rep* 2017;2(3):442–450. DOI: 10.1016/j.ekir.2017.01.003
46. Schwartz GJ, Brion LP, Spizer A. The use of plasma creatinine concentration in for estimating glomerular filtration rate in infants, children and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34: 571–590. PMID: 3588043
47. National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiatives K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease Evaluation Classification Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 1–266
48. Singer E, Golijanni D, Davis R et al. What's new in urologic ultrasound? *Urol Clin North Am* 2006; 3: 279–286. DOI: 10.1016/j.ucl.2006.03.004
49. Scholbach Th, Weitzel D. Body-Surface-Area Related Renal Volume: A Common Normal Range from Birth to Adulthood. *Scientifica. Scientifica (Cairo)*. 2012;2012:949164. DOI: 10.6064/2012/949164
50. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function and biochemistry. *Circ Res* 2003;92:827–839. DOI: 10.1161/01.RES.0000070112.80711.3D
51. Nagase H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc Res* 2006;69(3):562–573. DOI: 10.1016/j.cardiores.2005.12.002
52. Tan TK, Zheng G, Hsu TT et al. Macrophage matrix metalloproteinase-9 mediates epithelial-mesenchymal transition in vitro in murine renal tubular cells. *Am J Pathol* 2010;176:1256–1270. DOI: 10.2353/ajpath.2010.090188
53. Aresu L, Benali S, Garbisa S et al. Matrix metalloproteinases and their role in the renal epithelial mesenchymal transition. *Histol Histopathol* 2011;26(3):307–313. DOI: 10.14670/HH-26.307
54. Okada Y, Gonoji Y, Naka K et al. Matrix metalloproteinase 9 (92-kDa gelatinase/type IV collagenase) from HT 1080 human fibrosarcoma cells: purification and activation of the precursor and enzymic properties. *J Biol Chem* 1992;267:21712–21719. PMID: 1400481
55. Toth M, Sado Y, Ninomiya Y et al. Biosynthesis of alpha2(IV) and alpha1(IV) chains of collagen IV and interactions with matrix metalloproteinase-9. *J Cell Physiol* 1999;180(1):131–139. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4652(199907)180:1<131::AID-JCP15>3.0.CO;2-S
56. Morrison CJ, Butler GS, Rodriguez D et al. Matrix metalloproteinase proteomics: substrates, targets, and therapy. *Curr Opin Cell Biol* 2009;21:645–653. DOI: 10.1016/j.ccb.2009.06.006
57. Overall CM. Molecular determinants of metalloproteinase substrate specificity: matrix metalloproteinase substrate binding domains, modules, and exosites. *Mol Biotechnol* 2002;22(1):51–86. DOI: 10.1385/MB:22:1:051
58. Schaefer L, Han X, Gretz N et al. Tubular gelatinase A (MMP-2) and its tissue inhibitors in polycystic kidney disease in the Han: SPRD rat. *Kidney Int* 1996;49:75–81. PMID: 8770951
59. Ronco C, Lelongt B, Piedagnel R et al. Matrix metalloproteinases in kidney disease progression and repair: a case of flipping the coin. *Semin Nephrol* 2007;27(3):352–362. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2007.02.006
60. Inkinen KA, Soots AP, Krogerus LA et al. Fibrosis and matrix metalloproteinases in rat renal allografts. *Transpl Int* 2005;18(5):506–512. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2004.00053.x
61. Kuroda T, Yoshida Y, Kamiie J et al. Expression of MMP-9 in mesangial cells and its changes in anti-GBM glomerulonephritis in WKY rats. *Clin Exp Nephrol* 2004;8(3):206–215. DOI: 10.1007/s10157-004-0289-8
62. Ogbureke KU, Fisher LW. Renal expression of SIBLING proteins and their partner matrix metalloproteinases (MMPs). *Kidney Int* 2005 Jul;68(1):155–166. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00389.x
63. Toth M, Chvyrkova I, Bernardo MM et al. Pro-MMP-9 activation by the MT1-MMP/MMP-2 axis and MMP-3: role of TIMP-2 and plasma membranes. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;308(2):386–395. PMID: 12901881
64. Tan TK, Zheng G, Hsu TT et al. Matrix metalloproteinase-9 of tubular and macrophage origin contributes to the pathogenesis of renal fibrosis via macrophage recruitment through osteopontin cleavage. *Lab Invest* 2013;93(4):434–449. DOI: 10.1038/labinvest.2013.3
65. Pawlak K, Mysliwiec M, Pawlak D. Peripheral blood level alterations of MMP-2 and MMP-9 in patients with chronic kidney disease on conservative treatment and on hemodialysis. *Clin Biochem* 2011;44(10-11):838–843. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2011.03.143

66. Marti HP. Role of matrix metalloproteinases in the progression of renal lesions. *Presse Med* 2000;29:811–817. PMID: 10816726

67. Musiał K, Bargenda A, Zwolińska D. Urine survivin, E-cadherin and matrix metalloproteinases as novel biomarkers in children with chronic kidney disease. *Biomarkers* 2015;20(3):177–182. DOI: 10.3109/1354750X.2015.1061598.

68. Jared J Grantham, Vicente E Torres. The importance of total kidney volume in evaluating progression of polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2016;12(11): 667–677. DOI: 10.1038/nrneph.2016.135

69. Sternlicht MD, Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2001; 17: 463–516. DOI: 10.1146/annurev.cellbio.17.1.463

Сведения об авторе

Баширова Зия Рамилевна

125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2. Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, отдел наследствен-

ных и приобретенных болезней почек, научный сотрудник. Тел.: 8(495) 483-36-53; E-mail: Z-Bash@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3915-8617

Zilya R. Bashirova, MD

Affiliations: 125412, Russia, Moscow, Taldomskaya 2. Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, department of hereditary and acquired kidney disease, research assistant. Phone: 8(495) 483-36-53; E-mail: Z-Bash@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3915-8617

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 28.12.2018

Принята в печать: 01.02.2019

Article received: 28.12.2018

Accepted for publication: 01.02.2019

© С.В. Папизж, О.Р. Пирузиева, 2019

УДК [612.015.36:611.018.13]-06:616

Для цитирования: Папизж С.В., Пирузиева О.Р. Ядерный фактор гепатоцитов 1 β (hnf1 β)–ассоциированное заболевание. Клиника, диагностика, лечение (литературный обзор и клиническое наблюдение). Нефрология 2019; 23 (2): 100-108. DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-2-100-108

For citation: Papizh S.V., Piruzieva O.R. The nuclear factor of hepatocytes 1 β (HNF1 β)–associated disease. Clinic, diagnostic, treatment (literature review and clinical observation). Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (2): 100-108 (In Rus.). DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-2-100-108

С.В. Папизж, О.Р. Пирузиева*

ЯДЕРНЫЙ ФАКТОР ГЕПАТОЦИТОВ 1 β (HNF1 β)–АССОЦИИРОВАННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ. КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР И КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Отдел наследственных и приобретенных болезней почек, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

S.V. Papizh, O.R. Piruzieva

THE NUCLEAR FACTOR OF HEPATOCYTES 1 β (HNF1 β)–ASSOCIATED DISEASE. CLINIC, DIAGNOSTIC, TREATMENT (LITERATURE REVIEW AND CLINICAL OBSERVATION)

Department of Hereditary and Acquired Kidney Diseases Clinical Research Institute of Pediatrics named after Academician Yu.E. Veltishchev, Pirogov Russian National Research Medical University. Moscow, Russia

РЕФЕРАТ

Ядерный фактор гепатоцитов 1 β (HNF1 β) – ассоциированное заболевание, представляет собой редкое моногенное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, вызванное мутациями в гене HNF1 β , кодирующим протеин-ядерный фактор гепатоцитов 1 β . HNF1 β является основным транскрипционным фактором, оказывающим влияние на развитие почек, половых путей, поджелудочной железы, печени, паращитовидных желез в период онтогенеза. Почечные проявления заболевания или HNF1 β – ассоциированная нефропатия может быть представлена: врожденными аномалиями развития почек и мочевыводящих путей; поликистозом почек; тубулярными нарушениями. Внепочечными проявлениями HNF1 β – ассоциированного заболевания могут быть: сахарный диабет взрослого типа у молодых тип 5 (MODY5); гипоплазия поджелудочной железы с или без экзокринной недостаточности; холестаз в неонатальном периоде; асимптоматическое повышение уровня печеночных ферментов; различные пороки развития половой системы, а также неврологическая симптоматика. Мультисистемность поражения при HNF1 β -ассоциированном заболевании крайне затрудняет клиническую верификацию диагноза. В настоящей статье мы приводим клиническое наблюдение за пациентом, у которого первыми клиническими проявлениями HNF1 β -ассоциированного заболевания были УЗИ-изменения почек (гиперэхогенные почки?), выявленные еще в период внутриутробного развития, а в первые дни жизни, по данным УЗИ, диагностирован поликистоз почек. Уже на первом году жизни у ребенка имело место снижение функции почек, развился синдром Фанкони в виде глюкозурии, низкомолекулярной протеинурии, гипофосфатемии, аминоацидурии, гиперурикозурии, а также повышение экскреции с мочой магния. К трем годам, по данным УЗИ, кроме поликистоза почек с увеличением размеров кист в динамике, был диагностирован двусторонний медуллярный нефрокальциноз 1 степени; а также наблюдались непостоянное асимптоматическое повышение уровня печеночных ферментов, гиперпаратиреоз, остеопороз. Учитывая широкий спектр клинической симптоматики, верифицировать диагноз удалось только благодаря результатам молекулярно-генетического исследования, выявившего не описанную ранее гетерозиготную мутацию в 4 экзоне гена HNF1b (chr17:36091813C>T), p.Cys273Tyr (c.818G>A). Выявленная мутация была валидирована секвенированием по Сенгеру. У родителей ребенка секвенирование по Сенгеру не выявило мутации chr17:36091813C>T, что позволило предположить появление мутации у ребенка de novo.

Ключевые слова: HNF1 β -ассоциированное заболевание, поликистоз почек, почечная недостаточность, дети

ABSTRACT

Hepatocyte nuclear factor 1 β (HNF1 β)–associated disease is a rare autosomal dominant disease caused by various mutations in the HNF1 β gene coding the hepatocyte nuclear factor 1 β . HNF1 β is a transcription factor that is critical for the development of kidney urogenital tract, pancreas, liver, brain, and parathyroid gland. Renal phenotype or HNF1 β - nephropathy appeared to be extremely heterogenic: multicystic renal dysplasia, renal hypoplasia, unilateral renal agenesis, horseshoe kidney, atypical familial juvenile hyperuricemic nephropathy, urinary tract malformations and tubular dysfunction. Extrarenal phenotype of HNF1 β -associated disease could be maturity-onset diabetes of the young (MODY), pancreatic atrophy and exocrine pancre-

Папизж С.В. 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2. Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева». Тел.: +7(495) 483-21-92, E-mail: papizhsveta@mail.ru ORCID: 0000-0001-6459-2795

atic dysfunction, elevated liver enzymes, neonatal cholestasis, congenital abnormalities of the genital tract, hyperparathyroidism, neurological symptoms. The multisystem phenotype makes clinical verification of the diagnosis extremely difficult. In this article, we present a clinical observation of a child with HNF1 β – associated disease. The first clinical presentation of HNF1 β -associated disease was ultrasound changes in the kidneys (hyperechogenic kidneys?), which were detected by prenatal ultrasonography in pregnancy. Renal ultrasound revealed polycystic kidney disease in the first days of life and bilateral medullary nephrocalcinosis by the age of three. The clinical examination showed a reduced renal function and developed Fanconi syndrome (glycosuria, low molecular proteinuria, hypophosphatemia, aminoaciduria, hyperuricosuria) in the first year of life. Also the child had a non-constant asymptomatic elevation of liver enzymes, hyperparathyroidism, osteoporosis. The diagnosis was confirmed by the results of next generation sequencing which revealed novel heterozygous mutation in exon 4 of the HNF1b gene (chr17: 36091813C>T), p.Cys273Tyr (c.818G>A). The identified mutation was validated by Sanger sequencing. Validation by Sanger sequencing did not reveal a chr17: 36091813C>T mutation in parents, which suggested the appearance of a mutation in the child de novo.

Keywords: HNF1 β -associated disease, polycystic kidney disease, kidney failure, children

Ядерный фактор гепатоцитов 1 β (HNF1 β) – ассоциированное заболевание, характеризующееся мультисистемным поражением с аутосомно-доминантным типом наследования. Ген *HNF1 β* впервые был картирован Y. Horikawa и соавт. у больного с сахарным диабетом взрослого типа, у молодых людей или MODY тип 5 [1]. MODY включает в себя группу различных генетически детерминированных расстройств, характеризующихся ранним дебютом сахарного диабета (в среднем до 25 лет) и дисфункцией β -клеток поджелудочной железы. В 1998 г. Н. Hishigori и соавт. впервые была описана мутация в гене *HNF1 β* у членов одной семьи с поликистозом почек, протеинурией и снижением экскреторной функции почек, которые предшествовали развитию сахарного диабета в данной семье [2]. Учитывая сочетанное поражение поджелудочной железы и почек у больных с мутациями в гене *HNF1 β* , в 2001 году было предложено именовать данное заболевание как синдром поликистоза почек и сахарного диабета (OMIM 137920) [3]. Однако в последнее время, учитывая мультисистемность поражения и вариабельность клинической симптоматики даже внутри одной семьи, предложено рассматривать симптомокомплекс, ассоциированный с мутациями в гене *HNF1 β* , как HNF1 β – ассоциированное заболевание [4–6].

HNF1 β является транскрипционным фактором, который играет решающую роль в процессе онтогенеза в виде непосредственного участия в дифференцировке висцеральной энтодермы из первичной энтодермы [7]. Ранняя экспрессия HNF1 β наблюдается в почках, печени, желчных протоках, тимусе, поджелудочной железе, половых путях, легких и кишечнике [8].

Мутации в гене *HNF1 β* наиболее часто приводят к разнообразным поражениям почек, мочевыводящих путей, и связано это с аномальным развитием нефрона. В процессе онтогенеза HNF1 β экспрессирован в мезонефральных протоках,

дающих начало собирательным трубкам, почечной лоханке, мочеточникам, а также метанефрической мезенхиме, ответственной за формирование большей части нефрона. В экспериментальных исследованиях инактивация *HNF1 β* у мышей приводила к дефектному формированию S-образных зачатков (определяющих дифференцировку почечных клубочков и канальцев), в результате чего наблюдались увеличение капсулы Боумена и дисгенезия почечных канальцев [9]. Кроме непосредственного участия в онтогенезе, ген *HNF1 β* ингибирует экспрессию ряда генов, ответственных за развитие поликистоза почек (рис. 1). Экспериментальные исследования у мышей, нокаутированных по *HNF1 β* , продемонстрировали ингибирование экспрессии гена *PKHD1* с индукцией образования почечных кист [10].

Именно благодаря участию HNF1 β в процессе онтогенеза и регулировании экспрессии генов, ответственных за кистозную трансформацию почек, наблюдается высокая вариабельность почечных нарушений у пациентов с мутациями в гене *HNF1 β* .

Клинически HNF1 β -ассоциированная нефропатия может быть представлена (рис. 2):

- Двусторонними гиперэхогенными почками с нормальным или незначительно увеличенным размером при УЗИ плода в период антенатального развития.
- Поликистозом почек (включая кистозную дисплазию и мультикистоз почек).
- Аномалией развития почек (агенезия, гипоплазия, удвоение почек, подковообразная почка и др.).
- Изолированным двусторонним или односторонним гидронефрозом и мегауретером.
- Аномалией собирательной системы почек [11].

Кроме того, HNF1 β -ассоциированная нефропатия может протекать с тубулярными нарушениями (повышение экскреции магния с мочой с развити-

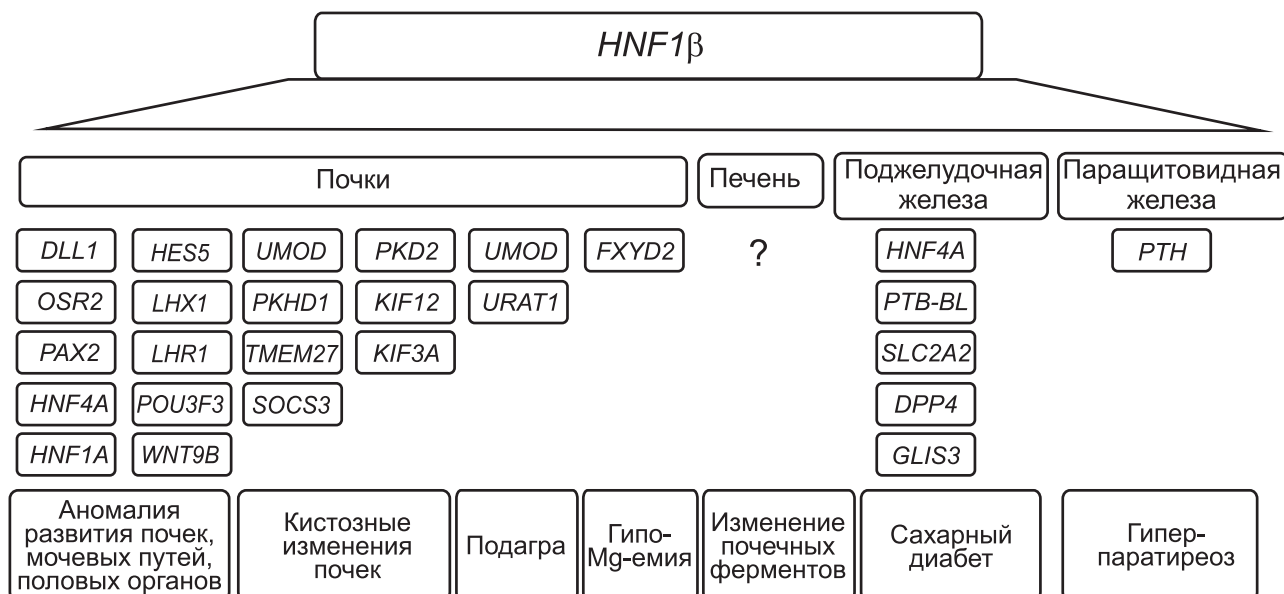


Рис. 1. Гены, регулируемые транскрипционным фактором HNF1 β [6].
Figure 1. Target genes regulated by the HNF1 β transcription factor [6].

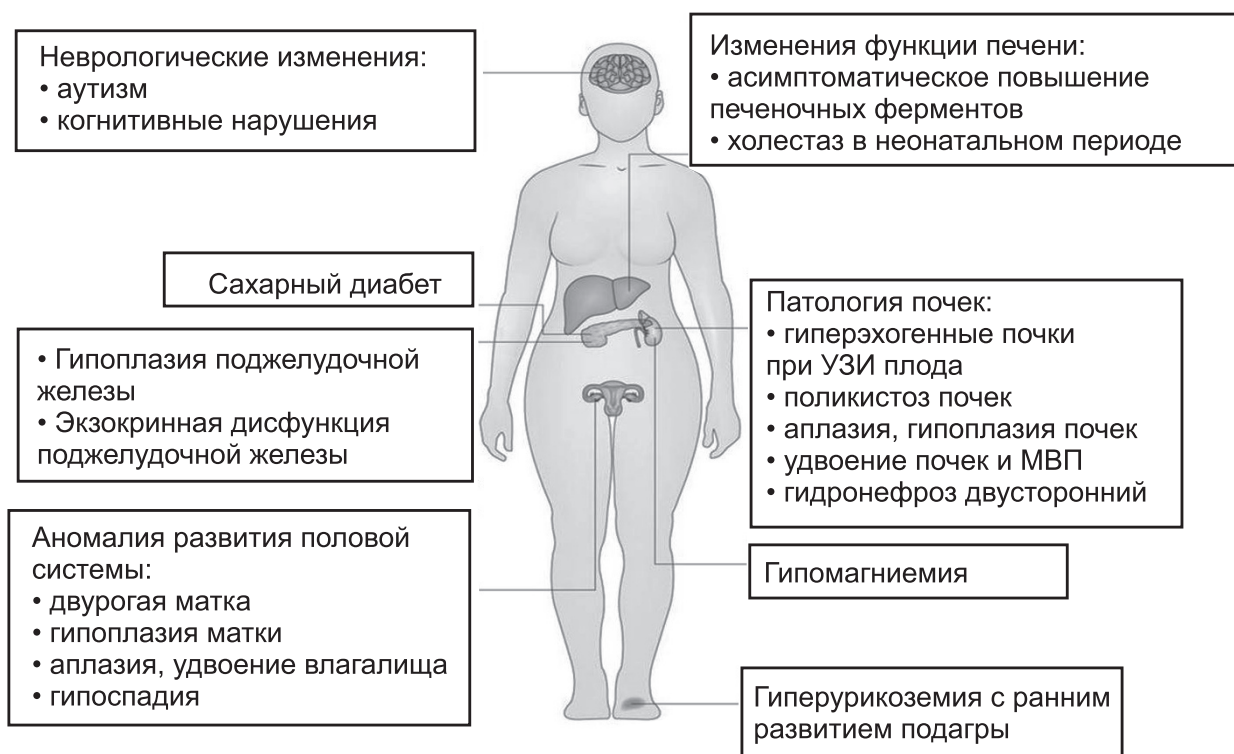


Рис. 2. Клинические проявления HNF1 β – ассоциированного заболевания [6]. МВП – мочевыводящие пути.
Figure 2. Clinical features of HNF1 β – associated disease [6].

ем гипомагниемии, гипокальциурия, нарушение экскреции с мочой уратов с ранним развитием гиперурикоземии и подагры, изолированная глюкозурия, синдром Фанкони и др.) [6].

HNF1 β -ассоциированная нефропатия носит прогрессирующий характер со снижением выде-

лительной функции почек в детском или молодом возрасте. По данным исследования L. Heidet и соавт., в которое были включены 75 пациентов с мутациями в гене *HNF1 β* , большинство из них были детьми, снижение рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² имело место у 24 % пациентов [12]. Исследова-

ние S. Faguer и соавт. среди взрослых пациентов с данной патологией выявило хроническую почечную недостаточность (ХПН) уже в 92 % наблюдений в возрасте до 35 лет, при этом медиана снижения рСКФ составила 2,35 мл/мин/год [13]. Темпы прогрессирования заболевания не связаны с типом выявленных мутаций у пациентов с HNF1 β -ассоциированной нефропатией [12, 13].

Экстрауренальным проявлением HNF1 β -ассоциированного заболевания (рис. 2) в первую очередь является сахарный диабет взрослого типа у молодых (MODY5). Считается, что HNF1 β играет ключевую роль в раннем развитии и дифференцировке поджелудочной железы, регулирует экспрессию генов *HNF4A* и *SLC2A2*, кодирующих основные белки поджелудочной железы [11]. Мутации в гене *HNF1 β* могут приводить не только к дисфункции β -клеток, но и к атрофии, экзокринной дисфункции поджелудочной железы [14]. Диабет при HNF1 β -ассоциированном заболевании развивается обычно в молодом возрасте, однако сроки дебюта могут варьировать от периода новорожденности до среднего возраста. Это наглядно продемонстрировали результаты исследований в детской и взрослой популяциях с мутациями в гене *HNF1 β* : сахарный диабет у детей имел место в 5,3 % случаев [12], тогда как у взрослых был диагностирован уже у 48 % пациентов [13].

Врожденные аномалии развития половой системы также являются нередкими проявлениями HNF1 β -ассоциированного заболевания (до 43 % во взрослой популяции) [13]. Пороки развития являются результатом аплазии или неправильного слияния Мюллеровых протоков, что приводит к врожденным аномалиям матки, верхних отделов влагалища. Гипоспадия и другие аномалии редко описаны у мужчин с мутациями в гене *HNF1 β* [6].

До настоящего момента нет данных о молекулярных и патогенетических механизмах, посредством которых развивается поражение печени и желчевыводящих путей у пациентов с HNF1 β -ассоциированным заболеванием. У новорожденных и детей раннего возраста с данной патологией возможно развитие холестаза, тогда как в старшем возрасте наблюдается повышение уровня печеночных ферментов без признаков заболевания печени или печеночной недостаточности [15, 16]. Биопсия печени у пациентов с асимптоматическим повышением печеночных ферментов демонстрирует отсутствие изменений ткани печени [16].

Повышение уровня паратиреоидного гормона (ПТГ), зачастую неадекватное к уровню экстре-

торной функции почек, также может быть одним из проявлений HNF1 β -ассоциированного заболевания [17]. В норме HNF1 β ингибирует транскрипцию гена *PTH* (кодирующего синтез ПТГ), выступая в роли транскрипционного супрессора продукции ПТГ. При наличии мутаций в гене *HNF1 β* , супрессорное действие на транскрипцию *PTH* снижается, что приводит к повышению продукции ПТГ с ранним развитием гиперпаратиреоза [17].

Неврологические расстройства, такие как аутизм, эпилепсия, когнитивные нарушения, также могут быть проявлениями HNF1 β -ассоциированного заболевания. В исследовании C. Loirat и соавт. у детей с мутациями в гене *HNF1 β* аутизм и когнитивные нарушения имели место в 5,7 % случаев, что превышает частоту выявления данной патологии в общей педиатрической популяции [18]. Неврологические расстройства чаще встречаются у пациентов с HNF1 β -ассоциированным заболеванием при наличии крупных делеций, затрагивающих не только *HNF1 β* , но и прилегающие к нему гены, в связи с чем обсуждается вопрос о том, является ли неврологическая симптоматика частью спектра HNF1 β -ассоциированного заболевания или следствием влияния прилегающих генов [18, 19].

Клиническая диагностика HNF1 β -ассоциированного заболевания бывает крайне затруднительна и требует мультидисциплинарного подхода в связи с гетерогенностью клинической симптоматики у пациентов с данной патологией, в том числе в разных возрастных группах. В детском возрасте наиболее часто имеет место HNF1 β -ассоциированная нефропатия в виде поликистоза почек и/или различных врожденных аномалий развития почек и мочевыводящих путей [12]. У взрослых пациентов заболевание представлено поликистозом почек, сахарным диабетом, гипомagneмией и снижением функции почек, что еще более затрудняет дифференциальный диагноз, наталкивая нефрологов на мысли об аутосомно-доминантной поликистозной болезни, диабетической нефропатии и др. [13]. И только результаты молекулярно-генетического исследования с выявлением мутаций в гене *HNF1 β* позволяют верифицировать HNF1 β -ассоциированное заболевание. Учитывая разнообразие клинической симптоматики, обсуждается вопрос о том, каким же пациентам необходимо рекомендовать проведение молекулярно-генетического исследования для исключения мутаций в гене *HNF1 β* . S. Faguer и соавт. в качестве скрининга пациен-

тов с подозрением на HNF1 β -ассоциированное заболевание было предложено количественно оценивать наличие различных клинических проявлений заболевания [отягощенность семейного анамнеза; гиперэкзогенные почки в период антенатального развития; врожденные аномалии развития почек и мочевыводящих путей; поликистоз, мультикистоз почек; наличие электролитных нарушений (гипомагниемия, гипокалиемия); подагра; поражения поджелудочной железы, половых органов, печени]. Наличие у пациента 8 баллов и более (чувствительность 98 %, специфичность 41,1 %, прогностическое значение более 98 %) является основанием для проведения молекулярно-генетического исследования для исключения мутаций в гене *HNF1 β* [20].

В 1997 г. была получена полная информация о структуре гена *HNF1 β* , который картирован на длинном плече 17 хромосомы в положении 21.3 (17q21.3), содержит 9 экзонов [1]. В настоящее время описано 239 различных мутаций (The Human Gene Mutation Database URL: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=HNF1B>). У более чем половины пациентов выявляется крупная делеция (около 1.3 Mb), захватывающая, кроме *HNF1 β* , еще 14 прилегающих генов. Кроме того, описаны небольшие делеции, инсерции, миссенс- и нонсенс-мутации, а также мутации нарушения сайта сплайсинга и др. В более чем 60 % случаев мутации в гене *HNF1 β* выявляются *de novo* [6, 12]. Результаты исследования L. Heided и соавт. продемонстрировали тенденцию к более частому выявлению крупных делеций гена *HNF1 β* у пациентов с гиперэкзогенными почками, по данным УЗИ, в период антенатального развития и в первые месяцы жизни, а также у пациентов с быстрыми темпами снижения экскреторной функции почек [12]. Однако до настоящего времени не получено убедительных данных за наличие генотип-фенотипических ассоциаций у пациентов с HNF1 β -ассоциированным заболеванием.

Приводим клиническое наблюдение за пациентом с HNF1 β -ассоциированным заболеванием, у которого клиническая картина заболевания была представлена поликистозом почек, медулярным нефрокальцинозом, синдромом Фанкони, снижением функции почек, гиперпаратиреозом и асимптоматическим повышением печеночных ферментов. Разнообразие клинической симптоматики потребовало широкого дифференциально-диагностического поиска, а верификация заболевания стала возможной только благодаря результатам клинического секвенирования экзона.

Описание случая

Мальчик А.М., 2 лет, поступил в отделение нефрологии НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева для дообследования в связи с выявленным по результатам УЗИ поликистозом почек и прогрессирующим снижением функции почек. Наследственность по патологии органов мочевой системы отягощена: у мамы и бабушки по линии матери аномалия органов мочевой системы в виде удвоения почек, у дедушки по линии отца – поликистоз почек. Ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания на 20-й неделе гестации, от 1-х физиологических родов с нормальными масса-ростовыми показателями [масса 3260 г (50 %), длина 50 см (50 %)]. По результатам УЗИ-исследования плода в III триместре беременности были выявлены изменения, расцененные как дисплазия почек. На 5-е сутки жизни, по данным УЗИ, выявлены множественные кисты почек, в биохимическом анализе крови отмечалось повышение креатинина крови до 99 мкмоль/л со снижением экскреторной функции почек до 20 мл/мин/1,73 м² (норма 26–86 мл/мин/1,73 м²).

Учитывая выявленные изменения при рождении, в дальнейшем с 3-го месяцев и до 2 лет ребенок наблюдался нефрологом по месту жительства. По результатам динамического наблюдения с проведением УЗИ-исследования у ребенка сохранялись множественные кисты почек размером до 0,9×0,5 см с кальцинациями. Сохранялось повышение креатинина крови до 81 мкмоль/л со снижением рСКФ до 27,6 мл/мин/1,73 м². В биохимическом анализе крови имели место непостоянная гипофосфатемия, повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) до 1430 МЕ/л, умеренное повышение АСТ до 54–82 МЕ/л (норма до 40). Мочевой синдром был представлен минимальной протеинурией (0,033–0,23 г/л), глюкозурией (0,5–5,0 ммоль/л), непостоянной абактериальной лейкоцитурией, неселективной аминокислотурией.

При первичном обследовании мальчика в отделении нефрологии НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева в возрасте 2 лет: психомоторное развитие ребенка соответствовало возрасту, физическое развитие среднее гармоничное (50–75 % по росту, 50 % по массе), при осмотре кожных покровов гипопигментных пятен не выявлено. Отмечалась умеренная вальгусная деформация нижних конечностей. Показатели АД при разовых измерениях соответствовали 75 % в соответствии с полом, возрастом и ростом ребенка. Полиурии, полидипсии не наблюдалось (диурез 900 мл/м²).

При исследовании в клиническом анализе крови патологии выявлено не было. Кислотно-основное состояние крови было в пределах нормы. В биохимическом анализе крови выявлено непостоянное повышение мочевины (7,8–9,8 ммоль/л) и уровня печеночных ферментов (АСТ 43 ммоль/л), активности щелочной фосфатазы (836–873 МЕ/л); непостоянное снижение мочевой кислоты (0,15–0,17 ммоль/л). Фильтрационная

функция почек была снижена (креатинин 91 мкмоль/л, рСКФ 35,3 мл/мин/1,73) и соответствовала ХБП 3Б стадии.

При исследовании гормонального профиля крови было выявлено повышение паратгормона (101,3 пг/мл при норма 16–62), гормоны щитовидной железы в норме (тиреотропный гормон 2,41 мкМЕ/мл), метаболиты витамина D – 25 гидроксиколекальциферол и 1,25 дигидроксиколекальциферол были в пределах референсных значений (21,23 нг/мл при норме 14–60 и 38,01 пг/мл при норме 16–65 соответственно).

Мочевой синдром был представлен непостоянной глюкозурией (до 1,7 ммоль/л), умеренной абактериальной лейкоцитурией. Впервые у ребенка было диагностировано повышение β_2 -микроглобулина мочи (25560 нг/мл при норме до 300).

По результатам биохимического анализа мочи было выявлено снижение максимальной реабсорбции фосфора (TmP/GFR 0,79–0,99 ммоль/л при норме 1,15–2,44), повышение фракционной экскреции уратов (34,6–47,7 % при норме менее 10), что в совокупности с низкомолекулярной протеинурией и глюкозурией свидетельствовало о наличии у ребенка синдрома Фанкони. Также у ребенка имело место повышение фракционной экскреции с мочой магния (8 % при норме менее 5 %) при нормальном уровне магния крови.

При УЗИ органов брюшной полости выявлено увеличение размеров печени и повышение эхогенности паренхимы поджелудочной железы.

УЗ-исследование почек демонстрировало асимметрию размеров (правая почка 6,7×4,0×3,2 см, левая почка 6,0×3,4×3,0 см), при этом размеры почек соответствовали средним значениям с поправкой на поверхность тела ребенка (правая почка 75 %, левая почка 25 %). В корковом и медуллярном слое были выявлены множественные кисты размером до 0,6×0,7 см и гиперэхогенные включения до 0,15 см.

По данным рентгенологического исследования трубчатых костей, имел место умеренный остеопороз со снижением индекса Бернарда–Лавала до 0,38 при норме 0,48±0,09.

В рамках дифференциально-диагностического поиска ребенку с синдромом Фанкони и поликистозом почек для исключения заболеваний, ассоциированных с глазными изменениями, была проведена электроретинография – патологических изменений выявлено не было. При офтальмоскопии в поляризирующем свете – отложений кристаллов не наблюдалось.

Несмотря на широкий спектр имевшихся у ребенка клинико-лабораторных изменений (рахитоподобные изменения скелета, синдром Фанкони, поликистоз почек, двусторонний медуллярный нефрокальциноз, снижение экскреторной функции почек, умеренный остеопороз), верифицировать диагноз на первом этапе не удалось. Мальчик наблюдался с диагнозом «Синдром Фанкони, Поликистоз почек недифференцированный». Рекомендован был повышенный питьевой режим (бо-

лее 1500 мл/м²/сут), с антикристаллообразующей целью блемарен под контролем pH мочи и нефропротективной терапией эналаприлом в дозе 0,1 мг/кг/сут.

Учитывая снижение экскреторной функции почек у ребенка, с целью планирования тактики заместительной почечной терапии мальчик был консультирован трансплантологом – рекомендована вакцинация по схеме готовящихся к трансплантации, а также обследование ближайших родственников для определения потенциальных доноров для родственной трансплантации почки. В дальнейшем по месту жительства ребенка начал вакцинацию под наблюдением иммунолога по индивидуальному графику.

В динамике наблюдения за ребенком в течение 1 года сохранялось непостоянное повышение уровня печеночных ферментов (АСТ 20–47 МЕ/л), фосфор в крови на протяжении всего периода наблюдения был в пределах нормы при сохранении сниженной максимальной реабсорбции фосфатов с мочой (TmP/GFR 0,05–0,9 ммоль/л при норме 1,15–2,44). Глюкозурия носила непостоянный характер при нормальном уровне глюкозы в крови (4,5–5,6 ммоль/л). Сохранялось непостоянное снижение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови с повышением фракционной экскреции уратов с мочой (24–46 % при норме менее 10 %), умеренное повышение паратгормона (76–85 пг/мл при норма 16–62). Фильтрационная функция почек была снижена, однако без отрицательной динамики за весь период наблюдения (рСКФ 38,8 мл/мин/1,73 м²). По результатам УЗИ сохранялась асимметрия размеров почек без значимого изменения объема; нарастание размера кист до 1,4×0,9 см, а также увеличение размеров кальцинатов с 0,15 до 0,3 см. По результатам клинического секвенирования экзона была выявлена не описанная ранее гетерозиготная мутация в 4 экзоне гена HNF1b (chr17:36091813C>T), p.Cys273Tyr (c.818G>A), которая является, вероятно, патогенной на основании программы предсказания патогенности вариантов *in silico* Polyphen2 (PolyPhen2-HDIV, PolyPhen2-HVAR). Выявленная мутация была валидирована секвенированием по Сенгеру. У родителей ребенка секвенирование по Сенгеру не выявило мутации chr17:36091813C>T, что позволило предположить появление мутации у ребенка *de novo*.

Таким образом, сочетание рахитоподобных изменений скелета, синдрома Фанкони, поликистоза почек с медуллярным нефрокальцинозом, снижение экскреторной функции почек, гиперпаратиреоз, непостоянное повышение активности печеночных ферментов, умеренный остеопороз и выявление мутации в гене HNF1b позволило нам диагностировать HNF1b-ассоциированное заболевание. Рекомендовано было продолжить проводимую ранее терапию, направленную на ингибирование кристаллообразования и нефропротективный эффект, а также, учитывая признаки остеопороза, к терапии были подключены альфакальцидол и регулятор кальций-фосфорного обмена остеогенон.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ведущими клиническими симптомами у нашего пациента при поступлении были синдром Фанкони, поликистоз почек, двусторонний медуллярный нефрокальциноз и снижение функции почек, что требовало проведения широкого дифференциального поиска среди заболеваний, протекающих с данной симптоматикой.

На первом этапе дифференциально-диагностический поиск проводился среди заболеваний, протекающих с синдромом Фанкони. Учитывая отсутствие изменений при офтальмоскопии, в том числе в поляризирующем свете, а также нормальные темпы психомоторного развития, были исключены такие заболевания, как *нефропатический цистиноз, синдром Лоу*. Нормогликемический профиль, в том числе после приема фруктозы, отсутствие структурных и функциональных изменений печени позволило нам исключить целый ряд заболеваний: *врожденная непереносимость фруктозы, тирозинемия, галактоземия, гликогеноз, тип I, синдром Фанкони–Бикеля, болезнь Вильсона–Коновалова*. Учитывая то, что экскреция кальция с мочой была в пределах референсных значений, а снижение функции почек развилось в раннем возрасте, была исключена *болезнь Дента, тип I–2. Синдром ARC*, клинически проявляющийся артрогриппозом и холестазом, был исключен в связи с отсутствием у ребенка перечисленной симптоматики.

Наличие поликистоза почек у ребенка также требовало широкого дифференциального поиска. Отсутствие поликистоза почек у родственников первой линии родства, кожных изменений, поражения головного мозга, сердца, а также сочетание с синдромом Фанкони и ранним снижением функции почек ставило под сомнение наличие у ребенка *аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек, туберозного склероза, синдрома смежных PKD1/TSC генов, синдрома Хиппель–Линдау*. Нормальные размеры и отсутствие характерных УЗ-изменений почек, а также признаков поражения печени позволило нам исключить *аутосомно-рецессивную поликистозную болезнь почек*.

Тем не менее, разнообразие клинической симптоматики нашего пациента не позволило клинически исключить целый ряд заболеваний, протекающих с поликистозом почек: различные варианты нефронофтиза, *HNFIβ*-ассоциированную нефропатию, медуллярную кистозную болезнь, тип 1 (*MUC1*), аутосомно-доминантную тубулоинтерстициальную болезнь почек, уромодулин-

ассоциированную. И только результаты клинического секвенирования экзона, выявившие ранее не описанную гетерозиготную мутацию в 4-м экзоне гена *HNFIβ* (chr17:36091813C>T), p.Cys273Tyr (c.818G>A), позволили диагностировать у ребенка *HNFIβ*-ассоциированное заболевание.

У родителей ребенка по результатам секвенирования по Сенгеру мутации chr17:36091813C>T в гене *HNFIβ* выявлено не было, что позволило расценивать ее как возникшую *de novo* у ребенка, и соотносится с данными о частом возникновении мутаций *de novo* в когорте пациентов с *HNFIβ*-ассоциированным заболеванием [6, 12].

Первым клиническим проявлением *HNFIβ*-ассоциированной нефропатии у нашего пациента было выявление, по данным УЗИ плода в III триместре беременности, изменений, расцененных как «дисплазия почек», однако, скорее всего, это был синдром «гиперэхогенных почек», который является наиболее частым клиническим симптомом у детей с мутациями в гене *HNFIβ* [12, 21]. Поликистоз почек, выявленный у мальчика на 5-е сутки жизни, также является одним из частых симптомов как в детской, так и во взрослой популяции с данной патологией [12, 13]. В то время, как синдром Фанкони, который развился у ребенка на первом году жизни, является одним из редких проявлений *HNFIβ*-ассоциированной нефропатии [13]. По данным S. Fague и соавт., во взрослой когорте пациентов с мутациями в гене *HNFIβ* синдром Фанкони имел место у 3,7 % пациентов [13]. Патогенетические механизмы развития синдрома Фанкони до настоящего момента не установлены.

Глюкозурия, которая у нашего пациента рассматривалась в рамках синдрома Фанкони, но также может носить изолированный характер, связана с ингибирующим влиянием *HNFIβ* в процессе онтогенеза на транскрипцию гена *GLUT2*, кодирующего глюкозный транспортер тип 2 – белок-переносчик глюкозы через клеточную мембрану в S1-сегменте проксимального отдела нефрона. Глюкозный транспортер тип 2 ответствен за реабсорбцию 90 % глюкозы, профильтровавшейся в первичную мочу, и в случае нарушения функции данного транспортера происходит нарушение реабсорбции глюкозы с развитием глюкозурии на фоне нормогликемии [6].

Повышенная экскреция магния с мочой, которая также имела место у ребенка, связана с *HNFIβ*-обусловленным нарушением транскрипции гена *FXYD2*, кодирующего гамма-субъединицу Na⁺/K⁺-АТФазы [5, 13]. Нарушение функции Na⁺/K⁺-

АТФазы приводит к снижению реабсорбции магния с повышением его фракционной экскреции с мочой и последующим развитием гипомагниемии, которая наблюдается у более чем половины взрослых пациентов и несколько реже у детей с HNF1 β -ассоциированным заболеванием [5, 13].

Нарушение реабсорбции уратов, наблюдавшееся у нашего ребенка, является следствием ингибирующего влияния HNF1 β на транскрипцию гена *UMOD*. В экспериментальном исследовании нокаутированные по *HNF1 β* мыши демонстрировали снижение экспрессии *UMOD* [22]. *UMOD* кодирует белок уромодулин – главный секреторный белок, вырабатываемый клетками, выстилающими восходящую часть петли Генле и принимает непосредственное участие в реабсорбции уратов. Мутации в гене *UMOD* также связывают с развитием аутосомно-доминантной тубулоинтерстициальной болезни почек или семейной ювенильной гиперурикемической нефропатии, тип 1, клинические симптомы которой нередко присутствуют и у пациентов с HNF1 β -ассоциированной нефропатией [6].

Экстраренальными проявлениями HNF1 β -ассоциированного заболевания у нашего пациента были непостоянное асимптоматическое повышение активности печеночных ферментов и гиперпаратиреоз. Учитывая снижение функции почек, развитие гиперпаратиреоза можно было бы рассматривать как осложнение ХПН, однако отсутствие кальций/фосфорных нарушений в сыворотке крови, а также других осложнений ХБП позволяет думать о развитии гиперпаратиреоза вследствие снижения супрессорного влияния HNF1 β на ген *PTH* с повышением продукции паратиреоидного гормона.

Лечение HNF1 β -ассоциированного заболевания в полной мере зависит от клинической симптоматики, представленной у конкретного пациента. При HNF1 β -ассоциированной нефропатии с прогрессирующим снижением функции почек с нефропротективной целью возможно назначение препаратов из группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), однако убедительной доказательной базы по эффективности терапии иАПФ в отношении темпов прогрессирования заболевания в настоящее время нет. Нашему пациенту был рекомендован прием эналаприла в дозе 0,1 мг/кг/сут, на фоне чего в течение года наблюдения снижения экскреторной функции не отмечалось. Наличие у пациентов с HNF1 β -ассоциированным заболеванием гипомагниемии требует назначения препаратов магния, однако

добиться нормализации уровня магния крови бывает крайне затруднительным [5]. Сахарный диабет в связи с нормальной эндогенной продукцией инсулина в дебюте заболевания, как правило, не требует проведения инсулинотерапии. Однако большинству пациентов с течением времени требуется назначение инсулина для поддержания гликемического профиля [23].

Прогноз течения HNF1 β -ассоциированного заболевания в полной мере зависит от темпов снижения функции почек. У нашего пациента в возрасте 3 лет имеет место ХБП 3Б стадии, и даже в случае медленных темпов снижения экскреторной функции почек развитие терминальной стадии ХПН возможно уже в подростковом возрасте. Отягощающим фактором в отношении темпов прогрессирования заболевания у этого ребенка является сочетание поликистоза почек и двустороннего медуллярного нефрокальциноза. Прогрессирование гиперпаратиреоза и проявлений синдрома Фанкони может способствовать усугублению костных изменений, ведущих к инвалидизации. Кроме того, наличие повышенной экскреции магния и уратов с мочой свидетельствует об угрозе развития у ребенка гипомагниемии и подагры.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует трудности дифференциальной диагностики HNF1 β -ассоциированного заболевания в связи с мультисистемностью поражения и необходимость ранней диагностики заболевания с проведением молекулярно-генетического исследования с целью своевременного назначения терапии, профилактики осложнений и медико-генетического консультирования семьи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M, Furuta H et al. Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 beta gene (TCF2) associated with MODY. *Nat Genet* 1997; 17:384–385. Doi: 10.1038/ng1297-384
2. Nishigori H, Yamada S, Kohama T et al. Frameshift mutation, A263fsinsGG, in the hepatocyte nuclear factor-1beta gene associated with diabetes and renal dysfunction. *Diabetes* 1998; 47(8):1354–1355. Doi: 10.2337/diab.47.8.1354
3. Bingham C, Bulman MP, Ellard S et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1beta gene are associated with familial hypoplastic glomerulocystic kidney disease. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 219–224. Doi: 10.1086/316945
4. Edghill EL, Bingham C, Ellard S, Hattersley A T. Mutations in hepatocyte nuclear factor-1b and their related phenotypes. *J Med Genet* 2006; 43:84–90. Doi: 10.1136/jmg.2005.032854
5. Adalat S, Woolf AS, Johnstone KA et al. *HNF1B* mutations associate with hypomagnesemia and renal magnesium wasting. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:1123–1131. Doi:10.1681/ASN.2008060633
6. Verhave JC, Bech AP, Wetzels JF, Nijenhuis T. Hepatocyte Nuclear Factor 1b–Associated Kidney Disease: More than Renal Cysts and Diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27:345–353. Doi: 10.1681/ASN.2015050544

7. Barbacci E, Chalkiadaki A, Masdeu C. et al. HNF1 β /TCF2 mutations impair transactivation potential through altered co-regulatory recruitment. *Hum Mol Genet* 2004;13:3139–3149. Doi: 10.1093/hmg/ddh338
8. Reber M, Cereghini S. Variant hepatocyte nuclear factor 1 expression in the mouse genital tract. *Mech Dev* 2001;100(1):75–78. Doi: 10.1016/S0925-4773(00)00493-7
9. Massa F, Garbay S, Bouvier R et al. Hepatocyte nuclear factor 1b controls nephron tubular development. *Development* 2013;140:886–896. Doi: 10.1242/dev.086546
10. Hiesberger T, Shao X, Gourley E et al. Role of the hepatocyte nuclear factor-1beta (HNF-1beta) C-terminal domain in Pkhd1 (ARPKD) gene transcription and renal cystogenesis. *J Biol Chem* 2005;280:10578–10586. Doi: 10.1074/jbc.M414121200
11. Clissold RL, Fulford J, Hudson M et al. Exocrine pancreatic dysfunction is common in hepatocyte nuclear factor 1 β -associated renal disease and can be symptomatic. *Clin Kidney J* 2018;11(4):453–458. Doi: 10.1093/ckj/sfx150
12. Heidet L, Decramer S, Pawtowski A et al. Spectrum of HNF1B mutations in a large cohort of patients who harbor renal diseases. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(6):1079–1090. Doi: 10.2215/CJN.06810909
13. Faguer S, Decramer S, Chassaing N et al. Diagnosis, management, and prognosis of HNF1B nephropathy in adulthood. *Kidney Int* 2011;80(7):768–776. Doi: 10.1038/ki.2011.225
14. Clissold RL, Hamilton AJ, Hattersley AT et al. HNF1B-associated renal and extra-renal disease—an expanding clinical spectrum. *Nat Rev Nephrol* 2015;11(2):102–112. Doi: 10.1038/nrneph.2014.232
15. Kettunen JLT, Parviainen H, Miettinen PJ et al. Biliary Anomalies in Patients With HNF1B Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(6):2075–2082. Doi: 10.1210/jc.2017-00061
16. Kotalova R, Dusatkova P, Cinek O et al. Hepatic phenotypes of HNF1B gene mutations: A case of neonatal cholestasis requiring portoenterostomy and literature review. *World J Gastroenterol* 2015;21:2550–2557. Doi: 10.3748/wjg.v21.i8.2550
17. Ferrè S, Bongers EM, Sonneveld R et al. Early development of hyperparathyroidism due to loss of PTH transcriptional repression in patients with HNF1 β mutations? *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:4089–4096. Doi: 10.1210/jc.2012-3453
18. Loirat C, Bellanné-Chantelot C, Husson I et al. Autism in three patients with cystic or hyperechogenic kidneys and chromosome 17q12 deletion. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3430–3433. Doi: 10.1093/ndt/gfq380
19. Clissold RL, Shaw-Smith C, Turnpenny P et al. Chromosome 17q12 microdeletions but not intragenic HNF1B mutations link developmental kidney disease and psychiatric disorder. *Kidney Int* 2016;90(1):203–211. Doi: 10.1016/j.kint.2016.03.027
20. Faguer S, Chassaing N, Bandin F et al. The HNF1B score is a simple tool to select patients for HNF1B gene analysis. *Kidney Int* 2014;86(5):1007–1015. Doi: 10.1038/ki.2014.202
21. Decramer S, Parant O, Beaufils S et al. Anomalies of the HNF1B gene are the main cause of fetal bilateral hyperechogenic kidneys. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:923–933. Doi: 10.1681/ASN.2006091057
22. Igarashi P, Shao X, McNally BT, Hiesberger T. Roles of HNF-1beta in kidney development and congenital cystic dis-

eases. *Kidney Int* 2005;68:1944–1947. Doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00625.x

23. Warncke K, Kummer S, Raile K et al. Frequency and characteristics of MODY 1 (HNF4A mutation) and MODY 5 (HNF1B mutation) – Analysis from the DPV database. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;10. Doi: 10.1210/jc.2018-01696

Сведения об авторах:

Папиз Светлана Валентиновна, канд. мед. наук
125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2. Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева», Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел наследственных и приобретенных болезней почек, старший научный сотрудник. Тел.: +7(495) 483-21-92, E-mail: papijsveta@mail.ru ORCID: 0000-0001-6459-2795
Svetlana V. Papizh MD, PhD
Affiliations: 125412 Russia, Moscow, Taldomskaya st., 2, Research and Clinical Institute for Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University, Department of hereditary and acquired diseases of the kidneys, Phone: +7(495)4832192, E-mail: papijsveta@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6459-2795

Пирозиева Оксана Рашидовна
125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2. Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева», Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел наследственных и приобретенных болезней почек, врач-нефролог. Тел.: +7(495) 483-21-92, E-mail: piruzieva.o@pedklin.ru
Oksana R. Piruzieva, MD
Affiliations: 125412 Russia, Moscow, Taldomskaya st., 2, Research and Clinical Institute for Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University, Department of hereditary and acquired diseases of the kidneys, Phone: +7(495)4832192, E-mail: piruzieva.o@pedklin.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 10.01.2019

Принята в печать: 01.02.2019

Article received: 10.01.2019

Accepted for publication: 01.02.2019

© Н.Л. Козловская, Ю.В. Коротчаева, К.А. Демьянова, М.М. Енгибарян, М.С. Микуляк, А.В. Беспалова, Т.В. Бондаренко, 2019

УДК 618.2 / 3: 616.61-036.12-039.3

Для цитирования: Козловская Н.Л., Коротчаева Ю.В., Демьянова К.А., Енгибарян М.М., Микуляк М.С., Беспалова А.В., Бондаренко Т.В. Особенности ведения беременности у пациентки с хронической болезнью почек 4 стадии. Нефрология 2019; 23 (2): 109-116. DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-2-109-116

For citation: Kozlovskaya N.L., Korotchaeva Y.V., Demyanova K.A., Engibaryan M.M., Mikulyak M.S., Bepalova A.V., Bondarenko T.V. Pregnancy management in patients with chronic kidney disease stage 4. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (2): 109-116 (In Rus.). DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-2-109-116

*Н.Л. Козловская^{1,2}, Ю.В. Коротчаева^{*1,3}, К.А. Демьянова^{1,2},
М.М. Енгибарян⁴, М.С. Микуляк⁴, А.В. Беспалова⁵, Т.В. Бондаренко⁵*

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТКИ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК 4 СТАДИИ

¹Центр помощи беременным с патологией почек, Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева, Москва; ²кафедра внутренних болезней с курсом функциональной диагностики и кардиологии им. В.С.Моисеева, Российский университет дружбы народов, г.Москва; ³кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического факультета, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет), Москва; ⁴родильное отделение №1, Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева, Москва; ⁵отделение нефрологии, Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева, Москва, Россия

*N.L. Kozlovskaya^{1,2}, Y.V. Korotchaeva^{*3,1}, K.A. Demyanova^{1,2},
M.M. Engibaryan⁴, M.S. Mikulyak⁴, A.V. Bepalova⁵, T.V. Bondarenko⁵*

PREGNANCY MANAGEMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE STAGE 4

¹ Nephrology center for pregnant women with kidney disease, City Clinical Hospital n.a. A.K. Eramishancev, Moscow; ²Department of Internal Medicine with the course of functional diagnostics and cardiology n.a.V.S. Moiseev, Peoples Friendship University of Russia, Moscow; ³Department of Internal Medicine and Occupational Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow; ⁴Maternity ward №1, City Clinical Hospital n.a. A.K. Eramishancev, Moscow; ⁵ Nephrology unit, City Clinical Hospital n.a. A.K. Eramishancev, Moscow, Russia

РЕФЕРАТ

Беременность у пациенток с продвинутой стадией хронической болезни почек (ХБП) до настоящего времени остается достаточно редкой ситуацией. Настоящее наблюдение демонстрирует собственный опыт успешного ведения беременности у пациентки с хронической болезнью почек 4 стадии. Особенностью наблюдения является неясный диагноз, ставший причиной ХБП. На основании сочетания продвинутой стадии ХБП у пациентки молодого возраста с отсутствием почечного анамнеза, изменений в анализах мочи, повышения АД, наличия гиперурикемии и мелких кист обеих почек, по данным УЗИ, был предположен диагноз аутосомно-доминантной тубулоинтерстициальной болезни почек (АДТБП), несмотря на отсутствие отягощенного по почечной патологии семейного анамнеза. Поскольку заболевание почек было впервые выявлено уже во время беременности, основными направлениями в ведении пациентки были коррекция осложнений (анемия, нарушение фосфорно-кальциевого обмена), обусловленных продвинутой стадией ХБП, и профилактика преэклампсии, как одного из наиболее частых осложнений беременности у этой категории больных. С целью своевременной диагностики преэклампсии пациентке проводился регулярный мониторинг маркеров ангиогенеза. Ведение беременности осуществлялось междисциплинарной командой специалистов (нефрологи, акушеры-гинекологи). Беременность завершилась рождением жизнеспособного здорового ребенка. У женщины после родов отмечено прогрессирование почечной недостаточности.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, беременность

ABSTRACT

Pregnancy in patients with an advanced stage of chronic kidney disease (CKD) remains a rather rare situation to date. This observation demonstrates our own experience of successfully management of pregnancy in a patient with chronic kidney disease stage 4. A special feature of this observation is an unclear diagnosis that led to CKD. Based on a combination of advanced CKD in a young patient with no kidney history, no changes in urine tests, increased blood pressure, hyperuricemia, and small cysts of both kidneys, a diagnosis of autosomal dominant tubulo-interstitial kidney disease was suggested, despite the lack of family history of renal disease. Since the kidney disease was first identified during pregnancy, the main areas of care were the correction of complications (anemia, calcium-phosphorus disorders), caused by the advanced stage of CKD and the prevention of pre-eclampsia as one of the most frequent complications of pregnancy in this cohort of patients. In order to timely diagnose preeclampsia, the patient was regularly monitored for angiogenesis markers. Conducting pregnancy was carried out by an interdisciplinary team of specialists (nephrologists, obstetrician-gynecologists). Pregnancy ended with the birth of healthy baby. After childbirth renal failure progressed.

Keywords: chronic kidney disease, pregnancy

*Коротчаева Ю.В. 129301, Москва, ул. Ярославская, д. 14, к. 2, кв. 88. Тел.: 8-916-181-04-67, E-mail: lumis-j@bk.ru, ORCID0000-0002-0880-6346

ВВЕДЕНИЕ

Беременность у пациенток с продвинутой стадией хронической болезни почек (ХБП) до настоящего времени остается достаточно редкой ситуацией. Однако многие женщины вступают в беременность, уже имея признаки ХБП, и в ряде случаев впервые узнают об этом только при первом визите в женскую консультацию. Между тем, на сегодняшний день хорошо известно, что ХБП является фактором риска неблагоприятных исходов беременности как для матери, так и для плода [1–4]. Тем не менее, накопленный к настоящему времени опыт ведения беременности у женщин с заболеваниями почек как в нашей стране, так и за рубежом открывает перспективу успешного завершения такой беременности с рождением живого и жизнеспособного ребенка при условии соблюдения четкого алгоритма ведения таких пациенток междисциплинарной командой акушеров и нефрологов [5–7]. Представленное клиническое наблюдение иллюстрирует основные принципы подхода к ведению беременности у пациенток с додиализными стадиями ХБП

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка, 28 лет, в детском возрасте изменений в анализах мочи не было, в дальнейшем регулярно не обследовалась. Последние несколько лет страдала железодефицитной анемией (которая рассматривалась как следствие обильных мenses), около 2–3 лет стала отмечать никтурию. С 18 лет в браке, однако беременность не наступала, несмотря на отсутствие контрацепции. В связи с этим в 2016 г. (26 лет) обратилась к гинекологу, при обследовании диагностировано эндокринное бесплодие (поликистоз яичников). Первая попытка экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) оказалась безуспешной. В январе 2018 г., после проведения новой процедуры ЭКО, наступила первая беременность. При обследовании в женской консультации в момент постановки на учет впервые обращено внимание на повышение креатинина крови (СКр) до 233–251 мкмоль/л, в связи с чем пациентка была направлена в родильное отделение №1 (РО №1) ГКБ им. А.К. Ерамишанцева для решения вопроса о возможности пролонгирования беременности. При госпитализации на сроке 19–20 нед отмечено дальнейшее нарастание уровня СКр (300–350 мкмоль/л). В анализах мочи изменений не было (белок отсутствовал, осадок «пустой»). Обращали на себя внимание гипостенурия, гиперурикемия (мочевая кислота 548 мкмоль/л, норма 155–476 мкмоль/л), анемия

(гемоглобин 73–76 г/л), гиперфибриногенемия (фибриноген 5,76 г/л, норма 2–3,93 г/л). По данным ультразвукового исследования, размеры почек уменьшены (правая почка 8,0 x 3,8 см, левая 9,0 x 4,6 см), паренхима истончена до 0,9–1,1 см, мелкие кисты обеих почек от 0,5 до 1,2 см в диаметре. Артериальное давление не превышало 120/80 мм рт. ст. (без применения антигипертензивных препаратов).

Таким образом, не вызывало сомнения наличие у молодой женщины ХПН, причина которой была неясна. При знакомстве с медицинской документацией оказалось, что ещё в 2016 г., при обследовании на этапе планирования беременности, было зарегистрировано повышение уровня СКр до 252 мкмоль/л (рСКФ по СКД-EPI 22 мл/мин, что соответствует ХБП 4 стадии). Однако, со слов женщины, на тот момент её не проинформировали о выявленных изменениях и не направили к нефрологу. Нарушение функции почек у молодой женщины без нефрологического анамнеза, существующее уже в течение длительного времени в отсутствие изменений в анализах мочи, нормальное АД, длительная никтурия, небольшой размер почек с диффузными изменениями паренхимы, наличием кист, по данным УЗИ, гиперурикемия позволили предположить диагноз аутоиммунно-доминантной хронической тубулоинтерстициальной болезни почек. С целью подтверждения диагноза пациентке было предложено проведение генетического исследования, от которого она отказалась. Учитывая продвинутую стадию ХБП, значительное повышение СКр (350 мкмоль/л), в соответствии с действующим приказом №736 Минздравсоцразвития РФ от 03.12.2007 г. пациентке было предложено прервать беременность, от чего она категорически отказалась. После предупреждения женщины о возможных рисках неблагоприятного исхода беременности для нее и плода была назначена терапия, направленная на коррекцию нарушений, обусловленных хронической почечной недостаточностью и профилактику преэклампсии.

Дополнительно были исследованы уровень паратиреоидного гормона, высокие (42,1 пмоль/л при норме <30 пг/мл) значения которого подтвердили предположение о длительной ХПН, однако не требовали проведения медикаментозной коррекции, и эритропоэтина, уровень которого был значительно снижен (5,8 мМЕ/мл при норме 14–222 мМЕ/мл), в связи с чем было начато лечение препаратами ЭПО (эпокрин) 6000 ЕД/нед. Для профилактики преэклампсии назначены аспирин-

Таблица 1 / Table 1

Маркеры преэклампсии в динамике
Markers of preeclampsia in dynamics

Маркер	Гестационный срок, нед			
	20	24	28	32
PLGF, пг/мл (норма 105–1140)	336,4	301	289	62,97
sFLT-1, пг/мл (норма 470–2780)	2981	2900	3529	11532
sFLT-1/ PLGF (норма 1,8–14,3)	8,86	9,6	12,9	186

содержащий препарат кардиомагнил 75 мг/с и курантил в той же дозе. В связи с гиперфибриногенемией, не соответствующей сроку гестации, к терапии добавлены низкомолекулярные гепарины (фраксипарин 0,3 мл ежедневно). Для оценки риска развития преэклампсии в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ в динамике исследовались показатели ангиогенеза, которые в настоящее время рассматриваются как маркеры преэклампсии: плацентарный фактор роста (PLGF), растворимый рецептор к VEGF (растворимая FMS-подобная тирозинкиназа-1 – sFlt-1) и их соотношение (табл. 1). Первые полученные результаты оказались в пределах референсных значений и не вызвали большой тревоги. Однако в связи с тем, что изменения маркеров ангиогенеза предшествуют клиническим проявлениям преэклампсии за 4–6 нед, их пришлось исследовать неоднократно с интервалом 4 нед (см. табл. 1).

Последующие 3 мес пациентка находилась под наблюдением междисциплинарной команды врачей (акушеры, нефрологи) ГКБ им. А.К. Ерамишанцева. Ежедневно контролировались общеклинические анализы крови и мочи, биохимические показатели. Функция почек оставалась стабильно сниженной, но не ухудшалась (табл. 2), протеинурия отсутствовала, АД не повышалось.

В связи с сохраняющейся анемией (гемоглобин 73–80 г/л) проводилась коррекция дозы эритропо-

этина (повышение дозы до 10000 ЕД/нед) и терапия пероральными препаратами железа (сорбифер 200 мг/сут). Для коррекции фосфорно-кальциевых нарушений – гиперфосфатемии (фосфор сыворотки 2,28 ммоль/л при норме 0,8–1,5 ммоль/л), гипокальциемии (кальций сыворотки 1,7 ммоль/л, норма 2,10–2,60 ммоль/л) и низкого уровня витамина D (12,01 нг/мл при норме 30–100 нг/мл) к лечению был добавлен холекальциферол в дозе 3000 МЕ витамина D₃ в день с быстрой нормализацией уровней кальция (2,25 ммоль/л) и фосфора (1,40 ммоль/л). По данным УЗ-доплерометрии маточных артерий и плода, кардиотокографии, признаки страдания плода отсутствовали, показатели фетометрии соответствовали сроку гестации. При очередном исследовании маркеров ангиогенеза на сроке 28 нед отмечено повышение уровня sFlt1 (3529 пг/мл), хотя соотношение sFlt1/PLGF оставалось нормальным, что вызвало настороженность в плане возможности развития преэклампсии в ближайшее время.

На сроке 30–31 нед у пациентки, по данным УЗДГ, впервые выявлены нарушения маточно-плацентарного кровотока 1а степени. Очередной контроль факторов ангиогенеза на сроке 32 нед продемонстрировал резкое ухудшение показателей с более чем 10-кратным увеличением соотношения sFlt1/PLGF (см. табл. 1), в связи с чем пациентка была госпитализирована в РО №1. Следует отметить, что на момент госпитализации у женщины отсутствовали протеинурия и артериальная гипертензия, плод развивался в соответствии со сроком беременности, доплерометрическое исследование не обнаруживало отрицательной динамики со стороны показателей маточно-плацентарного кровотока. Однако уже в течение следующей недели у пациентки появились отеки, впервые белок в моче до 3,5 г/сут (см. табл. 2), вырос уровень СКр (376–398 мкмоль/л), хотя АД не повышалось. Кроме того, появились признаки страдания плода. Таким образом, на сроке 33–34 нед была диагностирована преэ-

Таблица 2 / Table 2

Показатели состояния почек в динамике
Laboratory changes in dynamics

Показатели	Гестационный срок, нед					
	12	20	24	28	32	33
Гемоглобин, г/л (норма 115–160)		76	73	80		
Железо, мкмоль/л (норма 5,8–34,5)		19,3	20	3,3	4,1	17,0
Креатинин, мкмоль/л (норма 44–97)	251	328	325			398
Мочевая кислота, мкмоль/л (норма 155–476)			548	571		598
Протеинурия, г/сут						3,0
АД, мм рт. ст.	120/80	120/80	120/80	120/80	120/80	125/80

клампсия, и выполнено экстренное оперативное родоразрешение. Извлечен живой недоношенный мальчик массой 1840 г, рост 43 см, без видимых пороков развития, оценен по шкале Апгар 7/7 баллов.

В раннем послеродовом периоде наблюдались нарастание уровня СКр до 558 мкмоль/л, мочевины, мочевой кислоты до 741 мкмоль/л, калия до 7,2 ммоль/л, гипонатриемия (131 ммоль/л), впервые отмечено повышение АД до 150/100 мм рт. ст., персистировал отечный синдром при сохранном диурезе. Состояние было расценено как проявление острого повреждения почек (ОПП), наложившегося на ХБП, в связи с чем было проведено несколько процедур гемодиализа, что привело к снижению креатинина до 380 мкмоль/л, нормализации электролитных показателей, исчезновению потребности в продолжении экстракорпоральных методов лечения, и пациентка была выписана под наблюдение нефролога по месту жительства. Лактация была искусственно подавлена. Состояние новорожденного оставалось стабильным, ему не потребовалось пребывание в ОРИТ сразу после рождения. На 10-е сутки ребенок был выписан домой, прибавка в массе тела соответствовала возрасту. В дальнейшем он развивался в соответствии с графиком доношенного здорового ребенка, и в возрасте 3 мес его масса ставила 6 кг.

В дальнейшем, в течение последующих 4 мес вновь отмечено нарастание СКр до 500 мкмоль/л, рСКФ достигла 9 мл/мин, в связи с чем с целью подготовки к плановому началу заместительной почечной терапии в декабре 2018 г. был сформирована артериовенозная фистула.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленное наблюдение демонстрирует тактику ведения беременности у женщины с продвинутой стадией ХБП (на момент начала гестации рСКФ составляла 23 мл/мин) и возможность рождения живого жизнеспособного ребенка в случае работы междисциплинарной команды, обладающей опытом ведения подобных пациенток.

Наша пациентка в течение двух лет, начиная с 2016 г., наблюдалась у врачей-репродуктологов, которые регулярно обследовали ее, однако, не обратили внимания на недопустимо высокие для проведения ЭКО и индукции беременности показатели креатинина сыворотки. Как итог, женщина вступила в беременность, ничего не зная об имеющейся у нее ХБП. К сожалению, такая ситуация – не редкость, и мы не раз начинали работу с пациентками, объясняя им риски неблаго-

приятного исхода беременности для них самих и ребенка.

На сегодняшний день в РФ действует приказ № 736 от 30.12.2007 г. «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности», согласно которому основанием для такого подхода служит ХБП любой этиологии с уровнем креатинина крови на момент зачатия ≥ 200 мкмоль/л или с его прогрессирующим нарастанием на любом сроке гестации. И несмотря на то, что за последние годы пересмотрено отношение к беременности у женщин с патологией почек, в том числе с нарушением их функции, опыт ведения этих пациенток практически отсутствует у большинства как акушеров-гинекологов, так и нефрологов. Пока наибольшим в России опытом по ведению беременности у женщин с ХБП обладает Московский областной НИИ акушерства и гинекологии: в исследовании И.Г. Никольской и соавт. представлены данные об осложнениях и исходах беременности у 156 женщин с различными стадиями ХБП [5]. Однако среди этой большой когорты женщин лишь 4 пациентки (менее 3 %) имели ХБП 4 стадии. В аналогичном исследовании китайских авторов, проанализировавших особенности течения и исходы беременности у 293 пациенток с ХБП, всего у 5 диагностирована 4-я стадия [8]. Таким образом, данные литературы о подходе к ведению беременности у пациенток с додиализной стадией ХБП весьма скудны, клинические рекомендации по этому вопросу отсутствуют, а представленное нами наблюдение на сегодняшний день относится к единичным пока случаям беременности у пациентки с поздними стадиями ХБП.

Первой задачей, которую нам необходимо было решить, принимая пациентку под свое наблюдение, стало установление причины почечной недостаточности, существовавшей, по-видимому, достаточно давно и протекавшей, на первый взгляд, бессимптомно. Тщательный анализ анамнеза, предоставленной медицинской документации, сведения, полученные при дополнительном расспросе (давняя железодефицитная анемия, никтурия, значительное повышение уровня СКр, персистирующее уже более 2 лет), свидетельствовали о длительном прогрессировании ХПН. Суммируя молодой возраст пациентки, отсутствие почечного анамнеза, изменений в анализах мочи, повышения АД, наличие гиперурикемии, мелких кист обеих почек, продвинутой стадии ХБП уже с развитием осложнений (ЖДА, нарушение фосфорно-кальциевого обмена), мы предполо-

жили диагноз аутосомно-доминантной тубулоинтерстициальной болезни почек (АДТБП), которой свойствен такой характер течения, несмотря на отсутствие отягощенного, на первый взгляд, наследственного анамнеза, тем более, что пациентка не имеет сведений обо всех родственниках [9, 10]. С другой стороны – в подобной ситуации нельзя исключить мутацию гена уромодулина *de novo*. К сожалению, отказ пациентки от генетического исследования не позволяет пока подтвердить наше предположение. Поскольку диагноз АДТБП является на сегодняшний день диагнозом новым и редким, течение и исход беременности при этой патологии совершенно не изучены, практически нет данных о специфических рисках процесса гестации, связанных с интерстициальными нефропатиями [6]. Тем не менее, у нас имеются сведения о беременности у двух родных сестер с подобным характером и особенностями течения почечного заболевания, которых мы наблюдаем в последние 2 года. У одной из них беременность протекала без осложнений и закончилась рождением здорового ребенка, не вызвав прогрессирования ХБП, а у другой на момент написания этой статьи беременность еще продолжается.

Традиционно проблемы беременности при патологии почек рассматриваются как с точки зрения влияния беременности на прогноз нефропатии, так и с точки зрения влияния ХБП на течение и исход беременности. В нашей стране этот вопрос впервые начал подробно изучаться в 90-е годы И.Е. Тареевой и соавт. [11–14].

Осложнения беременности у пациенток с ХБП можно разделить на две группы:

I. Осложнения, связанные с наличием/прогрессированием ХБП (присоединение или усугубление артериальной гипертензии и/или протеинурии; ухудшение функции почек; развитие ОПП на фоне ХБП; анемия; присоединение/обострение уже имеющихся инфекционно-воспалительных заболеваний мочевыделительной системы; более частое по сравнению с беременными без ХБП присоединение преэклампсии).

II. Осложнения, связанные с патологией фетоплацентарного комплекса (перинатальные потери; фетоплацентарная недостаточность, синдром задержки роста плода, гипотрофия, преждевременные роды; рождение детей с экстремально малой для гестационного срока массой тела, хроническая внутриутробная гипоксия плода; возможность рождения детей с аномалиями развития) [4, 15–16].

Частота акушерских осложнений связана со стадией ХБП. Доказана прямая связь стадий ХБП

с частотой преэклампсии, фетоплацентарной недостаточности, преждевременных родов, оперативного родоразрешения, состоянием детей при рождении [5]. Так, в исследовании Не У. и соавт. частота неблагоприятных исходов беременности была достоверно выше у пациенток с ХБП 3–4 стадии, чем у пациенток с ХБП 1 стадии ($p < 0,01$) [8].

Для минимизации рисков неблагоприятного исхода беременности пациенткам с ХБП следует проводить коррекцию осложнений, обусловленных длительной ХПН (анемия, нарушения фосфорно-кальциевого и пуринового обменов), и профилактики преэклампсии.

У нашей пациентки наибольшие сложности были связаны с коррекцией анемии. Женщина вступила в беременность, уже в течение многих лет страдая анемией, причиной которой, как оказалось, помимо обильных *menses*, была и ХПН, о чем свидетельствовал низкий уровень эритропоэтина. Беременность вызвала дальнейшее снижение уровня гемоглобина, причем лечение стандартными дозами ЭПО в сочетании с препаратами железа оказалось недостаточным, и только после повышения дозы ЭПО до 10000 ЕД/нед удалось несколько повысить уровень гемоглобина.

В то же время, коррекция фосфорно-кальциевых нарушений не представляла особых затруднений. Повышенный уровень паратгормона, подтвердивший давность ХБП, не нуждался в дополнительной коррекции, а назначение препарата витамина D в течение короткого срока позволило нормализовать уровни кальция и фосфора сыворотки.

Одним из наиболее частых и серьезных осложнений у беременных с ХБП является ПЭ, частота которой достигает при ХПН 74–75 %, приближаясь на поздних стадиях ХБП к 100 %. Раннее назначение антитромбоцитарных препаратов (ацетилсалициловой кислоты и/или дипиридамола), антикоагулянтов, контроль АД увеличивают вероятность благоприятного исхода [15], однако обеспечить его не могут. В случае с нашей пациенткой именно так и произошло. Хотя с момента взятия ее под наблюдение были назначены аспирин в малых дозах в сочетании с курантилом и низкомолекулярным гепарином, избежать ПЭ не удалось. Принимая во внимание срок развития осложнения и прогрессирование почечной недостаточности, мы констатировали раннюю и тяжелую ПЭ. При этом особенностью ее было отсутствие артериальной гипертензии (впервые повышение АД было отмечено уже после родоразрешения на фоне развития ОПП). В этом слу-

чае особенно важное значение для своевременного распознавания ПЭ имеет мониторинг маркеров ангиогенеза, которые рассматриваются как маркеры преэклампсии [17–19]. Мы определяли их каждые 4 нед. Динамика изменения показателей ангиогенеза у нашей пациентки соответствовала результатам исследования И.Г.Никольской и соавт., установившим, что критическим уровнем соотношения sFlt1/PLGF, свидетельствующим о необратимости развития ПЭ, является значение ≥ 20 [5]. У нашей пациентки на сроке 20 нед все показатели (sFlt1, PLGF, sFlt1/PLGF) были в пределах нормы, но при контроле на 28-й неделе выявлено повышение sFlt1 – показателя, отражающего наличие ишемии плаценты, хотя отношение sFlt1/PLGF еще было нормальным. А следующий скрининг на 32-й неделе обнаружил резкое нарастание соотношения sFlt1/PLGF с 18 до 186, что дало основание срочно госпитализировать пациентку, не упустив начала клинического развития преэклампсии (при ежедневном мониторинге лабораторных показателей в течение 1 сут появилась протеинурия и вырос креатинин сыворотки). Именно такое тщательное динамическое мониторирование показателей ангиогенеза дало возможность своевременно определить срок родоразрешения, что определило благоприятный исход для ребенка.

Одним из серьезных вопросов, влияющих на решение о пролонгировании беременности при ХПН, остается вероятность прогрессирования почечной недостаточности после родоразрешения. Результаты уже достаточно большого количества исследований подтвердили, что беременность у пациенток с начальными нарушениями функции почек не оказывает неблагоприятного влияния на прогрессирование ХБП. Однако остается спорным вопрос, ускоряет ли беременность ухудшение функции почек у пациенток с додиализными стадиями ХБП. Принимая во внимание высокий риск развития ОПП в раннем послеродовом периоде, вероятность этого весьма велика, однако не стопроцентная. Так, в исследовании И.Г. Никольской и соавт. частота развития обратимого неолигурического ОПП составила 25,7 %, что, как правило, требовало перевода больных в нефрологическое отделение. Всего в терапевтическое или нефрологическое отделения после родов были переведены 16 (40 %) из 40 больных. Однако переход в следующую стадию ХБП после разрешения ОПП был отмечен лишь у 3 (7,8 %) пациенток [5]. Е. Imbasciati и соавт. [20], проанализировав влияние беременности на функцию почек у 49 пациенток с ХБП 3–4 ст., показали, что скорость

снижения СКФ у пациенток с рСКФ до беременности < 40 мл/мин/1,73 м² после родов достоверно повышалась. С другой стороны, У. Не и соавт., наблюдавшие родильниц с различными стадиями ХБП в среднем 49 мес, установили, что почти у 30 % пациенток с ХБП 3–4 стадии в течение этого периода развилась терминальная почечная недостаточность. Многофакторный анализ с использованием регрессионной модели Кокса показал, что основными факторами риска неблагоприятных исходов в отношении функции почек являются более высокие уровни СКр и более высокая протеинурия, в то время как сама беременность не оказывает существенного негативного влияния на функцию почек [8].

Завершающий этап беременности у нашей пациентки скорее подтверждает пессимистический прогноз, поскольку, несмотря на все профилактические меры, в раннем послеродовом периоде она перенесла ОПП, после разрешения которой в результате нескольких процедур гемодиализа было отмечено прогрессирование почечной недостаточности.

Среди факторов, влияющих на неблагоприятные исходы беременности для плода и новорожденного, у женщин с ХБП важную роль играет не только уровень СКр, но более высокие протеинурия и АД на ранних сроках гестации. Исследование Е. Imbasciati и соавт. установлено, что факторами высокого риска задержки роста и смерти плода оказались суточная протеинурия > 1 г до беременности в сочетании с рСКФ < 40 мл/мин/1,73 м². Исследование Х. Su и соавт. [21] показало, что у пациенток с ХБП величина протеинурии до зачатия отрицательно коррелировала с массой тела новорожденных. Эти данные свидетельствуют о том, что у пациенток с додиализными стадиями ХБП прогноз для новорожденного в значительной степени определялся выраженностью протеинурии и артериальной гипертензии [1, 4, 20]. Правомость этого заключения подтверждается хорошими антропометрическими показателями ребенка, рожденного нашей пациенткой, не имевшей до беременности ни протеинурии, ни артериальной гипертензии. Несмотря на родоразрешение пациентки в сроке 33 нед, мальчик, хоть и имел низкую массу при рождении, получил удовлетворительную оценку по Апгар и не нуждался в пребывании в отделении ОРИТ новорожденных.

Последний момент, на который хотелось бы обратить внимание, это работа с психологическим состоянием пациентки, начиная с момента взятия ее под наблюдение и до выписки из стационара.

Не имея в своем штате медицинского психолога, мы (нефрологи и акушеры) не жалели времени на беседы с женщиной, рассказывая обо всех возможных осложнениях, рисках беременности и прогрессирования заболевания почек, объясняли, какие меры могут быть предприняты и предпринимаются для минимизации этих рисков, успокаивали. Таким образом, женщина была подготовлена как к преждевременным родам, так и к прогрессированию почечной недостаточности после завершения беременности и перспективе быстрого начала ЗПТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ХБП, даже в продвинутой стадии, не исключает возможность благополучного завершения беременности и рождения жизнеспособного здорового ребенка. Однако для обеспечения такого исхода необходима междисциплинарная команда специалистов, имеющих опыт ведения беременности у пациенток с ХБП.

Алгоритм ведения беременности у таких пациенток включает в себя контроль основных лабораторных показателей (гемоглобин, гематокрит, тромбоциты и лейкоциты, общий белок, альбумин, креатинин, мочева кислота, электролиты крови, СКФ, общий анализ мочи, суточная протеинурия и посев мочи, коагулограмма). Необходимы также тщательный мониторинг массы тела (1 р/нед) и артериального давления (3 р/сут), из инструментальных исследований – УЗИ и в случае необходимости УЗИ сосудов почек и эхокардиография. Для оценки состояния плода, начиная с определенного срока беременности, показаны кардиотокография и доплеровское исследование маточно-плацентарного комплекса [5].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Piccoli G, Fassio F, Attini R et al. Pregnancy in CKD: whom should we follow and why? *Nephrol Dia Transplant* 2012; 0: 1–8. Doi: 10.1093/ndt/ gfs302
2. Hall M. Pregnancy in Women with CKD: A Success Story. *Am J Kidney Dis* 2016; 68: 633–639
3. Zhang JJ, Ma XX, Hao L et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Outcomes of Pregnancy in CKD and CKD Outcomes in Pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10: 1964–1978
4. Прокопенко ЕИ, Никольская ИГ. Беременность у женщин с хронической почечной недостаточностью. *Врач* 2013; 8:9–17 [Prokopenko EI, Nikol'skaya IG. Pregnancy in women with chronic renal failure. *Vrach* 2013;8:9–17]
5. Никольская ИГ, Прокопенко ЕИ, Новикова СВ и др. Осложнения и исходы беременности при хронической почечной недостаточности. *Альманах клинической медицины* 2015; (37):52–69. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2015-37-52-69> [Nikol'skaya IG, Prokopenko EI, Novikova SV i dr. Complications and outcomes of pregnancy in chronic kidney disease. *Almanac of Clinical Medicine* 2015;(37):52–69 (In Russ.). <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2015-37-52-69>]
6. Piccoli GB, Zakharova E, Attini R et al. Pregnancy in Chronic Kidney Disease: Need for Higher Awareness. A Pragmatic Review Focused on What Could Be Improved in the Different CKD Stages and Phases. *J Clin Med* 2018;7(11): pii E415. Doi: 10.3390/jcm7110415
7. Hladunewich MA. Chronic Kidney Disease and Pregnancy. *Semin Nephrol* 2017 Jul; 37(4):337–346. Doi: 10.1016/j.seminephrol.2017.05.005
8. He Y, Liu J, Cai Q et al. The pregnancy outcomes in patients with stage 3–4 chronic kidney disease and the effects of pregnancy in the long-term kidney function. *J Nephrol* 2018 Dec; 31(6):953–960. Doi: 10.1007/s40620-018-0509-z. Epub 2018 Jul 19
9. Каган МЮ, Бervина НН, Осокин АЕ и др. Аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек вследствие мутации в гене MUC1. Обзор литературы и клиническое наблюдение. *Нефрология и диализ* 2018; 20(2): 225–229. Doi: 10.28996/2618-9801-2018-2-225-229 [Kagan MYu, Bervina NN, Osokin AE et al. Autosomal Dominant Tubulointerstitial Kidney Disease Due to MUC1 Mutation. Review and case report *Nephrology and dialysis* 2018; 20(2): 225–229. Doi: 10.28996/2618-9801-2018-2-225-229]
10. Какюков ИГ, Добронравов ВА, Береснева ОН, Смирнов АВ. Аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек. *Нефрология* 2018; 22(6):9–22. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-6-9-22> [Kayukov IG, Dobronravov VA, Beresneva ON, Smirnov AV. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. *Nephrology* (Saint-Petersburg); 2018; 22(6):9–22 (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-6-9-22>]
11. Тареева ИЕ, Козловская НЛ, Крылова МЮ и др. Тромбоцитарные нарушения у беременных с хроническим гломерулонефритом и гипертонической болезнью. *Терапевтический архив* 1996; 10: 52 [Tareeva IE, Kozlovskaya NL, Krylova MY i dr. Trombocitarny'e narusheniya u beremenny'x s khronicheskim glomerulonefritom i gipertonicheskoy bolezn'yu. *Terapevticheskij arxiv* 1996; 10:52]
12. Зозуля ОВ, Рогов ВЛ, Тареева ИЕ и др. Значение динамики протеинурии и артериального давления для выявления позднего токсикоза у беременных с хроническими заболеваниями почек и гипертонической болезнью. *Терапевтический архив* 1995; 5:24 [Zozulya OV, Rogov VL, Tareeva IE i dr. Znachenie dinamiki protezhgurii i arterial'nogo davleniya dlya vy'vleniya pozdnego toksikoza u beremenny'x s khronicheskimi zabolevaniyami почек i gipertonicheskoy bolezn'yu. *Terapevticheskij arxiv* 1995; 5:24]
13. Рогов ВА, Тареева ИЕ, Зозуля ОВ. Особенности диагностики позднего токсикоза у беременных с гипертонической болезнью и хроническими заболеваниями почек. *Терапевтический архив* 1995; 67(10):65 [Rogov VA, Tareeva IE, Zozulya OV. Osobennosti diagnostiki pozdnego toksikoza u beremenny'x s gipertonicheskoy bolezn'yu i khronicheskimi zabolevaniyami почек. *Terapevticheskij arxiv* 1995; 67(10):65]
14. Рогов ВА, Тареева ИЕ, Сидорова ИС. Механизмы развития осложнений беременности при гипертонической болезни и гломерулонефрите. *Терапевтический архив* 1994; 10:35 [Rogov VA, Tareeva IE, Sidorova IS. Mexanizmy razvitiya oslozhnenij beremennosti pri gipertonicheskoy bolezn'i i glomerulonefrite. *Terapevticheskij arxiv* 1994; 10:35]
15. Knight M, Duley L, Henderson-Smart D et al. WITHDRAWN: Antiplatelet agents for preventing and treating preeclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 2: CD000492
16. Mackenzie R, Walker M, Armson A et al. Progesterone for the prevention of preterm birth among women at increased risk: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194 (5): 1234–1242. National Kidney Foundation KD. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification *Am J Kidney Dis* 2002; 4 (39 Suppl. 1): S1–S266
17. Levine R, Maynard S, Qian C et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004; 350: 672–683
18. Polliotti BM, Fry AG, Saller DN et al. Second trimester maternal serum placental growth factor and vascular endothelial growth factor for predicting severe, early-onset preeclampsia.

Obstet Gynecol 2003; 101: 1266–1274

19. Taylor RN, Grimwood J, Taylor RS et al. Longitudinal serum concentrations of placental growth factor: evidence for abnormal placental angiogenesis in pathologic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188: 177–182

20. Imbasciati E, Gregorini G, Cabiddu G et al. Pregnancy in CKD stages 3 to 5: fetal and maternal outcomes. *Am J Kid Dis* 2007;49(6):753–762. Doi: 10.1053/j.ajkd.2007.03.022

21. SuX, LvJ, LiuY et al. Pregnancy and kidney outcomes in patients with IgA nephropathy: a cohort study. *Am J Kid Dis* 2017;70(2):262–269. Doi: 10.1053/j.ajkd.2017.01.043

Сведения об авторах:

Проф. Козловская Наталья Львовна, д-р мед. наук
129327, Россия, Москва, ул. Ленская, д. 15. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева Департамента здравоохранения Москвы», центр помощи беременным с патологией почек, руководитель. 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», кафедра внутренних болезней с курсом функциональной диагностики и кардиологии им. В.С. Моисеева. Тел.: 8-985-998-63-92, e-mail: nkozlovskaya@yandex.ru
Prof. Natalia L.Kozlovskaya MD, PhD, DMedSci.

Affiliations: 129327, Russia, Moscow, Lenskaya str., 15. State Budgetary Healthcare Institution “City Clinical Hospital n.a. A.K. Eramishancev” of the Healthcare Department of the Moscow city, nephrology center for pregnant women with kidney disease. Department of Internal Medicine with the course of functional diagnostics and cardiology n.a.V.S.Moiseev, Peoples' Friendship University of Russia, 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklay St.,6. Phone 8-985-998-63-92, e-mail: nkozlovskaya@yandex.ru

Доц. Коротчаева Юлия Вячеславовна, канд. мед. наук
119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического факультета. Тел. 8-916-181-04-67, e-mail: lumis-j@bk.ru

Associate professor Yulia V. Korotchaeva MD, PhD
Affiliations: 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8, p. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Internal Medicine and Occupational Medicine
Phone 8-916-181-04-67, e-mail: lumis-j@bk.ru

Демьянова Ксения Андреевна
129327, Россия, Москва, ул. Ленская, д. 15. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева Департамента здравоохранения Москвы», центр помощи беременным с патологией почек, врач-нефролог. 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», кафедра внутренних болезней с курсом функциональной диагностики и кардиологии им. В.С. Моисеева, ассистент. Тел.: 8-906-753-11-61, e-mail: ksedem@gmail.com
Kseniya A.Demyanova, MD

Affiliations: 129327, Russia, Moscow, Lenskaya str., 15. State Budgetary Healthcare Institution “City Clinical Hospital n.a. A.K. Eramishancev” of the Healthcare Department of the Moscow city, nephrology center for pregnant women with kidney disease. 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklay St.,6. De-

partment of Internal Medicine with the course of functional diagnostics and cardiology n.a.V.S.Moiseev, Peoples' Friendship University of Russia, Phone 8-906-753-11-61, e-mail: ksedem@gmail.com

Енгибарян Мара Мельсиковна, канд. мед. наук
129327, Россия, Москва, ул. Ленская, д. 15. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева Департамента здравоохранения Москвы», родильное отделение №1, врач-акушер-гинеколог. Тел.: 8-909-933-74-87
Mara M.Engibaryan, MD, PhD

Affiliations: 129327, Russia, Moscow, Lenskaya str., 15. State Budgetary Healthcare Institution “City Clinical Hospital n.a. A.K. Eramishancev” of the Healthcare Department of the Moscow city, Maternity ward №1. Phone 8-909-933-74-87

Микуляк Максим Степанович
129327, Россия, Москва, ул. Ленская, д. 15. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева Департамента здравоохранения Москвы», родильное отделение №1, заведующий отделением. Тел.: 8-926-520-10-19
Maksim S. Mikulyak, MD

Affiliations: 129327, Russia, Moscow, Lenskaya str., 15. State Budgetary Healthcare Institution “City Clinical Hospital n.a. A.K. Eramishancev” of the Healthcare Department of the Moscow city, Maternity ward №1. Phone 8-926-520-10-19

Бондаренко Татьяна Витальевна
129327, Россия, Москва, ул. Ленская, д. 15. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева Департамента здравоохранения Москвы», нефрологическое отделение, заведующая отделением. Тел.: 8-916-194-17-64, e-mail: tatiana.v.bondarenko@mail.ru

Tatyana V.Bondarenko, MD
Affiliations: 129327, Russia, Moscow, Lenskaya str., 15. State Budgetary Healthcare Institution “City Clinical Hospital n.a. A.K. Eramishancev” of the Healthcare Department of the Moscow city, head of the nephrology department. Phone 8-916-194-17-64, e-mail: tatiana.v.bondarenko@mail.ru

Беспалова Анна Владимировна
129327, Россия, Москва, ул. Ленская, д. 15. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева Департамента здравоохранения Москвы», нефрологическое отделение, врач-нефролог. Тел.: 8-926-537-14-17, e-mail: nickname-anna@mail.ru

Anna V.Bespalova MD
Affiliations: 129327, Russia, Moscow, Lenskaya str., 15. State Budgetary Healthcare Institution “City Clinical Hospital n.a. A.K. Eramishancev” of the Healthcare Department of the Moscow city, nephrology department. Phone 8-926-537-14-17, e-mail: nickname-anna@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 14.01.2019

Принята в печать: 01.02.2019

Article received: 14.01.2019

Accepted for publication: 01.02.2019

© Д.Н. Паскалев, Б.Т. Галунска, Д. Петкова-Валькова, 2019

УДК 616.62-003.7-02:547.96 (092)

Для цитирования: Паскалев Д.Н., Галунска Б.Т., Петкова-Валькова Д. Белок Тамма-Хорсфалла: личности, представленные эпонимом. Нефрология 2019; 23 (2): 117-119. DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-2-117-119

For citation: Paskalev D.N., Galunska B.T., Petkova-Valkova D. Tamm-Horsfall protein: the men behind the eponym. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (2): 117-119 (In Rus.). DOI:10.24884/1561-6274-2019-23-2-117-119

Д.Н. Паскалев, Б.Т. Галунска, Д. Петкова-Валькова*

БЕЛОК ТАММА–ХОРСФАЛЛА: ЛИЧНОСТИ, ПРЕДСТАВЛЕННЫЕ ЭПОНИМОМ

Медицинский университет «Проф. Д-р Параскев Стоянов», Варна, Болгария

D.N. Paskalev, B.T. Galunska, D. Petkova-Valkova*

TAMM HORSFALL PROTEIN: THE MEN BEHIND THE EPONYM

Medical University "Prof. Dr. Paraskev Stoyanov", Bulgaria

РЕФЕРАТ

Белок Тамма–Хорсфалла (уромодулин) назван в честь Игоря Тамма и Франка Хорсфалла младшего, которые впервые описали его в 1952 году. Являясь гликопротеином, секретируемым в эпителиальных клетках толстого восходящего отдела петли Генле, этот белок обладает рядом важных патофизиологических функций, включая препятствие развитию инфекций мочевыводящих путей, особенно вызванных *E. Coli*, препятствие образованию кальциевых конкрементов в почках. Игорь Тамм (1922–1995) – выдающийся цитолог, вирусолог и биохимик. Он является одним из пионеров в изучении репликации вирусов. Он родился в Эстонии. В 1964 году избран профессором в Институте медицинских исследований Рокфеллера, где постоянно работал. С 1959 года стал руководителем вирусологической лаборатории, созданной его наставником и соавтором Фрэнком Хорсфаллом. В ходе исследований природного ингибитора вирусной репликации Тамм и Хорсфалл выделили и охарактеризовали биохимически новый белок, названный в их честь. Фрэнк Лаппин Хорсфалл младший (1906–1971) был хорошо известным клиницистом и вирусологом и имел выдающиеся достижения в области внутренних болезней. Он родился и умер в США. С 1934 по 1960 год работал в больнице Рокфеллера, затем в Онкологическом центре при институте Слоана-Кеттеринга. Здесь он был руководителем исследовательской группы, изучавшей молекулярные механизмы иммунитета, эффекты химиотерапии соединениями бензимидазола (совместно с И.Таммом), вирусы Коксаки, простого герпеса и т.д.

Ключевые слова: Игорь Тамм, Фрэнк Лаппин Хорсфалл, белок Тамма–Хорсфалла, уромодулин

ABSTRACT

Tamm–Horsfall Protein (uromodulin) is named after Igor Tamm and Franc Horsfall Jr who described it for the first time in 1952. It is a glycoprotein, secreted by the cells in the thick ascending limb of the loop of Henle. This protein will perform a number of important pathophysiological functions, including protection against uroinfections, especially caused by *E. Coli*, and protection against formation of calcium concernments in the kidney. Igor Tamm (1922–1995) is an outstanding cytologist, virologist and biochemist. He is one of the pioneers in the study of viral replication. He was born in Estonia and died in the USA. In 1964 he was elected for a professorship in Rockefeller Institute for Medical Research, where has been working continuously. Since 1959, he became a head of the virology lab established by his mentor and co-author Franc Horsfall. In the course of studies on the natural inhibitor of viral replication, Tamm and Horsfall isolated and characterized biochemically a new protein named after their names. Franc Lappin Horsfall Jr (1906–1971) was a well-known clinician and virologist with remarkable achievements in internal medicine. He was born and died in the USA. He worked in the Rockefeller Hospital from 1934 to 1960, then in the Center for Cancer Research at the Sloan-Kettering Institute. Here he was a leader of a research team studying the molecular mechanisms of immunity, the effects of chemotherapy with benzimidazole compounds (together with I. Tamm), coxsackie viruses, herpes simplex virus, etc.

Keywords: Igor Tamm, Frank Lappin Horsfall, Tamm-Horsfall protein, uromodulin

Tamm Horsfall Protein – Brief data

Tamm–Horsfall Protein (THP) is named after Igor Tamm (1922–1995) and Franc Horsfall Jr (1906–1971) who described it for the first time in 1952 [1, 2]. The THP protein is an eponym of uromodulin,

a glycoprotein, secreted by the cells in the thick ascending limb of the loop of Henle. It is encoded by a gene located on the 16th chromosome (UMOD-gene). THP is composed of 616 amino acids and with molecular mass of about 90 kDa. It is found between 8–16 gestational week in the embryonal kidney and in amniotic fluid. THP is excreted in the urine of healthy individuals at a rate of about 50 mg/day.

*Galunska B.T. Bulgaria, 9000 Varna, bul. Tzar Osvoboditel 84. Medical University "Prof. Dr. Paraskev Stoyanov" – Varna, Department of Biochemistry, Molecular Medicine and Nutrigenomics. Phone: 0035952677 (2883), E-mail: bistra.galunska@gmail.com

The major pathophysiological roles of THP include [3–5]:

- Protective functions against uroinfections, especially caused by *E. Coli* (trapping the pathogen's pili)
- Potential protector against formation of calcium concrements in the kidney (antilithogenic factor)
- Possible role in the tubular interstitial injuries in different kidney diseases (tubulointerstitial nephritis), tubulitis in response to transplant rejection and others.
- In myelomic nephropathy, THP forms complexes with Bence Jones protein, which in consequence form large cylinders and are involved in the pathogenesis of tubular obstruction and peritubular (interstitial) inflammatory response.
- Defects in UMOD gene leading to development of medullary cystic disease (II-type) and familial juvenile hyperuricemic nephropathy, known as uromodulin-related diseases.

Tamm and Horsfall: Brief biographic data

Igor Tamm is an outstanding cytologist, virologist and biochemist (Fig.1.). He is one of the pioneers in the study of viral replication. Igor Tamm was born on April 27, 1922 in Tapa, Estonia. His father was an architect who died early. Later, after his establishment in the United States, Tamm's mother was a longtime associate of the American Geographic Society. Initially I. Tamm studied at the English State College in Tallinn. Afterwards he graduated medicine (1942–1943) at the Medical faculty of Tartu University, Estonia. During the Second World War, he managed to escape from the Estonia to Stockholm, Sweden, where he continued his medical education in the Karolinska Institute. He graduated medicine in Yale University, USA in 1947. After two-year specialization in Internal Medicine, he started his career as a medical doctor and scientist at the Rockefeller Institute for Medical Research. Igor Tamm has been working continuously in this world-renowned scientific institution. In 1964 he was elected for a professorship. Since 1959, he became a head of the virology lab established by his mentor and co-author Franc Horsfall. In 1992, Igor Tamm became a professor emeritus at the same institution.

Igor Tamm has special merits in the field of virology and cell biology. In the course of studies on the natural inhibitor of viral replication, Tamm and Horsfall isolated and characterized biochemically a new protein named after their names. THP is the first isolated competitive inhibitor of viral adsorption (first step in the development of viral infection), and a substrate of the enzyme neuraminidase breaking down the influenza viruses. I. Tamm was a member of a research team who have thoroughly studied poliomyelitis virus as well as the genetic heterogeneity of the

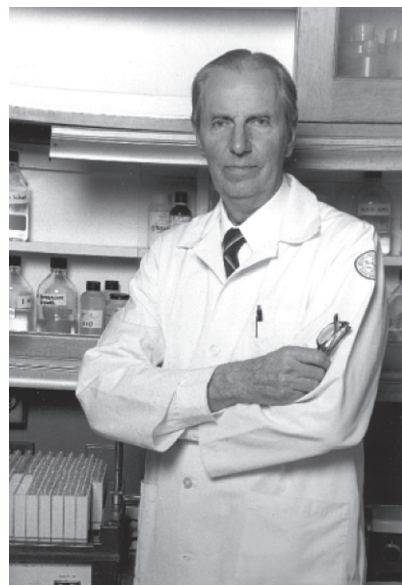


Figure 1. Igor Tamm (1922–1995).

influenza virus. For 20 years, the team led by I. Tamm was conducting research on interferon, interleukins and other cytokines involved in carcinogenesis. His latest publication states that interleukin-6 (IL-6) reduces cell adhesion in ductal breast carcinoma.

I. Tamm and F. Horsfall issued the monograph "Viral and Rickettsia Human Infections", which becomes a desktop reading for generations of professionals and endures several editions. I. Tamm collaborated in various scientific Journals in Immunology, Experimental medicine and immunology. He was a member of the American National Academy of Science (1975) and was awarded by the New York Academy of Sciences. He was the first American scientist awarded by the Alfred Bezon Swedish award "in recognition for his outstanding research on the replication of viruses." Alfred Bezon, a Maecenas and a sponsor of numerous medical and pharmaceutical research studies, was a founder of the first pharmaceutical company in Sweden in 1863.

I. Tamm was a polyglot, perfectly fluent in Es-



Figure 2. Franc Horsfall (1906–1971).

tonian, Russian, English, German and Swedish languages. He married Olive E. Pitkin, a well-known pediatrician. The great scientist died on February 6, 1995 from prolonged chronic lung disease [6].

Franc Lappin Horsfall, Jr was a well-known clinician and virologist with remarkable achievements in internal medicine (Fig.2). F. Horsfall was born on 14.12.1906 in Seattle, Washington, in a family of a well-known surgeon. He initially intended to become an engineer, but later sets out in the footsteps of his father. He studied medicine (1927–1932) in Montreal, Canada, and graduated with a gold medal named after Andrew Holmes (1797–1860), the founder of the first Medical school in Canada. Initially, Horsfall specialized pathology in Boston in the famous Peter Bent Brigham hospital, named after a businessman and a philanthropist, who donated a money for building a "hospital for poor patients". F. Horsfall developed a severe allergy to formalin, which impeded his career as a pathologist and as a surgeon. At the end of 1934 he joined the Rockefeller Institute, which became his workplace over the next 25 years. At that time the hospital at the Institute was in its zenith and attracted young doctors for scientific and clinical specialization. F. Horsfall began studies on pneumococcal capsular polysaccharides and the production of antibodies ("antisera") against them in different animals. He succeeded in detecting a higher efficiency of rabbit antisera compared to those obtained from horses. These antisera application was widely used in clinical practice to treat pneumonia. Later, the pneumococcal antiserum therapy was displaced by the Prontosil, a sulfonamide medication developed and introduced by the German physician and bacteriologist Gerhard Domagk (1895–1965).

After 1937 F. Horsfall's studies were focused on virology and influenza virus. Meanwhile, for 6 months each Sunday he worked with Arne Tiselius (1902–1971), a future Nobel prize winner on electrophoresis of macromolecules. Later, he took part in the so-called "complex" influenza vaccine applied in Great Britain during the Second World War. F. Horsfall's latest research career took place at the Center for Cancer Research at the Sloan-Kettering Institute (Alfred Sloan – a philanthropist and a patron; Charles Kettering, an engineer, holder of 185 patents and a vice president of General Motors). Here he was a leader of a research team studying the molecular mechanisms of immunity, the effects of chemotherapy with benzimidazole compounds (together with I. Tamm), coxsackie viruses, herpes simplex virus, etc. F. Horsfall was one of the first researchers who paid attention to the so-called atypical pneumonias. He has been awarded various awards: Eli Lilly Award

(1937), – the oldest and most prestigious American Microbiological Association Award for Bacteriology and Immunology; the American Philosophy Association Award (1959); a gold medal jubilee at Peter Bent Brigham Hospital (1936) and others. F. Horsfall was a member of many scientific organizations: the American Academy of Arts and Sciences, the American Association of Philosophy, the American Society for Clinical Trials, the American Physician Association, the American Association of Immunologists, of which he was president in 1967. He was an author and a co-author of more than 200 publications.

F. Horsfall married with Norma Campagnari, a nurse. From their marriage three children were born. Franc Lappin Horsfall Jr, died of cancer on 19.02.1971 [7].

REFERENCES:

1. Tamm I, Horsfall FL Jr. Characterization and separation of an inhibitor of viral hemagglutination present in urine. *Proc Soc Exp Biol Med* 1950; 74(1):106–108
2. Tamm I, Horsfall FL Jr. A mucoprotein derived from human urine which reacts with influenza, mumps, and Newcastle disease viruses. *J Exp Med* 1952; 95(1):71–97
3. Devuyt O, Dahan K, Pirson Y, Tamm-Horsfall protein or uromodulin: new ideas about an old molecule. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(7):1290–1294. DOI: 10.1093/ndt/gfh851
4. Kumar S, Muchmore A. Tamm-Horsfall protein–uromodulin (1950–1990). *Kidney Int* 1990; 37(6):1395–4001
5. Rampoldi L, Scolari F, Amoroso A et al. The rediscovery of uromodulin (Tamm-Horsfall protein): from tubulointerstitial nephropathy to chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011; 80(4):338–347. DOI: 10.1038/ki.2011.134
6. Choppin W. Igor Tamm (1922–1995), A biographical memoir. *Nat Acad Sci*. Washington DC, 2007; 2–16
7. Christ GK, Franc Lappin Horsfall, Jr. A biographical memoir. *Nat Acad Sci*. Washington DC, 1979; 232–267

Authors:

Assoc. prof. Dr. Paskalev Dobrin Nikolaev, PhD, MD
Bulgaria, 9000 Varna, bul. Tzar Osvoboditel 84. Medical University "Prof. Dr. Paraskev Stoyanov" – Varna, Medical College, Department "Medical laboratory assistant", associate professor.
Phone: 0035952677 (2255), e-mail: dobrinpaskalev@yahoo.com

Prof. Galunska Bistra Tzaneva, PhD
Bulgaria, 9000 Varna, bul. Tzar Osvoboditel 84. Medical University "Prof. Dr. Paraskev Stoyanov" – Varna, Department of Biochemistry, Molecular Medicine and Nutrigenomics, professor.
Phone: 0035952677 (2883), e-mail: bistra.galunska@gmail.com

Assoc. prof. Dr. Diana Petkova-Valkova, PhD, MD
Bulgaria, 9000 Varna, bul. Hristo Smirnenski 1. University Hospital at the Medical University "Prof. Dr. Paraskev Stoyanov" – Varna, Department "Internal Medicine", associate professor.
Phone: 0035952677 (1254), e-mail: dipetkova@hotmail.com

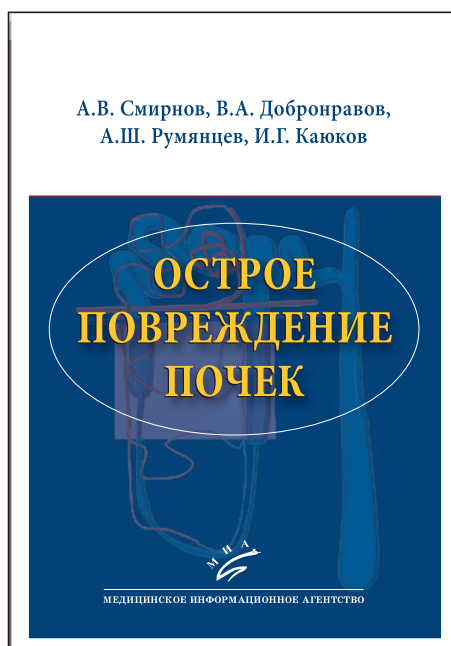
The authors declare no conflict of interest.

Поступила в редакцию: 31.09.2018

Принята в печать: 01.02.2019

Article received: 31.09.2018

Accepted for publication: 01.02.2019



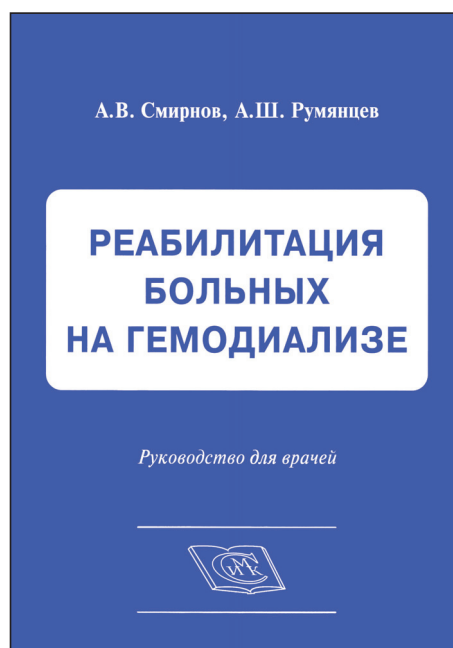
Глава 1.	Концепция, классификации, эпидемиология ОПП	
	(И.Г. Каюков, А.В. Смирнов).....	11
1.1.	Концептуальные проблемы ОПП.....	11
1.2.	Эпидемиология ОПП.....	21
1.3.	Исходы и прогноз ОПП.....	24
	Литература.....	27
Глава 2.	Обзор патофизиологии острого повреждения почек	
	(В.А. Добронравов).....	30
2.1.	Факторы, определяющие клубочковую фильтрацию.....	31
2.2.	Преренальное ОПП (преренальная азотемия).....	35
2.3.	Тубулярный некроз.....	40
2.3.1.	Механизмы ишемического повреждения тубулярного эпителия (ишемический тубулярный некроз).....	40
2.3.2.	Механизмы токсического повреждения тубулярного эпителия ОПП (токсический тубулярный некроз).....	52
2.3.3.	Пигментный острый тубулярный некроз.....	59
2.3.4.	Повреждение и регенерационные процессы при тубулярном некрозе.....	63
2.4.	Механизмы ОПП при повреждении клубочка (гломерулярное ОПП).....	65
2.4.1.	ОПП при воспалительном поражении клубочков.....	65
2.4.2.	ОПП при тромботической микроангиопатии.....	68
2.5.	ОПП на фоне интерстициального воспаления (острый интерстициальный нефрит).....	71
2.6.	Обструкция оттока мочи как причина ОПП.....	74
	Литература.....	76

А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.Ш. Румянцев, И.Г. Каюков
ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК

Глава 3.	Клиника и диагностика острого повреждения почек	
	(А.В. Смирнов).....	80
3.1.	Методологические принципы клинической диагностики острого повреждения почек. Концепция континуума клинической диагностики	80
3.2.	Предиктивная диагностика острого повреждения почек	84
3.2.1.	Клиническая эпидемиология вне- и внутрибольничного острого повреждения почек.....	84
3.2.2.	Факторы риска и ассоциированные состояния при остром повреждении почек.....	87
3.2.3.	Значение биомаркеров в предиктивной диагностике острого повреждения почек (Я.Ю. Пролетов, Е.С. Саганова, О.В. Галкина)	94
3.3.	Презентационная диагностика острого повреждения почек.....	106
3.3.1.	Варианты клинической презентации острого повреждения почек.....	107
3.3.2.	Семиологическая дифференциальная диагностика симптома олиго-/анурии.....	110
3.3.3.	Диагностика неолитургических вариантов острого повреждения почек. Дифференциальная диагностика ОПП и ХБП.....	147
3.3.4.	Клиническое течение, осложнения и прогноз острого повреждения почек.....	149
	Литература.....	194
Глава 4.	Клинические синдромы острого повреждения почек	
	(А.В. Смирнов).....	207
4.1.	Клинические синдромы гипоперфузии почек.....	207
4.1.1.	Патогенетические факторы гипоперфузии почек. Понятие о шоке.....	207
4.1.2.	Гиповолемический синдром.....	217
4.1.3.	Кардиоренальные синдромы	228
4.1.4.	Синдром интраабдоминальной гипертензии	238
4.1.5.	Гепаторенальный синдром (А.Ш. Румянцев).....	242
4.1.6.	Острый макроваскулярный синдром	252
4.1.7.	Острый ишемический тубулярный некроз и острый кортикальный некроз	254
4.2.	Гломерулярные синдромы при остром повреждении почек	255
4.2.1.	Острый и быстро прогрессирующий нефритические синдромы.....	256
4.2.2.	Острый микроваскулярный синдром.....	267
4.3.	Тубулоинтерстициальные синдромы острого повреждения почек	280
4.3.1.	Клинико-морфологические корреляции при поражении тубулоинтерстиция	280
4.3.2.	Синдром острого токсического тубулярного некроза	283
4.3.3.	Острый гем-пигментный синдром	286
4.3.4.	Острый тубулоинтерстициальный нефритический синдром.....	295
	Литература.....	298

А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.Ш. Румянцев, И.Г. Каюков
ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК

Глава 5.	Общие принципы лечения и профилактики ОПП (А.Ш. Румянцев).....	305
5.1.	Профилактика ОПП.....	305
5.2.	Лечение преренального ОПП	320
5.3.	Лечение ренального ОПП.....	329
5.4.	Лечение постренального ОПП	333
5.5.	Нутритивная поддержка при ОПП	334
5.6.	Заместительная почечная терапия при ОПП	339
5.7.	Перспективы профилактики и лечения ОПП	350
	Литература.....	352
Глава 6.	Частные вопросы диагностики и лечения острого повреждения почек.....	357
6.1.	Особенности острого повреждения почек у детей (Н.Д. Савенкова, М.А. Чемоданова)	357
6.1.1.	Терминология и классификация ОПП у детей.....	357
6.1.2.	Эпидемиология ОПП у детей	359
6.1.3.	Этиология ОПП у детей.....	359
6.1.4.	Диагностика ОПП у детей.....	361
6.1.5.	Степени тяжести ОПП у детей.....	364
6.1.6.	Терапия ОПП у детей	365
6.1.7.	Прогноз и исход ОПП у детей.....	368
	Литература	370
6.2.	Профилактика и лечение ОПП при сепсисе (А.Ш. Румянцев).....	371
6.2.1.	Эпидемиология и определение термина сепсис	371
6.2.2.	Патогенез ОПП при сепсисе	373
6.2.3.	Профилактика сепсиса.....	378
6.2.4.	Профилактика и лечение ОПП при сепсисе.....	379
	Литература	383
6.3.	Профилактика и лечение ОПП при ожоговой болезни (А.Ш. Румянцев).....	383
6.3.1.	Ожоги и ожоговая болезнь	383
6.3.2.	Патогенез ОПП при ожоговой болезни.....	387
6.3.3.	Лечение ожоговой болезни	388
	Литература	392
6.4.	Контраст-индуцированное ОПП (И.Г. Каюков, А.Ш. Румянцев)	393
6.4.1.	Терминология и определения	393
6.4.2.	Этиопатогенез	394
6.4.3.	Эпидемиология	395
6.4.4.	Клиника и диагностика.....	396
6.4.5.	Профилактика и лечение.....	397
6.4.6.	Заключение	411
	Литература	412
6.5.	Острое повреждение почек при лептоспирозе (Т.В. Антонова, И.Г. Каюков).....	415
	Литература	428
6.6.	Острое повреждение почек при хантавирусных инфекциях (И.Г. Каюков, Т.В. Антонова).....	430
	Литература	444
6.7.	Острое повреждение почек после трансплантации гемопозитических стволовых клеток (К.А. Смирнов)	446
	Литература	467
	Приложение (О.В. Галкина, И.Г. Каюков)	472



Авторский коллектив	8
Предисловие	9
Глава 1. Факторы ограничения жизнедеятельности и физической работоспособности пациентов с терминальной почечной недостаточностью.....	11
1.1. Белково-энергетическая недостаточность и воспалительный стресс (А.Ш. Румянцев)	19
1.2. Саркопения у больных, получающих заместительную почечную терапию (Р.В. Голубев, А.В. Смирнов)	19
Глава 2. Методология оценки нарушений функций организма и ограничения жизнедеятельности при терминальной почечной недостаточности	44
2.1. Методы оценки нарушений функций организма (К.А. Вишневский, А.Ш. Румянцев).....	44
2.1.1. Виды нарушений функций организма человека	44
2.1.2. Оценка ограничения жизнедеятельности	45
2.2. Оценка качества жизни пациентов с терминальной почечной недостаточностью (И.А. Васильева)	47
Приложение. Опросник KDQOL-SF™ 1.3	73
Глава 3. Антропометрические и лабораторные методы оценки физического состояния больного	91
3.1. Антропометрические и лабораторные методы диагностики белково-энергетической недостаточности (А.Ш. Румянцев)	91
3.1.1. Диетическая оценка	92
3.1.2. Субъективная глобальная оценка	95
3.1.3. Функциональные тесты	97
3.1.4. Лабораторная оценка	97
3.1.5. Антропометрические показатели и показатели состава тела.....	99
3.1.6. Основные принципы лечения белково-энергетической недостаточности питания у пациентов, получающих лечение хроническим гемодиализом.....	106

Приложения. Нормативы потребления основных питательных веществ у пациентов, получающих лечения хроническим гемодиализом	111
А. Потребление белка.....	111
Б. Калорийность диеты	112
В. Потребления основных минералов	113
3.2. Биоимпедансометрия (К.А. Вишневский, А.В. Смирнов)	115
3.3. Тест с 6-минутной ходьбой (К.А. Вишневский)	117
Глава 4. Физическая реабилитация пациентов с ХБП С5д	125
4.1. Общие принципы применения дозированных физических нагрузок и их эффективность (К.А. Вишневский, А.Ш. Румянцев).....	126
4.2. Влияние дозированных физических нагрузок в междиализный период на функциональное состояние организма пациентов с ХБП, получающих лечение гемодиализом (Н.Ю. Коростелева, А.В. Смирнов, А.Ш. Румянцев).....	135
4.2.1. Влияние дозированных физических нагрузок на показатели пищевого статуса.....	135
4.2.2. Влияние дозированных нагрузок на динамику физической работоспособности.....	139
4.2.3. Влияние дозированных физических нагрузок на состояние сердечно-сосудистой системы	146
4.2.4. Динамика артериального давления по результатам суточного мониторинга	149
4.2.5. Динамика пульсового давления по результатам суточного мониторинга	151
4.2.6. Влияние дозированных физических нагрузок на структурно-функциональные особенности миокарда левого желудочка.....	153
4.2.7. Влияние дозированных физических нагрузок на выраженность анемии.....	158
4.2.8. Влияние дозированных физических нагрузок на дислипидемию.....	159
4.2.9. Влияние дозированных ФН на состояние дыхательной системы.....	161
4.2.10. Причины нерегулярности занятий лечебной гимнастикой	169
4.2.11. Кумулятивная выживаемость больных на фоне дозированных физических нагрузок	174
4.2.12. Интердиализные тренировки: механизмы действия и возможные ограничения.....	176
Приложения	188
Примерный комплекс упражнений I двигательного режима	188
Примерный комплекс упражнений II двигательного режима	189
Примерный комплекс упражнений III двигательного режима.....	190
4.3. Дозированные физические нагрузки на велотренажере (К.А. Вишневский, А.В. Смирнов)	192
4.4. Накожная билатеральная электростимуляция мышц (НБЭМ) нижних конечностей (К.А. Вишневский, А.В. Смирнов)	195
Приложения	198
Опросник оценки выраженности ограничений жизнедеятельности Бартел, адаптированный для пациентов с ХБП 5Д	198
Шкала Борга для оценки восприятия тяжести физической нагрузки и выраженности одышки и усталости.....	203
Рекомендации по организации и выполнению дозированных физических нагрузок на велотренажере во время сеанса ГД	203
Рекомендации по выполнению накожной билатеральной электростимуляции мышц нижних конечностей во время сеанса ГД	204

Глубокоуважаемые авторы! С 2019 года в Правила для авторов внесены ряд изменений. Перед направлением рукописи в Редакцию просим Вас внимательно с ними ознакомиться. Работы, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.

Для удобства Вашей работы на сайте журнала <https://journal.nephrolog.ru/> в разделе «Авторам» размещены ряд шаблонов, использование которых существенно упростит подготовку рукописи согласно Правилам.

Журнал «Нефрология» публикует статьи по актуальным вопросам клинической и экспериментальной нефрологии и смежных областей.

Информация представляется в следующем виде: **передовые и оригинальные статьи, обзоры, лекции, материалы для последипломного образования по нефрологии, наблюдения из практики, краткие сообщения, 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.), **официальные документы, юбилей, реклама.**

Все статьи, поступающие в Редакцию, проверяются системой «Антиплагиат» (<https://www.antiplagiat.ru/>), рецензируются двумя экспертами, обсуждаются на заседаниях Редколлегии. Подробнее информация о политике журнала размещена на сайте <https://journal.nephrolog.ru/> в разделе «О журнале».

Направляя статью в журнал, авторы гарантируют, что поданные материалы не были ранее опубликованы полностью или по частям, в любой форме, в любом месте или на любом языке. Также авторы гарантируют, что статья не представлена для рассмотрения и публикации в другом журнале.

К статье должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором выполнена работа (образец сопроводительного письма размещен на сайте журнала, <https://journal.nephrolog.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>, и на последней странице Правил в бумажной версии журнала). 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».

Сканы указанных документов должны быть направлены в Редакцию одновременно с рукописью (в формате PDF или JPEG; см. *Общие правила*). Оригиналы – направлены почтой или переданы лично (если применимо).

Общие правила.

Рукопись должна быть загружена на сайт из личного кабинета одного из авторов (сайт <https://journal.nephrolog.ru/> → Авторам → Отправка статей).

Все компоненты статьи должны быть в ОДНОМ файле в формате doc или docx.

Печать шрифтом Times New Roman не менее 12-го кегля через 2 интервала с полями в 2,5 см по обе стороны текста. Отдельными файлами (в формате PDF или JPEG) загружаются официальное направление учреждения, первая страница статьи с визой и подписью научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения, а также последняя страница с подписью всех авторов.

Рукопись статьи должна включать: 1) титульный лист; 2) реферат; 3) ключевые слова; 4) текст статьи; 5) таблицы; 6) иллюстрации; 7) библиографический список; 8) сведения о конфликте интересов; 9) сведения об авторах.

Титульный лист должен содержать на русском и английском языках:

1) инициалы и фамилии авторов; 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, город, страна. Аббревиатуры, например, НИИ, СПбГМУ и т.д., недопустимы. Если авторов несколько и работают они в разных учреждениях, то приводится список этих учреждений с цифровыми ссылками принадлежности авторов к определенному учреждению; 4) информацию об авторе, с которым Редакция и читатели могут вести переписку: фамилия, инициалы, полный почтовый адрес, телефон, e-mail, ORCID. При отсутствии номера ORCID* его необходимо получить, зарегистрировавшись на сайте <https://orcid.org/>; 5) сведения о каждом из авторов: фамилия, имя, отчество (полностью), ученая степень/звание, полный почтовый адрес учреждения, название учреждения, подразделение, должность, телефон, адрес электронной почты, ORCID* (предоставление ORCID является обязательным для автора, ответственного за контакты с Редакцией и читателями; для остальных авторов – желательным). Пример оформления сведений об одном из авторов:

Проф. Кротов Михаил Петрович, д-р мед. наук
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) 3463926; E-mail: krotov@mail.ru. ORCID: 0000-0000-0000-0000

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 Propedeutics of Internal Diseases. Phone: (812) 3463926; E-mail: krotov@mail.ru. ORCID: 0000-0000-0000-0000

На сайте журнала размещен шаблон оформления титульного листа (<https://journal.nephrolog.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>).

Реферат оригинальной статьи должен быть структурированным и *включать пять обязательных рубрик*: а) введение; б) цель исследования; в) пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ); г) результаты; д) заключение. Реферат должен быть информативным, соответствовать содержанию статьи и составлять по объёму 200–250 слов. После реферата помещаются **«ключевые слова»** (от 3 до 10 слов), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. *Рефераты обзоров, лекций и других материалов составляются в произвольной форме. Объем реферата прежний – 200–250 слов. И реферат, и ключевые слова представляются на русском и английском языках.*

На сайте журнала размещен шаблон оформления реферата (<https://journal.nephrolog.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>).

Текст оригинальной статьи должен иметь следующую структуру: *введение, пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ), результаты, обсуждение, заключение. Объединение рубрик недопустимо!* (например, «Результаты и обсуждение»). Подобные статьи не рассматриваются и не рецензируются.

Рубрикация обзоров, лекций, дискуссионных статей, наблюдений из практики, методических сообщений может быть произвольной.

Введение. В нем кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации, формулируется необходимость проведения исследования и его цель.

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. 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. Следует представлять их 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. Следует выделить новые и важные аспекты результатов исследования и по возможности сопоставлять их с литературными данными. Не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты».

Заключение должно кратко суммировать основные итоги работы. В этот раздел можно включить обоснованные рекомендации.

На сайте журнала размещен шаблон оформления текста оригинальной статьи (<https://journal.nephrolog.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>).

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.

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/ЕЕС) 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.

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 следует включать ссылки на диссертационные работы и тезисы конференций**, так как для рецензентов ознакомление с ними затруднительно.

Таблицы. В тексте статьи таблицы располагаются в месте первого упоминания. Каждая таблица печатается через два интервала и должна иметь название и порядковый номер. Нумерацию следует выполнять арабскими цифрами, последовательно, по мере использования таблиц в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. Необходимо всегда указывать, в каком виде представлены в таблице центральные тенденции (средняя арифметическая $\pm$ ошибка средней и т.п.), величину показателя статистической значимости. *При наборе таблиц не надо использовать символы, имитирующие линейки (псевдографику, дефис, символ подчеркивания).* **Название таблицы и примечания к ней должны быть переведены на английский язык.**

Примеры оформления таблиц размещены на сайте журнала (<https://journal.nephrolog.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>).

Иллюстрации (рисунки, схемы, диаграммы) располагаются в тексте статьи в месте их первого упоминания. Нумерация – арабскими цифрами, последовательная, по мере упоминания. Иллюстрации должны быть представлены в электронном виде в формате *TIF, *JPG (фотографии – только в формате *TIF), не должны быть перегружены текстовыми надписями. Подписи к иллюстрациям печатаются через два интервала. 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. **Названия иллюстраций и примечаний к ним, текст «легенды» должны быть переведены на английский язык.**

Иллюстрации публикуются в черно-белом варианте, что необходимо учитывать при маркировке столбиковых диаграмм и графиков. *Иллюстрации могут быть опубликованы в цветном формате за счет авторов.* Авторы, желающие поместить иллюстрации в таком виде, должны предварительно согласовать данный вопрос с Редакцией.

Примеры оформления иллюстраций размещены на сайте журнала (<https://journal.nephrolog.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>).

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)».

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.*

Не следует включать в библиографический список авторефераты кандидатских и докторских диссертаций, так как их основные результаты должны быть опубликованы в журналах из списка ВАК (это один из справедливых способов увеличения импакт-фактора научного журнала) индекса Хирша. Также не следует включать в библиографический список тезисы докладов, так как для рецензентов ознакомление с ними затруднительно.

Библиографический список должен содержать в основном ссылки на публикации не старше 5 лет. Число ссылок на любые публикации старше 10 лет не может превышать 20 % от библиографического

списка. Приветствуются ссылки на статьи, опубликованные в журнале «Нефрология».

Порядок составления библиографического списка следующий: а) фамилия (и) и инициалы автора (ов) книги или статьи; б) название книги или статьи; в) выходные данные; г) DOI (Digital Object Identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Проверять наличие DOI следует на сайте <https://search.crossref.org/>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название публикации на английском языке. Подавляющее большинство зарубежных журнальных статей и многие русскоязычные статьи, опубликованные после 2013 года, зарегистрированы в системе CrossRef и имеют уникальный DOI.

При авторском коллективе до 4 человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилии; точки между и после инициалов ставятся). 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 в конце описания библиографического источника не ставятся.

Авторы несут ответственность за правильность оформления ссылок и, следовательно, возможность их корректного распознавания и автоматического цитирования.

Ссылки на журнальные статьи. 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 журнала (или, если применимо, – № 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. Названия отечественных журналов в библиографическом списке следует приводить в общепринятых сокращениях, иностранных – в принятых в PubMed.

Пример ссылки на англоязычную статью:

1. 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

Ссылки на русскоязычные источники приводятся не только на языке оригинала, но и на английском языке. Англоязычная часть должна находиться непосредственно после русскоязычной в квадратных скобках []. В самом ее конце в круглые скобки по-

мещают указание на исходный язык оригинала (In Russ.). За квадратной скобкой необходимо указать DOI, если таковой имеется. Правильность перевода является ответственностью авторов.

Фамилии и инициалы всех авторов и название статьи на английском языке следует приводить так, как они даны в оригинальной публикации. Уточнить данные можно на сайте Научной электронной библиотеки (<https://elibrary.ru/>) или собственном сайте журнала. Название журнала должно соответствовать варианту, зарегистрированному в ISSN. Многие сайты журналов размещают на своих страницах уже готовые ссылки для цитирования (русско- и англоязычные). После названия журнала – выходные данные (см. выше).

Пример ссылки на русскоязычную статью при отсутствии англоязычных данных в исходном тексте (выполнена транслитерация):

1. Шестакова МВ, Чугунова ЛА, Шамхалова МШ и др. Диабетическая нефропатия: факторы риска быстрого прогрессирования почечной недостаточности. *Тер арх* 1999;71(6):45–49 [Shestakova MV, Chugunova LA, Shamhalova MSh i dr. Diabeticheskaja nefropatija: faktory riska bystrogo progressirovaniya pochechnoj nedostatochnosti. *Ter arh* 1999;(6):45–49 (In Russ.)]

Пример ссылки на русскоязычную статью при наличии англоязычных данных в исходном тексте и DOI:

1. Мухин НА, Богданова МВ, Рамеев ВВ, Козловская ЛВ. Аутовоспалительные заболевания и поражения почек. *Тер арх* 2017;89(6):4–20 [Mukhin NA, Bogdanova MV, Rameev VV, Kozlovskaya LV. Auto-inflammatory diseases and kidney involvement. *Ter arh* 2017;89(6):4–20 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh20178964-20

Пример ссылки на русскоязычную статью, опубликованную в журнале «Нефрология»:

1. Наточин ЮВ. Нефрология и фундаментальная наука. *Нефрология* 2012;16(1):9–21 [Natochin YuV. Nephrology and fundamental science. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2012;16(1):9–21 (In Russ.)]

Точки в конце описания библиографического источника не ставятся.

Ссылка на книгу. 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 ее выходные данные. Название книги выделяется курсивом. В самом ее конце в круглые скобки помещают указание на исходный язык оригинала (In Russ.).

Примеры:

1. Волошин АИ, Субботин ЮК. *Болезнь и здоровье: две стороны приспособления*. Медицина, М., 1998;5–17 [Voloshin AI, Subbotin JuK. *Disease and health: two sides of the adjustments*. Medicina, M., 1998;5–17 (In Russ.)]

2. Ноздрачев АД. Функциональная морфология сердечно-сосудистой системы. В: Чазов ЕИ, ред. *Болезни органов кровообращения*. Медицина, М., 1997;8–89 [Nozdrachev AD. *Functional morphology of the cardiovascular system*. V: Chazov EI, red. *Diseases of the circulatory system*. Medicina, M., 1997;8–89 (In Russ.)]

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

Точки в конце описания библиографического источника не ставятся.

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 при-

чина 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.

Порядок публикации статей. 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».

Плата за публикацию. 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.

Информация о политике журнала, включая этику публикаций, рецензирование и редактирование, авторское право и прочее, подробно размещена на сайте <https://journal.nephrolog.ru/> в соответствующем разделе (см. раздел «О журнале» → «Политика журнала»).

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: полугодовая подписка – **45860**; годовая подписка – **47959**.

	Абонемент на газету журнал	47959	индекс издания									
	НЕФРОЛОГИЯ											
	наименование издания											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	Куда почтовый индекс адрес											
Кому фамилия, инициалы												

	Доставочная 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:												

	Абонемент на газету журнал	45860	индекс издания									
	НЕФРОЛОГИЯ											
	наименование издания											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	Куда почтовый индекс адрес											
Кому фамилия, инициалы												

	Доставочная 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:												

