

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

# ФАРМАКОТЕРАПИЯ

6  
2015

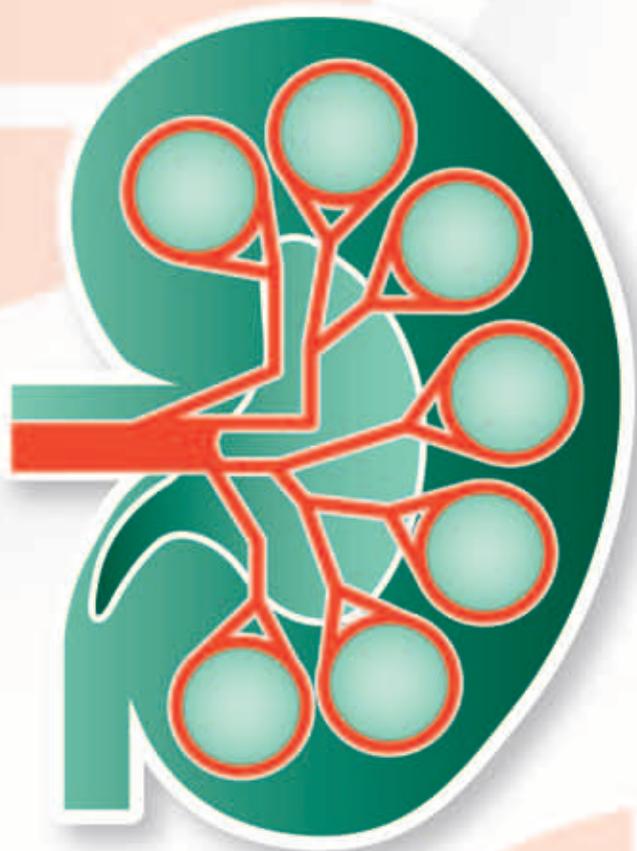
*урология и нефрология*



**ИЗБРАННЫЕ  
ВОПРОСЫ  
НЕФРОЛОГИИ**

**С П Е Ц Ы П У С К**

# Фрагмин® – безопасный антикоагулянт для профилактики венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений у пациентов с нарушением функции почек\*<sup>3</sup>



\* у больных с тяжелой почечной недостаточностью, получающих далтепарин в течение 10 дней

Следует соблюдать осторожность при назначении Фрагмина® пациентам с повышенным риском развития кровотечений; к этой группе относятся пациенты с тромбоцитопенией, нарушениями функций тромбоцитов, тяжелой печеночной или почечной недостаточностью, неконтролируемой артериальной гипертензией, гипертонической или диабетической ретинопатией<sup>4</sup>.

## Фрагмин® в профилактической дозе 5 000 МЕ не повышает риск кровотечений у больных с почечной недостаточностью, т.к. не аккумулируется в организме<sup>1-3</sup>

### Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Фрагмин®<sup>4</sup>

**Международное непатентованное название: далтепарин натрия**  
**Фармакотерапевтическая группа: антикоагулянтное средство прямого действия.**

#### Показания к применению

- лечение острого тромбоза глубоких вен и тромбозов легочной артерии;
- профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа или гемофильтрации у пациентов с острой или хронической почечной недостаточностью;
- профилактика тромбообразования при хирургических вмешательствах;
- **профилактика тромбоэмболических осложнений у больных с терапевтическим заболеванием в острой фазе и ограниченной подвижностью (в том числе при состояниях, требующих постельного режима);**

- нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда (без зубца Q на ЭКГ);
- длительное лечение (до 6 месяцев) с целью предотвращения рецидива венозных тромбозов и легочных тромбозов у больных с онкологическими заболеваниями.

#### Противопоказания

- повышенная чувствительность к далтепарину натрия или к другим низкомолекулярным гепаринам и/или гепарину;
- иммунная тромбоцитопения (вызванная гепарином в анамнезе или подозрение на ее наличие);
- кровотечение (клинически значимое);
- выраженные нарушения системы свертывания крови;
- септический эндокардит;
- недавние травмы или оперативные вмешательства на органах цен-

- тральной нервной системы, органах зрения и/или слуха; в связи с повышенным риском кровотечения, высокие дозы препарата Фрагмин® нельзя применять у пациентов, которым планируется проведение спинальной или эпидуральной анестезии, или же других процедур, сопровождающихся люмбальной пункцией.

#### Способ применения и дозы

Фрагмин® нельзя вводить внутримышечно.

#### Побочное действие

Отмечаются следующие побочные явления (с частотой  $\geq 1\%$ ): кровотечения, гематома в месте инъекции, обратимая тромбоцитопения легкой степени (I типа), боль в месте инъекции, аллергические реакции, а также преходящее повышение активности «печеночных» трансаминаз.

П N014647/01-140109; П N014647/02-160109; П N012506/01-150711



ООО «Пфайзер»  
Россия, 123317, Москва, Пресненская наб., д.10,  
БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)  
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.

1. Douketis J et al. Arch Intern Med 2008; 168: 1805-1812.
2. Geerts WH et al. Chest 2008; 133: 381S-453S.
3. P.Shhmid et al. Swiss Med WKLY 2009;139 (31-32): 438-452
4. Инструкция по медицинскому применению препарата Фрагмин®

Эффективная фармакотерапия  
6/2015. Урология и нефрология  
Спецвыпуск «Избранные вопросы  
нефрологии»

ISSN 2307-3586

**Главный редактор**

член-корр. РАМН, докт. мед. наук, проф. Ю.Г. АЛЯЕВ

**Ответственный секретарь**

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

**Редакционная коллегия**

докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОБОРОДОВ

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

член-корр. РАМН, докт. мед. наук, проф. А.В. КАРАУЛОВ

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

докт. мед. наук, проф. А.Ю. ОВЧИННИКОВ

докт. мед. наук, проф. О.Д. ОСТРОУМОВА

докт. мед. наук, проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ

докт. мед. наук В.Р. ХАЙРУТДИНОВ

докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

**Редакционный совет направления**

**«Урология и нефрология»**

О.И. АПОЛИХИН, И.А. АПОЛИХИНА,

А.З. ВИНАРОВ, С.П. ДАРЕНКОВ,

Т.И. ДЕРЕВЯНКО, В.М. ЕРМОЛЕНКО,

С.Ю. КАЛИНЧЕНКО, А.А. КАМАЛОВ,

В.А. КОВАЛЕВ, М.И. КОГАН,

Н.Л. КОЗЛОВСКАЯ, Б.К. КОМЯКОВ,

К.Л. ЛОКШИН, О.Б. ЛОРАН,

А.Г. МАРТОВ, А.М. МИЛЛЕР,

Н.А. МИХАЙЛОВА, Т.С. ПЕРЕПАНОВА,

Д.Ю. ПУШКАРЬ, В.В. РАФАЛЬСКИЙ,

И.В. ЧЕРНЫШЕВ, Е.М. ШИЛОВ

© Агентство медицинской информации «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3. тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор Агентства медицинской  
информации «Медфорум» А. СИНИЧКИН

Руководитель проекта

«Урология и нефрология»

Т. ФАЛЕЕВА (t.faleeva@medforum-agency.ru)

Выпускающий редактор А. ЗИМЕНКОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер С. НОВИКОВ

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Подписка и распространение

Т. КУДРЕШОВА (t.kudreshova@medforum-agency.ru)

Отпечатано в типографии

ООО «Юнион Принт». Тираж 8500 экз.

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» 70271

Редакция не несет ответственности за содержание

рекламных материалов.

Любое воспроизведение материалов и их фрагментов

возможно только с письменного разрешения редакции

журнала. Мнение редакции может не совпадать

с мнением авторов

**Авторы, присылающие статьи для публикации,**

**должны быть ознакомлены с инструкциями**

**для авторов и публичным авторским договором.**

**Информация размещена на сайте [www.eftj.ru](http://www.eftj.ru)**

**Журнал «Эффективная фармакотерапия»**

**включен в Российский индекс**

**научного цитирования (РИНЦ)**

# Содержание

## Стандарты лечения

- М. GRABE, R. BARTOLETTI, T.E. BJERKLUND-JOHANSEN, H.M. ÇEK,  
R.S. PICKARD, P. TENKE, F. WAGENLEHNER, B. WULLT  
Инфекции мочевыводящих путей у пациентов с почечной недостаточностью,  
после трансплантации почки, с сахарным диабетом и иммуносупрессией.  
Рекомендации Европейской ассоциации урологов 4

## Клинические исследования

- С.Н. ОЖГИХИН, Д.Х. КАЛИМУЛЛИНА, Э.Д. ВАЛЕЕВА, И.Р. КУРБАНГУЛОВ  
Полиморфный вариант С3435Т гена множественной лекарственной  
устойчивости MDR1 у больных с трансплантированной почкой 16
- Н.А. МИХАЙЛОВА  
Возможности применения фитопрепаратов в терапии гиперурикемии  
у больных хронической болезнью почек третьей – пятой стадии 20
- Д.В. ФЕДОРОВ, Е.В. ШУТОВ  
Применение специализированного продукта лечебного питания  
для коррекции питательного статуса у больных на диализе 24

## Обзор

- В.М. ЕРМОЛЕНКО, Н.Н. ФИЛАТОВА  
Эффективность и безопасность новых железосодержащих  
фосфатсвязывающих препаратов 30
- А.Ю. НИКОЛАЕВ  
Неблагоприятные кардиологические осложнения у больных  
хронической болезнью почек на регулярном гемодиализе 36

Effective Pharmacotherapy. 2015.  
Issue 6. Urology and Nephrology.  
Special Issue 'Selected Problems  
in Nephrology'

ISSN 2307-3586

**Editor-in-Chief**

Yu.G. ALYAYEV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

**Executive Editor**

I.S. BAZIN, MD, DMSci

**Editorial Board**

V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.

A.V. KARAULOV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

D.F. KHRITININ, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.

A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.

O.D. OSTROUMOVA, MD, DMSci, Prof.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.

Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

**Editorial Council**

O.I. APOLIKHIN, I.A. APOLIKHINA

I.V. CHERNYSHOV, S.P. DARENKO,

T.I. DEREVYANKO, S.Yu. KALINCHENKO,

A.A. KAMALOV, M.I. KOGAN,

B.K. KOMYAKOV, V.A. KOVALEV,

N.L. KOZLOVSKAYA, K.L. LOKSHIN,

O.B. LORAN, A.G. MARTOV,

N.A. MIKHAYLOVA, A.M. MILLER,

T.S. PEREPANOVA, D.Yu. PUSHKAR,

V.V. RAFALSKY, Ye.M. SHILOV,

A.Z. VINAROV, V.M. YERMOLENKO

© **Medforum Publishing House**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

**General Manager**

A. SINICHKIN

**Advertising Manager**

T. FALEYEVA

t.faleeva@medforum-agency.ru

# Contents

## Treatment Standards

M. GRABE, R. BARTOLETTI, T.E. BJERKLUND-JOHANSEN, H.M. ÇEK, R.S. PICKARD, P. TENKE, F. WAGENLEHNER, B. WULLT  
Urinary Tract Infections in Renal Insufficiency, Transplant Recipients, Diabetes Mellitus and Immunosuppression.  
Guideline of the European Association of Urology

4

## Clinical Studies

S.N. OZHGIKHIN, D.Kh. KALIMULLINA, E.D. VALEYEVA, I.R. KURBANGULOV  
C3435T Polymorphism of the Multidrug Resistance MDR1 Gene in Patients with Kidney Transplants

16

N.A. MIKHAYLOVA  
Possible Application of Phytopreparations in Therapy of Hyperuricemia in Patients with Chronic Renal Disease, Stage III–V

20

D.V. FYODOROV, Ye.V. SHUTOV  
Use of a Specialized Therapeutic Nutritional Product for Correction of Nutritional Status in Patients Undergoing Dialysis

24

## Review

V.M. YERMOLENKO, N.N. FILATOVA  
Efficacy and Safety of Novel Iron-Containing Phosphate-Binding Drugs

30

A.Yu. NIKOLAYEV  
Unfavorable Cardiologic Complications in Patients with Renal Disease Undergoing Routine Hemodialysis

36

ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ  
«РОССИЙСКОЕ ДИАЛИЗНОЕ ОБЩЕСТВО»  
под эгидой МЕЖДУНАРОДНОГО ОБЩЕСТВА НЕФРОЛОГОВ  
в рамках программы Global Outreach



## Научно-практическая конференция, посвященная Всемирному дню почки – 2015

Всемирный день почки отмечается по инициативе  
Международного общества нефрологов с 2006 г.  
Целью мероприятий, посвященных Всемирному дню почки,  
является повышение осведомленности общественности  
о проблемах, связанных с почечными заболеваниями.

Заболевания почек широко распространены, опасны для здоровья, но с ними можно успешно бороться. Это главное, о чем напоминает Всемирный день почки. Всемирный день почки – 2015 посвящен проблеме заболеваний почек в неблагополучных регионах и будет проходить под лозунгом «Здоровые почки для всех!»

В программе научно-практической конференции, проводимой Российским диализным обществом, – выступления ведущих российских нефрологов, касающиеся выявления, предупреждения и лечения заболеваний почек, а также лекция профессора Роджера Леви (Бразилия), посвященная проблеме беременности у женщин с заболеваниями почек.

### 20 марта 2015 г.

Место проведения:

гостиница «Холидей Инн Москва Сокольники»

Контакты:

Российское диализное общество  
123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3  
Тел./факс: 8 (499) 196-1011  
e-mail: [rosdialysis@mail.ru](mailto:rosdialysis@mail.ru), сайт: [www.nephro.ru](http://www.nephro.ru)



# Инфекции мочевыводящих путей у пациентов с почечной недостаточностью, после трансплантации почки, с сахарным диабетом и иммуносупрессией. Рекомендации Европейской ассоциации урологов\*

M. Grabe, R. Bartoletti, T.E. Bjerklund-Johansen, H.M. Çek, R.S. Pickard, P. Tenke, F. Wagenlehner, B. Wullt

*Представлены данные, касающиеся влияния острых инфекций мочевыводящих путей (ИМП) на почки, взаимосвязи ИМП и хронических заболеваний почек. Рассмотрены факторы развития ИМП после трансплантации почки. Приведены схемы антибактериальной терапии ИМП при почечной недостаточности и после трансплантации почки.*

**Ключевые слова:** инфекции мочевыводящих путей, почечная недостаточность, трансплантация почки, сахарный диабет, иммуносупрессия

## 1. Краткое содержание

### 1.1. Влияние острых инфекций мочевыводящих путей на почки

При остром пиелонефрите в почках могут развиваться очень выраженные изменения с локальным снижением перфузии, выявляемым при визуализации, и соответствующей дисфункцией почечных канальцев. Тем не менее если у взрослого человека до развития пиелонефрита отсутствовали патологические изменения в почках, то хроническое повреждение почек маловероятно. В настоящее время отсутствуют доказательства того, что более

длительное или интенсивное лечение антибиотиками способно сократить продолжительность эпизода острого пиелонефрита или предотвратить развитие осложнений.

При сахарном диабете присоединяющаяся инфекция может способствовать развитию гнойного процесса в почке с образованием внутрипочечного перинефрального абсцесса, эмфизематозного пиелонефрита и (очень редко) специфической формы инфекционной интерстициальной нефропатии. Папиллярный некроз оказывается наиболее распро-

страненным последствием пиелонефрита у пациентов с сахарным диабетом. Женщины, страдающие сахарным диабетом, более предрасположены к развитию бессимптомной бактериурии, чем мужчины, но как у мужчин, так и у женщин с диабетом вероятность прогрессирования бактериурии при клинически манифестном пиелонефрите намного выше, чем у здоровых людей. Факторы риска развития бессимптомной бактериурии при сахарном диабете 1-го и 2-го типов различаются.

Остается спорным тот факт, что пациенты с диабетом предрасположены к быстрому прогрессированию инфекции паренхимы. Тем не менее не следует пытаться устранить бессимптомную бактериурию только для того, чтобы предотвратить развитие осложнений, особенно острого пиелонефрита (степень рекомендаций А).

### 1.2. Хронические заболевания почек и инфекции мочевыводящих путей

Существует ряд потенциально важных факторов, предрасполагающих к развитию инфекции

\* Рекомендации по урологическим инфекциям // Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов, 2014. Том 1. М., 2014. С. 60–72.



у пациентов с уремией, включая утрату некоторых защитных механизмов мочевыделительной системы и выраженность иммуносупрессии. Обычно, но не обязательно поликистозная болезнь почек взрослых, пузырно-мочеточниковый рефлюкс и терминальная стадия обструктивной уропатии являются очагами инфекции или способствуют ее восходящему распространению. Очевидно, что тяжелые инфекции мочевыводящих путей (ИМП), сопровождающиеся бактериемией, могут ускорять прогрессирование почечной недостаточности. В то же время нет убедительных доказательств того, что интенсивное лечение инфекций более легкой степени или их профилактика способны замедлить прогрессирование нарушений функции почек, если они уже существуют (степень рекомендаций С). У пациентов с пузырно-мочеточниковым рефлюксом и ИМП в терминальной стадии хронической почечной недостаточности двусторонняя нефроуретерэктомия должна проводиться только как терапия спасения (степень рекомендаций В).

#### 1.2.1. Поликистозная болезнь почек у взрослых

При остром пиелонефрите и инфицированных кистах (проявляются в виде рецидивирующей бактериемии или локального сепсиса) требуется проведение длительных курсов системных фторхинолонов в высоких дозах с последующим переходом на профилактический прием антибиотиков. Двусторонняя нефрэктомия должна проводиться только как терапия спасения (степень рекомендаций В).

#### 1.2.2. Мочекаменная болезнь и инфекции мочевыводящих путей

Лечение аналогично таковому у пациентов без поражения почек, то есть по возможности удаление камней и минимизация антибактериальной терапии при невозможности удалить камни. Нефрэктомия должна прово-

**Таблица 1. Применение антибиотиков при ИМП у пациентов с почечной недостаточностью**

Большинство антибиотиков имеют широкий терапевтический индекс. Коррекция дозы не требуется при скорости клубочковой фильтрации > 20 мл/мин, за исключением нефротоксичных антибиотиков, например аминогликозидов
Препараты, которые выводятся при диализе, следует применять после завершения диализа
Комбинация петлевых диуретиков (например, фуросемида) и цефалоспоринов является нефротоксичной
Нитрофурантоин и тетрациклины (кроме доксициклина) противопоказаны

диться только как терапия спасения, поскольку даже остаточная функция почек может быть жизненно важной (степень рекомендаций В).

#### 1.2.3. Обструкция и инфекции мочевыводящих путей

Как и во всех других ситуациях, сочетание обструкции мочевыводящих путей (МВП) и инфекции опасно и требует интенсивного лечения. Обструкция может быть скрытой, поэтому для ее выявления могут потребоваться специальные диагностические тесты, например видеоуродинамическое исследование и измерение давления потока мочи в верхних отделах МВП.

#### 1.3. Инфекции мочевыводящих путей у пациентов после трансплантации почки и у пациентов с иммуносупрессией

У пациентов, нуждающихся в трансплантации почки, необходимость в коррекции уропатии и удалении возможного очага инфекции при терминальной стадии хронической почечной недостаточности является еще более актуальной. Но даже в таких случаях результаты нефрэктомии, выполненной по поводу сморщенной почки или гидронефроза, могут разочаровать.

Иммуносупрессия имеет вторичное значение, хотя при выраженной степени она будет способствовать по меньшей мере персистенции бактериурии, которая может стать клинически манифестной. В контексте трансплантации почки ИМП представляют собой очень распространен-

ное явление, но иммуносупрессия служит лишь одним из многих факторов, которые преимущественно характеризуются как хирургические.

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) сопровождается острым и хроническим поражением почек, возможно, вследствие развития тромботической микроангиопатии и иммуноопосредованного гломерулонефрита. Глюкокортикоиды, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и высокоактивная антиретровирусная терапия способны замедлять прогрессирование поражения почек до терминальной стадии.

#### 1.4. Антибактериальная терапия инфекций мочевыводящих путей при почечной недостаточности и после трансплантации почки

Принципы антимикробной терапии ИМП при нарушенной функции почек у пациентов на гемодиализе и после трансплантации почки в обобщенном виде представлены в табл. 1–4.

## 2. Вводная информация

Каждый раз при развитии ИМП у пациентов с почечной недостаточностью возникают проблемы, связанные с лечением как инфекции, так и основного заболевания почек. В этой области существуют и важные научные вопросы, касающиеся этиологии, особой восприимчивости, эффектов и осложнений инфекций паренхимы почек, особенно у пациентов с иммуносупрессией. Эту часть рекомендаций можно разделить на четыре раздела.

Нефрология



Таблица 2. Клиренс антибиотиков при гемодиализе

Диализируемые	Частично диализируемые	Недиализируемые
Амоксициллин + ампициллин Карбенициллин Цефалоспорины* Аминогликозиды* Триметоприм Метронидазол Азтреонам* Флуконазол*	Фторхинолоны* Ко-тримоксазол Эритромицин Ванкомицин	Амфотерицин Метициллин Тейкопланин

\* Препараты, которые выводятся при перитонеальном диализе.

Таблица 3. Лечение туберкулеза при почечной недостаточности

Рифампицин и изониазид не выводятся при диализе. Применять пиридоксин
Этамбутол не выводится при диализе. Снижать дозу при скорости клубочковой фильтрации < 30 мл/мин
Избегать одновременного применения рифампицина с циклоспорином

Таблица 4. Рекомендации по профилактике и лечению ИМП у пациентов после трансплантации почки

Лечение инфекции у реципиента до трансплантации
Культуральное исследование образца донорской ткани и перфузионного раствора
Периоперационная антибиотикопрофилактика
Ко-тримоксазол в низкой дозе в течение шести месяцев (уровень доказательности 1b, степень рекомендаций А)
Эмпирическая терапия явной инфекции (хинолоны, ко-тримоксазол в течение 10–14 дней)

1. Какие изменения возникают со стороны почек на фоне острой инфекции и становятся ли эти изменения хроническими?
2. Прогрессирует ли хроническое заболевание почек быстрее в результате инфекции, и какие заболевания почек предрасполагают к развитию ИМП?
3. Склонны ли пациенты с иммуносупрессией к развитию ИМП, особенно в контексте трансплантации почки? Являются ли ИМП значимой причиной несостоятельности трансплантата?
4. Какие проблемы возникают при проведении антибиотикотерапии у пациентов с почечной недостаточностью и пациентов после трансплантации почки?

### 3. Влияние острых инфекций мочевыводящих путей на почки

Некоторые авторы рассматривают острый пиелонефрит как осложненный, поскольку, по их

мнению, он может приводить к склеротическим изменениям в изначально здоровой почке (уровень доказательности 2a) [1, 2]. Сходный патологический процесс может развиваться и в таких кардинально отличных ситуациях, как обструктивная нефропатия и рефлюкс-нефропатия, хотя распространение и степень поражения могут отличаться (уровень доказательности 2a) [3–5].

#### 3.1. Пузырно-мочеточниковый и внутривисцеральный рефлюкс

Влияние пузырно-мочеточникового рефлюкса и внутривисцерального рефлюкса на паренхиму почек, а также вклад восходящей инфекции остаются до конца неизученными. Склероз почечной ткани, несомненно, может развиваться в результате действия всех трех указанных факторов, хотя почти во всех случаях это происходит в начале жизни. В данном узком

возрастном промежутке дисплазия почки должна рассматриваться как основное звено в патогенезе хронического пиелонефрита. Хотя острая инфекция и играет важную роль на ранних стадиях этого заболевания, однако значение рецидивирующей острой ИМП или бессимптомной бактериурии именно в прогрессировании склеротических изменений в почке незначительно. В связи с этим профилактический прием антибиотиков у детей старшего возраста и взрослых не дает явных преимуществ с точки зрения сохранения почечной ткани при рефлюкс-нефропатии, даже если не удалось эффективно устранить рефлюкс (степень рекомендаций А) [6]. Дальнейшее обсуждение рефлюкс-нефропатии выходит за пределы данных рекомендаций.

#### 3.2. Обструктивная нефропатия

Обструкция, возникающая в результате нарушений мочеиспускания или суправезикальных причин, приводит к дисфункции почечных канальцев и в конечном итоге к повреждению почек главным образом посредством процесса апоптоза. Инфекция ускоряет процесс гибели почечной паренхимы. В крайних случаях развиваются пионефроз, перинефральный абсцесс и сепсис. Для того чтобы добиться эрадикации инфекции, необходимо устранить обструкцию МВП (степень рекомендаций А) [7]. Подробное обсуждение обструктивной нефропатии в данных рекомендациях нецелесообразно. Однако почки, которые постоянно подвергаются воздействию каких-либо повреждающих факторов, будут менее способны противостоять влиянию рефлюкса, обструкции и инфекции. В любом случае сочетание обструкции и инфекции является неотложной хирургической ситуацией, при этом оба процесса должны быть устранены без задержки.

Иногда бывает сложно исключить обструктивный компонент при обсуждении патогенеза предполагаемого инфекционного пора-



жения вроде бы здоровых почек. Мочевые камни и беременность могут вызывать застой мочи и периодическое повышение давления в верхних отделах МВП, что может приводить к малозаметному, но персистирующему повреждению почки.

### 3.3. Влияние на почки тяжелых инфекций мочевыводящих путей

Тяжелая инфекция может приводить к нарушению функции почек в рамках синдрома полиорганной недостаточности посредством сепсиса, эндотоксинемии, гипотензии и снижения перфузии почечной ткани. Наличие камней в почках и сахарного диабета еще больше ослабляет защитные механизмы организма [8].

### 3.4. Влияние острых инфекций мочевыводящих путей на здоровую почку

Влияние острых инфекций МВП на здоровую почку имеет сложный характер. Их стоит рассмотреть подробно, поскольку они позволяют понять, как возникают хронические изменения в почках, и на основе этого разработать принципы профилактики повреждений почек.

*Escherichia coli* является самым распространенным грамотрицательным микроорганизмом, который выделяется у большинства пациентов с острым пиелонефритом. Доля инфекций, вызванных *Escherichia coli*, у взрослых ниже, чем у детей (69 против 80%) (уровень доказательности 2b) [9].

Обычно после колонизации почечной лоханки вирулентные микроорганизмы вызывают прямое повреждение клеток. Это повреждение может носить также и непрямой характер и возникать в результате действия медиаторов воспаления. Метастатические инфекции редко вызывают инфекцию почечной ткани, проявляющуюся в виде кортикальных абсцессов, и обычно наблюдаются у восприимчивых пациентов (см. разделы, посвященные сахарному диабету и иммуносупрессии) [10].

Бактериальная инфекция в МВП может вызвать лихорадку и повышение уровня острофазовых показателей, таких как С-реактивный белок и скорость оседания эритроцитов. Кроме того, бактериальные инфекции стимулируют продукцию иммуноглобулина А и цитокиновый ответ (уровень доказательности 2b) [11]. В частности, наблюдается повышение уровня интерлейкинов 6 и 8 в сыворотке крови (уровень доказательности 2b) [12, 13]. Отражением тканевого повреждения служит обнаружение в моче белков и ферментов почечных канальцев, таких как альфа-2-макроглобулин, бета-2-макроглобулин и N-ацетил-бета-D-глюкозаминидаза. С функциональной точки зрения может наблюдаться длительное нарушение концентрации способности почек (уровень доказательности 2b) [14, 15]. Факт наличия серологического иммунного ответа и покрытие бактерий антителами к различным антигенным компонентам микроорганизма расцениваются как доказательство иммунного ответа, и воздействие возбудителей потенциально может повреждать паренхиму почек (уровень доказательности 2b) [16].

Существует большое количество известных факторов, связанных с вирулентностью бактериальных клеток и их способностью к прикреплению к слизистой оболочке, которая предшествует инвазии [17]. Например, пили 1-го типа или фимбрии связываются с рецепторами маннозы уромуконида, который является компонентом защитного мукополисахаридного слоя на поверхности эпителия, выстилающего МВП. Фимбрии 2-го типа или Р-фимбрии связываются с определяющими группу крови гликолипидами веществ, которые секретируются уроэпителием макроорганизма. С практической точки зрения патогенные в отношении почек штаммы *Escherichia coli* экспрессируют Р-фимбрии (пиелонефрит-ассоциированные) или фимбрии 2-го типа. Такие штаммы выделяют-

ся у 90% детей с острым пиелонефритом, что намного больше, чем у детей с циститом или бессимптомной бактериурией (уровень доказательности 2b) [18].

Адгезия бактерий не всегда дает преимущества микроорганизмам, поскольку, будучи прикрепленными, бактериальные клетки более доступны для локализации и уничтожения защитными механизмами макроорганизма [19]. Клеточный и гуморальный воспалительный ответ также является крайне важной частью защитных механизмов макроорганизма. Различные цитокины (например, интерлейкины 6 и 8) индуцируют миграцию лейкоцитов, а дефицит этих веществ может способствовать превращению бессимптомной колонизации в клинически манифестную инфекцию.

Парадоксально, но сниженная способность к адгезии может облегчать скрытое проникновение микроорганизмов в почечную паренхиму. В проведенном в Швеции исследовании у всех 160 пациентов, недавно перенесших острую ИМП, наблюдалось снижение концентрационной способности почек, несмотря на то, что у значительной доли этих пациентов (40%) инфекция протекала без лихорадки. У большинства таких пациентов возбудители, инфильтрирующие ткань почки, обладали сниженной способностью к адгезии, что, возможно, облегчало их проникновение в паренхиму и способствовало более длительному структурному и функциональному повреждению (уровень доказательности 2b) [15].

### 3.5. Склерозирование почки

Возможность развития сморщивания почки в результате ИМП при отсутствии рефлюкса, обструкции или камней подвергается сомнению (уровень доказательности 2a) [20]. Считается, что выраженное снижение почечной перфузии и экскреции может возникать остро, при этом развитие так называемой доленой нефронии было продемонстрировано с помощью новых методов визу-



ализации (компьютерная томография, сканирование с DMSA), но не выявлялось при проведении стандартной внутривенной урографии.

В одном исследовании частота развития острого повреждения паренхимы почек во время эпизода острого пиелонефрита у пациентов с изначально нормальными почками составила 55% (уровень доказательности 2a) [2]. У 77% пациентов эти изменения сохранялись еще в течение трех – шести месяцев после выздоровления (уровень доказательности 3) [9].

В более раннем исследовании, проведенном N. Alwall, описаны 29 женщин, у которых в течение 20–30 лет наблюдались признаки прогрессирующего поражения почек и хронического пиелонефрита, выявленные при проведении биопсии (уровень доказательности 3) [21]. Поскольку в этом исследовании применялись достаточно грубые методы диагностики, которые не могли выявить ранее имевшиеся патологические изменения, то, возможно, у этих пациенток изначально имело место повреждение почек. Кроме того, за такой длительный период наблюдения невозможно исключить другие причины нарушения функции почек и интерстициальной нефропатии, например злоупотребление анальгетиками. Этот важный факт был подтвержден в недавнем более строгом исследовании, в котором в острой фазе пиелонефрита проводилось сканирование с DMSA. В этом исследовании у 37 из 81 пациента были обнаружены один и более очагов нарушения перфузии, большая часть которых исчезла в течение трех месяцев. У пациентов с сохранявшимися изменениями дальнейшее обследование однозначно выявляло признаки рефлюкс-нефропатии или обструктивной нефропатии, которая предшествовала развитию острого эпизода инфекции (уровень доказательности 2a) [22]. В заключение следует сказать, что небольшие участки склероза по-

чечной паренхимы, выявляемые современными методами визуализации, могут формироваться в результате острого необструктивного пиелонефрита. Однако у этих пациентов не развивается хроническая почечная недостаточность, и данные участки склероза очень отличаются от типичных очагов склероза при рефлюкс-нефропатии. Это подтверждается и клинической практикой. Так, у пациентов с острым пиелонефритом при проведении сканирования с DMSA или внутривенной урографии могут обнаруживаться выраженные изменения, однако на практике они в большинстве случаев исчезают после лечения. Слабая корреляция между тяжестью симптомов при остром пиелонефрите и риском формирования стойкого повреждения почек, который является очень низким, должна говорить клиницисту о нецелесообразности назначения избыточной антибактериальной терапии, выходящей за пределы той, которая требуется для подавления острого воспаления (степень рекомендаций А).

В будущем, возможно, удастся предотвращать редко возникающее повреждение почек, отчетливо связанное с острой или рецидивирующей неосложненной ИМП, путем целенаправленного длительного лечения отдельных пациентов. У таких пациентов должен будет определяться врожденный генетический дефект цитокинового ответа макроорганизма на инфекцию. Этот генетический дефект, возможно, будет даже более важен для пациентов, у которых имеются сопутствующие структурные нарушения со стороны МВП, обуславливающие развитие осложненных ИМП.

### 3.6. Особые состояния, способствующие поражению почек при острых инфекциях мочевыводящих путей

Существует несколько особых состояний, при которых острые ИМП могут приводить к повреждению почек.

#### 3.6.1. Сахарный диабет

Бессимптомная бактериурия часто встречается у женщин с сахарным диабетом. В одном проспективном исследовании клинически значимая бактериурия ( $> 10^5$  КОЕ/мл) наблюдалась у 26% небеременных женщин с сахарным диабетом по сравнению с 6% в контрольной группе. У женщин с диабетом 1-го типа риск бактериурии был особенно высок при большой длительности заболевания или наличии осложнений, в частности периферической нефропатии и протеинурии. Факторами риска у пациентов с диабетом 2-го типа были пожилой возраст, наличие протеинурии, низкий индекс массы тела и наличие в анамнезе рецидивирующих ИМП (уровень доказательности 2a) [23]. Сахарный диабет повышает риск развития острого пиелонефрита, вызванного энтеробактериями, колонизирующими нижние отделы мочеполовой системы. Особенно распространены являются инфекции, вызванные *Klebsiella* spp. (25 против 12% у пациентов без сахарного диабета). Бессимптомная бактериурия часто встречается у женщин с сахарным диабетом (но не у мужчин). При отсутствии лечения бессимптомная бактериурия может привести к почечной недостаточности [24]. Механизм этого явления плохо изучен, и, как в случае с неосложненным острым пиелонефритом, прямая причинно-следственная связь остается сомнительной. Возможно, воздействуют и другие менее заметные факторы, такие как диабетическая нефропатия [25] и автономная нефропатия, вызывающая нарушения мочеиспускания. Считается, что сниженная устойчивость макроорганизма предрасполагает к персистенции нефропатогенных микроорганизмов, однако веские доказательства развития при этом осложнений со стороны почек отсутствуют. Глюкозурия подавляет фагоцитоз и, возможно, клеточный иммунитет, а также облегчает адгезию бактерий. В то



же время женщины с сахарным диабетом и бессимптомной бактериурией могут иметь хороший контроль гликемии, но при этом у них снижена концентрация лейкоцитов и цитокинов в моче (при нормальной функции нейтрофилов). Отметим, что плохой контроль гликемии не повышает риск развития бактериурии [26]. Всегда считалось, что пациенты с сахарным диабетом особенно склонны к быстрому прогрессированию инфекций паренхимы почек и развитию связанных с ними осложнений. До недавнего времени не существовало единого мнения относительно скрининга, лечения и профилактики бессимптомной бактериурии. Однако эти вопросы стали предметом изучения в одном рандомизированном плацебоконтролируемом двойном слепом исследовании (уровень доказательности 1b), в котором было показано, что лечение не предотвращает развития осложнений у пациентов с диабетом, и, таким образом, диабет не должен рассматриваться как показание для проведения скрининга или лечения бессимптомной бактериурии [27]. Результаты этого исследования в дальнейшем были использованы в рекомендациях по диагностике и лечению бессимптомной бактериурии, опубликованных Американским обществом по борьбе с инфекционными заболеваниями (Infectious Diseases Society of America) [28]. Пациенты, страдающие сахарным диабетом, также склонны к редко регистрируемой и необычной форме инфекционного интерстициального нефрита, который иногда вызывается газообразующими бактериями и сопровождается высокой летальностью (эмфизематозный пиелонефрит) [29]. Гистологически эта форма пиелонефрита характеризуется наличием острых гнойных инфильтратов с формированием микроабсцессов, а клинически – развитием острой почечной недостаточности. Возбудитель может проникать в почки гематогенным путем. Даже при отсутствии обструк-

ции острая инфекция паренхимы может прогрессировать, приводя к образованию внутривнутрипочечного абсцесса с последующим его прорывом в паранефральное пространство и образованием абсцесса подвздошно-поясничной мышцы. Иногда течение этого заболевания может быть достаточно вялым.

При сахарном диабете распространенным состоянием является папиллярный некроз, особенно в сочетании с острым пиелонефритом. Папиллярный некроз заканчивается стойким склерозом паренхимы почек, хотя в качестве причины нефропатии трудно исключить обструкцию пораженными сосочками. При лечении бессимптомной бактериурии, вероятно, необходимо проводить антибиотикопрофилактику (степень рекомендаций С).

### 3.6.2. Туберкулез

Туберкулез может вызывать как острое, так и хроническое повреждение ткани почек за счет формирования двусторонних инфильтратов. В редких случаях это заболевание может приводить к терминальной стадии почечной недостаточности. В то же время может развиваться более скрытая форма интерстициального гранулематозного воспаления, одного которого достаточно для развития почечной недостаточности в отсутствие фиброза, кальцификации или обструкции (уровень доказательности 3) [30, 31]. Туберкулез и лепра могут поражать почки путем образования амилоида и развития пролиферативного гломерулонефрита (уровень доказательности 2b) [32, 33]. Более подробная информация представлена в рекомендациях Европейской ассоциации урологов по туберкулезу мочеполовой системы [34].

## 4. Хронические заболевания почек и инфекции мочевыводящих путей

Существует достаточное количество причин, по которым все пациенты с уремией склонны

к развитию ИМП и по которым ИМП повышают скорость ухудшения функции почек. При уремии утрачиваются антибактериальные свойства, присущие нормальной моче за счет содержания в ней мочевины, низкого рН и высокой осмолярности [35]. Кроме того, у пациентов с уремией обычно наблюдается незначительная иммуносупрессия и снижено образование защитной слизи, вырабатываемой уроэпителием (уровень доказательности 2b) [36–38].

Тем не менее (лишь за немногими исключениями) отсутствуют убедительные доказательства причинно-следственной связи между имеющимся хроническим заболеванием почек и персистенцией ИМП [7]. Удаление склерозированной или гидронефротически измененной почки в надежде на радикальное излечение инфекции обычно дает разочаровывающие результаты. Несколько упомянутых исключений описаны ниже.

### 4.1. Поликистозная болезнь почек у взрослых

ИМП – ведущее осложнение поликистозной болезни почек взрослых, при этом клинически манифестные ИМП наблюдаются у 23–42% пациентов, обычно женщин [39]. При поликистозной болезни почек у взрослых бывает затруднительно выделить возбудителя на стандартных средах, однако у таких пациентов очень часто выявляется пиурия, особенно на поздних стадиях прогрессирования заболевания. Распространенным состоянием является также острый пиелонефрит, источником которого может быть гнойная инфекция кист (уровень доказательности 3) [40].

Эффективность антимикробной терапии может зависеть от локализации кист проксимальных (активная секреция) или дистальных (пассивная диффузия) канальцев, а также от жирорастворимости используемого препарата. Цефалоспорины, гентамицин и ампициллин, которые



служат стандартной терапией острого пиелонефрита и требуют активного переноса к месту своего действия, у таких пациентов часто оказываются неэффективными (уровень доказательности 2b) [41]. В целом наибольшей эффективностью обладают фторхинолоны (степень рекомендаций А).

После трансплантации почек частота приживления трансплантата и выживаемость не различаются между группой пациентов с поликистозной болезнью почек и контрольной группой (уровень доказательности 2a) [42]. Тем не менее, несмотря на тщательное наблюдение за пациентами, ИМП и эпизоды септицемии по-прежнему являются важной причиной заболеваемости, поэтому в таких случаях единственным возможным методом лечения может оказаться двусторонняя нефрэктомия.

Поликистозную болезнь почек не следует путать с приобретенными кистами, развивающимися в исходе ряда заболеваний почек, при которых не увеличивается предрасположенность к ИМП.

Вопрос о том, влияют ли урологические осложнения, включая ИМП, на прогрессирование почечной недостаточности при поликистозной болезни или при любой другой патологии почек, остается спорным. Тяжелые клинически манифестные ИМП могут обуславливать неблагоприятный прогноз, особенно у мужчин с поликистозом почек.

#### 4.2. Мочекаменная болезнь

Нефролитиаз, особенно инфицированные струвитные камни, обструктивная уропатия и выраженный рефлюкс отчетливо способствуют развитию инфекции, хотя и не во всех случаях. Однако остается неясным, влияет каким-либо образом интенсивное лечение бессимптомной бактериурии или даже легких клинически манифестных ИМП на прогрессирование поражения почек (уровень доказательности 3) [43].

К сожалению, до настоящего вре-

мени проведено всего несколько длительных исследований, в которых выявленное поражение почек находилось в причинно-следственной связи с инфекцией. Поэтому представляют интерес недавно опубликованные результаты исследования по изучению отдаленных исходов у 100 пациентов, которым как минимум 20 лет назад проводилась хирургическая коррекция рефлюкса [44]. Основным выводом стало то, что даже пациенты с успешно проведенным хирургическим лечением рефлюкса были склонны к развитию рецидивирующих ИМП, артериальной гипертензии и других осложнений, которые иногда включали в себя даже прогрессирующие склеротические изменения почек. Такие результаты по меньшей мере должны учитываться пациентами при решении ими вопроса о выборе хирургического или консервативного (медикаментозного) лечения пузырно-мочеточникового рефлюкса.

#### 5. Инфекции мочевыводящих путей у пациентов после трансплантации почки

ИМП часто развиваются у пациентов после трансплантации почки. Бактериурия выявляется у 35–80% больных, хотя ее риск существенно снижен благодаря достижениям хирургической трансплантологии, которые позволили уменьшить дозы иммуносупрессивной терапии и антибиотиков, назначаемых с профилактической целью [45].

##### 5.1. Инфекция донорского органа

Ранние факторы, предрасполагающие к развитию ИМП после трансплантации почки, включают в себя наличие инфекции в донорской почке. Несомненно, донор должен подвергаться скринингу на целый ряд бактериальных и вирусных инфекций. Подробное обсуждение этого вопроса выходит за рамки данных рекомендаций. Тем не менее следует отметить, что МВП трупного донора обследуются редко,

даже если результат прижизненного культурального исследования средней порции мочи был положительным. Антибиотики назначаются эмпирически, однако первое подозрение на наличие нарушений со стороны МВП обычно возникает в процессе операции по извлечению донорского органа. В таких условиях можно выявить только наиболее очевидные нарушения со стороны почек или мочеточников. На поздней стадии пересадки очень редко отказываются от изъятия донорского органа.

После извлечения почки из контейнера для хранения в идеале следует провести культуральное исследование содержимого почечной вены и раствора из стерильного пластикового пакета, в котором находится донорская почка, поскольку высока вероятность инфицирования во время процесса получения органа. Катетеры, установленные в мочевой пузырь, и мочеточниковые стенты способствуют разрушению гликозаминогликанового слоя, покрывающего уроэпителий, а также являются источником микроорганизмов, содержащихся в слизистой биопленке, покрывающей инородное тело.

В результате максимальной иммуносупрессии может значительно обостряться инфекция в почке у реципиента. Наиболее неблагоприятными для пациентов после трансплантации почки являются следующие состояния: папиллярный некроз, особенно при сахарном диабете [46], массивный инфицированный пузырно-мочеточниковый рефлюкс, поликистозная болезнь и инфицированные камни. Беспокойство вызывает также рост числа детей с врожденными уропатиями, которые часто сопровождаются нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря и неблагоприятным сочетанием инфравезикальной обструкции, несостоятельности мочевого пузыря, остаточной мочи и пузырно-мочеточникового рефлюкса. Комплексное



уродинамическое обследование, обычно включающее периодическую катетеризацию, а также все необходимые хирургические вмешательства на мочевом пузыре должны быть проведены задолго до пересадки почки.

Обходные мочевые анастомозы, приращение и пластика мочевого пузыря успешно проводились у пациентов, находящихся на диализе, и у пациентов после трансплантации, хотя при этом бактериурия остается распространенным явлением и требует лечения антибиотиками [47].

В первые три месяца после трансплантации высока вероятность развития клинически манифестной ИМП с высокой частотой рецидивов. Позднее частота развития пиелонефрита и бактериемии снижается, а также при отсутствии урологических осложнений (например, свищ, обструкция) улучшается ответ на лечение антибиотиками. Инфаркт целой почки или ее отдельного сегмента как следствие повреждения артерии может способствовать развитию ИМП за счет колонизации бактериями некротизированной ткани. Такие инфекции часто вызываются условно-патогенными или «привередливыми» микроорганизмами. При этом эрадикация возбудителя может оказаться невозможной до тех пор, пока не будет удалена почка или как минимум некротизированный сегмент.

### 5.2. Отторжение трансплантата

Существует несколько возможных механизмов, с помощью которых тяжелые ИМП могут вызывать отторжение трансплантата. Раньше считалось, что рефлюкс мочи в пересаженную почку может приводить к развитию пиелонефрита и склерозу почечной паренхимы. Однако эти данные не получили подтверждения, поэтому большинство хирургов не прикладывают дополнительных усилий к формированию антирефлюксных анастомозов.

Теоретически инфекция может вызывать несостоятельность трансплантата с помощью других трех механизмов: прямого действия цитокинов, факторов роста (например, фактора некроза опухоли) и свободных радикалов, являющихся частью воспалительного каскада [45]. ИМП также способны реактивировать цитомегаловирусную инфекцию, которая может приводить к острому отторжению трансплантата. Иногда бывает очень сложно отличить реакцию отторжения трансплантата от инфекции (уровень доказательности 2b) [48].

В течение многих лет в качестве возможной причины, вызывающей стеноз пересаженного мочеточника, указывался полиомавирус типа ВК. Возросшие возможности определения в моче клеток с вирусными включениями (клетки-ловушки) и вирусной ДНК с помощью ПЦР подтвердили наличие причинно-следственной связи между инфекцией и обструкцией, а также интерстициальной нефропатией, ведущей к потере трансплантата у 5% реципиентов. Этот вирус чувствителен к такому противовирусному препарату, как цидофовир (уровень доказательности 2a) [49].

### 5.3. Одновременная трансплантация почки и поджелудочной железы

Одновременная пересадка почки и всей поджелудочной железы может сопровождаться развитием специфических урологических осложнений, если секрет поджелудочной железы отводится в мочевой пузырь. Эти осложнения могут проявляться рецидивирующей ИМП, химическим уретритом и образованием в мочевом пузыре камней такой степени тяжести, которая вынуждает использовать для отведения кишечника вместо мочевого пузыря. Риск развития этих осложнений минимален при своевременном выявлении и коррекции нарушений уродинамики, например обструкции, задолго до проведения трансплантации (уровень доказательности 3) [50].

## 6. Антибактериальная терапия при почечной недостаточности и после трансплантации почки

Некоторые антибиотики выводятся при перинеальном диализе и гемодиализе, поэтому их надо либо не применять, либо назначать в значительно более высоких дозах. Кроме того, следует помнить о существовании ряда важных взаимодействий между иммуносупрессивными препаратами и некоторыми антибиотиками.

Необходимо учитывать взаимодействие антибиотиков с циклоспоринами. Это следующие препараты: рифампицин, эритромицин, группы гликозидов, ко-тримоксазол, амфотерицин В.

### 6.1. Лечение инфекций мочевыводящих путей у пациентов после трансплантации почки

Лечение клинически манифестной ИМП у пациентов после трансплантации почки сходно с таковым у пациентов, не подвергавшихся трансплантации почки. Однако короткие курсы терапии пока не разработаны, поэтому в большинстве случаев длительность лечения составляет 10–14 дней. Выбор антибиотика определяется степенью его проникновения именно в паренхиму почек, а не только в слизистые оболочки. Наиболее эффективными с этой точки зрения считаются фторхинолоны.

В настоящее время существует достаточно доказательств преимущественности лечения бессимптомной бактериурии в первые шесть месяцев после трансплантации почки (уровень доказательности 2a) [51]. Пациенты должны обследоваться с целью выявления хирургических осложнений.

В большинстве случаев для профилактики ИМП эффективной является комбинация триметоприма/сульфаметоксазола (уровень доказательности 2b) [52]. Этот препарат также предотвращает развитие пневмоцистной пневмонии и других инфекций,

Нефрология



вызванных редкими микроорганизмами. Профилактику ко-тримоксазолом в низкой дозе рекомендуется проводить в течение первых шести месяцев после трансплантации почки. Это особый период, когда имеется высокий риск того, что инфекция будет клинически манифестной и сопровождаться острым поражением трансплантата. При приеме препарата в низкой дозе нежелательные взаимодействия с циклоспорином не развиваются, хотя более высокие дозы обеспечивают синергидную нефротоксичность циклоспорина и триметоприма.

Следует помнить и о других возможных лекарственных взаимодействиях. Например, гентамицин, ко-тримоксазол и амфотерицин В усиливают токсичность циклоспорина и такролимуса. Рифампицин и эритромицин также взаимодействуют с ингибиторами кальциневрина, повышая активность синтетазы цитохрома P450 и подавляя метаболизм циклоспорина А в печени.

У всех пациентов с рецидивирующей инфекцией следует проводить поиск и устранение анатомических причин, таких как урологические осложнения со стороны пересаженной почки или дисфункция мочевого пузыря реципиента.

### 6.2. Грибковые инфекции

Инфекции, вызванные кандидами, могут развиваться у любого пациента, получающего иммуносупрессивную терапию, однако чаще всего наблюдаются у пациентов с сахарным диабетом, а также с хронической задержкой мочи и установленным постоянным катетером или стентом. Всем пациентам целесообразно назначать противогрибковые препараты (флуконазол, амфотерицин В + флуцитозин) даже при отсутствии у них симптомов инфекции. Обычно требуется удаление катетера или стента (степень рекомендаций В).

### 6.3. Шистосомоз

Шистосомоз является хорошо известной проблемой у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, проживающих в эндемичных по этому заболеванию регионах. Проведение трансплантации почки возможно, даже если у живых доноров или реципиентов имеются активные очаги инфекции, но при условии, что они получают соответствующее лечение. Рекомендуется проводить комбинированную терапию (празиквантел и оксамнихин) в течение одного месяца. В одном исследовании, сравнивавшем инфицированных пациентов и пациентов без шистосомоза, не было выявлено различий в частоте острого или хронического отторжения трансплантата. Однако у инфицированных пациентов развивались ИМП и различные урологические осложнения, которые требовали назначения более высоких доз циклоспорина. Несмотря на это, был сделан вывод, что активный шистосомоз не является препятствием для проведения трансплантации почки (уровень доказательности 3) [53]. Подробная информация об урогенитальном шистосомозе представлена в рекомендациях Европейской ассоциации урологов [54].

## 7. Иммуносупрессия

Хорошо известно, что вирусные и грибковые инфекции часто развиваются у пациентов с иммуносупрессией.

### 7.1. Инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека

ВИЧ-инфекция может привести к развитию острой почечной недостаточности посредством неспецифических тяжелых системных заболеваний, а также к хронической почечной недостаточности вследствие развития целого ряда нефропатий. К нефропатиям при ВИЧ-инфекции относятся тромботическая микроангиопатия, иммуноопосредованный гломерулонефрит

и нефропатия, обусловленная индуцированным вирусом, повреждением клеток, в первую очередь клубочкового эпителия. Комбинированная терапия глюкокортикоидами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и высокоактивными антиретровирусными препаратами способна задерживать и предотвращать прогрессирование нефропатии, хотя доказательств этого, полученных в рандомизированных исследованиях, не существует [55]. Таким образом, ВИЧ-инфекция больше не является противопоказанием к пересадке почек.

Роль самой по себе иммуносупрессии в развитии ИМП остается неясной [56]. Пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности в целом не обладают повышенной восприимчивостью к инфекциям, вызванным традиционными грамотрицательными уропатогенами, хотя у них могут развиваться необычные и гранулематозные инфекции. У таких больных также выявляются признаки сниженного клеточного и гуморального иммунитета. У мужчин с ВИЧ-инфекцией и синдромом приобретенного иммунного дефицита ситуация более изучена.

У таких пациентов существует тесная взаимосвязь количества CD4-клеток с риском развития бактериурии, который резко увеличивается при их снижении до < 200 клеток/мл [57]. Приблизительно у 40% пациентов бактериурия является бессимптомной. Профилактика пневмоцистной пневмонии, аналогичная профилактике, которая проводится у пациентов после пересадки почек, может не снижать частоту бактериурии, что, возможно, обусловлено сформировавшейся резистентностью возбудителей.

### 7.2. Вирусные и грибковые инфекции

Вирусные и грибковые инфекции относительно часто развиваются у пациентов с иммуносупрессией. 🌐



## Литература

1. Kincaid-Smith P., Fairley K.F. Complicated urinary tract infection in adults // *Infections of the kidney and urinary tract* / ed. by W.R. Cattell. Oxford: Oxford University Press, 1996. P. 186–205.
2. Meyrier A., Condamin M.C., Fernet M. et al. Frequency of development of early cortical scarring in acute primary pyelonephritis // *Kidney Int.* 1989. Vol. 35. № 2. P. 696–703.
3. Matz L.R., Hodson C.J., Craven J.D. Experimental obstructive nephropathy in the pig. 3. Renal artery changes in experimental hydronephrosis, with special reference to renal artery stenosis due to fibromuscular hyperplasia // *Br. J. Urol.* 1969. Vol. 41. Suppl. P. 36–41.
4. Hodson C.J., Maling T.M., McManamon P.J. et al. The pathogenesis of reflux nephropathy: chronic atrophic pyelonephritis // *Br. J. Radiol.* 1975. Suppl. 13. P. 1–26.
5. Bishop M.C. Obstructive uropathy // *Scientific basis of urology* / ed. by A.R. Mundy. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1987. P. 115–151.
6. Bailey R.R. Vesico-ureteric reflux and reflux nephropathy // *Oxford textbook of clinical nephrology* / ed. by S. Cameron, A.M. Davison, J.P. Grunfeld et al. Oxford: Oxford University Press, 1992. P. 1983–2002.
7. Bishop M.C. Urosurgical management of urinary tract infection // *J. Antimicrob. Chemother.* 1994. Vol. 33. Suppl. A. P. 74–91.
8. Roberts J.A. Management of pyelonephritis and upper urinary tract infections // *Urol. Clin. North Am.* 1999. Vol. 26. № 4. P. 753–763.
9. Fraser I.R., Birch D., Fairley K.F. et al. A prospective study of cortical scarring in acute febrile pyelonephritis in adults: clinical and bacteriological characteristics // *Clin. Nephrol.* 1995. Vol. 43. № 3. P. 159–64.
10. George N.J. Urinary tract infection // *Scientific basis of urology* / ed. by A.R. Mundy, N.J. George, J.M. Fitzpatrick, D.E. Neill. 2<sup>nd</sup> ed. Oxford: ISIS Medical Media, 1998. P. 143–173.
11. Svanborg C., de Man P., Sandberg T. Renal involvement in urinary tract infection // *Kidney Int.* 1991. Vol. 39. № 3. P. 541–549.
12. Hedges S., Stenqvist K., Lidin-Janson G. et al. Comparison of urine and serum concentrations of interleukin-6 in women with acute pyelonephritis or asymptomatic bacteriuria // *J. Infect. Dis.* 1992. Vol. 166. № 3. P. 653–656.
13. Jacobson S.H., Hylander B., Wretling B. et al. Interleukin-6 and interleukin-8 in serum and urine in patients with acute pyelonephritis in relation to bacterial-virulence-associated traits and renal function // *Nephron.* 1994. Vol. 67. № 2. P. 172–179.
14. Ronald A.R., Cutler R.E., Turck M. Effect of bacteriuria on renal concentrating mechanisms // *Ann. Intern. Med.* 1996. Vol. 70. № 4. P. 723–733.
15. DeManP., Cläeson I., Johnson I.M. et al. Bacterial attachment as a predictor of renal abnormalities in boys with urinary tract infection // *J. Pediatr.* 1989. Vol. 115. № 6. P. 915–922.
16. Percival A., Birumfitt W., Delouvois J. Serum antibody levels as an indication of clinically inapparent pyelonephritis // *Lancet.* 1964. Vol. 2. P. 1027–1033.
17. Wullt B., Bergsten G., Fischer H. Application of laboratory research in UTI // *EAU Update Series.* 2004. Vol. 2. № 3. P. 116–124.
18. Kallenius G., Mollby R., Svenson S.B. et al. Occurrence of P-fimbriated Escherichia coli in urinary tract infections // *Lancet.* 1981. Vol. 2. № 8260–8261. P. 1369–1372.
19. Mulvey M.A., Schilling J.D., Martinez J.J. et al. Bad bugs and beleaguered bladders: interplay between uropathogenic Escherichia coli and innate host defenses // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2000. Vol. 97. № 16. P. 8829–8835.
20. Gordon I., Barkovics M., Pindoria S. et al. Primary vesicoureteric reflux as a predictor of renal damage in children hospitalized with urinary tract infection: a systematic review and metaanalysis // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003. Vol. 14. № 3. P. 739–744.
21. Alwall N. On controversial and open questions about the course and complications of non-obstructive urinary tract infection in adult women. Follow-up for up to 80 months of 707 participants in a population study and evaluation of a clinical series of 36 selected women with a history of urinary tract infection for up to 40 years // *Acta. Med. Scand.* 1978. Vol. 203. № 5. P. 369–377.
22. Bailey R.R., Lynn K.L., Robson R.A. et al. DMSA renal scans in adults with acute pyelonephritis // *Clin. Nephrol.* 1996. Vol. 46. № 2. P. 99–104.
23. Geerlings S.E., Stolk R.P., Camps M.J. et al. Asymptomatic bacteriuria may be considered a complication in women with diabetes. Diabetes Mellitus Women Asymptomatic Bacteriuria Utrecht Study Group // *Diabetes Care.* 2000. Vol. 23. № 6. P. 744–749.
24. Ooi B.S., Chen B.T., Yu M. Prevalence and site of bacteriuria in diabetes mellitus // *Postgrad. Med. J.* 1974. Vol. 50. № 586. P. 497–499.
25. Korzeniowski O.M. Urinary tract infection in the impaired host // *Med. Clin. North Am.* 1991. Vol. 75. № 2. P. 391–404.
26. Mackie A.D., Drury P.L. Urinary tract infection in diabetes mellitus // *Infections of the kidney and urinary tract* / ed. by W.R. Cattell. Oxford: Oxford University Press, 1996. P. 218–233.
27. Harding G.K., Zhanel G.G., Nicolle L.E. et al. Antimicrobial treatment of diabetic women with asymptomatic bacteriuria // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 347. № 20. P. 1576–1583.
28. Nicolle L.E., Bradley S., Colgan R. et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults // *Clin. Infect. Dis.* 2005. Vol. 40. № 5. P. 643–654.
29. Cattell W.R. Urinary tract infection and acute renal failure // *Advanced renal medicine* / ed. by A.E. Raine. Oxford: Oxford University Press, 1992. P. 302–313.
30. Mallinson W.J., Fuller R.W., Levison D.A. et al. Diffuse interstitial renal tuberculosis – an unusual cause of renal failure // *Q. J. Med.* 1981. Vol. 50. № 198. P. 137–148.
31. Morgan S.H., Eastwood J.B., Baker L.R. Tuberculous interstitial nephritis – the tip of an iceberg? // *Tubercle.* 1990. Vol. 71. № 1. P. 5–6.

Нефрология



32. McAdam K.P., Anders R.F., Smith S.R. *et al.* Association of amyloidosis with erythema nodosum reactions and recurrent neutrophil leucocytosis in leprosy // *Lancet*. 1975. Vol. 2. № 7935. P. 572–573.
33. Ng W.L., Scollard D.M., Hua A. Glomerulonephritis in leprosy // *Am. J. Clin. Pathol.* 1981. Vol. 76. № 3. P. 321–329.
34. Çek M., Lenk S., Naber K.G. *et al.* EAU guidelines for the management of genitourinary tuberculosis // *Eur. Urol.* 2005. Vol. 48. № 3. P. 353–362.
35. Neal D.E. Jr. Host defense mechanisms in urinary tract infections // *Urol. Clin. North Am.* 1999. Vol. 26. № 4. P. 677–686.
36. Khan I.H., Catto G.R. Long-term complications of dialysis: infection // *Kidney Int. Suppl.* 1993. Vol. 41. P. 143–148.
37. Kessler M., Hoen B., Mayeux D. *et al.* Bacteremia in patients on chronic hemodialysis. A multicenter prospective survey // *Nephron*. 1993. Vol. 64. № 1. P. 95–100.
38. Saitoh H., Nakamura K., Hida M. *et al.* Urinary tract infection in oliguric patients with chronic renal failure // *J. Urol.* 1985. Vol. 133. № 6. P. 990–993.
39. Elzinga L.W., Bennett W.M. Miscellaneous renal and systemic complications of autosomal dominant polycystic kidney disease including infection // *Polycystic kidney disease / ed. by M.L. Watson, V.E. Torres.* Oxford: Oxford University Press, 1996. P. 483–499.
40. Sklar A.H., Caruana R.J., Lammers J.E. *et al.* Renal infections in autosomal dominant polycystic kidney disease // *Am. J. Kidney Dis.* 1987. Vol. 10. № 2. P. 81–88.
41. Schwab S.J., Bander S.J., Klahr S. Renal infection in autosomal dominant polycystic kidney disease // *Am. J. Med.* 1987. Vol. 82. № 4. P. 714–718.
42. Stiasny B., Ziebell D., Graf S. *et al.* Clinical aspects of renal transplantation in polycystic kidney disease // *Clin. Nephrol.* 2002. Vol. 58. № 1. P. 16–24.
43. Gower P.E. A prospective study of patients with radiological pyelonephritis, papillary necrosis and obstructive atrophy // *Q. J. Med.* 1976. Vol. 45. № 187. P. 315–349.
44. Mor Y., Leibovitch I., Zalts R. *et al.* Analysis of the long term outcome of surgically corrected vesicoureteric reflux // *BJU Int.* 2003. Vol. 92. № 1. P. 97–100.
45. Tolkoff-Rubin N.E., Rubin R.H. Urinary tract infection in the renal transplant recipient // *Urinary tract infections / ed. by T. Bergan.* Basel: Karger, 1997. P. 27–33.
46. Tolkoff-Rubin N.E., Rubin R.H. The infectious disease problems of the diabetic renal transplant recipient // *Infect. Dis. Clin. North Am.* 1995. Vol. 9. № 1. P. 117–130.
47. Müller T., Arbeiter K., Aufricht C. Renal function in meningomyelocele: risk factors, chronic renal failure, renal replacement therapy and transplantation // *Curr. Opin. Urol.* 2002. Vol. 12. № 6. P. 479–484.
48. Steinhoff J., Einecke G., Niederstadt C. *et al.* Renal graft rejection or urinary tract infection? The value of myeloperoxidase, C-reactive protein, and alpha2-macroglobulin in the urine // *Transplantation.* 1997. Vol. 64. № 3. P. 443–447.
49. Keller L.S., Peh C.A., Nolan J. *et al.* BK transplant nephropathy successfully treated with cidofovir // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003. Vol. 18. № 5. P. 1013–1034.
50. Blanchet P., Droupy S., Eschwege P. *et al.* Urodynamic testing predicts long term urological complications following simultaneous pancreas-kidney transplantation // *Clin. Transplant.* 2003. Vol. 17. № 1. P. 26–31.
51. Snyderman D.R. Posttransplant microbiological surveillance // *Clin. Infect. Dis.* 2001. Vol. 33. Suppl. 1. P. 22–25.
52. Fox B.C., Sollinger H.W., Belzer F.O. *et al.* A prospective, randomised double-blind study of trimethoprim-sulfamethoxazole for prophylaxis of infection in renal transplantation: clinical efficacy, absorption of trimethoprim-sulphamethoxazole, effects on the microflora, and the costbenefit of prophylaxis // *Am. J. Med.* 1990. Vol. 89. № 3. P. 255–274.
53. Mahmoud K.M., Sobh M.A., El-Agroudy A.E. *et al.* Impact of schistosomiasis on patient and graft outcome after renal transplantation: 10 years' follow-up // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001. Vol. 16. № 11. P. 2214–2221.
54. Bichler K.H., Savatovsky I. EAU guidelines for the management of urogenital schistosomiasis // *Eur. Urol.* 2006. Vol. 49. № 6. P. 998–1003.
55. Kimmel P.L., Barisoni L., Kopp J.B. Pathogenesis and treatment of HIV-associated renal diseases: lessons from clinical and animal studies, molecular pathologic correlations, and genetic investigations // *Ann. Intern. Med.* 2003. Vol. 139. № 3. P. 214–226.
56. Tolkoff-Rubin N.E., Rubin R.H. Urinary tract infection in the immunocompromised host. Lessons from kidney transplantation and the AIDS epidemic // *Infect. Dis. Clin. North Am.* 1997. Vol. 11. № 3. P. 707–717.
57. Van Dooyeweert D.A., Schneider M.M., Borleffs J.C. *et al.* Bacteriuria in male patients infected with human immunodeficiency virus type 1 // *Urinary tract infections / ed. by T. Bergan.* Basel: Karger, 1997. P. 37–45.

### Urinary Tract Infections in Renal Insufficiency, Transplant Recipients, Diabetes Mellitus and Immunosuppression. Guideline of the European Association of Urology

M. Grabe, R. Bartoletti, T.E. Bjerklund-Johansen, H.M. Çek, R.S. Pickard, P. Tenke, F. Wagenlehner, B. Wullt

*The data regarding an impact of the urinary tract infections (UTIs) on kidneys, a relationship between UTIs and chronic kidney diseases are presented. The factors contributing to development of UTIs after kidney transplantation are discussed. Regimens of antibacterial therapy of UTIs during renal insufficiency as well as in patients underwent kidney transplantation are outlined.*

**Key words:** urinary tract infections, renal insufficiency, kidney transplantation, diabetes mellitus, immunosuppression

# iCongress



# 10

ЮБИЛЕЙНЫЙ КОНГРЕСС  
ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ  
АССОЦИАЦИИ  
АНДРОЛОГОВ РОССИИ

27–31 мая 2015  
Дагомыс

# 2

РОССИЙСКО-АЗИАТСКИЙ  
УРОАНДРОЛОГИЧЕСКИЙ  
КОНГРЕСС

[www.icongress-paar.ru](http://www.icongress-paar.ru)



*Дорогие коллеги и друзья!*

Дагомыс – это фактически символ наших конгрессов. У нас все получалось, мы активно работали и хорошо проводили время. Поэтому наш юбилейный конгресс мы проводим в Дагомысе, в союзе с Российским обществом урологов. В названии «iCongress» заложен определенный смысл. Вас ждет нестандартная и креативная программа. Будут интересные лекторы и известные гости. Это будет Ваш и наш праздник!

*П.А. Щеплев*



## КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ КОНГРЕССА

- Генитальная хирургия – проблемы и пути решения
- Современные аспекты лечения гормональной терапии рака предстательной железы
- Возможные ошибки в ранней диагностике рака предстательной железы
- Эректильная деформация полового члена
- Фармакотерапия и профилактика в урологии
- Роль государства и СМИ в профилактике мужских заболеваний
- Комплексная и комбинированная терапия в урологии
- Эволюция фармакотерапии в функциональной урологии
- Организация андрологической помощи в России: проблемы и пути решения



При поддержке и участии:



Контакты: Позитурина Анна  
Тел.: +7 (495) 960-21-90 доб. 153  
E-mail: [icongress-paar@ctogroup.ru](mailto:icongress-paar@ctogroup.ru)



<sup>1</sup> Республиканская  
клиническая  
больница  
им. Г.Г. Куватова

<sup>2</sup> Башкирский  
государственный  
медицинский  
университет

# Полиморфный вариант С3435Т гена множественной лекарственной устойчивости MDR1 у больных с трансплантированной почкой

С.Н. Ожгихин<sup>1</sup>, Д.Х. Калимуллина<sup>2</sup>, Э.Д. Валеева<sup>1</sup>, И.Р. Курбангулов<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Дилара Хатимовна Калимуллина, dilaramd@gmail.com

*Представлены результаты исследования, проведенного с целью выявления факторов риска развития нефропатии трансплантата. У 61 больного с пересаженной почкой изучен полиморфный вариант С3435Т гена множественной лекарственной устойчивости MDR1. Установлено, что хроническая нефропатия трансплантата чаще развивалась у больных с генотипом ТТ полиморфного варианта С3435Т гена MDR1 в сравнении с пациентами, имеющими генотип СС и СТ.*

**Ключевые слова:** трансплантация почки, нефропатия трансплантата, полиморфные варианты, ген MDR1

## Введение

В настоящее время во всем мире наблюдается увеличение в общей численности населения доли лиц пожилого возраста. В этой связи возрастает частота хронической болезни почек (ХБП), которая развивается при таких распространенных среди пожилых людей заболеваниях, как инсулиннезависимый диабет, артериальная гипертензия, кардиальная патология, а также характерной для этого возраста полипрагмазии [1–3].

Продление жизни пациентам с пятой стадией ХБП, улучшение качества их жизни возможно только методами заместительной почечной терапии [4]. Трансплантация почки бесспорно считается наиболее эффективным способом лечения больных с терминальной уремией, но доступность этого вида заместительной почечной терапии ограничена дефицитом трупных

донорских органов [5]. Ежегодно в России выполняется 1300–1350 трансплантаций органов, в том числе около 1000 трансплантаций почки, а количество больных с функционирующим трансплантатом на конец 2011 г. составило 5932 (41,5 человек на 1 млн населения) [6]. Пятилетняя выживаемость почечного трансплантата, по данным отчета Российского регистра заместительной почечной терапии за 1998–2011 гг., составляет 82,3% при пересадке трупной почки и 91,5% от живого родственного донора [7]. Основная причина гибели трансплантированной почки в отдаленные сроки после операции – отторжение трансплантата, что проявляется постепенно прогрессирующим снижением его функции. Полноценное функционирование почечного трансплантата после аллотрансплантации почки обеспечивается правильно подоб-

ранной многокомпонентной иммуносупрессивной терапией [8]. Циклоспорин А – основной лекарственный препарат, который используется для профилактики и лечения реакции отторжения трансплантата. Однако вопрос об оптимальных режимах дозирования этого препарата до сих пор остается предметом дискуссии, поскольку недостаточная доза циклоспорина А повышает риск отторжения, а передозировка ведет к развитию циклоспориновой нефротоксичности [9–11].

В последние годы изучается влияние полиморфных вариантов генов на фармакокинетику лекарственных средств. Особый интерес в этом отношении представляет ген множественной лекарственной устойчивости MDR1 (multidrug resistance), локализованный на хромосоме 7 (7q21.1). MDR1 кодирует Р-гликопротеин, который выполняет разнообразные функции. В желудочно-кишечном тракте Р-гликопротеин играет роль своеобразного насоса, «выкачивающего» лекарственные средства из клетки в просвет кишечника. В гепатоцитах он способствует выведению ксенобиотиков в желчь. В почечных канальцах участвует в активной секреции ксенобиотиков в мочу [12]. Субстратами Р-гликопротеина являются многие широко применяемые лекарственные препараты: циклоспорин А [13, 14], такролимус [15], блокаторы H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов [16, 17],



цитостатики, противовирусные препараты, антагонисты кальция, статины, макролиды и др. [12].

Мутации в некоторых сайтах гена MDR1 могут приводить к изменению профиля перекрестной устойчивости клеток, то есть к изменениям в связывании определенных субстратов [18]. Полиморфный вариант С3435Т в 26-м экзоне гена MDR1 в гомозиготном состоянии приводит к резкому снижению экспрессии и функциональной активности Р-гликопротеина и, как следствие, к увеличению уровня субстрата в плазме.

Для индивидуализации иммуносупрессивной терапии наиболее перспективными являются молекулярно-генетические методы, в частности исследование полиморфных локусов гена множественной лекарственной устойчивости MDR1 [12, 19, 20, 21]. В трансплантологии исследование полиморфных вариантов гена множественной лекарственной устойчивости MDR1 проведено у больных с пересадкой сердца [13, 22]. Однако в нефротрансплантологии подобные исследования единичны и носят противоречивый характер. По мнению ряда авторов, у больных, подвергшихся трансплантации почки, генотип ТТ полиморфного локуса С3435Т гена MDR1 ассоциирован с более высокими уровнями такролимуса в плазме крови [15].

## Материал и методы

С целью оценки некоторых молекулярно-генетических факторов риска развития хронической трансплантационной нефропатии у 61 взрослого пациента после аллотрансплантации почки проведен углубленный молекулярно-генетический анализ полиморфного варианта С3435Т гена MDR1. Материалом для молекулярно-генетического исследования послужили образцы ДНК, выделенные из лимфоцитов периферической венозной крови методом фенольно-хлороформной экстракции [23]. Анализ полиморфного локуса гена MDR1 проводили методом полимеразной цепной реакции синтеза ДНК на термоциклере в автоматическом режиме с ис-

Таблица 1. Характеристика молекулярно-генетического маркера, использованного в исследовании

Наименование локуса	Последовательность олигонуклеотидных праймеров	Способ анализа	Номенклатура аллелей – размер фрагментов
MDR1 С3435Т	TTG ATG GCA AAG AAA TAA AGC CTT ACA TTA GGC AGT GAC TCG	Метод полимеразной цепной реакции, анализ полиморфизма длины рестрикционных фрагментов, маркер Kzo 9I	СС – 65 + 145 пн СТ – 62 + 145 + 207 пн ТТ – 207 пн

пользованием локуспецифических олигонуклеотидных праймеров и соответствующих рестриктаз [24] (табл. 1).

Группу сравнения составили 100 практически здоровых добровольцев, сопоставимых по полу, возрасту и национальности с основной группой.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью биометрических методов анализа [25]. Достоверность различий определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Частоту генотипов (Pi) и аллелей (pi) определяли стандартным способом, как  $P = N_i / N$ , где  $N_i$  – число i-тых генотипов (аллелей), N – объем выборки (число проанализированных хромосом). Разницу в распределении частот генотипов между группами рассчитывали с использованием критерия  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность с помощью программы RxC-статистика (Rows and Columns) и Statistica 6,0. Для оценки относительного риска заболевания по конкретному аллелю или генотипу использовали вычисление показателя отношения шансов [26], проводился расчет доверительного интервала для отношения шансов.

## Результаты и их обсуждение

Возраст реципиентов почечного трансплантата колебался от 18 до 56 лет (в среднем  $34,7 \pm 1,44$  года). Доля больных в возрасте от 21 до 25 лет составила 18,6%. Причиной терминальной уремии более чем у половины (65,6%) пациентов был хронический гломерулонефрит. Аллотрансплантация почки была произведена 47 пациентам, 14 пациентам пересажена родственная почка. Большинству (n = 59, 96,7%) пациентов проведена одна аллотрансплантация почки, одно-

му пациенту – две и одному – три. Диагноз хронической нефропатии трансплантата в соответствии с общепринятой классификацией Banff 97 подтверждался клиническими, лабораторными и инструментальными данными, а также гистологическим исследованием биоптата почечного трансплантата.

При сравнении распределения частот различных генотипов полиморфного локуса С3435Т гена MDR1 выявлено, что генотип ТТ в группе реципиентов почечного трансплантата определялся в 1,5 раза реже (30,26%), чем в группе контроля (47,33%) ( $p = 0,029$ ). Распределение гетерозиготного генотипа СТ в обеих сравниваемых группах оказалось практически одинаковым (48,21 и 46,56%). Генотип СС у пациентов после аллотрансплантации почки встречался в 3,5 раза чаще (21,43 против 6,11% в группе контроля) ( $p = 0,0038$ ) (табл. 2).

По нозологиям реципиенты почечного трансплантата с различными генотипами практически не отличались, но сроки развития пятой стадии ХБП у пациентов с генотипом СС оказались статистически значимо короче, чем у больных с генотипом СТ ( $p < 0,05$ ). Достоверных различий в данных лабораторных и инструментальных исследований у реципиентов с различными генотипами гена MDR1 не обнаружено. Проведено сравнение доз циклоспорина А, необходимых для достижения средней терапевти-

Таблица 2. Частота генотипов полиморфного локуса С3435Т гена MDR1 у реципиентов почечного трансплантата и в группе контроля

Генотип	Реципиенты, %	Контроль, %	$\chi^2$	p
ТТ	30,36	47,33	4,78	0,029
СТ	48,21	46,56	0,01	1,0
СС	21,43	6,11	8,39	0,0038



Таблица 3. Дозы циклоспорина, получаемые пациентами в зависимости от генотипа гена MDR1

Генотип	Доза циклоспорина А, мг/сут							
	100–150		151–200		201–250		251 и выше	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ТТ (n = 14)	3	21,43	4	28,57	5	35,78	2	14,28
СТ (n = 21)	5	22,73	14	63,64	2	9,09	1	4,54
СС (n = 10)	5	50,00	3	30,00	2	20,00	0	0

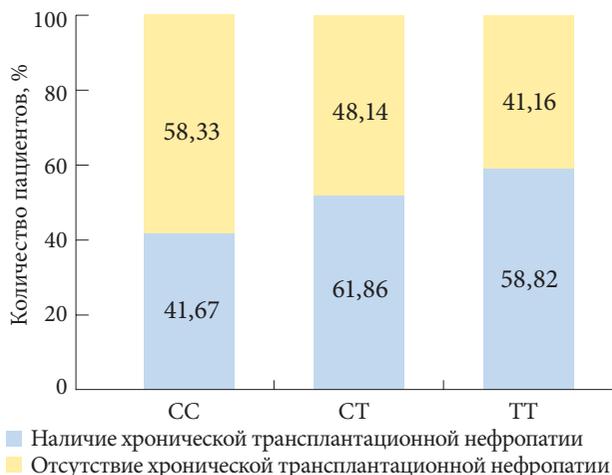


Рисунок. Частота развития хронической трансплантационной нефропатии у реципиентов с различным генотипом гена MDR1

ческой концентрации в крови (С3 – 400 нг/мл, С0 – 100 нг/мл) при различных генотипах по полиморфному локусу С3435Т гена MDR1. Установлено, что через один год после трансплантации почки для достижения рекомендуемой концентрации циклоспорина А в крови доза препарата у реципиентов с генотипом ТТ составила в среднем  $210,6 \pm 14,56$  мг. Значимо меньше была доза препарата у пациентов с генотипом СС –  $170,0 \pm 12,94$  мг ( $p < 0,05$ ) в сравнении с реципиентами, имеющими генотип ТТ. При генотипе СТ доза циклоспорина А имела промежуточное значение –  $181,5 \pm 9,07$  мг (табл. 3).

В то же время при анализе доз циклоспорина А для достижения необходимой концентрации в сыворотке крови обнаружено, что у пациентов с генотипом СС доза препарата была наиболее низкой, а хроническая трансплантационная нефропатия встречалась реже по сравнению с реципиентами, имеющими генотип СТ или ТТ. Однако дозы препарата циклоспорина А у реципиентов с генотипом СС были достаточными для предотвращения отторжения трансплантата.

Полученные данные можно объяснить тем, что генотип СС характеризуется повышенной выработкой белка-переносчика Р-гликопротеина и ускоренным выведением из клетки экотоксикантов, к которым относятся и лекарственные препараты, в том числе циклоспорин А. Для генотипа ТТ свойственна пониженная выработка Р-гликопротеина. Это может обуславливать накопление препарата в тканях и внутри клеток, вследствие чего концентрация препарата в крови снижается, что ведет к необходимости повышения дозы циклоспорина и увеличению риска развития хронической трансплантационной нефропатии при сравнении с генотипами СТ и СС ( $\chi^2 = 1,93, p = 0,059$ ).

Хроническая трансплантационная нефропатия диагностирована при всех генотипах полиморфного локуса С3435Т гена MDR1. Наиболее часто хроническая трансплантационная нефропатия развивалась у пациентов с генотипом ТТ – в 58,33% случаев, при генотипе СС – в 41,67% и генотипе СТ – в 51,86% случаев ( $\chi^2 = 0,086, p = 0,66$ ) (рисунок).

У пациентов с генотипом СС, то есть с нормальным уровнем

Р-гликопротеина и ускоренным выведением препарата из клетки в кровь, доза циклоспорина А для достижения терапевтической концентрации была самой низкой. Риск развития хронической трансплантационной нефропатии у таких пациентов уменьшался. Реципиентам с генотипом ТТ для достижения рекомендованной концентрации препарата в крови требовались более высокие дозы циклоспорина А, у них чаще развивалась хроническая трансплантационная нефропатия.

Таким образом, исследования генетических особенностей человека, в частности полиморфных вариантов гена MDR1, представляют практический интерес для клиницистов. Изучение полиморфных вариантов гена MDR1 у реципиентов почечного трансплантата позволяет корректировать дозу циклоспорина А и уменьшить риск развития хронической трансплантационной нефропатии.

### Выводы

Среди реципиентов почечного трансплантата по сравнению со здоровыми лицами статистически реже встречались пациенты с генотипом ТТ полиморфного локуса С3435Т гена множественной лекарственной устойчивости MDR1. Хроническая нефропатия трансплантата чаще развивалась у пациентов с генотипом ТТ полиморфного локуса С3435Т гена MDR1 в сравнении с пациентами, имеющими генотип СС и СТ.

Доза циклоспорина А, назначаемая для достижения адекватной иммуносупрессивной терапии под контролем рекомендуемой концентрации препарата в крови, при генотипе ТТ была выше, чем при генотипе СС. 🌐

### Литература

1. Ермоленко В.М. Хронический гемодиализ. М.: Медицина, 1982.
2. Николаев А.Ю., Ермоленко В.М. Особенности течения острого повреждения почек и хронической болезни почек в пожилом возрасте // Клиническая нефрология. 2014. № 5. С. 56–59.
3. Тонелли М., Риелла М. Хроническая болезнь почек и старение популяции // Нефрология и диализ. 2014. Т. 16. № 1. С. 6–10.
4. Крылова М.И., Ермоленко В.М., Шутов Е.В. Качество жизни у больных с терминальной уремией на лечении гемодиализом и перитонеальным диализом // Нефрология и диализ. 2010. Т. 12. № 3. С. 192–196.
5. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недоста-



- точностью в Российской Федерации в 1998–2007 гг. // Нефрология и диализ. 2009. Т. 11. № 3. С. 144–233.
6. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2011 гг. (Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии. Часть первая) // Нефрология и диализ. 2014. Т. 16. № 1. С. 11–127.
  7. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью методами перитонеального диализа и трансплантации почки в Российской Федерации в 1998–2011 гг. (Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии. Часть вторая) // Нефрология и диализ. 2014. Т. 16. № 2. С. 192–227.
  8. Моисеев С.В. Циклоспорин: связь между фармакокинетикой и клинической эффективностью // Клиническая фармакология и терапия. 2004. Т. 13. № 1. С. 44–48.
  9. Ватазин А.В., Пасов С.А., Щербакова Е.О. и др. Применение циклоспорина А у больных после пересадки трупной почки // Трансплантология и искусственные органы. 1998. № 1. С. 3–8.
  10. Вознесенская Т.С. Эффективность и токсичность циклоспорина А. Мониторинг концентрации // Нефрология и диализ. 2005. Т. 7. № 2. С. 135–139.
  11. Ким И.Г. Отдаленные результаты трансплантации почки и факторы риска хронического отторжения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1999.
  12. Сычев Д.А., Игнатьев И.В., Раменская Г.В. и др. Значение полиморфизма гена MDR1, кодирующего гликопротеин-P, для индивидуальной фармакотерапии // Клиническая фармакология и терапия. 2005. Т. 14. № 1. С. 92–95.
  13. Balram C., Sharma A., Sivathasan C., Lee E.J. Frequency of C3435T single nucleotide MDR1 genetic polymorphisms in an Asians population: phenotypic- genetic correlates // Br. J. Clin. Pharmacol. 2003. Vol. 56. № 1. P. 78–83.
  14. Bonhomme-Faivre L., Devocelle A., Saliba F. et al. MDR1 C3435T polymorphism influence cyclosporine a dose requirement in liver-transplant recipients // Transplantation. 2004. Vol. 78. № 1. P. 21–25.
  15. Macphee I.A., Fredericks S., Tai T. et al. Tacrolimus pharmacogenetics: polymorphisms associated with expression of cytochrome p4503F5 and P-glycoprotein correlate with dose requirement // Transplantation. 2002. Vol. 74. № 11. P. 1486–1489.
  16. Drescher S., Schaeffeler E., Hitzl M. et al. MDR1 gene polymorphisms and disposition of the P-glycoprotein substrate fexofenadine // Br. J. Clin. Pharmacol. 2002. Vol. 53. № 5. P. 526–534.
  17. Yi S.Y., Hong K.S., Lim H.S. et al. A variant 2677A allele of the MDR1 gene affects fexofenadine disposition // Clin. Pharmacol. Ther. 2004. Vol. 76. № 5. P. 418–427.
  18. Gros P., Buschman E. The mouse multidrug resistance gene family: structure and functional analysis // Int. Rev. Cytol. 1993. Vol. 137C. P. 169–197.
  19. Бакиров А.Б., Калимуллина Д.Х., Викторова Т.В. и др. Клинико-генетические ассоциации у больных множественной миеломой // Гематология и трансфузиология. 2004. № 4. С. 13–17.
  20. Валеева Э.Д., Калимуллина Д.Х., Курбангулов И.Р., Викторова Т.В. Иммуносупрессивная терапия при аллотрансплантации почки и полиморфизм гена множественной лекарственной устойчивости // Академический журнал Западной Сибири. 2006. № 1. С. 5–6.
  21. Sweet D.H., Bush K.T., Nigam S.K. The organic anion transporter family from physiology to ontogeny and the clinic // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 2001. Vol. 281. № 2. P. 197–205.
  22. Chowbay B., Cumaraswamy S., Cheung Y.B. et al. Genetic polymorphisms in MDR1 and CYP3A4 genes in Asians and the influence of MDR1 haplotypes on cyclosporine disposition in heart transplant recipients // Pharmacogenetics. 2003. Vol. 13. № 2. P. 89–95.
  23. Mathew C.G. The isolation of high molecular weight eucariotic DNA // Methods Mol. Biol. 1985. Vol. 2. P. 31–34.
  24. Ito S., Ieiri I., Tanabe M. et al. Polymorphism of the ABC transporter genes, MDR1, MRP1 and MRP2/cMOAT, in healthy Japanese subjects // Pharmacogenetics. 2001. Vol. 11. № 2. P. 175–184.
  25. Животовский Л.А. Популяционная биометрия. М.: Наука, 1991.
  26. Shlesselman S. Case-control studies: design, conduct, analysis. N.Y.: Oxford University Press, 1982. P. 58–96.

### C3435T Polymorphism of the Multidrug Resistance MDR1 Gene in Patients with Kidney Transplants

S.N. Ozhgikhin<sup>1</sup>, D.Kh. Kalimullina<sup>2</sup>, E.D. Valeyeva<sup>1</sup>, I.R. Kurbangulov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Republican Clinical Hospital named after G.G. Kuvatov

<sup>2</sup> Bashkir State Medical University

Contact person: Dilara Khatimovna Kalimullina, dilaramd@gmail.com

The results of the study investigating risk factors for development of transplant nephropathy are presented. In particular, a rate of C3435T polymorphism of the multidrug resistance MDR1 gene was examined in 61 patients with kidney transplant. It was found that chronic transplant nephropathy was more frequent in patients with TT genotype in C3435T polymorphism of the MDR1 gene compared to CC and CT genotype.

**Key words:** kidney transplantation, transplant nephropathy, polymorphism, MDR1 gene



# Возможности применения фитопрепаратов в терапии гиперурикемии у больных хронической болезнью почек третьей – пятой стадии

Н.А. Михайлова

Адрес для переписки: Наталья Алексеевна Михайлова, nephrology@mail.ru

*В статье кратко охарактеризованы патогенез, клиническая и прогностическая значимость гиперурикемии. Представлены результаты исследования эффективности и безопасности фитопрепарата в комплексной терапии гиперурикемии у больных хронической болезнью почек третьей – пятой стадии. Назначение фитокомплекса из лекарственных трав позволило достичь целевого уровня мочевой кислоты  $\leq 0,36$  ммоль/л у всех включенных в исследование 16 больных к концу третьего месяца терапии и достоверно снизить потребность в аллопуриноле. Побочных эффектов не наблюдалось.*

**Ключевые слова:** гиперурикемия, мочевая кислота, подагра, хроническая болезнь почек, фитопрепараты

## Введение

Если у большинства млекопитающих благодаря наличию фермента уриказы конечным продуктом пуринового обмена является аллантоин, то у высших приматов (в том числе и человека), которые в результате произошедшей около 15 млн лет назад мутации утратили уриказу, – мочевая кислота [1, 2]. Кроме того, человек лишился способности синтезировать в достаточных количествах аскорбиновую кислоту – мощный антиоксидант, необходимый для защиты генома от воздействия кислородных радикалов и преждевременного старения [1].

Возможно, мочевая кислота, обладающая также антиоксидантными свойствами в экстрацеллюлярном пространстве, призвана частично компенсировать эту потерю [3]. Исследования свидетельствуют, что мочевая кислота обладает нейрпротективным свойством, поскольку нейроны крайне чувствительны к окислительному стрессу. Косвенно это подтверждают эпидемиологические исследования, указывающие на исключительную редкость сочетания гиперурикемии и дегенеративных заболеваний центральной нервной системы, таких как болезни Альцгеймера

и Хантингтона, паркинсонизм и деменция [4]. Однако мочевая кислота в интрацеллюлярном пространстве меняет свои антиоксидантные свойства на прооксидантные и вызывает митохондриальную дисфункцию, приводящую к апоптозу клетки. Избыточное проникновение мочевой кислоты в эндотелиальные клетки сосудистой стенки в условиях гиперурикемии приводит к развитию эндотелиальной дисфункции и, как следствие, к снижению синтеза оксида азота и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [5, 6]. Результаты многочисленных экспериментальных, эпидемиологических и интервенционных исследований свидетельствуют о том, что гиперурикемия является самостоятельным фактором риска развития солезависимой артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, повышает сердечно-сосудистую и общую смертность [7–9]. Интересно, что примерно 20% гипотензивного эффекта лозартана обусловлено его урикозурическим действием [10]. Проникновение уратов в адипоциты меняет их фенотип на провоспалительный, способствует инфильтрации жировой ткани макрофагами, выделению провос-



палительных цитокинов (особенно интерлейкина 1-бета) и усилению инсулинорезистентности [11]. Таким образом, гиперурикемия признается фактором риска развития метаболического синдрома.

Наконец, кристаллы натрия моноурата, образование которых начинается при превышении уровня мочевой кислоты в сыворотке 0,4 ммоль/л, откладываются в синовиальной оболочке суставов, запускают синтез NALP3 (криопириновой) инфламмосомы, вызывая подагрический артрит [12].

Длительная кристаллизация при персистирующей выраженной гиперурикемии приводит к образованию тофусов. Широко обсуждается возможность ускорения прогрессирования хронической болезни почек под влиянием гиперурикемии. Выявленные ассоциативные связи повышенного уровня мочевой кислоты и снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) характеризуются следующим механизмом. Уменьшение числа действующих нефронов приводит к снижению экскреции уратов и повышению уровня мочевой кислоты в сыворотке. Повышенный уровень мочевой кислоты в свою очередь вызывает артериолопатию, внутривисцеральную ишемия, гломерулосклероз и интерстициальный фиброз. Таким образом, первичная гиперурикемия является фактором риска развития хронической болезни почек, а вторичная гиперурикемия, вследствие уже существующей хронической болезни почек, – фактором риска ее ускоренной прогрессии [1].

С 1950-х гг. кардинально изменился характер питания (прежде всего потребления фруктозы), что привело к повышению средних значений мочевой кислоты сыворотки в популяции на 0,15 ммоль/л (с 0,2 (1920-е гг.) до 0,35 (1970-е гг.) ммоль/л) и неблагоприятно сказалось на частоте гиперурикемии [13].

Согласно клиническим рекомендациям, бессимптомная гиперурикемия не требует назначения медикаментозного лечения [14]. Однако стоит отметить, что уро-

вень мочевой кислоты в сыворотке  $> 0,36$  ммоль/л повышает риск развития подагры у мужчин в четыре раза, а у женщин в 17 раз. Это дало основание пересмотреть референтные значения мочевой кислоты сыворотки и считать уровень, превышающий 0,36 ммоль/л, гиперурикемией [15].

В любом случае, учитывая приведенные данные о взаимосвязи гиперурикемии с заболеваемостью и смертностью, уровень мочевой кислоты в сыворотке нуждается в коррекции при наличии подагры, а также сочетании гиперурикемии с хронической болезнью почек, артериальной гипертензией и другой сердечно-сосудистой патологией, метаболическим синдромом, сахарным диабетом второго типа. Уровень мочевой кислоты в сыворотке при подагре должен быть ниже границы кристаллизации (0,4 ммоль/л), а при артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности рекомендуется поддержание еще более низкого уровня в пределах 0,3–0,35 ммоль/л [16].

Препаратами выбора в лечении гиперурикемии являются ингибиторы ксантиноксидазы – аллопуринол и фебуксостат, но число больных, достигающих целевого уровня мочевой кислоты ( $< 0,35$  ммоль/л), составляет 20–40% для аллопуринола и 45–67% для фебуксостата [17]. В результате пациенты нуждаются в повышенных дозах препаратов или назначении дополнительной терапии.

Достижение целевого уровня мочевой кислоты становится еще более сложной задачей для больных со сниженной СКФ, поскольку оба препарата выводятся почками и возможность дозозависимых побочных эффектов (диспепсий, аллергических реакций, в том числе синдрома Стивенсона – Джонсона) возрастает. В этой связи представляет интерес применение фитотерапевтических средств с целью снижения уровня мочевой кислоты у больных с СКФ  $< 60$  мл/мин. Урисан известен как комплексный фитотерапевтический препарат, снижающий уровень мочевой

кислоты и применяющийся как метафилактическое средство при подагре и уролитиазе [18]. Однако эффективность и безопасность данного фитокомплекса в терапии гиперурикемии у больных хронической болезнью почек третьей – пятой стадий не изучались, что послужило поводом к проведению настоящего исследования.

## Материал и методы

В исследование были включены 16 больных: 12 мужчин и четыре женщины (соотношение 3:1), средний возраст которых составил  $63,2 \pm 5,3$  года. Хроническая болезнь почек третьей, четвертой и пятой стадий определялась у шести, пяти и пяти пациентов соответственно. Уровень СКФ варьировал от 12 до 46 мл/мин (в среднем  $26,5 \pm 11,3$ , медиана 27 мл/мин), исходный уровень мочевой кислоты в сыворотке – от 0,42 до 0,67 ммоль/л.

Шесть больных страдали метаболическим синдромом. У пятерых была первичная подагра, четверо имели вторичную подагру (причиной хронической почечной недостаточности были диабетическая нефропатия ( $n = 2$ ) и хронический гломерулонефрит ( $n = 2$ )). У одного больного с гипертоническим нефроангиосклерозом была бессимптомная гиперурикемия.

Аллопуринол получали 12 из 16 больных, средняя доза составила 129,2 мг/сут (медиана 100 мг/сут). Повышению дозы препятствовало появление тошноты. Четверо больных страдали непереносимостью аллопуринола (у одного пациента отмечена аллергическая реакция в виде крапивницы, у трех прием препарата сопровождался рвотой). Кроме того, все больные получали гипотензивные препараты: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл, моноприл) ( $n = 8$ ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (лозартан) ( $n = 2$ ) и сочетанную терапию блокаторами кальциевых каналов (амлодипином) с бета-блокаторами (бисопрололом) в адекватных дозах ( $n = 6$ ). Артериальное давление колебалось в пределах 130/80 – 150/90 мм рт. ст. (в среднем 145/80 мм рт. ст.).

Нефрология



Таблица. Динамика лабораторных и клинических показателей исходно, на фоне приема фитокомплекса и через месяц после лечения

Показатель	Исходно	Первый месяц приема	Второй месяц приема	Третий месяц приема	Месяц после лечения	p
Мочевая кислота сыворотки, ммоль/л	0,54 ± 0,08	0,39 ± 0,05	0,33 ± 0,02	0,32 ± 0,02	0,34 ± 0,04	< 0,001
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	26,5 ± 11,3	27,2 ± 10,2	26,8 ± 12,3	27,3 ± 11,6	27,4 ± 10,5	0,06
C-реактивный белок, мг/л	26,2 ± 8,4			12,1 ± 6,3		< 0,0001
Активный артрит, чел.	8			2		
Средняя доза нестероидных противовоспалительных препаратов, табл./нед.	5,6 ± 4,4			1,0 ± 1,4		< 0,001
Средняя доза аллопуринола, мг/сут	129,1 ± 72,1			95,8 ± 25,7		< 0,05

По поводу суставных болей восемь больных принимали нестероидные противовоспалительные препараты постоянно, шестеро – ежедневно и двое – два-три раза в неделю. Всем больным был назначен Урисан в дозе по две капсулы два раза в сутки в течение трех месяцев. Больным были даны также диетические рекомендации: исключить продукты с высоким содержанием пуринов, ограничить потребление поваренной соли до 1–2 г/сут. Биохимический анализ крови включал определение по стандартным методикам уровня мочевины, креатинина, мочевой кислоты, печеночных ферментов, общего холестерина, триглицеридов, глюкозы, общего белка, калия, кальция и фосфора и выполнялся перед назначением препарата, далее ежемесячно во время курса лечения, а также через месяц после окончания приема фитопрепарата. Целевой уровень мочевой кислоты был определен как  $\leq 0,36$  ммоль/л. СКФ вычислялась по формуле Кокрофта – Голта.

Исходно и ежемесячно оценивались клинические показатели (наличие болей и воспалительных изменений в суставах, величина и количество тофусов, артериальное давление и частота сердечных сокращений). Степень активности воспаления определялась также по уровню C-реактивного белка в крови исходно и по окончании лечения.

Оценивалась потребность в аллопуриноле, нестероидных противовоспалительных препаратах и гипотензивных препаратах исходно и через три месяца приема фитокомплекса. Приверженность терапии оценивалась по соотношению выданного и принятого лекарственного средства в %.

### Результаты

Динамика уровня мочевой кислоты представлена на рисунке. В течение первого месяца приема препарата средний уровень мочевой кислоты снизился на 28% и у восьми больных достиг целевого. К концу второго месяца лечения целевой уровень мочевой кислоты был достигнут у 15 из 16 больных, а к концу третьего месяца – у всех больных ( $p < 0,001$ ).

Переносимость препарата была хорошей, побочных эффектов не отмечено ни в одном случае. Уровень СКФ имел тенденцию к повышению, которая, однако, не достигла статистической значимости. Основные биохимические показатели не претерпели существенных изменений.

Признаки активности суставного синдрома (боль и воспаление), которые наблюдались у восьми из девяти больных первичной и вторичной подагрой до начала терапии, полностью исчезли у шести больных, существенно редуцировались у двух больных.

Снижение степени воспаления подтверждалось уменьшением уровня C-реактивного белка. У одного из двух больных с тофусной формой подагры отмечено исчезновение трех мелких (4–5 мм) тофусов в области межфаланговых суставов кистей к концу третьего месяца терапии.

Параллельно с фитокомплексом больные продолжали принимать аллопуринол, но потребность в нем несколько уменьшилась, и через три месяца средняя доза аллопуринола снизилась до 95,8 мг/сут ( $p < 0,05$ ).

К концу терапии пятеро из восьми больных, принимавших нестероидные противовоспалительные препараты, полностью от них отказались, трое продолжили принимать с меньшей кратностью. Уровень артериального давления и потребность в гипотензивных препаратах не изменились. Динамика клинических и лабораторных показателей представлена в таблице.

Приверженность применению фитокомплекса составила 100%. В целом все больные отметили улучшение самочувствия, позитивный фон настроения. Через месяц после окончания терапии фитокомплекса уровень мочевой кислоты сыворотки несколько уве-

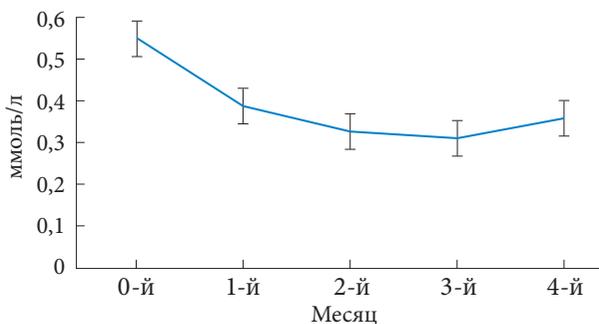


Рисунок. Динамика уровня мочевой кислоты в сыворотке на фоне фитотерапии



личился, но оставался в пределах целевого значения. У больных подагрой сохранялась ремиссия артрита.

### Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют об эффективности и безопасности фитотерапии при гиперурикемии на фоне

существенно сниженной функции почек. Благодаря урикозурическому и противовоспалительному действию исследуемого фитоконплекса в подавляющем большинстве случаев достигнута ремиссия подагрического артрита. У всех больных, включая тех, у кого фитоконплекс был единственным гипурикемическим средством, достиг-

нуто снижение уровня мочевой кислоты в сыворотке до целевых значений. Положительный эффект терапии сохранялся и после отмены препарата. Применение фитоконплекса в сочетании с аллопуринолом позволяло снизить потребность в последнем и уменьшить побочные эффекты лекарственной гипурикемической терапии. ☺

### Литература

1. Johnson R.J., Nakagawa T., Jalal D. et al. Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013. Vol. 28. № 9. P. 2221–2228.
2. Choi H.K., Mount D.B., Reginato A.M. Pathogenesis of gout // *Ann. Intern. Med.* 2005. Vol. 143. № 7. P. 499–516.
3. So A., Thorens B. Uric acid transport and disease // *J. Clin. Invest.* 2010. Vol. 120. № 6. P. 1791–1799.
4. Alvarez-Lario B., Macarrón-Vivente J. Is there anything good in uric acid? // *QJM.* 2011. Vol. 104. № 12. P. 1015–1024.
5. Sánchez-Lozada L.G., Lanaspa M.A., Cristóbal-García M. et al. Uric acid-induced endothelial dysfunction is associated with mitochondrial alterations and decreased intracellular ATP concentrations // *Nephron. Exp. Nephrol.* 2012. Vol. 121. № 3–4. P. 71–78.
6. Corry D.B., Eslami P., Yamamoto K. et al. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system // *J. Hypertens.* 2008. Vol. 26. № 2. P. 269–275.
7. Grayson P.C., Kim S.Y., LaValley M. et al. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis // *Arthritis Care Res.* 2011. Vol. 63. № 1. P. 102–110.
8. Мухин Н.А., Фомин В.В., Лебедева М.В. Гиперурикемия как компонент кардиоренального синдрома // *Терапевтический архив.* 2011. Т. 83. № 6. С. 5–13.
9. Muscelli E., Natali A., Bianchi S. et al. Effect of insulin on renal sodium and uric acid handling in essential hypertension // *Am. J. Hypertens.* 1996. Vol. 9. № 8. P. 746–752.
10. Maio Y., Ottenbros S.A., Laverman G.D. et al. Effect of a reduction in uric acid of renal outcomes during losartan treatment: a post hoc analysis of the reduction of endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan Trial // *Hypertension.* 2011. Vol. 58. № 1. P. 2–7.
11. Baldwin W., McRae S., Marec G. et al. Hyperuricemia as a mediator of proinflammatory endocrine imbalance in the adipose tissue in a murine model of the metabolic syndrome // *Diabetes.* 2011. Vol. 60. № 4. P. 1258–1269.
12. Dalbeth N., So A. Hyperuricemia and gout: state of the art and future perspectives // *Ann. Rheum. Dis.* 2010. Vol. 69. P. 1738–1743.
13. Feig D.I., Kang D.H., Johnson R.J. Uric acid and cardiovascular risk // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 359. № 17. P. 1811–1821.
14. Khanna D., Fitzgerald J.D., Khanna P.P. et al. American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic management approaches to hyperuricemia // *Arthritis Care Res.* (Hoboken). 2012. Vol. 64. № 10. P. 1431–1446.
15. Барскова В.Г. Диагностика и лечение подагры. М.: Гринвуд; Институт ревматологии РАМН, 2009.
16. Feig D.I., Johnson R.J. Hyperuricemia in childhood primary hypertension // *Hypertension.* 2003. Vol. 42. № 3. P. 247–252.
17. Becker M.A., Schumacher H.R., Espinoza L.R. et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial // *Arthritis Res. Ther.* 2010. Vol. 12. № 2. P. 63.
18. Авдошин В.П., Андрюхин М.И., Анненков А.В., Исрафилов М.Н. Лечение и метафилактика подагры, осложненной нефропатией и уролитиазом // *Урология.* 2012. № 5. С. 18–20.

### Possible Application of Phytopreparations in Therapy of Hyperuricemia in Patients with Chronic Renal Disease, Stage III–V

N.A. Mikhaylova

Russian Medical Academy of Postgraduate Education

Contact person: Natalya Alekseyevna Mikhaylova, nephrology@mail.ru

A pathogenesis, clinical and predictive significance of hyperuricemia are briefly outlined. The results of the study evaluating efficacy and safety of phytopreparations used in a combination therapy of hyperuricemia in patients with chronic renal disease, stage III–V, are presented. Administration of a phytocomplex composed of medicinal herbs let to reach by the end of month 3 the target level of uric acid  $\leq 0.36$  mmol/L in all enrolled patients ( $n = 16$ ) as well as significantly lower requirement in using allopurinol. Importantly, no side effects were observed during the therapy.

**Key words:** hyperuricemia, uric acid, gout, chronic renal disease, phytopreparations

Нефрология



<sup>1</sup>Городская  
клиническая  
больница  
им. С.П. Боткина

<sup>2</sup>Российская  
медицинская  
академия  
последипломного  
образования

# Применение специализированного продукта лечебного питания для коррекции питательного статуса у больных на диализе

Д.В. Федоров<sup>1</sup>, Е.В. Шутов<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Евгений Викторович Шутов, shutov\_e\_v@mail.ru

*Представлены результаты исследования, в рамках которого изучалось влияние специализированного продукта лечебного питания на нутриционные параметры, уровень воспаления и гемоглобина у больных, находящихся на лечении диализом. Показано, что высокобелковое специализированное питание позволяет нормализовать питательный статус, снизить уровень воспаления и способствует повышению уровня гемоглобина у больных на диализе. После шести месяцев лечения уровни преальбумина, альбумина, гемоглобина, концентрация трансферрина, безжировая и жировая масса тела у пациентов основной группы достоверно увеличились ( $p < 0,05$ ). Уровень С-реактивного белка, наоборот, значительно снизился. С учетом высокой распространенности белково-энергетической недостаточности рекомендуется включать специализированные продукты лечебного питания в комплексную терапию у пациентов на диализе, особенно у больных с повышенным уровнем С-реактивного белка.*

**Ключевые слова:** гемодиализ, перитонеальный диализ, белково-энергетическая недостаточность, лечебное питание, питательный статус

## Введение

Многочисленные данные свидетельствуют о важном значении состояния нутриционного статуса как предиктора заболеваемости и смертности [1–4]. Как было

показано в исследовании DOPPS, при уровне альбумина  $< 3,5$  г/дл летальность пациентов на диализе значительно возрастает [5]. Общими причинами развития белково-энергетической недоста-

точности на диализе являются анорексия, нарушение вкусовых ощущений, субуремия, анемия, диета (ограничение потребления фосфора, натрия, калия), системное воспаление. Кроме того, к развитию синдрома белково-энергетической недостаточности приводят и другие причины. Во-первых, ассоциированные с проведением гемодиализа неадекватный диализ, активация катаболизма при гемодиализе, потеря за процедуру гемодиализа глюкозы (около 26 г), аминокислот (5–8 г), водорастворимых веществ, использование бионесовместимых диализных мембран, ведущих к активации системного воспаления. Во-вторых, связанные с перитонеальным диализом неадекватный диализ, потеря аминокислот (1–3,5 г), витаминов и белка (5–15 г), абсорбция глюкозы (100–300 г), чувство сытости из-за диализата в брюшной полости.

Белково-энергетическая недостаточность и воспаление тесно взаимосвязаны [6, 7]. Воспаление – одна из главных причин кахексии, а С-реактивный белок – независимый предиктор снижения жировой массы у больных на диализе



[8]. Установление связи между воспалением и нарушением нутриционного статуса привело к описанию синдрома недостаточного питания и воспаления [9]. Ряд исследований также показал связь между эффективностью лечения анемии, параметрами питания и синдромом недостаточного питания и воспаления [10, 11]. Однако несмотря на это практически ничего не изменилось в рекомендациях по питанию пациентов за последние годы. Известны единичные исследования по коррекции нутриционного статуса у диализных больных.

### Цель исследования

Настоящее открытое проспективное параллельное рандомизированное и контролируемое исследование предпринято для изучения влияния специализированного продукта лечебного питания (*per os*) на нутриционные параметры, уровень воспаления и гемоглобина у больных, получающих лечение диализом.

### Материал и методы

Исследование проводилось в диализном центре городской клинической больницы им. С.П. Боткина с 01.02.2012 по 01.02.2014. В исследование были включены 40 пациентов, получающих лечение гемодиализом или перитонеальным диализом и удовлетворяющие следующим критериям:

- получение лечения диализом на протяжении не менее трех месяцев;
- постоянный сосудистый доступ в виде артериовенозной фистулы у больных на гемодиализе;
- отсутствие эпизодов перитонита в течение последних шести месяцев у больных на перитонеальном диализе;
- отсутствие воспалительных заболеваний и сахарного диабета.

Главными критериями отбора были уровень альбумина сыворотки крови ниже 35 г/л и уровень С-реактивного белка выше 10 мг/л. Исследуемые больные получали

Таблица 1. Динамика изучаемых параметров у больных на перитонеальном диализе

Параметр	Исходно	Через шесть месяцев
Гемоглобин, г/л	109,5 ± 16,2	114 ± 12,9*
Общий белок, г/л	61,4 ± 4,17	65,3 ± 5,52*
Альбумин, г/л	32,0 ± 0,9	35,5 ± 2,73*
Преальбумин, г/л	0,287 ± 0,06	0,350 ± 0,05*
Фосфор, ммоль/л	1,77 ± 0,57	1,7 ± 0,59
Трансферрин, мг/дл	165,8 ± 25,27	189 ± 40,92*
С-реактивный белок, мг/л	24,48 ± 29,10	7,3 ± 8,96*
Безжировая масса тела, кг	49,04 ± 12,55	53,52 ± 10,92
Жировая масса тела, кг	16,45 ± 9,88	21,68 ± 13,62*

\*  $p < 0,05$ .

Таблица 2. Динамика изучаемых параметров у больных на гемодиализе

Параметр	Исходно	Через шесть месяцев
Гемоглобин, г/л	90,75 ± 16,5	106,6 ± 10,4*
Общий белок, г/л	56,4 ± 6,8	63,6 ± 3,9*
Альбумин, г/л	31,3 ± 5,9	39,3 ± 2,3*
Преальбумин, г/л	0,239 ± 0,055	0,327 ± 0,047*
Фосфор, ммоль/л	1,66 ± 0,66	2,03 ± 0,25
Трансферрин, мг/дл	142,6 ± 26,8	175,6 ± 33,9*
С-реактивный белок, мг/л	12,3 ± 13,9	4,3 ± 3,48*
Безжировая масса тела, кг	43,9 ± 6,33	46,9 ± 6,47*
Жировая масса тела, кг	9,13 ± 5,92	7,68 ± 2,28

\*  $p < 0,05$ .

адекватный диализ по международным критериям. Возраст пациентов был старше 18 лет. 10 пациентам, получающим лечение гемодиализом, и 10 пациентам, получающим лечение перитонеальным диализом, был назначен прием препарата Ренилон 7,5 два раза в день по 125 мл в течение шести месяцев. 20 больных составили контрольную группу.

Анализ крови (определение гемоглобина, эритроцитов и лейкоцитов) выполнялись на гематологическом анализаторе ADVIA 60 (Франция). Определение концентраций преальбумина, альбумина, гемоглобина, Са, Р, трансферрина, С-реактивного белка проводи-

лось на биохимическом анализаторе PENTRA 400 (Франция) при помощи наборов Horiba medical (Франция). Жировая и безжировая масса тела определялись при помощи биоимпедансного мультиспектрального анализатора «Медасс» (Россия). Все указанные параметры анализировались на этапе скрининга, затем при включении в исследование проводилось двойное контрольное измерение с интервалом в две недели, далее параметры отслеживались ежемесячно.

Для обработки полученных данных использовался пакет статистических программ Statistica 9. Изменения считались достоверными при  $p < 0,05$ .

Нефрология



Таблица 3. Предикторы уровня гемоглобина при множественном регрессионном анализе у больных, получавших лечение перитонеальным диализом

Параметр	Бета-коэффициент	p
C-реактивный белок	-0,36	0,0001
Преальбумин	0,17	0,03
Жировая масса тела	0,39	0,000
Безжировая масса тела	0,35	0,03

Таблица 4. Предикторы уровня гемоглобина при множественном регрессионном анализе у больных, получавших лечение гемодиализом

Параметр	Бета-коэффициент	p
C-реактивный белок	-0,88	0,00018
Преальбумин	0,17	0,03

## Результаты

У больных в контрольной группе средний возраст составил 67 ± 12,5 года. В основной группе максимальный возраст больных, находившихся на перитонеальном диализе, составил 81 год, на гемодиализе – 76 лет, минимальный – 53 и 49 лет, средний – 68,5 ± 10,89 и 65,9 ± 8,92 года соответственно. Статистически достоверной разницы по возрасту и полу в изучаемых группах отмечено не было. В табл. 1 представлена динамика показателей нутриционного статуса, гемоглобина и C-реактивного белка у больных, получавших лечение перитонеальным диализом. Через шесть месяцев произошло значимое изменение этих параметров и только уровень фосфора практически не изменился.

В табл. 2 представлена динамика изменений изучаемых параметров у больных на гемодиализе. У данной категории больных также существенно улучшились параметры питательного статуса, повысился гемоглобин и снизился уровень C-реактивного белка. В контрольной группе статистически значимых изменений ни по одному из изучаемых параметров не произошло (рисунок). Зависимость уровня гемоглобина от нутриционных параметров и C-реактивного белка при множественном линейном регрес-

сионном анализе представлена у больных на перитонеальном диализе в табл. 3, у больных на гемодиализе – в табл. 4.

Независимыми предикторами уровня гемоглобина у больных на перитонеальном диализе оказались преальбумин ( $\beta = 0,17$ ), жировая ( $\beta = 0,39$ ) и безжировая

масса тела ( $\beta = 0,35$ ), негативным предиктором выраженности анемии был уровень C-реактивного белка ( $\beta = -0,36$ ).

У больных на гемодиализе независимым негативным предиктором уровня гемоглобина был C-реактивный белок ( $\beta = -0,36$ ), позитивным предиктором – уровень преальбумина ( $\beta = 0,17$ ). Совместный анализ результатов в двух группах показал обратную корреляцию между C-реактивным белком и гемоглобином ( $r = -0,47$ ,  $p < 0,02$ ), C-реактивным белком и преальбумином ( $r = -0,7$ ,  $p < 0,01$ ).

## Обсуждение

Проблема белково-энергетической недостаточности у больных на диализе чрезвычайно актуальна, поскольку распространенность ее может достигать 50% [2]. Кроме того, имеется тесная корреляция между летальностью и синдромом недостаточного питания и воспаления [6]. В проведенном исследовании оценивалось влияние лечебного питания на показатели нутриционного статуса.

Исследуемый продукт специализированного лечебного питания для больных с почечной недостаточностью содержит низкое количество фосфора (фосфорно-белковый коэффициент 0,4), калия и натрия. В его состав также входят полиненасыщенные жирные кислоты, которые обеспечивают противовоспалительный эффект. Применение большинства высокобелковых смесей для лечебного питания приводит к улучшению нутриционных параметров, однако вмес-

Одной из задач исследования была оценка противовоспалительного влияния высокобелкового специализированного питания. К шестому месяцу употребления лечебного продукта было отмечено снижение уровня C-реактивного белка практически в три раза как у больных на гемодиализе, так и у больных на перитонеальном диализе

те с тем часто увеличивается содержание фосфора, что является негативным фактором для исходов у диализных больных [12].

К концу нашего исследования у больных, получающих лечение гемодиализом и перитонеальным диализом, значимо увеличился уровень общего белка, альбумина, преальбумина и трансферрина, при этом, что крайне важно, уровень фосфора остался прежним.

При проведении метаанализа 18 подобных исследований по изучению влияния лечебного



питания на нутриционный статус было отмечено не только улучшение параметров питания больных, но и снижение летальности и количества госпитализаций [13]. На фоне высокобелкового специализированного питания произошли изменения состава тела пациентов: у больных на гемодиализе значимо выросла безжировая (тощая) масса тела при одновременной тенденции к снижению жировой массы, в то же время у больных на перитонеальном диализе произошло значимое увеличение и жировой, и тощей массы тела. Объяснением данному феномену может служить высокая абсорбция глюкозы из стандартных диализных растворов, которая и приводит к увеличению жировой массы у пациентов на перитонеальном диализе. Однако у больных на перитонеальном диализе со значительным уровнем абсорбции глюкозы, а значит, и с высокими транспортными свойствами брюшины одновременно теряется большое количество альбумина, что приводит к потере безжировой массы тела. Применение специализированного продукта питания позволило нивелировать данный эффект и увеличить безжировую массу тела. Одной из задач исследования была также и оценка противовоспалительного влияния высокобелкового специализированного питания. К концу исследования было отмечено снижение уровня С-реактивного белка практически в три раза: в группе больных на гемодиализе с  $12,3 \pm 13,9$  до  $4,3 \pm 3,48$  мг/л ( $p < 0,05$ ) и у больных на перитонеальном диализе с  $24,48 \pm 29,10$  до  $7,3 \pm 8,96$  мг/л ( $p < 0,05$ ). Такой хороший противовоспалительный эффект не был ранее описан при применении других высокобелковых лечебных смесей. Нами была выявлена высокая обратная корреляция между уровнем воспаления и преальбумином (золотой стандарт для оценки состояния питания). В дизайн исследования не входила зада-



\*  $p < 0,05$ .

Рисунок. Динамика изменений гемоглобина, альбумина и С-реактивного белка в контрольной группе и у больных на гемо- и перитонеальном диализе

ча набора пациентов с анемией, однако у больных на гемодиализе уровень гемоглобина в среднем был ниже целевых значений и составил всего  $90,75 \pm 16,5$  г/л, у больных на перитонеальном диализе –  $109,5 \pm 16,2$  г/л. К концу исследования уровень гемоглобина на значимо вырос в обеих группах до  $106,6 \pm 10,4$  и  $114 \pm 12,9$  г/л соответственно.

Ранее в рандомизированном исследовании было показано, что у больных с высоким уровнем С-реактивного белка и низким уровнем гемоглобина отмечается резистентность к эритропоэтину [14]. Был проведен ряд успешных исследований, которые изучали снижение уровня воспаления для преодоления резистентности к эритропоэтинам при лечении анемии. Внутривенное введение 300 мг витамина С больным на диализе с высоким уровнем воспаления привело к снижению уровня С-реактивного белка и повышению уровня гемоглобина [15]. Назначение стагинов позволило снизить уровень воспаления и одновременно повысить гемоглобин [16]. В других ис-

следованиях причинно-следственная связь между уровнем С-реактивного белка и сердечно-сосудистыми заболеваниями не была обнаружена [17]. С-реактивный белок является скорее только маркером риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, что обусловлено воспалением. Этот маркер достаточно надежно используется как предиктор исходов у больных на гемодиализе и перитонеальном диализе [18, 19].

### Заключение

Применение специализированного продукта для лечебного питания у больных, получающих лечение диализом, приводит к нормализации питательного статуса, снижению уровня воспаления и может способствовать повышению уровня гемоглобина. С учетом высокой распространенности белково-энергетической недостаточности рекомендуется включать высокобелковое специализированное питание в комплексное лечение у пациентов на диализе, особенно при повышенном уровне С-реактивного белка. 🌐



## Литература

1. *Pupim L.B., Ikizler T.A.* Uremic malnutrition: new insights into an old problem // *Semin. Dial.* 2003. Vol. 16. № 3. P. 224–232.
2. *Toigo G., Aparicio M., Attman P.O. et al.* Expert working group report on nutrition in adult patients with renal insufficiency (Part 2 of 2) // *Clin. Nutr.* 2000. Vol. 19. № 4. P. 281–291.
3. *Kopple J.D.* National kidney foundation K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure // *Am. J. Kidney Dis.* 2001. Vol. 37. № 1. Suppl. 2. P. 66–70.
4. *Cano N.J., Fouque D., Roth H. et al.* Intradialytic parenteral nutrition does not improve survival in malnourished hemodialysis patients: a 2-year multicenter, prospective, randomized study // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007. Vol. 18. № 9. P. 2583–2591.
5. *Combe C., McCullough K.P., Asano Y. et al.* Kidney Dialysis Outcomes Quality Initiative (KDOQI) and the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): nutrition guidelines, indicators and practices // *Am. J. Kidney Dis.* 2004. Vol. 44. № 5. Suppl. 2. P. 39–46.
6. *Kalantar-Zadeh K., Kopple J.D., Block G. et al.* A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients // *Am. J. Kidney Dis.* 2001. Vol. 38. № 6. P. 1251–1263.
7. *Kaizu Y., Ohkawa S., Odamaki M. et al.* Association between inflammatory mediators and muscle mass in long-term hemodialysis patients // *Am. J. Kidney Dis.* 2003. Vol. 42. № 2. P. 295–302.
8. *Fujino Y., Ishimura E., Okuno S. et al.* C-reactive protein is a significant predictor of decrease in fat mass in hemodialysis patients // *Biomed. Pharmacother.* 2005. Vol. 59. № 5. P. 264–268.
9. *Fouque D., Kalantar-Zadeh K., Kopple J. et al.* A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease // *Kidney Int.* 2008. Vol. 73. № 4. P. 391–398.
10. *Bárány P., Divino Filho J.C., Bergström J.* High C-reactive protein is a strong predictor of resistance to erythropoietin in hemodialysis patients // *Am. J. Kidney Dis.* 1997. Vol. 29. № 4. P. 565–568.
11. *Stenvinkel P., Bárány P.* Anaemia, rHuEPO resistance, and cardiovascular disease in end-stage renal failure: links to inflammation and oxidative stress // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002. Vol. 17. Suppl. 5. P. 32–37.
12. *Tentori F., Blayney M.J., Albert J.M. et al.* Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) // *Am. J. Kidney Dis.* 2008. Vol. 52. № 3. P. 519–530.
13. *Stratton R., Bicher G., Fouque D. et al.* Multinutrient oral supplements and tube feeding in maintenance dialysis: a systematic review and meta-analysis // *Am. J. Kidney Dis.* 2005. Vol. 46. № 3. P. 387–405.
14. *Costa E., Lima M., Alves J.M. et al.* Inflammation, T-cell phenotype, and inflammatory cytokines in chronic kidney disease patients under hemodialysis and its relationship to resistance to recombinant human erythropoietin therapy // *J. Clin. Immunol.* 2008. Vol. 28. № 3. P. 268–275.
15. *Attallah N., Osman-Malik Y., Frinak S. et al.* Effect of intravenous ascorbic acid in hemodialysis patients with EPO-hyporesponsive anemia and hyperferritinemia // *Am. J. Kidney Dis.* 2006. Vol. 47. № 4. P. 644–654.
16. *Koc M., Dogan C., Arinsoy T. et al.* Statin use is associated with lower inflammation and erythropoietin responsiveness index in hemodialysis patients // *Hemodial. Int.* 2011. Vol. 15. № 3. P. 366–373.
17. *O'Donnell C.J., Nabel E.G.* Genomics of cardiovascular disease // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 365. № 22. P. 2098–2109.
18. *Liu S.H., Li Y.J., Wu H.H. et al.* High-sensitivity C-reactive protein predicts mortality and technique failure in peritoneal dialysis patients // *PLoS One.* 2014. Vol. 9. № 3. P. e93063.
19. *Do Sameiro-Faria M., Ribeiro S., Costa E. et al.* Risk factors for mortality in hemodialysis patients: two-year follow-up study // *Dis. Markers.* 2013. Vol. 35. № 6. P. 791–798.

## Use of a Specialized Therapeutic Nutritional Product for Correction of Nutritional Status in Patients Undergoing Dialysis

D.V. Fyodorov<sup>1</sup>, Ye.V. Shutov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>City Clinical Hospital named after S.P. Botkin

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Postgraduate Education

Contact person: Yevgeny Viktorovich Shutov, shutov\_e\_v@mail.ru

*The results of the study investigating an impact by a specialized therapeutic nutritional product on nutritional parameters, inflammatory level and hemoglobin in patients undergoing dialysis procedure are presented. It was shown that administration of a specialized therapeutic nutrition allowed to normalize nutritional status, lower inflammatory level and contributed to elevating hemoglobin level in patients undergoing dialysis. In main group, a six month-therapy resulted in significantly increasing the level of prealbumin, albumin, hemoglobin, transferrin, lean and fat body mass (p < 0.05). On the contrast, the level of C-reactive protein was significantly decreased. Based on a high incidence of a protein-calorie deficiency, it is recommended to include a high-protein specialized nutrition into a combination treatment of patients undergoing dialysis, especially in case of elevated serum C-reactive protein level.*

**Key words:** hemodialysis, peritoneal dialysis, protein-calorie deficiency, therapeutic nutrition, nutritional status



Российская общественная  
организация  
«Мужское здоровье»



Российское  
общество  
урологов

# XI конгресс

## «Мужское здоровье»

### с международным участием

При поддержке общественных  
профессиональных медицинских организаций

## Дорогие коллеги, друзья, дамы и господа!

Приглашаем вас принять участие в XI Российском конгрессе «Мужское здоровье», который пройдет в г. Сочи – курорте федерального значения и летней столице России.

В рамках научной программы конгресса будут обсуждаться наиболее актуальные вопросы мужского здоровья в формате междисциплинарного подхода возможности диагностики и лечения с учетом достижений фундаментальной науки в области медицины и многое другое.

#### Место проведения:

гостиница Пуллман Сочи Центр 5\*, г. Сочи,  
ул. Орджоникидзе 11

#### Сроки проведения:

27–29 апреля 2015 г.

#### Срок подачи тезисов:

до 15 марта 2015 г. Тезисы высылать  
на [roo.rusmh@gmail.com](mailto:roo.rusmh@gmail.com)

Требования к присылаемым материалам:

- шрифт Times New Roman,
- одинарный интервал,
- размер шрифта 12 пт.,
- максимальный объем одна страница А4.

Тезисы, поступившие после 15 марта 2015 г.,  
рассматриваться не будут!

Лучшие работы и доклады, отобранные  
Междисциплинарным советом, традиционно будут  
отмечены специальными премиями и дипломами

#### Технический организатор:

ООО «Научно-методический организационный  
медицинский центр».

#### Координаты оргкомитета:

**ЛАЛАБЕКОВА Марина Валерьевна,**  
исполнительный директор  
+7 (499) 432-96-22, [marina.lal@mail.ru](mailto:marina.lal@mail.ru)

**ОХОБОТОВ Дмитрий Александрович,**  
ученый секретарь РОО «Мужское здоровье»  
[14072003m@gmail.com](mailto:14072003m@gmail.com)

С дополнительной информацией можно ознакомиться  
на сайте конгресса [www.rusmh.org](http://www.rusmh.org)

По вопросам бронирования гостиниц, трансфера и  
организации культурной программы обращаться в  
оргкомитет

# Эффективность и безопасность новых железосодержащих фосфатсвязывающих препаратов

В.М. Ермоленко, Н.Н. Филатова

Адрес для переписки: Валентин Михайлович Ермоленко, nephrology@mail.ru

*В обзоре суммированы данные о полинуклеарном оксигидроксиде железа (III) и цитрате железа, которые в последние несколько лет начали использоваться в качестве фосфатсвязывающих препаратов. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что железосодержащие фосфатсвязывающие препараты по эффективности (степень снижения  $P_i$  в сыворотке) и безопасности (частота побочных реакций) не уступают севеламеру и лантана карбонату, но существенно уменьшают лекарственную нагрузку (число принимаемых таблеток), повышая приверженность больных проводимой терапии.*

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, фосфатсвязывающие препараты, железа (III) оксигидроксид, железа цитрат, хроническая почечная недостаточность

У больных с четвертой-пятой стадией хронической болезни почек (ХБП) персистирующая гиперфосфатемия индуцирует кальцификацию сосудов, усугубляет проявления вторичного гиперпаратиреоза, увеличивает сердечно-сосудистую и общую смертность. Кроме того, сопутствующее повышение в сыворотке фактора роста фибробластов (fibroblast growth factors) 23-го типа независимо от артериальной гипертензии вызывает гипертрофию левого желудочка, которая является самостоятельным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений [1–4].

Гиперфосфатемия обычно развивается при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 20 мл/мин. При потреблении 1000 мг/сут фосфата и его 60%-ной фракционной абсорбции в желудочно-кишечном тракте еженедельная нагрузка фосфором составляет 4200 мг [5]. Тремя процедурами гемодиализа из организма больных еженедельно элиминируется 3171 мг фосфата, при этом пациенты задерживают 150 мг фосфора в неделю [6].

Коррекция гиперфосфатемии и поддержание нейтрального баланса фосфора диетой с потреблением белка до 1,4 г/кг массы тела,

рекомендуемой пациентам на заместительной почечной терапии, практически невозможны, а снижение уровня неорганического фосфата ( $P_i$ ) во время стандартной процедуры диализа быстро восполняется поступлением фосфата в циркуляцию из внутриклеточного пула. Назначаемые диализным больным метаболиты витамина D, за исключением парикальцитола, повышают всасывание фосфора в желудочно-кишечном тракте, оправдывая применение фосфатбиндеров, которые предупреждают всасывание фосфата, связывая его в кишечнике.

Исторически одними из первых фосфатбиндеров, или, как называются эти препараты в отечественных рекомендациях по лечению минеральных и костных нарушений при ХБП, фосфатсвязывающие препараты (ФСП), были соли алюминия, образующие нерастворимые соединения  $P_i$  в кишечнике при различных значениях pH. От солей алюминия через несколько лет пришлось отказаться, поскольку они вызывали алюминиевую деменцию и ряд других тяжелых осложнений [7, 8].

В силу доступности и низкой стоимости в качестве ФСП используются соли кальция – карбонат и ацетат кальция, прием которых нередко сопровождается эпизодами гиперкальциемии и усилением метастатической кальцификации. В этой

связи их суточное потребление, согласно тем же рекомендациям, не должно превышать 1,5 г элементарного кальция, что, как правило, недостаточно для достижения целевых значений  $P_i$  в сыворотке [9, 10].

Стоимость лантана карбоната – одного из современных ФСП – намного превышает стоимость кальциевых ФСП при еще не установленных последствиях накопления лантана в печени и других органах. Не рекомендуется также назначать лантана карбонат при заболеваниях кишечника и лицам моложе 18 лет. По данным мета-анализа, проведенного W.F. Finn, при длительном приеме лантана карбоната (более двух лет) до 70% больных выбывают из исследования [11].

Наиболее часто в России в качестве ФСП применяется севеламера гидрохлорид, распределяемый среди диализных больных в соответствии с региональными программами. Севеламер, доступный для широкого использования с 1997 г., представляет собой ионообменную смолу, не содержащую кальция и алюминия, способную связывать фосфат в обмен на высвобождение ионов хлора. В отличие от кальциевых ФСП прием севеламера не сопровождается повышением кальция в сыворотке крови и не усугубляет метастатическую кальцификацию. Теоретически 4,8 г севеламера (суточная доза) могут связать в кишечнике 1100 мг фосфата, однако сорбируют только 200 мг, поскольку конкурентно взаимодействуют и с другими ионами [12].

Наряду с фосфором севеламер снижает производство концентраций ионов  $Ca$  и  $P_i$  в сыворотке, активность костного изофермента щелочной фосфатазы, уровень паратгормона, общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности, фактора роста фибробластов 23-го типа, С-реактивного белка и конечных продуктов гликирования. Особая роль севеламера в повышении выживаемости диализных больных связана с его способностью

замедлять и предупреждать кальцификацию коронарных сосудов, что снижает общую и сердечно-сосудистую смертность и частоту госпитализаций [13–16]. В то же время применение севеламера ассоциировано с необходимостью приема большого числа таблеток, появлением диспепсии, несоблюдением во многих случаях рекомендованной схемы лечения, что препятствует достижению целевых значений  $P_i$  в сыворотке. Согласно данным Y. Chiu и соавт., больным на гемодиализе нередко приходится принимать более 25 таблеток в день (в среднем 19) и почти половина этого количества приходится на ФСП [10]. Это не только не формирует приверженность лечению, но и ухудшает качество жизни. На фоне систематического приема севеламера гидрохлорида усугубляется метаболический ацидоз вследствие высвобождения ионов хлора при связывании фосфата, а молекулы севеламера могут сорбировать метаболиты витамина D, усиливая дефицит кальцитриола.

В последние годы закончены клинические испытания ряда новых ФСП, главным действующим веществом которых являются различные соли железа. Все соединения железа, используемые для в/в введения, в том числе при ХБП и анемии, представляют собой железо-карбогидратные сферические наночастички, содержащие  $Fe^{3+}$ -гидроксидное ядро ( $Fe$  III), покрытое углеводной (карбогидратной) стабилизирующей оболочкой, которая предупреждает токсическое воздействие несвязанного железа на организм. Если химическая структура ядра идентична во всех используемых препаратах, то размеры ядра, состав оболочки и общий размер частиц неодинаковы. Например, оболочка может содержать сахарозу, глюконат, декстран, а размеры железа декстрана существенно превосходят частицы железа сахара (Венофер, Ликферр100) и железа глюконата (Ferrlecit). Молекулярная масса железа декстрана, сахара железа и глюконата железа равняется со-

ответственно 73–265, 43 и 38 кДа, что обуславливает фармакокинетические и фармакодинамические различия препаратов железа.

Еще в конце прошлого века было установлено, что нерастворимое полинуклеарное соединение железа (III) оксигидроксида способно связывать фосфат и использоваться для коррекции гиперфосфатемии у больных ХБП аналогично другим широко применяемым ФСП [17]. У человека 1,0 г этого соединения связывает приблизительно 1,33 ммоль фосфата [18].

*In vitro* из раствора, содержащего 1 моль  $Fe$  и 0,4 моля  $P_i$ , полинуклеарное соединение железа (III) оксигидроксида сорбирует 0,0063 ммоль  $P_i/mgFe$ . Изменение pH раствора от 3 до 8 изменяет сорбционную способность менее чем на 3%, а добавление в раствор кальция ацетата не влияет на абсорбцию. Полинуклеарное соединение железа (III) оксигидроксида не растворяется при температуре 37 °C и практически не усваивается организмом: у голодающих и не голодающих белых мышей утилизируется соответственно 0,55 и 0,46% введенного  $^{59}Fe^{3+}$  оксигидроксида.

В 1999 г. в открытом неконтролируемом исследовании O. Hergessell и E. Ritz назначили 13 больным с креатинином сыворотки 5,4 ммоль/л и уровнем фосфата 2,2 ммоль/л полинуклеарное соединение железа оксигидроксида (stabilized polynuclear iron oxyhydroxide) в дозе 2,5 г три раза в день, курс – четыре недели [18]. Важным условием было одинаковое потребление фосфора с пищей. После двух недель приема содержание  $P_i$  в сыворотке снизилось на 20%, а его выведение с мочой – на 37%, причем эти значения с небольшими вариациями сохранялись до конца исследования. Среди побочных эффектов отмечали изменение цвета кала и умеренно выраженную диарею. Содержание в сыворотке паратгормона, метаболитов витамина D, ферритина и железа не изменялось.

Железа (III) оксигидроксид (sucroferric oxyhydroxide), полу-

чивший название Velphoro, или RA21, был разрешен к применению Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США в качестве ФСП у больных на гемодиализе в ноябре 2013 г. и предварительно апробирован в ряде клинических исследований.

В 2010 г. P. Geisser и E. Philipp в течение семи дней назначали RA21 в дозе 10 г/сут восьми больным на гемодиализе, восьми пациентам с преддиализной хронической почечной недостаточностью (ХБП третьей-четвертой стадии) и восьми здоровым испытуемым [19]. Содержание P<sub>i</sub> в сыворотке снизилось у больных на гемодиализе с 2,85 до 2,15 ммоль/л, у пациентов с ХБП – с 1,44 до 1,10 ммоль/л. Утилизация <sup>59</sup>Fe из препарата была < 1%, а у больных на гемодиализе – 0,02% (от 0 до 0,04%). Основным побочным эффектом во время лечения являлась диарея, не потребовавшая прекращения лечения.

R. Wüthrich и соавт. (2013) в рандомизированном контролируемом исследовании с участием 154 пациентов, лечившихся диализом в 50 центрах Европы и США, сравнивали фосфатсвязывающую способность севеламера и RA21 [20]. Доза севеламера составляла 4,8 г/сут, RA21 – 1,25–12,5 г/сут. В дозе 10 и 12,5 г/сут RA21 снижал уровень P<sub>i</sub> на 1,69 и 2,0 мг/дл. При приеме RA21 в дозе 5,0 мг/сут снижение P<sub>i</sub> в сыворотке было аналогичным воздействию на P<sub>i</sub> севеламера. Одно и более нежелательное явление наблюдалось в 60,9% случаев при приеме RA21 и 57,7% на фоне использования севеламера. Наиболее частыми осложнениями у больных на лечении RA21 были гипофосфатемия (18%) и потемнение стула (11,7%). Диарея, гипофосфатемия и гипотензия (11,5%) отмечались у пациентов, получавших севеламер. Из-за побочных эффектов прекратили лечение 21,1% больных, принимавших RA21, и 23,1%, лечившихся севеламером. Таким образом, в дозе 5,0 и 7,5 г/сут RA21 не уступал севеламеру в гипофос-

фатемическом эффекте, а частота нежелательных явлений в обеих группах практически не различалась.

Результаты наиболее масштабного исследования, касающегося эффективности и безопасности RA21, были представлены J. Floege и соавт. в 2014 г. [21]. Согласно дизайну исследования, в нем приняли участие 1059 пациентов с ХБП пятой стадии, получавших лечение хроническим гемодиализом или перитонеальным диализом. Для коррекции гиперфосфатемии на 24 недели (восемь недель – титрование дозы и 16 недель – поддерживающая терапия) 707 больным назначали RA21 по 1,3–3,0 г/сут и 348 больным – севеламера карбонат по 4,8–14,4 г/сут. За 12 недель лечения P<sub>i</sub> сыворотки у первых снизился на 0,71 ммоль/л и у вторых – на 0,79 ммоль/л. Эти значения с небольшими отклонениями сохранялись до конца лечения, иначе говоря, три таблетки RA21 оказывали такой же гипофосфатемический эффект, как и восемь таблеток севеламера. Неудивительно, что приверженность лечению отмечена у 84,9% больных, получавших RA21, и у 79,7% пациентов, принимавших севеламер. За период лечения ≥ 1 побочная реакция наблюдалась у 83,2% больных, лечившихся RA21, и у 76,1% пациентов, получавших севеламер. У первых чаще всего отмечались умеренная диарея, потемнение стула и эпизоды гипофосфатемии, у вторых – тошнота и запоры. Из-за побочных эффектов 15,7% больных прекратили прием RA21 и 6,65% пациентов – севеламера. Доза RA21 250 мг/сут не влияла на уровень P<sub>i</sub> в сыворотке.

Поведенное исследование продемонстрировало, что новый содержащий железо ФСП RA21 не уступает по эффективности севеламеру, безопасен и в три раза сокращает количество принимаемых таблеток ФСП. RA21 не влияет на метаболизм железа в организме. Препарат выпускается в таблетках по 500 мг, которые следует принимать во время еды,

разжевав перед проглатыванием. RA21 не вызывает серьезных побочных реакций.

Трехвалентное железо, например железа сульфид, широко используется в клинической практике для восполнения железодефицита. Что касается двухвалентного железа, то оно только в незначительных количествах всасывается в желудочно-кишечном тракте и способно связывать пищевой фосфат. В эксперименте соли двухвалентного железа при добавлении в течение трех недель в корм вызывали у цыплят гипофосфатемию и рахит [22]. С. Hsu и соавт. установили, что у крыс с субтотальной нефрэктомией на фоне включения в рацион солей железа абсорбция фосфора в желудочно-кишечном тракте была значимо меньше, чем у здоровых животных (84,7 против 103,3 мг/сут). Данный факт свидетельствует о связывании железом фосфата в кишечнике, причем наибольшей связывающей способностью обладал железа цитрат [23]. Еще в 1941 г. S. Liu и соавт. [24] наблюдали пациента, у которого прием аммонийного железа цитрата вызвал гипофосфатемию. В дальнейшем S. Liu и H. Chu (1943) показали, что этот препарат успешно корригировал гиперфосфатемию у двух пациентов с хронической почечной недостаточностью [25].

Одно из первых исследований по коррекции гиперфосфатемии у диализных пациентов препаратами железа цитрата было проведено W. Yang и соавт. в 2002 г. После двухнедельного периода «отмычки» 55 пациентов из двух городских госпиталей в течение четырех недель принимали железа цитрат (3 г/сут) или кальция карбонат (2 г/сут), в дальнейшем терапию перекрестно меняли [26]. У больных, получавших кальция карбонат, содержание P<sub>i</sub> в сыворотке снизилось с 7,2 до 5,2 мг/дл, железа цитрат – с 6,7 до 5,7 мг/дл. На фоне лечения кальция карбонатом у пациентов незначительно повысился уровень кальция в сыворотке крови. Прием железа цитрата не сопровождался изме-

нениями в сыворотке концентрации алюминия и кальцитриола. Побочными реакциями на фоне лечения железа цитратом были желудочно-кишечные нарушения, не потребовавшие прекращения лечения.

М. Sinsakul и соавт. назначали железа цитрат двум группам больных на гемодиализе с уровнем фосфора в сыворотке  $\geq 2,5$  мг/дл и  $\geq 3,5$  мг/дл [27]. Пациенты первой группы принимали ежедневно 6–15 таблеток ФСП, второй группы –  $\geq 12$  таблеток. Прием железа цитрата начинали с 4,5 г/сут и варьировали дозу препарата таким образом, чтобы содержание Pi в сыворотке не превышало 5,5 мг/дл. После четырех недель лечения содержание Ca и Pi в сыворотке не изменилось, в то время как уровень ферритина вырос с 554 до 609 мкг/л, а насыщение трансферрина – с 30 до 35%. Авторы пришли к заключению, что железа цитрат не следует назначать пациентам с ферритином сыворотки  $\geq 1000$  мкг/л и насыщением трансферрина  $> 50\%$ . Основными побочными реакциями во время приема железа цитрата были потемнение стула, запоры, метеоризм. Было установлено, что доза железа цитрата 4,5 г/сут не снижает уровень Pi в сыворотке диализных больных. В исследовании J. Dwyer и соавт. (2013) доза железа цитрата зависела от уровня Pi в сыворотке [28]. Пациенты с содержанием Pi в сыворотке 7,3 мг/дл получали препарат в дозе 1 г/сут, 7,6 мг/дл – 6,0 г/сут и 7,5 мг/дл – 8 г/сут. Лечение

проводилось в течение 28 дней, всего под наблюдением находилось 181 больной. Снижение Pi в сыворотке составило по группам 0,1, 1,7 и 2,1 мг/дл. Как и при применении других ФСП, гипофосфатемический эффект железа цитрата был дозозависимым.

Железа цитрат снижал фосфор сыворотки и у больных с ХБП четвертой стадии. К. Yokoуama и соавт. (2014) назначали плацебо или железа цитрат на 12 недель 90 больным со СКФ 9,21 мл/мин [29]. В результате лечения уровень Pi в сыворотке снизился в среднем на 1,29 мг/дл (в группе плацебо на 0,06 мг/дл), а целевые значения Pi (2,5–4,5 мг/дл) были достигнуты у 64,9% пациентов (в группе плацебо у 6,9%). У получавших ФСП снижался уровень фактора роста фибробластов 23-го типа и значительно повысился уровень железа в сыворотке, ферритина и насыщение трансферрина. Побочные реакции в виде желудочно-кишечного дискомфорта отмечены у 30% пациентов, лечившихся железом цитратом, и у 26,7%, получавших плацебо.

В настоящее время подведены предварительные итоги третьей фазы открытого рандомизированного исследования безопасности и эффективности железа цитрата [30]. В исследование был включен 441 пациент, находившийся на диализе. Больные были рандомизированы в отношении 2:1 и получали в течение 52 недель в качестве ФСП железа цитрат, севеламера карбонат или кальция ацетат (Phoslo), а пос-

ледние четыре недели – плацебо. Контрольную группу составили 149 пациентов. В среднем больные принимали по шесть капсул препарата, каждая из которых содержала 1,0 г железа цитрата. По эффективности (снижение фосфора сыворотки) железа цитрат не уступал севеламера карбонату и кальция ацетату и значительно превосходил плацебо. Одновременно у больных на 47% вырос уровень ферритина сыворотки и на 24% увеличилось насыщение железом трансферрина, что позволило сократить в/в введение препаратов железа и снизить дозу эритропоэтина. Число побочных реакций значительно не различалось в основной группе и в группе контроля. Основываясь на полученных данных, в качестве стартовой дозы авторы рекомендовали две таблетки железа цитрата во время каждого приема пищи (в сутки восемь таблеток). Не следует начинать лечение у больных с признаками перегрузки железом, а если перегрузка возникает во время лечения, необходимо переходить на прием других ФСП.

Данные приведенных исследований свидетельствуют, что наряду с уже известными апробированными ФСП появились новые препараты аналогичного действия. Они не уступают прежним по эффективности и безопасности при длительном употреблении, а также снижают лекарственную нагрузку, обеспечивая большую приверженность назначаемому лечению и улучшая качество жизни больных. 

Нефрология

## Литература

1. Tentori F., Blayney M., Albert J. et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) // *Am. J. Kidney Dis.* 2008. Vol. 52. № 3. P. 519–530.
2. Giachelli C. The emerging role of phosphate in vascular calcification // *Kidney Int.* 2009. Vol. 75. № 9. P. 890–897.
3. Floege J., Kim J., Ireland E. et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011. Vol. 26. № 6. P. 1948–1955.
4. Gonzalez-Parra E., Tuñón J., Egado J., Ortiz A. Phosphate: a stealthier killer than previously thought? // *Cardiovasc. Pathol.* 2012. Vol. 21. № 5. P. 372–381.
5. Ramirez J.A., Emmett M., White M.G. et al. The absorption of dietary phosphorus and calcium in hemodialysis patients // *Kidney Int.* 1986. Vol. 30. № 5. P. 753–759.
6. Hou S.H., Zhao J., Ellman C.F. et al. Calcium and phosphorus fluxes during hemodialysis with low calcium dialysate // *Am. J. Kidney Dis.* 1991. Vol. 18. № 2. P. 217–224.
7. Alfrey A.C., LeGendre G., Kaehny W.D. The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminum intoxication // *N. Engl. J. Med.* 1976. Vol. 294. № 4. P. 184–188.

8. Andreoli S.P., Bergstein J.M., Sherrard D.J. Aluminum intoxication from aluminum-containing phosphate binders in children with azotemia not undergoing dialysis // *N. Engl. J. Med.* 1984. Vol. 310. № 17. P. 1079–1084.
9. Arenas M.D., Malek T., Gil M.T. et al. Challenge of phosphorus control in hemodialysis patients: a problem of adherence? // *J. Nephrol.* 2010. Vol. 23. № 5. P. 525–534.
10. Chiu Y., Teitelbaum I., Misra M. et al. Pill burden, adherence, hyperphosphatemia, and quality of life in maintenance dialysis patients // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. Vol. 4. № 6. P. 1089–1096.
11. Finn W.F. Lanthanum carbonate versus standard therapy for the treatment of hyperphosphatemia: safety and efficacy in chronic maintenance hemodialysis patients // *Clin. Nephrol.* 2006. Vol. 65. № 3. P. 191–202.
12. Oh M.S., Uribarri J. What can we learn from the saga of chitosan gums in hyperphosphatemia therapy? // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2014. Vol. 9. № 5. P. 967–970.
13. Collins A.J., St Peter W.L., Dalleska F. et al. Hospitalization risks between Renagel phosphate binder treated and non-Renagel treated patients // *Clin. Nephrol.* 2000. Vol. 54. № 4. P. 334–341.
14. Collins A., St Peter W., Dalleska F. et al. Vergleich der Hospitalisierungshäufigkeit von mit Renagel oder anderen Phosphatbindern behandelten Patienten // *Nieren- und Hochdruckkrankheiten.* 2001. Vol. 30. Suppl. 1. P. S36.
15. Block G., Raggi P., Bellasi A. et al. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients // *Kidney Int.* 2007. Vol. 71. № 5. P. 438–441.
16. Qunibi W., Moustafa M., Muenz L.R. et al. A 1-year randomized trial of calcium acetate versus sevelamer on progression of coronary artery calcification in hemodialysis patients with comparable lipid control: the Calcium Acetate Renagel Evaluation-2 (CARE-2) study // *Am. J. Kidney Dis.* 2008. Vol. 51. № 6. P. 952–965.
17. Geisser P., Philipp E. Adsorbens für Phosphat aus wässrigem Medium, dessen Herstellung und Verwendung: patent. German Pat. Appl. 1995. DE 195 47 356 A1.
18. Hergesell O., Ritz E. Stabilized polynuclear iron hydroxide is an efficient oral phosphate binder in uraemic patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999. Vol. 14. № 4. P. 863–867.
19. Geisser P., Philipp E. PA21: a novel phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease // *Clin. Nephrol.* 2010. Vol. 74. № 1. P. 4–11.
20. Wüthrich R.P., Chonchol M., Covic A. et al. Randomized clinical trial of the iron-based phosphate binder PA21 in hemodialysis patients // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2013. Vol. 8. № 2. P. 280–289.
21. Floege J., Covic A., Ketteler M. et al. A phase III study of the efficacy and safety of a novel iron-based phosphate binder in dialysis patients // *Kidney Int.* 2014. Vol. 86. № 3. P. 638–647.
22. Koury M.J., Ponka P. New insights into erythropoiesis: the roles of folate, vitamin B12, and iron // *Annu. Rev. Nutr.* 2004. Vol. 24. P. 105–131.
23. Hsu C.H., Patel S.R., Young E.W. New phosphate binding agents: ferric compounds // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999. Vol. 10. № 6. P. 1274–1280.
24. Liu S.H., Chu H.I., Hsu H.C. et al. Calcium and phosphorus metabolism in osteomalacia. XI. The pathogenetic role of pregnancy and relative importance of calcium and vitamin D supply // *J. Clin. Invest.* 1941. Vol. 20. № 3. P. 255–271.
25. Liu S., Chu H. Studies of calcium and phosphorus metabolism with special reference to pathogenesis and effects of dihydrotachysterol (A.T. 10) and iron // *Medicine.* 1943. Vol. 22. P. 103–161.
26. Yang W.C., Yang C.S., Hou C.C. et al. An open-label, crossover study of a new phosphate-binding agent in haemodialysis patients: ferric citrate // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002. Vol. 17. № 2. P. 265–270.
27. Sinsakul M., Sika M., Koury M. et al. The safety and tolerability of ferric citrate as a phosphate binder in dialysis patients // *Nephron. Clin. Pract.* 2012. Vol. 121. № 1–2. P. 25–29.
28. Dwyer J.P., Sika M., Schulman G. et al. Dose-response and efficacy of ferric citrate to treat hyperphosphatemia in hemodialysis patients: a short-term randomized trial // *Am. J. Kidney Dis.* 2013. Vol. 61. № 5. P. 759–766.
29. Yokoyama K., Hirakata H., Akiba T. et al. Ferric citrate hydrate for the treatment of hyperphosphatemia in nondialysis-dependent CKD // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2014. Vol. 9. № 3. P. 543–552.
30. Lewis J.B., Sika M., Koury M. et al. Ferric citrate controls phosphorus and delivers iron in patients on dialysis // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015. Vol. 26. № 2. P. 493–503.

### Efficacy and Safety of Novel Iron-Containing Phosphate-Binding Drugs

V.M. Yermolenko, N.N. Filatova

*Russian Medical Academy of Postgraduate Education*

Contact person: Valentin Mikhaylovich Yermolenko, nephrology@mail.ru

*The data about polynuclear iron (III) oxyhydroxide and ferric citrate began to be used as phosphate-binding drugs over the last years are reviewed. Study results evidence that iron-containing phosphate-binding drugs are not inferior to sevelamer and lanthanum carbonate in terms of efficacy (degree of Pi serum decrease) and safety (incidence of side effects), but substantially reduced drug load (amount of consumed tablets) by improving compliance of patients with the prescribed therapy.*

**Key words:** chronic renal disease, phosphate-binding drugs, polynuclear iron (III)-oxyhydroxide, ferric citrate, chronic renal failure

МОСКВА, 28–29 МАЯ

# ОРГ ЗДРАВ

2015

ЭФФЕКТИВНОЕ УПРАВЛЕНИЕ  
МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИЕЙ

III ВСЕРОССИЙСКАЯ ЕЖЕГОДНАЯ МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ И ВЫСТАВКА  
И IV СЪЕЗД РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ОРГАНИЗАТОРОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

## ОРГАНИЗАТОРЫ



НАЦИОНАЛЬНАЯ  
МЕДИЦИНСКАЯ  
ПАЛАТА



ОБЩЕСТВО  
ПО ОРГАНИЗАЦИИ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
И ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДОРОВЬЯ



АССОЦИАЦИЯ  
МЕДИЦИНСКИХ  
ОБЩЕСТВ  
ПО КАЧЕСТВУ

## ТЕМЫ КОНФЕРЕНЦИИ

- Здравоохранение России 2015–2016 гг.: первоочередные проблемы и решения
- Антикризисная политика в регионах: обеспечение доступности лекарственных средств и изделий медицинского назначения
- Резервы повышения эффективности работы медицинской помощи в стационарных условиях
- Резервы повышения эффективности работы первичного звена здравоохранения
- Специализированная и высокотехнологичная медицинская помощь
- Управление качеством медицинской помощи в РФ: новые горизонты
- Развитие кадрового потенциала
- Маркетинг медицинских услуг
- Панельная дискуссия «Главные врачи делятся опытом: антикризисное управление на уровне медицинской организации»



## ЦЕЛЕВАЯ АУДИТОРИЯ

- Руководители органов управления здравоохранением субъектов РФ
- Руководители ЛПУ РФ
- Заведующие кафедрами организации здравоохранения и общественного здоровья
- Руководители профессиональных обществ
- Руководители ТФОМС

## РЕГИСТРАЦИЯ УЧАСТНИКОВ

Регистрация участников и прием тезисов на сайте:

[www.rosmedobr.ru](http://www.rosmedobr.ru)

Технический организатор конференции:

ООО «Комплексный медицинский консалтинг»

Тел.: (495) 921-39-07, (917) 550-48-75

E-mail: [conf@medobr.ru](mailto:conf@medobr.ru)

Место проведения: Москва, МИВЦ «ИнфоПространство»

[www.rosmedobr.ru](http://www.rosmedobr.ru)



# Неблагоприятные кардиологические осложнения у больных хронической болезнью почек на регулярном гемодиализе

А.Ю. Николаев

Адрес для переписки: Алексей Юрьевич Николаев, nickolaev.aleksei2011@yandex.ru

*В кратком обзоре литературы представлены проблемы патогенеза и особенности профилактики и терапии кардиологических осложнений у больных хронической болезнью почек на регулярном гемодиализе. Обсуждается эффективность оптимизации гемодиализа, фармакологической терапии и коронарной ангиопластики.*

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, регулярный гемодиализ, аритмия, гипертрофия миокарда левого желудочка, ишемическая болезнь сердца, ангиопластика

## Эпидемиология и патогенез

На долю сердечно-сосудистых заболеваний приходится 40–60% в структуре смертности диализных больных [1, 2]. Одной из причин сложившейся ситуации является наличие хронической гиперволемии с артериальной гипертензией, ишемической болезни сердца и гипертрофии миокарда левого желудочка, анемии, гиперпаратиреоза, частота которых растет по мере прогрессирования хронической болезни почек (табл. 1) [3, 4]. Особенно высок риск сердечно-сосудистой смертности у пациентов с диализной белково-энергетический недостаточностью [5] и минерально-костными нарушениями. В 25% случаев от общей летальности наблюдается внезапная кардиальная смерть, обусловленная сложными

нарушениями ритма [7]. Аритмии чаще развиваются как осложнение регулярного гемодиализа и проявление уремии. Кроме того, значительная часть аритмий осложняет ишемическую болезнь сердца и тяжелую гипертрофию миокарда левого желудочка с кардиомиопатией. Нарушения реполяризации и иннервации гипертрофированного миокарда нередко приводят к фибрилляции желудочков, аритмическому шоку [8].

У 75–80% больных на терминальной стадии хронической почечной недостаточности обнаруживается дилатационная кардиомиопатия с систолической дисфункцией и высоким риском хронической сердечной недостаточности, острого коронарного синдрома с острой ишемией миокарда. Данные состояния могут развиваться как

вследствие ускорения атерогенеза коронарных артерий, так и в результате заболевания субэпикардальных коронарных артерий. Ишемическая болезнь сердца у диализных больных отличается высокой острой летальностью, составляющей 25% [9]. Типичен стеноз проксимальной части коронарных артерий с исходом в субэпикардальный острый инфаркт миокарда [10]. Важную роль в патогенезе коронарного атеросклероза играют нарушения коронарной ауторегуляции с атеросклерозом и кальцинозом эндотелия артерий, анемия, окислительный стресс, дислипидемия, повышение уровня С-реактивного белка в крови [11, 12].

## Клинические особенности

*Аритмии во время сеанса гемодиализа могут быть спровоцированы интрадиализной гипотензией, кровопотерей, гипокалиемией, низкой концентрацией кальция или магния, высоким уровнем бикарбоната, а также ятрогенными факторами (приемом психотропных, противосудорожных средств, некоторых антибиотиков).*

*Аритмии междиализного периода вследствие гиперкалиемии представляют непосредственную угрозу для жизни больного. При уровне калия крови 6,5–7,0 мэкв/л обна-*

руживается брадикардия, желудочковая экстрасистолия. При повышении уровня калия до 7,5 мэкв/л и более наблюдается также атриовентрикулярная блокада, фибрилляция желудочков.

*Аритмии при синдроме неэффективного режима гемодиализа* проявляются суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолией и мерцанием предсердий. Они обусловлены рецидивом уремического перикардита, кризом объем-натрий-зависимой артериальной гипертензии, уремической кардиомиопатией.

*Гипертрофия миокарда левого желудочка* характеризуется нарушением ритма и проводимости, артериальной гипертензией с нестабильной гемодинамикой. Кроме того, при диализной кардиомиопатии с диастолической дисфункцией развивается нарушение толерантности ультрафильтрации, ведущее к высокому риску острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу или острому инфаркту миокарда во время сеанса диализа, а также к формированию синдрома неэффективного гемодиализа. В этой связи увеличивается риск развития ишемии миокарда при нормальной проходимости коронарных артерий (ишемическая диализная кардиомиопатия).

*Ишемическая болезнь сердца* часто проявляется во время сеанса гемодиализа при интрадиализной гипотензии, кровопотере, синусовой тахикардии. Обострение ишемической болезни сердца коррелирует с падением систолического артериального давления в первые 15–30 минут гемодиализа (на 30 и более мм рт. ст.) и часто совпадает по времени с эпизодами кровопотери со снижением гемоглобина. В междиализный период острый коронарный синдром может развиваться вследствие гипертонического криза.

Особенно сложна диагностика безболевых и аритмических форм острого инфаркта миокарда, типичных для диабетической нефропатии с автономной невропатией [1].

Таблица 1. Структура сердечно-сосудистой патологии у больных с преддиализной и диализной стадией хронической болезни почек

Форма сердечно-сосудистой патологии	Стадия хронической болезни почек	
	третья-четвертая, %	пятая, %
Артериальная гипертензия	50–70	80–90
Ишемическая болезнь сердца	30–40	60–80
Гипертрофия левого желудочка	30	60–90
Хроническая сердечная недостаточность	5–10	30–55

### Принципы лечения и профилактики кардиальных осложнений

#### Диализные методы

#### и модификация режима диализа

При аритмиях из-за критической гиперкалиемии показан экстренный гемодиализ. Профилактика нарушений ритма во время сеанса гемодиализа заключается в поддержании оптимального уровня калия, натрия, кальция, бикарбоната диализирующего раствора, а также гемоглобина крови. Предотвратить интрадиализную гипотензию и тахикардию с обострением ишемической болезни сердца возможно путем выбора эффективного режима гемодиализа с достижением «сухого веса» и нормоволемии, а также контроля анемии, артериальной гипертензии, гиперфосфатемии. Следует запретить прием пищи и антигипертензивных средств во время сеанса гемодиализа. При интрадиализной гипотензии рекомендуется снижать температуру диализата до 35,5–36 °С. При сохраняющейся нестабильности артериального давления используется гемодиализ с контролируемой ультрафильтрацией и профилированием натрия.

При кризе артериальной гипертензии, резистентной к стандартному гемодиализу и антигипертензивной терапии, эффективна интермиттирующая гемофильтрация. При острой левожелудочковой недостаточности показан экстренный гемодиализ, а при отсутствии эффекта – перевод на постоянный перитонеальный диализ или низкочетную гемофильтрацию.

#### Медикаментозные и хирургические методы

На регулярном гемодиализе блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, нормализуя артериальное давление (ниже 140/90 мм рт. ст.), снижают сердечно-сосудистую и общую смертность на 50% [13]. Особенно выраженным кардиопротективным эффектом отличаются SH-содержащие препараты (зофеноприл, каптоприл), тормозящие деградацию эндотелиальной NO-синтазы, окислительный стресс.

Бета-1-адреноблокаторы и карведилол благоприятно влияют на фракцию выброса и коронарный кровоток, могут использоваться при стабильном сахарном диабете. Они уменьшают смертность от хронической сердечной недостаточности на 30%.

Блокаторы кальциевых каналов II и III поколения снижают риск развития артериальной гипертензии и сердечно-сосудистую смертность у диализных больных, влияя на заболеваемость ишемической болезнью сердца [14, 15]. В отличие от блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы антагонисты кальция не уменьшают действие эритропоэтина и корректируют индуцированную им гипертензию.

При метаболической терапии диализных больных с ишемической болезнью сердца полная коррекция анемии не показана, должны быть минимизированы флуктуации гемоглобина крови (эпоэтины длительного действия) [16, 17]. Необходим контроль за минерально-костными нарушениями (прием фосфатбиндеров, кальци-

Таблица 2. Особенности фармакологического контроля у диализных больных с кардиальными факторами риска

Контролируемый фактор	Целевой уровень	Препарат
Артериальное давление	140/90 мм рт. ст.	SH-содержащие ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы AT1-ангиотензиновых рецепторов II поколения, бета-1-адреноблокаторы, антагонисты кальция II–III поколения
Липиды крови	Лipoproteины низкой плотности < 150 мг/дл Триглицериды < 150 мг/дл	Статины, фибраты
C-реактивный белок	Нормализация C-реактивного белка	
Гемоглобин	110–115 г/л, без флуктуаций	Дарбэпоэтин альфа, эпоэтин бета
Коагуляция, агрегация тромбоцитов	Стандартный уровень активированного частичного тромбопластинового времени	Низкомолекулярные гепарины, ацетилсалициловая кислота
Произведение концентраций ионов Са и Р в сыворотке крови	< 55 мг <sup>2</sup> /дл <sup>2</sup>	Фосфатбиндеры
Альбумин крови	50 г/л	L-карнитин, парикальцитол, эритропоэтин, анаболики
Индекс массы тела	25 кг/м <sup>2</sup>	

миметиков, парикальцитола) для замедления кальциноза коронарных артерий [18]. Рекомендуется замена фракционированного гепарина на низкомолекулярный, не усугубляющий дислипидемию и атеросклероз. В приеме варфарина нуждаются более чем 30% диализных больных с кардиальной патологией для профилактики тромбоэмболического синдрома при рецидиве фибрилляции предсердий. При применении варфарина необходим постоянный мониторинг в связи с высоким риском кровотечения и возможностью усугубления уремического кальциноза артерий [19, 20]. Вызывает интерес использование новых

антикоагулянтов – ингибиторов фактора Хагемана и ингибиторов тромбина [21].

Если снижение риска сердечно-сосудистой смертности при лечении статинами и фибратами наблюдается на второй-третьей стадиях хронической болезни почек [22], то сведения о применении статинов на регулярном гемодиализе противоречивы [23, 24]. Статины и фибраты снижают гиперурикемию, обладают антиоксидантным и противовоспалительным эффектом [25, 26].

При лечении приступа ишемической болезни сердца наряду с традиционной терапией (препараты нитроглицерина, бета-адренобло-

каторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты кальция, антиагреганты) [27] у диализных больных все шире используется коронарная ангиопластика. Ангиопластика приводит к лучшим по сравнению с консервативной терапией результатам, когда наблюдается низкая выживаемость в первые три года после перенесенного острого инфаркта миокарда, достигающая к концу первого года 41%, через два года 27%, а через три года 10% [28].

Лечение ишемической болезни сердца антиаритмическими препаратами назначается при рецидивирующих суправентрикулярных нарушениях ритма, частых желудочковых эктопических экстрасистолах, пароксизмах желудочковой тахикардии, брадиаритмиях [29]. При неэффективности консервативной антиаритмической терапии может использоваться электроимпульсная терапия (кардиоверсия), а при атриовентрикулярной блокаде – имплантация искусственного водителя ритма [30]. Важным методом терапии диализной аритмии, ассоциированной с гиперкальциемией при тяжелом гиперпаратиреозе, является оперативное вмешательство (тотальная гиперпаратиреоидэктомия). При неконтролируемой диализом ренинзависимой гипертензии у пациентов с ишемической болезнью почек показано экстренное хирургическое лечение – пластика (стенотирование) стенозированных почечных артерий. ☺

## Литература

1. Vanholder R., Massy Z., Argiles A. et al. Chronic kidney disease as a cause of cardiovascular morbidity and mortality // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005. Vol. 20. № 6. P. 1048–1056.
2. Николаев А.Ю., Милованов Ю.С. Лечение почечной недостаточности. Руководство для врачей. 2-е изд. М.: Медицинское информационное агентство, 2011.
3. Eknoyan G. Cardiovascular mortality and morbidity in dialysis patients // *Miner. Electrolyte Metab.* 1999. Vol. 25. № 1–2. P. 100–104.
4. Foley R.N., Parfrey P.S., Harnett J.D. et al. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity and mortality

in end-stage renal disease // *Am. J. Kidney Dis.* 1996. Vol. 28. № 1. P. 53–61.

5. Kalantar-Zadeh K., Ikizler T.A., Block G. et al. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences // *Am. J. Kidney Dis.* 2003. Vol. 42. № 5. P. 864–881.
6. Verbercmees S., Persy V., Behets G. et al. Uremic-related vascular calcification: more than apatite deposition // *Kidney Int.* 2007. Vol. 71. № 4. P. 298–303.
7. Atlas of chronic kidney disease and end stage renal disease in the US / United States renal data system, 2009 // [www.usrds.org/atlas09.aspx](http://www.usrds.org/atlas09.aspx).
8. Bauer A., Watanabe M.A., Barthel P. et al. QRS duration and late mortality in unselected postinfarction patients of the revascularization era // *Eur. Heart J.* 2006. Vol. 27. № 4. P. 427–433.

9. Amann K., Ritz C., Adamczak M., Ritz E. Why is coronary heart disease of uraemic patients so frequent and so devastating? // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003. Vol. 18. № 4. P. 631–640.
10. Charytan D., Kuntz R.E., Mauri L., DeFilippi C. Distribution of coronary artery disease and relation to mortality in asymptomatic hemodialysis patients // *Am. J. Kidney Dis.* 2007. Vol. 49. № 3. P. 409–416.
11. Stenvinkel P. C-reactive protein: does it promote vascular disease? // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006. Vol. 21. № 10. P. 2718–2720.
12. Barreto D.V., Barreto F.C., Carvalho A. et al. Coronary calcification in hemodialysis patients: the contribution of traditional and uremia-related factors // *Kidney Int.* 2005. Vol. 67. № 4. P. 1576–1582.
13. McCullough P.A., Sandberg K.P., Yee J. et al. Mortality benefit of angiotensin-converting enzyme inhibitors after cardiac events in patients with end-stage renal disease // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2002. Vol. 3. № 3. P. 188–191.
14. Kestenbaum B., Gillen D.L., Sherrard D.J. et al. Calcium channel blocker use and mortality among patients with end-stage renal disease // *Kidney Int.* 2002. Vol. 61. № 6. P. 2157–2164.
15. Tepel M., Hopfenmueller W., Scholze A. et al. Effects of amlodipine on cardiovascular events in hypertensive haemodialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008. Vol. 23. № 11. P. 3605–3612.
16. Sulowicz W., Locatelli F., Ryckelynck J.P. et al. One-monthly C.E.R.A. maintains stable hemoglobin control in patients with chronic kidney disease on dialysis and converted directly from epoetin one to three times weekly // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007. Vol. 2. № 4. P. 637–646.
17. Levin N., Fishbane S., Cañedo F.V. et al. Intravenous methoxy polyethylene glycol-epoetin beta for haemoglobin control in patients with chronic kidney disease who are on dialysis: a randomised non-inferiority trial (MAXIMA) // *Lancet.* 2007. Vol. 370. № 9596. P. 1415–1421.
18. Национальные рекомендации по минерально-костным нарушениям при хронической болезни почек // *Нефрология и диализ.* 2011. Т. 13. № 1. С. 33–51.
19. Kaesler T., Magdeleyns E., Herfs M. et al. Impaired vitamin K recycling in uremia is rescued by vitamin K supplementation // *Kidney Int.* 2014. Vol. 86. № 2. P. 286–293.
20. Shanahan C.M. Vascular calcification: a matter damage limitation // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006. Vol. 21. № 5. P. 1166–1169.
21. Mani H., Lindhoff-Last E. New oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a review of pharmacokinetics, safety, efficacy, quality of life, and cost effectiveness // *Drug Des. Devel. Ther.* 2014. Vol. 8. P. 789–798.
22. Baber U., Toto R.D., de Lemos J.A. Statins and cardiovascular risk reduction in patients with chronic kidney disease and end-stage renal failure // *Am. Heart Dis.* 2007. Vol. 153. № 4. P. 471–477.
23. Wanner C., Krane V., März W. et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes undergoing hemodialysis (4D study) // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353. № 3. P. 238–248.
24. Ridker P.M., Cannon C.P., Morrow D. et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 352. № 1. P. 20–28.
25. Kwan B.C., Kronenberg F., Beddhu S., Cheung A.K. Lipoprotein metabolism and lipid management in chronic kidney disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007. Vol. 18. № 4. P. 1246–1261.
26. Di Renzo L., Noce A., De Angelis S. et al. Anti-inflammatory effects of combined treatment with acetyl salicylic acid and atorvastatin in haemodialysis patients affected by Normal Weight Obese syndrome // *Pharmacol. Res.* 2008. Vol. 57. № 2. P. 93–99.
27. Berger A.K., Duval S., Krumholz H.M. Aspirin, beta-blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with end-stage renal disease and acute myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003. Vol. 42. № 2. P. 201–208.
28. Liu J.Y., Birkmeyer N.J., Sanders I.H. et al. Results of morbidity and mortality in dialysis patients undergoing coronary artery bypass surgery // *Circulation.* 2000. Vol. 102. № 24. P. 2973–2977.
29. Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B. et al. Amiodarone or implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 352. № 3. P. 225–237.
30. Hiremath S., Punnam S.R., Brar S.S. et al. Implantable defibrillators improve survival in end-stage renal disease: results from a multi-center registry // *Am. J. Nephrol.* 2010. Vol. 32. № 4. P. 305–310.

Нефрология

### Unfavorable Cardiac Complications in Patients with Renal Disease Undergoing Routine Hemodialysis

A.Yu. Nikolayev

Russian Medical Academy of Postgraduate Education

Contact person: Aleksey Yuryevich Nikolayev, nickolaev.aleksei2011@yandex.ru

Here, a brief literature overview discussing issues of pathogenesis and specifics of prophylaxis and therapy of cardiac complications in patients with chronic renal disease undergoing routine hemodialysis is presented. An efficacy of the optimized hemodialysis, pharmacological therapy and coronary angioplasty are evaluated.

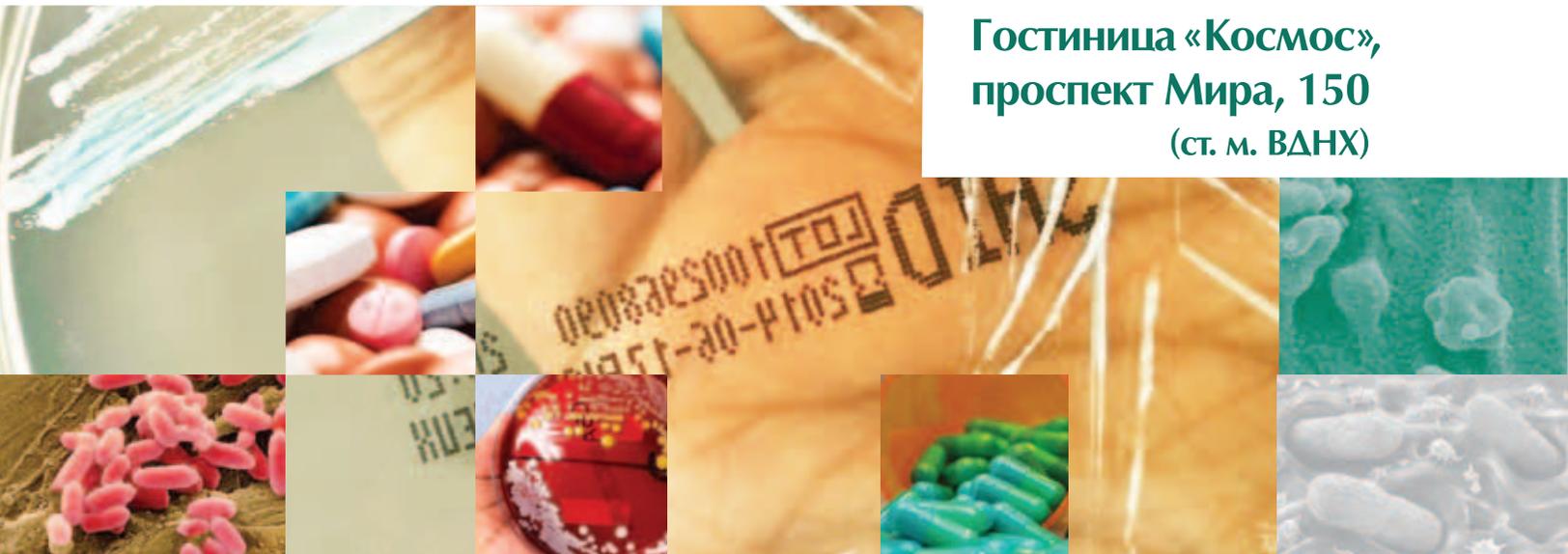
**Key words:** chronic renal disease, routine hemodialysis, arrhythmia, left ventricular hypertrophy, heart ischemic disease, angioplasty

# XVII



## МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС МАКМАХ ПО АНТИМИКРОБНОЙ | 20 • 22 мая | 2015 • Москва | ТЕРАПИИ

Гостиница «Космос»,  
проспект Мира, 150  
(ст. м. ВДНХ)



### ОРГАНИЗАТОРЫ

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии  
и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

Европейское общество по клинической микробиологии  
и инфекционным болезням (ESCMID)

Международный союз за разумное применение антибиотиков (APUA)  
НИИ антимикробной химиотерапии

ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

### СЕКРЕТАРИАТ

214019, Россия, г. Смоленск, а/я 5  
Тел.: (4812)45 06 02, 45 06 03  
Факс: (4812) 45 06 12 (доб. 123)

Эл. почта: [conference@antibiotic.ru](mailto:conference@antibiotic.ru)  
[www.antibiotic.ru/conference](http://www.antibiotic.ru/conference)

# ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА КЕТОСТЕРИЛ®

Регистрационный номер: П N011683/01-251208

Торговое название: Кетостерил®

Лекарственная форма – таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

## Состав

1 таблетка содержит

Активные ингредиенты:	
изолейцина альфа-кетоаналог (DL-метил-оксо-2-кальций валеринат)	67 мг
лейцина альфа-кетоаналог (метил-4-оксо-2-кальций валеринат)	101 мг
фенилаланина альфа-кетоаналог (оксо-2-фенил-3-кальций пропионат)	68 мг
валина альфа-кетоаналог (метил-оксо-2-кальций бутират)	86 мг
метионина альфа-гидроксианалог (DL-гидрокси-2-кальций метилбутират)	59 мг
L-лизина моноацетат	105 мг
L-треонин	53 мг
L-триптофан	23 мг
L-гистидин	38 мг
L-тирозин	30 мг
Общее содержание азота в таблетке	36 мг
Содержание кальция в таблетке	1,25 ммоль = 50 мг

**Описание:** продолговатые, двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой желтого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** почечной недостаточности средство лечения.

**Код АТХ:** V06DD

## Фармакологические свойства

Комбинированный препарат. Обеспечивает полное снабжение незаменимыми аминокислотами при минимальном введении азота. Кетоновые аналоги аминокислот в организме ферментативно трансаминируются в соответствующие L-аминокислоты, расщепляя при этом мочевины. Препарат способствует утилизации азотсодержащих продуктов обмена, анаболизму белков при одновременном снижении концентрации мочевины в сыворотке. Улучшает азотистый обмен. Снижает концентрацию в крови ионов калия, магния и фосфата. При систематическом применении препарата отмечено улучшение состояния пациентов с хронической почечной недостаточностью. В ряде случаев удается отсрочить начало проведения диализа.

## Показания к применению

Белково-энергетическая недостаточность, профилактика и лечение нарушений у взрослых и детей от 3 лет, вызванных измененным белковым метаболизмом при хронической почечной недостаточности и при ограничении белка в рационе. В основном применяется у пациентов с хронической почечной недостаточностью со скоростью клубочковой фильтрации ниже 25 мл/мин, что не исключает применения при скорости клубочковой фильтрации и выше 25 мл/мин.

## Противопоказания

Гиперкальциемия, нарушение обмена аминокислот, гиперчувствительность. При наследственной фенилкетонурии следует учитывать, что препарат содержит фенилаланин.

## Способ применения и дозы

Для приема внутрь. Взрослым и детям от 3 лет по 1 таблетке на 5 кг массы тела в сутки или 0,1 г/кг массы тела в сутки. Если не предписано иначе, принимают 3 раза в день во время еды. Проглатывают, не разжевывая.

**Длительность применения:** Кетостерил® назначают в течение всего периода, когда скорость клубочковой фильтрации ниже 25 мл/мин. В преддиализный период рекомендуется содержание в пище белка не более 40 г белка в день в зависимости от степени хронической почечной недостаточности. У больных на диализе потребление белка должно быть согласно принятым стандартам.

Обычная доза для взрослого (масса тела 70 кг) составляет 4–8 таблеток 3 раза в день.

Обычная доза для детей – по 1 таблетке на 5 кг массы тела в сутки. Рекомендуемое содержание белка в пище для детей от 3 до 10 лет – 1,4–0,8 г/кг массы тела в сутки, для детей от 10 лет – 1,0–0,6 г/кг массы тела в сутки.

## Побочное действие

В отдельных случаях может развиваться гиперкальциемия. При этом рекомендуется снизить прием витамина D. Если гиперкальциемия сохраняется, уменьшить дозу Кетостерила, а также других источников кальция.

## Особые указания

Недостаточно опыта применения при беременности и лактации. Кетостерил® следует принимать во время еды для его лучшего всасывания и превращения в соответствующие аминокислоты. Необходимо регулярно следить за уровнем кальция в сыворотке крови. Требуется обеспечить достаточную калорийность пищи. В отдельных случаях возможно возникновение аллергических реакций у больных с гиперчувствительностью к компонентам препарата.

## Лекарственное взаимодействие

Одновременное назначение лекарственных средств, содержащих кальций, может привести к повышению уровня кальция в сыворотке крови. По мере уменьшения уремических симптомов под влиянием Кетостерила доза одновременно назначенного гидроксида алюминия должна быть соответственно уменьшена. Следует следить за снижением уровня фосфатов в сыворотке крови. Чтобы не нарушать абсорбции в кишечнике, не следует принимать вместе с Кетостерилом лекарства, способные образовывать с кальцием трудно растворимые соединения (например, тетрациклины, хинолоны, препараты, содержащие железо, фтор и эстрамултин). Между приемом Кетостерила и подобных препаратов должен быть интервал не менее 2 часов.

## Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. По 20 таблеток в блистер А1/ПВХ. По 5 блистеров в запаянный пакет из А1/ПВХ. 1 пакет в пачку картонную с инструкцией по применению.

## Условия хранения

В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

## Срок годности

3 года.  
Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

## Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

## Наименование заявителя/производителя

Фрезениус Каби Дойчланд ГмбХ, Германия.

Произведено:  
Лабесфал Лабораториос Алмиро, С.А., Португалия  
Зона Индастриал до Лагедо,  
3465-157 Сантьяго де Бестейрос, Португалия  
Упаковано/Выпускающий контроль качества:  
ЗАО «Биннофарм»  
Россия, 124460, г. Москва, г. Зеленоград,  
ул. Конструктора Гуськова, д. 3, стр. 1

## Адрес представительства компании «Фрезениус Каби Дойчланд ГмбХ» в Москве:

125167, Москва, Ленинградский проспект, д. 37, корп. 9  
Тел. +7 (495) 970-81-62



# Кетостерил®

Кетоаналоги незаменимых аминокислот

Берегите время,  
время бесценно



[www.diet-in-chronic-kidney-disease.com](http://www.diet-in-chronic-kidney-disease.com)

Больше  
времени до начала  
диализа

Меньше  
затрат на лечение ХБП

Больше  
эффекта и безопасности  
малобелковой диеты

Меньше  
уремических симптомов

Больше  
кардионепротекции

Меньше  
метаболических  
нарушений

Литература:

1. Chauveau P, Couzi L, Vendrely B, et al. *Am J Clin Nutr* 2009; 90:969-974.
2. Garneata L., Mircescu G. *Journal of Renal Nutrition*, Vol. 23, Issue 3, May 2013, 210-213
3. *J. Ren. Nutr.* Vol. 22, №2, Suppl. 2, Mar 2012
4. Kovesdy CP, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. *Am J Clin Nutr.* Jun 2013; 97(6):1163-77
5. Scalone L, Borghetti F, Brunori G, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:907-913.
6. Инструкция по медицинскому применению препарата Кетостерил®. Регистрационный номер: П N011683/01 от 25.12.2008

Регистрация

ООО «Фрезениус Каби»  
125167, Москва, Ленинградский пр-т, д. 37, к. 9  
тел.: (495) 988-45-78, факс: (495) 988-45-79  
E-mail: [freka@fresenius-kabi.ru](mailto:freka@fresenius-kabi.ru)  
[www.fresenius-kabi.ru](http://www.fresenius-kabi.ru)



**FRESENIUS  
KABI**

caring for life