

# VI Российско-французская школа-семинар «Передовые рубежи нефрологии» (Липки, Россия, апрель 2003 г.)

**Е. В. Захарова**

**Городская клиническая больница имени С. П. Боткина, г. Москва**

С 21 по 24 апреля 2003 г. в Подмоскowie состоялась VI Российско-французская школа-семинар «Передовые рубежи нефрологии». В работе школы приняли участие более 300 нефрологов из различных регионов России, а также коллеги из Беларуси и Украины. Группу французских специалистов возглавлял, как и в предыдущие годы, профессор Жак Шанар (Университет Реймса). В организации семинара приняли участие Российское диалитное общество, Московская городская клиническая больница № 52, Московский городской нефрологический центр, НИИ трансплантологии и искусственных органов, Московская медицинская академия имени И. М. Сеченова, спонсором семинара являлась компания GAMBRO HOSPAL.

Школа-семинар была посвящена широкому кругу проблем. Освещались как теоретические аспекты, так и вопросы клинической нефрологии, подробно разбирались эпидемиология, патофизиология и лечение острой почечной недостаточности, проблемы хронической почечной недостаточности и посттрансплантационного периода.

Лекция профессора Филиппа Рье (Университет Реймса) была посвящена молекулярным механизмам гломерулонефрита, в частности роли подоцитов в развитии гломерулопатий. Отмечено, что мутации генов, ответственных за синтез таких белков, как подоцин, нефрин и альфа-актинин-4, играющих важную роль в функционировании клубочкового фильтра, приводят к формированию нефротического синдрома. В частности дефект подоцина обнаруживается при наследственном сегментарном гломерулосклерозе, резистентном к стероидной терапии. Более подробно о патогенезе фокального сегментарного гломерулосклероза (ФСГС) рассказала профессор Лор-Элен Ноэль (Госпиталь Некер, Париж). Среди причин развития вторичных форм ФСГС были упомянуты хронический тубулоинтерстициальный нефрит, преэклампсия, ожирение, воздействие токсических агентов, вирусов, влияние гемодинамических факторов.

Профессор Л. В. Козловская (кафедра нефрологии и гемодиализа ММА) в лекции «Молекулярные медиаторы мочи как маркеры иммуновоспалительных реакций при гломерулонефрите» осветила роль хемотаксических цитокинов – пептидных молекул, экспрессируемых всеми резидентными клетками в почке и модулирующих межклеточные взаимодействия в процессе воспаления. Изучение содержания интерлейкина-8, моноцитарного хемотаксического протеина и макрофагального протеина воспаления в моче является перспективным направлением для оценки стадии и активности почечного процесса. Заведующий кафедрой нефрологии и гемодиализа ФППО ММА им. Сеченова профессор Е. М. Шилов подробно рассказал о механизмах действия

современных иммунодепрессантов, таких, как ингибиторы транскрипции (циклоспорин А и такролимус), ингибиторы синтеза нуклеотидов (мофетила микофенолат, мизорибин, бреквинар) и ингибиторы передачи сигнала от рецепторов фактора роста (лефлюномид, сиролимус). В нефрологии в настоящее время наиболее широко применяется циклоспорин А (ЦСА) для лечения ГН с минимальными изменениями, ФСГС, мембранозной нефропатии (МН), мезангиокапиллярного гломерулонефрита, волчаночного нефрита (ВН), причем в контролируемых исследованиях показано, что ЦСА эффективен при стероидрезистентных формах ФСГС и МН. Область клинического применения такролимуса в нефрологии в настоящее время ограничена, однако он используется при лечении ВН, имеются работы по его применению в сочетании с кортикостероидами при ФСГС.

Завершился первый день работы школы вызвавшим большой интерес клиническим разбором случая быстро прогрессирующего гломерулонефрита у пациентки, наблюдавшейся в Клинике терапии и профзаболеваний им. Е. М. Тареева и в Московской городской клинической больнице № 52. Поражение почек (экстракапиллярный гломерулонефрит, обусловленный сочетанием антительного и ANCA-ассоциированного патогенетических механизмов) сопровождалось легочной патологией, обсуждался дифференциальный диагноз микроскопического полиангиита и синдрома Гудпасчера.

Второй день работы школы-семинара был посвящен в основном клиническим аспектам. Профессор Жак Шанар прочел лекцию «Новое об IgA-нефропатии». Эта патология является наиболее частой среди первичных гломерулопатий и обнаруживается также при пурпуре Шенлейна–Геноха и других заболеваниях. Причина первичной IgA-нефропатии остается неясной, однако высокая частота ее рецидивов в трансплантате подтверждает системный характер заболевания. Современная модель предполагает формирование циркулирующих иммунных комплексов IgA + рецепторы к константному фрагменту Ig, их отложение в мезангии и индукцию цитокинов и факторов роста, стимулирующих пролиферацию мезангия и гломерулярный склероз.

Профессор И. М. Кутырина (кафедра нефрологии и гемодиализа ММА) рассказала о роли гемодинамических факторов в прогрессировании заболеваний почек и о механизмах развития и особенностях лечения ишемической нефропатии. Профессор Л. В. Козловская в своей лекции «Современные аспекты проблемы амилоидоза» подробно изложила современные представления об амилоидогенезе, классификации амилоидоза, подходах к диагностике и принципах терапии. Е. В.

Захарова (Московская городская больница им. Боткина) рассказала об успешном применении «пульс»-терапии кортикостероидами и циклофосфамидом при тяжелых формах волчаночного нефрита. Группа педиатров-нефрологов во главе с профессором Т.В. Сергеевой (НИИ педиатрии РАМН) исчерпывающе осветила различные аспекты диагностики и лечения тубулопатий у детей и провела клинический разбор причин, механизмов развития и методов коррекции нефрокальциноза.

Заключал вечернее заседание круглый стол по проблемам мониторинга терапии препаратами циклоспорина, который провела группа сотрудников НИИ трансплантологии и искусственных органов и Московской городской больницы № 52 под руководством профессора Н.А. Томилиной. Обсуждались вопросы дифференциальной диагностики трансплантационных нефропатий и роль циклоспориновой нефротоксичности в нарушении функции трансплантата. Промонстрированы результаты исследования фармакокинетики препаратов ЦСА у реципиентов почечного трансплантата. Были представлены показатели основных фармакокинетических параметров (концентрация перед очередным приемом препарата, максимальная концентрация в крови, концентрация через 2 часа после приема, площадь под фармакокинетической кривой «концентрация–время» и профиль абсорбции) при различном функционально-морфологическом состоянии трансплантата. Подчеркивалось, что для рутинного мониторинга сандиммуна неорала и таких генериков, как биорал и вероциклоспорин, наиболее надежным показателем является концентрация препарата через 2 часа после приема. Показано, что при сравнении неорала с генерическим препаратом ЦСА консупренном фармакокинетические показатели значительно различаются и принципы дозирования консупрена и мониторинга его концентрации должны быть иными.

Острая почечная недостаточность и заместительная почечная терапия при ургентных состояниях – темы третьего дня работы школы-семинара. Профессор Эрик Рондо (Клиника Тенон, Париж) прочел лекции по эпидемиологии, патофизиологии и клинике ОПН. Частота случаев ОПН в последние годы увеличивается, остается высокой летальность. Самой частой причиной развития ОПН, особенно в реанимационных отделениях, является острый тубулонекроз, развивающийся преимущественно на фоне сепсиса, хирургических вмешательств, применения медикаментозных средств и нефротоксических веществ. В основе патогенеза лежат локальные гемодинамические нарушения и токсическое повреждение тубулярных клеток. Скорость клубочковой фильтрации падает вследствие нарушения внутривисцеральной ауторегуляции и в результате внутривисцеральной вазоконстрикции. Ключевое значение имеют снижение концентрации простагландинов и синтеза NO и повышение синтеза эндотелина. О морфологических изменениях почечной ткани при ОПН подробно рассказала профессор Лор-Элен Ноэль. При ишемической ОПН патология обусловлена некрозом тубулярного эпителия с оголением тубулярной мембраны. При токсической форме поражения отмечаются вакуолизация тубулярных клеток, отложение кристаллов, явления тромботической микроангиопатии. При воздействии некоторых лекарственных препаратов могут

обнаруживаться антитела к гломерулярной базальной мембране (Д-пеницилламин, гидралазин), антинуклеарные антитела (гидралазин, лепонекс), явления васкулита (НПВС, хинидин), гранулемы (противовирусные препараты, НПВС, антибиотики).

Профессор Филипп Рье осветил механизмы развития ОПН при сепсисе, отметив, что летальность в этой группе пациентов остается очень высокой, несмотря на все достижения интензивной терапии. Главная роль отводится эндотоксинам – липополисахаридам наружной мембраны грамотрицательных бактерий, взаимодействие которых с рецепторами лимфоцитов приводит к активации ядерного фактора каппа-бета и синтезу большого количества хемокинов и цитокинов и, следовательно, к увеличению сосудистой проницаемости, развитию системной вазодилатации, гипотензии и органной гипоперфузии. Почечная ишемия приводит к тубулонекрозу и обструкции канальцев дезинтегрированными клетками тубулярного эпителия. Факторы, высвобождаемые эндотелиальными и мезангиальными клетками в ответ на воздействие эндотоксина (фактор активации тромбоцитов, эндотелин-1), повышают сосудистое сопротивление артериол, что ведет к снижению скорости клубочковой фильтрации. Фактор некроза опухолей напрямую индуцирует апоптоз почечных клеток, высвобождение молекул адгезии и хемокинов, приводит к нейтрофильной инфильтрации и обеспечивает дальнейшее повреждение. В перспективе возможна разработка и клиническое применение антагонистов эндотоксина и цитокинов для лечения ОПН при сепсисе.

Вечернее заседание было посвящено методам заместительной почечной терапии. Профессор Жак Шанар прочел лекцию «Интермиттирующая и постоянная диализная терапия при острой почечной недостаточности», в которой отметил, что в западных странах эпидемиологическая ситуация ОПН продолжает ухудшаться в связи с увеличением числа сердечно-сосудистых заболеваний и частотой побочных эффектов при применении медикаментозных препаратов, что обусловлено общим старением населения. Все чаще ОПН встречается в рамках полиорганной патологии, и в тактике ее лечения особое внимание следует уделять состоянию гемодинамики пациента. У больных с нестабильной гемодинамикой методом выбора является постоянная вено-венозная гемодиализация (ПВВГДФ), и наиболее детально разработанной системой для проведения ПВВГДФ является аппарат PRISMA. О роли постоянной гемодиализации в комплексной терапии больных с сепсисом и септическим шоком говорила и И.И. Яковлева (НИИ общей реаниматологии РАМН). Было показано, что раннее лечение методом ПГДФ способствует коррекции воспалительной эндотоксемии (элиминации фактора некроза опухолей) и уремических нарушений гомеостаза, приводит к стабилизации показателей системной гемодинамики, позволяет достичь снижения уровня летальности.

Профессор С.Г. Мусселиус в своем сообщении «Комплексная детоксикация при неотложных состояниях, осложненных острой почечной недостаточностью» также отметил, что ПВВГДФ и ПБВГФ являются методами выбора при нестабильной гемодинамике у больных в состоянии эндотоксемии и снижают риск развития

дезэквилибриум-синдрома при высокой гиперазотемии. Д.В. Трошанский, говоря о своевременности начала пролонгированных заместительных методов терапии септических состояний на примере аппарата PRISMA, показал, что удавалось обеспечить выживаемость больных с генерализованной менингококковой инфекцией, осложненной эндотоксическим шоком при начале ПБВГДФ менее чем через час после поступления пациента в отделение реанимации. О.Л. Подкорытова (зав. отделением нефрореанимации, Городская клиническая больница № 52) обобщила опыт применения заместительной почечной терапии с помощью аппарата PRISMA в отделении интенсивной нефрологии. У больных с уреимией крайней степени тяжести, сепсисом с полиорганной недостаточностью ОПН вследствие острого интерстициального нефрита, выраженной гипергидратацией и/или застойной сердечной недостаточностью, а также с быстропрогрессирующей почечной недостаточностью при синдроме Гудпасчера и при остром кризе отторжения гуморального типа применялись методы ПБВГФ, ПБВГДФ, непрерывная медленная ультрафильтрация и мембранный плазмобмен. Нестабильность гемодинамики и сосудистая недостаточность не явились препятствием к применению низкопоточных методов очищения крови, использование ПБВГФ позволило осуществлять эффективную дезинтоксикацию при тяжелых септических процессах, причем достигалась стабилизация гемодинамики и восстановление уровня сознания.

Заключительный день работы школы был посвящен осложнениям хронической почечной недостаточности. Профессор Я.Ю. Багров (Институт экспериментальной физиологии и биологии, Санкт-Петербург) прочел лекцию «Регуляция артериального давления и сосудистого объема при хронической почечной недостаточности», в которой особо подчеркнул, что в клинической практике необходимо адекватно оценивать вклад медикаментозных препаратов в развитие водно-электролитных расстройств у больных с ХПН. Профессор В.М. Ермоленко (кафедра нефрологии и гемодиализа РМАПО) осветил спорные вопросы лечения анемии при ХПН эритропоэтином. Среди причин резистентности к препаратам рекомбинантного человеческого эритропоэтина, помимо таких общеизвестных, как дефицит железа, хронические инфекции, воспалительные процессы и злокачественные новообразования, были отмечены также гиперпаратиреоз, синдром нарушенного питания, дефицит витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты, неадекватный диализ, влияние лекарственных препаратов (ингибиторы АПФ, аллопуринол, Н<sub>2</sub>-блокаторы, блокаторы рецепторов ангиотензина II), дефицит карнитина, гипотиреоз, гемоглобинопатии. Особое внимание было привлечено к возможности образования антител к эритропоэтину. Л.С. Бирюкова (МГНЦ, Городская клиническая больница № 52) сообщила об использовании препарата венофер при лечении анемии при хронической почечной недостаточности. Запасы железа у больных, получающих

лечение гемодиализом и препараты эритропоэтина, определялись при исследовании сывороточного ферритина и насыщения трансферрина железом, поскольку уровень сывороточного железа не является адекватным показателем. Применение препарата венофер привело к повышению уровня гемоглобина как у больных с дефицитом железа, так и без него и в некоторых случаях позволило прекратить терапию эритропоэтином или уменьшить его дозу.

Лекция профессора Л.Я. Рожинской (ВНЦ ЭХГ, Москва) была посвящена диагностике, клинике и лечению вторичного гиперпаратиреоза. Были разобраны и проиллюстрированы механизмы регуляции фосфорно-кальциевого обмена, его нарушения при ХПН и различные варианты костной патологии. В.Ю. Шило (Центр диализа при Московской клинической больнице № 20) сделал доклад на тему «Кальциноз сердца и сосудов у больных на программном гемодиализе: распространенность, механизмы кальцификации, связь с факторами риска, лечение и профилактика». В докладе подчеркивалась необходимость эхокардиографического обследования больных, получающих заместительную почечную терапию, и отмечалось, что профилактика кальциноза сердца на программном гемодиализе является обязательной и подразумевает жесткий контроль уровня кальция, фосфора, фосфорно-кальциевого произведения и паратгормона. В настоящее время появились новые возможности коррекции гиперфосфатемии и вторичного гиперпаратиреоза путем применения фосфат-связывающих препаратов, не содержащих кальция (Ренгель), кальцимитетиков, аналогов витамина Д<sub>2</sub>. При лечении активными метаболитами витамина Д<sub>3</sub> и применении карбоната кальция необходимо использование низкокальциевого диализата.

Завершил работу школы клинический разбор «Клинические варианты патологии фосфорно-кальциевого гомеостаза при хронической почечной недостаточности и после трансплантации почки», проведенный совместно руководителями отделений нефрологии и перитонеального диализа Городской клинической больницы № 52 (Андрусов А.М., Котенко О.Н.), диализного центра при Московской клинической больнице № 20 (Шило В.Ю.) и сотрудниками отделения гемодиализа Московской клинической больницы им. Боткина под председательством профессора Н.А. Томилиной и профессора В.М. Ермоленко. Обсуждались показания к паратиреоидэктомии, случаи кальцифилаксии, успешная терапия метаболитами витамина Д.

В заключительном слове представитель компании GAMBRO HOSPAL господин Пьер Перез отметил успех мероприятия, плодотворность международного сотрудничества, высокую заинтересованность и активность аудитории, поблагодарил всех организаторов семинара, всех его участников и выразил уверенность, что деятельность постоянной Русско-французской школы семинара будет продолжена.