

НЕФРОЛОГИЯ



NEPHROLOGY

АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ
ГАММАПАТИЯХ

Kidney disease associated with monoclonal gammopathies

НОВЫЕ НОЗОЛОГИИ: АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНАЯ
ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

*The new nosologies: Autosomal Dominant Tubulointerstitial
Kidney Disease*

ИММУННЫЕ КЛЕТКИ ИНТЕРСТИЦИЯ
АЛЛОГРАФТА ПОЧКИ

Interstitial immune cells in kidney allograft

СИНДРОМ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ
ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

The ischemia-reperfusion syndrome in kidney transplantation

ОПП И ИСХОДЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ
ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕВЛОВЫХ КЛЕТОК

AKI and outcomes of haematopoietic stem cell transplantation

KDIGO: ВИЧ-АССОЦИИРОВАННАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК
KDIGO: HIV-associated kidney disease

ДРУГИЕ МАТЕРИАЛЫ
Other materials

ЮБИЛЕИ
Anniversaries

6

2018

ТОМ 22
VOL. 22

НЕФРОЛОГИЯ

NEPHROLOGY

(Saint-Petersburg)

Журнал «Нефрология» входит в «Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук (редакция 01.12.2018 года)». Журнал включен в базу данных лучших научных журналов России Russian Science Citation Index (RSCI) на платформе Web of Science

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

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

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

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

NEPHROLOGY

(Saint-Petersburg)

SCIENTIFIC PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

ESTABLISHED IN NOVEMBER 1996

"NEPHROLOGY (SAINT-PETERSBURG)" " MEDICAL JOURNAL IS INCLUDED IN THE
LIST OF RUSSIAN PEER-REVIEWED SCIENTIFIC JOURNALS IN WHICH THE CHIEF
SCIENTIFIC RESULTS OF DOCTORAL DISSERTATIONS SHOULD BE PUBLISHED
(01.12.2018 YEAR)

EDITOR-IN-CHIEF

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

VICE EDITORS

Prof. E.M. SHILOV, MD, PhD, DMedSci (Moscow, Russia)

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

Prof. A.Sh. RUMYANTSEV, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg, Russia)

**Executive Issue Editors Prof. V.A. DOBRONRAVOV, MD, PhD, DMedSci,
Prof. A.V. VATAZIN, MD, PhD, DMedSci**

EDITORIAL BOARD

Prof. S.Ph. Bagnenko, MD, PhD, DMedSci, member of the RAS (St-Petersburg, Russia)

Prof. M.M. Batyushin, MD, PhD, DMedSci (Rostov-on-Don, Russia)

Prof. I.N. Bobkova, MD, PhD, DMedSci (Moscow, Russia)

Prof. A.V. Vatazin, MD, PhD, DMedSci (Moscow, Russia)

Prof. A.G. Gadaev, MD, PhD, DMedSci (Tashkent, Uzbekistan)

Prof. A.I. Gozhenko, MD, PhD, DMedSci (Odesa, Ukraine)

Prof. V.M. Ermolenko, MD, PhD, DMedSci (Moscow, Russia)

Prof. Ya.F. Zverev, MD, PhD, DMedSci (Barnaul, Russia)

Prof. D.D. Ivanov, MD, PhD, DMedSci (Kyiv, Ukraine)

Prof. I.G. Kayukov, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg, Russia)

Prof. A.V. Nabokov, PhD (Hanover-Muenden, Germany)

Prof. S. Naranchimeg, MD, PhD, DMedSci (Ulan-Bator, Mongolia)

Prof. N.D. Savenkova, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg, Russia)

Prof. M.E. Statsenko, MD, PhD, DMedSci (Volgograd, Russia)

Prof. A.V. Sukalo, MD, PhD, DMedSci, Academician of NAS of Belarus (Minsk, Byelorussia)

Prof. A.A. Totolyan, MD, PhD, DMedSci, member of the RAS (St-Petersburg, Russia)

Prof. U. Tsolmon, MD, PhD, DMedSci (Ulan-Bator, Mongolia)

Prof. A.N. Shishkin, MD, PhD, DMedSci (St-Petersburg, Russia)

Prof. A.M. Shutov, MD, PhD, DMedSci (Ulyanovsk, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

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

EXECUTIVE MANAGING EDITOR

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

EDITORIAL COUNCIL

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

DIRECTOR OF ENLIGHTENING NON-COMMERCIAL INDEPENDENT
ORGANIZATION "NEPHROLOGY"

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

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

«PUBLISHER

«LEVSHA. ST.PETERSBURG»

ST.PETERSBURG • 2018

Volume 22 • № 6 • 2018

НЕФРОЛОГИЯ

**НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ**

ОСНОВАН В НОЯБРЕ 1996 года

ЖУРНАЛ ВХОДИТ В «ПЕРЕЧЕНЬ РОССИЙСКИХ РЕЦЕНЗИРУЕМЫХ НАУЧНЫХ ЖУРНАЛОВ, В КОТОРЫХ ДОЛЖНЫ БЫТЬ ОПУБЛИКОВАНЫ ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИССЕРТАЦИЙ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ДОКТОРА И КАНДИДАТА НАУК (РЕДАКЦИЯ 01.12.2018 ГОДА)».

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

Выпускающие редакторы номера

**доктор медицинских наук, профессор В.А. ДОБРОНРАВОВ,
доктор медицинских наук, профессор А.В. БАТАЗИН**

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

ЗАВЕДУЮЩАЯ РЕДАКЦИЕЙ

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

С.Х. Аль-Шукри (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; О.Ю. Барышева (Петрозаводск, Россия) – доктор медицинских наук профессор; Т.В. Жданова (Екатеринбург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; А.Ж. Карабаева (Алма-Ата, Казахстан) – доктор медицинских наук профессор; Ф. Клим (Гановвер-Мюнден, Германия) – доктор медицинских наук профессор; О.Б. Кузьмин (Оренбург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; С.В. Лапин (Санкт-Петербург, Россия) – кандидат медицинских наук старший научный сотрудник; Б.Г. Лукичев (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; О.А. Нагибович (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; Ю.В. Наточин (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор, академик РАН; Д.Н. Паскалев (Варна, Болгария) – доктор медицинских наук профессор; Н.Н. Смирнова (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; Д. Тзакирис (Фессалоники, Греция) – доктор медицинских наук профессор; В.Н. Ткачук (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; Н.А. Томлина (Москва, Россия) – доктор медицинских наук профессор; В.Л. Эмануэль (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор; О.Д. Ягмуров (Санкт-Петербург, Россия) – доктор медицинских наук профессор

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

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ*Дорогие коллеги!*

Наш журнал выходит 6 раз в год.

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

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

Подписные индексы:

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

Рекламодателям

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

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

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

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

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору
за соблюдением законодательства в сфере
массовых коммуникаций и охране культурного наследия.
Свидетельство ПИ № ФС77-21632 от 22.08.2005.
Сдан в набор 15.11.2018. Подписан в печать 24.12.2018.
Формат бумаги 60х90½. Бумага офсетная.
Печать офсетная. Печ. л. 15,5. Тираж 800 экз.
Цена свободная.

Адрес редакции: 197101, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, дом 17,
ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, корпус 54, редакция журнала «Нефрология»
Телефон: (812) 338-69-01; факс (812) 338-69-15
E-mail: journal@nephrolog.ru; интернет-сайт: <http://journal.nephrolog.ru>

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

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

18+

© НЕФРОЛОГИЯ, 2018

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

УЧЕБНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ПЛАН НА 2018 ГОД

КАФЕДРА НЕФРОЛОГИИ И ДИАЛИЗА ФПО ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава РФ

№ п/п	Название цикла	Вид обучение	Контингент слушателей	Дата проведения цикла (начало–окончание)	Количество слушателей (план)	Продолжительность обучения (часы)
1	«Избранные вопросы терапии с основами нефрологии»	ТУ	Терапевты	15.01.2018 – 10.02.2018	15	144 часа
2	«Клиническая нефрология и диализ»	ТУ	Нефрологи	15.01.2018 – 10.03.2018	10	288 часов
3	«Нефрология»	ПП	Терапевты, педиатры, хирурги, детские хирурги, урологи, анестезиологи-реаниматологи, врачи общей практики	15.01.2018 – 21.04.2018	6	504 часа
4	01491-2016 «Семиотика и диагностика заболеваний почек. Методы диагностики в нефрологии»	НМО	Нефрологи, терапевты, врачи общей врачебной практики (семейная медицина)	15.01.2018 – 20.01.2018	Нефрологи – 16. Терапевты и врачи общей врачебной практики (семейная медицина) – 12	36 часов
5	«Избранные вопросы терапии с основами нефрологии»	ТУ	Терапевты	12.03.2018 – 07.04.2018	15	144 часа
6	«Клиническая нефрология и диализ»	ТУ	Нефрологи	12.03.2018 – 05.05.2018	10	288 часов
7	«Нефрология»	ПП	Терапевты, педиатры, хирурги, детские хирурги, урологи, анестезиологи-реаниматологи, врачи общей практики	12.03.2018 – 16.06.2018	6	504 часа
8	01498-2016 «Диагностика, клиника и лечение негломерулярных заболеваний почек»	НМО	Нефрологи, терапевты, врачи общей врачебной практики (семейная медицина)	02.04.2018 – 07.04.2018	Нефрологи – 16. Терапевты и врачи общей врачебной практики (семейная медицина) – 12	36 часов
9	«Сестринское дело в нефрологии и диализе»	ТУ	Медицинские сестры нефрологических и диализных отделений	14.05.2018 – 09.06.2018	12	144 часа
10	«Избранные вопросы терапии с основами нефрологии»	ТУ	Терапевты	10.09.2018 – 06.10.2018	14	144 часа
11	«Клиническая нефрология и диализ»	ТУ	Нефрологи	10.09.2018 – 03.11.2018	10	288 часов
12	«Нефрология»	ПП	Терапевты, педиатры, хирурги, детские хирурги, урологи, анестезиологи-реаниматологи, врачи общей практики	10.09.2018 – 15.12.2018	6	504 часа
13	01494-2016 «Диагностика, клиника и лечение гломерулярных заболеваний почек»	НМО	Нефрологи, терапевты, врачи общей врачебной практики (семейная медицина)	24.09.2018 – 29.09.2018	Нефрологи – 16. Терапевты и врачи общей врачебной практики (семейная медицина) – 16	36 часов
14	«Сестринское дело в нефрологии и диализе»	ТУ	Медицинские сестры нефрологических и диализных отделений	06.11.2018 – 03.12.2018	12	144 часа

Зав.кафедрой – проф. А.М. Есаян

Правила записи на все циклы кафедры нефрологии и диализа ФПО с 2018 года изменены. Всю информацию Вы можете узнать на странице кафедры на сайте <http://1spbgmu.ru>. В разделе информация для курсантов, планирующих прохождение обучения на кафедре нефрологии и диализа ФПО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова – основная информация.

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ*Дорогие коллеги!*

Наш журнал выходит 6 раз в год.

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

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

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

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

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

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

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

КАЮКОВ И.Г., ДОБРОНРАВОВ В.А., БЕРЕСНЕВА О.Н., СМІРНОВ А.В.
Аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

АРТЕМОВ Д.В., ЗУЛЬКАРНАЕВ А.Б.
Современный взгляд на патогенез синдрома ишемии–реперфузии при трансплантации почки

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
Клинические исследования

СМІРНОВ К.А., ДОБРОНРАВОВ В.А., АФАНАСЬЕВ Б.В., СМІРНОВ А.В.
Острое повреждение почек независимо связано с общей смертностью больных после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

ХРАБРОВА М.С., ДОБРОНРАВОВ В.А., СМІРНОВ А.В.
Поражения почек, ассоциированные с моноклональными гаммапатиями: одноцентровое исследование

ДОБРОНРАВОВ В.А., МУХАМЕТДИНОВА А.О., ХРАБРОВА М.С., НАБОКОВ А.В., ГРЕНЕ Х.-Й., КЛИМ Ф.
Прогностическое значение CD3+, CD68+, CD20+ клеток в интерстиции у больных с гломерулитом аллографта почки

СИВЕРИНА А.В., СКОРОДУМОВА Е.А., КОСТЕНКО В.А., ПИВОВАРОВА Л.П., МАЛЫШЕВ М.Е., АРИСКИНА О.Б., ФЁДОРОВ А.Н., СКОРОДУМОВА Е.Г., РЫСЕВ А.В.
Влияние полиморфизма генов APOE и SLCO1B1 на течение инфаркта миокарда, ассоциированного с острым повреждением почек, в стационаре и отдалённом периоде

ГОРДИЕНКО А.В., ЛУКИЧЕВ Б.Г., СОТНИКОВ А.В., НОСОВИЧ Д.В., ЧЕРТИЩЕВА А.А., ЕПИФАНОВ С.Ю., ГОДИНА З.Н., НГУЕН ВАН ТХАНГ
Факторы риска сердечно-сосудистой патологии у мужчин моложе 60 лет с инфарктом миокарда и нарушением функции почек в разные сезоны года

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
Экспериментальные исследования

БОГДАНОВА Е.О., ГАЛКИНА О.В., ЗУБИНА И.М., БЕРЕСНЕВА О.Н., ИВАНОВА Г.Т., ПАРАСТАЕВА М.М., КАЮКОВ И.Г., ДОБРОНРАВОВ В.А.
Белок KLOTNO, фактор роста фибробластов 23 и почечная экскреция кальция на начальных стадиях экспериментальной хронической болезни почек

LEADING ARTICLE

KAYUKOV I.G., DOBRONRAVOV V.A., BERESNEVA O.N., SMIRNOV A.V.
Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease

REVIEWS AND LECTURES

ARTEMOV D.V., ZULKARNAEV A.B.
The modern view on the pathogenesis of the ischemia–reperfusion syndrome in kidney transplantation

ORIGINAL ARTICLES
Clinical investigations

SMIRNOV K.A., DOBRONRAVOV V.A., AFANASIEV B.V., SMIRNOV A.V.
Acute kidney injury is independently associated with all-cause mortality following hematopoietic stem cell transplantation

KHRABROVA M.S., DOBRONRAVOV V.A., SMIRNOV A.V.
Kidney disease associated with monoclonal gammopathies: single-center study

DOBRONRAVOV V.A., MUKHAMETDINOVA A.O., KHRABROVA M.S., NABOKOV A., GRÖNE H.-J., KLIEM V.
The prognostic significance of CD3+, CD68+, CD20+ interstitial cells in patients with kidney allograft glomerulitis

SIVERINA A.V., SKORODUMOVA E.A., KOSTENKO V.A., PIVOVAROVA L.P., MALYSHEV M.E., ARISKINA O.B., FEDOROV A.N., SKORODUMOVA E.G., RYSEV A.V.
Effect of polymorphism of APOE and SLCO1B1 genes on the course of myocardial infarction associated with acute kidney injury in hospital and long-term periods

GODIENKO A.V., LUKICHEV B.G., SOTNIKOV A.V., NOSOVICH D.V., CHERTISHEVA A.A., EPIFANOV S.Yu., GODINA Z.N., NGUYEN VAN THANG
Cardiovascular risk factors in men under 60 years old with myocardial infarction and renal dysfunction in different seasons of a year

ORIGINAL ARTICLES
Experimental investigations

BOGDANOVA E., GALKINA O.V., ZUBINA I.M., BERESNEVA O.N., IVANOVA G.T., PARASTAEVA M.M., KAYUKOV I.G., DOBRONRAVOV V.A.
KLOTNO protein, fibroblast growth factor 23 and renal calcium excretion in initial stages of experimental chronic kidney disease

ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ		PROGRAM ON CONTINUOUS POSTGRADUATE EDUCATION ON NEPHROLOGY
ПРОКОПЕНКО Е.И., ЩЕРБАКОВА Е.О. Посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания у пациентов с почечным аллотрансплантатом	77	PROKOPENKO E., SHCHERBAKOVA E. Post-transplant lymphoproliferative disorders in patients with kidney allograft
СВАНЕПОЭЛЬ Ч.Р., АТТА М.Дж., Д'АГАТИ В.Д., ЭСТРЕЛЛА М.М., ФОГО А.Б., НАЙКЕР С., ПОСТ Ф.А., ВЕРНЕ Н., ВИНКЛЕР Ч.А., ЧЕУНГ М., ВИЛЕР Д.С., ВИНКЕЛЬМАЙЕР В.С., ВЬЯТТ К.М. ВИЧ-ассоциированная болезнь почек: итоги согласительной конференции KDIGO	84	SWANEPOEL C.R., ATTA M.G., D'AGATI V.D., ESTRELLA M.M., FOGO A.B., NAICKER S., POST F.A., WEARNE N., WINKLER C.A., CHEUNG M., WHEELER D.C., WINKELMAYER W.C., WYATT C.M. Kidney disease in the setting of HIV infection: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) controversies conference
ЮБИЛЕИ		ANNIVERSARIES
ПРОФЕССОР НАДЕЖДА ДМИТРИЕВНА САВЕНКОВА (к 70-летию со дня рождения)	101	PROFESSOR NADEZHDA DMITRIEVNA SAVENKOVA (To the 70-th anniversary)
ПРОФЕССОР АНАТОЛИЙ ГРИГОРЬЕВИЧ КУЧЕР (к 60-летию со дня рождения)	103	PROFESSOR ANATOLY GRIGORIEVICH KUCHER (To the 60-th anniversary)
УКАЗАТЕЛИ		INDEXES
Систематизированный порядковый указатель статей, опубликованных в т. 22 журнала «Нефрология» в 2018 году	105	The systematic sequence index of articles published in vol. 22 the "Nephrology" journal in 2018
Именной указатель (ссылки даны на порядковый указатель)	108	Author index
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ	114	GUIDELINES FOR AUTHORS

© И.Г. Каюков, В.А. Добронравов, О.Н. Береснева, А.В. Смирнов, 2018

УДК 616.61-002.17

Для цитирования: Каюков И.Г., Добронравов В.А., Береснева О.Н., Смирнов А.В. Аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек. Нефрология 2018; 22 (6): 9–22. DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-6-9-22

For citation: Kayukov I.G., Dobronravov V.A., Beresneva O.N., Smirnov A.V. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. Nephrology (Saint-Petersburg) 2018; 22 (6): 9–22. (In Russ.). DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-6-9-22

*И.Г. Каюков^{*1}, В.А. Добронравов¹, О.Н. Береснева¹, А.В. Смирнов¹*

АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНАЯ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

¹Научно-исследовательский институт нефрологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

*I.G. Kayukov^{*1}, V.A. Dobronravov¹, O.N. Beresneva¹, A.V. Smirnov¹*

AUTOSOMAL DOMINANT TUBULOINTERSTITIAL KIDNEY DISEASE

¹Research Institute of Nephrology, First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

РЕФЕРАТ

В последние годы существенно пересматриваются определения и классификации врожденных тубулоинтерстициальных заболеваний почек. Это связано, прежде всего, с достижениями в области молекулярной биологии и генетики, позволившими существенно уточнить роль ряда генов, кодирующих те или иные белки, тесно вовлеченные в деятельность почек. В 2015 г. KDIGO предложено унифицировать терминологию, диагностические критерии и подходы к мониторингу состояний, ассоциированных с мутациями генов *MUC1*, *UMOD*, *HNF1B* и *REN*, что привело к разработке представлений о новой нозологии – аутосомно-доминантной тубулоинтерстициальной болезни почек (АДТБП). Краткое описание основных сведений об АДТБП составило содержание настоящего сообщения.

Ключевые слова: аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек, уромодулин, муцин-1, ренин, гиперурикемия

ABSTRACT

In recent years, the definitions and classifications of congenital tubulo-interstitial kidney diseases have been significantly revised. This is primarily due to the achievements in the molecular biology and genetics, which made it possible to significantly clarify the role of a number of genes encoding certain proteins that are closely involved in kidney functions. In 2015, KDIGO proposed to unify the terminology, diagnostic criteria and approaches to monitoring conditions associated with mutations of the *MUC1*, *UMOD*, *HNF1B* and *REN* genes, which led to the development of ideas about the new nosology - autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease (ADTKD). A brief description of the basic information about the ADTKD compiled the content of this message.

Keywords: autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease, uromodulin, mucin-1, renin, hyperuricemia

ВВЕДЕНИЕ

Как известно, хроническая болезнь почек (ХБП) – полиэтиологическое состояние, причем далеко не все причины, вызывающие хронические повреждения почек, хорошо известны. Остается неизвестной и существенная доля причин случаев терминальной почечной недостаточности (тПН). Существуют данные об отчетливой семейной агрегации в диализной популяции [1], достигающей 20 % и увеличивающейся среди случаев с неустановленной этиологией тПН. Все

это позволяет предполагать, что истинная частота генетически детерминированных заболеваний почек остается недооцененной [1–4].

Недооценке, вероятно, способствует недостаточная настороженность у нефрологов в отношении возможных проявлений генетических болезней почек во взрослой популяции, за исключением поликистозной болезни почек (ПБП). Более детально осведомлены педиатры-нефрологи, поскольку врожденные аномалии почек и мочевого тракта (CAKUT – congenital anomalies of the kidney and urinary tract), связанные с глубокими нарушениями морфогенеза метанефральной мезенхимы (ММ) и мочеточникового ростка (УВ), мальформации собирательных трубочек и цилио-

* Каюков И.Г. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория клинической физиологии почек, заведующий. Тел.: (812)346-39-26; e-mail: kvaka55@mail.ru

патиями (нефронофтиз и ПБП) представляют существенную пропорцию случаев тПН (40–50 %) у детей и 7 % – у взрослых [5–8].

Очевидно, более распознаваемыми в клинической практике являются ПБП, аутосомно-доминантный вариант которой относится к стандартным причинам тПН во взрослой популяции. Достаточно хорошо известны другие виды цилиопатий, объединяемых понятием (термином) нефронофтиза (НФ). При НФ тубулярные и интерстициальные изменения с развитием тПН в молодом возрасте и экстраренальными изменениями отражают мутации генов, кодирующих протеины, которые связаны с цилиями или базальными тельцами.

Но есть и другие, схожие с НФ клинические фенотипы в виде «пустого» осадка мочи, концентрационного дефекта и других тубулярных нарушений на фоне изменений мозгового вещества, нередко с формированием кист и постепенным прогрессированием ХБП при отсутствии явных этиологических факторов, с которыми практикующему нефрологу приходится иметь дело. Такие больные в условиях отечественной нефрологической практики часто рассматриваются под флагом популярного, но малообоснованного диагноза «хронический пиелонефрит».

Ранее такие клинические фенотипы частично относили к вариантам нефронофтиза и в зависимости от наличия или отсутствия кист классифицировали как медуллярную кистозную болезнь (которую, в свою очередь, подразделяли на несколько типов) и семейную ювенильную гиперурикемическую нефропатию. Вместе с тем, теперь очевидно, что характер генетических аномалий, тип наследования и клинические экстраренальные проявления, а также почечный прогноз таких случаев имеют свои специфические особенности и объединяются новым тер-

мином «аутосомно-доминантная интерстициальная болезнь почек» (АДИБП или аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек – АДТБП) (табл. 1, 2) [3, 9].

Таким образом, АДТБП в настоящее время считается редким генетически детерминированным заболеванием, основные варианты которого вызваны мутациями генов уромодулина (АДТБП-*UMOD*), муцина-1 (АДТБП-*MUC1*), ренина (АДТБП-*REN*) и гепатоцитарного нуклеарного фактора транскрипции 1-бета (АДТБП-*HNF1B*) [3, 9–13] (см. табл. 2). Некоторые авторы к АДТБП также относят состояния, ассоциированные с мутациями альфа-субъединицы мембранного транслокона эндоплазматического ретикулума [14] (АДТБП-*SEC61A1*). Однако последний вариант не будет предметом рассмотрения настоящего сообщения.

АДТБП-*UMOD*

Результаты ряда наблюдений, подтвержденные данными дальнейших молекулярно-генетических исследований, показали, что наследственно детерминированные нарушения трафика уромодулина (УМО; син. – белок Тамма-Хорсфалла – ТХБ) могут приводить к хроническим тубулоинтерстициальным повреждениям почек и тПН. Так, в настоящее время стало очевидно, что семейная ювенильная гиперурикемическая нефропатия типа 1 (OMIM 162000), медуллярная кистозная болезнь почек типа 2 (OMIM 603860) и гломерулярная кистозная болезнь почек (OMIM 609886) связаны с мутациями гена уромодулина – (*UMOD* – хромосомный локус 16p2 [10, 15–27]. Как уже отмечалось выше, это дало основания объединить данные состояния в вариант АДТБП – АДТБП-*UMOD* [3] (см. табл. 2).

Как свидетельствуют последние данные, АДТБП, по-видимому, не является очень уж редким заболеванием, а АДТБП-*UMOD*, скорее

Таблица 1 / Table 1

Нефронофтиз и аутосомно-доминантная интерстициальная болезнь почек Nephronoftizis and autosomal dominant interstitial kidney disease

Признак	Нефронофтиз	АДИБП/МКБП
Наследование	Рецессивное	Доминантное
Гены	NPHPs	<i>UMOD/MUC1/REN/HTF1b</i>
Типичный возраст тПН	<30 лет	>30 лет
Экстраренальные проявления	+ (20 %) *	+ **
ТИН, нарушения концентрации	++	++
Кортикомедуллярные кисты	+	+
Размеры почек/эхогенность	Уменьшены/повышена	Уменьшены/повышена

* Аносмия, ожирение/диабет, гипогонадизм (Bardet–Biedl); гипотония/атаксия, фиброз печени, колобома (Joubert); ретинальная дегенерация (Senior–Løken), окуломоторная апраксия (Cogan), нарушения роста, полидактилия/брахидактилия; ** гиперурикемия/подагра, диабет, гиперкалиемия, гипотензия, анемия.

Таблица 2 / Table 2

Современная номенклатура и терминология АДТБП (Eckardt K.U. и соавт. [3])
New gene-based classification and terminology of different types of ADTKD (Eckardt K.U. et al. [3])

Ген	Предлагаемая терминология	Ранее используемая терминология
<i>UMOD</i> (уромодулин)	АДТБП- <i>UMOD</i>	УБП (уромодулиновая болезнь почек) УАБП (уромодулин-ассоциированная болезнь почек) СЮГН (семейная ювенильная гиперурикемическая нефропатия тип 1) МКБП тип 2 (медуллярная кистозная болезнь почек тип 2)
<i>MUC1</i> (муцин)	АДТБП- <i>MUC1</i>	МБП (муцин-1 болезнь почек) МКБП тип 1 (медуллярная кистозная болезнь почек тип 1)
<i>REN</i> (ренин)	АДТБП- <i>REN</i>	СЮГН2 (семейная ювенильная гиперурикемическая нефропатия тип 2)
<i>HNF1B</i> (Hepatocyte nuclear factor 1 homeobox beta)	АДТБП- <i>HNF1B</i>	МОДИ (MODY – maturity onset diabetes of the young type 5; диабет зрелого типа у молодых тип 5) КПСД (кисты почек и синдром диабета)
Неизвестен*	АДТБП- <i>NOS</i>	–

* Например, конкретно не указан, генетически не тестирован или результаты генетического тестирования неудовлетворительны.

всего, – наиболее частый вариант АДТБП. Среди пациентов с ХБП С3–С5 распространенность АДТБП была оценена в 1,6 %, а АДТБП-*UMOD* – в 0,9 %. При этом частота встречаемости АДТБП, в целом, и АДТБП-*UMOD*, в частности, среди больных с ХБП составила 3,1 и 1,9 % соответственно, т.е. среди всех пациентов с АДТБП на АДТБП-*UMOD* приходится более половины индивидуумов. В пересчете на общую популяцию распространенность АДТБП-*UMOD* достигает 9 на 1 млн населения [4]. Данные других исследований по распространенности АДТБП-*UMOD* различаются. Китайские авторы нашли АДТБП-*UMOD* у 27 пациентов из 67 больных с АДТБП [28]. Напротив, в испанской популяции АДТБП-*UMOD* встречалась более чем в два раза реже, чем АДТБП-*MUC1* [29].

ТХБ – специфический протеин, синтезирующийся исключительно в клетках толстого восходящего отдела петли Генле и обладающего рядом интересных физиологических свойств. Мутации *UMOD*, наследующиеся по аутосомно-доминантному типу, связаны со значительным уменьшением секреции УМО в просвет канальца и неизбежно приводят к формированию тубулоинтерстициальных изменений компартмента [3]. Такие фенотипы также объединяет наличие: гиперурикемии (возможно, с проявлениями повреждений суставов по типу подагры), низкой фракционной экскреции мочевой кислоты (менее 5 %), отсутствия гипертензии в начале заболевания, уменьшения концентрации уромодулина в моче, тубулоинтерстициальных повреждений, прогрессирующего снижения функции почек.

Снижение мочевой секреции УМО при мутациях *UMOD*, вызывающие медуллярную кистозную болезнь почек/семейную ювенильную гиперурикемическую нефропатию [30, 31], объясняется нарушением трафика измененного протеина к апикальной мембране эпителиоцита [32–34]. Предполагают, что мутации *UMOD* нарушают созревание и интраэпителиальный транспорт уромодулина, что, в свою очередь, приводит к его ретенции в эндоплазматическом ретикулуме (ЭПР), снижая его экспрессию на плазматических мембранах и секрецию в просвет канальца [35, 36]. Прогрессирующая интрацеллюлярная аккумуляция УМО приводит к повреждению клетки [20, 33, 37] с последующей индукцией иммунного ответа, формированию воспаления и фиброза в тубулоинтерстициальном компартменте [38]. Поддержанию тубулоинтерстициального воспаления у пациентов с АДТБП-*UMOD*, вероятно, способствуют иммуногенные свойства aberrantного УМО. В частности, известно, что мутантный протеин в отличие от белка «дикого» типа не способен предотвращать активацию NFκB-ассоциированных сигнальных путей [39].

Патогенетическое значение указанных выше особенностей, мутантного уромодулина остается неясным. Однако исследование на трансгенных мышах, экспрессирующих мутантный УМО (Tg^{UmodC147W}), показало, что у таких животных в молодом возрасте уже отмечаются активация провоспалительных и профибротических сигнальных путей вместе с подавлением метаболизма липидов, предшествующих отчетливым изменениям гистологии и функции тубулоинтерстиция [40].

Наиболее характерными проявлениями ADTKD-*UMOD* являются гипоурикозурическая гиперурикемия и ХБП. Важно отметить, что гиперурикемия присутствует у большинства, но не у всех людей и не во всех семьях с этим заболеванием. У пациентов на ранней стадии отмечается повышенный уровень уратов в сыворотке крови, обусловленный снижением почечной экскреции мочевой кислоты. В раннем и позднем подростковом возрасте может развиваться подагра. Симптомы практически идентичны тем, которые встречаются у пожилых людей, при этом часто поражается большой палец или лодыжка. Подагра часто ошибочно диагностируется как растяжение или спортивная травма. Поскольку часто существует отчетливая семейная история подагры, такой диагноз членам семьи обычно выставляется автоматически. По мере взросления пациентов скорость клубочковой фильтрации неизбежно снижается. Существуют большие вариации в скорости прогрессирования ХБП. Причины такой вариативности остаются неизвестными. Средний возраст начала диализа, по данным ряда исследований, составляет 47–51 год, с диапазоном от 19 до > 75 лет [4, 9, 29, 41, 42].

Правильная диагностика или даже предположение о наличии АДТБП-*UMOD* возможно, только в том случае, если врач осведомлен о наличии и основных проявлениях такого заболевания. Если такого нет, то в лучшем случае будет установлен диагноз подагры и подагрической нефропатии, в худшем – излюбленный многими недостаточно компетентными медиками диагноз «хронического пиелонефрита».

- При АДТБП-*UMOD* характерен «пустой» осадок (<3 эритроцитов в п/зр). Протеинурия при использовании тест-полосок или не выявляется, или составляет 1+. Суточная протеинурия составляет <500 мг.

- При разовом сборе мочи отношение протеин/креатинин обычно менее 500 мг белка/г креатинина.

- Изредка при выраженных стадиях ХБП экскреция белка с мочой может нарастать.

Как уже отмечалось выше, нарушения метаболизма/экскреции мочевой кислоты в части случаев с типичной клиникой подагры считаются одной из характерных черт некоторых вариантов АДТБП, особенно АДТБП-*UMOD* и, соответственно, являются одним из важнейших диагностических критериев последнего состояния (табл. 3). При этом, гиперурикемия наблюдается примерно у 80 % пациентов [10, 43].

К сожалению, оценка таких изменений затруднена из-за возможного влияния пола, возраста, режима питания, выраженности почечной дисфункции и ряда других факторов. В какой-то мере адекватной оценке и выявлению гиперурикемии может помочь табл. 4.

К сожалению, данные, приведенные в табл. 4, не решают главной проблемы: они не учитывают выраженности ХБП. Гиперурикемия на фоне снижения фракционной экскреции мочевой кислоты [36] развивается вследствие нарастания проксимальной реабсорбции воды и веществ (включая мочевую кислоту) в ответ на появление умеренной гиповолемии. Последняя, в свою очередь, форми-

Таблица 3 / Table 3

Некоторые проявления АДТБП в зависимости от генетического дефекта (Eckardt K.U. и соавт. [3])

Possible but not obligatory findings according to the underlying genetic defect (patient or family) (Eckardt K.U. et al. [3])

Проявления	UMOD	MUC1	REN	HNF1B
Клиника/визуализация	Подагра в молодом возрасте Изредка кисты почек (обычно не медуллярные)	Нет характерных проявлений Изредка кисты почек (обычно не медуллярные)	Умеренная гипотензия, повышенный риск ОПП, анемия в детстве	MODY5, небольшое число билатеральных кист почек, генитальные аномалии, атрофия pancreas
Проявления в детском возрасте	Редко (изредка подагра)	Нет	Часто	Часто (возможно выявление при пренатальном УЗИ)
Лабораторные данные	Гиперурикемия, низкая EF урата (<5%), низкая экскреция уромодулина с мочой	В настоящее время не описаны	Гиперурикемия, гиперкалиемия, низкая экскреция уромодулина с мочой	Гипомагниемия, гипокалиемия, нарушения функциональных печеночных проб
Гистология	Внутриклеточные депозиты уромодулина в ТлВПГ	Интрацеллюлярная аккумуляция фрагментов MUC1 в дистальных канальцах	Сниженное содержание ренина в клетках ЮГА	-

Примечание. ТлВПГ – толстый восходящий отдел петли Генле; ЮГА – юкстагломерулярный аппарат.

руется за счет уменьшения обратного всасывания соли и воды в дистальных сегментах нефрона [25]. Образование кристаллов мочевой кислоты в почечной ткани для таких пациентов нехарактерно [44], но изменения ренального транспорта урата могут быть связаны с развитием сосудистых повреждений и формированием ХБП [43].

Уровень мочевой кислоты в сыворотке крови увеличивается по мере нарастания выраженности дисфункции почек. На момент обследования у многих пациентов с АДТБП уже имеется та или иная степень снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), что усложняет оценку вклада мутантного уромодулина и ХБП в выраженность гиперурикемии. Попытка решения данного вопроса, предпринятая G. Bollée и соавт., [25], на наш взгляд, не привела к существенному успеху. Согласно полученным ими данным концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови у пациентов с АДТБП-*UMOD* превышала значения 75-го и 90-го перцентилей, рассчитанных в большой выборке больных с ХБП различной этиологии, в 71,4 и 50 % случаев соответственно. Следовательно, «нормальные» (т.е. соответствующие степени снижения СКФ) величины сывороточной концентрации мочевой кислоты не исключают диагноза АДТБП-*UMOD* [25].

Второй важнейшей диагностически значимой характеристикой нарушений метаболизма/почечного транспорта мочевой кислоты при АДТБП считается ее фракционная экскреция (ФЭмк), величина которой снижается при АДТБП-*UMOD* и некоторых других вариантах АДТБП. При диагностике АДТБП традиционно значимым считается уровень ФЭмк <5 % (см. табл. 3). Референсные значения величин ФЭмк представлены в табл. 5.

Сложность оценки данного параметра еще в большей степени, чем оценки сывороточной концентрации мочевой кислоты, определяется влиянием выраженности почечной дисфункции. Дело в том, что сама по себе АДТБП-*UMOD* ведет к снижению ФЭмк, тогда как уменьшение СКФ дает ровно противоположный эффект (в том числе и из-за методики расчета ФЭмк). Поэтому у пациентов со сниженной СКФ диагностическая значимость ФЭмк резко падает. Попытка преодоления этой проблемы, предпринятая в уже цитированной работе G. Bollée и соавт. [25], на наш взгляд, оказалась еще менее успешной, чем попытка решения той же задачи в отношении сывороточной концентрации мочевой кислоты. ФЭмк превышала величину 25-го перцентиля, установленную по общей группе больных с ХБП у 30 % пациентов с

Таблица 4 / Table 4

Концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови у индивидуумов с нормальной функцией почек (обычно гиперурикемия у лиц с нормальной функцией почек соответствует концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови более чем на 1 стандартное отклонение выше «нормы» соответствующего возраста и пола) (по Bleyer A.J. и соавт. [42])

Serum uric acid concentration in individuals with normal renal function (Bleyer A.J. et al. [42])

Возраст, лет	Концентрация в сыворотке (мг/дл)	
	Мужчины	Женщины
<5	3,6±0,9	
5–10	4,1±1,0	
12	4,4±1,1	4,5±0,9
15	5,6±1,1	4,5±0,9
>18	6,2±0,8	4,0±0,7

Таблица 5 / Table 5

Фракционная экскреция мочевой кислоты с нормальной функцией почек (по Bleyer A.J. и соавт. [42])

Fractional excretion of urinary uric acid in individuals with normal renal function (Bleyer A.J. et al. [42])

Возраст (пол)	Среднее (%)	Стандартное отклонение
0–6 нед	29,1	11,7
6 нед – 1 год	23,9	10,4
1–3 года	15,2	6,2
3–13 лет	12,2	5,5
>13 лет (мужчины)	8,0	3,7
>13 лет (женщины)	10,3	4,2

АДТБП. Следовательно, «нормальные» (т.е. соответствующие степени снижения СКФ) величины сывороточной концентрации и фракционной экскреции мочевой кислоты не исключают диагноза АДТБП-*UMOD* [25]. Поэтому в настоящее время диагностическое значение ФЭмк в отношении АДТБП-*UMOD* ограничено только больными с сохранной СКФ.

Сонографическое исследование нередко выявляет нормальные почки. В более тяжелых случаях размеры почек могут оказаться уменьшенными. Результаты ультрасонографии не имеют существенного значения в диагностике АДТБП-*UMOD*. Ее роль ограничена только незначительным числом случаев дифференциальной диагностики. Например, с помощью ультразвукового исследования можно отличить АДТБП от поликистоза почек и некоторых других состояний, приводящих к почечной недостаточности [42].

При исследовании нефробиоптатов выявля-

ются интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия при нормальных клубочках. Иногда может встречаться лимфоцитарная инфильтрация интерстиция. Наиболее характерны изменения канальцев в виде дезинтеграции тубулярной мембраны (утолщения и утончения), дилатация канальцев и формирования тубулярных микрокист. Иммунофлюоресценция негативна [41, 42]. Очень условно специфическими морфологическими проявлениями АДТБП-*UMOD* можно считать интрацитоплазматические включения (уромодулин?) в клетках дистального канальца, имеющие слоистую структуру и голубой цвет, резко контрастирующий с окружающим красным фоном при окраске трихром по Массону [45]. Электронно-микроскопическое исследование может выявить аккумуляцию мутантного уромодулина в эндоплазматическом ретикулуме клеток толстого восходящего отдела петли Генле [41]. В целом прижизненное морфологическое исследование нефробиоптатов мало что дает для диагностики АДТБП-*UMOD* и от него по мере возможности следует отказываться. Стоит также иметь в виду, что из-за своей «заточенности» на гломерулярную патологию морфологи при уромодулин-ассоциированной нефропатии иногда выставляют ошибочный диагноз фокально-сегментарного гломерулосклероза [42].

Разработка удобных и доступных иммуноферментных методов измерения уромодулина в биологических средах создала возможность для попыток использования таких подходов в целях диагностики АДТБП-*UMOD*. Как и следует из теоретических соображений, некоторые авторы находили низкие уровни выведения уромодулина при высоких концентрациях этого гликопротеина в сыворотке крови у пациентов с семейной ювенильной гиперурикемической нефропатией, тогда как у пациентов с другими вариантами ХБП такого не наблюдалось [36]. Однако такой подход наталкивается на тот же подводный камень, что и рассмотренные выше концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови и ее фракционная экскреция – выраженность почечной дисфункции. Например, во многих исследованиях было показано, что концентрация уромодулина в сыворотке крови у пациентов с ХБП падает параллельно снижению величины скорости клубочковой фильтрации [46–49]. Отсюда следует, что диагностика АДТБП-*UMOD* на основе анализа взаимоотношений между концентрацией белка Тамма–Хорсфалла в сыворотке и его экскреции с мочой более-менее надежна только при нормальной СКФ. Кро-

ме того, наличие описанных выше взаимоотношений между сывороточной концентрацией/экскрецией уромодулина необходимо подтвердить на большем числе наблюдений.

У пациентов с мутациями *UMOD* и *REN* не рекомендовано ограничение соли, поскольку оно может усиливать гиперурикемию. Также не известно, может ли диета, бедная пуринами, дать позитивный эффект у пациентов с мутациями *UMOD*. Диуретики должны быть использованы с осторожностью, поскольку они также могут усиливать гиперурикемию и гиповолемию [41].

Лечение АДТБП-*UMOD* сводится к терапии проявлений заболевания. Острые приступы подагры отвечают на лечение преднизолоном, короткодействующими нестероидными противовоспалительными средствами или колхицином. Следует проявлять крайнюю осторожность при назначении нестероидных противовоспалительных средств из-за риска ОПП. При АДТБП-*REN* вообще следует избегать их применения [41].

В качестве средств профилактики подагры рассматриваются аллопуринол и пробенецид. Если при лечении аллопуринолом концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови нормализуется, острые приступы подагры прекращаются. Лечение аллопуринолом может быть пожизненным. У пациентов с аллергией на аллопуринол или его непереносимостью можно рассматривать терапию флелуксостатом. Эффективность данного препарата при *UMOD*-нефропатиях в настоящее время не определена [42]. Тем не менее, есть сведения о том, что флелуксостат может замедлить темпы снижения СКФ у пациентов с гиперурикемией и С3–С4 стадиями ХБП [50], тогда как об аллопуриноле в таком плане четко сказать ничего нельзя [3, 51]. Неуклонное прогрессирование ХБП при АДТБП должно бы требовать нефропротективной терапии. Однако консенсуса в отношении позитивного эффекта блокады ренин-альдостероновой системы в плане замедления прогрессирования повреждения почек не существует [41]. Есть своеобразная точка зрения о возможности применения лозартана, но о ней мы скажем несколько подробнее ниже, при рассмотрении терапии АДТБП-*HNF-1β*.

Больные должны находиться под наблюдением нефролога, необходимы мониторинг функционального состояния почек и оценка выраженности клинических проявлений ХБП. При достижении тПН необходимо начинать заместительную почечную терапию – гемодиализ или перитонеальный диализ. Терапией выбора при АДТБП-

UMOD является трансплантация почки. В трансплантате заболевание никогда не развивается [42].

АДТБП-REN

АДТБП-REN считается экстремально редким заболеванием. Во всем мире к 2015 году было описано около полутора десятков семей с данной наследственной патологией [52]. В настоящее время если их число и возросло, то очень незначительно. Многие исследователи, изучающие наследственные заболевания почек, среди большого числа семей с такими болезнями идентифицировали лишь единичные фамилии с АДТБП-REN.

До последнего времени было зарегистрировано только четыре различных гетерозиготных мутации *REN* (все локализованы в экзоне 1, который кодирует сигнальную последовательность). Недавно была описана пятая у женщины 57 лет с отягощенным семейным анамнезом [53].

Мутации гена *REN* приводят к внутриклеточному накоплению аномального белка (препроуренин?), что вызывает апоптоз ренин-продуцирующих клеток юкстагломерулярного аппарата с последующей потерей нефронов и прогрессирующей ХБП [54].

Заболевание обычно манифестирует еще в младенческом возрасте анемией, незначительным снижением функции почек, несколько позже может присоединиться гиперурикемия.

Отличительной чертой АДТБП-REN является анемия, скорее соответствующая степени почечной дисфункции, хотя у детей она может быть более выраженной. Уровень гемоглобина имеет тенденцию к нормализации в пубертатном возрасте. Причины этого не ясны. В качестве одного из объяснений выдвигается нарастание уровня тестостерона с возрастом у мальчиков [13]. Индивидуумы с анемией обычно характеризуются нормальным числом ретикулоцитов и нормальным средним объемом эритроцита. Уровни витамина B_{12} и фолиевой кислоты не изменены, запасы железа в организме чаще не истощены, но у лиц со снижением таких запасов их восполнение не приводит к коррекции анемии. Пунктат костного мозга, по крайней мере, у части пациентов с анемией нормален. Анемия хорошо отвечает на терапию эритропоэтином.

Среди других проявлений АДТБП-REN следует отметить тенденцию к умеренной гипотензии, которая может стать фактором риска развития острого повреждения почек (ОПП). У части пациентов с АДТБП-REN также может наблюдаться умеренная гиперкалиемия. Гиперурикемия присутствует у многих, но не у всех больных, хотя

практически всегда встречается снижение уровня фракционной экскреции мочевой кислоты. Уровень экскреции последней и протеинурия (если она имеет место) длительное время остаются относительно стабильными. Поражение почек характеризуется скудным мочевым осадком, часто при отсутствии белка в моче. Характерны умеренная полиурия и уменьшение осмотического концентрирования мочи. Снижение СКФ обычно выявляется уже в раннем возрасте, но ХБП у таких пациентов прогрессирует медленно. Терминальная почечная недостаточность достигается в возрасте 40–70 лет.

Концентрации ренина и альдостерона в плазме обычно снижены, но полностью продукция этих биологически активных субстанций не прекращается. При сонографическом исследовании выявляется уменьшение размеров почек, как правило, без наличия кист. При экскреторной пиелографии также наблюдаются небольшие размеры почек с истончением кортикального слоя, что может послужить основанием для ошибочного диагноза хронического пиелонефрита. В биоптатах почек присутствуют очаговая тубулярная атрофия и дистрофия, фокальный и сегментарный гломерулярный склероз и интерстициальный фиброз [3, 13, 52–54].

Общие принципы лечения пациентов с АДТБП-REN не разработаны. Известно об успешном применении флудрокортизона у одного десятилетнего больного с АДТБП-REN, что приводило к повышению артериального давления и расчетной скорости клубочковой фильтрации. Такая терапия по механизму обратной связи угнетает продукцию аномального ренина, что способствует уменьшению повреждения клеток и в долгосрочной перспективе сохранению функции почек [54]. В целом, ведение больных с АДТБП-REN должно проводиться по общим рекомендациям для пациентов с ХБП [55]. Однако следует помнить, что у них имеется повышенный риск развития гиповолемии и ОПП на фоне дисфункции ренин-ангиотензиновой системы. Низкосолевого диеты, часто рекомендуемой больным с ХБП, у таких пациентов следует избегать как раз из-за возможности усугубления гиповолемии. Диуретики также могут не только усиливать дефицит эффективного объема внеклеточной жидкости, но и содействовать гиперурикемии, поэтому применять их следует с осторожностью [56]. Следует учитывать высокую уязвимость индивидуумов с АДТБП-REN к ОПП при назначении нестероидных противовоспалительных средств [54]. Анемия может

корректироваться эритропоэз-стимулирующими агентами [13]. Трансплантация почки является терапией выбора, поскольку отсутствует вероятность рецидива заболевания в трансплантате [3].

АДТБП- *MUC1*

Аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек, связанная с мутацией гена муцина-1 (*MUC1*; АДТБП-*MUC1*) ранее была известна как медуллярная кистозная болезнь почек типа 1. Она характеризуется медленно прогрессирующим тубулоинтерстициальным повреждением, которое приводит к тПН и необходимости диализа или трансплантации почек. тПН обычно развивается во взрослом возрасте, но срок ее появления весьма вариабелен, составляя от 20 до 70 лет (или даже от 17 до более чем 75 лет). Других системных проявлений нет [9, 57].

АДТБП-*MUC1* считается редким заболеванием. Во всем мире описано менее 1000 семей с данной патологией [11]. Однако, по некоторым данным, АДТБП-*MUC1* встречается относительно чаще других вариантов АДТБ. Например, в испанской когорте из 131 пациента, представлявшего 56 семейств, АДТБ-*MUC1* выявлена в 90 случаях, АДТБП-*UMOD* – в 41, а АДТБ-*REN* или АДТБП-*HNF1B* вообще не были идентифицированы [29], хотя итальянские исследователи обнаружили АДТБП-*MUC1* только у 2 (9,5 %) больных из 21 пациента с АДТБП [58].

Муцин-1 является мукопротеином, состоящим из двух компонентов [59]. Они представляют собой внутриклеточный и трансмембранный домены. Трансмембранный домен имеет экстрацеллюлярный компонент, который формируется из 20–125 повторяющихся последовательностей 20 аминокислот (variable number tandem repeat – VNTR). Это сегмент богат серином, пролином и треонином, что способствует гликозилированию и придает муцину адгезивные и защитные свойства [60].

Другим компонентом муцина-1 является внутриклеточная часть, которая ассоциирована с трансмембранным доменом и ответственна за передачу внутриклеточных сигналов. Муцин-1 обнаружен на апикальных поверхностях многих эпителиальных клеток, включая эпителии желудочно-кишечного тракта, молочных желез, респираторных путей и сальных желез кожи. Муцин-1 также экспрессируется в толстом восходящем отделе петли Генле и дистальном извитом канальце [9].

Роль муцина-1 в почках окончательно не выяснена, но известно, что N-терминальный эктодомен этого гликопротеина может секретироваться в

мочу. На поверхности уротелия муцин и уромодулин формируют протективный полимерный слой и, в частности, защищают почки от инфекции. Было также показано, что муцин способен регулировать кальциевые каналы TRPV5 и потенциально противодействовать развитию нефролитиаза за счет усиления реабсорбции кальция [61].

Все известные в настоящее время мутации гена *MUC1*, приводящие к АДТБП ограничены VNTR-доменом. Обычно такие мутации приводят к продукции нового пептида, получившего название *MUC1-fs*. Данный белок не имеет трансмембранного домена муцина-1 и характеризуется большой вариабельностью размеров. Почечное повреждение не возникает у мышей, нулевых по гену муцина-1, а мутации *MUC1*, не приводящие к появлению *MUC1-fs*, не сопровождаются патологией почек [62]. Поэтому можно полагать, что наличие *MUC1-fs* становится необходимым условием для развития АДТБП-*MUC1*, хотя точные механизмы участия данного белка в развитии почечного повреждения остаются неизвестными [63].

Несмотря на генетическую природу, АДТБП-*MUC1* редко манифестирует в детстве. Повышенная концентрация креатинина в сыворотке крови и снижение СКФ обычно выявляются в конце подросткового возраста или в первые годы двадцатилетия. При незначительной выраженности почечной дисфункции бывает сложно решить вопрос, соответствуют ли имеющиеся уровни сывороточного креатинина нормальным или повышенным значениям. Это создает дополнительные трудности при ранней диагностике АДТБП-*MUC1*. Со временем функция почек постепенно ухудшается. Концентрация креатинина в сыворотке крови медленно растет, достигая сначала верхней границы референсного интервала, а затем превышает ее. Величины расчетной СКФ, естественно, претерпевают обратные изменения [57].

Таким образом, основной манифестацией АДТБП-*MUC1* является медленно прогрессирующая ХБП, которая, как уже отмечалось выше, достигает тПН у пациентов в возрасте 17 – > 75 лет. Средний возраст, в котором формируется тПН, составляет около 43 лет. Однако сроки достижения терминальной почечной дисфункции очень отличаются у представителей различных семей [64]. Возрастные различия в отношении достижения тПН могут быть очень выраженными не только у представителей разных семейств, но даже у детей и родителей из одной и той же семьи. Например, встречались семьи, у которых дети попадали на программный гемодиализ в возрасте 30 и 60 лет,

тогда как у их родителей в это же время наблюдалась только ХБП СЗ.

В дебюте заболевания обычно не наблюдаются других явных ренальных или экстраренальных проявлений. Может отмечаться слабо выраженный мочевого синдром, представленный минимальной протеинурией (<500 мг/сут) при практически пустом мочевом осадке, в том числе, отсутствии гематурии. При прогрессировании ХБП уровень протеинурии может нарастать.

Ультрасонографическое исследование неинформативно и может регистрировать нормальные или уменьшенные размеры почек. Кисты выявляются с разной частотой (до половины пациентов с АДТБП-*MUC1*) [9, 29, 57].

Интересно, что согласно последним данным, несмотря на историческое название «медулярная кистозная болезнь», кисты чаще имеют не медулярное, а кортикальное происхождение и выявляются при выраженных стадиях ХБП [29].

В биоптатах почек наблюдаются очаговая тубулярная атрофия, вторичное склерозирование клубочков и интерстициальный фиброз [9, 29, 57]. Например, при выполнении нефробиопсии 21 пациенту с АДТБП-*MUC1* в 11 биоптатах выявлена тубулярная атрофия и интерстициальный фиброз и у 5 пациентов обнаружена дилатация канальцев в виде микрокист. В 4 случаях морфологические изменения соответствовали хроническому интерстициальному нефриту, в остальных шести отмечались неспецифические изменения (гломерулярный склероз или недостаточный объем для адекватной оценки биоптата) [29]. В целом, морфологические изменения в почках неспецифичны и не дают оснований для установления диагноза АДТБП-*MUC1*.

Диагноз АДТБП-*MUC1* устанавливается на основе тщательного сбора семейного анамнеза и анализа родословных. Единственным надежным подтверждением диагноза являются результаты молекулярно-генетического исследования. В настоящее время разрабатываются и негенетические методы диагностики АДТБП-*MUC1*, обычно основанные на иммуногистохимическом исследовании нефробиоптатов [65] или клеток мочи [66]. В данном случае диагностические усилия направлены на детекцию протеина MUC1-fs и скорее являются скринингом, результаты которого могут стать основанием для последующих более точных, но и более сложных и дорогих молекулярно-генетических исследований.

Специфического лечения не существует. Осуществляется наблюдение. При необходимости – коррекция гипертензии и анемии. Транспланта-

ция почки дает превосходный результат, и заболевание в трансплантате не возобновляется.

АДТБП- *HNF1B*

Несколько особняком стоит синдром сочетания кист почек и сахарного диабета зрелого типа у молодых типа 5 (MODY – maturity onset diabetes of the young type 5) – Renal Cysts and Diabetes (RCAD) Syndrome MODY type 5 – АДТБП-*HNF1B* в новой номенклатуре (см. табл. 2 и 3). Заболевание связано с мутациями (делециями) гена *HNF1B* с доминантным наследованием (40–66 % новых мутаций) (табл. 6) [67].

Существенный перекрест RCAD с САКУТ неудивителен, поскольку микроделеции или дупликации области гена *HNF1B*, связанного с базовыми процессами, может быть причиной глубоких нарушений органогенеза, проявляющихся врожденными аномалиями почек и мочевого тракта [68].

HNF1B кодируется геном *TCF2*. Как в почках, так и в поджелудочной железе экспрессируются гомеодомен-содержащие транскрипционные факторы – гепатоцитарный ядерный фактор 1-альфа и 1-бета. Эти гены регулируют транскрипцию РНК. Мутации *HNF1B*, по-видимому, ведут к нарушениям развития канальцев. Так, при инактивации *HNF1B* в мезенхиме метанефроса мышей было показано выраженное искажение тубулярной структуры, при котором было невозможно четко различать проксимальные или дистальные канальцы и петли Генле [69]. Кроме того, при мутациях *TCF2* активируются процессы фиброобразования в почечной ткани. При этом клетки эпителия почек, мутантные по *HNF1B*, не трансдифференцируются в почечные миофибробласты. Скорее эти клетки секретируют в больших количествах лиганды TGF- β , что далее активирует транскрипционные факторы Smad в интерстициальных клетках почек [70].

Распространенность АДТБП-*HNF1B* неизвестна, но, насколько можно судить, этот вариант

Таблица 6 / Table 6

Клинические проявления АДТБП-*HNF1B* Clinical signs of ADTKD-*HNF1B*

Клинические проявления	%
Аномалии почек*	90
Гипомагниемия	40
Гиперурикемия	20
Диабет (атрофия панкреас)	45 (10)
Повышение энзимов печени	15
Аномалии гениталий	20 (10)

* Кисты + врожденные аномалии почек и мочевого тракта (САКУТ).

АДТБП, действительно, встречается очень редко. Например, С. Gast и соавт. среди 399 пациентов с наследственной патологией почек выявили только одного индивидуума с «HNF1b кистами почек и диабетом» [4]. В той же уже цитированной испанской работе случаи АДТБП-*HNF1B* вообще не были найдены [29].

При АДТБП-*HNF1B* почечные повреждения могут выявляться еще *in utero*. Так при сонографическом исследовании 62 беременных с двусторонними эмбриональными почками выявлено 18 % пациенток, имевшими мутации *TCF2* [71].

Во взрослом возрасте почечные проявления при АДТБП-*HNF1B* наблюдаются почти у всех пациентов и часто включают САКУТ [72]. У больных могут выявляться кисты почек в большом числе, встречаться единственная врожденная почка, отмечаться почечные дисплазии и гипоплазии. У большинства пациентов имеется та или иная стадия ХБП. Примерно у 20 % больных она прогрессирует до тПН. В анализах мочи обычно выявляется протеинурия (<1,0 г/сут) при отсутствии гематурии. Выявление пациентов с мутациями *HNF1B* может быть трудным из-за разнообразия клинических проявлений и того факта, что такие симптомы не всегда присутствуют у всех членов семьи. Например, у мужчины может быть тПН, у его дочери иметь место незначительные повреждение печени и отсутствие одной почки, а у внука во внутриутробном периоде при сонографии обнаруживаются двусторонние кисты почек. Поэтому единственным надежным подтверждением диагноза являются результаты молекулярно-генетического исследования [9]. Определенную помощь в выявлении АДТБП-*HNF1B* может оказать шкала прегенетического скрининга, включающая 17 клинико-лабораторных показателей [73].

Экстрапочечные проявления АДТБП-*HNF1B* могут включать (1) наличие сахарного диабета (СД) зрелого типа у молодых типа 5 (maturity onset diabetes of the young type 5 – MODY 5). Данный вариант СД обычно выявляется у субъектов до 25 лет и поначалу является инсулин-независимым. Однако часто у пациентов развивается атрофия поджелудочной железы и со временем для коррекции СД становятся необходимыми инъекции инсулина. (2) Часто наблюдаются признаки умеренного повреждения печени. У многих имеет место сравнительно небольшое нарастание активности аланинаминотрансферазы и гамма-глутамилтранспептидазы. При биопсии печени зачастую патологии не выявляется, и ее результаты мало что могут дать для диагноза.

Функция печени длительное время остается ненарушенной [74]. (3) Могут встречаться аномалии развития мочеполового тракта. (4) Гиперурикемия и подагра иногда развиваться уже в подростковом возрасте. (5) Встречаются случаи раннего выявления гиперпаратиреоза. У некоторых индивидуумов развиваются выраженные расстройства ионного гомеостаза в виде гипомagneмизмии и гипокалиемии, возможно, связанные с угнетением калиевых каналов Kir5.1 в почках [75]. Другим проявлением нарушений ионного обмена при АДТБП-*HNF1B* может быть гипокальциурия, связанная, возможно, с угнетением активности кальцийчувствительного рецептора (CaSR). Последнее, в свою очередь, должно способствовать гиперреабсорбции кальция и магния в толстом восходящем отделе петли Генле (ТлВПГ) и формированию кист в почках [76]. Как усиление реабсорбции магния в ТлВПГ, в таком случае, соотносится с нередким наличием гипомagneмизмии у пациентов АДТБП-*HNF1B* остается непонятным.

Заметим, что наличие гипомagneмизмии, гипокалиемии и гипокальциурии по фенотипу может сближать АДТБП-*HNF1B* с такими наследственными заболеваниями, как синдром Гиттельмана (генетически детерминированный дефект NaCl-котранспортера в дистальном извитом канальце или CLC-Kb хлорного канала в ТлВПГ) и, возможно, в какой-то мере, с синдромом Барттера типа III (дефект CLC-Kb хлорного канала в ТлВПГ). При дифференциальной диагностике в данных случаях следует помнить, что и синдром Гиттельмана и синдром Барттера наследуются по аутосомно-рецессивному типу и обычно не сопровождаются расстройствами углеводного обмена. С другой стороны, у пациентов с синдромом Барттера, хотя и в редких случаях, может развиваться гиперурикемия с проявлениями подагрического артрита [77] и формироваться кисты в почках [78]. Это подтверждает положение о том, что единственным надежным средством диагностики и дифференциальной диагностики наследственных нефропатий является молекулярно-генетический анализ.

Какого-либо специфического лечения АДТБП-*HNF1B* не существует. Применяются общепринятые меры, направленные на замедление прогрессирования ХБП. При этом консенсуса в отношении использования блокаторов ренин-ангиотензиновой системы нет, однако не рекомендуется назначать лозартан, поскольку он может усиливать экскрецию мочевой кислоты [41]. Такое предложение выглядит, по крайней мере, странным (повышение вероятности отложения

уратных конкрементов в почках из-за нарастания выведения мочевой кислоты?), поскольку лозартан в современных рекомендациях по лечению подагры рассматривается как средство второй линии, которое в сочетании с ингибиторами ксантиноксидазы может способствовать достижению целевых уровней урикемии [79].

У индивидуумов с ранней манифестацией подагры можно рассматривать назначение аллопуринола или флелуксостата для предотвращения накопления мочевой кислоты и формирования тофусов. Коррекция гипокалиемии или гипомagneмий если необходима, проводится по обычным правилам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, основными объединяющими признаками рассмотренных выше состояний остаются аутосомно-доминантное наследование и развитие тубулоинтерстициальных повреждений почек в рамках новой группы (монокенных) заболеваний, объединяемых термином аутосомно-доминантной тубулоинтерстициальной болезни почек (АДТБП – см. табл. 2 и 3) [3, 41, 42, 80].

Это общее название для нескольких вариантов генетических аномалий отражает две основные черты процесса – его аутосомно-доминантное наследование и прогрессирующее снижение функции почек на фоне тубулоинтерстициальных изменений. Термин АДТБП представляется предпочтительным в сравнении, например, с медуллярной кистозной болезнью, поскольку формирование макроскопических кист не является обязательным признаком обсуждаемого патологического процесса. Более того, формирование кист в результате дедифференцировки тубулярного эпителия может происходить при различных болезнях почек.

Сейчас АДТБП считается редкой патологией. Статистика по ее отдельным вариантам приводилась в соответствующих разделах. В целом, по данным на 2017 г., АДТБП-UMOD достоверно была установлена менее чем в 2000 семей во всем мире; АДТБП-MUC1 – менее чем в 1000, а АДТБП-REN, вообще, менее чем в двадцати [41, 42].

Вместе с тем, в клинической практике не так уж редки пациенты (в том числе женского пола) с гиперурикемией, болями в суставах, возникающими в сравнительно молодом возрасте, снижением функции почек, отсутствием выраженной протеинурии и изменений мочевого осадка, которые трудно свести только к раннему развитию

типичной подагры с нефропатией. Очевидно, что основная часть этих больных избегают выполнения прижизненных биопсий из-за отсутствия существенной протеинурии и изменений мочевого осадка, скрываясь под масками диагнозов приобретенных непротеинурических нефропатий. Кроме того, морфологические изменения при АДТБП не являются специфичными. В свою очередь, отсутствие точного диагноза с пониманием семейной детерминированности ограничивает обследование и выявление случаев АДТБП у родственников. На наш взгляд, наряду с вероятностью возникновения мутаций *de novo*, все это делает предположения о более значительной распространенности вариантов АДТБП в популяции весьма правдоподобными.

Теперь становится очевидным, что такие клинические случаи могут представлять непростую диагностическую проблему, системное решение которой может иметь существенное значение для современной нефрологической практики.

Скрининговые меры должны включать целенаправленный семейный анализ с дообследованием членов семьи, определение параметров ренальной экскреции мочевой кислоты, оценку тубулярных функций. В рамках клинической диагностики целесообразно развитие методов определения мочевой экскреции и сывороточной концентрации ТХБ, поскольку подтверждение диагноза АДТБП возможно только при молекулярно-генетических исследованиях. Последние должны быть в распоряжении практической нефрологии, а источники их финансирования определены.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Freedman BI, Volkova NV, Satko SG et al. Population-based screening for family history of end-stage renal disease among incident dialysis patients. *Am J Nephrol* 2005; 25: 529–535. doi: 10.1159/000088491
2. Devuyst O, Knoers NV, Remuzzi G et al. Rare inherited kidney diseases: challenges, opportunities, and perspectives. *Lancet* 2014; 383: 1844–1859. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60659-0
3. Eckardt KU, Alper SL, Antignac C et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: diagnosis, classification, and management-A KDIGO consensus report. *Kidney Int* 2015; 88(4): 676–683. doi: 10.1038/ki.2015.28
4. Gast C, Marinaki A, Arenas-Hernandez M et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease-UMOD is the most frequent non polycystic genetic kidney disease. *BMC Nephrol* 2018; 19(1): 301. doi: 10.1186/s12882-018-1107-y
5. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS) 2008 Annual Report. [(accessed on 10 April 2017)]; Available online: <https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/Annual Report 20-2008.pdf>
6. Ardissino G, Daccò V, Testa S et al. Epidemiology of chronic renal failure in children: Data from the Italkid project. *Pediatrics* 2003; 111: 382–387. doi: 10.1542/peds.111.4.e382
7. Sanna-Cherchi S, Ravani P, Corbani V et al. Renal outcome in patients with congenital anomalies of the kidney and urinary

tract. *Kidney Int* 2009; 76: 528–533. doi: 10.1038/ki.2009.220

8. Capone VP, Morello W, Taroni F, Montini G. Genetics of congenital anomalies of the kidney and urinary tract: the current state of play. *Int J Mol Sci* 2017; 18(4). pii: E796. doi: 10.3390/ijms18040796

9. Bleyer AJ, Kidd K, Živná M, Knoch S. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2017; 24(2): 86–93. doi: 10.1053/j.ackd.2016.11.012

10. Dahan K, Devuyst O, Smaers M et al. A cluster of mutations in the UMOD gene causes familial juvenile hyperuricemic nephropathy with abnormal expression of uromodulin. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2883–2893

11. Kirby A, Gnirke A, Jaffe DB et al. Mutations causing medullary cystic kidney disease type 1 lie in a large VNTR in MUC1 missed by massively parallel sequencing. *Nat Genet* 2013; 45: 299–303

12. Bingham C, Ellard S, van't Hoff WG et al. Atypical familial juvenile hyperuricemic nephropathy associated with a hepatocyte nuclear factor-1beta gene mutation. *Kidney Int* 2003; 63: 1645–1651. doi:10.1046/j.1523-1755.2003.00903.x

13. Živná M, Hůlková H, Matignon M et al. Dominant renin gene mutations associated with early-onset hyperuricemia, anemia, and chronic kidney failure. *Am J Hum Genet* 2009; 85: 204–213. doi:10.1016/j.ajhg.2009.07.010

14. Bolar NA, Golzio C, Zivna M et al. Heterozygous loss-of-function SEC61A1 mutations cause autosomal-dominant tubulointerstitial and glomerulocystic kidney disease with anemia. *Am J Hum Genet* 2016; 99: 174–187. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.05.028

15. Stavrou C, Koptides M, Tombazos C et al. Autosomal-dominant medullary cystic kidney disease type 1: clinical and molecular findings in six large Cypriot families. *Kidney Int* 2002; 62: 1385–1394. doi:10.1111/j.1523-1755.2002.kid581.x

16. Thompson GR, Weiss JJ, Goldman RT et al. Familial occurrence of hyperuricemia, gout, and medullary cystic disease. *Arch Intern Med* 1978; 138: 1614–1617. doi:10.1001/archinte.1978.03630360012009

17. Hart TC, Gorry MC, Hart PS et al. Mutations of the UMOD gene are responsible for medullary cystic kidney disease 2 and familial juvenile hyperuricemic nephropathy. *J Med Genet* 2002; 39(12): 882–892. doi: 10.1136/jmg.39.12.882

18. Rampoldi L, Caridi G, Santon D et al. Allelism of MCKD, FJHN and GCKD caused by impairment of uromodulin export dynamics. *Hum Mol Genet* 2003; 12(24): 3369–3384. doi: 10.1093/hmg/ddg353

19. Turner JJ, Stacey JM, Harding B et al. Uromodulin mutations cause familial juvenile hyperuricemic nephropathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1398–1401. doi: 10.1210/jc.2002-021973

20. Wolf MT, Mucha BE, Attanasio M et al. Mutations of the Uromodulin gene in MCKD type 2 patients cluster in exon 4, which encodes three EGF-like domains. *Kidney Int* 2003; 64: 1580–1587. doi:10.1046/j.1523-1755.2003.00269.x

21. Kuma A, Tamura M, Ishimatsu N et al. A novel UMOD gene mutation associated with uromodulin-associated kidney disease in a young woman with moderate kidney dysfunction. *Intern Med* 2015; 54(6): 631–635. doi: 10.2169/internalmedicine.54.3151

22. Bhargava R, Saigal R, Sharma R et al. Familial juvenile hyperuricemic nephropathy 1 (FJHN1). *J Assoc Physicians India* 2014; 62(8): 749–753

23. Prejbisz A, Sellin L, Szwencz-Pietrasz E et al. Smaller caliber renal arteries are a novel feature of uromodulin-associated kidney disease. *Kidney Int* 2015; 88(1): 160–166. doi: 10.1038/ki.2015.2

24. Lee MN, Jun JE, Kwon GY et al. A novel UMOD mutation (c.187T>C) in a Korean family with juvenile hyperuricemic nephropathy. *Ann Lab Med* 2013; 33(4): 293–296. doi: 10.3343/alm.2013.33.4.293

25. Bollée G, Dahan K, Flamant M et al. Phenotype and outcome in hereditary tubulointerstitial nephritis secondary to UMOD mutations. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(10): 2429–2438. doi: 10.2215/CJN.01220211

26. Moskowitz JL, Piret SE, Lhotta K et al. Association between genotype and phenotype in uromodulin-associated kidney

disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8(8): 1349–1357. doi: 10.2215/CJN.11151012

27. Plumb LA, Marlais M, Bierzyńska A et al. Unilateral hypoplastic kidney – a novel highly penetrant feature of familial juvenile hyperuricemic nephropathy. *BMC Nephrol* 2014; 15: 76. doi: 10.1186/1471-2369-15-76

28. Lin Z, Yang J, Liu H et al. A novel uromodulin mutation in autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: a pedigree-based study and literature review. *Ren Fail* 2018; 40(1): 146–151. doi: 10.1080/0886022X.2018.1450757

29. Ayasreh N, Bullich G, Miquel R et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: clinical presentation of patients with ADTKD-UMOD and ADTKD-MUC1. *Am J Kidney Dis* 2018; 72(3): 411–418. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.03.019

30. Jennings P, Aydin S, Kotanko P. Membrane targeting and secretion of mutant uromodulin in familial juvenile hyperuricemic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(1): 264–273. doi:10.1681/ASN.2006020158

31. Bleyer AJ, Hart TC, Shihabi Z et al. Mutations in the uromodulin gene decrease urinary excretion of Tamm-Horsfall protein. *Kidney Int* 2004; 66(3): 974–977. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00845.x

32. Choi SW, Ryu OH, Choi SJ et al. Mutant tamm-horsfall glycoprotein accumulation in endoplasmic reticulum induces apoptosis reversed by colchicine and sodium 4-phenylbutyrate. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(10): 3006–3014. doi: 10.1681/ASN.2005050461

33. Bernascone I, Janas S, Ikehata M et al. A transgenic mouse model for uromodulin-associated kidney diseases shows specific tubulo-interstitial damage, urinary concentrating defect and renal failure. *Hum Mol Genet* 2010; 19(15): 2998–3010. doi: 10.1093/hmg/ddq205

34. Ma L, Liu Y, El-Achkar TM, Wu XR. Molecular and cellular effects of Tamm-Horsfall protein mutations and their rescue by chemical chaperones. *J Biol Chem* 2012; 287: 1290–1305. doi: 10.1074/jbc.M111.283036

35. Iorember FM, Vehaskari VM. Uromodulin: old friend with new roles in health and disease. *Pediatr Nephrol* 2014; 29(7): 1151–1158. doi: 10.1007/s00467-013-2563-z

36. Prajczek S, Heidenreich U, Pfaller W et al. Evidence for a role of uromodulin in chronic kidney disease progression. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(6): 1896–1903. doi: 10.1093/ndt/gfp748

37. Williams SE, Reed AA, Galvanovskis J et al. Uromodulin mutations causing familial juvenile hyperuricemic nephropathy lead to protein maturation defects and retention in the endoplasmic reticulum. *Hum Mol Genet* 2009; 18: 2963–2974. doi: 10.1093/hmg/ddp235

38. Liu Y, El-Achkar T, Wu X. Tamm-Horsfall protein regulates circulating and renal cytokines by affecting glomerular filtration rate and acting as a urinary cytokine trap. *J Biol Chem* 2012; 287: 16365–16378. doi: 10.1074/jbc.M112.348243

39. Dinour D, Ganon L, Nomy LI et al. Wild-type uromodulin prevents NFκB activation in kidney cells, while mutant uromodulin, causing FJHN nephropathy, does not. *J Nephrol* 2014; 27(3): 257–264. doi: 10.1007/s40620-014-0079-7

40. Trudu M, Schaeffer C, Riba M et al. Early involvement of cellular stress and inflammatory signals in the pathogenesis of tubulointerstitial kidney disease due to UMOD mutations. *Sci Rep* 2017; 7(1): 7383. doi: 10.1038/s41598-017-07804-6

41. Ayasreh FN, Miquel RR, Matamala GA et al. A review on autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. *Nefrologia* 2017; 37(3): 235–243. doi: 10.1016/j.nefro.2016.10.024

42. Bleyer AJ, Hart PS, Knoch S. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease, UMOD-related. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA et al, editors. GeneReviews®[Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2018.2007 Jan 12 [updated 2016 Jun 30].

43. Bleyer AJ, Woodard AS, Shihabi Z et al. Clinical characterization of a family with a mutation in the uromodulin (Tamm-Horsfall glycoprotein) gene. *Kidney Int* 2003; 64: 36–42. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00081.x

44. Johnson RJ, Nakagawa T, Jalal D et al. Uric acid and

chronic kidney disease: which is chasing which? *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(9): 2221–2228. doi:10.1093/ndt/gft029.

45. Nasr SH, Lucia JP, Galgano SJ et al. Uromodulin storage disease. *Kidney Int* 2008; 73(8): 971–976. doi: 10.1038/sj.ki.5002679

46. Смирнов АВ, Хасун М, Каюков ИГ и др. Уромодулин сыворотки крови, как ранний биомаркер атрофии канальцев и интерстициального фиброза у пациентов с гломерулопатиями. *Тер архив* 2018; 90(6): 41–47 [Smirnov AV, Khasun M, Kayukov IG i dr. Serum uromodulin as an early biomarker of tubular atrophy and interstitial fibrosis in patients with glomerulopathies. *Ter arkhiv* 2018; 90(6): 41–47 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh.201890641-47

47. Scherberich JE, Gruber R, Nockher WA et al. Serum uromodulin—a marker of kidney function and renal parenchymal integrity. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33(2): 284–295. doi: 10.1093/ndt/gfw422

48. Fedak D, Kuźniowski M, Fugiel A et al. Serum uromodulin concentrations correlate with glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. *Pol Arch Med Wewn* 2016; 126(12): 995–1004. doi: 10.20452/pamw.3712

49. Steubl D, Block M, Herbst V et al. Plasma uromodulin correlates with kidney function and identifies early stages in chronic kidney disease patients. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(10): e3011. doi: 10.1097/MD.0000000000003011

50. Sircar D, Chatterjee S, Waikhom R et al. Efficacy of febuxostat for slowing the GFR decline in patients with CKD and asymptomatic hyperuricemia: a 6-month, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2015; 66: 945–950. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.05.017

51. Faruque LI, Ehteshami-Afshar A, Wiebe N et al. A systematic review and meta-analysis on the safety and efficacy of febuxostat versus allopurinol in chronic gout. *Semin Arthritis Rheum* 2013; 43:367–375. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.05.004

52. Knoch S, Živná M, Bleyer AJ. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease, REN-r elated. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA et al, editors. *GeneReviews*®[Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2018. 2011 Apr 5 [updated 2015 Dec 29]

53. Clissold RL, Clarke HC, Spasic-Boskovic O et al. Discovery of a novel dominant mutation in the REN gene after forty years of renal disease: a case report. *BMC Nephrol* 2017; 18(1): 234. doi: 10.1186/s12882-017-0631-5

54. Bleyer AJ, Zivna M, Hulkova H et al. Clinical and molecular characterization of a family with a dominant renin gene mutation and response to treatment with fludrocortisone. *Clin Nephrol* 2010; 74: 411–422. doi: 10.5414/CNP74411

55. Levin A, Stevens PE. Summary of KDIGO 2012 CKD guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. *Kidney Int* 2014; 85: 49–61. doi: 10.1038/ki.2013.444

56. Labriola L, Olinger E, Belge H et al. Paradoxical response to furosemide in uromodulin-associated kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: 330–335. doi: 10.1093/ndt/gfu389

57. Bleyer AJ, Knoch S. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease, MUC1-related. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA et al, aditors. *GeneReviews*®[Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2018

58. Musetti C, Babu D, Fusco I et al. Testing for the cytosine insertion in the VNTR of the MUC1 gene in a cohort of Italian patients with autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. *J Nephrol* 2016; 29(3): 451–455. doi: 10.1007/s40620-016-0282-9

59. Pemberton LF, Rugtetti A, Taylor-Papadimitriou J, Gendler SJ. The epithelial mucin MUC1 contains at least two discrete signals specifying membrane localization in cells. *J Biol Chem* 1996; 271:2332–2340. doi: 10.1074/jbc.271.4.2332

60. Al-Bataineh MM, Sutton TA, Hughey RP. Novel roles for mucin 1 in the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2017; 26: 384–391. doi: 10.1097/MNH.0000000000000350

61. Nie M, Bal MS, Yang Z et al. Mucin-1 Increases Renal TRPV5 Activity in vitro, and urinary level associates with cal-

cium nephrolithiasis in patients. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 3447–3458. doi: 10.1681/ASN.2015101100

62. Spicer AP, Duhig T, Chilton BS, Gendler SJ. Analysis of mammalian MUC1 genes reveals potential functionally important domains. *Mamm Genome* 1995; 6: 885–888

63. Gale DP, Kleta R. MUC1 Makes Me Miserable. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29(9): 2257–2258. doi: 10.1681/ASN.2018070742

64. Bleyer AJ, Knoch S, Antignac C et al. Variable clinical presentation of an MUC1 mutation causing medullary cystic kidney disease type 1. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9: 527–535. doi: 10.2215/CJN.06380613

65. Knaup KX, Hackenbeck T, Popp B et al. Biallelic expression of Mucin-1 in autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: implications for nongenetic disease recognition. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29(9): 2298–2309. doi: 10.1681/ASN.2018030245

66. Živná M, Kidd K, Přistoupilová A et al. Noninvasive immunohistochemical diagnosis and novel MUC1 mutations causing autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29(9): 2418–2431. doi: 10.1681/ASN.2018020180

67. Heidet L, Decramer S, Pawtowski A et al. Spectrum of HNF1B mutations in a large cohort of patients who harbor renal diseases. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5(6): 1079–1090. doi: 10.2215/CJN.06810909

68. Kerecuk L, Schreuder MF, Woolf AS. Renal tract malformations: perspectives for nephrologists. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4(6): 312–325. doi: 10.1038/ncpneph0807

69. Massa F, Garbay S, Bouvier R et al. Hepatocyte nuclear factor 1beta controls nephron tubular development. *Development* 2013; 140: 886–896. doi:10.1242/dev.086546

70. Chan SC, Zhang Y, Shao A et al. Mechanism of fibrosis in HNF1B-related autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29(10): 2493–2509. doi: 10.1681/ASN.2018040437

71. Decramer S, Parant O, Beaufils S et al. Anomalies of the TCF2 gene are the main cause of fetal bilateral hyperechogenic kidneys. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 923–933. doi: 10.1681/ASN.2006091057

72. Verhave JC, Bech AP, Wetzels JF, Nijenhuis T. Hepatocyte nuclear factor 1beta-associated kidney disease: more than renal cysts and diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 345–353. doi: 10.1681/ASN.2015050544

73. Faguer S, Chassaing N, Bandin F et al. The HNF1B score is a simple tool to select patients for HNF1B gene analysis. *Kidney Int* 2014; 86(5): 1007–1015. doi: 10.1038/ki.2014.202

74. Bellanne-Chantelot C, Chauveau D, Gautier JF et al. Clinical spectrum associated with hepatocyte nuclear factor-1beta mutations. *Ann Intern Med* 2004; 140: 510–517. doi: 10.7326/0003-4819-140-7-200404060-00009

75. Kompatscher A, de Baaij JHF, Aboudehen K et al. Loss of transcriptional activation of the potassium channel Kir5.1 by HNF1B drives autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. *Kidney Int* 2017; 92(5): 1145–1156. doi: 10.1016/j.kint.2017.03.034

76. Kompatscher A, de Baaij JHF, Aboudehen K et al. Transcription factor HNF1B regulates expression of the calcium-sensing receptor in the thick ascending limb of the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2018; 315(1): F27–F35. doi: 10.1152/ajprenal.00601.2017

77. Derakhshan N, Derakhshan D, Basiratnia M et al. Gouty arthritis in a 15-year-old girl with Bartter's syndrome. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2010; 21(6): 1129–1131

78. Seys E, Andriani O, Keck M et al. Clinical and genetic spectrum of bartter syndrome type 3. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28(8): 2540–2552. doi: 10.1681/ASN.2016101057

79. Wolff ML, Cruz JL, Vanderman AJ, Brown JN. The effect of angiotensin II receptor blockers on hyperuricemia. *Ther Adv Chronic Dis* 2015; 6(6): 339–346. doi: 10.1177/2040622315596119

80. Bleyer AJ, Knoch S. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: of names and genes. *Kidney Int* 2014; 86(3): 459–461. doi: 10.1038/ki.2014.125

Сведения об авторах:

Проф. Каюков Иван Глебович

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория клинической физиологии почек, заведующий. Тел.: (812)346-39-26; e-mail: kvaka55@mail.ru

Prof. Ivan G. Kayukov MD, PhD, DMedSci.

Affiliations: 197022, Russia, Saint Petersburg, L. Tolstoy st. 17, build. 54, First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Institute of Nephrology, Laboratory of Clinical Physiology of the Kidney, head. Phone: (812)346-39-26; e-mail: kvaka55@mail.ru

Проф. Добронравов Владимир Александрович

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, научно-исследовательский институт нефрологии, заместитель директора по научной работе. E-mail: dobronpavov@nephrolog.ru

Prof. Vladimir A. Dobronravov, MD, PhD, DSci

Affiliations: 197022, Russia, Saint Petersburg, L. Tolstoy st. 17, build. 54, First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Institute of Nephrology, vice director. E-mail: dobronpavov@nephrolog.ru

Береснева Ольга Николаевна, канд. биол. наук

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный

медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория клинической физиологии почек, ст. науч. сотр. Тел.: (812)346-39-26; e-mail: beresnevaolga@list.ru

Olga N. Beresneva, PhD, senior researcher

Affiliations: 197022, Russia, Saint Petersburg, L. Tolstoy st. 17, build. 54, First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Institute of Nephrology, Laboratory of Clinical Physiology of the Kidney. Phone: (812)346-39-26; e-mail: beresnevaolga@list.ru

Проф. Смирнов Алексей Владимирович

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, научно-исследовательский институт нефрологии, директор. Тел.: (812)338-69-01; e-mail: smirnov@nephrolog.ru

Prof. Alexey V. Smirnov MD, PhD, DMedSci.

Affiliations: 197022, Russia, Saint Petersburg, L. Tolstoy st. 17, build. 54, First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology of the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, director. Phone: (812)338-69-01; e-mail: smirnov@nephrolog.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 08.10.2018

Принята в печать: 14.11.2018

Article received: 08.10.2018

Accepted for publication: 14.11.2018

© Д.В. Артемов, А.Б. Зулкарнаев, 2018

УДК 616.61-089.843-092 : 616-005.4 : 615.38

Для цитирования: Артемов Д.В., Зулкарнаев А.Б. Современный взгляд на патогенез синдрома ишемии-реперфузии при трансплантации почки. Нефрология 2018; 22 (6): 23–29. DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-6-23-29

For citation: Artemov D.V., Zulkarnaev A.B. The modern view on the pathogenesis of the ischemia-reperfusion syndrome in kidney transplantation. Nephrology (Saint-Petersburg) 2018; 22 (6): 23–29 (In Russ.). DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-6-23-29

Д.В. Артемов¹, А.Б. Зулкарнаев^{1}*

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОГЕНЕЗ СИНДРОМА ИШЕМИИ–РЕПЕРФУЗИИ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

¹Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

D.V. Artemov¹, A.B. Zulkarnaev¹

THE MODERN VIEW ON THE PATHOGENESIS OF THE ISCHEMIA–REPERFUSION SYNDROME IN KIDNEY TRANSPLANTATION

¹M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Russia

РЕФЕРАТ

В обзоре освещены основные факторы патогенеза синдрома ишемии/реперфузии (ИРС) трансплантата почки (ТП). Описаны клеточные, гуморальные, а также неспецифические механизмы развития почечного повреждения. Возможности эффективного воздействия на него ограничены объективными трудностями, которые связаны, главным образом, с наличием множества альтернативных путей, которые, в конечном счете, приводят к тяжелому повреждению ТП, быстрому развитию хронической трансплантационной нефропатии и повышают риск утраты ТП. Необходимы дальнейшие исследования способов целенаправленного воздействия на основные звенья патогенеза ИРС.

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

ABSTRACT

This article highlights the main factors of the pathogenesis of ischemia/reperfusion syndrome of renal allograft. Cellular, humoral, and nonspecific mechanisms of renal damage development are described. The possibilities of effective influence on it are limited by objective difficulties, which are mainly associated with the presence of a variety of alternative ways, which ultimately lead to severe graft damage, the rapid development of chronic transplant nephropathy and increase the risk of graft loss. Further research is needed to develop ways to target the main links of pathogenesis.

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

Ишемия вносит свой вклад в патофизиологию многих состояний, таких как инфаркт миокарда, периферическая сосудистая недостаточность, инсульт, гиповолемический шок и др. [1–5]. Восстановление нормального кровотока в ишемизированном органе является необходимым условием для предотвращения необратимых повреждений клеток. Реперфузия, в свою очередь, также способна увеличить повреждения сверх тех, которые причинила ишемия. В связи с этим ишемию и реперфузию (ИР), как правило, рассматривают в рамках единого процесса.

Синдром ишемии–реперфузии (ИРС) различ-

ной степени выраженности практически неизбежно развивается при аллотрансплантации трупной почки (АТП). Механизм, лежащий в основе развития ИРС, сложный и многофакторный; соответственно, исследования возможностей предупреждения и компенсации последствий ИР нацелены на разные звенья патогенеза этого процесса. Предотвращение и лечение ишемии и реперфузии может быть сфокусировано на элиминации активных форм кислорода, уменьшении воспаления, стимулировании регенерации клеток; важное значение имеют консервация донорской почки, ишемическое пре- и посткондиционирование, фармакологическое лечение, клеточная терапия [6, 7].

Патогенез ишемии трупной почки связан с генерализованной гиперактивностью симпатической нервной системы при смерти мозга, нару-

* Зулкарнаев А.Б. 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 6. Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МОНКИ), кафедра трансплантологии, нефрологии и искусственных органов. Тел.: (916) 705-98-99; e-mail: 7059899@gmail.com

шением циркуляции при сердечной смерти, а также введением сосудосуживающих препаратов при гипотензии донора. Повреждение усиливается в процессе холодовой консервации и тепловой ишемии за счет торможения окислительных процессов, накопления продуктов метаболизма и истощения АТФ. Реперфузия усугубляет повреждение органа, вызванное ишемией, приводя к реоксигенации и возвращению к аэробному метаболизму с образованием реактивных форм кислорода, которые повреждают цитоскелет клеток. Во время реперфузии повреждение ткани усугубляется воспалительным ответом, который инициирует каскад негативных клеточных реакций, приводящий к продукции и экспрессии воспалительных цитокинов, хемокинов и компонентов комплемента, что, в свою очередь, вызывает миграцию и активацию лейкоцитов, формирование воспаления. Длительно протекающая воспалительная реакция в ткани трансплантата приводит к развитию интерстициального фиброза, снижению выживаемости ТП [6, 8, 9].

ИР повреждение влияет как на краткосрочные последствия, так и на долгосрочный результат трансплантации. Клинически ИРС проявляется задержкой восстановления функции, отторжением, хронической дисфункцией ТП [8]. Повышенная иммуногенность ТП, подвергшегося тяжелому ИР повреждению, требует увеличения иммуносупрессивной нагрузки, что, в свою очередь, увеличивает риск инфекционных осложнений [10, 11].

Клеточные последствия ишемии. Длительная ишемия ТП сопровождается различными ультраструктурными изменениями и нарушением клеточного метаболизма. Вызванное ишемией снижение окислительного фосфорилирования ведет к неспособности клеток ресинтезировать энергетические фосфаты, такие как АТФ и креатинфосфат. В результате функция АТФ-зависимых ионных каналов клеточной мембраны изменяется, нарушается ионный баланс, ионы Ca, Na и вода поступают в клетку в избыточном количестве. Эти процессы приводят к клеточному отеку, а увеличение внутриклеточной концентрации Ca способствует образованию мочевой кислоты и пирофосфата кальция. Последнее индуцирует активацию фосфолипаз и протеаз, в частности, кальпаинов и каспаз, запускающих апоптоз [12, 13].

Снижение содержания АТФ ведет к отеку митохондрий и, как следствие, к высвобождению из них цитохрома C, который активирует апоптотический сигнальный путь с участием каспаз 1 и 9. Эти события, помимо активации запрограммированной клеточной смерти, ведут к индукции

воспалительного ответа посредством выработки интерлейкина(ИЛ)-1 [14].

На уровне эндотелия ишемия способствует экспрессии генов некоторых провоспалительных и биологически активных компонентов, таких как молекулы адгезии лейкоцитов, эндотелин, тромбоксан A2. В то же время, экспрессия генов эндотелий-протективных молекул, таких как оксид азота, тромбомодулин, простациклин, подавляется [15, 16].

Таким образом, ишемия способствует запуску провоспалительного клеточного ответа, что увеличивает восприимчивость тканей к повреждению, обусловленным последующей реперфузией.

Роль активных форм кислорода. Результатом реперфузии ишемизированных тканей является образование токсических активных форм кислорода (АФК), таких как супероксид-анион ($\bullet\text{O}_2^-$), гидроксил-радикал ($\bullet\text{OH}$), перекись водорода (H_2O_2), пероксинитрит (ONOO^-), хлорноватистая кислота (HOCl). Во время ишемии клеточный АТФ распадается с образованием гипоксантина. В норме гипоксантин окисляется до ксантина (а далее до мочевой кислоты) ксантиндегидрогеназой (КДГ), для которой он является субстратом.

В неишемизированных клетках КДГ использует никотинамид-аденин-динуклеотид (NAD^+) вместо молекулярного кислорода в качестве акцептора электронов в реакции преобразования NAD^+ в NADH. Однако во время ишемии КДГ превращается в ксантиноксидазу, неспособную катализировать превращение гипоксантина, что приводит к его накоплению в клетках. После восстановления кровотока электроны переносятся не к NAD^+ , а к молекулярному кислороду, вследствие чего происходит формирование АФК, которые являются сильными окислителями и восстановителями и оказывают непосредственное повреждающее действие на клеточные мембраны путем перекисного окисления липидов [17].

Кроме того, АФК стимулируют активацию лейкоцитов и хемотаксис посредством фосфолипазы A2 плазматической мембраны с образованием арахидоновой кислоты – предшественника синтеза эйкозаноидов (тромбоксана A2, лейкотриенов). АФК также повышают экспрессию генов молекул адгезии лейкоцитов и цитокинов путем активации транскрипционного ядерного фактора NF- κB [18]. В частности, АФК, особенно производные перекиси водорода, через MAP-киназы активируют NF- κB , тем самым способствуя выработке фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа) – мощного медиатора воспаления [19].

Роль системы комплемента. Система комплемента обеспечивает врожденный иммунитет человеческого организма и играет важную роль в процессах воспаления в посттрансплантационном периоде. Специфическим фактором активации комплемента в ТП может быть наличие анти-HLA-антител реципиента, фиксирующих комплемент [21, 22].

ИРС всегда сопровождается активацией системы комплемента, компоненты которого осаждаются вдоль базальной мембраны капилляров интерстиция и клубочка [23, 24]. Образующиеся в результате активации системы комплемента анафилатоксины C3a, C5a обладают широким спектром иммунных функций [20], стимулируя активацию лейкоцитов и хемотаксис, усиливая воспалительный ответ путем увеличения синтеза MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1), ФНО-альфа, ИЛ-1, ИЛ-6 [25, 26]. iC3b образуется после расщепления C3b и является специфическим лигандом для адгезии лейкоцитов к сосудистому эндотелию с помощью бета-2-интегринов. C5b-9 активирует ядерный фактор NF-kB в эндотелиальных клетках, увеличивая, таким образом, продукцию молекул адгезии лейкоцитов, к которым относятся vascular cell adhesion molecule (VCAM-1), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), Е-селектин и Р-селектин (цит. по [6]). Кроме того, C5b-9 также способствует активации лейкоцитов и хемотаксиса, индуцируя секрецию ИЛ-8 и MCP-1 эндотелием (цит. по [6]). В конечном итоге этот компонент системы комплемента может вызывать спазм микрососудов, ингибируя эндотелий-зависимую релаксацию и снижая содержание циклического гуанозинмонофосфата в эндотелии, что еще в большей степени усугубляет ишемизацию и нарушение функций ТП [24, 27–30].

Роль лейкоцитов. Лейкоциты взаимодействуют с сосудистым эндотелием посредством нескольких этапов: «rolling» лейкоцитов вдоль эндотелия, фиксация лейкоцитов к эндотелию, трансмиграция через эндотелий. Первый шаг инициируется увеличением экспрессии Р-селектинов на поверхности эндотелия, что является следствием ИРС. Р-селектины взаимодействуют со своими ко-рецепторами Р-selectin glycoprotein 1, находящимися на поверхности лейкоцитов. Исходно низкая афинность данных рецепторов приводит к прерывистому связыванию лейкоцитов с эндотелием, называемому «rolling». Последующее взаимодействие бета-2-интегринов лейкоцитов, таких как Mac-1, с ICAM-1 молекулами эндотелия способствует плотной фиксации лейкоцитов к эндотелиальным клеткам

и прекращению их движения. Последующую миграцию лейкоцитов в интерстиций ТП обеспечивают platelet-endothelial cell adhesion molecule 1 (PECAM-1), которые постоянно экспрессируются на уровне межклеточных соединений эндотелия. Достигнув внесосудистого пространства, активированные лейкоциты выделяют токсичные АФК, протеазы и эластазы, которые способствуют повышенной проницаемости стенок капилляров, отеку, тромбозу и гибели паренхиматозных клеток.

При ИРС описаны фенотипические и функциональные изменения в популяции почечных мононуклеарных фагоцитов [31]. В работе Snelgrove и соавт. (2017) мононуклеарные фагоциты изучались через 24 и 72 ч после полчасовой почечной ишемии или фиктивной операции в мышинной модели. Фенотипы популяций лейкоцитов анализировали с помощью проточной цитометрии. Было выявлено, что ИР повреждение вызвало миграцию моноцитов, дендритных клеток (ДК), макрофагов и нейтрофилов. Классификация субпопуляций мононуклеаров на основе экспрессии CD11b / CD11c показала, что при ИРС они представлены преимущественно моноцитарными воспалительными дендритными клетками. Кроме того, ИР повреждение также способствовало ДК-зависимому перекрестному представлению почечных антигенов CD8 Т-клеткам в лимфатическом узле [32] с последующей их активацией.

Роль лимфоцитов в патогенезе ИРС. Т- и В-лимфоциты могут играть роль в патогенезе ИРС [33].

Естественные киллерные Т-клетки (ЕКТ-клетки) – уникальная популяция, являющаяся промежуточным звеном между врожденным и приобретенным иммунитетом. ЕКТ-клетки обладают иммунорегуляторными функциями за счет активации эффекторных клеток (ЕК, макрофаги, дендритные клетки, CD4+ и CD8+лимфоциты), а также за счет непосредственного цитолитического действия [31, 34]. Скопление ЕКТ-клеток было обнаружено в постишемической почке через 3 ч после включения почки в кровоток с уменьшением их числа спустя 24 ч [35]. Ингибирование активации ЕКТ-клеток или уменьшение их количества сопровождалось снижением интенсивности проявления ИРС и ассоциировалось со сниженным уровнем продукции интерферона-гамма (ИФН-гамма) нейтрофилами в почке [36].

Роль Т-лимфоцитов, а особенно CD4+клеток, в ишемическом повреждении почек было продемонстрировано рядом исследований. Линии мышей, лишенных CD4+лимфоцитов (но не

CD8+), были более защищены от ИРС, в то время как введение CD4+-клеток сопровождалось ранними постишемическими изменениями [37]. Патогенетический эффект в данном случае связывали с ИФН-гамма, вырабатываемым CD4-Т-лимфоцитами. Однако более детальные исследования на животных позволили предположить, что только CD4+лимфоциты с фенотипом Th1 являются патогенными для ИРС, в то время как клетки фенотипа Th2 обладают протективными свойствами. Дефицит Signal Transducer and Activator of Transcription protein family-4 (STAT-4 – фактор регуляции Th1) был связан с восстановлением функции почки после ИРС. Роль CD4+клеток в патогенезе ранних почечных повреждений после ИРС убедительно подтверждена S. Wang et al., продемонстрировавшими, что инактивирование ИЛ-16 (хемоаттрактанта Т-лимфоцитов, интенсивно экспрессирующегося в почечных канальцах после ИРС) приводило к сохранению почек, снижению миграции Т-лимфоцитов [38], а также числа активированных Т-лимфоцитов и эффекторных Т-клеток памяти через 6 нед после ИРС в постишемической почке [35].

В свою очередь, дефицит Signal Transducer and Activator of Transcription protein family-6 (STAT-6) (сигнальных молекул, регулирующих функцию Th-2-лимфоцитов) и ИЛ-4 усугублял структурные и функциональные изменения почек в моделях ИР [39].

В последние годы пристальное внимание уделяется роли регуляторных Т-клеток (Трег) в патогенезе ИРС. Известно, что Трег подавляют чрезмерный иммунный ответ и являются потенциальными терапевтическими мишенями при отторжении ТП. Функции Трег (CD4+CD25+Foxp3+) и экспрессия ими хемокинового рецептора CXCR3 были проанализированы в мышинной модели ранней стадии ИР. Было показано, что количество Трег значительно увеличивается через 72 ч после реперфузии. Напротив, предварительное введение моноклональных антител к CD25 приводило к уменьшению уровня Трег и усугублению повреждения почек. У мышей с неповрежденными почками Трег практически не экспрессировали CXCR3, тогда как количество CXCR3+ Трег значительно увеличивалось через 72 ч после реперфузии и обратно коррелировало с концентрациями мочевины, креатинина и гистологической картиной повреждения почек. Следовательно, восстановление функционирования почки после ИР может быть связано с миграцией Трег и экспрессией CXCR3 [40].

В другом исследовании было выявлено, что супрессия CD4 + CD25 + CD127^{low} и CD4+CD127^{low/-} TNFR2 (рецептор к фактору некроза опухолей) + Трег является предиктором острого повреждения почек при ИРС. Экспрессия TNFR2 на CD4+CD127^{low/-} Т-клетках коррелировала со снижением регуляторных функций и может быть использована как суррогатный маркер иммунного статуса реципиента и предиктор развития дисфункции ТП [41].

Роль В-лимфоцитов в патогенезе синдрома ИРС остается неопределенной. Имеются результаты, показывающие, что дефицит В-клеток обеспечивает защиту почек в ранней фазе ИРС. Кроме того, было обнаружено увеличение В-клеток и их дифференцировки в постишемической почке в течение восстановительной фазы ИРС, что дает основание считать, что В-клетки, вероятно, участвуют в репаративных процессах. Тем не менее, более конкретную роль В-клеток в патогенезе ИРС еще предстоит выяснить [42, 43].

Роль цитокинов и хемокинов. Известно, что ИРС характеризуется выраженной воспалительной реакцией, приводя к повреждению тканей почек. При этом отмечается повышенный синтез хемокинов и провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-альфа и ряда других, указывающий на то, что данные молекулы играют одну из ведущих ролей в патогенезе синдрома [44, 45]. Ишемия почек сама по себе является стимулом к выработке ИЛ-1, а C5a компонент системы комплемента активизирует выработку хемокина MCP-1 и цитокинов ФНО-альфа, ИЛ-1, ИЛ-6. ИЛ-1 индуцирует экспрессию молекул адгезии на клетках эндотелия, тем самым способствуя клеточной инфильтрации. Кроме того, он стимулирует выработку простагландинов путем повышения экспрессии циклооксигеназы и увеличивает количество циркулирующих нейтрофилов и тромбоцитов. Наконец, ИЛ-1 может стимулировать выработку эпителиальными клетками канальцев других медиаторов воспаления – ФНО-альфа и ИЛ-6 [46].

Конечным результатом многих процессов, вовлеченных в воспалительную реакцию ИРС, является активация транскрипционного фактора NF-kB: АФК, C5b активируют NF-kB, тем самым увеличивая уровень цитокинов в зоне воспаления. Одни из важных посредников активации NF-kB – Toll-подобные рецепторы. Иммунная система человека имеет несколько механизмов распознавания патогенов, включая Toll-подобные рецепторы. Последние, связываясь с чужеродным аген-

том, вызывают иммунный ответ, направленный на элиминацию патогена. Те же самые рецепторы распознают поврежденные клетки собственного организма и эндогенные лиганды [47]. Замечено, что экспрессия Toll-подобных рецепторов эпителиальными клетками канальцев почек увеличивается в ответ на ИРС [48]. После развития ИРС Toll-подобные рецепторы реагируют на белки, структура которых была повреждена в ходе ишемии, а их стимуляция приводит к увеличению секреции провоспалительных цитокинов и хемокинов через активацию транскрипционного фактора NF- κ B [49].

Транскрипционный фактор NF- κ B играет ключевую роль в возникновении воспалительной реакции, он активируется, когда клетка находится в состоянии стресса, что и наблюдается при ИРС или уже имеющем место воспалении. Результатом его включения является активация и синтез из таких провоспалительных факторов, как ИЛ-1, ФНО-альфа, ИФН-гамма и ряда хемокинов, (ИЛ-8, MCP-1, RANTES), потенцирующих воспалительную реакцию. В процессе активации и адгезии участвуют такие молекулы, как LFA-1 (leukocyte function associated antigen-1), ICAM-1. Этот процесс сопровождается миграцией лимфоцитов, моноцитов, макрофагов и гранулоцитов в поврежденные ткани. Клеточная инфильтрация вместе с усиленным образованием медиаторов воспаления усугубляют интерстициальный отек и повреждение ткани [14].

Не только местная выработка цитокинов и хемокинов после ИРС может привести к повреждению ТП, но и цитокины, циркулирующие в крови донора. Системному воспалительному ответу у донора способствуют смерть мозга и цитокины. Такой «цитокиновый шторм» ухудшает функцию органа и приводит к более выраженному отторжению ТП и снижению его долгосрочной функции [50, 51]. Значение подобных эффектов подчеркивается в экспериментах, демонстрирующих вредное влияние коры головного мозга на долгосрочные перспективы (даже когда холодовая ишемия была ликвидирована) [52, 53].

Если устранить воспаление, то можно предотвратить грозные последствия ИРС, однако, если воспалительный ответ не удастся разрешить, то воспаление может стать хроническим и привести к фиброзу органа и потери его функций и, соответственно, к несостоятельности ТП. Фиброз с накоплением внеклеточного матрикса является поздним неспецифическим результатом ИРС. Тем не менее, нарушение внеклеточного матрикса так-

же способствует и острому повреждению тканей после ИРС [54].

Роль повреждения тубулярных эпителиальных клеток и эндотелиальной дисфункции.

В исследованиях *in vivo* было показано, что в активации иммунных механизмов воспаления при ИРС (в частности, активации комплемента) пусковым фактором является дисфункция эндотелия [55, 56]. У крыс с индуцированной ишемией/реперфузией протекция эндотелия специфическим белком значительно улучшает функцию почек, что проявляется снижением креатинина сыворотки, а также ингибирует продукцию С3 [57]. Другим механизмом эндотелиальной дисфункции при ишемическом повреждении является активация NO-синтазы (нитрит-редуктазы), которая блокирует защитные нитрит-зависимые механизмы при ИРС [58].

С другой стороны – если на ранних стадиях ишемии основное значение имеют антиангиогенные механизмы, то на поздних стадиях гипоксия может активировать ангиогенные факторы, такие как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), индуцированный гипоксией фактор HIF-1 α , что может стабилизировать микроциркуляцию и нивелировать отрицательные эффекты ишемии [59].

Центральной мишенью ИР повреждения являются клетки эпителия почечных канальцев. Патофизиологическим механизмом тубулярного повреждения, как и эндотелиальной дисфункции, является окислительный стресс. Показано влияние ИРС на метаболизм клеток проксимального канальцевого эпителия, обсуждается роль его воздействия на экспрессию и активность мембранных транспортеров, а также временная модуляция транспортеров в периоды ишемии и реперфузии [60]. Кроме непосредственных последствий повреждения (тубулярного некроза) в виде канальцевой дисфункции, повреждение тубулярного эпителия приводит к иммунной активации [61].

Заключение. Таким образом, синдром ишемии–реперфузии имеет сложный, каскадный патогенез. Очевидно, что возможности эффективного воздействия на него ограничены объективными трудностями, которые связаны, главным образом, с наличием множества альтернативных путей, в конечном итоге, приводящих к тяжелому повреждению ТП, быстрому развитию фиброза и повышению риск утраты ТП. Очевидна необходимость дальнейших исследований, направленных на разработку способов таргетного воздействия на основные звенья патогенеза [62].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Choi JH, Pile-Spellman J. Reperfusion changes after stroke and practical approaches for neuroprotection. *Neuroimaging Clin N Am* 2018; 28(4):663–682. doi: 10.1016/j.nic.2018.06.008
2. Russo I, Penna C, Musso T et al. Diabetes and myocardial ischemia/reperfusion injury. *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16(1):71. doi: 10.1186/s12933-017-0550-6
3. Lejay A, Fang F, John R et al. Ischemia reperfusion injury, ischemic conditioning and diabetes mellitus. *J Mol Cell Cardiol* 2016; 91:11–22
4. González-Montero J, Brito R, Gajardo AI, Rodrigo R. Myocardial reperfusion injury and oxidative stress: Therapeutic opportunities. *World J Cardiol* 2018; 10(9):74–86. doi: 10.4330/wjc.v10.i9.74
5. Добронравов ВА. Обзор патофизиологии острого повреждения почек. В: Смирнов АВ, Добронравов ВА, Румянцев АШ, Каюков ИГ. Острое повреждение почек. МИА, М., 2015; 30–79 [Dobronravov VA. The review of acute kidney injury pathophysiology. In: Smirnov AV, Dobronravov VA, Rumjancev ASH, Kayukov IG. Acute kidney injury. М., МИА; 2015; 30–79]
6. Ponticelli C. Ischaemia-reperfusion injury: a major protagonist in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(6):1134–1140. doi: 10.1093/ndt/gft488
7. Saat TC, van den Akker EK, IJzermans JNM et al. Improving the outcome of kidney transplantation by ameliorating renal ischemia reperfusion injury: lost in translation? *J Transl Med* 2016; 14(1):20. doi: 10.1186/s12967-016-0767-2
8. Salvadori M, Rosso G, Bertoni E. Update on ischemia-reperfusion injury in kidney transplantation: Pathogenesis and treatment. *World J Transplant* 2015; 5(2):52–67. doi: 10.5500/wjt.v5.i2.52
9. Zhao H, Alam A, Aurelie PS et al. Ischemia-Reperfusion Injury Reduces Long Term Renal Graft Survival: Mechanism and Beyond. *EBioMedicine* 2018; 28:31–42. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.01.025
10. Cippà PE, Schiesser M, Ekberg H et al. Risk Stratification for Rejection and Infection after Kidney Transplantation *Clin J Am Soc Nephrol* 2015 7; 10(12): 2213–2220. doi: 10.2215/CJN.01790215
11. Прокопенко ЕИ. Инфекции у пациентов с почечным трансплантатом (лекция). *Нефрология и диализ* 2008; 10(1): 6–15 [Prokopenko EI. Infektsii u patsiyentov s pochechnym transplantatom (lektsiya). *Nefrologiya i dializ* 2008; 10 (1): 6–15]
12. Kosieradzki M, Rowinski W. Ischemia/Reperfusion Injury in Kidney Transplantation: Mechanisms and Prevention. *Transplantation Proceedings* 2008; 40:3279–3288. doi: 10.1016/j.transproceed.2008.10.004
13. Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL- β . *Mol Cell* 2002; 10:417–426
14. Lutz J, Thürlmel K, Heemann U. Anti-inflammatory treatment strategies for ischemia/reperfusion injury in transplantation. *Journal of Inflammation* 2010; 7:27. doi: 10.1186/1476-9255-7-27
15. Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischemia-reperfusion injury. *J Pathol* 2000; 190:255–266. doi: 10.1002/(SICI)1096-9896(200002)190:3<255::AID-PATH526>3.0.CO;2-6
16. Maxwell SR, Lip GY. Reperfusion injury: A review of the pathophysiology, clinical manifestations and therapeutic options. *Int J Cardiol* 1997; 58:95–117
17. Toyokuni S. Reactive oxygen species-induced molecular damage and its application in pathology. *Pathol Int* 1999; 49:91–102
18. Thurman JM. Triggers of Inflammation after Renal Ischemia/Reperfusion. *Clin Immunol* 2007; 123(1):7–13. doi: 10.1016/j.clim.2006.09.008
19. Meldrum DR, Dinarello CA, Cleveland JC Jr et al. Hydrogen peroxide induces tumor necrosis factor α mediated cardiac injury by a P38 mitogen-activated protein kinase dependent mechanism. *Surgery* 1998; 124:291–297
20. Casiraghi F, Azzollini N, Todeschini M et al. Complement alternative pathway deficiency in recipients protects kidney allograft from ischemia/reperfusion injury and alloreactive T cell response. *Am J Transplant* 2017; 17(9):2312–2325. doi: 10.1111/ajt.14262
21. Lan JH, Tinckam K. Clinical utility of complement dependent assays in kidney transplantation. *Transplantation* 2018; 102(1, suppl 1):14–22. doi: 10.1097/TP.0000000000001819
22. Lefaucheur C, Viglietti D, Hidalgo LG et al. Complement-activating anti-HLA antibodies in kidney transplantation: allograft gene expression profiling and response to treatment. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29(2):620–635. doi: 10.1681/ASN.2017050589
23. Rosenberger C, Griethe W, Gruber G et al. Cellular responses to hypoxia after renal segmental infarction. *Kidney Int* 2003; 64:874–886. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00159.x
24. Cernoch M, Viklicky O. Complement in kidney transplantation. *Front Med* 2017; 4:66. doi: 10.3389/fmed.2017.00066
25. Collard CD, Lekowski R, Jordan JE et al. Complement activation following oxidative stress. *Mol Immunol* 1999; 36:941–948
26. Danobeitia JS, Ziemelis M, Ma X et al. Complement inhibition attenuates acute kidney injury after ischemia-reperfusion and limits progression to renal fibrosis in mice. *PLoS One* 2017; 12(8):e0183701. doi: 10.1371/journal.pone.0183701
27. Farrar CA, Zhou W, Sacks SH. Role of the lectin complement pathway in kidney transplantation. *Immunobiology* 2016; 221(10):1068–1072. doi: 10.1016/j.imbio.2016.05.004
28. Kościńska-Kasprzak K, Bartoszek D, Myska M et al. The complement cascade and renal disease. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2014; 62(1):47–57. doi: 10.1007/s00005-013-0254-x
29. Zwaini Z, Dai H, Stover C, Yang B. Role of complement properdin in renal ischemia-reperfusion injury. *Curr Gene Ther* 2018; 17(6):411–423. doi: 10.2174/1566523218666180214093043
30. Castellano G, Intini A, Stasi A et al. Complement modulation of anti-aging factor klotho in ischemia/reperfusion injury and delayed graft function. *Am J Transplant Surgery* 2016; 16(1):325–333. doi: 10.1111/ajt.13415
31. Kezić A, Stajic N, Thaiss F. Innate immune response in kidney ischemia/reperfusion injury: potential target for therapy. *J Immunol Res* 2017; 2017:6305439. doi: 10.1155/2017/6305439
32. Snelgrove SL, Lo C, Hall P et al. Activated renal dendritic cells cross present intrarenal antigens after ischemia-reperfusion injury. *Transplantation* 2017; 101(5):1013–1024. doi: 10.1097/TP.0000000000001427
33. Huang Y, Rabb H, Womer KL. Ischemia-reperfusion and immediate T cell responses. *Cell Immunol* 2007; 248(1):4–11. doi: 10.1016/j.cellimm.2007.03.009
34. Metelitsa LS, Naidenko OV, Kant A et al. Human NKT cells mediate antitumor cytotoxicity directly by recognizing target cell CD1d with bound ligand or indirectly by producing IL-2 to activate NK cells. *J Immunol* 2001; 167:3114–3122
35. Ascon DB, Lopez-Briones S, Liu M et al. Phenotypic and functional characterization of kidney-infiltrating lymphocytes in renal ischemia reperfusion injury. *J Immunol* 2006; 177:3380–3387
36. Li L, Huang L, Sung SS et al. NKT cell activation mediates neutrophil IFN- γ production and renal ischemia-reperfusion injury. *J Immunol* 2007; 178:5899–5911
37. De Greef KE, Ysebaert DK, Dauwe S et al. Anti-B7-1 blocks mononuclear cell adherence in vasa recta after ischemia. *Kidney Int* 2001; 60:1415–1427. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.00944.x
38. Wang S, Diao H, Guan Q et al. Decreased renal ischemia-reperfusion injury by IL-16 inactivation. *Kidney Int* 2008; 73:318–326. doi: 10.1038/sj.ki.5002692
39. Yokota N, Burne-Taney M, Racusen L, Rabb H. Contrasting roles for STAT4 and STAT6 signal transduction pathways in murine renal ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 285:319–325. doi: 10.1152/ajprenal.00432.2002
40. Jun C, Qingshu L, Ke W et al. Protective effect of CXCR3+CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells in renal ischemia-reperfusion injury. *Mediators Inflamm* 2015; 2015: 960–973. doi: 10.1155/2015/360973
41. Nguyen MT, Frymly E, Sahakian SK et al. Pretransplant recipient circulating CD4+CD127lo/- tumor necrosis factor receptor 2+ regulatory T cells: a surrogate of regulatory T cell-suppressive function and predictor of delayed and slow graft function after

kidney transplantation. *Transplantation* 2016; 100(2): 314–324. doi: 10.1097/TP.0000000000000942

42. Burne-Taney MJ, Ascon DB, Daniels F et al. B cell deficiency confers protection from renal ischemia reperfusion injury. *J Immunol* 2003; 171:3210–3215

43. Jang HR, Ko GJ. The interaction between ischemia–reperfusion and immune responses in the kidney. *J Mol Med* 2009; 87:859–886. doi: 10.1007/s00109-009-0491-y

44. Takada M, Nadeau KC, Shaw GD et al. The Cytokine-adhesion molecule cascade in ischemia/reperfusion injury of the rat kidney inhibition by a soluble P-selectin ligand. *J Clin Invest* 1997; 99(11):2682–2690. doi: 10.1172/JCI119457

45. Bonventre JV, Zuk A. Ischemic acute renal failure: an inflammatory disease? *Kidney Int* 2004; 66:480–485. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.761_2.x

46. Daha MR, van Kooten C. Is the proximal tubular cell a proinflammatory cell? *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(6):41–43

47. Quintana FJ, Cohen IR. Heat shock proteins as endogenous adjuvants in sterile and septic inflammation. *J Immunol* 2005; 175:2777–2782

48. Kim BS, Lim SW, Li C et al. Ischemia-reperfusion injury activates innate immunity in rat kidneys. *Transplantation* 2005; 79:1370–1377

49. Sabroe I, Read RC, Whyte MK et al. Toll-like receptors in health and disease: complex questions remain. *J Immunol* 2003; 171(4):1630–1635

50. Kaminska D, Tyran B, Mazanowska O et al. Cytokine gene expression in kidney allograft biopsies after donor brain death and ischemia-reperfusion injury using in situ reverse-transcription polymerase chain reaction analysis. *Transplantation* 2007; 84:1118–1124. doi: 10.1097/01.tp.0000287190.86654.74

51. Barklin A. Systemic inflammation in the brain-dead organ donor. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53:425–435. doi: 10.1111/j.1399-6576.2008.01879.x

52. Pratschke J, Wilhelm MJ, Laskowski I et al. Influence of donor brain death on chronic rejection of renal transplants in rats. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:2474–2481

53. van der Hoeven JA, Molema G, Ter Horst GJ et al. Relationship between duration of brain death and hemodynamic (in) stability on progressive dysfunction and increased immunologic activation of donor kidneys. *Kidney Int* 2003; 64:1874–1882. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00272.x

54. Gueler F, Gwinner W, Schwarz A, Haller H. Long-term effects of acute ischemia and reperfusion injury. *Kidney Int* 2004; 66:523–527. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.761_11.x

55. Bhalodia YS, Sheth NR, Vaghasiya JD, Jivani NP. Homocysteine-dependent endothelial dysfunction induced by renal ischemia/reperfusion injury. *J Nephrol* 2011; 24(5):631–635. doi: 10.5301/JN.2011.6245

56. Collett JA, Mehrotra P, Crone A et al. Endothelial colony-forming cells ameliorate endothelial dysfunction via secreted factors following ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2017; 312(5):897–907. doi: 10.1152/ajprenal.00643.2016

57. Pushpakumar SB, Perez-Abadia G, Soni C et al. Enhancing complement control on endothelial barrier reduces renal post-ischemia dysfunction. *J Surg Res* 2011; 170(2):263–270. doi: 10.1016/j.jss.2011.06.010

58. Milsom AB, Patel NS, Mazzon E et al. Role for endothelial nitric oxide synthase in nitrite-induced protection against renal ischemia-reperfusion injury in mice. *Nitric Oxide* 2010; 22(2):141–148. doi: 10.1016/j.niox.2009.10.010

59. Pallet N, Thervet E, Timsit M-O. Angiogenic response following renal ischemia reperfusion injury: new players. *Proq Urol* 2014; 24 (Suppl 1):20–25. doi: 10.1016/S1166-7087(14)70059-4

60. Barin-Le Guellec C, Largeau B, Bon D et al. Ischemia/reperfusion-associated tubular cells injury in renal transplantation: can metabolomics inform about mechanisms and help identify new therapeutic targets? *Pharmacol Res* 2018; 129:34–43. doi: 10.1016/j.phrs.2017.12.032

61. Snoeijs MG, van Bijnen A, Swennen E et al. Tubular epithelial injury and inflammation after ischemia and reperfusion in human kidney transplantation. *Ann Surg* 2011; 253(3):598–604. doi: 10.1097/SLA.0b013e31820d9ae9

62. Lemoine M, Guerrot D, Bertrand D. Focusing on kidney transplantation in the elderly. *Nephrol Ther* 2017; 14(2):71–80. doi: 10.1016/j.nephro.2017.06.003

Сведения об авторах:

Артемов Дмитрий Владимирович

129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1. Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МОНКИ), консультативно-диагностический центр, терапевтическое отделение. Тел.: (915) 110-16-15; e-mail: anatom555@yandex.ru

Dmitry V. Artemov

Affiliations: 129110, Russia, Moscow, Shchepkina st., 61/2, build 1. Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI"), Advisory-diagnostic center, Department of therapy. Phone: (915) 110-16-15; e-mail: anatom555@yandex.ru

Зулькарнаев Алексей Батыргараевич, д-р мед. наук

129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 6. Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МОНКИ), кафедра трансплантологии, нефрологии и искусственных органов. Тел.: (916) 705-98-99; e-mail: 7059899@gmail.com

Alexey B. Zulkarnaev, MD, PhD, DMedSci

Affiliations: 129110, Russia, Moscow, Shchepkina st., 61/2, build 6. Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI"), Department of Transplantation, Nephrology and artificial organs. Phone: (916) 7059899; e-mail: 705-98-99@gmail.com

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 09.11.2018

Принята в печать: 14.11.2018

Article received: 09.11.2018

Accepted for publication: 14.11.2018

© К.А. Смирнов, В.А. Добронравов, Б.В. Афанасьев, А.В. Смирнов, 2018

УДК [612.119-089.843-06 : 616.61-001-036.11]-036.88

Для цитирования: Смирнов К.А., Добронравов В.А., Афанасьев Б.В., Смирнов А.В. Острое повреждение почек независимо связано с общей смертностью больных после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Нефрология 2018; 22 (6): 30–37. DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-6-30-37

For citation: Smirnov K.A., Dobronravov V.A., Afanasiev B.V., Smirnov A.V. Acute kidney injury is independently associated with all-cause mortality following hematopoietic stem cell transplantation. Nephrology (Saint-Petersburg) 2018; 22 (6): 30–37 (In Russ.). DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-6-30-37

К.А. Смирнов^{1,3}, В.А. Добронравов^{1}, Б.В. Афанасьев^{1,3}, А.В. Смирнов¹*

ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК НЕЗАВИСИМО СВЯЗАНО С ОБЩЕЙ СМЕРТНОСТЬЮ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

¹Научно-исследовательский институт нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; ²Научно-клинический центр анестезиологии и реаниматологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; ³Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

K.A. Smirnov^{1,2}, V.A. Dobronravov¹, B.V. Afanasiev^{1,3}, A.V. Smirnov¹

ACUTE KIDNEY INJURY IS INDEPENDENTLY ASSOCIATED WITH ALL-CAUSE MORTALITY FOLLOWING HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

¹Nephrology Research Institute of Pavlov First Saint Petersburg Medical University; ²Research Centre for Anesthesiology and Intensive Care of Pavlov First Saint Petersburg Medical University; ³Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation of Pavlov First Saint Petersburg Medical University, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: определить ассоциировано ли развитие острого повреждения почек в раннем периоде после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) со смертностью больных. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В открытое наблюдательное проспективное исследование включены 90 больных (46 мужчин и 44 женщины), которым была выполнена аллогенная ТГСК. За 7 дней до ТГСК (неделя 0), на 1–5-й неделях посттрансплантационного периода выполняли мониторинг и оценку клинико-лабораторных показателей. Диагностику и стратификацию тяжести острого повреждения почек (ОПП) проводили согласно рекомендациям KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes). Регистрировали смерти от всех причин в течение одного года посттрансплантационного наблюдения. Связь ОПП с риском смерти оценивали в анализах кумулятивной выживаемости и мультивариантных регрессионных моделях Кокса с коррекцией по другим существенным клиническим факторам. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Острое повреждение почек было выявлено у 67 из 90 больных (74 %). У подавляющего числа пациентов (84 %) имело место ОПП 1 стадии (KDIGO). Острую дисфункцию почек 2 и 3 стадии (KDIGO) перенесли 16 % больных. Заместительная почечная терапия применена у 4 (6 %) больных с ОПП. Кумулятивная выживаемость после ТГСК составила 75 %. В период наблюдения (1 год после ТГСК) зарегистрировано 28 смертельных исходов (31 %). Развитие острой дисфункции почек после ТГСК связано со значительным снижением кумулятивной выживаемости пациентов. При множественном регрессионном анализе ОПП имело прямую, достоверную связь с относительным риском смерти в течение 1 года после ТГСК, независимую от других клинических параметров. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Острое повреждение почек может рассматриваться как клинический предиктор неблагоприятного исхода аллогенной ТГСК, учитывая независимую связь этого осложнения с увеличением общей смертности больных в посттрансплантационном периоде.

Ключевые слова: острое повреждение почек, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, смертность, выживаемость, факторы риска

ABSTRACT

THE AIM. To determine clinical value of acute kidney injury (AKI) in the setting of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) for mortality along posttransplant period. **PATIENTS AND METHODS.** Ninety hematopoietic stem cell transplantat (HSCT) recipients (46 males, 44 females) were enrolled in the observational prospective study. Clinical and laboratory data were monitored and assessed 7 days prior to HSCT (week 0), on the posttransplant weeks 1, 2, 3, 4 and 5. AKI was diagnosed according to KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) guidelines. All-cause mortality was registered along 1 year of posttransplant period. AKI associations with death risk were estimated in cumulative survival analysis and Cox multivariate regression models adjusted for other confounders. **RESULTS.** AKI was diagnosed in 67 (74%)

*Добронравов В.А. 197101, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17.
Тел.: 8(812) 234-66-56, e-mail: dobronravov@nephrolog.ru

out of 90 patients. The majority of patients (84%) suffered from AKI 1 stage (KDIGO). AKI 2+3 stage (KDIGO) was found in 16% of patients. Renal replacement therapy was used in 4 (6%) patients with AKI. Cumulative survival rate following HSCT reached 75%. 28 deaths (31%) were registered within 1 year following HSCT. AKI was associated with lower cumulative survival following HSCT. AKI was independently associated with the risk of death according to multivariate Cox regression analyses adjusted for other confounders. **CONCLUSION.** AKI may be considered as a significant clinical predictor of unfavorable allogeneic HSCT outcome, taking into account its independent association with increased risk of posttransplant all-cause mortality.

Keywords: acute kidney injury, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, mortality, survival, risk factors

ВВЕДЕНИЕ

Острое повреждение почек (ОПП) является значимой междисциплинарной проблемой современной медицины, учитывая его высокую распространенность и ассоциацию с неблагоприятными исходами течения различных заболеваний [1]. Хорошо известна роль острой дисфункции почек в удлинении сроков госпитализации больных, существенном увеличении смертности, развитии и прогрессировании хронической болезни почек (ХБП) и ее осложнений, а также в закономерном увеличении затрат на лечение [2–4].

Заболеваемость ОПП у пациентов, перенёсших ТГСК существенна [5–7] и достигает 70 %, а его развитие также имеет немаловажное значение в отношении увеличения посттрансплантационной летальности [8], затрат на лечение, последующего формирования ХБП [9]. Таким образом, ОПП может быть одним из факторов, связанных с увеличением рисков смерти больных при ТГСК и снижающим эффективность данной лечебной технологии. Представленное исследование проведено с целью проверки этой нулевой гипотезы, тем более, что подобного рода данные немногочисленны, а в отечественной литературе до настоящего времени отсутствовали.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Клинико-демографическая характеристика больных.

Данное открытое одноцентровое проспективное обсервационное исследование выполнено на базе Института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой и Научно-исследовательского института Нефрологии Научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, одобрено этическим комитетом учреждения. В исследование включены 90 пациентов, которым была выполнена аллогенная ТГСК в период с 2013 по 2015 г.

Критерием включения была планируемая ТГСК.

Критериями невключения были: ОПП на мо-

мент ТГСК (до проведения процедуры кондиционирования), хроническая болезнь почек, недостаточность другого органа (органов) на момент трансплантации, возраст моложе 18 лет, наличие коморбидности, которая могла бы влиять на функцию почек (сахарный диабет тип 1 и 2, артериальная гипертензия, ИБС, гепатиты В и С до ТГСК) либо ТГСК, выполняемая как терапия отчаяния в связи с тяжестью основного заболевания.

Основные клинические и демографические показатели обследуемой группы представлены в табл. 1.

Регистрировали нижеследующие клинические параметры на момент включения в исследование:

- параметры реципиента: пол, возраст на момент ТГСК, наличие ТГСК в анамнезе, количество курсов химиотерапии до ТГСК, цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция (наличие любого из условий: IgM+, IgG+, ПЦР+), базальная функция почек;
- параметры донора: пол, ЦМВ инфекция, наличие родственной связи с реципиентом;
- совместимость реципиента и донора по системе HLA (полная: 10/10; неполная: 8–9/10 совпадений генов локусов HLA-A, HLA-B, HLA-C и HLA-DRB1);
- диагноз основного заболевания;
- результаты лечения основного заболевания на этапе до ТГСК: наличие и характер ремиссии – полная/неполная (полная клинико-гематологическая ремиссия – нормализация клинической симптоматики, показателей периферической крови (отсутствие бластов) и миелограммы (содержание бластных клеток менее 5 %)/неполная клинико-гематологическая ремиссия – достигнутое на фоне терапии состояние, при котором нормализуется клинический статус и гемограмма, однако в миелограмме отмечается до 20 % бластов); наличие минимальной остаточной болезни [11]);
- тип кондиционирования (миелоаблативный/немиелоаблативный).

Период проспективного наблюдения составил 6 нед и включал: неделю 0 (до выполнения про-

Таблица 1 / Table 1

**Клинические и демографические данные
больных с ТГСК (n=90)**

Patient's characteristics at baseline (n=90)

Показатель	N больных (%) или M±SD
Пол (Ж/М)	44/46 (49/51)
Средний возраст, лет	33,8±11,9
Режим кондиционирования (МА/НМА)	26/64 (29/71)
Основной диагноз:	
ХЛ	7 (8)
ОМЛ	37 (41)
ОЛЛ	22 (25)
МДС	9 (10)
ХМЛ	9 (10)
Другие	6 (6)
Ремиссия основного заболевания (да/нет)	56/34 (62/38)
полная	37 (41)
неполная	19 (21)
Совместимость донора и реципиента по HLA:	
полная	66 (73,3)
неполная (n MM 8-9/10)	24 (26,7)
Пол донора:	
мужской	68 (75,6)
женский	22 (24,4)
ТГСК в анамнезе (да/нет)	3/86 (3,5/96,5)
Артериальная гипертензия до ТГСК (да/нет)	14/76 (15,6/84,4)
рСКФ до ТГСК, мл/мин/1,73 м ²	95±24
Курсы химиотерапии до ТГСК, n	6,3±5,6; M=5 (25–75)

Примечание. МА – миелоаблативный режим кондиционирования; НМА – немиелоаблативный режим кондиционирования (РК с редуцированной токсичностью); ХЛ – лимфома Ходжкина; ОМЛ – острый миелоидный лейкоз; ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; МДС – миелодиспластический синдром; ХМЛ – хронический миелоидный лейкоз; НХЛ – неходжкинская лимфома; ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; рСКФ – расчётная скорость клубочковой фильтрации; SD – стандартное отклонение; nMM – число несовпадений по аллелям генов HLA (human leucocyte antigens – группа человеческих лейкоцитарных антигенов гистосовместимости).

цедуры кондиционирования и ТГСК), недели 1–5 после трансплантации.

На неделе 0 и на неделях 1–5 после трансплантации производили отбор образцов сыворотки крови, образцы аликвотировали согласно стандартной методике, принятой при выполнении лабораторных тестов, центрифугировали при 1500 об/мин в течение 10 мин, после чего проводили криоконсервацию при температуре –80 °C до момента проведения анализов. Концентрацию креатинина в сыворотке крови определяли с помощью модифицированного метода Яффе (реактивы фирмы «Beckman Coulter», США) на анализаторе Synchron того же производителя. Расчёт базальной СКФ (в мл/мин/1,73 м²) – неделя 0 производили по формуле MDRD (Modification of Diet in

Renal Disease): $175 \times (\text{креатинин сыворотки})^{-1,154} \times (\text{возраст пациента})^{-0,203} \times (0,742 \text{ у женщин}) \times 1,212$ (у темнокожих лиц) [10]. Диагностику и стратификацию тяжести ОПП осуществляли в соответствии с рекомендациями KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes, 2012) [10].

Динамические клинические данные.

На каждой неделе раннего периода наблюдения (0–5) у всех больных регистрировали следующие клинические показатели: диурез; развитие типичных осложнений ТГСК (мукозита, острой реакции трансплантат против хозяина, оРТПХ), веноокклюзионной болезни (ВОБ); инфекционные осложнения (локальные и системные, сепсис); суммарное число применяемых потенциально нефротоксичных препаратов; наличие приживления; выполнение повторной ТГСК.

Для оценки выраженности цитопении, вовлеченности печени, воспалительной реакции и белково-энергетической недостаточности использовали следующие динамические лабораторные показатели: гемоглобин (Hb), число тромбоцитов и лейкоцитов (L), аланинаминотрансферазу (АлТ), С-реактивный белок (СРБ), альбумин сыворотки крови.

Отдаленное наблюдение.

В течение 1 года после ТГСК осуществляли наблюдение пациентов с регистрацией случаев смерти от всех причин, оценкой смертности в случае наличия или отсутствия ОПП, а также в случаях наличия/отсутствия других прогностически неблагоприятных факторов, ассоциированных с ТГСК.

Статистический анализ полученных результатов был выполнен с использованием стандартных пакетов прикладных статистических программ SPSS 14.0 for Windows и Statistica 6.1 for Windows. В зависимости от задач анализа как отдельные случаи использовали клинический случай, как таковой (пациент), или отдельную временную точку проспективного наблюдения. Так, при оценке заболеваемости ОПП каждую временную точку периода проспективного наблюдения включали в анализ как отдельный случай (всего n=474, с вычетом неполных наблюдений). В анализах выживаемости, ряде межгрупповых анализов использовали случаи пациентов (n=90). При исследовании выживаемости применяли метод Каплана–Мейера, используя log-rank тест для оценки достоверности межгрупповых различий. Дату смертельного исхода учитывали как конец наблюдения, а такой случай как цензурированный. Для анализа связей исследуемых показателей с риском дожития применяли одно- и мульти-

вариантные модели пропорциональных интенсивностей Кокса. Другие независимые переменные (клинические показатели) для последующего использования в множественных регрессиях были предварительно селекционированы путем одно-вариантного анализа (использовали только со значением p для коэффициента регрессии $\leq 0,1$). Корректировка мультивариантных регрессионных моделей по потенциальным клиническим факторам риска изучаемого исхода была проведена путем их принудительного включения с последующим пошаговым исключением или без него. Для сравнительного межгруппового анализа применяли однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Данные представлены как среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$), медиана с интерквартильным размахом [m (25–75 %)], среднее и 95 % доверительный интервал (95 %ДИ) для среднего M , среднее и стандартная ошибка среднего или стандартное отклонение ($M \pm SEM/SD$). Межгрупповые различия и регрессионные (корреляционные) коэффициенты считали статистически достоверными при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего у 67 из 90 больных (74 %) было зарегистрировано 99 эпизодов, удовлетворявших клиническим критериям ОПП. У подавляющего числа пациентов (84 %) имело место ОПП 1 стадии (KDIGO). Острую дисфункцию почек 2 или 3 стадии (KDIGO) перенесли 16 % пациентов. Случаев со снижением диуреза, удовлетворяющим рутинным диагностическим критериям ОПП (KDIGO), в проанализированной нами общей группе пациентов выявлено не было. Заместительную почеч-

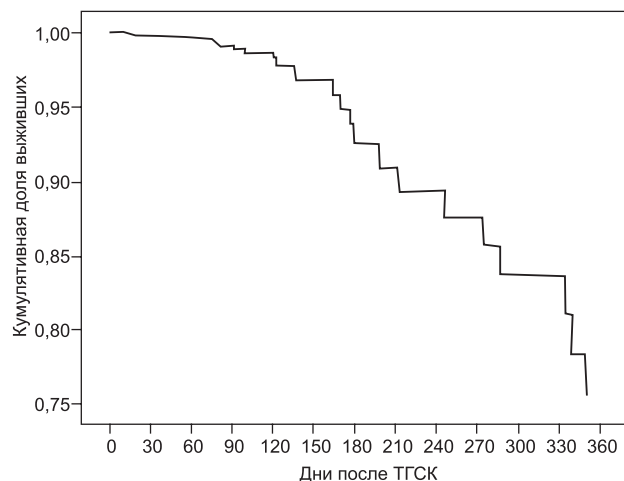


Рис. 1. Кумулятивная выживаемость пациентов после ТГСК. ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Figure 1. Cumulative survival following HSCT.

ную терапию (продленную гемодиализацию) применили у 4 (6 %) больных с ОПП.

Кумулятивная выживаемость в исследуемой группе за период проспективного наблюдения представлена на рис. 1.

В период наблюдения (1 год после ТГСК) зарегистрировано 28 смертельных исходов (31 %). Наиболее частыми причинами летального исхода в группе умерших пациентов являлись: сепсис (66 %), ОПП (70 %), сердечная недостаточность (59 %), прогрессия основного заболевания (48 %).

Выявлено значительное увеличение кумулятивной смертности пациентов с развитием острой дисфункции почек в раннем посттрансплантационном периоде в сравнении с группой больных без признаков ОПП (рис. 2, А). Смертность в группах с одним и несколькими эпизодами ОПП (KDIGO 1–3) достоверно не отличалась (см. рис. 2, Б).

Таблица 2 / Table 2

Одновариантный анализ факторов, ассоциированных с посттрансплантационной смертностью от всех причин

Univariate analysis of factors associated with posttransplant all-cause mortality

Переменные, ед. изменения	Exp(β)	95 % ДИ для Exp(β)	Значение p
ОПП (vs нет ОПП)	3,980	1,201–13,191	0,024
ОРТПХ (vs без ОРТПХ)	1,879	0,966–4,079	0,070
ПР основного заболевания до ТГСК (vs нет ПР)	0,342	0,139–0,845	0,020
Повторная ТГСК (vs первая)	3,757	1,642–8,593	0,002
Неполная совместимость по системе HLA (vs полная)	2,419	1,144–5,117	0,021
Приживление (vs неприживление)	0,037	0,015–,094	<0,001
Средний уровень СРБ (1 мг/л)	1,017	1,011–1,023	<0,001
Уровень тромбоцитов до ТГСК (1×10^9 /л)	3,160	1,503–6,646	0,002
Уровень гемоглобина до ТГСК (1 г/л)	0,978	0,962–0,995	0,010
Уровень альбумина до ТГСК (1 г/л)	2,747	1,284–5,875	0,009

Примечание. ПР – полная ремиссия; ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ОРТПХ – острая реакция трансплантат против хозяина; ОПП – острое повреждение почек; HLA – human leucocyte antigens (лейкоцитарные антигены человека); СРБ – С-реактивный белок.

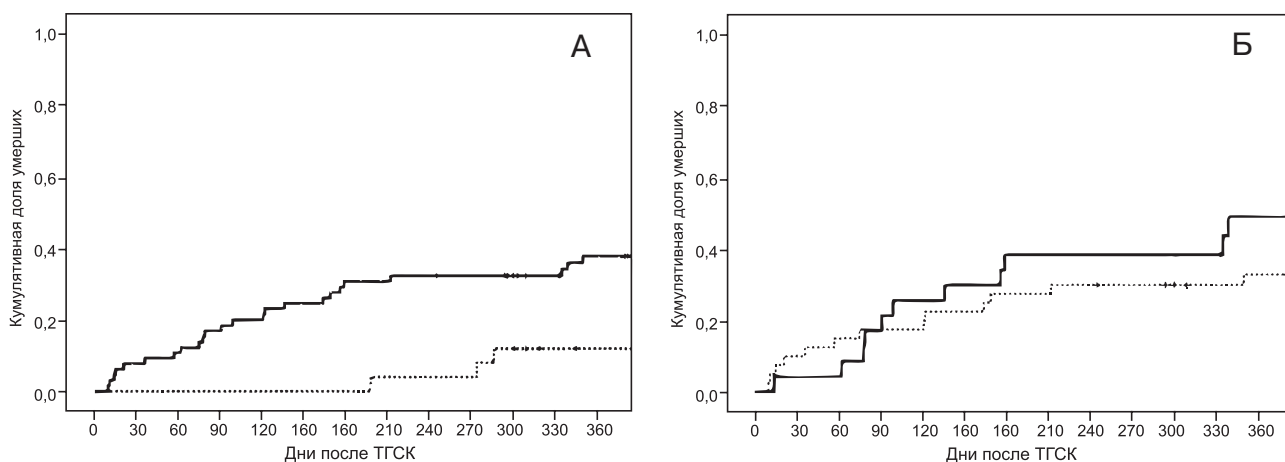


Рис. 2. Общая кумулятивная смертность больных после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в зависимости от развития ОПП (А, Б).

ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. А – сплошная кривая – ОПП есть; кривая-пунктир – ОПП нет. Б – сплошная кривая – более 1 эпизода ОПП; кривая-пунктир – 1 эпизод ОПП.

Figure 2 (A and B). Cumulative mortality following HSCT in patients with and without AKI.

Кумулятивная смертность была достоверно выше в группе больных с ОПП 2–3 стадии по KDIGO в сравнении с пациентами, перенесшими ОПП 1 стадии и без такового (рис. 3).

Среди анализируемых клинических показателей при проведении одновариантного регрессионного анализа были определены целый ряд перитрансплантационных факторов, ассоциированных с увеличением летальности, помимо ОПП: (табл. 2). Эти показатели были использованы как независимые переменные в мультивариантных анализах риска фатального исхода.

Другие исследуемые клинические показатели перитрансплантационного периода не имели до-

стоверных связей с рисками дожития, включая режим кондиционирования, этиологический фактор (острые лейкозы), поражение печени (веноокклюзионная болезнь (ВОБ), средний уровень АЛТ) (данные не представлены).

В ходе мультивариантного анализа с принудительным включением переменных ОПП сохраняло независимую связь с относительным риском смерти в посттрансплантационном периоде наряду с другими существенными клиническими факторами и событиями ТГСК (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

ОПП является частым внутригоспитальным осложнением различных состояний, связанным с последующим формированием и прогрессированием ХБП, необходимостью применения заместительной почечной терапии, развитием сердечно-сосудистых и инфекционных осложнений и, в целом, существенным увеличением смертности таких пациентов [1–4, 10]. Заболеваемость ОПП при аллогенной ТГСК является высокой [5–7, 13, 14], однако вопрос о том, насколько развитие ОПП может повлиять на исходы трансплантации, остается открытым из-за ограниченного числа исследований в этой области [15, 16].

По данным N. Shingai и соавт. смертность больных после ТГСК в случае развития острой дисфункции почек в период до приживления трансплантата составила 39,1 % [16]. Нами было показано существенное увеличение смертности больных с ОПП в течение одного года после ТГСК по сравнению со смертностью пациентов без острой дисфункции почек. Риск фатального исхода после ТГСК был свя-

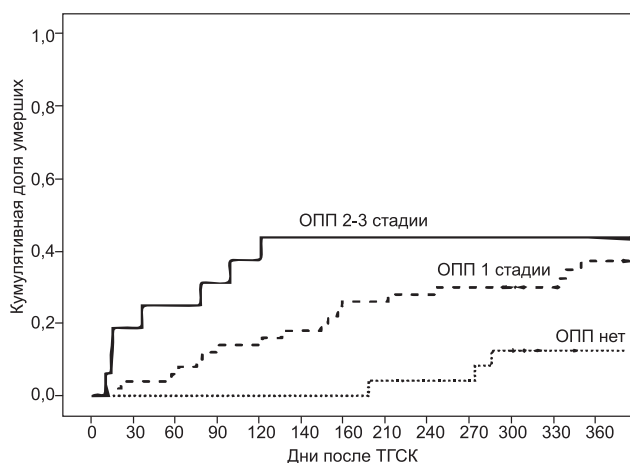


Рис. 3. Кумулятивная смертность в зависимости от наличия и стадии ОПП.

$p(\log\text{-rank})=0,012$ для тренда; ОПП – острое повреждение почек; ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Figure 3. Cumulative mortality according to presence and stage of AKI.

Таблица 3 / Table 3

**Мультивариантный анализ факторов, ассоциированных со смертностью
больных после ТГСК**

Multivariable analysis of factors, associated with mortality following HSCT

Мо- дели	Переменные ^b	Exp(β)	95 % ДИ для Exp(β)	Значение p
Модель 1	ОПП ^a	2,263	1,249–4,099	0,007
	Неполная совместимость по системе HLA	2,886	1,323–6,295	0,008
	Полная ремиссия до ТГСК	0,350	0,138–0,889	0,027
	oРТПХ	2,367	1,073–5,322	0,033
Модель 2	ОПП ^a	2,123	1,049–4,298	0,036
	Неполная совместимость по системе HLA	2,195	1,003–4,804	0,049
	Полная ремиссия до ТГСК	0,244	0,093–0,637	0,004
	oРТПХ	6,296	2,399–16,524	<0,001
	Приживление	0,019	0,06–0,061	<0,001
Модель 3	ОПП ^a	2,137	1,197–3,817	0,010
	Полная ремиссия до ТГСК	0,448	0,178–1,126	0,088
	Неполная совместимость по системе HLA	3,179	1,442–7,011	0,004
	Повторная ТГСК	2,649	1,143–6,142	0,023
Модель 4	ОПП ^a	2,044	1,082–3,861	0,028
	Неполная совместимость по системе HLA	3,429	1,553–7,572	0,002
	Полная ремиссия до ТГСК	0,517	0,198–1,349	0,178
	Среднее значение СРБ	1,016	1,09–1,022	<0,001
	oРТПХ	2,128	0,952–4,756	0,066
Модель 5	ОПП ^a	2,118	1,101–4,074	0,025
	Неполная совместимость по системе HLA	3,998	1,746–9,154	0,001
	Полная ремиссия до ТГСК	0,589	0,221–1,568	0,290
	Среднее значение СРБ	1,015	1,008–1,021	<0,001
	oРТПХ	2,188	0,972–4,927	0,059
	Повторная ТГСК	2,303	0,930–5,699	0,071

Примечание. а – на стадию ОПП KDIGO (0-1-2/3); b – для единиц изменения параметра см. табл. 2; ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ОПП – острое повреждение почек; oРТПХ – острая реакция трансплантат против хозяина; HLA – human leucocyte antigens (человеческие лейкоцитарные антигены); ДИ – достоверный интервал.

зан со степенью выраженности дисфункции почек, но не с числом перенесённых эпизодов ОПП в раннем посттрансплантационном периоде.

В представляемом исследовании впервые установлено, что ОПП после аллогенной ТГСК может оказывать влияние на смертность больных *независимо* от ряда других существенных клинических факторов до- и посттрансплантационного периодов и известных предикторов исходов ТГСК – полноты ремиссии онкогематологического заболевания до проведения процедуры, HLA-совместимости, повторной ТГСК, приживления аллогraftа, развития острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), выраженности воспалительной реакции, поражения печени.

Негативное прогностическое значение дисфункции почек в отношении рисков смерти, независимое от действия других существенных клинических факторов посттрансплантационного периода, не кажется удивительным и имеет свои объяснения. Вкратце, почка при её повреж-

дении является триггером формирования и/или ухудшения течения экстраренальной патологии (сердечно-сосудистые заболевания, системное воспаление, инфекционные осложнения как в ближайшей, так и в отдалённой перспективе и др. [17–19]), и развития мультиорганной недостаточности за счёт целого ряда механизмов межорганного взаимодействия [19, 20].

Следует отметить ряд ограничений данного исследования. Так, относительно небольшой размер исследуемой группы пациентов и низкая летальность в первые недели после ТГСК не позволили оценить связь ОПП с выживаемостью на ранних сроках посттрансплантационного периода. Не исключено, что одноцентровой дизайн исследования оказал влияние на структуру экстраренальных факторов, ассоциированных с выживаемостью. В частности, в большинстве случаев был применён режим кондиционирования с редуцированной токсичностью, последнее может отражаться на частоте формирования целого ряда специфических

осложнений ТГСК, связанных с увеличением риска смерти. Кроме того, пациенты, включённые в исследование, не имели клинически значимой сопутствующей патологии внутренних органов, которая может иметь негативную связь с прогнозом [21], что ограничивает распространение данных исследования на другие популяции больных при ТГСК и требует их валидации.

К сильным сторонам исследования можно отнести его проспективный характер, многофакторный анализ широкого спектра перитрансплантационных факторов, способных оказывать влияние на прогноз ТГСК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острое повреждение почек может расцениваться как клинический предиктор неблагоприятного исхода аллогенной ТГСК.

Полученные данные, существенные для клинической практики, указывают на необходимость разработки подходов предиктивной диагностики и профилактики ОПП при ТГСК, что может быть перспективным подходом, направленным на улучшение результатов данного метода лечения.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Комитета по науке и высшей школе Правительства Санкт-Петербурга и ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (конкурс инновационных научных проектов ПСПбГМУ, 2015 год).

Благодарности.

Авторы благодарят Марину Олеговну Попову за ценные пояснения в ходе подготовки публикации.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Zeng X, McMahon GM, Brunelli SM et al. Incidence, outcomes, and comparisons across definitions of AKI in hospitalized individuals. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9(1):12–20. DOI: 10.2215/CJN.02730313
2. Hsu RK, Hsu C. The Role of Acute kidney Injury in Chronic Kidney Disease. *Semin Nephrol* 2016;36(4):283–292. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2016.05.005
3. Chertow GM, Burdick E. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(11):3365–3370. DOI: 10.1681/ASN.2004090740
4. Sawhney S, Marks A, Fluck N et al. Intermediate and Long-term Outcomes of Survivals of Acute Kidney Injury Episodes: A Large Population-Based Cohort Study. *Am J Kidney Dis* 2017;69(1):18–28. DOI: 10.1053/j.ajkd.2016.05.018
5. Смирнов КА, Добронравов ВА, Афанасьев БВ и соавт. Динамика биомаркеров повреждения почек после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (пилотное исследование). *Нефрология* 2015;19(6):28–33 [Smirnov KA, Dobronravov VA, Afanasiev BV et al. Dynamics of kidney injury biomarkers following hematopoietic stem cell transplantation (pilot study). *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2015;19(6):28–33 (In Russ.)]
6. Добронравов ВА, Смирнов КА, Афанасьев БВ и соавт. Острое повреждение почек и тубулярные биомаркеры. *Терапевтический архив* 2016;88(6):14–20 [Dobronravov VA, Smirnov KA, Afanasiev BV et al. Acute kidney injury and tubular biomarkers after hematopoietic stem cell transplantation. *Ter Arkh* 2016;88(6):14–20]
7. Krishnappa V, Gupta M, Manu G et al. Acute Kidney Injury in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Review. *Int J Nephrol* 2016; 5163789. DOI: 10.1155/2016/5163789
8. Ando M. An Overview of Kidney Disease Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Intern Med* 2018;57(11):1503–1508. DOI: 10.2169/internalmedicine.9838-17
9. Добронравов ВА. Обзор патофизиологии острого повреждения почек. В: Смирнов АВ, Добронравов ВА, Румянцев АШ, Каюков ИГ Острое повреждение почек. МИА, М., 2015; 30–79 [Dobronravov VA. The review of acute kidney injury pathophysiology. In: Smirnov AV, Dobronravov VA, Rumjancev A Sh, Kayukov IG. Acute kidney injury. МИА, М., 2015; 30–79]
10. Паровичникова ЕН, Маврина ЕС, Сурин ВЛ и соавт. Методы мониторинга минимальной резидуальной болезни у больных острым лимфобластным лейкозом. *Гематол. и трансфузиол.* 2013;58(3):46–48 [Parovichnikova EN, Mavrina ES, Surin VL i soavt. Metodi monitoringa minimalnoj rezidualnoj bolezni u bolnih ostrim limfoblastnim leukozom. *Gematol. i transfuziol.* 2013;58(3):46–48]
11. Hahn T, Rondeau C, Shaukat A et al. Acute renal failure requiring dialysis after allogeneic blood and marrow transplantation identifies very poor prognosis patients. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32(4):405–410. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704144
12. Sawinski D. The Kidney Effects of Hematopoietic stem Cell Transplantation. *Advances in Chronic Kidney Disease* 2014;21(1):96–105. DOI: 10.1053/j.ackd.2013.08.007
13. Lopes JA, Jorge S. Acute kidney injury following HCT: incidence, risk factors and outcome. *Bone Marrow transplantation* 2011;46(11):1399–1408. DOI: 10.1038/bmt.2011.46
14. Kizilbash SJ, Kashtan CE, Chavers BM. Acute kidney injury and the risk of mortality in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(7):1264–1270. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.03.014
15. Shingai N, Morito T, Najima Y et al. Early-onset acute kidney injury is a poor prognostic sign for allogeneic SCT recipients. *Bone Marrow Transplantation* 2015;50:1557–1562. DOI: 10.1038/bmt.2015.188
16. Keller SP, Kovacevic A, Howard J. Evidence of cardiac injury and arrhythmias in dogs with acute kidney injury. *J Small Anim Pract* 2016;57(8):402–408. DOI: 10.1111/jsap.12495
17. Wen X, Murugan R, Peng Z. Pathophysiology of acute kidney injury: a new perspective. *Contrib Nephrol* 2010;165:39–45. DOI: 10.1159/000313743
18. Grams ME, Rabb H. The distant organ effects of acute kidney injury. *Kidney Int* 2012;81(10):942–948. DOI: 10.1038/ki.2011.241
19. Yap SC, Lee HT. Acute kidney injury and extrarenal organ dysfunction: new concepts and experimental evidence. *Anesthesiology* 2012; 116:1139–1148. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31824f951b
20. Fein JA, Shimoni A, Labopin M et al. The impact of individual comorbidities on non-relapse mortality following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Leukemia*. 2018;32(8):1787–1794. DOI: 10.1038/s41375-018-0185-y

Сведения об авторах:

Проф. Добронравов Владимир Александрович, д-р мед. наук 197101, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, зам. директора НИИ нефрологии НКЦ. Тел.: 8(812) 234-66-56; E-mail: dobronravov@nephrolog.ru

Prof. Vladimir A. Dobronravov MD, PhD, DMedSci. Affiliations: 197101 Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54, First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of Propedeutics of Internal Diseases; Phone: (812) 234-66-56; E-mail: dobronravov@nephrolog.ru

Смирнов Кирилл Алексеевич
197101, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17. Первый
Санкт-Петербургский государственный медицинский уни-
верситет им. акад. И.П. Павлова, врач-нефролог отделения
реанимации и интенсивной терапии для экстренной де-
токсикации клиники научно-клинического центра анесте-
зиологии и реаниматологии. Тел.: 8(921) 908-69-85; E-mail:
smirnoff2610@mail.ru
Kirill A. Smirnov MD.
Affiliations: 197101 Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17,
build. 54, First Pavlov St.-Petersburg State Medical University,
Research Centre for Anesthesiology and Intensive Care; Phone:
8(921) 908-69-85; E-mail: smirnoff2610@mail.ru

Проф. Афанасьев Борис Владимирович, д-р мед. наук
197101, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8. Первый
Санкт-Петербургский государственный медицинский уни-
верситет им. акад. И.П. Павлова, директор НИИ детской он-
кологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачё-
вой. Тел.: 8(812) 338-62-62; E-mail: bvafan@gmail.com
Prof. Boris V. Afanasiev MD, PhD, DMedSci.
Affiliations: 197022 Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 6-8,
First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Raisa

Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology,
Hematology and Transplantation; Phone: 8(812) 338-62-62;
E-mail: bvafan@gmail.com

Проф. Смирнов Алексей Владимирович, д-р мед. наук
197101, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17. Первый
Санкт-Петербургский государственный медицинский уни-
верситет им. акад. И.П. Павлова, директор НИИ нефрологии
НКИЦ, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних бо-
лезней. Тел.: (812) 338-69-01; E-mail: smirnov@nephrolog.ru
Prof. Alexei V. Smirnov MD, PhD, DMedSci.
Affiliations: 197101 Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17,
build. 54, First Pavlov St.-Petersburg State Medical University,
Department of Propedeutics of Internal Diseases; Phone: (812)
338-69-01; E-mail: smirnov@nephrolog.ru

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта ин-
тересов.*

Поступила в редакцию: 01.10.2018

Принята в печать: 14.11.2018

Article received: 01.10.2018

Accepted for publication: 14.11.2018

© М.С. Храброва, В.А. Добронравов, А.В. Смирнов, 2018

УДК 616.153.96-06 : 616.61

Для цитирования: Храброва М.С., Добронравов В.А., Смирнов А.В. Поражения почек, ассоциированные с моноклональными гаммапатиями: одноцентровое исследование. Нефрология 2018; 22 (6): 38–46. DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-6-38-46

For citation: Khrabrova M.S., Dobronravov V.A., Smirnov A.V. Kidney disease associated with monoclonal gammopathies: single-center study. Nephrology (Saint-Petersburg) 2018; 22 (6): 38–46 (In Russ.). DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-6-38-46

*М.С. Храброва^{*1}, В.А. Добронравов², А.В. Смирнов²*

ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК, АССОЦИИРОВАННЫЕ С МОНОКЛОНАЛЬНЫМИ ГАММАПАТИЯМИ: ОДНОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; ²Научно-исследовательский институт нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

*M.S. Khrabrova^{*1}, V.A. Dobronravov², A.V. Smirnov²*

KIDNEY DISEASE ASSOCIATED WITH MONOCLONAL GAMMOPATHIES: SINGLE-CENTER STUDY

¹Department of Propedeutics of Internal Diseases, First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University, ² Research Institute of Nephrology, First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University, Russia

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Поражение почек, ассоциированное с моноклональными гаммапатиями (МГ), является областью интересов практической онконейрологии. Распространенность, структура, почечный прогноз и подходы к терапии этой группы заболеваний, в том числе в российской популяции, остаются не до конца определенными и нуждаются в уточнении. **ЦЕЛЬ.** Анализ распространенности, структуры, лечения и исходов поражений почек при МГ. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В одноцентровое проспективное исследование за период с 01.01.2011 г. – 01.05.2018 г. включены пациенты с МГ и морфологически верифицированным поражением почек (n=119). Случаи МГ неопределенного значения при неамилоидном поражении почек расценивали как МГ ренального значения (МГРЗ). Проанализированы виды терапии, гематологический и почечный ответы. Прогрессированием дисфункции почек считали снижение рСКФ >25 % от исходной/ начало заместительной почечной терапии (ЗПТ), улучшением – нарастание рСКФ >25 %/ прекращение ЗПТ на момент конца наблюдения, остальные случаи считали стабильной функцией. Регистрировали исходы: начало ЗПТ или рСКФ <15 мл/мин/1,73 м² и смерть от всех причин. Почечную выживаемость оценивали методом Каплана–Мейера. Медиана периода наблюдения составила 12 (2; 27) мес. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Распространенность поражения почек, ассоциированного с МГ, составила 7,5 %, МГРЗ – 0,94 % от всех нефробиопсий (n=1580). Множественная миелома (ММ), AL-амилоидоз и лимфопролиферативное заболевание (ЛПЗ) диагностировали у 39, 55 и 10 больных, соответственно. Частота отдельных вариантов поражения почек была следующей: AL-амилоидоз (53 %), цилиндрическая нефропатия (12 %), болезнь отложения легких цепей (12 %), СЗ-гломерулопатия (3 %), пролиферативный гломерулонефрит (ГН) с отложением моноклональных иммуноглобулинов (3 %), криоглобулинемический ГН (2 %), тромботическая микроангиопатия (2 %), подоцитопатия (2 %), острый тубулярный некроз (2 %), иммунотактоидный, фибриллярный ГН, проксимальная тубулопатия (по 1 %), сочетание форм (6 %). Пациенты в основном получили лечение бортезомибом и дексаметазоном, в 13 случаях была выполнена аутологичная трансплантация костного мозга. Гематологический ответ получен у 48,8, 45,4 и 46,7 % больных с ММ, AL-амилоидозом и МГРЗ соответственно. Ухудшение функции почек наблюдали при ММ (11,1 %) и AL-амилоидозе (37,2 %), улучшение/стабилизация – в 88,9 и 62,7 % соответственно. При МГРЗ наблюдали улучшение (20 %) и стабилизацию почечной функции (80 %). Четырехлетняя кумулятивная почечная выживаемость в группах ММ, AL-амилоидоза, МГРЗ и ЛПЗ составила 63, 54, 80 и 39 % соответственно, и достоверно не отличалась. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Поражение почек при МГ – нередкая патология с неблагоприятным почечным прогнозом, представленная разнообразными клинико-морфологическими паттернами, требует практической реализации высокоспециализированного мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению.

Ключевые слова: множественная миелома, AL-амилоидоз, лимфопролиферативное заболевание, моноклональная гаммапатия ренального значения, поражения почек, распространенность, диагностика, прогноз, лечение

ABSTRACT

INTRODUCTION: Renal injury associated with monoclonal gammopathies (MG) is an area of interest of practical onconeurology. Prevalence, spectrum and renal outcome as far as approaches to treatment in this pathological entity, particularly in Russian population, still remain unclear and need refinement. **AIM:** Analysis of the prevalence, spectrum, treatment approaches

*Храброва М.С. 197022, Санкт-Петербург ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Кафедра пропедевтики внутренних болезней с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. Тел./факс: +7(812)338-69-01, E-mail: hrabrovamc@gmail.com

and renal outcome in kidney injury associated with monoclonal gammopathies (MG). **PATIENTS AND METHODS:** Patients with MG and renal injury proven by kidney biopsies from 01.01.2011 till 01.05.2018 were enrolled into this one-center prospective study (n=119). Cases of MG of undetermined significance and non-amyloid kidney lesions were estimated as MG of renal significance (MGRS). Treatment approaches, haematological and renal responses were analysed. Worsening of kidney function was estimated as eGFR decrease >25 % from initial value or initiation of renal replacement treatment (RRT), improving – as eGFR increase >25 % from the initial value or the discontinuation of RRT. Other cases were determined as stable kidney function. Kidney outcome was determined in RRT initiation or eGFR<15 ml/min/1,73m² at the end of follow-up. Long-term kidney outcome was estimated by Kaplan-Meier survival analysis. The median follow-up period was 12 (2; 27) months. **RESULTS.** Prevalence of kidney injury associated with MG among all performed kidney biopsies was 7,5 %, MGRS – 0,94 %. Multiple myeloma (MM), AL-amyloidosis and lymphoproliferative disorder (LPD) were diagnosed in 39, 55 and 10 patients, respectively. Prevalence of kidney injury types was the following: AL-amyloidosis (53 %); cast nephropathy (12 %); light chain deposition disease (12 %); C3-glomerulopathy (3 %); proliferative glomerulonephritis (GN) with monoclonal immunoglobulin deposits (3 %); cryoglobulinemic GN (2 %); thrombotic microangiopathy (2 %); podocytopathy (2 %); acute tubular necrosis – 2 %; immunotactoid GN (1 %); fibrillary GN (1 %); proximal tubulopathy (1 %), combination of different types (6 %). Patients mostly were treated with bortezomib and dexamethasone. Autologous stem cell transplantation was performed in 13 patients. Haematological response was achieved in 48,8 %, 45,4 % and 46,7 % of patients with MM, AL-amyloidosis and MGRS, respectively. Worsening of kidney function was registered in 11,1 % of MM and in 37,2 % of AL-amyloidosis; improving or stable kidney function was in 88,9 % and 62,7 % MM and AL-amyloidosis patients, respectively. In MGRS improving (20 %) and stable kidney function (80 %) were detected. Four-years cumulative renal survival in MM, AL-amyloidosis, MGRS and LPD groups was 63 %, 54 %, 80 % and 39 %, respectively, and does not differ between 4 groups. **CONCLUSION:** MG-associated kidney disease represented by diverse clinical and morphological patterns is standard problem in routine clinical practice. It is associated with inferior renal outcome and requires a practical implementation of highly-specialized interdisciplinary approach to diagnostics and treatment.

Keywords: multiple myeloma, AL-amyloidosis, lymphoproliferative disorder, monoclonal gammopathy of renal significance, kidney injury, prevalence, diagnostics, prognosis, treatment

ВВЕДЕНИЕ

Поражение различных структур почек при моноклональных гаммапатиях (МГ) обусловлено воздействием патологического моноклонального белка, продуцируемого aberrантным клоном В-лимфоцитов или плазматических клеток (ПК). Масса опухолевого клона может существенно различаться и не достигать выраженности [1], соответствующей известным критериям множественной миеломы (ММ) [2], лимфоплазмцитомы [3] или лимфомы [4]. Повреждения почек, ассоциированные с «небольшим» клоном В-лимфоцитов/ПК, с недавнего времени обозначаются как «моноклональная гаммапатия ренального значения» (МГРЗ), что подчеркивает генез почечного поражения и необходимость этиологического лечения [5]. Поражение почек при МГ – гетерогенная группа заболеваний, которые отличаются по патогенезу, клиническим проявлениям, прогнозу и требуют дифференцированной диагностики и терапии [6–10]. Дисфункция почек при МГ – междисциплинарная проблема, которая относится и к сфере компетенций развивающейся области онконейрологии. С учетом необходимости накопления данных о распространенности, клинико-морфологических проявлениях и почечном прогнозе поражений почек при МГ, включая МГРЗ [6, 7, 10–14], было инициировано настоящее исследование.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В открытое одноцентровое проспективное исследование, начатое в клинике НИИ нефрологии

01.01.2011 г., были включены впервые выявленные случаи, удовлетворяющие следующим критериям: 1) наличие плазмоклеточной дискразии [моноклональной гаммапатии неопределенного значения (МГНЗ)/ММ/AL-амилоидоза [2]] или лимфопролиферативного заболевания (ЛПЗ) [3, 4] и 2) морфологически верифицированное поражение почек. Случаи МГНЗ при неамилоидном поражении почек расценивали как МГРЗ.

Клинико-морфологические исследования

У всех пациентов регистрировали следующие клинико-демографические параметры: пол, на момент биопсии почки и конца наблюдения – возраст, креатинин и расчетную скорость клубочковой фильтрации_{СКД-ЕП} (pСКФ) [15], суточную протеинурию (СП), альбумин сыворотки. На момент диагностики МГ и при рестадировании определяли следующие показатели: парапротеин крови и мочи методом иммунофиксации с типированием парапротеина, легкие цепи иммуноглобулина (ЛЦ) методом Freelite® и/или иммуноферментным анализом в сыворотке и моче, соотношение ЛЦ kappa/lambda, разницу между вовлеченной ЛЦ и невовлеченной ЛЦ, уровень плазматизации костного мозга по данным миелограммы. Оценивали стадию ММ по ISS на момент диагноза [16, 17]. Экстраренальное поражение при AL-амилоидозе устанавливали при наличии клинических симптомов, ассоциированных с депозицией и токсическим действием амилоида на ткань вовлеченного органа, и гистологической верификации амилоида [18].

Для диагностики поражения почек использовали данные световой микроскопии, иммуноморфологического исследования (иммуофлюоресцентного на замороженных срезах и/или иммуногистохимического из парафиновых блоков) и ультраструктурного анализа в морфологической лаборатории НИИ нефрологии (зав. канд. мед. наук В.Г. Сиповский) [19].

Лечение и исходы

Анализировали характер и число курсов полихимиотерапии (ПХТ), выполнение высокодозной химиотерапии в сочетании с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). Гематологический ответ при ММ оценивали согласно рекомендациям Международной рабочей группы по множественной миеломе [20], при AL-амилоидозе – по критериям, предложенным Palladini и соавт. [21]. При МГРЗ гематологический ответ определяли в зависимости от типа моноклонального белка [22]: при ЛЦ-МГРЗ (κ или λ) подход к оценке ответа основывался на таковом при AL-амилоидозе, при Ig-МГРЗ (IgG κ/λ; IgA κ/λ; IgM κ/λ) – в соответствии с критериями оценки ответа при ММ. При ЛПЗ гематологический ответ оценивали в соответствии с принятыми критериями [3, 4, 23].

Оценка ренального ответа была основана на динамике почечной функции и протеинурии. Прогрессирование почечной дисфункции регистрировали при снижении рСКФ на момент конца наблюдения >25 % от исходного значения или начале заместительной почечной терапии (ЗПТ); улучшение – при нарастании рСКФ на момент конца наблюдения >25 % или прекращении ЗПТ; остальные случаи расценивали как стабильную функцию почек. Ответом по протеинурии считали снижение СП >30 % от исходного значения при стабильной функции почек [24]. В остальных случаях констатировали отсутствие ответа по протеинурии.

В качестве твердых конечных точек прогноза использовали почечный исход (начало ЗПТ или рСКФ <15 мл/мин/1,73 м² на момент конца наблюдения) и смерть от всех причин. Медиана периода наблюдения (до 01.05.2018 г.) составила 12 (2; 27) мес.

Статистический анализ

Данные представлены в виде частот (%), средних величин и стандартных отклонений ($m \pm SD$), медиан и интерквартильного размаха (М; 25–75 %), если не указано иное. Для оценки межгрупповых различий применяли однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), критерий χ^2 .

Почечную выживаемость оценивали с помощью метода Каплана–Мейера. При этом дату летального исхода, наступившего при функционирующих почках, принимали за конец наблюдения, а случай такого летального исхода учитывали как цензурированный. Достоверными считали различия при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В анализ включили 119 пациентов с поражением почек на фоне различных вариантов МГ. У 39 больных диагностировали ММ (в 12 случаях в сочетании с AL-амилоидозом), в 55 случаях – AL-амилоидоз (один случай сочетания AL-амилоидоза с транстиретиновым). На момент постановки диагноза у пациентов с ММ I, II или III стадии заболевания по ISS были выявлены в 8,1, 35,1 и 56,8 % случаев соответственно. ЛПЗ было выявлено у 10 больных: лимфоплазмочитарная лимфома/макроглобулинемия Вальденстрема (ЛПЛ/МВ; $n=5$), В-клеточный хронический лимфолейкоз ($n=2$), лимфома маргинальной зоны ($n=2$) и мантийноклеточная лимфома ($n=1$). Критериям МГРЗ соответствовали 15 случаев. Клинико-морфологические параметры пациентов представлены в табл. 1.

Распространенность МГ-ассоциированного поражения составила 7,5 % от всего числа нефробиопсий, выполненных в центре за указанный период времени ($n=1580$). Структура изучаемой ренальной патологии представлена на рис. 1. В табл. 2 описано распределение форм поражения почек при различных вариантах МГ.

При AL-амилоидозе (в том числе при сочетании с ММ) моноорганное поражение почек выявили у 14,8 %, вовлечение двух органов – у 25 %, трех – у 33,8 %, четырех – у 19,1 %, пяти и больше – у 7,3 %. Поражение почек регистрировали у всех пациентов, сердца – в 73,5 %, печени – в 39,7 %, нервной системы – в 38,2 %, желудочно-кишечного тракта – в 13,2 %, легких – 8,8 %, других тканей – в 14,7 % случаев. Один случай был представлен сочетанием преимущественной депозиции амилоида в стенке артерий почки и иммуноглобулин- и С3-позитивного мембранопролиферативного гломерулонефрита III типа (Strife/Anders).

Лечение и гематологический ответ

Для лечения МГ с поражением почек, ассоциированных с плазмоклеточной пролиферацией, применяли следующие варианты ПХТ: бортезомиб + дексаметазон (VD), циклофосфамид + бортезомиб + дексаметазон (CVD), леналидо-

Таблица 1 / Table 1

Клинико-демографические показатели у пациентов с моноклональными гаммапатиями на момент биопсии почки

Clinical and demographic data in patients with monoclonal gammopathies at the time of kidney biopsy

Показатель	ММ	AL-амилоидоз	ЛПЗ	МГРЗ	P _{ANOVA}
Пол, ж/м	25/14	32/23	7/3	3/12	0,019
Возраст, г (m±SD)	60±9	62±8	61±8	52±10	0,003
рСКФ, мл/мин/1,73 м ² (М, 25–75 %)	25 (16; 45)	65 (31; 83)	23 (10; 61)	46 (21; 61)	0,005
% рСКФ ≥90	7,7	14,5	10	0	–
% рСКФ=60–89	17,9	40,0	20	33,3	–
% рСКФ=30–59	20,5	25,5	10	20,0	–
% рСКФ=15–29	30,8	9,1	20	40,0	–
% рСКФ<15	23,1	10,9	40	6,7	–
СПБ, г/сут (М, 25–75 %)	6,8 (2,8; 11,0)	9,6 (5,9; 13,8)	3,6 (1,5; 10,0)	10,0 (4,5; 22,0)	0,018
Альбумин сыворотки, г/л (М, 25–75 %)	33 (25; 40)	20 (16; 28)	31 (28; 32)	27 (20; 35)	<0,001
% плазматических клеток по данным миелограммы (М, 25–75 %)	20 (8; 35)	5,3 (2,6; 8)	5,6 (1,2; 9,2)	2,2 (1; 4,8)	<0,001
Парапротеин сыворотки, г/л (М, 25–75 %)	9,3 (4,2; 16,4)	7,7 (4,5; 11,7)	5,9 (5,4; 6,4)	1,1 (0,08; 7,9)	0,38
Парапротеин мочи, г/л (М, 25–75 %)	0,93 (0,33; 1,96)	0,2 (0; 0,91)	3,9 (3,1; 4,7)	0,3 (0; 1,5)	0,8
Тип парапротеина, %					–
- IgG/λ	7,7	21,8	10	0	
- IgG/κ	23,1	8,3	0	25	
- IgA/κ	10,2	2,8	0	0	
- IgA/λ	2,6	11,5	0	0	
- IgM/κ	0	1,8	90	0	
- κ	20,5	13,7	0	60	
- λ	35,9	40,1	0	15	

Примечание. ЛПЗ – лимфопролиферативное заболевание; МГРЗ – моноклональная гаммапатия ренального значения; ММ – множественная миелома; СПБ – суточная потеря белка; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 2 / Table 2

Типы повреждения почек у пациентов с различными формами моноклональной гаммапатии

Types of kidney injury in patients with different monoclonal gammopathies

Множественная миелома	Моноклональная гаммапатия ренального значения	Лимфопролиферативные заболевания
ЦН (n=13) AL-амилоидоз (n=12), 2 случая в сочетании с ЦН БОЛЦ (n=7), 1 случай в сочетании с ЦН СЗ-гломерулопатия (n=2) (СЗ-ГН) ПГНОМИГ (n=1) Проксимальная тубулопатия (n=1) Подцитопатия (n=1) Острый тубулярный некроз (n=2)	БОЛЦ (n=7) ТМА (n=3), из них 2 случая с вторичным ФСГС ПГНОМИГ (n=1) СЗ-гломерулопатия (n=2) (болезнь отложения плотных депозитов) Криоглобулинемический ГН (n=1) Фибриллярный гломерулонефрит (n=1)	ЦН (n=1) ПГНОМИГ (n=3), 1 случай в сочетании с AL-амилоидозом Криоглобулинемический ГН (n=3), 1 случай в сочетании с ТМА БОЛЦ (n=1) в сочетании с ТМА Иммунотактоидный ГН (n=1) Подцитопатия (n=1)

Примечание. БОЛЦ – болезнь отложения легких цепей иммуноглобулинов; ГН – гломерулонефрит; ПГНОМИГ – пролиферативный гломерулонефрит с отложением моноклональных иммуноглобулинов; ТМА – тромботическая микроангиопатия; ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз; ЦН – цилиндровая нефропатия.

мид + дексаметазон (RD), бортезомиб + леналидомид + дексаметазон (VRD), мелфалан + преднизолон (MP), бортезомиб + мелфалан + преднизолон (VMP), мелфалан + дексаметазон (MD), дексаметазон или преднизолон, а также аутоТГСК (табл. 3). В ходе лечения пациенты могли получить последовательно разные схемы ПХТ.

В группе ММ одному пациенту аутоТГСК выполнена дважды, после чего достигнута стабилизация опухоли. Также у одного пациента с ММ

применили 4 курса VRD с достижением полного гематологического ответа. Один пациент с сочетанием ММ и AL-амилоидоза получил 1 курс VMP и 1 курс MP с последующим переходом на терапию RD в течение 8 курсов с достижением ремиссии заболевания. Об эффективности лечения неизвестно в одном случае ММ в связи с выходом пациента из-под наблюдения и в трех случаях МГРЗ. Два случая МГРЗ оставлены под наблюдение в отношении прогрессии как гематологиче-

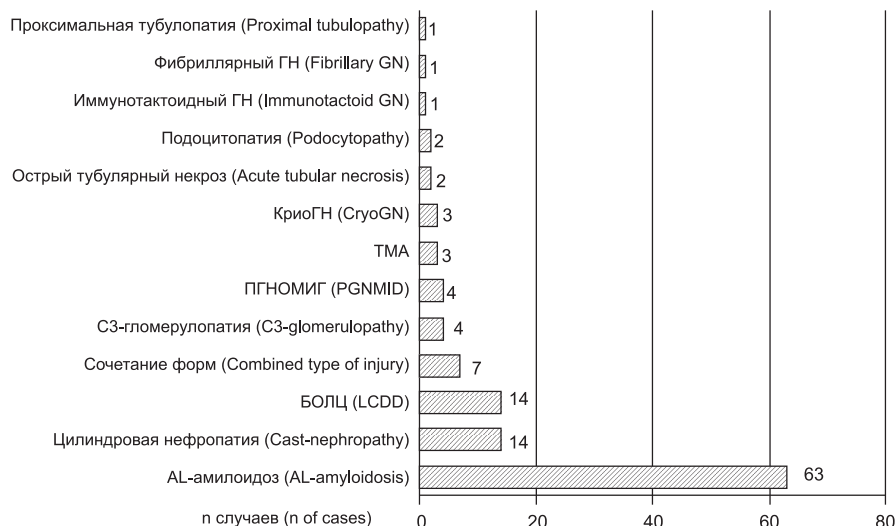


Рис. 1. Структура поражения почек, ассоциированного с МГ. БОЛЦ – болезнь отложения легких цепей иммуноглобулинов; ГН – гломерулонефрит; КривоГН – криоглобулинемический гломерулонефрит; ПГНОМИГ – пролиферативный гломерулонефрит с отложением моноклональных иммуноглобулинов; TMA – тромботическая микроангиопатия.

Figure 1. Spectrum of kidney disease associated with monoclonal gammopathy. CryoGN – cryoglobulinemic glomerulonephritis; GN – glomerulonephritis; LCDD – light chain deposition disease; PGNMID – proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits; TMA – thrombotic microangiopathy.

Таблица 3 / Table 3

Виды лечения пациентов с поражением почек, ассоциированным с плазмоклеточной пролиферацией [указано % пациентов; число циклов, М (25–75 %)]

Treatment approaches in patients with plasma cell dyscrasia [% of patients; number of cycles, M (25–75%)]

Вид терапии	ММ	AL-амилоидоз	МГРЗ
VD	88,4; 4 (2; 6)	80; 4 (3,5; 6)	40; 4 (1; 4)
CVD	7,7; 3 (2; 4)	5,4; 4 (2; 4)	0
RD	7,7; 1,5 (1; 2)	3,6; 5,5 (5; 6)	0
MD	0	14,5; 4 (3,5; 6)	0
Дексаметазон/ преднизолон	0	0	20; 1 (1; 11)
АутоТГСК	15,4	12,7	6,7
Без ПХТ, количество пациентов n	1	10	5

Примечание. АутоТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в сочетании с высокодозной химиотерапией; МГРЗ – моноклональная гаммапатия ренального значения; ММ – множественная миелома; ПХТ – полихимиотерапия; CVD – циклофосфамид + бортезомиб + дексаметазон; MD – мелфалан + дексаметазон; RD – леналидомид + дексаметазон; VD – бортезомиб + дексаметазон.

ской, так и нефрологической патологии по соотношениям риска/польза лечения. В группе AL-амилоидоза 10 пациентов не получили лечения: вышли из-под наблюдения (n=6), умерли (n=4). Гематологический ответ и летальные исходы у пациентов с плазмоклеточными дисक्रазиями представлены в табл. 4.

В группе пациентов с поражением почек вследствие ЛПЗ применяли: ритуксимаб (n=3) с достижением частичного ответа в двух случаях и одним летальным исходом; ритуксимаб + преднизолон (n=3) с достижением полного ответа в одном случае и стабилизации у двух пациентов, а также RVD (n=1; полный ответ), VD (n=1; полный ответ), ритуксимаб с последующим переходом на бортезомиб (n=1; прогрессирование), только дексаметазон (n=1; летальный исход).

Почечный ответ по функции и протеинурии на момент конца наблюдения регистрировали у всех пациентов за исключением вышедших из-под наблюдения (n=29) (табл. 5).

Почечный прогноз у пациентов с МГ, не получивших лечения, был достоверно хуже, чем таковой у больных, подвергшихся лечению (рис. 2, А). При оценке почечной выживаемости различий, в том числе при попарном сравнении между изучаемыми группами МГ, выявлено не было (рис. 2, В). Почечный исход, случившийся до начала лечения МГ, регистрировали у 4 пациентов с ММ, у 6 – при AL-амилоидозе, у 4 – при МГРЗ и у 2 пациентов с ЛПЗ. При исключении этих случаев 4-летняя кумулятивная выживаемость при ММ составила 51 %, при AL-амилоидозе – 56 %, при ЛПЗ – 42 %, при МГРЗ – 100 %.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами и другими авторами данные [10, 14, 25] указывают на то, что поражения почек при МГ являются далеко не редкими в общей структуре ренальной патологии и обнаруживаются в каждом 12–13-м случае проведения клинико-морфологической диагностики в связи с протеину-

Таблица 4 / Table 4

**Гематологический ответ и летальные исходы у пациентов
с плазмоклеточной дискразией***
Haematological response and death in patients with plasma cell dyscrasia

Гематологический ответ / исходы, %	MM	AL-амилоидоз	МГРЗ	<i>p</i> _{ANOVA} для всех групп
Полный ответ	25,6	30,9	20	0,67
Очень хороший частичный ответ	2,7	1,8	0	0,82
Частичный ответ	20,5	12,7	26,7	0,37
Стабилизация	7,7	9,1	20	0,39
Прогрессия	7,7	12,8	0	0,29
Умерли	5,1	10,9	0	0,29
Выход из-под наблюдения	30,7	21,8	33,3	0,52

Примечание. * Гематологический ответ не был оценен у 12 больных в группе MM, у 12 – в группе AL-амилоидоза и у 5 больных – в группе МГРЗ. Основная причина – выход пациента из-под наблюдения. ЛПЗ – лимфопротеративное заболевание; МГРЗ – моноклональная гаммапатия ренального значения; MM – множественная миелома.

Таблица 5 / Table 5

**Почечный ответ по функции и протеинурии у пациентов
с моноклональными гаммапатиями**
**Renal response estimated by kidney function and proteinuria in patients
with monoclonal gammopathies**

Почечный ответ, %	MM (n=27)	AL-амилоидоз (n=43)	МГРЗ (n=10)	ЛПЗ (n=10)	<i>p</i> _{ANOVA}
Прогрессирование дисфункции	11,1	37,2	0	55,6	0,003
Улучшение функции	22,2	6,9	20	11,1	0,29
Стабильная функция почек	66,7	55,8	80	33,3	0,17
Наличие ответа по протеинурии	72,3	48,8	50	25	0,45

Примечание. ЗПТ – заместительная почечная терапия; ЛПЗ – лимфопротеративное заболевание; МГРЗ – моноклональная гаммапатия ренального значения; MM – множественная миелома; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; СП – суточная протеинурия.

рией и дисфункцией почек. Дисфункция почек является существенным фактором, усугубляющим риски неблагоприятных исходов при MM [26–29], и главным фактором прогноза при МГРЗ, что делает очевидным необходимость междисциплинарного подхода к диагностике и лечению таких больных. Многообразие почечных проявлений при плазмоклеточных или В-клеточных дискразиях требует существенных диагностических ресурсов и междисциплинарного подхода к проблеме с участием нефролога, зачастую сталкивающегося с обсуждаемой проблемой при первичной диагностике дисфункции почек. При соблюдении этих условий поражение почек, ассоциированное с МГ, перестает быть «трудным» диагнозом в многопрофильном центре, специализирующимся на данной проблеме и имеющим необходимые диагностические возможности в рамках новой специальности – онконейрологии.

Одним из решающих моментов диагностики является тщательное морфологическое исследование почек, позволяющее дифференцировать многочисленные варианты ренальных проявлений гампатий, помимо ЦН [6, 26, 30]. Полученные на основе такого подхода данные подтверждают

наблюдения о весьма разнообразной структуре поражении почек, ассоциированного с МГ [6, 7, 14], в отечественной популяции (см. рис. 1). Отдельные случаи выходили за рамки принятой в настоящее время классификации ренальной патологии, связанной с пролиферацией клон клетки костного мозга [8, 31]. Это касается случаев подоцитопатий на фоне МГ, выявленных в анализируемой группе, и отмеченных другими авторами [32–35]. Предполагаемый механизм повреждения подоцитов может заключаться в прямом/непрямом (иммуноопосредованном) действии на эпителиальные клетки клубочка aberrантного моноклонального белка [34] и требует дальнейшего изучения. Другим малоизвестным вариантом поражения почек при МГ является тромботическая микроангиопатия. Механизм развития этого типа эндотелиального повреждения у пациентов изучаемой группы может быть связан с повреждением эндотелия и активацией альтернативного пути компонента моноклональным белком [36], а включение этой формы в классификацию представляется вопросом времени [37]. Описанные ранее случаи сочетания AL-амилоидоза с БОЛЦ и ЦН [13, 26] были отмечены в анализируемой когорте (см.

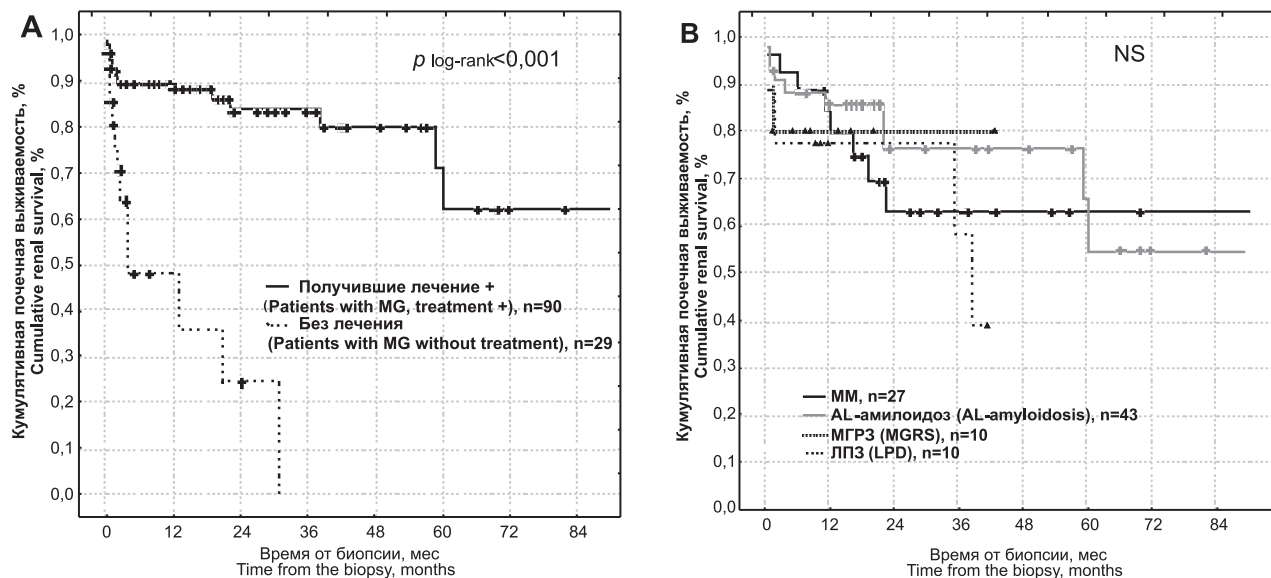


Рис. 2. Кумулятивная почечная выживаемость при поражении почек, ассоциированном с моноклональной гаммапатией. А – почечная выживаемость в группах пациентов с моноклональной гаммапатией с лечением и без; В – почечная выживаемость в группах разной МГ. ЛПЗ – лимфопролиферативное заболевание; МГ – моноклональная гаммапатия; МГРЗ – моноклональная гаммапатия ренального значения; ММ – множественная миелома.

Figure 2. Death-censored kidney survival in monoclonal gammopathy associated kidney injury. A) renal survival in patients with MG with and without treatment; B) renal survival in different forms of MG. LPD – lymphoproliferative disorder; MG – monoclonal gammopathy; MGRS – monoclonal gammopathy of renal significance; MM – multiple myeloma.

табл. 2). Кроме того, в двух случаях обнаружено сочетание парапротеин-опосредованного пролиферативного гломерулонефрита и амилоида, локализованного преимущественно в артериальной стенке. Возможность сочетания различных вариантов повреждения почек при МГ у одного пациента неувидительна с учетом разнонаправленных эффектов парапротеинов во всех компартментах органа, что следует учитывать при проведении первичной диагностики.

Представленные данные о тенденциях в подходах к терапии изучаемого контингента больных (см. табл. 3) носят описательный характер и не преследовали цели сравнительного анализа. Методы лечения злокачественных форм МГ и AL-амилоидоза соответствовали общепринятым, включая аутоТГСК [3, 4, 38]. Подходы к оптимальной терапии МГРЗ остаются неопределенными, в том числе в связи с отсутствием достаточной доказательной базы [22]. Тем не менее, очевидно, что в случае обсуждаемой патологии этиотропное лечение должно быть направлено на элиминацию клона, продуцирующего патогенный белок [5, 22, 27, 37]. Так, в представляемом исследовании большинство пациентов с МГРЗ получили химиотерапевтическое лечение, а в одном случае была выполнена высокодозная химиотерапия с последующей аутоТГСК с достижением полного гематологического и почечного ответов.

По гематологическому ответу пациенты изучаемых подгрупп существенно не отличались (см. табл. 4). Частота гематологического ответа у пациентов с МГРЗ в представляемой работе составила 46,7 %, что согласуется с результатами других наблюдений [27]. Своевременное лечение, направленное на элиминацию патологического клона, ассоциировано с более благоприятным почечным прогнозом не только при ММ, но и при менее злокачественных формах МГ. Этот вывод, сделанный ранее другими исследователями [26, 28, 39], подтверждают и наши результаты, демонстрируемые в отношении почечного ответа и прогноза (см. табл. 5, рис. 2). В отношении использованных нами индексов прогрессирования дисфункции почек большая часть пациентов имели либо улучшение, либо стабилизацию. По крайней мере, у половины больных с МГ регистрировали наличие ответа по протеинурии. Напротив, в отсутствие терапии прогрессирование дисфункции почек и развитие терминальной почечной недостаточности (ТПН) в короткие сроки было ультимативным (см. рис. 2, А).

Хорошо известно, что вовлечение почек при AL-амилоидозе и ММ ассоциировано с неблагоприятным прогнозом [13, 28, 29, 40]. Подтверждает эти наблюдения и анализ почечной выживаемости в анализируемых подгруппах пациентов (см. рис. 2). Почечная выживаемость в группе МГРЗ

также была низкой и достоверно не отличалась от таковой при других вариантах МГ. При этом у пациентов с МГРЗ, которые успели получить лечение до развития ТПН, почечная выживаемость составила 100 %. С учетом приведенных данных очевидно, что в отличие от МГНЗ без явных клинических проявлений больные с МГРЗ требуют этиотропной терапии, направленной на эрадикацию патологического клеточного клона и минимизации эффектов аберрантных иммуноглобулинов. Такой подход может быть эффективной стратегией ренопротекции и предупреждения ТПН. Вместе с тем, в системе отечественного здравоохранения диагноз МГРЗ остается в рамках моноклональных гаммапатий неизвестного значения, а следовательно, не является формальным показанием для назначения необходимой терапии и ее финансирования. В результате сроки начала лечения таких пациентов часто бывают лимитированными и запоздалыми, что может приводить к утрате функции почек и снижению продолжительности жизни пациентов. Очевидно, что эта организационная проблема требует решения на уровне профессиональных ассоциаций и службы здравоохранения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поражение почек при моноклональных гаммапатиях, представленное разнообразными клинко-морфологическими паттернами и связанное с неблагоприятным прогнозом, является стандартной клинической проблемой онкогематологии и нефрологии, которая требует развития высокоспециализированных междисциплинарных подходов к диагностике и лечению.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Merlini G, Stone MJ. Dangerous small B-cell clones. *Blood* 2006; 108 (8): 2520–2530. doi: 10.1182/blood-2006-03-001164
- International Myeloma Working Group (IMWG) criteria for the diagnosis of multiple myeloma. 2015. Режим доступа (available at): <https://imwg.myeloma.org/international-myeloma-working-group-imwg-criteria-for-the-diagnosis-of-multiple-myeloma>
- Gertz MA. Waldenström macroglobulinemia: 2018 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2018; 1–11. doi: 10.1002/ajh.25292
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology version 4.2014. Non-Hodgkin's lymphomas. Режим доступа (available at): <https://www.nccn.org/about/nhl.pdf>
- Leung N, Bridoux F, Hutchison CA et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood* 2012; 120 (22): 4292–4295. doi: 10.1182/blood-2012-07-445304
- Nasr SH, Valeri AM, Sethi S et al. Clinicopathologic correlations in multiple myeloma: a case series of 190 patients with kidney biopsies. *Am J Kidney Dis* 2012; 59 (6): 786–794. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.12.028
- Decourt A, Gondouin B, Delarozziere JC et al. Trends in survival and renal recovery in patients with multiple myeloma or light-chain amyloidosis on chronic dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11(3): 431–441. doi: 10.2215/CJN.06290615
- Bridoux F, Leung N, Hutchison CA et al. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney Int* 2015; 87(4): 698–711. doi: 10.1038/ki.2014.408
- Al-Hussain T, Hussein MH, Al Mana H, Akhtar M. Renal involvement in monoclonal gammopathy. *Adv Anat Pathol* 2015; 22 (2): 121–134. doi: 10.1097/PAP.0000000000000056
- Steiner N, Göbel G, Suchecki P et al. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) increases the risk for progression to multiple myeloma: an observational study of 2935 MGUS patients. *Oncotarget* 2017; 9 (2): 2344–2356. doi: 10.18632/oncotarget.23412
- Rosner MH, Edeani A, Yanagita M et al. Paraprotein-related kidney disease: diagnosing and treating monoclonal gammopathy of renal significance. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11 (12): 2280–2287. doi: 10.2215/CJN.02920316
- Paueksakon P, Revelo MP, Horn RG et al. Monoclonal gammopathy: significance and possible causality in renal disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (1): 87–95. doi: -
- Zand L, Nasr SH, Gertz MA et al. Clinical and prognostic differences among patients with light chain deposition disease, myeloma cast nephropathy and both. *Leuk Lymphoma* 2015; 56 (12): 3357–3364. doi: 10.3109/10428194.2015
- Fish R, Pinney J, Jain P et al. The Incidence of major hemorrhagic complications after renal biopsies in patients with monoclonal gammopathies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5 (11): 1977–1980. doi: 10.2215/CJN.00650110
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150 (9): 604–612. doi: -
- Greipp PR, San Miguel J, Durie BG et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23 (15): 3412–3420. doi: 10.1200/JCO.2005.04.242
- Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S et al. Revised international staging system for multiple myeloma: a report from international myeloma working group. *J Clin Oncol* 2015; 33 (26): 2863–2869. doi: 10.1200/JCO.2015.61.2267
- Gertz MA, Comenzo R, Falk RH et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th international symposium on amyloid and amyloidosis. *Am J Hematol* 2005; 79 (4): 319–328. doi: 10.1002/ajh.20381
- Сиповский ВГ, Добронравов ВА, Карунная АВ, Смирнов АВ. Клинко-морфологический анализ изменений перитубулярных микрососудов интерстиция почек у больных IgA-нефропатией (IgAN) с оценкой активности лектинового пути системы комплемента. *Нефрология* 2013; 17(4): 89–94. doi: 10.24884/1561-6274-2013-17-4-89-94 [Sipovskiy VG, Dobronravov VA, Karunnaya AV, Smirnov AV. Clinical and morphological analysis of changes of peritubular microcirculation vessels of kidney interstitial tissue in patients with IgA-nephropathy (IgAN) with estimation of lectin pathway of complement activation. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2013; 17(4): 89–94. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2013-17-4-89-94]
- Kumar S, Paiva B, Anderson KC et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016; 17 (8): e328–e346. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6
- Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. *J Clin Oncol* 2012; 30 (36): 4541–4549. doi: 10.1200/JCO.2011.37.7614
- Fernand JP, Bridoux F, Kyle RA et al. How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Blood* 2013; 122 (22): 3583–3590. doi: 10.1182/blood-2013-05-495929
- Owen RG, Kyle RA, Stone MJ et al. Response assessment in Waldenström macroglobulinemia: update from the Vth International Workshop. *Br J Haematol* 2013; 160 (2): 171–176. doi: 10.1111/bjh.12102
- Milani P, Merlini G, Palladini G. Light chain amyloidosis

sis. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2018; 10(1): e2018022. doi: 10.4084/MJHID.2018.022

25. Dispenzieri A, Katzmann JA, Kyle RA et al. Prevalence and risk of progression of light-chain monoclonal gammopathy of undetermined significance: a retrospective population-based cohort study. *Lancet* 2010; 375 (9727): 1721–1728. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60482-5

26. Ecotièrre L, Thierry A, Debiais-Delpech C et al. Prognostic value of kidney biopsy in myeloma cast nephropathy: a retrospective study of 70 patients. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31(1): 64–72. doi: 10.1093/ndt/gfv283

27. Kourelis TV, Nasr SH, Dispenzieri A et al. Outcomes of patients with renal monoclonal immunoglobulin deposition disease. *Am J Hematol* 2016; 91(11): 1123–1128. doi: 10.1002/ajh.24528

28. Uttervall K, Duru AD, Lund J et al. The use of novel drugs can effectively improve response, delay relapse and enhance overall survival in multiple myeloma patients with renal impairment. *PLoS One* 2014; 9(7): e101819. doi: 10.1371/journal.pone.0101819

29. Gonsalves WL, Leung N, Rajkumar SV et al. Improvement in renal function and its impact on survival in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood Cancer J* 2015; 5: e296. doi: 10.1038/bcj.2015.20

30. Leung N. To biopsy or not to biopsy, that is the question in myeloma cast nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31(1): 1–3. doi: 10.1093/ndt/gfv294

31. Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N et al. International Myeloma Working Group recommendations for the diagnosis and management of myeloma-related renal impairment. *J Clin Oncol* 2016; 34 (13): 1544–1557. doi: 10.1200/JCO.2015.65.0044

32. Oweis AO, Al Shelleh SA, Aldaoud N et al. Multiple myeloma in a patient with focal segmental glomerulosclerosis: A Case Report. *Am J Case Rep* 2018; 19: 946–950. doi: 10.12659/AJCR.909696

33. Jeon YL, Lee WI, Choi Y et al. Crystalloid podocytopathy with focal segmental glomerulosclerosis in PCM: a case report. *Diagn Pathol* 2015; 10: 213. doi: 10.1186/s13000-015-0448-0

34. Dingli D, Larson DR, Plevak MF et al. Focal and segmental glomerulosclerosis and plasma cell proliferative disorders. *Am J Kidney Dis* 2005; 46(2): 278–282. doi: 10.1053/j.ajkd.2005.05.004

35. Salviani C, Guido G, Serriello I et al. Renal involvement in Waldenström's macroglobulinemia: case report and review of literature. *Ren Fail* 2014; 36(1): 114–118. doi: 10.3109/0886022X.2013.832859

36. Sethi S, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy-associated proliferative glomerulonephritis. *Mayo Clin Proc* 2013; 88(11): 1284–1293. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.08.002

37. Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a «Kidney Disease: Improving Global Outcomes» (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2017; 91(3): 539–551. doi: 10.1016/j.kint.2016.10.005

38. Kumar SK, Callander NS, Alsina M et al. Multiple Myeloma, Version 3.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2017; 15 (2): 230–269. doi: 10.6004/jnccn.2017.0023

39. Cohen C, Royer B, Javaugue V et al. Bortezomib produces

high hematological response rates with prolonged renal survival in monoclonal immunoglobulin deposition disease. *Kidney Int* 2015; 88 (5): 1135–1143. doi: 10.1038/ki.2015.201

40. Kastiris E, Terpos E, Roussou M et al. Evaluation of the Revised International Staging System in an independent cohort of unselected patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2017 Mar; 102(3): 593–599. doi: 10.3324/haematol.2016.145078

Сведения об авторах:

Доц. Храброва Мария Сергеевна, канд. мед. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812) 338-69-01, E-mail: hrabrovamc@gmail.com

Associate prof. Maria S. Khrabrova, MD, PhD. Affiliations: 197022, Russia, Saint-Petersburg, Str. Leo Tolstoy, 17 build 54. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of Propedeutics of Internal Diseases. Phone: +78123386901, E-mail: hrabrovamc@gmail.com

Проф. Добронравов Владимир Александрович, д-р мед. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, заместитель директора НИИ нефрологии по научной работе. Тел.: +7(812) 338-69-16, E-mail: dobronravov@nephrolog.ru

Prof. Vladimir A. Dobronravov, MD, PhD, DMedSci Affiliations: 197022 Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54, First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology, Vice Director, Phone (812) 338-69-16; E-mail: dobronravov@nephrolog.ru

Проф. Смирнов Алексей Владимирович, д-р мед. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, директор НИИ нефрологии. Тел.: +7(812) 338-69-01

Prof. Alexey V. Smirnov MD, PhD, DMedSci. Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54, First Pavlov St-Petersburg State Medical University, Research Institute of Nephrology, director. Phone: (812) 338-69-01; E-mail: smirnov@nephrolog.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 27.09.2018

Принята в печать: 14.11.2018

Article received: 27.09.2018

Accepted for publication: 14.11.2018

© В.А. Добронравов, А.О. Мухаметдинова, М.С. Храброва, А.В. Набоков, Х.-Й. Грене, Ф. Клим, 2018

УДК [616.611-002 : 612.42]-036.8

Для цитирования: Добронравов В.А., Мухаметдинова А.О., Храброва М.С., Набоков А.В., Грене Х.-Й., Клим Ф. Прогностическое значение CD3+, CD68+, CD20+ клеток в интерстиции у больных с гломерулитом аллогraftа почки. Нефрология 2018; 22 (6): 47–55. DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-6-47-55

For citation: Dobronravov V.A., Mukhametdinova A.O., Khrabrova M.S., Nabokow A., Gröne H.-J., Kliem V. The prognostic significance of CD3+, CD68+, CD20+ interstitial cells in patients with kidney allograft glomerulitis. Nephrology (Saint-Petersburg) 2018; 22 (6): 47–55 (In Russ.). DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-6-47-55

*В.А. Добронравов^{*1}, А.О. Мухаметдинова², М.С. Храброва³, А.В. Набоков⁴,
Х.-Й. Грене⁵, Ф. Клим⁴*

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ CD3+, CD68+, CD20+ КЛЕТОК В ИНТЕРСТИЦИИ У БОЛЬНЫХ С ГЛОМЕРУЛИТОМ АЛЛОГРАФТА ПОЧКИ

¹НИИ нефрологии, Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ²кафедра пропедевтики внутренних болезней, ³Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; ⁴Нефрологический центр Нижней Саксонии, Ганн. Мюнден, Германия; ⁵лаборатория клеточной и молекулярной патологии, Германский центр изучения рака, Гейдельберг, Германия

*V.A. Dobronravov^{*1}, A.O. Mukhametdinova², M.S. Khrabrova³, A. Nabokow⁴,
H.-J. Gröne⁵, V. Kliem⁴*

THE PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF CD3+, CD68+, CD20+ INTERSTITIAL CELLS IN PATIENTS WITH KIDNEY ALLOGRAFT GLOMERULITIS

¹Research Institute of Nephrology, First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia; ²Department of propaedeutics of internal diseases, ³First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia; ⁴Nephrology center of Lower Saxony, Hann. Münden, Germany; ⁵Division of cellular and molecular pathology, German center of cancer research, Heidelberg, Germany

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Оценить связь выраженности инфильтрации интерстиция CD3+, CD68+ и CD20+ клетками при гломерулите с отдаленным прогнозом аллотрансплантации почки (АТП). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В ретроспективное исследование были включены 86 реципиентов аллогraftа почки (АП) с морфологически верифицированным в соответствии с критериями Banff гломерулитом. Случаи далее были разделены на подгруппы: 1) изолированный гломерулит без донор-специфических антител (ДСА) (n=53); 2) гломерулит с положительными ДСА (n=22); 3) гломерулит с неутонченными ДСА (n=11). Производили количественный анализ позитивных клеток в интерстиции после идентификации CD68+, CD3+, CD20+ лейкоцитов с помощью стандартного иммуногистохимического (ИГХ) окрашивания. Использовали метод Каплана–Мейера и мультивариантный регрессионный анализ Кокса для оценки связи выраженности инфильтрации интерстиция CD3+, CD68+, CD20+ клетками с риском потери АП. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** CD68+ и CD3+ клетки в интерстиции преобладали при гломерулите АП. CD20+ инфильтраты были выявлены в 60 % случаев. CD20+ клетки имели склонность к образованию инфильтратов, которые в 9 случаях достигали значительных размеров (≥ 50 CD20+ лимфоцитов) с формированием нодулярных структур. Подгруппы с/без ДСА не отличались по выраженности инфильтрации интерстиция CD3+, CD68+ клетками и наличию CD20+ инфильтратов. Уровни CD68+ клеток в интерстиции ≥ 5 клеток на поле зрения (x400), а CD3+ ≥ 8 были ассоциированы со снижением выживаемости АП, как и наличие значительных CD20+ инфильтратов ($p_{\log\text{-rank}} < 0,05$). В мультивариантных регрессионных моделях Кокса показатели уровней CD68+ (≥ 5 клеток/поле зрения), CD3+ (≥ 8 клеток/поле зрения) клеток и наличие значительных CD20+ инфильтратов в интерстиции являлись независимыми предикторами потери АП при коррекции моделей по наличию ДСА, времени холодовой и тепловой ишемии ($p < 0,05$). **ВЫВОДЫ.** Выраженность инфильтрации интерстиция CD3+, CD68+ и CD20+ клетками при гломерулите может быть предиктором выживаемости АП.

Ключевые слова: трансплантация почки, гломерулит, интерстициальная инфильтрация, донор-специфические антитела, CD20+, CD68+, CD3+ клетки

ABSTRACT

THE OBJECTIVE of the study was to assess the impact of the count of interstitial CD3+, CD68+ and CD20+ cells on long-term prognosis of renal allograft (RA). **PATIENTS AND METHODS.** 86 RA recipients with biopsy-proven according to the Banff 2013-

*Добронравов В.А. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17. Научно-исследовательский институт нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. E-mail: dobronravov@nephrolog.ru

2017 criteria glomerulitis were enrolled in this retrospective study. The patients were subdivided into the following groups: 1) isolated glomerulitis with negative donor-specific antibodies (DSA) at the biopsy ($n=53$); 2) glomerulitis with positive DSA ($n=22$); 3) glomerulitis with undetermined DSA ($n=11$). Quantitative assay of interstitial positive cells was performed after immunohistochemical staining for CD68+, CD3+, CD20+. The Kaplan-Meier method and Cox proportional hazards regression model were used for the analysis of the relationship between interstitial CD3+, CD68+, CD20+ cells and risk of RA loss. *RESULTS.* CD68+ and CD3+ cells prevailed in interstitium in RA glomerulitis. CD20+ infiltrates were found in 60% of cases. CD20+ cells tended to form infiltrates, in 9 cases these infiltrates reached large sizes (≥ 50 CD20+ lymphocytes) and formed nodular structures. There was no difference in the count of interstitial CD3+ and CD68+ cells and in the presence of CD20+ infiltrates between DSA subgroups. Interstitial CD68+ ≥ 5 cells per field of view (FOV) ($\times 400$) and CD3+ ≥ 8 cells per FOV ($\times 400$), as well as the presence of large CD20+ infiltrates were associated with a lower RA survival ($p_{\log\text{-rank}} < 0,05$). Interstitial CD68+ (≥ 5 cells/FOV), CD3+ (≥ 8 cells/FOV) and the presence of large CD20+ interstitial infiltrates were independently associated with the risk of RA loss in the multivariable Cox regression analysis adjusted for DSA, cold and warm ischemia time ($p < 0.05$). *CONCLUSION.* Grade of interstitial infiltration by CD68+, CD3+ and CD20+ cells in RA glomerulitis could be independent predictor of RA loss.

Keywords: renal transplantation, glomerulitis, interstitial inflammation, donor-specific antibodies, CD20+, CD68+, CD3+ cells

ВВЕДЕНИЕ

Выживаемость аллографта почки (АП) зависит от выраженности иммунологического конфликта между организмом реципиента и донорским органом [1–3]. Основными проявлениями аллоиммунных реакций в трансплантате являются Т-клеточное и В-клеточное отторжение [4, 5], однако существуют и другие фенотипы иммунного конфликта [6]. К одним из них относится эндотелиально-лейкоцитарная реакция в клубочках – гломерулит, развитие которого ассоциировано со снижением выживаемости АП вне зависимости от наличия других признаков отторжения [7]. Интракапиллярное воспаление клубочков зачастую сочетается с инфильтрацией в интерстиции, которая, в свою очередь, может быть негативным предиктором выживаемости аллографта почки [8]. Опубликованных данных о прогностическом значении и составе инфильтратов в интерстиции у реципиентов с гломерулитом мы не нашли. Целью представляемого исследования была проверка предположения о связи выраженности интерстициальной инфильтрации отдельными субпопуляциями иммунных клеток и отдаленного прогноза аллотрансплантации почки (АТП).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследуемая группа пациентов

В ретроспективное обсервационное исследование были включены 86 реципиентов АП, получивших трансплантат в 2000–2013 гг. в соответствии с критериями: наличие в индикационной или протокольной биопсии гломерулита по определению Banff [5], совместимость с донором по группе крови, отрицательный цитотоксический кросс-матч тест. Критериями исключения были: морфологические признаки возврата первичной патологии почек, полиомавирусная инфекция (подтвержденная иммуногистохимически), ча-

стые рецидивирующие инфекции мочевого тракта после АТП. СКФ на момент биопсии с гломерулитом была определена по формуле MDRD. Основные клиничко-демографические параметры пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1.

Морфологический и иммунологический анализ

ДСА в сыворотке пациентов на момент биопсии АП с гломерулитом и морфологические параметры были определены с использованием методологии, описанной ранее [9]. На основании наличия/отсутствия ДСА пациенты были разделены на подгруппы: ДСА+ ($n=22$), ДСА– ($n=53$). В 11 случаях на момент биопсии ДСА не были определены (ДСА?) в связи с техническими ограничениями. Медиана от АТП до биопсии с гломерулитом составила 29 (9; 93) дней. Морфологические параметры оценивали в соответствии с критериями Banff (табл. 2). Между подгруппами ДСА+ и ДСА– достоверных различий по представленным показателям (см. табл. 2) выявлено не было.

Иммуногистохимическое исследование биоптатов (ИГХ) проводили по стандартным методикам, также описанным ранее [9]. Использовали первичные моноклональные мышиные антитела, специфичные к CD68 (маркер моноцитарно-макрофагальных клеток), CD3 (маркер Т-лимфоцитов) и CD20 (маркер В-лимфоцитов) антигенам.

Для количественной оценки интерстициальной инфильтрации производили подсчет суммарного количества клеток в интерстиции и перитубулярных капиллярах коркового вещества в 20 последовательных полях зрения средней зоны биоптата, исключая субкапсулярные и периваскулярные зоны, при увеличении 400. Рассчитывали среднее число CD68+ и CD3+ клеток на поле зрения. При наличии CD20+ клеток в интерстиции для оценки выраженности инфильтрации определяли среднее количество CD20+ лимфоцитов в инфильтрате.

Иммуносупрессивная терапия, период наблюдения и исходы

В случаях наличия ДСА на момент биопсии с гломерулитом проводили соответствующую иммуносупрессивную терапию (ИСТ), описанную ранее [7]. Тактика ИСТ, примененная в случаях гломерулита с отсутствием данных о наличии ДСА, также изложена в предыдущих работах [7].

Медиана периода наблюдения от биопсии составила 54 (12; 77) мес. Комбинированная конечная точка включала два исхода: потерю АП с возвратом на диализ или СКФ по формуле MDRD < 15 мл/мин/1,73 м².

Статистический анализ

Данные представлены как среднее и стандартное отклонение (M±SD), медиана с интерквартильным размахом [m (25–75 %)]. Для анализа различий между оцениваемыми параметрами в группах применяли непараметрический критерий Манна–Уитни, точный тест Фишера и критерий χ^2 Пирсона при анализе таблиц сопряженности, коэффициент корреляции Спирмена для оценки связи между показателями. Анализ выживаемости АП производили с помощью метода Каплана–Майера. Дату смертельного исхода, наступившего при наличии функционирующего АП, учитывали как конец наблюдения, а такой случай как цензурированный. Для выявления различий между кривыми выживаемости использовали Log-rank тест. Регрессионный анализ Кокса применяли для оценки прогностической значимости изучаемых факторов с коррекцией по другим потенциальным факторам риска потери АП путем их принудительного включения в анализ. В мультивариантном регрессионном анализе использовали показатели, которые имели связь с риском потери АП в одновариантном анализе при $p < 0,05$.

Критический уровень значимости для всех статистических тестов и коэффициентов регрессии принимали равным 0,05. Для статистической обработки данных использовали пакеты прикладной статистической программы SPSS for Windows 23.0 (IBM Chicago, IL, USA).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клеточный состав интерстициальных инфильтратов

Медиана уровня CD3+ лимфоцитов составила 18 (10; 30), а CD68+ – 13 (6; 24) клеток на поле зрения. Степени инфильтрации интерстиция CD3+ и CD68+ клетками значимо не различались. Инфильтраты CD20+ клеток в интерстиции были выявлены в 60 % (n=49) случаев, в 9 из них инфильтраты достигали значительных размеров (бо-

Таблица 1 / Table 1

Клинико-демографические показатели исследуемой группы (n=86) Demographics and clinical characteristics of the group (n=86)

Показатель	Значение
Мужской пол, %	49
Возраст пациента на момент биопсии, годы, M±SD	50±13
Продолжительность ЗПТ, мес, m (25–75%)	76 (42; 147)
PRA>0, %	49
Длительность холодовой ишемии, мин, M±SD	718±386
Длительность тепловой ишемии, мин, M±SD	38±11
АТП от живого донора, %	17
Последнее значение креатинина донора, ммоль/л, M±SD	0,083±0,040
Возраст донора, годы, M±SD	51±15
Отсроченная функция АП, %	63
Повторные АТП, %	34
HLA MM, m (25–75 %)	3 (2; 3)

Примечание. АТП – аллотрансплантация почки; АП – аллогraft почки; ЗПТ – заместительная почечная терапия; HLA MM – количество несовпадений по локусам системы генов HLA; PRA (panel reactive antibody) – предсуществующие антитела; M±SD – среднее и стандартное отклонение; m (25–75 %) – медиана и интерквартильный размах.

Таблица 2 / Table 2

Результаты морфологического исследования (n=86) Morphological data (n=86)

Показатель	Значение
g, баллы по Banff, M±SD	1,87±0,91
ptc, баллы по Banff, M±SD	0,81±0,82
i, баллы по Banff, M±SD	1,42±1,20
t, баллы по Banff, M±SD	0,56±0,79
v, баллы по Banff, M±SD	0,35±0,59
ИФТА, баллы по Banff, M±SD	0,71±0,90
C4d-ptc +, %	20
C4d-ptc, баллы по Banff, M±SD	0,81±0,82

Примечание. g – гломерулит; ptc – перитубулярный капиллярит; ptc+, % – процент случаев с наличием сопутствующего перитубулярного капиллярита; i – интерстициальное воспаление; t – тубулит; v – васкулит; ИФТА – интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия (среднее значение баллов по Banff); C4d-ptc – окрашивание перитубулярных капилляров на C4d; C4d-ptc+, % – процент случаев с положительным окрашиванием на C4d; M±SD – среднее и стандартное отклонение.

лее 50 CD20+ клеток на инфильтрат) с формированием нодулярных структур (рис. 1, Б).

При сравнении степени инфильтрации CD68+ и CD3+ клетками интерстиция между подгруппами ДСА+ и ДСА– различия выявлены не были (рис. 2). В подгруппе с ДСА+ инфильтраты CD20+ лимфоцитов были обнаружены в 64 % биопсий, с ДСА– – в 45 % (Fisher exact test $p > 0,05$).

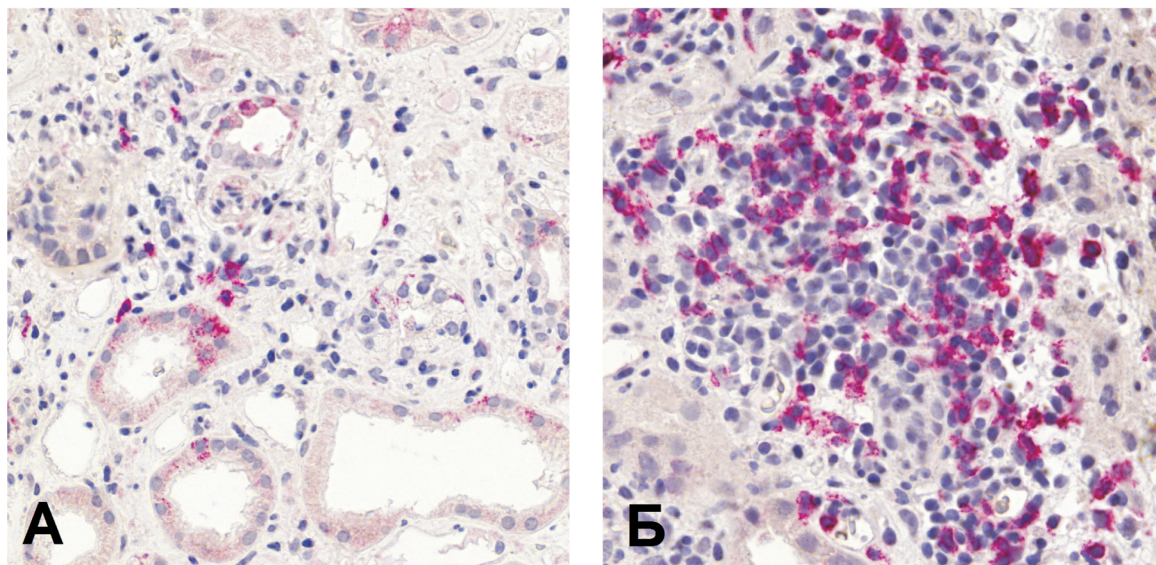


Рис. 1. Репрезентативные микрофотографии инфильтрации интерстиция CD20+ лимфоцитами: А – незначительная CD20+ инфильтрация; Б – выраженная CD20+ инфильтрация.

Figure 1. Representative photomicrographs of interstitial CD20+ infiltration: A – mild interstitial CD20+ infiltration; B – severe interstitial CD20+ infiltration.

Таблица 3 / Table 3

Анализ корреляционных связей между уровнями CD20+, CD3+ и CD68+ клеток в клубочках и интерстиции аллогraftа почки (указаны коэффициенты корреляции Спирмена и значения p)
Correlation between interstitial and glomerular CD3+, CD68+, CD20+ cell count. Spearman correlation coefficients and P-values are shown

Показатель	CD3+ кл/пз в интерстиции	CD20+ ≥ 50 кл/инфильтрат в интерстиции	CD68+ кл/клубочек	CD20+ кл/клубочек	CD3+ кл/клубочек
CD68+ кл/пз в интерстиции	0,484 0,001	0,173 0,133	0,413 0,001	0,112 0,324	0,416 0,001
CD3+ кл/пз в интерстиции	–	0,185 0,180	0,096 0,480	–0,209 0,123	0,455 0,001
CD20+ ≥ 50 кл/инфильтрат в интерстиции	0,185 0,180	–	–0,194 0,087	0,113 0,317	0,011 0,931

Примечание. кл – клетка; пз – поле зрения.

Интерстициальная инфильтрация и интрагломерулярное воспаление

Между выраженностью инфильтрации интерстиция CD68+ и CD3+ лейкоцитами были выявлены достоверные прямые взаимосвязи (табл. 3). Кроме того, уровень CD68+ клеток в интерстиции имел прямые связи с количеством CD3+ и CD68+ клеток в клубочках, уровень CD3+ клеток в интерстиции – с количеством CD3+ клеток в клубочках, тогда как наличие значительных CD20+ инфильтратов не было связано с уровнями CD3+ и CD68+ клеток (см. табл. 3).

Анализ выживаемости

Достоверные отличия в выживаемости АП были выявлены при сравнении групп с различной степенью инфильтрации CD68+ и CD3+ клетка-

ми интерстиция. Уровень CD68+ клеток в интерстиции ≥ 5 на поле зрения был ассоциирован со снижением выживаемости АП, как и наличие ≥ 8 CD3+ лимфоцитов на поле зрения (рис. 3, А, Б). Наличие инфильтратов CD20+ клеток не влияло на прогноз (см. рис. 3, В), однако выживаемость АП при наличии CD20+ инфильтратов значительных размеров была достоверно ниже (см. рис. 3, Г).

Унивариантный регрессионный анализ Кокса показал, что относительный риск потери АП достоверно возрастает при уровне CD68+ клеток в интерстиции ≥ 5 на поле зрения, CD3+ ≥ 8 на поле зрения, наличии значительных CD20+ инфильтратов, увеличении времени холодовой и тепловой ишемии АП, наличии ДСА (табл. 4).

Таблица 4 / Table 4

**Результаты унивариантного регрессионного анализа связи основных
клинико-морфологических факторов с риском потери АП**
Univariable analysis of risk factors for allograft loss

Показатель	p	Exp(β)	ДИ 95,0 % для Exp(β)
CD68+, 1 клетка/пз	0,131	1,015	0,995–1,036
CD3+, 1 клетка/пз	0,366	1,008	0,991–1,026
CD68+ ≥ 5 клеток/пз (vs < 5 клеток/пз)	0,024	3,921	1,199–12,827
CD3+ ≥ 8 клеток/пз (vs < 8 клеток/пз)	0,049	7,427	1,005–54,865
CD20+ инфильтрат ≥ 50 клеток (vs инфильтрат < 50 клеток)	0,012	2,893	1,260–6,644
ДСА+ (vs ДСА–/ДСА?)	0,016	2,174	1,156–4,088
ДСА+/ДСА? (vs ДСА–)	0,060	1,780	0,976–3,245
Пол (м vs ж)	0,233	0,691	0,377–1,268
Количество АТП (>1 vs первая)	0,550	1,208	0,650–2,243
АТП от живого донора vs трупная	0,790	0,432	0,170–1,101
ЗПТ, 1 мес	0,636	1,001	0,998–1,004
Возраст донора, 1 год	0,087	1,020	0,997–1,044
ВХИ, 1 мин	0,012	1,001	1,000–1,002
ВТИ, 1 мин	0,019	1,033	1,004–1,062
Отсроченная функция АП (vs своевременная)	0,072	1,849	0,947–3,608
СКФ _{MDRD} на момент биопсии, 1 мл/мин/1,73 м ²	0,178	0,989	0,956–1,003
Возраст реципиента, 1 год	0,091	0,979	0,956–1,003
PRA (vs отсутствие)	0,121	1,622	0,880–2,993
Период от АТП до биопсии, 1 день	0,759	1,000	1,000–1,000
ИФТА (2–3 vs 0–1 по Banff)	0,118	1,692	0,874–3,276
HLA MM (2–6 vs 0–1)	0,710	1,166	0,519–2,624

Примечание. АП – аллотрансплантация почки; АТП – аллотрансплантация почки; ВТИ – время тепловой ишемии; ВХИ – время холодовой ишемии; ДИ – доверительный интервал; ДСА+ – наличие донор-специфических антител; ДСА– – отрицательные донор-специфические антитела; ДСА? – донор-специфические антитела не определены; пз – поле зрения; ИФТА – интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия (среднее значение баллов по Banff); ЗПТ – заместительная почечная терапия; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; PRA – предрасполагающие антитела; HLA MM – количество несовпадений по локусам системы генов HLA.

Таблица 5 / Table 5

**Результаты мультивариантного регрессионного анализа связи
потенциальных предикторов с риском потери АП**
Multivariable analyses of risk factors for allograft loss

Показатели, включенные в модели	Exp(β) (ДИ 95 %) для CD68+ (≥ 5 кл/пз)	Exp(β) (ДИ 95 %) для CD3+ (≥ 8 кл/пз)	Exp(β) (ДИ 95 %) для CD20+ (инфильтрат ≥ 50 кл)
ВХИ, ДСА+ (vs ДСА–/ДСА?), ВТИ	3,361 (1,031–11,147)	7,958 (1,077–58,814)	3,637 (1,355–9,762)

АП – аллотрансплантация почки; ВТИ – время тепловой ишемии (1 мин); ВХИ – время холодовой ишемии (1 мин); ДИ – доверительный интервал Exp(β); ДСА+ – наличие донор-специфических антител; ДСА– – отрицательные донор-специфические антитела; ДСА? – донор-специфические антитела не определены; кл – клетка; пз – поле зрения.

В мультивариантных моделях показатели уровней CD3+, CD68+ клеток в интерстиции и наличие значительных CD20+ инфильтратов имели достоверную и независимую связь с риском потери АП (табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Интерстициальная инфильтрация является частой находкой при морфологическом исследовании АП [10], в том числе при наличии признаков отторжения – Т-клеточного или антителопосредованного [10, 11]. Не будучи специфичным показателем отторжения [12], интерстициальная инфильтрация способна оказывать влия-

ние на отдаленный прогноз выживаемости АП [13]. Можно полагать, что субпопуляционный состав интерстициальной инфильтрации в сочетании с другими патоморфологическими изменениями отражает различные механизмы клеточных взаимодействий в трансплантате и, соответственно, в различной степени связан с прогнозом АП.

В данное исследование были включены случаи, селекционированные по наличию гломерулита – неблагоприятного в прогностическом плане морфологического фенотипа, отражающего активную эндотелиально-лейкоцитарную реакцию в капиллярах клубочка. Интерстициальная инфильтрация была выявлена в 70 % случаев.

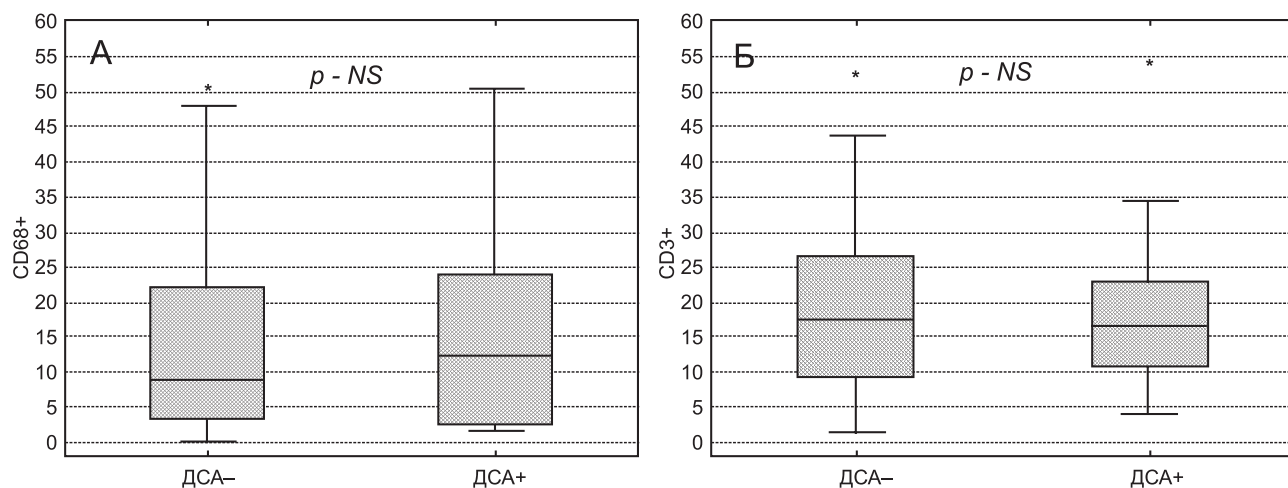


Рис. 2. Количество CD68+ (А) и CD3+ (Б) клеток на поле зрения (x400) в зависимости от наличия донор-специфических антител (ДСА). NS – не достоверно.

Figure 2. Interstitial CD68+ (A) and CD3+ (B) cells per field of view (x400) according to the presence/absence of donor-specific antibodies (DSA). NS – not significant.

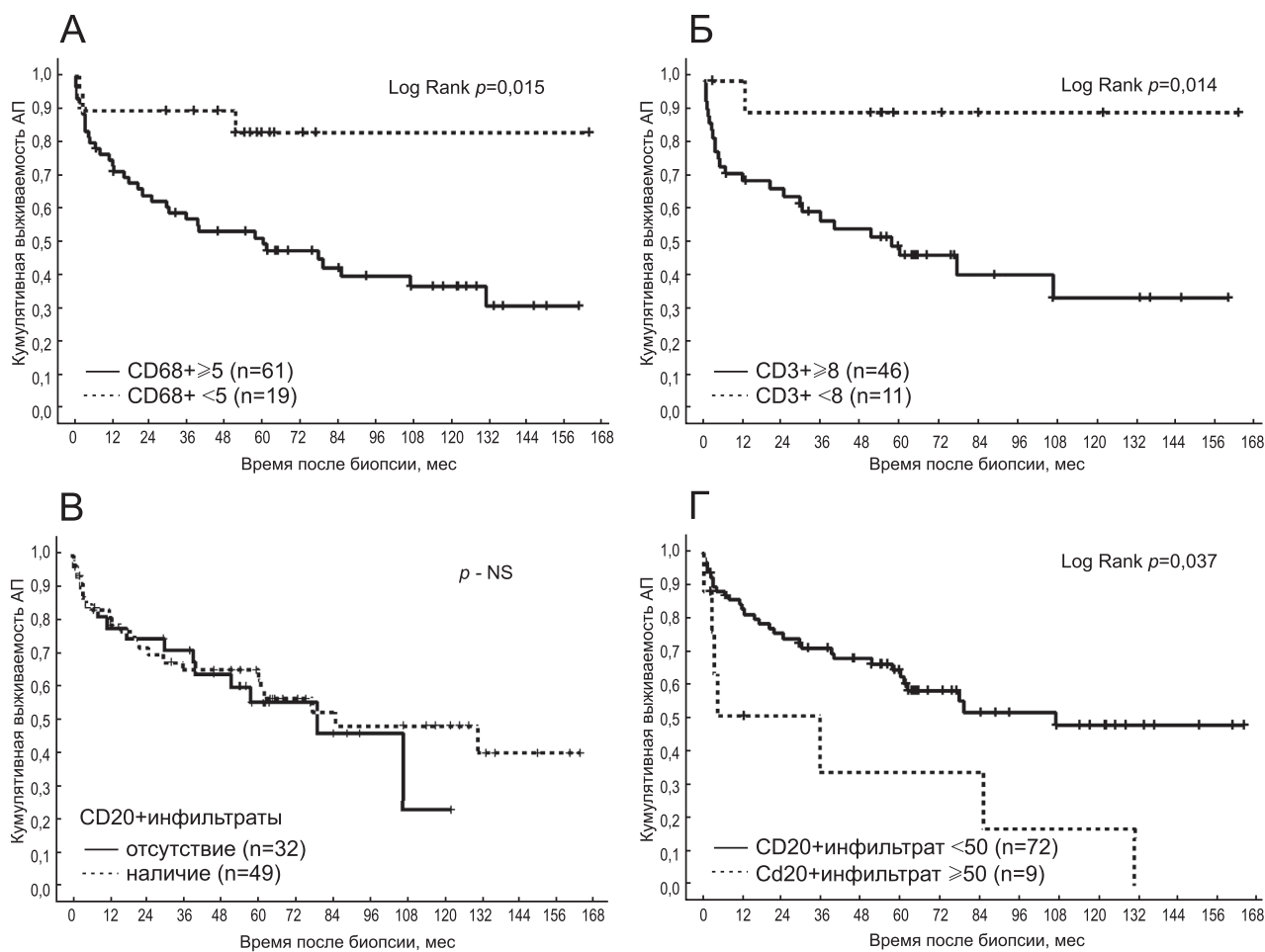


Рис. 3. Выживаемость аллотрансплантата почки (АП) в зависимости от выраженности инфильтрации CD68+ (А), CD3+ (Б) и CD20+ (В, Г) клетками интерстиция. NS – не достоверно.

Figure 3. Renal allograft survival according to the count of interstitial CD68+ (A), CD3+ (B) and CD20+ (C, D) cells. NS – not significant.

Основными клетками, участвующими в образовании инфильтрации, были Т-лимфоциты (CD3+) и клетки моноцитарно-макрофагального ряда (CD68+). CD3+ и CD68+ клетки могли располагаться по отдельности, а также находиться в составе инфильтратов. CD20+ лимфоциты имели отчетливую склонность к образованию инфильтратов, даже при незначительном количестве клеток (см. рис. 2).

В двух недавно произведенных исследованиях было выявлено независимое влияние на выживаемость АП повышенного уровня CD68+ клеток в интерстиции АП [11, 14]. Sicard et al показали самостоятельное отрицательное прогностическое значение CD68+ инфильтрации интерстиция в группе неселекционированной по наличию и виду отторжения, а подсчет уровня клеток был произведен во всех компартментах органа, включая клубочки [11]. Роль моноцитарно-макрофагальных клеток в развитии гуморального аллоиммунитета известна [15–19]. Уровень CD68+ в интерстиции был независимым прогностическим фактором выживаемости АП в группе с антительно-опосредованным отторжением [14]. Мы установили, что уровень CD68+ и CD3+ клеток в интерстиции при гломерулите может быть негативным предиктором долгосрочной выживаемости АП независимо от наличия других существенных факторов, в том числе ДСА.

Популяция CD68+ клеток может участвовать в инициации аллоиммунного ответа, распознавая антигены АП и представляя их Т-лимфоцитам [20, 21]. Активированные CD68+ клетки могут экспрессировать интерлейкины 1, 6, 12, интерферон- γ и фактор некроза опухоли α , участвующие в активации и рекрутировании других субпопуляций иммунных клеток, а также в активации и повреждении эндотелиоцитов [15, 19, 22]. Последние через различные механизмы сами могут инициировать и поддерживать аллоиммунное повреждение трансплантата [23, 24], а также способствовать развитию аутоиммунных реакций [25–27]. Подобные эндотелиально-лейкоцитарные взаимодействия могут протекать как в клубочках, так и в тубулоинтерстициальном компартменте почки, на что косвенно указывают выявленные корреляции количества иммунных клеток в клубочках и интерстиции.

Вместе с тем, известна роль определенных субпопуляций моноцитарно-макрофагальных клеток (CD68+CD206+) в развитии фибропластических изменений, как исхода хронического повреждения любого генеза [28, 29], а значительная

инфильтрация, в том числе в зоне фиброза, указывает на текущее активное повреждение [29, 30].

В значительной части случаев (60 %) были также выявлены В-лимфоцитарные инфильтраты различного размера от единичных CD20+ клеток до значительных агрегатов с формированием образований, напоминающих третичные лимфоидные структуры (см. рис. 2). В данном исследовании было установлено, что такие инфильтраты в интерстиции при гломерулите являются независимым предиктором потери АП. В ранее произведенных исследованиях в отношении связи В-клеток в интерстиции с прогнозом получены различные данные: отсутствие влияния на выживаемость АП [31, 32], ассоциация с ее снижением [33, 34] или даже улучшение прогноза при увеличении выраженности инфильтрации интерстиция CD20+ клетками [35]. Такие противоречия могут быть отчасти объяснены гетерогенностью исследуемых групп и методик определения степени инфильтрации. Кроме того, субпопуляционный состав В-лимфоцитарных CD20+ инфильтратов может быть представлен эффекторными и регуляторными клетками [36–38]. Известно, что В-клетки способны принимать участие в Т-клеточном отторжении через непосредственную активацию Т-лимфоцитов [39] и в антительно-опосредованном отторжении через дифференцировку в плазматические клетки [40].

Нодулярные лимфоидные структуры, подобные обнаруженным в данном исследовании, могут быть выявлены при различных заболеваниях и представляют собой, как полагают, реакцию иммунной системы на хроническую антигенную стимуляцию [41, 42]. Можно предположить, что в таких случаях происходит локальный В-клеточный иммунный ответ с синтезом антител к антигенам АП и адсорбцией их в трансплантате при минимальных попаданиях в системную циркуляцию [41–45]. Существование в третичных лимфоидных структурах локального гуморального иммунитета, отличающегося от системного по специфичности и репертуару антител, показано при хроническом отторжении аллографта и заболеваниях аутоиммунного генеза [41, 42, 46].

К ограничениям данного исследования можно отнести определение только анти-HLA-ДСА, отсутствие последующих ИГХ исследований биоптатов для оценки динамики, отсутствие дифференцированного подсчета уровней инфильтрации микрососудов интерстиция и собственно интерстиция, а также ретроспективный характер исследования и отсутствие контрольной группы. Вместе с тем, к

преимуществам исследования можно отнести количество случаев и их селекцию по наличию гломерулита, а также длительный период наблюдения с оценкой твердых конечных точек прогноза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выраженность инфильтрации интерстиция CD3+, CD68+ и CD20+ клетками при гломерулите может быть предиктором прогноза выживаемости АП.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Sellares J, de Freitas DG, Mengel M et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant* 2012;12(2):388–399. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03840.x
- Lamb KE, Lodhi S, Meier-Kriesche HU. Long-term renal allograft survival in the United States: A critical reappraisal. *Am J Transplant* 2011;11(3):450–462. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03283.x
- Gaston RS, Cecka JM, Kasiske BL et al. Evidence for antibody-mediated injury as a major determinant of late kidney allograft failure. *Transplantation* 2010;90(1):68–74. doi: 10.1097/TP.0b013e3181e065de
- Loupy A, Haas M, Solez K et al. The Banff 2015 kidney meeting report: current challenges in rejection classification and prospects for adopting molecular pathology. *Am J Transplant* 2017;17(1):28–41. doi: 10.1111/ajt.14107
- Haas M, Sis B, Racusen LC, Solez K et al. Banff 2013 Meeting Report: Inclusion of C4d-negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions. *Am J Transplant* 2014;14:272–283. doi: 10.1111/ajt.12590
- Добронравов ВА, Храброва МС. Иммуноморфологические фенотипы повреждения аллогraftа почки. *Нефрология* 2017; 21(6): 9–19. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-6-9-19> [Dobronravov VA, Khrabrova MS. Immune and morphological phenotypes of kidney allograft injury. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2017; 21(6): 9–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-6-9-19>]
- Nabokow A, Dobronravov VA, Khrabrova M et al. Long-term kidney allograft survival in patients with transplant glomerulitis. *Transplantation* 2015; 99(2): 331–339. doi: 10.1097/TP.0000000000000606
- Mengel M, Reeve J, Bunnag S, et al. Scoring total inflammation is superior to the current Banff inflammation score in predicting outcome and the degree of molecular disturbance in renal allografts. *Am J Transplant* 2009;9(8):1859–1867. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02727.x
- Храброва МС, Мухаметдинова АО, Набоков АВ, Грене Х, Клим Ф, Добронравов ВА. Субпопуляции иммунных клеток при гломерулите аллогraftа почки: состав и прогностическое значение. *Нефрология* 2017; 21(6): 29–38. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-6-29-38> [Khrabrova MS, Mukhametdinova AO, Nabokow AV, Gröne H, Kliem V, Dobronravov VA. Immune cell subpopulations in kidney allograft glomerulitis: composition and prognostic significance. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2017;21(6):29–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-6-29-38>]
- Moreso F, Seron D, O'Valle F et al. Immunophenotype of glomerular and interstitial infiltrating cells in protocol renal allograft biopsies and histological diagnosis. *Am J Transplant* 2007;7:2739–2747. doi:10.1111/j.1600-6143.2007.02013.x
- Sicard A, Meas-Yedid V, Rabeyrin M et al. Computer-assisted topological analysis of renal allograft inflammation adds to risk evaluation at diagnosis of humoral rejection. *Kidney Int* 2017;92(1):214–226. doi: 10.1016/j.kint.2017.01.011
- Sellarés J, de Freitas DG, Mengel M et al. Inflammation lesions in kidney transplant biopsies: association with survival is due to the underlying diseases. *Am J Transplant* 2011;11(3):489–499. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03415.x
- Mengel M, Reeve J, Bunnag S et al. Scoring total inflammation is superior to the current Banff inflammation score in predicting outcome and the degree of molecular disturbance in renal allografts. *Am J Transplant* 2009;9(8):1859–1867
- Bräsen JH, Khalifa A, Schmitz J et al. Macrophage density in early surveillance biopsies predicts future renal transplant function. *Kidney Int* 2017;92(2):479–489. doi: 10.1016/j.kint.2017.01.029
- Piotti G, Palmisano A, Maggiore U et al. Vascular endothelium as a target of immune response in renal transplant rejection. *Front Immunol* 2014;5:505. doi: 10.3389/fimmu.2014.00505
- Kilgore KS, Schmid E, Shanley TP et al. Sublytic concentrations of the membrane attack complex of complement induce endothelial interleukin-8 and monocyte chemoattractant protein-1 through nuclear factor-kappa B activation. *Am J Pathol* 1997;150(6):2019–2031
- Valenzuela NM, Trinh KR, Mulder A et al. Monocyte recruitment by HLA IgG-activated endothelium: the relationship between IgG subclass and FcγRIIIa polymorphisms. *Am J Transplant* 2015;15(6):1502–1518. doi: 10.1111/ajt.13174
- Valenzuela NM, Mulder A, Reed EF. HLA class I antibodies trigger increased adherence of monocytes to endothelial cells by eliciting an increase in endothelial P-selectin and, depending on subclass, by engaging FcγRs. *J Immunol* 2013;190(12):6635–6650. doi: 10.4049/jimmunol.1201434
- Wyburn KR, Jose MD, Wu H et al. The role of macrophages in allograft rejection. *Transplantation* 2005;80(12):1641–1647. doi: 10.1097/01.tp.0000173903.26886.20
- Zeicher D, van Rooijen N, Rothstein DM et al. An innate response to allogeneic nonself mediated by monocytes. *J Immunol* 2009;183(12):7810–7816. doi: 10.4049/jimmunol.0902194
- Oberbarnscheidt MH, Zeng Q, Li Q et al. Non-self recognition by monocytes initiates allograft rejection. *J Clin Invest* 2014;124(8):3579–3589. doi: 10.1172/JCI74370
- Hirohashi T, Chase CM, Della Pelle P et al. A novel pathway of chronic allograft rejection mediated by NK cells and alloantibody. *Am J Transplant* 2012;12(2):313–321. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03836.x
- Kreisel D, Krupnick AS, Gelman AE et al. Non-hematopoietic allograft cells directly activate CD8+ T cells and trigger acute rejection: an alternative mechanism of allorecognition. *Nat Med* 2002; 8(3):233–239. doi:10.1038/nm0302-233
- Ishii D, Rosenblum JM, Nozaki T et al. Novel CD8 T cell alloreactivities in CCR5-deficient recipients of class II MHC disparate kidney grafts. *J Immunol* 2014;193(7):3816–3824. doi: 10.4049/jimmunol.1303256
- Jackson AM, Sigdel TK, Delville M et al. Endothelial cell antibodies associated with novel targets and increased rejection. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(5):1161–1171. doi: 10.1681/ASN.2013121277
- Cardinal H, Dieudé M, Brassard N et al. Antiperlecan antibodies are novel accelerators of immune-mediated vascular injury. *Am J Transplant* 2013;13(4):861–874. doi: 10.1111/ajt.12168
- Dieude M, Bell C, Turgeon J et al. The 20S proteasome core, active within apoptotic exosome-like vesicles, induces autoantibody production and accelerates rejection. *Sci Transl Med* 2015;16(7(318)):318ra200. doi: 10.1126/scitranslmed.aac9816
- Braga TT, Agudelo JS, Camara NO. Macrophages during the fibrotic process: M2 as friend and foe. *Front Immunol* 2015;6:602. doi: 10.3389/fimmu.2015.00602
- Toki D, Zhang W, Hor KL et al. The role of macrophages in the development of human renal allograft fibrosis in the first year after transplantation. *Am J Transplant* 2014;14(9):2126–2136. doi: 10.1111/ajt.12803
- Nankivell BJ, Shingde M, Keung KL et al. The causes, significance and consequences of inflammatory fibrosis in kidney transplantation: The Banff i-IFTA lesion. *Am J Transplant* 2018;18(2):364–376. doi: 10.1111/ajt.14609
- Scheepstra C, Bemelman FJ, Van Der Loos C et al. B

cells in cluster or in a scattered pattern do not correlate with clinical outcome of renal allograft rejection. *Transplantation* 2008;86(6):772–778. doi: 10.1097/TP.0b013e3181860a74

32. Kayler LK, Lakkis FG, Morgan C et al. Acute cellular rejection with CD20-positive lymphoid clusters in kidney transplant patients following lymphocyte depletion. *Am J Transplant* 2007;7(4):949–954. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.01737.x

33. Hippen BE, DeMattos A, Cook WJ et al. Association of CD20+ infiltrates with poorer clinical outcomes in acute cellular rejection of renal allografts. *Am J Transplant* 2005;5(9):2248–2252. doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.01009.x

34. Moreso F, Seron D, O'Valle F et al. Immune phenotype of glomerular and interstitial infiltrating cells in protocol renal allograft biopsies and histological diagnosis. *Am J Transplant* 2007;7(12):2739–2747. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.02013.x

35. Jiang Y, Wang R, Wang H et al. The Effect of Histological CD20-Positive B Cell Infiltration in Acute Cellular Rejection on Kidney Transplant Allograft Survival. *J Immunol Res* 2016;16:7473239. doi: 10.1155/2016/7473239

36. Lee KM, Stott RT, Zhao G et al. TGF-beta-producing regulatory B cells induce regulatory T cells and promote transplantation tolerance. *Eur J Immunol* 2014;44(6):1728–1736. doi: 10.1002/eji.201344062

37. Ding Q, Yeung M, Camirand G et al. Regulatory B cells are identified by expression of Tim-1 and can be induced through Tim-1 ligation to promote tolerance in mice. *J Clin Invest* 2011;121(9):3645–3656. doi: 10.1172/JCI46274

38. Lal G, Nakayama Y, Sethi A et al. Interleukin-10 from marginal zone precursor B-cell subset is required for costimulatory blockade-induced transplantation tolerance. *Transplantation* 2015;99(9):1817–1828. doi: 10.1097/TP.0000000000000718

39. Zeng Q, Ng YH, Singh T et al. B cells mediate chronic allograft rejection independently of antibody production. *J Clin Invest* 2014;124(3):1052–1056. doi: 10.1172/JCI70084

40. Nutt SL, Hodgkin PD, Tarlinton DM et al. The generation of antibody-secreting plasma cells. *Nat Rev Immunol* 2015;15(3):160–171. doi: 10.1038/nri3795

41. Thaunat O, Graff-Dubois S, Brouard S et al. Immune responses elicited in tertiary lymphoid tissues display distinctive features. *PLoS One* 2010;5(6):e11398. doi: 10.1371/journal.pone.0011398

42. Thaunat O, Patey N, Caligiuri G et al. Chronic rejection triggers the development of an aggressive intragraft immune response through recapitulation of lymphoid organogenesis. *J Immunol* 2010;185(1):717–728. doi: 10.4049/jimmunol.0903589

43. Adeyi OA, Girnita AL, Howe J et al. Serum analysis after transplant nephrectomy reveals restricted antibody specificity patterns against structurally defined HLA class I mismatches. *Transpl Immunol* 2005;14(1): 53–62. doi: 10.1016/j.trim.2005.01.001

44. Del Bello A, Congy-Jovilet N, Sallusto F et al. Donor-specific antibodies after ceasing immunosuppressive therapy, with or without an allograft nephrectomy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7(8): 1310–1319. doi: 10.2215/CJN.00260112

45. Marrari M, Duquesnoy RJ. Detection of donor-specific HLA antibodies before and after removal of a rejected kidney transplant. *Transpl Immunol* 2010;22(3-4):105–109. doi: 10.1016/j.trim.2009.12.005

46. Pipi E, Nayar S, Gardner DH et al. Tertiary Lymphoid Structures: Autoimmunity Goes Local. *Front Immunol* 2018;9: 1952. doi: 10.3389/fimmu.2018.01952

Сведения об авторах:

Проф. Добронравов Владимир Александрович, д-р мед. наук 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17. Научно-исследовательский институт нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, заместитель директора. E-mail: dobronravov@nephrolog.ru

Prof. Vladimir A. Dobronravov, MD, PhD, DSci.

Affiliations: 197022, Russia, Lva Tostogo str. 17, Research Institute of Nephrology Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, vice director. E-mail: dobronravov@nephrolog.ru

Храброва Мария Сергеевна, канд. мед. наук

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней, ассистент. Тел.: (812) 338-01-65, E-mail: hrabrovamc@gmail.com

Maria S. Khrabrova, MD, PhD.

Affiliations: 197022, Russia, Saint-Petersburg, Str. Leo Tolstoy, 17 build 54. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of Propedeutics of Internal Diseases Assistant prof. Phone: +78123380165

Мухаметдинова Анастасия Олеговна

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова. E-mail: muhametdinovanastya@mail.ru

Anastasiya O. Muhametdinova.

Affiliations: 197022, Russia, Saint-Petersburg, Str. Leo Tolstoy, 6/8. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University

Проф. Клим Фолкер

34346, Германия, г. Ганн. Мюнден, Фогельзанг, д. 105. Нефрологический центр Нижней Саксонии, директор. E-mail: v.kliem@awogsd.de.

Prof. Dr. med. Volker Kliem.

Affiliations: 34346, Germany, Hann.Muenden, Vogelsang, 105, Nephrology Center of Lower Saxony, director. E-mail: v.kliem@awogsd.de

Набоков Александр

34346, Германия, г. Ганн. Мюнден, Фогельзанг, д. 105. Нефрологический центр Нижней Саксонии, заместитель директора. E-mail: a.nabokow@awogsd.de.

Dr. med. Alexander Nabokow.

Affiliations: 34346, Germany, Hann.Muenden, Vogelsang, 105, Nephrology Center of Lower Saxony, vice director. E-mail: a.nabokow@awogsd.de

Проф. Германн-Йозеф Грёне

69120, Германия, г. Гейдельберг, Им Нойенгеймер Фелд, д. 280. Германский центр изучения рака, руководитель лаборатории клеточной и молекулярной патологии. E-mail: h.-j.groene@dkfz.de.

Prof. Dr. med. Hermann-Josef Groene

Affiliations: 69120, Germany, Heidelberg, Im Neuenheimer Feld, 280, German center of cancer research, chief of Division of cellular and molecular pathology. E-mail: h.-j.groene@dkfz.de.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 04.10.2018

Принята в печать: 14.11.2018

Article received: 04.10.2018

Accepted for publication: 04.10.2018

© А.В. Сиверина, Е.А. Скородумова, В.А. Костенко, Л.П. Пивоварова, М.Е. Малышев, О.Б. Аришкина, А.Н. Фёдоров, Е.Г. Скородумова, А.В. Рысев, 2018

УДК [616.61-001-036.11 + 616-005.8] : 575 : 615.859

Для цитирования: Сиверина А.В., Скородумова Е.А., Костенко В.А., Пивоварова Л.П., Малышев М.Е., Аришкина О.Б., Фёдоров А.Н., Скородумова Е.Г., Рысев А.В. Влияние полиморфизма генов APOE и SLCO1B1 на течение инфаркта миокарда, ассоциированного с острым повреждением почек, в стационаре и отдалённом периоде. Нефрология 2018; 22 (6): 56–63. DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-6-56-63

For citation: Siverina A.V., Skorodumova E.A., Kostenko V.A., Pivovarova L.P., Malyshev M.E., Ariskina O.B., Fedorov A.N., Skorodumova E.G., Rysev A.V. Effect of polymorphism of APOE and SLCO1B1 genes on the course of myocardial infarction associated with acute kidney injury in hospital and long-term periods. Nephrology (Saint-Petersburg) 2018; 22 (6): 56–63 (In Russ.). DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-6-56-63

*А.В. Сиверина^{*1}, Е.А. Скородумова¹, В.А. Костенко¹, Л.П. Пивоварова¹,
М.Е. Малышев¹, О.Б. Аришкина¹, А.Н. Фёдоров¹, Е.Г. Скородумова¹,
А.В. Рысев¹*

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ APOE И SLCO1B1 НА ТЕЧЕНИЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА, АССОЦИИРОВАННОГО С ОСТРЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ПОЧЕК, В СТАЦИОНАРЕ И ОТДАЛЁННОМ ПЕРИОДЕ

¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия

*A.V. Siverina^{*1}, E.A. Skorodumova¹, V.A. Kostenko¹, L.P. Pivovarova¹,
M.E. Malyshev¹, O.B. Ariskina¹, A.N. Fedorov¹, E.G. Skorodumova¹, A.V. Rysev¹*

EFFECT OF POLYMORPHISM OF APOE AND SLCO1B1 GENES ON THE COURSE OF MYOCARDIAL INFARCTION ASSOCIATED WITH ACUTE KIDNEY INJURY IN HOSPITAL AND LONG-TERM PERIODS

¹Saint Petersburg I.I. Dzhanelidze research institute of emergency medicine, Saint Petersburg, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: оценить влияние полиморфизма генов APOE и SLCO1B1 на течение инфаркта миокарда (ИМ), ассоциированного с острым повреждением почек (ОПП), в госпитальном и отдалённом периодах. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ:** обследованы 132 пациента с ИМ, которые были разделены на 2 группы: первая (I) – 68 больных с ИМ и ОПП, вторая (II) – 64 человека с ИМ без ОПП. **РЕЗУЛЬТАТЫ:** при распределении генотипов полиморфизм Leu28Pro гена APOE в исследуемых группах было выявлено, что LeuPro чаще наследовалась у больных I группы – 20,6 %, среднее значение общего холестерина (ОХ) – $6,01 \pm 0,3$ ммоль/л, а липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) – $3,37 \pm 0,21$ ммоль/л, в сравнении с больными II группы, где генотип LeuPro – 6,2 %, ОХ – $5,03 \pm 0,3$ ммоль/л, ЛПНП – $2,38 \pm 0,3$ ммоль/л, $p < 0,05$. Полиморфизм Val174Ala гена SLCO1B1 наследовался следующим образом, так генотип ValAla у пациентов I группы – 26,5 %, во II – 12,5 %, $p < 0,05$. У гетерозигот I выборки ОХ – $5,59 \pm 0,3$ ммоль/л, а ЛПНП – $3,30 \pm 0,14$ ммоль/л, во II группе ОХ – $5,19 \pm 0,29$ ммоль/л, ЛПНП – $2,75 \pm 0,23$ ммоль/л, $p < 0,05$. Клиническая картина госпитального периода у больных с ИМ и ОПП протекала с развитием большего числа осложнений, что отражалось на высокой летальности в I группе – 16,2 %, во II группе – 4,7 %, $p < 0,05$. В постгоспитальном периоде на фоне приема аторвастатина в обеих исследуемых группах отмечалась положительная тенденция снижения ОХ и ЛПНП, однако достичь целевых показателей не удалось. Летальность в отдалённом периоде в I группе – 15,4 %, во II – 2,0 %, $p < 0,05$. **ВЫВОДЫ:** у больных с ИМ и ОПП на фоне более тяжелого клинического течения заболевания как в стационаре, так и в отдалённом периоде, чаще определялись редкие аллельные варианты генов APOE и SLCO1B1, что негативно отражалось на показателях липидограммы.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, острое повреждение почек, полиморфизм генов APOE, SLCO1B1, ОХ, ЛПНП

ABSTRACT

THE AIM: to assess the effect of APOE and SLCO1B1 gene polymorphism on the course of myocardial infarction (MI) associated with acute kidney injury (AKI) in hospital and long-term periods. **PATIENTS AND METHODS:** 132 patients with MI were examined, which were divided into 2 groups: the first (I) – 68 patients with MI and AKI, the second (II) – 64 people with MI without AKI. **RESULTS:** In the distribution of genotypes, polymorphism of Leu28Pro of the APOE gene in the studied groups was revealed that LeuPro was more often inherited in patients of group I – 20,6 %, the average value of total cholesterol (TC) – $6,01 \pm 0,3$ mmol/l, and low density lipoproteins (LDL) – $3,37 \pm 0,21$ mmol/l, compared with patients of group II, where the LeuPro genotype – 6,2 %, TC – $5,03 \pm 0,3$ mmol/l, LDL – $2,38 \pm 0,3$ mmol/l, $p < 0,05$. A similar situation was typical for the polymor-

^{*}Сиверина А.В. 192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3. Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И.Джанелидзе», отдел неотложной кардиологии и ревматологии. Тел.: +7(812) 384-46-91; E-mail: gudkovanna_09@mail.ru

phism Val174Ala SLCO1B1 gene, where ValAla in patients of group I – 26,5 %, in II – 12,5 %, $p < 0.05$. In heterozygotes I sample TC – $5,59 \pm 0,3$ mmol/l, and LDL – $3,30 \pm 0,14$ mmol/l, in group II TC – $5,19 \pm 0,29$ mmol/l, LDL – $2,75 \pm 0,23$ mmol / l, $p < 0,05$. The clinical picture of the hospital period in patients with MI and AKI, proceeded with the development of a greater number of complications, which reflected in the high mortality in group I – 16,2 %, in group II – 4,7 %, $p < 0,05$. In the posthospital period, against the background of atorvastatin administration in both study groups, there was a positive trend of decrease in TC and LDL, but it was not possible to achieve the targets. Mortality in the long-term period in group I – 15,4 %, in group II – 2,0 %, $p < 0.05$. **CONCLUSIONS:** in patients with MI and AKI on the background of a more severe clinical course of the disease, both in hospital and in the long-term period, rare allelic variants of the genes APOE and SLCO1B1 were more often determined, which negatively affected the lipid profile.

Keywords: myocardial infarction, acute kidney injury, gene polymorphism APOE, SLCO1B1, total cholesterol, low density lipoproteins

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день лечение ишемической болезни (ИБС), в целом, и инфаркта миокарда, в частности, неразрывно связано с включением в терапевтические схемы статинов. Помимо гиполипидемического действия, препараты обладают плейотропными эффектами: противовоспалительным, антипролиферативным и антиоксидантным, что также оказывает положительное влияние на клинические исходы у данной когорты пациентов. Назначая статины, мы стремимся к достижению целевых показателей липидного спектра крови. Согласно Российским рекомендациям 2012 года, у пациентов очень высокого риска уровни ОХ и ЛПНП должны быть менее 4,0 и 1,8 ммоль/л соответственно [1]. А в рекомендациях 2017 года введен более низкий целевой уровень для ЛПНП – 1,5 ммоль/л [2]. Однако на практике не всегда удается достичь указанной цели, даже после модификации образа жизни и увеличения дозы статинов. Причиной во многих случаях являются особенности генотипа. Известно, что фармакологическая реакция на статины зависит от полиморфизмов генов, ответственных за их фармакокинетику и фармакодинамику, а также генов, кодирующих синтез белков-участников патогенеза атеросклероза [3].

Ген APOE влияет на метаболизм липидов, отвечая за синтез аполипопротеина Е, который в основном синтезируется в печени и входит в состав хиломикрон и ЛПНП. APOE инициирует захват и удаление ЛПНП посредством взаимодействия со специфическим рецептором на поверхности гепатоцитов; участвует в процессах: иммунорегуляции, нервной регенерации и активации липолитических ферментов (липазы печени, липазы липопротеинов и лецитин-холестеринацилтрансферазы) [4]. Однонуклеотидная замена полиморфизма Leu28Pro гена APOE приводит к изменению структуры молекулы аполипопротеина, нарушая механизм липидного обмена.

Полиморфизм Val174Ala гена SLCO1B1 кодирует полипептид С, который осуществляет

транспорт органических анионов (ОАТР-С), за счёт захвата и переноса статинов из крови в печень. Носительство аллеля Ala характеризуется сниженной работой белка-переносчика, фармакокинетическим эквивалентом чего являются замедление переноса статинов в печень и увеличение их концентрации в крови, что сопряжено с негативным воздействием на мышечную ткань, вплоть до рабдомиолиза, и неэффективностью гиполипидемической терапии [5–7]. Таким образом, редкие аллельные варианты генов APOE и SLCO1B1 являются важными предпосылками для возникновения гиперлипидемии, которая снижает функциональные возможности сердечно-сосудистой системы.

Цель: оценить влияние полиморфизма генов APOE и SLCO1B1 на течение инфаркта миокарда, ассоциированного с острым повреждением почек, в госпитальном и отдалённом периодах.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 132 пациента, лечившихся в ГБУ СПбНИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе в 2016 году по поводу ИМ. Количество мужчин в общей выборке было 60,2 %, женщин – 39,8 %. Средний возраст составил $63,1 \pm 4,2$ года. Пациентов разделили на 2 группы: первая (I) – 68 больных с ИМ и ОПП, вторая (II) – 64 человека с ИМ без ОПП. Диагностика ОПП основывалась на критериях, представленных в клинических рекомендациях KDIGO по острому повреждению почек (ОПП) [8–10]. Выборки сопоставимы по полу и возрасту. Выявление полиморфизма генов основывалось на анализе геномной ДНК человека, выделенной из лейкоцитов крови методом полимеразной цепной реакции «SNP-ЭКСПРЕСС» (ООО НПФ «Литех»). С первого дня госпитализации у всех больных определяли уровень общего холестерина и липопротеидов низкой плотности, в обязательном порядке назначали atorvastatin в дозе от 40 до 60 мг/сут. При выписке все пациенты получали рекомендации продолжить приём atorvastatina с последующим контролем биохимиче-

ских показателей через 4–6 нед, при необходимости – корректировка дозы в поликлинике. Оценка клинических показателей в отдалённом периоде основывалась на телефонном контакте с пациентами, выяснялась частота повторных госпитализаций в стационары по поводу ОКС, декомпенсации ХСН, острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), приверженность к терапии. Через 1 год у 52 человек произведен контроль липидограммы. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы Microsoft Excel 10.0. Лабораторные данные в группах представляли как $M \pm m$, где M – среднее значение, а m – средняя ошибка средней арифметической. Для оценки различий выборочных совокупностей использовали критерий Стьюдента при сравнения относительных и средних величин, также определяли отношения шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (95 % ДИ). Для всех видов анализа проводилась оценка репрезентативности полученных результатов. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение в группах генотипов полиморфизма Leu28Pro гена APOE и соответствующее им среднее значение ОХ и ЛПНП представлено в табл.1.

В представленных данных вариант LeuLeu статистически значимо чаще встречался у пациентов II группы – 92,2 % относительно 75,0 % группы I, $p < 0,05$. Однако значения ОХ – $5,00 \pm 0,37$ ммоль/л и ЛПНП – $2,78 \pm 0,12$ ммоль/л не имели достоверной разницы с I выборкой, где ОХ – $5,26 \pm 0,16$ ммоль/л, а ЛПНП – $3,13 \pm 0,14$ ммоль/л, $p > 0,05$. Гетерозигота LeuPro чаще наследовалась у больных I группы – 20,6 %, также у этих пациентов определяли в крови высокие значения ОХ – $6,01 \pm 0,3$ ммоль/л и ЛПНП – $3,37 \pm 0,21$ ммоль/л в сравнении с больными II группы, где генотип LeuPro – 6,2 %, ОХ – $5,03 \pm 0,3$ ммоль/л, ЛПНП – $2,38 \pm 0,3$ ммоль/л, $p < 0,05$. Генотип ProPro выявлялся достаточно редко, так в I группе определялся у 4,4 % человек и только у одного больного II группы (1,6 %), $p > 0,05$. Показатели липидограммы у этих пациентов имели высокие значения, в выборке с ИМ и ОПП среднее значение ОХ – $6,32 \pm 0,84$ ммоль/л, ЛПНП – $3,13 \pm 0,06$ ммоль/л, во II группе лабораторные данные одного пациента составили: ОХ – 5,6 ммоль/л, ЛПНП – 2,3 ммоль/л соответственно, провести статистическое сравнение между группами не удалось за счёт малой численности II группы.

Генотипы полиморфизма Val174Ala гена SLC01B1 в исследуемых когортах представлены в табл. 2.

Гомозигота ValVal достоверно чаще определялась во II группе – 85,9 % относительно

Таблица 1 / Table 1

Распределение генотипов полиморфизма Leu28Pro гена APOE по отношению к средним значениям ОХ и ЛПНП в исследуемых группах

The distribution of the genotypes of Leu 28 Pro polymorphism of the APOE gene with respect to the mean values of TC and LDL in the studied groups

Группы Генотип	Группа I n = 68			Группа II n = 64		
	n, (%)	ОХ, ммоль/л	ЛПНП, ммоль/л	n, (%)	ОХ, ммоль/л	ЛПНП, ммоль/л
LeuLeu	51 (75,0)	$5,26 \pm 0,16$	$3,13 \pm 0,14$	59* (92,2)	$5,00 \pm 0,37$	$2,78 \pm 0,12$
LeuPro	14* (20,6)	$6,01 \pm 0,3^*$	$3,37 \pm 0,21^*$	4 (6,2)	$5,03 \pm 0,3$	$2,38 \pm 0,3$
ProPro	3 (4,4)	$6,32 \pm 0,84$	$3,13 \pm 0,06$	1 (1,6)	5,6	2,3

Примечание. n – число пациентов; * $p < 0,05$ при сравнении между I и II группами.

Таблица 2 / Table 2

Распределение генотипов полиморфизма Val174Ala гена SLC01B1 по отношению к средним значениям ОХ и ЛПНП в группах

The distribution of the genotypes of the polymorphism Val174Ala SLC01B1 gene in relation to the average values of TC and LDL in groups

Группы Генотип	Группа I n = 68			Группа II n = 64		
	n, (%)	ОХ, ммоль/л	ЛПНП, ммоль/л	n, (%)	ОХ, ммоль/л	ЛПНП, ммоль/л
ValVal	48 (70,6)	$5,04 \pm 0,14$	$3,02 \pm 0,16$	55* (85,9)	$5,08 \pm 0,39$	$2,83 \pm 0,37$
ValAla	18* (26,5)	$5,59 \pm 0,3^*$	$3,30 \pm 0,14^*$	8 (12,5)	$5,19 \pm 0,29$	$2,75 \pm 0,23$
AlaAla	2 (2,9)	$6,76 \pm 0,04$	$3,45 \pm 0,35$	1 (1,6)	4,4	2,8

Примечание. n – число больных; * $p < 0,05$ при сравнении между I и II группами.

больных I группы – у 70,6 % больных, $p < 0,05$. Значения ОХ – $5,04 \pm 0,14$ ммоль/л и ЛПНП – $3,13 \pm 0,14$ ммоль/л в I группе и ОХ – $5,08 \pm 0,39$ ммоль/л, ЛПНП – $2,83 \pm 0,37$ ммоль/л во II статистически не отличались, $p > 0,05$. Генотип ValAla у пациентов с ИМ и ОПП встречался в 26,5 %, в группе II – в 12,5 %, $p < 0,05$. У гетерозигот I выборки среднее значение ОХ – $5,59 \pm 0,3$ ммоль/л, а ЛПНП – $3,30 \pm 0,14$ ммоль/л, во II группе ОХ – $5,19 \pm 0,29$ ммоль/л, ЛПНП – $2,75 \pm 0,23$ ммоль/л, статистическая разница отмечалась между показателями ЛПНП, $p < 0,05$. Гомозигота AlaAla выявлялась редко, в I группе у 2 больных, где среднее значение ОХ – $6,76 \pm 0,04$ ммоль/л и ЛПНП – $3,45 \pm 0,35$ ммоль/л были высокими, однако достоверной разницы с группой сравнения не определялось, в ней генотип AlaAla определялся у 1 больного и показатели липидограммы имели следующие значения: ОХ – 4,4 ммоль/л, ЛПНП – 2,8 ммоль/л.

Для оценки тяжести течения госпитального периода в группах рассматривали частоту распределения случаев острой сердечной недостаточности (ОСН) III–IV классов по Killip, хронической сердечной недостаточности (ХСН) III–IV функциональных классов (ФК) по Нью-Йоркской классификации (NYHA), желудочковых нарушений сердечного ритма (ЖНСП), рецидивов острого коронарного синдрома (ОКС), что представлено на рис. 1.

ОСН III–IV классов по Killip в 3 раза чаще развивалась у больных с ИМ и ОПП (19,1 %) по сравнению с выборкой без повреждения почек – 6,25 %, $p < 0,05$. ХСН III–IV ФК по NYHA в группе I – 19,1 %, в группе II – 6,25 %, $p < 0,05$. Желудочковые нарушения сердечного ритма высоких градаций у пациентов группы I развивались в 25,0 % случаев против 10,9 % в группе II, $p < 0,05$. Рецидивы ОКС наблюдали чаще у больных с ИМ и ОПП (группа I) в сравнении с пациентами с ИМ без повреждения почек (группа II) при $p < 0,05$ (рис. 2).

На представленном рисунке обращают на себя внимание статистически значимо более высокие цифры госпитальной летальности в выборке с ИМ и ОПП – 16,2 % относительно группы сравнения – 4,7 %, $p < 0,05$, что также подтверждалось отношением шансов – 3,92 с 95 % ДИ (1,04; 14,79).

Из 118 человек, выписанных из стационара, через 1 год удалось связаться и оценить клиническую картину у 103 больных. Судьба 15 пациентов осталась невыясненной по различным причинам: сменили место жительства, не доступны телефонному контакту. В стационар для контроля липидо-

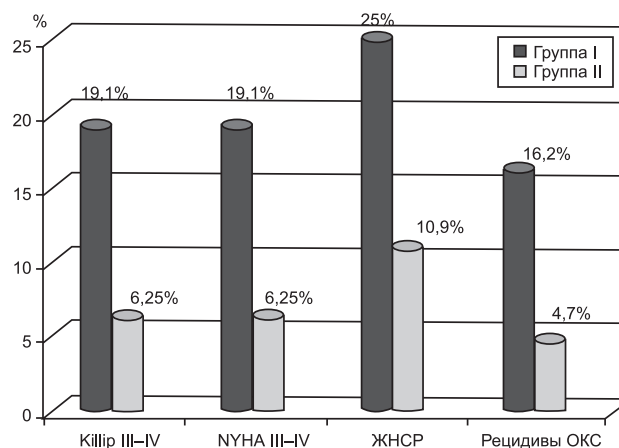


Рис. 1. Клиническая картина у больных исследуемых групп в госпитальном периоде.

Значение p при попарных сравнениях внутри групп были $< 0,05$. NYHA – класс сердечной недостаточности по Нью-Йоркской классификации; ЖНСП – желудочковые нарушения сердечного ритма; ОКС – острый коронарный синдром.

Picture 1. The clinical picture in patients of the studied groups in the hospital period.

Note: p values in pairwise comparisons within groups were $< 0,05$. NYHA-class of heart failure according to the New York classification, VHRD-ventricular heart rhythm disorders, ACS-acute coronary-syndrome.

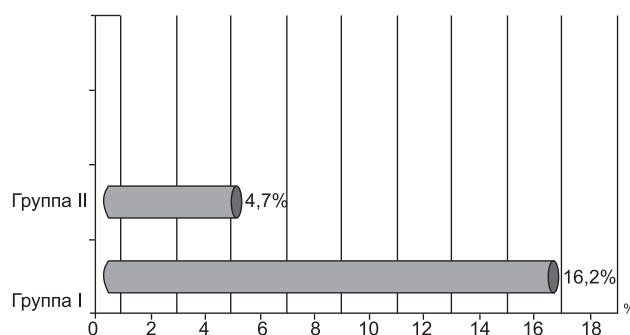


Рис. 2. Госпитальная летальность.

Значение p при попарных сравнениях внутри групп были $< 0,05$. Picture 2. Hospital mortality.

Note: p values in pairwise comparisons within groups were $< 0,05$.

граммы пришли 52 человека, оставшиеся 40 больных по различным причинам отказались.

В постгоспитальном периоде, за счёт меньшего количественного состава, определяли среднее значение ОХ и ЛПНП для каждой группы в целом без распределения по генотипам, данные представлены в табл. 3.

Среднее значение общего холестерина в группе I составило $4,27 \pm 0,11$ ммоль/л, что было статистически выше, чем в группе II – $3,97 \pm 0,10$ ммоль/л, $p < 0,05$. Концентрация в крови больных ЛПНП: в группе I – $2,33 \pm 0,10$ ммоль/л, в группе II – $2,08 \pm 0,13$ ммоль/л, достоверной разницы не выявлено, $p > 0,05$. Среднее значение общего холестерина в группе I составило $4,27 \pm 0,11$ ммоль/л, что,

Таблица 3 / Table 3

Распределение ОХ и ЛПНП у больных исследуемых групп в отдалённом периоде
Distribution of TC and LDL in patients of the studied groups in the long-term period

Показатель	Группы	Группа I n=29	Группа II n=23	p
ОХ, ммоль/л		4,27±0,11	3,97±0,10	<0,05
ЛПНП, ммоль/л		2,33±0,10	2,08±0,13	<0,05

Примечание. n – число больных; ОХ – общий холестерин; ЛПНП – липопротеины низкой плотности.

Таблица 4 / Table 4

Неблагоприятные сердечно-сосудистые события у пациентов через 1 год после выписки из стационара

Unfavorable cardiovascular events at the patients a year after discharge from the hospital

Показатель	Группы	Группа I n=52	Группа II n=51	Всего n=103
Повторный ОКС, в том числе повторный ИМ, n (%)		10 (19,2)* 6 (11,5)	3 (5,8) 2 (3,9)	13 (12,6) 8 (7,8)
Декомпенсация ХСН, n (%)		4 (7,7)	1 (1,9)	5 (4,9)
ОНМК, n (%)		1 (1,9)	1 (1,3)	2 (1,9)

Примечание. n – число пациентов; * p<0,05 по сравнению между I и II группами. ОКС – острый коронарный синдром; ИМ – инфаркт миокарда; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

несмотря на положительную динамику на фоне приёма аторвастатина, было достоверно выше, чем в группе II – 3,97±0,10 ммоль/л, p<0,05. Важно отметить, что в группе больных с ИМ без повреждения почек были достигнуты целевые значения ОХ (менее 4,0 ммоль/л). Также в обеих группах отмечалась положительная тенденция снижения концентрации ЛПНП: в группе I – 2,33±0,10 ммоль/л, в группе II – 2,08±0,13 ммоль/л, достоверной разницы не выявлено, однако, целевых показателей для ЛПНП (<1,8 ммоль/л) в исследуемых когортах достичь не удалось.

Частота анализируемых сердечно-сосудистых событий в период наблюдения представлена в табл. 4.

Повторный ОКС достоверно чаще развивался

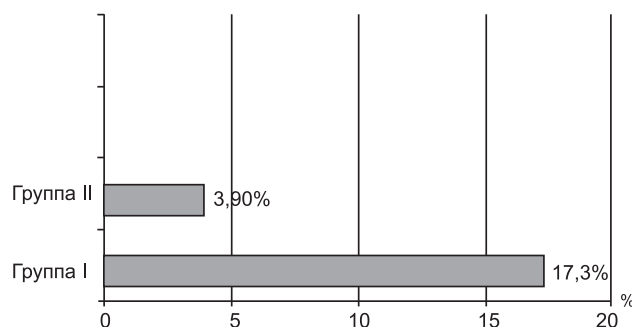


Рис. 3. Летальность в исследуемых группах через 1 год после выписки.

Значение p при попарных сравнениях внутри групп были <0,05. Picture 3. Mortality in the studied groups one year after discharge. Note: p values in pairwise comparisons within groups were <0,05

у пациентов с ИМ и ОПП – 19,2 % против 5,8 % в группе сравнения, p<0,05. Повторный ИМ в I группе выявлялся у 11,5 % относительно 3,9 % во II группе, p>0,05. Госпитализации пациентов по поводу декомпенсации ХСН также преобладали в I группе – 7,7 % относительно 1,95 % II, p>0,05. ОНМК произошло у 1,9 % пациентов общей выборки.

Смертность в отдалённом периоде представлена на рис. 3. Характеристика летальных исходов представлена в табл. 5.

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день знание генотипических характеристик пациента позволяет не только оценить риск развития жизнеугрожающих состояний, но и правильно определить тактику их профилактики. В первую очередь это касается оптимизации использования липидснижающей терапии (статинов). Так, по данным литературы, у лиц, предрасположенных к функциональным отклонениям в работе сердечно-сосудистой системы, значительно чаще выявляется носительство аллеля 28Pro, чем в случайных выборках населения. При наличии 28Pro риск вероятности развития ИБС повышается в 5,3 раза, а при совместном наследовании 28Pro аллеля гена APOE и его изоформы APOE*4 – более чем в 20 раз [11]. Проведенная оценка распределения в исследуемых группах генотипов полиморфизма Leu28Pro гена APOE и со-

Таблица 5 / Table 5

Смертельные исходы в течение 1 года после выписки
Fatal outcomes during the year after discharge

Показатель	Группы	Группа I n=52	Группа II n=51	Всего n=103	ОШ при 95 % ДИ
Кардиальная смерть, n (%)		8 (15,4)*	1 (2,0)	9 (8,7)	9,09 [1,09;75,59]
Смерть от других причин, n (%)		1 (0,97)	1 (0,97)	2 (1,94)	0,98 [0,06;16,11]

Примечание. n – число пациентов; * p<0,05 между I и II группами; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

ответствующих им средних значений ОХ и ЛПНП показала, что у больных с ИМ и ОПП отмечалось статистически значимое носительство гетерозиготного генотипа (LeuPro), которому также соответствовали достоверно высокие показатели содержания в крови ОХ и ЛПНП. Гомозиготный тип наследования (ProPro) выявлялся достаточно редко в обеих выборках и не имел статистических различий, однако показатели липидограммы у этих пациентов были высокими. Аналогичная ситуация прослеживалась и при изучении распределение генотипов полиморфизма Val174Ala гена SLC01B1, ответственного за чувствительность пациентов к терапии статинами. Носительство гетерозиготного генотипа (ValAla) в 2 раза чаще встречалось у больных с ИМ и ОПП, что отражалось на лабораторных показателях, так, среднее значение ОХ и ЛПНП были достоверно выше у пациентов I группы и соответствовало данным литературы [5, 7]. Гомозигота AlaAla выявлялась редко в обеих группах, вследствие чего статистическая разница не определялась. В представленных ранее данных гомозиготы с аллелями Pro и Ala чаще встречались у пациентов с ИМ и ОПП [12].

Клиническая картина госпитального периода у больных с ИМ и ОПП протекала значительно тяжелее, что отражалось на высокой частоте развития случаев как ОСН III–IV классов по Killip, так и ХСН III–IV ФК по Нью-Йоркской классификации, желудочковых нарушений сердечного ритма, рецидивов острого коронарного синдрома. По данным различных источников, у больных с ИМ и развившимся на фоне него ОПП более чем в 32 % увеличивается частота неблагоприятных ближайших исходов (повторные госпитализации, высокая летальность) [9]. Так, в исследовании, представленном Makenzi и соавт., у пациентов с ИМ и ОПП летальный исход регистрировался в 21 % случаев против 1 % в группе с ИМ без ОПП [13].

В постгоспитальном периоде на фоне приёма аторвастатина в обеих группах отмечалась положительная динамика снижения средних значений ОХ и ЛПНП, однако, целевых показателей для ЛПНП (1,8 ммоль/л) в исследуемых когортах достичь не удалось.

Количество повторных госпитализаций в течение 1 года после выписки из стационара также преобладало в группе с ИМ и ОПП. Основными причинами являлись рецидивы ОКС и декомпенсация ХСН, что отражалось и на высокой общей летальности в отдаленном периоде, она была в 4,5 раза выше в выборке с повреждением почек.

Важно отметить, что такая высокая летальность пациентов как в госпитальном периоде, так и в отдалённом, сопоставима с данными литературы [13, 14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных с ИМ и ОПП достоверно чаще встречался гетерозиготный тип полиморфизма Leu28Pro гена APOE и Val174Ala гена SLC01B1, однонуклеотидные замены в которых потенцируют гиперлипидотеинемиию, что подтверждалось высокими показателями ОХ и ЛПНП.

Клиническое течение ИМ в группе с ОПП на фоне генетически детерминированной гиперлипидемии характеризовалось большим числом осложнений: ОСН и ХСН, желудочковых аритмий, рецидивов ОКС и летальных исходов.

Несмотря на длительной приём аторвастатина, у больных с ИМ и ОПП через 1 год отмечались более высокие значения ОХ и ЛПНП, чем в группе контроля, где удалось добиться целевых показателей липидограммы, рекомендованных для больных с ИМ.

В отдалённом периоде клиническое течение заболевания в группе с ИМ и ОПП достоверно чаще осложнялось повторными госпитализациями по поводу ОКС, что вело и к более высокой летальности в исследуемой когорте.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Российское кардиологическое общество; Национальное общество по изучению атеросклероза; Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (V пересмотр). *Российский кардиологический журнал* 2012; (4): 4–32 [Rossijskoe kardiologicheskoe obshchestvo. Nacionalnoe obshchestvo po izucheniyu ateroskleroza. Rossijskoe obshchestvo kardiosomaticheskij rehabilitacii i vtorichnoj profilaktiki. Diagnostika i korrekciya narushenij lipidnogo obmena s celyu profilaktiki i lecheniya ateroskleroza. Rossijskie rekomendacii (v peresmotr). *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal* 2012; (4): 4–32]. doi:org/10.15829/1560-4071-2012-4s1.
2. Российское кардиологическое общество; Национальное общество по изучению атеросклероза; Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (V пересмотр). *Атеросклероз и дислипидемии* 2017; 28 (3): 5–23 [Rossijskoe kardiologicheskoe obshchestvo. Nacionalnoe obshchestvo po izucheniyu ateroskleroza. Rossijskoe obshchestvo kardiosomaticheskij rehabilitacii i vtorichnoj profilaktiki. Diagnostika i korrekciya narushenij lipidnogo obmena s cel'yu profilaktiki i lecheniya ateroskleroza. Rossijskie rekomendacii (V peresmotr). *Ateroskleroz i Dislipidemii* 2017; 28(3):5–23]
3. Сычёв ДА, Семёнов АВ, Ременская ГВ и др. Фармакогенетика ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов): возможности индивидуализации терапии на основе генотипа. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2006; 5(1): 100–104 [Sychev DA, Semenov AV, Ramenskaya GV et al.

Pharmacogenetics of HMG-CoA reductase inhibitors (statins): perspectives of individualized, genotype-based therapy. *Cardiovascular therapy and prevention* 2006;5(1):100–104]. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.09.004

4. Heng CK, Saha N, Tay JS. Lack of association of apolipoprotein E polymorphism with plasma Lp(a) levels in the Chinese. *Clin. Genetics* 1995; (48): 120–153. PMID:8556815

5. Шувев ГН, Сычев ДА, Грачев АВ. Полиморфизм гена SLCO1B1, ассоциированный с развитием статин-индуцированной миопатии, уровень витамина D у российских пациентов с гиперлипидемиями. *Креативная кардиология* 2015; (4): 40–45. [Shuev GN, Sychev DA, Grachev AV. Gene polymorphism of SLCO1B1, associated with the development of statin-induced myopathy, levels of vitamin D in Russian patients with hyperlipidemia. *Creative cardiology* 2015; (4):40–45]. doi: 10.15275/kreatkard.2015.04.05

6. Петров ВИ, Смушева ОН, Соловкина ЮВ и др. Полиморфизм гена SLCO1B1 и статин-ассоциированная миопатия у российских пациентов. *Российский кардиологический журнал* 2014; (10) 69–72. [Petrov VI, Smuseva ON, Solovkina YV et al. The SLCO1B1 gene polymorphism and statin-induced myopathy in Russian patients. *Russian Journal of Cardiology* 2014; (10):69–72]. doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-69-072

7. Хохлов АА, Сычев ДА. Безопасность применения статинов с точки зрения доказательной медицины: фармакогенетические, фармакокинетические аспекты. *Проблемы стандартизации в здравоохранении* 2015; (7-8): 21–27 [Khokhlov AA, Sychev DA. Safety of statins in terms of evidence of evidence medicine: pharmacogenetic, pharmacokinetic aspects. *Health standardization problems* 2015; (7-8): 21–27]

8. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury Kidney International supplements. Kidney International supplements Volume 2/issue 1/ March 2012 <http://www.kidney-international.org>.

9. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Румянцев АШ, Каюков ИГ. Острое повреждение почек. Медицинское информационное агентство, М., 2015; 228–238 [Smirnov AV, Dobronravov VA, Rumyantsev AS, Kayukov IG. Acute kidney injury. Medical information Agency, M., 2015; 228–238]

10. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Добронравов ВА, Кучер А.Г. Острое повреждение почек – новое понятие в нефрологии. *Клиническая нефрология* 2009; (1): 11–15 [Smirnov AV, Kayukov IG, Dobronravov VA, Kucher AG. Acute kidney injury – a new definition in nephrology. *Clinical nephrology* 2009; 1: 11–15]

11. Utennan G, Steinmetz A, Weber W. Genetic control of human apolipoprotein E polymorphism: comparison of one- and two- dimensional techniques of isoprotein, analysis. *Hum Genet* 1982; (60): 344–351. doi <https://doi.org/10.1007/BF00569216>

12. Сиверина АВ, Скородумова ЕА, Костенко ВА и др. Генетические варианты функционирования ключевых патогенетических механизмов у пациентов с инфарктом миокарда и острым кардиоренальным синдромом. *Трансляционная медицина* 2017; 4(6): 6–12. [Siverina AV, Skorodumova EA, Kostenko VA et al. Genetic variants of functioning of the key pathogenetic mechanisms in patients with myocardial infarction and acute cardiorenal syndrome. *Translational medicine* 2017; 4(6): 6–12]. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2017-4-6-6-12>

13. Marenzi G, Gabiati A, Bertoli SV, et al. Incidence and relevance of acute kidney injury in patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2013; 20 (1): 816–822

14. Арутюнов ГП, Оганезова ЛГ. Острый инфаркт миокарда и почечная функция. *Клиническая нефрология* 2010; (3): 39–43 [Arutiunov GP, Oganезова LG. Acute myocardial infarction and kidney function. *Clinical nephrology* 2010; 3: 39–43]

Сведения об авторах:

Сиверина Анна Викторовна

Россия, 192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3. Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им.

И.И. Джанелидзе», отдел неотложной кардиологии и ревматологии, врач-кардиолог. Тел.: +7(812)384-46-91; E-mail: gudkovanna_09@mail.ru

Anna V. Siverina, MD.

Affiliations: Russia 192242, Saint-Petersburg, Budapeshtskaya Street, 3, cardiologist of Department of emergency cardiology and rheumatology, St. Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine. Phone: +7(812)384-46-91; E-mail: gudkovanna_09@mail.ru.

Скородумова Елена Андреевна, д-р мед. наук

Россия, 192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3. Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», отдел неотложной кардиологии и ревматологии, старший научный сотрудник. Тел.: +7(812)384-46-91; E-mail: elskor@mail.ru.

Elena A. Skorodumova, MD, PhD.

Affiliations: Russia 192242, Saint-Petersburg, Budapeshtskaya Street, 3, senior researcher at Department of emergency cardiology and rheumatology, St. Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine. Phone: +7(812)384-46-91; E-mail: elskor@mail.ru.

Костенко Виктор Авенирович, канд. мед. наук

Россия, 192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3. Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», руководитель отдела неотложной кардиологии и ревматологии. Тел.: +7(812) 384-46-91; E-mail: vic2012tor@gmail.com.

Viktor A. Kostenko, MD, PhD.

Affiliations: Russia 192242, Saint-Petersburg, Budapeshtskaya Street, 3, head of Department of emergency cardiology and rheumatology St. Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine. Phone +7(812) 384 46 91 E-mail: vic2012tor@gmail.com.

Пивоварова Людмила Павловна, д-р мед. наук

Россия, 192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3. Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», руководитель отдела лабораторной диагностики. Тел.: +7(812) 384-46-68; E-mail: pivovaroval@yandex.ru.

Ludmila P. Pivovarova, MD, PhD.

Affiliations: Russia 192242, Saint-Petersburg, Budapeshtskaya Street, 3, head of Department of laboratory diagnostics, St. Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine. Phone: +7(812)384-46-68; E-mail: pivovaroval@yandex.ru.

Малышев Михаил Евгеньевич, д-р биол. наук

Россия, 192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3. Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», заведующий городской лабораторией иммуногенетики и серодиагностики. Тел.: +7(812)384-46-68; E-mail: malyshev1972@yandex.ru.

Mikhail E. Malyshev, PhD.

Affiliations: Russia 192242, Saint-Petersburg, Budapeshtskaya Street, 3, head of municipal laboratory of immunogenetics and serodiagnostics, St. Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine. Phone: +7(812)384-46-68; E-mail: malyshev1972@yandex.ru.

Арискина Ольга Борисовна, канд. биол. наук
Россия, 192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3. Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», научный сотрудник, отдел лабораторной диагностики. Тел.: +7(812)384-46-68; E-mail: olga.ariskina@mail.ru.

Olga B. Ariskina, PhD.

Affiliations: Russia 192242, Saint-Petersburg, Budapeshtskaya Street, 3, researcher of Department of laboratory diagnostics, St. Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine. Phone: +7(812)384-46-68; E-mail: olga.ariskina@mail.ru.

Фёдоров Артём Николаевич

Россия, 192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3. Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», отдел неотложной кардиологии и ревматологии, врач-кардиолог. Тел.: +7(812)384-46-91; E-mail: artem_fedorov@inbox.ru.

Artyom N. Fedorov, MD.

Affiliations: Russia 192242, Saint-Petersburg, Budapeshtskaya Street, 3, cardiologist of Department of emergency cardiology and rheumatology, St. Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine. Phone: +7(812)384-46-91; E-mail: artem_fedorov@inbox.ru.

Скородумова Елизавета Геннадьевна

Россия, 192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3. Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им.

И.И. Джанелидзе», отдел неотложной кардиологии и ревматологии, младший научный сотрудник. Тел.: +7(812)384-46-91; E-mail: lisavetta91@mail.ru.

Elizaveta G. Skorodumova.

Affiliations: Russia 192242, Saint-Petersburg, Budapeshtskaya Street, 3, MSc, of Department of emergency cardiology and rheumatology, St. Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine. Phone: +7(812)384-46-91; E-mail: lisavetta91@mail.ru.

Доц. Рысев Александр Васильевич, канд. мед. наук

Россия, 192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3. Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», заместитель главного врача по терапии, заслуженный врач России. Тел.: +7(812) 384-46-25 E-mail: 79213221618@yandex.ru.

Alexander V. Rysev, PhD/

Affiliations: Russia 192242, Saint-Petersburg, Budapeshtskaya Street, 3, honored doctor of the Russian Federation, chief therapist, St. Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine. Phone +7(812) 384-46-25 E-mail: 79213221618@yandex.ru.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 03.10.2018

Принята в печать: 14.11.2018

Article received: 03.10.2018

Accepted for publication: 14.11.2018

© А.В. Гордиенко, Б.Г. Лукичев, А.В. Сотников, Д.В. Носович, А.А. Чертищева, С.Ю. Епифанов, З.Н. Година, Нгуен Ван Тханг, 2018
УДК [616.12-005.8 + 616.61]-055.1 : 616.1-02 : 613.1

Для цитирования: Гордиенко А.В., Лукичев Б.Г., Сотников А.В., Носович Д.В., Чертищева А.А., Епифанов С.Ю., Година З.Н., Нгуен Ван Тханг. Факторы риска сердечно-сосудистой патологии у мужчин моложе 60 лет с инфарктом миокарда и нарушением функции почек в разные сезоны года. Нефрология 2018; 22 (6): 64–69. DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-6-64-69

For citation: Godienko A.V., Lukichev B.G., Sotnikov A.V., Nosovich D.V., Chertisheva A.A., Epifanov S.Yu., Godina Z.N., Nguyen Van Thang. Cardiovascular risk factors in men under 60 years old with myocardial infarction and renal dysfunction in different seasons of a year. Nephrology (Saint-Petersburg) 2018; 22 (6): 64–69 (In Russ.). DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-6-64-69

*А.В. Гордиенко^{*1}, Б.Г. Лукичев², А.В. Сотников¹, Д.В. Носович¹,
А.А. Чертищева¹, С.Ю. Епифанов³, З.Н. Година⁴, Нгуен Ван Тханг¹*

ФАКТОРЫ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ У МУЖЧИН МОЛОЖЕ 60 ЛЕТ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИИ ПОЧЕК В РАЗНЫЕ СЕЗОНЫ ГОДА

¹ Кафедра госпитальной терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург; ² кафедра пропедевтики внутренних болезней Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; ³ отделение рентгено-рургических методов диагностики и лечения Клинической больницы Управления делами Президента Российской Федерации, Москва; ⁴ Лечебно-реабилитационный клинический центр Министерства обороны Российской Федерации, Москва, Россия

*A.V. Godienko¹, B.G. Lukichev², A.V. Sotnikov¹, D.V. Nosovich¹,
A.A. Chertisheva¹, S.Yu. Epifanov³, Z.N. Godina⁴, Nguyen Van Thang¹*

CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN MEN UNDER 60 YEARS OLD WITH MYOCARDIAL INFARCTION AND RENAL DYSFUNCTION IN DIFFERENT SEASONS OF A YEAR

¹ Department of Hospital Therapy of the Military Medical Academy named after SM. Kirov, St. Petersburg; ² Department of Propaedeutics of Internal Disease of the First Pavlov St.-Petersburg State Medical University; ³ Department Clinical Hospital of the Department of Affairs of the President of the Russian Federation, Moscow; ⁴ Treatment and Rehabilitation Clinical Center of the Ministry of defense of the Russian Federation, Moscow, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: оценить распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у мужчин моложе 60 лет с инфарктом миокарда (ИМ) и нарушением функции почек в разные сезоны года для улучшения профилактики и лечения этой категории больных. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Изучены результаты стационарного обследования 412 мужчин моложе 60 лет с ИМ за период 2000–2015 гг., имеющих расчетную скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по СКД-ЕРІ (2009 г., модификация 2011 г.) в первые 48 ч ИМ 30–59 мл/мин/1,73 м² (61 пациент) и более 60 мл/мин/1,73 м² (351 человек). Дополнительно собирали информацию о состояниях, способствующих развитию ИМ, и факторах, провоцирующих его возникновение. Сравнивали частоту наблюдения этих факторов в группах с дисфункцией почек (ДП) и нормальным уровнем СКФ. Оценка сезонных отличий выполнена разделением событий по климатическим периодам на основании изменений среднесуточной температуры воздуха Санкт-Петербурга. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** ДП наблюдали у 14,8 % обследованных. Частота ее выявления преобладала в весенний и зимний (по 22 %) периоды. У пациентов с пониженной СКФ чаще обнаруживали артериальную гипертензию (АГ), умеренное ожирение, АГ кризы, частые простудные заболевания. С меньшей частотой – ожирение средней тяжести и связь проявлений ИБС с сезонами года. Пациенты с ДП характеризовались более выраженной дислипидемией за счет гипертриглицеридемии и повышения уровня липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) в первые часы ИМ. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Основной причиной ДП у мужчин моложе 60 лет в начальные часы ИМ оказалась АГ. Ее сочетание со склонностью к частым простудным заболеваниям вне зависимости от наличия сахарного диабета и ожирения весной и зимой указывает на риск ДП в острый период ИМ. Для этих пациентов характерны дислипидемии, выявление которых требует оценки уровней триглицеридов и ЛПОНП.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, дисфункция почек, факторы риска, сезонная изменчивость, возрастные особенности, скорость клубочковой фильтрации

ABSTRACT

THE AIM. Investigation of cardiovascular diseases (CVD) risk factors prevalence in men under 60 years old with myocardial infarction (MI) and renal dysfunction depending on a year season for enhanced prevention and treatment management of aforementioned target population. **PATIENTS AND METHODS.** In-patient treatment results analyses of 412 men in total under

*Гордиенко А.В. 194044, Санкт-Петербург, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, кафедра госпитальной терапии. Тел.: +7-921-359-77-79, E-mail: gord503@mail.ru

60 y.o. with MI for the period of 2000-2015 indicated that within primary 48 hours from the MI onset 61 patients were having 30-59 mL/min/1,73 m² estimated glomerular filtration rate (CKD-EPI 2009, modification 2011) and 351 patients were having more than 60 mL/min/1,73 m² respectively. Collection of supplemental information about MI promotive conditions and disease triggers was done with their manifestation rate comparison in groups of patients with renal dysfunction (RD) and normal CKD-EPI. Seasonal differences evaluation was performed with separation of events by climatic time intervals based on mean daily air temperature changes in St. Petersburg, Russia. **RESULTS.** RD was observed in 14.8% of the examined cases. The frequency of its detection prevailed in the spring and winter (22% each) seasons. Arterial hypertension (AH), mild obesity, hypertensive crisis events, frequent colds occurrences were noted to be detected more frequently in patients with the RD. Moderate obesity along with Ischemic Heart Disease (IHD) manifestations depending from a year season were noted less frequently. In first hours from a MI onset, RD patients demonstrated expressed dyslipidemia evidences due to hypertriglyceridemia and elevated levels of very low density lipoproteins (VLDL). **CONCLUSIONS.** AH was noted to be the main cause of DP in men under 60 years old in their initial hours from the IM onset. Its presence in combination with frequent colds predisposition, regardless of diabetes and obesity presence in spring and winter attributes RD development risk in MI acute period. Dyslipidemia is indicative for this type of patients, and that brings the need to assess triglyceride and VLDL blood levels.

Keywords: myocardial infarction, risk factors, seasonal features, age characteristics, glomerular filtration rate

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что дисфункция почек (ДП) удваивает риск смерти при острых коронарных синдромах, а также неблагоприятных сердечно-сосудистых событиях в ближайшем и отдаленном периодах ИМ [1]. При этом сообщается о недостаточной информации о причинах и механизмах высокого риска осложнений у пациентов со сниженной СКФ при ИМ для определения стратегии лечения в этой популяции из-за отсутствия необходимых исследований [1]. Считается, что по этой причине пациенты с ДП часто не получают адекватного лечения [1]. Известно также, что нефрологические факторы прогноза ИМ отличаются сезонной вариабельностью [2], однако ее выраженность и значение точно не известны.

Цель – оценить распространенность факторов риска ССЗ у мужчин моложе 60 лет с ИМ и нарушением функции почек в разные сезоны года для улучшения профилактики и лечения этой категории больных.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы результаты лечения 412 мужчин в возрасте 19–60 лет по поводу ИМ в период с 2000 по 2015 г. в стационарах Санкт-Петербурга. В исследование включали только пациентов с ИМ тип 1 по третьему универсальному определению этого заболевания (2013) при верификации диагноза аутопсией и/или повышением активности кардиоспецифических ферментов, а также имеющих расчетную СКФ по CKD-EPI (2009 г., модификация 2011 г.) 30 мл/мин/1,73 м² и более [1]. По величине этого показателя в первые 48 ч заболевания пациентов разделили на две группы: с дисфункцией почек (СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м², 61 пациент, средний возраст 52,7±5,1 года) и с нормальным уровнем СКФ (351 пациент, средний возраст 51,1±6,2 года). У большинства

обследованных отсутствовали сведения об уровнях креатинина и СКФ до развития ИМ или указания на повреждение почек в течение 3 мес перед этим событием. Выделенные группы значимо не отличались по возрасту, частоте Q-ИМ (50,8 и 55,6 % соответственно), повторных ИМ (47,5 и 41,6 % соответственно), локализации поражений (передние 45,9 и 50,1 %; нижние 45,9 и 39,9 %; другие – 8,2 и 10,0 % соответственно) и летальности (4,9 и 3,1 %).

Всем больным проводили клинко-лабораторное и инструментальное обследование, соответствующее локальным стандартам на момент лечения.

При работе с пациентами собирали информацию о наличии состояний, способствующих развитию ИМ и провоцирующих его возникновение. Массу тела оценивали по индексу массы тела (кг/м²). Умеренным ожирением считали ситуации при его уровнях от 30,0 до 34,9 кг/м²; средней степени – 35,0–39,9 кг/м². Злоупотребление алкоголем верифицировали при приеме пациентом более 3–4 доз напитка, содержащего 10 г этанола, в день или 21 дозы – в неделю [3]. Для дополнительной диагностики этого состояния применяли опросники CAGE, AUDIT, анкету ПАС, сетку LeGo. Признаком наличия злоупотребления расценивали положительный результат хотя бы в одном из них [3]. Очагами хронических инфекций признавали хронические инфекционные воспалительные заболевания полости рта (пульпиты, периодонтиты, перикоронариты), уха, носа и горла; хронические инфекционно-воспалительные заболевания дыхательных, желче- и мочевыводящих путей [4]. Пациентов обследовали на наличие инфекционных очагов. В случаях смерти их оценивали при аутопсии.

Сезонные группы выделяли по климатическим периодам на основании изменений среднесуточ-

ной температуры воздуха на метеостанции Санкт-Петербурга [3, 5, 6].

Исследование одобрено независимым этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ 23.12.2014 г., протокол № 156 (первичное), 23.05.2017 г., протокол № 189 (дополнения).

Статистический анализ данных выполнен с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10.0 и SAS JMP 11. Количественные результаты представлены в виде: $M \pm \sigma$, где M – среднее значение; σ – среднее квадратическое отклонение. Значимость различий этих величин определяли с помощью U-критерия Манна–Уитни. Сравнения трех групп и более проводили на основе непараметрического критерия Краскела–Уоллеса с последующим апостериорным критерием. Статистическую значимость различий для бинарных и номинальных показателей определяли при помощи критерия χ^2 . Для оценки закономерностей распределения данных на протяжении исследования их разделяли на периоды [I – 2000–2005; II – 2005–2010 и III – 2010–2015 (гг.)] и применяли анализ временных рядов. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение обследованных по сезонам года в зависимости от уровней СКФ представлено в табл. 1. Большая часть из них имели СКФ более 60 мл/мин/1,73 м². Пациенты с СКФ 30–59 мл/мин/м² составили 14,8 % обследованных, преобладали в весенний (22 %), зимний (22 %) и летний (8 %; $p < 0,0005$) периоды. При этом частота наблюдения подагры, очагов инфекций, профессиональных заболеваний, патологии почек, хронической

сердечной недостаточности (СН), гиподинамии, злоупотребления алкоголем не отличалась от значений в группе больных с нормальной СКФ.

У пациентов с ДП чаще обнаруживали артериальную гипертензию (АГ) (82 и 60 % соответственно), умеренное ожирение (38 и 21 %), для них оказались более характерны: гипертонические кризы (71 и 54 %), частые простудные заболевания (ОРИ) (10 и 2 %), менее характерны – ожирение средней степени тяжести (15 и 23 %), отягощенная наследственность по ИБС (21 и 36 %, $p < 0,05$), связь проявлений ИБС с сезонами года (36 и 64 %, $p < 0,0001$). В то же время, длительность АГ и ожирения при снижении СКФ оказались больше, чем в группе сравнения (для АГ менее семи лет – 39 и 6 % соответственно; для ожирения менее 10 лет – 49 и 34 % соответственно, $p < 0,05$).

Пациенты с СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м² характеризовались более выраженной дислипидемией за счет гипертриглицеридемии ($4,4 \pm 2,8$ и $2,3 \pm 1,6$ ммоль/л, $p < 0,001$) и более высоких уровней ЛПОНП при исследовании в первые 48 ч ИМ ($0,94 \pm 0,25$ и $0,83 \pm 0,46$ ммоль/л, $p < 0,05$). Концентрации остальных параметров липидного обмена и их соотношения значимо не отличались в этих группах.

Сведения о сезонных отличиях распространенности факторов риска ССЗ и сопутствующих заболеваний при дисфункции почек представлены в табл. 2.

Согласно данным табл. 2, зимний период для пациентов с ДП характеризовался кризами АГ, наличием в анамнезе уролитиаза и хронической СН давностью менее 1 года, кроме этого, гипертриглицеридемией ($6,7 \pm 3,4$ и $3,1 \pm 1,9$ ммоль/л, $p < 0,05$). Весной среди пациентов с ДП и ИМ регистрировали большую, чем в группе сравнения,

Таблица 1 / Table 1

Распределение мужчин моложе 60 лет с инфарктом миокарда по уровням СКФ в зависимости от периодов года [абс. число (%), p – критерий достоверности]

The distribution of men younger than 60 years with myocardial infarction by levels of GFR depending on the periods of the year [abs. number (%), p – criterion of reliability]

СКФ мл/мин/1,73 м ²	Осенний, n=86	Зимний, n=119	Всего	Весенний, n=96	Летний, n=111	Всего
1	2	3	4	5	6	7
Более 90	35 (40,7)	34 (28,6)	69 (33,7)	27 (28,1)	34 (30,6)	61 (29,5)
	$p_{2-5} < 0,05$					
60–89	46 (53,5)	59 (49,6)	105 (51,2)	48 (50,0)	68 (61,3)	116 (56,0)
30–59	5 (5,8)	26 (21,8)	31 (15,1)	21 (21,9)	9 (8,1)	30 (14,5)
	$p_{2-3, 2-5, 3-6, 5-6} < 0,01$					
45–59	4 (4,7)	18 (15,1)	22 (10,7)	16 (16,7)	7 (6,3)	23 (11,1)
	$p_{2-3, 2-5, 3-5, 5-6} < 0,05$					
30–44	1 (1,1)	8 (6,7)	9 (4,4)	5 (5,2)	2 (1,8)	7 (3,4)

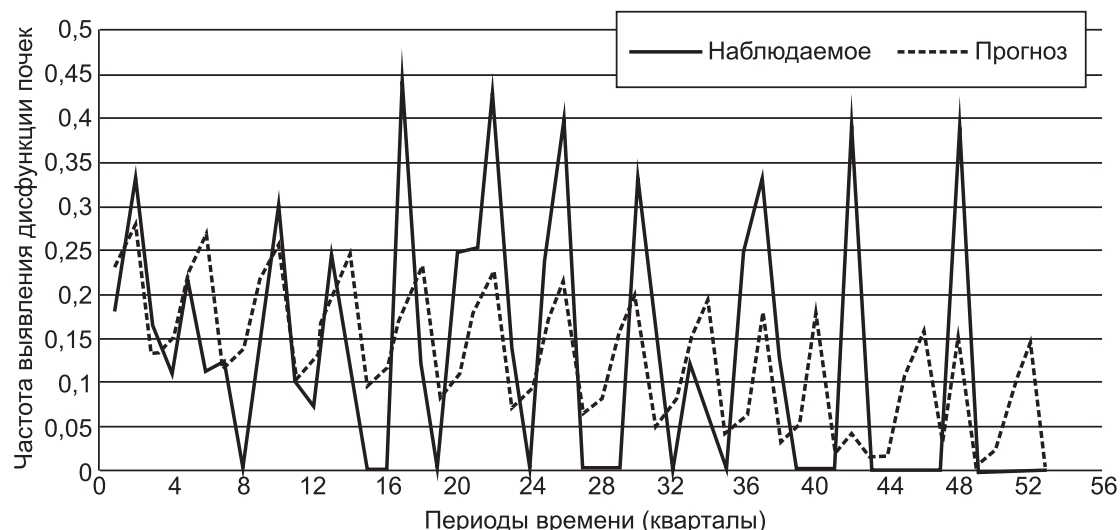


Рисунок. Прогноз и наблюдаемая частота пациентов с дисфункцией почек в течение исследования.
Figure. The prognosis and observed frequency of patients with renal dysfunction during the study.

Таблица 2 / Table 2

Отличия структуры факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с дисфункцией почек в разные сезоны года [абс. число (%)]

Differences in the structure of cardiovascular risk factors in patients with kidney dysfunction in different seasons of the year [abs. number (%)]

Периоды	Осенний		Зимний		Весенний		Летний	
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	30–59, n=5	≥60, n=81	30–59, n=26	≥60, n=93	30–59, n=21	≥60, n=75	30–59, n=9	≥60, n=102
1	2	3	4	5	6	7	8	9
АГ-кризы	1 (20,0)	49 (60,5)	21 (80,8)	48 (51,6)	16 (76,2)	38 (50,7)	5 (55,5)	53 (52,0)
	$p_{4-5} < 0,05$							
Ожирение давностью до 10 лет	1 (20,0)	25 (30,9)	15 (57,7)	45 (48,4)	10 (47,6)	15 (20,0)	4 (44,4)	34 (33,3)
	$p_{6-7} < 0,05$							
Сахарный диабет	3 (60,0)	22 (27,2)	2 (7,7)	17 (18,3)	7 (33,3)	16 (21,3)	4 (44,4)	10 (9,8)
	$p_{8-9} < 0,01$							
Метаболический синдром	1 (20,0)	16 (19,8)	2 (7,7)	17 (18,3)	6 (28,6)	10 (13,3)	4 (44,4)	6 (5,9)
	$p_{8-9} < 0,0001$							
Хроническая СН длительностью менее 1 года	0	20 (24,7)	9 (34,6)	13 (14,0)	5 (23,8)	26 (34,7)	3 (33,3)	20 (19,6)
	$p_{4-5} < 0,05$							
Частые ОРИ	2 (40,0)	1 (1,2)	1 (3,8)	5 (5,4)	2 (9,5)	0	1 (11,1)	2 (2,0)
	$p_{6-7} < 0,05; p_{2-3} < 0,0001$							
Связь ИБС с сезоном года	2 (40,0)	48 (59,3)	10 (38,5)	56 (60,2)	8 (38,1)	52 (69,3)	2 (22,2)	67 (65,7)
	$p_{4-5} < 0,05; p_{6-7, 8-9} < 0,01$							
Мочекаменная болезнь	0	5 (6,2)	8 (30,8)	6 (6,5)	1 (4,8)	3 (4,0)	0	14 (13,7)
	$p_{4-5} < 0,05$							
Злоупотребление алкоголем	0	19 (23,5)	7 (26,9)	30 (32,3)	8 (38,1)	13 (17,3)	4 (44,4)	21 (20,6)
	$p_{6-7} < 0,05$							
Очаги инфекций	2 (40,0)	40 (49,4)	19 (73,1)	65 (69,9)	15 (71,4)	34 (45,3)	6 (66,7)	60 (58,8)
	$p_{8-9} < 0,05$							
В том числе в полости рта	2 (40,0)	12 (14,8)	3 (11,5)	18 (19,4)	4 (19,0)	7 (9,3)	5 (55,6)	14 (13,7)
	$p_{8-9} < 0,05$							

частоту злоупотребления алкоголем, частых ОРИ (более четырех в год) и ожирения давностью менее 10 лет. В летний период среди пациентов с ДП оказались распространены очаги хронических инфекций, в том числе, – полости рта, сахарный диабет и метаболический синдром. Осенью характерной чертой пациентов с ДП оказались частые острые респираторные инфекции, менее выраженная дислипидемия за счет меньших, чем в группе сравнения, уровней холестерина ($4,5 \pm 0,4$ и $5,9 \pm 1,0$ ммоль/л, $p < 0,05$) и липопротеидов низкой плотности ($2,9 \pm 0,2$ и $4,1 \pm 0,8$ ммоль/л, $p < 0,05$) в первые часы ИМ при отсутствии отличий по остальным компонентам липидного обмена и их соотношений.

При сравнении частоты выявления ДП среди обследованных между периодами наблюдения достоверных отличий не выявлено (I (2000–2005 гг.) – 15,1 %, II (2005–2010 гг.) – 16,3 %, III (2010–2015 гг.) – 7,7 %). Однако получен небольшой тренд (рисунок) к уменьшению доли таких пациентов ($-0,003$; $R^2=8,9$ %; $p < 0,05$) с сезонной компонентой (зима – 26,2 %; весна – 67,8 %; лето – 53,3 %; осень – 33,7 %; $R^2=21,9$ %; $p < 0,0001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

ДП (15 %) входит в число наиболее распространенных факторов риска ССЗ среди мужчин моложе 60 лет, жителей Санкт-Петербурга и Северо-Западного региона, с ИМ наряду с атерогенными дислипидемиями (97 %), гиподинамией (81 %), курением (80 %), АГ (68 %), ожирением (48 %) и сахарным диабетом (18 %), что согласуется с результатами других исследователей [7, 8]. Отсутствие статистической значимости для ДП при настоящем исследовании таких доказанных этиологических факторов, как подагра (0 и 1,7 % соответственно), очаги инфекций (68,9 и 56,7 %), профессиональные заболевания (3,3 и 4,6 %), патология почек (14,8 и 8,0 %), хроническая СН в анамнезе (44,3 и 41,9 %), гиподинамия (90,2 и 80,3 %), курение (75,4 и 71,8 %), злоупотребление алкоголем (31,1 и 23,6 %) и сахарный диабет (26,2 и 18,5 %) [1, 8], может объясняться ограничением обследованных по полу, возрасту и учетом только начальных стадий снижения СКФ ($30\text{--}59$ мл/мин/1,73 м²).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Главной причиной начальных нарушений функции почек у мужчин моложе 60 лет в первые часы ИМ может считаться АГ. Ее сочетание со

склонностью к частым простудным заболеваниям вне зависимости от наличия сахарного диабета и ожирения весной и зимой указывает на риск дисфункции почек в острый период ИМ. Эти пациенты характеризуются более выраженными нарушениями липидного обмена, выявление и контроль которых требует обязательной оценки уровней триглицеридов и ЛПОНП. Они отличаются большей длительностью ожирения и более выраженными параметрами АГ.

Представленные данные заставляют признать обоснованной нефропротективную стратегию профилактики неблагоприятных событий при ССЗ, включающую предпочтение препаратов с нефропротективными свойствами с первых часов ИМ в группах пациентов с ДП, большая частота наблюдения которых наблюдается в весенний, зимний и летний периоды.

Источник финансирования. Исследование выполнено по плану научной работы ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (пересмотр 2016). *Российский кардиологический журнал* 2017; 6 (146): 7–85 [Evropejskie rekomendacii po profilaktike serdechno-sosudistykh zabolevanij v klinicheskoy praktike (peresmotr 2016). *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal* 2017; 6 (146): 7–85]
2. Ranucci M, Castelvechio S, La Rovere MT et al. Renal function changes and seasonal temperature in patients undergoing cardiac surgery. *Chronobiol Int* 2014; 31(2): 175–181. doi: 10.3109/07420528.2013.836533
3. Гордиенко АВ, Сотников АВ, Носович ДВ. Клинические критерии оценки качества жизни у мужчин молодого и среднего возраста в начальные периоды инфаркта миокарда. *Здоровье и образование в XXI веке* 2018; 20(1):34–44. doi:10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-1-34-44 [Gordienko AV, Sotnikov AV, Nosovich DV. Klinicheskie kriterii ocenki kachestva zhizni u mužchin molodogo i srednego vozrasta v nachal'nye periody infarkta miokarda. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke* 2018; 20 (1): 34–44. doi: 10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-1-34-44]
4. Фисун АЯ, Черкашин ДВ, Макиев РГ, Кириченко ПЮ. «Очаговая инфекция» – фактор риска или патогенетическая основа возникновения заболеваний системы кровообращения. *Вестн. Рос. Воен.-мед. акад им С.М. Кирова* 2015; 3(51): 7–16 [Fisun A.Ya., Cherkashin DV, Makiev RG, Kirichenko PYu. «Ochagovaya infekciya» – faktor riska ili patogeneticheskaya osnova vznikeniya zabolevanij sistemy krovo-obrashcheniya. *Vestn. Ros. Voen.-med. akad im S.M. Kirova* 2015; 3(51): 7–16]
5. Малинин ВН, Гурьянов ДА. Межгодовая изменчивость климатических сезонов в Санкт-Петербурге. *Известия Русского географического общества* 2015; 147(5):17–27 [Malinin VN, Gur'yanov DA. Mezhdodovaya izmenchivost' klimaticheskikh sezonov v Sankt-Peterburge. *Izvestiya Russkogo geograficheskogo obshchestva* 2015; 147(5):17–27]
6. Специализированные массивы для климатических исследований. Температура воздуха [Электронный ресурс] / Булыгина ОН, Разуваев ВН, Александрова ТМ / Описание массива данных суточной температуры воздуха и количества осадков на метеорологических станциях России и бывшего СССР (ТТТР). Обнинск: Всероссийский науч-

но-исследовательский институт гидрометеорологической информации – мировой центр данных. URL: <http://meteo.ru/data> (дата обращения: 29.08.2017) [Specializirovannye massivy dlya klimaticheskikh issledovaniy. Temperatura vozduha [Elektronnyy resurs] / Bulygina ON, Razuvaev VN, Aleksandrova TM / Opisaniye massiva dannykh sutochnoy temperatury vozduha i kolichestva osadkov na meteo-rologicheskikh stantsiyah Rossii i byvshego SSSR (TTTR). Obninsk: Vserossiyskiy nauchno-issledovatel'skiy institut gidrometeorologicheskoy informatsii – mirovoj centr dannykh. URL: <http://meteo.ru/data> (data obrashcheniya: 29.08.2017).

7. Лазнам СС, Катамадзе НО, Берштейн ЛЛ. Ретроспективный анализ возможности прогнозирования ишемической болезни сердца на основании анализа ряда традиционных факторов сердечно-сосудистого риска. *Вестн СЗГМУ им И.И. Мечникова* 2012; 4(3): 59–63 [Laznam SS, Katamadze NO, Bershtejn LL. Retrospektivnyy analiz vozmozhnosti prognozirovaniya ishemicheskoy bolezni serdca na osnovanii analiza ryada tradicionnykh faktorov serdechno-sosudistogo riska. *Vestn SZGMU im. I.I. Mechnikova* 2012; 4(3): 59–63]

8. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Национальные рекомендации. М., 2017; 1–288 [Kardiovaskulyarnaya profilaktika 2017. Nacional'nye rekomendatsii. М., 2017; 1–287]

Сведения об авторах:

Проф. Гордиенко Александр Волеславович
194044, Россия, Санкт-Петербург, Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, клиника (кафедра) госпитальной терапии. Тел.: +7-921-359-77-79, E-mail: gord503@mail.ru
Prof. Alexander V. Gordienko MD, PhD, DMedSci.
Affiliation. Russia, 194044, St. Petersburg, Akademika Lebedeva st., 6 Federal state budgetary military educational institution of high education «Military medical academy named after S.M. Kirov» of ministry of defense of Russian, Clinic (Department) of the hospital therapy Phone +7-921-359-77-79; E-mail gord503@mail.ru

Проф. Лукичев Борис Георгиевич
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812)3463926, E-mail: borislukichev@inbox.ru
Prof. Boris G. Lukichev MD, PhD, DMedSci.
Affiliation. Russia, 197022, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build 54 Federal state budgetary educational institution of high education «First Pavlov St.-Petersburg State Medical University» of Ministry of Health of Russian, Department of Propaedeutics of Internal Disease Phone (812)3463926; E-mail: borislukichev@inbox.ru

Сотников Алексей Владимирович
194044, Россия, Санкт-Петербург, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, клиника (кафедра) госпитальной терапии. Тел.: +7-921-400-07-99, E-mail: alexey_vs@mail.ru
Alexey V. Sotnikov MD, PhD
Affiliation. Russia, 194044, St. Petersburg, Akademika Lebedeva st., 6 FSBMEI HE «Military medical academy named after S.M. Kirov» MD RF, Clinic (Department) of the hospital therapy Phone +7-921-400-07-99; E-mail alexey_vs@mail.ru

Носович Дмитрий Владимирович
194044, Россия, Санкт-Петербург, ФГБВОУ ВО «Военно-

медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, клиника (кафедра) госпитальной терапии. Тел.: +7-952-366-64-84, E-mail: nozovich@mail.ru

Dmitry V. Nosovich MD, PhD
Affiliation. Russia, 194044, St. Petersburg, Akademika Lebedeva st., 6 FSBMEI HE «Military medical academy named after S.M. Kirov» MD RF, Clinic (Department) of the hospital therapy Phone +7-952-366-64-84; E-mail nozovich@mail.ru

Чертищева Алена Андреевна
194044, Россия, Санкт-Петербург, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, клиника (кафедра) госпитальной терапии. E-mail: meinfavoriundich@gmail.com

Alena A. Chertisheva MD.
Affiliation. Russia, 194044, St. Petersburg, Akademika Lebedeva st., 6 FSBMEI HE «Military medical academy named after S.M. Kirov» MD RF, Clinic (Department) of the hospital therapy E-mail meinfavoriundich@gmail.com

Епифанов Сергей Юрьевич
Россия, 107150, Москва, ул. Лосиноостровская, д. 45. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Клиническая больница» Управления делами Президента Российской Федерации, отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения. Тел.: +7-926-389-97-64, E-mail: epsergei@yandex.ru

Sergey Yu. Epifanov
Russia, 107150, Moscow, Losinoostrovskaya st., 45, Federal state budgetary institution "Clinical Hospital" of the Department of Affairs of the President of the Russian Federation, Phone: : +7-926-389-97-64, E-mail: epsergei@yandex.ru

Година Зоя Николаевна
Россия, 117218, Москва, ул. Кржижановского, д. 24/35, корп. 6. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Лечебно-реабилитационный клинический центр» Министерства обороны Российской Федерации. Тел.: +7 (499) 723-07-61, E-mail: zoyagodina@yandex.ru

Zoya N. Godina
Affiliation. Russia, 117218, Moscow, Krzhizhanovskogo st., 24/35, build 6. Federal state budgetary institution "Treatment and Rehabilitation Clinical Center" of the Ministry of defense of the Russian Federation, Phone: +7 (499) 723-07-61 E-mail: zoyagodina@yandex.ru

Нгуен Ван Тханг
194044, Россия, Санкт-Петербург, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, клиника (кафедра) госпитальной терапии. E-mail: thangnv2103@gmail.com

Nguyen Van Thang
Affiliation. Russia, 194044, St. Petersburg, Akademika Lebedeva st., 6 FSBMEI HE «Military medical academy named after S.M. Kirov» MD RF, Clinic (Department) of the hospital therapy E-mail thangnv2103@gmail.com

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 30.07.2018

Принята в печать: 14.11.2018

Article received: 30.07.2018

Accepted for publication: 14.11.2018

© Е.О. Богданова, О.В. Галкина, И.М. Зубина, О.Н. Береснева, Г.Т. Иванова, М.М. Парастаева, И.Г. Каюков, В.А. Добронравов, 2018
УДК 616.61-008.64-036.12-092.4 : 577.122 +612.392.63 +611.018.22

Для цитирования: Богданова Е.О., Галкина О.В., Зубина И.М., Береснева О.Н., Иванова Г.Т., Парастаева М.М., Каюков И.Г., Добронравов В.А. Белок Klotho, фактор роста фибробластов 23 и почечная экскреция кальция на начальных стадиях экспериментальной хронической болезни почек. Нефрология 2018; 22 (6): 70–76. DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-6-70-76

For citation: Bogdanova E., Galkina O.V., Zubina I.M., Beresneva O.N., Ivanova G.T., Parastaeva M.M., Kayukov I.G., V.A. Dobronravov*. Klotho protein, fibroblast growth factor 23 and renal calcium excretion in initial stages of experimental chronic kidney disease. Nephrology (Saint-Petersburg) 2018; 22 (6): 70–76 (In Russ.). DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-6-70-76

*Е.О. Богданова¹, О.В. Галкина¹, И.М. Зубина¹, О.Н. Береснева¹,
Г.Т. Иванова², М.М. Парастаева¹, И.Г. Каюков¹, В.А. Добронравов^{*1}*

БЕЛОК KLOTNO, ФАКТОР РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ 23 И ПОЧЕЧНАЯ ЭКСКРЕЦИЯ КАЛЬЦИЯ НА НАЧАЛЬНЫХ СТАДИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

¹Научно-исследовательский институт нефрологии Научно-клинического исследовательского центра Первого Санкт-Петербургского медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия; ²лаборатория физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической системы Института физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

*E. Bogdanova¹, O.V. Galkina¹, I.M. Zubina¹, O.N. Beresneva¹, G.T. Ivanova²,
M.M. Parastaeva¹, I.G. Kayukov¹, V.A. Dobronravov^{*1}*

KLOTNO PROTEIN, FIBROBLAST GROWTH FACTOR 23 AND RENAL CALCIUM EXCRETION IN INITIAL STAGES OF EXPERIMENTAL CHRONIC KIDNEY DISEASE

¹Institute of Nephrology Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Russia; ²Laboratory of cardiovascular and lymphatic systems physiology Pavlov Institute of Physiology RAS, Saint Petersburg, Russia

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Фактор роста фибробластов 23 (FGF23) и его ко-рецептор Klotho могут быть связаны с изменениями кальциевого обмена при хронической болезни почек (ХБП) благодаря способности регулировать внутриклеточный транспорт Ca за счет модуляции катионных каналов TRPV5/ TRPV6. **ЦЕЛЬ:** установить, связаны ли Klotho и FGF23 с ренальной экскрецией Ca на начальных стадиях экспериментальной ХБП. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Для моделирования ХБП у крыс линии SHR выполняли резекцию 3/4 или 5/6 почек. Определяли концентрации интактных FGF23 и PTH в сыворотке крови методом ИФА и экспрессию белка Klotho в почке методом ИГХ, а также рассчитывали экскретируемую фракцию (FECa) и абсолютную экскрецию (UCa24) Ca с мочой. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Концентрация креатинина в сыворотке крови, его клиренс и выраженность интерстициального фиброза у экспериментальных моделей соответствовали начальным стадиям хронического повреждения почек. UCa24 и FECa были выше, экспрессия Klotho ниже в группах с более выраженной дисфункцией почек без достоверных различий в уровнях FGF23 и PTH. При множественном регрессионном анализе FECa и UCa24 не были ассоциированы с FGF23, Klotho и PTH. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Ренальная экскреция Ca в условиях начальных стадий экспериментальной дисфункции почек не зависит от Klotho и FGF23.

Ключевые слова: белок Klotho, фактор роста фибробластов 23, ренальная экскреция кальция, гипертензия, хроническая болезнь почек

ABSTRACT

INTRODUCTION. It is suggested that fibroblast growth factor 23 (FGF23) and its co-receptor Klotho are probably associated with changes in calcium metabolism in chronic kidney disease (CKD) due to ability to regulate intracellular Ca transport by modulating the cationic channels TRPV5 and TRPV6. **THE AIM** is to investigate the association between Klotho, FGF23 and renal excretion of Ca in the initial stages of experimental CKD. **MATERIAL AND METHODS.** The experimental models of chronic kidney injury were resection of the renal tissue in spontaneously hypertensive rats (SHR). Serum concentrations of intact FGF23 and PTH were determined by ELISA, renal Klotho protein expression by IHC. The indices of Ca excretion were calculated. **RESULTS.** Serum creatinine concentration, creatinine clearance and the severity of interstitial fibrosis in experimental models corresponded to the initial stages of chronic kidney disease. UCa24 and FECa were higher, Klotho protein expression was lower in groups with more severe renal dysfunction, without significant differences in FGF23 and PTH levels. Multiple regression analysis showed that FECa and UCa24 were not associated with FGF23, Klotho, and PTH. **CONCLUSION.** Renal excretion of Ca in initial stages of experimental kidney damage is not associated with Klotho and FGF23 levels.

Keywords: Klotho protein, fibroblast growth factor 23, renal excretion of calcium, hypertension, chronic kidney disease

* Добронравов В.А. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии. Тел.: (812) 338-69-01; E-mail: dobronravov@nephrolog.ru

ВВЕДЕНИЕ

α -Klotho (Klotho) – трансмембранный белок типа 1 с молекулярной массой (м.м.) 130 кДа, содержит крупный внеклеточный домен, состоящий из двух внутренних повторов (KL1 и KL2), имеющих гомологию с β -глюкозидазой [1]. Внеклеточный домен может подвергаться протеолитическому процессингу металлопротеазами ADAM10/17 (A Disintegrin And Metalloproteinase domain 10/17), попадать в циркуляцию и представляет собой вторую изоформу белка Klotho (116 кДа) [2]. Помимо этого, в результате альтернативного сплайсинга образуется третья секретируемая изоформа Klotho с м.м. 68 кДа, которая содержит только субъединицу KL1 и не может быть заякорена на плазматической мембране [3]. Klotho экспрессируется различными тканями и органами [1]. Однако считается, что почка является основным местом синтеза Klotho и источником его циркулирующих изоформ [4]. Функциональная роль различных изоформ Klotho все еще является предметом споров. Циркулирующий Klotho предположительно обладает FGF23-независимыми гормональными или ферментативными функциями, тогда как трансмембранная изоформа Klotho является ко-рецептором гормона костного происхождения – фактора роста фибробластов 23 (FGF23). Предполагают, что благодаря глюкозидазной активности циркулирующий Klotho способен модифицировать углеводный компонент катионных каналов TRPV5/ TRPV6, что приводит к их накоплению на плазматической мембране эпителиоцитов [5]. FGF23 действует на дистальные каналцы нефрона, где на базолатеральной мембране эпителиоцитов экспрессируются его канонический рецептор FGFR1c и ко-рецептор Klotho. Взаимодействие FGF23 с рецепторным комплексом приводит к запуску внутриклеточного сигнального каскада с участием ERK1/2, SGK1, WNK4 и увеличению количества TRPV5 на апикальной мембране [6]. По некоторым данным, при высокой концентрации FGF23 способен осуществлять свои биологические функции через связывание с FGFR3 и FGFR4 даже в условиях дефицита белка Klotho [7]. С целью определения роли FGF23 и Klotho в

регуляции канальцевой реабсорбции Ca при ХБП была изучена взаимосвязь между уровнем ренальной экспрессии белка Klotho, сывороточной концентрацией FGF23 и экскрецией Ca при экспериментальной дисфункции почек.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Экспериментальное моделирование. Исследование выполнено на взрослых самцах крыс SHR массой тела 190–230 г (биобанк Института физиологии им. И.П. Павлова РАН). Общее количество экспериментальных животных составило 54. Эксперимент проводили в соответствии с требованиями по работе с лабораторными животными, после согласования с комиссией по контролю содержания и использования лабораторных животных ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. Животных содержали в стандартных условиях вивария, в клетках площадью 0,2 м² по пять крыс в каждой со свободным доступом к воде. Световой режим контролировался автоматически: 12 ч свет/12 ч темнота; температура в помещении составляла 20–22 °С. Животные получали стандартный лабораторный корм, содержащий 0,8 % Рi. Кормление осуществляли ежедневно по 25–30 г корма на крысу. Для создания экспериментальной ренальной дисфункции применяли хирургические модели резекции 3/4 или 5/6 почек [8, 9], контролем служили ложнопериованные животные с соответствующим сроком эксперимента (табл. 1).

За сутки до выведения из эксперимента у животных измеряли артериальное давление (АД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) манжеточным методом, затем помещали в метаболические камеры и фиксировали для сбора мочи на 24 ч в условиях водной депривации. Взятие образцов крови и почечной ткани проводили при выведении животных из эксперимента.

Биохимическое исследование Кровь и мочу центрифугировали при 1500 g в течение 10 мин, после чего проводили исследования. Часть биоматериала хранили при температуре –80 °С. Срок хранения составил не более 6 мес при постоянном контроле температурного режима. Концентрацию Ca, креатинина (Cr) определяли на авто-

Таблица 1 / Table 1

Модели хронической болезни почек
Chronic kidney disease models

№	1	2	3	4	5	6
Модель	SHR1	SHR2	SHR1(3/4)	SHR2(3/4)	SHR1(5/6)	SHR2(5/6)
Условия эксперимента	Ложная операция, 1 мес	Ложная операция, 2 мес	Резекция 3/4 почки, 1 мес	Резекция 3/4 почки, 2 мес	Резекция 5/6 почки, 1 мес	Резекция 5/6 почки, 2 мес
n	9	9	9	10	9	8

матическом анализаторе SYNCHRON CX DELTA (Beckman Coulter, США).

Абсолютную экскрецию Ca (UCa_{24}) рассчитывали по формуле:

$$UCa_{24} \text{ (ммоль)} = uCa \times D,$$

где uCa – концентрация Ca в моче (ммоль/л), D – диурез за 24 ч (л).

Фракционную экскрецию Ca (FECa) рассчитывали по формуле:

$$FECa (\%) = (uCa \times sCr) / (sCa \times uCr) \times 100,$$

где uCa – концентрация Ca в моче (ммоль/л), sCa – концентрация Ca в сыворотке (ммоль/л), uCr – концентрация креатинина в моче (ммоль/л), sCr – концентрация креатинина в сыворотке (ммоль/л).

Скорость клубочковой фильтрации у крыс оценивали по клиренсу креатинина, рассчитанному по формуле:

$$CCr \text{ (мл/мин)} = (uCr \times D) / (sCr \times 1440),$$

где uCr – концентрация креатинина в моче (ммоль/л), sCr – концентрация креатинина в сыворотке (ммоль/л), D – диурез (мл), 1440 – количество минут в сутках.

Концентрации интактных PTH и FGF23 в сыворотке крови крыс определяли иммуноферментным методом с использованием тест-систем «Rat Intact PTH ELISA Kit» (Immutopics, Inc., США) и «FGF23 ELISA Kit» (Kainos Laboratories, Inc., Япония).

Гистологическое исследование. Почку фиксировали в 5 % нейтральном формалине (pH 7,2) при комнатной температуре (22 °C) в течение 16 ч, готовили срезы толщиной не более 4 мкм. Площадь коллагенового фиброза измеряли в 10 полях зрения для каждого микропрепарата почки, окрашенного по методике трихром по Массону.

Таблица 2 / Table 2

Корреляционный анализ Correlation analysis

	FGF23	PTH	Klotho	sCr
FECa	0,35 (0,01)	0,43 (0,002)	-0,43 (0,002)	0,72 ($<0,001$)
UCa_{24}	0,40 (0,001)	0,36 (0,01)	-0,41 (0,001)	0,56 ($<0,001$)

Примечание. Указаны значения коэффициента корреляции Спирмена и p (в скобках); FGF23 – фактор роста фибробластов 23, PTH – паратиреоидный гормон, sCr – концентрация креатинина сыворотки, FECa – фракционная экскреция Ca, UCa_{24} – абсолютная экскреция Ca.

The values of Spearman's correlation coefficient and p (in brackets) are represented; FGF23 – serum fibroblast growth factor 23, PTH – serum intact parathyroid hormone, sCr – serum creatinine; sCa – serum calcium, FECa – fractional excretion of Ca, UCa_{24} – daily Ca excretion.

Для детекции Klotho в паренхиме почки использовали первичные поликлональные антитела кролика ab69208 (Abcam, Великобритания), систему Dako EnVision (Dako, США) и подкрашивали гематоксилином. Содержание Klotho исследовали в корковом веществе почки на участках тубулоинтерстиция без существенных фибропластических изменений в 10 полях зрения для каждого гистологического препарата при помощи программы «Видео Тест-Морфология 5.2» (ООО «Видеотест», Россия).

$$\text{Доля } S^2 \text{ продукта } (\%) = [(\Sigma^{10} A/B)/10] \times 100,$$

где A – площадь масок со специфическим продуктом реакции; B – площадь поля зрения.

Статистический анализ проводили при помощи пакета SAS/STAT 6.1. Данные представлены как среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$) или медиана с интерквартильным размахом (m [25 %–75 %]). Для сравнения групп в зависимости от типа переменной и характера распределения применяли следующие тесты: F-критерий Фишера, критерий Краскелла–Уоллиса. Для исследования связей между переменными применяли корреляционный анализ Спирмена и множественный регрессионный анализ. Межгрупповые различия и регрессионные коэффициенты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Соответствие моделей начальным стадиям хронической болезни почек (ХБП) подтверждалось закономерными изменениями показателей функции почек и выраженностью ренального фиброза у экспериментальных животных (рис. 1).

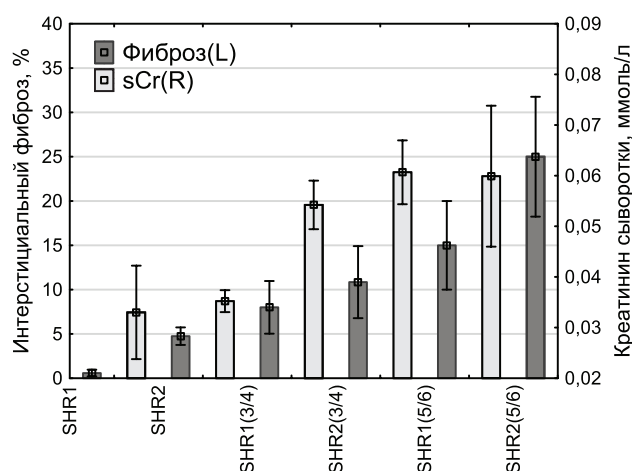


Рис. 1. Концентрация креатинина в крови и ренальный фиброз в экспериментальных моделях.
Figure 1. The levels of serum creatinine and renal fibrosis in experimental models.

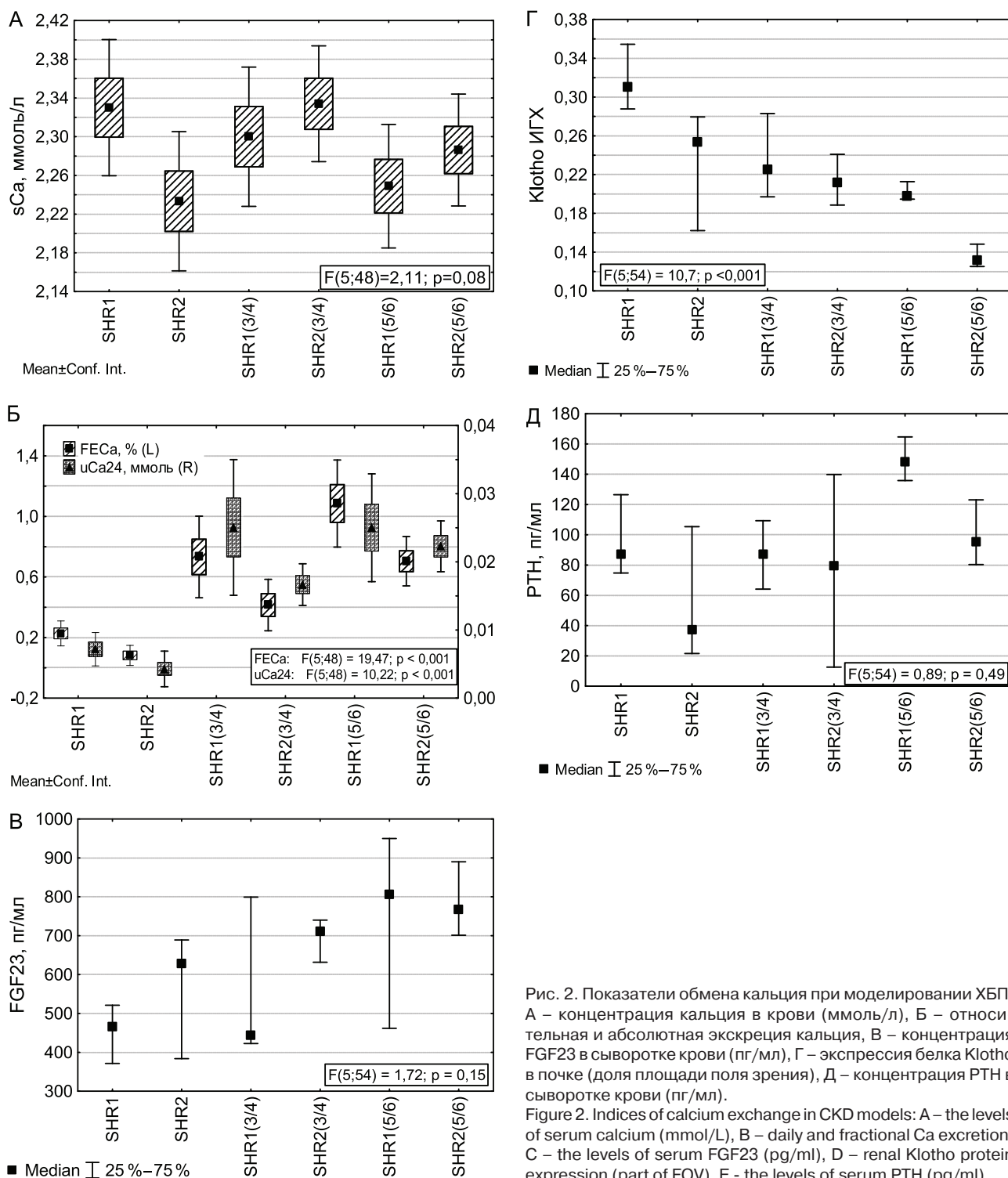


Рис. 2. Показатели обмена кальция при моделировании ХБП. А – концентрация кальция в крови (ммоль/л), Б – относительная и абсолютная экскреция кальция, В – концентрация FGF23 в сыворотке крови (пг/мл), Г – экспрессия белка Klotho в почке (доля площади поля зрения), Д – концентрация PTH в сыворотке крови (пг/мл).

Figure 2. Indices of calcium exchange in CKD models: A – the levels of serum calcium (mmol/L), B – daily and fractional Ca excretion, C – the levels of serum FGF23 (pg/ml), D – renal Klotho protein expression (part of FOV), E – the levels of serum PTH (pg/ml).

При снижении функции почек у спонтанно гипертензивных крыс наблюдали рост экскретируемой фракции и абсолютной экскреции Ca (рис. 2, Б), сопровождающийся снижением ренальной экспрессии белка Klotho (см. рис. 2, Г) при отсутствии достоверных изменений концентраций PTH и FGF23 (см. рис. 2, В, Д). Концентрация Ca в сыворотке крови значимо не изменялась (см. рис. 2, А).

Ренальная экскреция кальция имела достоверные корреляционные связи с концентрациями PTH, FGF23, экспрессией Klotho в почке и в сыворотке крови (табл. 2).

При регрессионном моделировании FECa и $U_{Ca_{24}}$ были независимо связаны с sCr, но не с экспрессией белка Klotho в почке, концентрациями FGF23 и PTH. Ассоциаций sCa с исследуемыми показателями выявлено не было (табл. 3).

Таблица 3 / Table 3

Множественный регрессионный анализ
Multiple regression analysis

Модели (зависимая переменная) Models (dependent variable)	Независимые переменные Independent variables	Beta	SE(Beta)	Значение p p-value
Модель 1 (sCa) Adjusted R ² =0,05; p=0,65	FGF23	0,168	0,147	0,257
	PTH	-0,107	0,142	0,456
	Klotho	0,064	0,162	0,692
	sCr	-0,069	0,164	0,678
Модель 2 (FECa) Adjusted R ² =0,45; p<0,001	FGF23	0,053	0,114	0,647
	PTH	0,076	0,110	0,496
	Klotho	0,121	0,138	0,388
	sCr	0,746	0,136	<0,001
Модель 3 (UCa ₂₄) Adjusted R ² =0,21; p=0,006	FGF23	0,190	0,137	0,171
	PTH	0,067	0,132	0,614
	Klotho	0,062	0,166	0,713
	sCr	0,478	0,163	0,005

Примечание. Указаны скорректированные коэффициенты детерминации R², значения p для моделей, стандартизованные коэффициенты регрессии Beta, стандартная ошибка среднего SE(Beta) и значения p для коэффициента Beta. FGF23 – фактор роста фибробластов 23, PTH – паратиреоидный гормон, sCr – концентрация креатинина в сыворотке, sCa – кальций в сыворотке, FECa – фракционная экскреция Ca, UCa₂₄ – абсолютная экскреция Ca.

Adjusted determination coefficients R² and their p values, standardized regression coefficients Beta, their standard errors SE(Beta) and p values for the Beta coefficient are represented. FGF23 – serum fibroblast growth factor 23, PTH – serum intact parathyroid hormone, sCr – serum creatinine; sCa – serum calcium, FECa – fractional excretion of Ca, UCa₂₄ – daily Ca excretion.

ОБСУЖДЕНИЕ

До недавнего времени PTH считался главным гормоном, противодействующим гипокальциемии, закономерно развивающейся при ХБП. В экспериментальных исследованиях последних лет было показано, что FGF23 и его ко-рецептор Klotho также способны регулировать реабсорбцию Ca в тубулярном эпителии [5, 10]. При этом активация регуляторной системы FGF23/Klotho/FGFRs предположительно происходит несколько раньше реакции паращитовидных желез и роста концентрации PTH [11].

В настоящем исследовании при снижении функции почек у спонтанно гипертензивных крыс наблюдали рост относительной и абсолютной экскреции кальция при тенденции к увеличению концентраций PTH и FGF23 в крови, а также закономерном снижении ренальной экспрессии белка Klotho. Однако выявленные корреляционные зависимости противоречат предполагаемым молекулярным механизмам действия исследуемых гормонов [5, 6, 10]. Уровень FGF23 прямо коррелировал с FECa. Эффекты FGF23, напротив, способствуют увеличению реабсорбции Ca, а рост его концентрации должен был бы приводить к снижению экскреции Ca почками. Наблюдаемая корреляционная зависимость может быть связана с FGF23-опосредованным нарушением образования кальцитриола [12, 13]. Известно, что действие FGF23 связано с угнетением синтеза активной формы D-гормона [12]. В свою очередь

кальцитриол участвует в регуляции реабсорбции Ca не только через действие на экспрессию и секрецию PTH, но также стимулирует внутриклеточный транспорт через цитоплазматический D-зависимый кальций-связывающий белок (кальбиндин-D) и АТФ-зависимую Ca-помпу на базолатеральной мембране [13].

Физиологически обоснованной могла бы являться обратная корреляционная зависимость между мочевой экскрецией кальция и Klotho. Как предполагают, последний может обладать разнообразными FGF23-независимыми свойствами, включая регуляцию Ca-каналов (TRPC5/TRPC6) [14–20].

Полученные нами данные регрессионного моделирования не подтверждают предположений о том, что Klotho и FGF23 независимо связаны с регуляцией почечной экскреции Ca, как и данные других исследований [21]. Существенно более высокие показатели UCa₂₄ и FECa при увеличении степени выраженности экспериментальной дисфункции почек, очевидно, обусловлены действием иных Ca-регулирующих механизмов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экскреция Ca почками в условиях ранних стадий экспериментальной ХБП, по-видимому, не зависит от эффектов Klotho и FGF23.

Работа выполнена при поддержке Российского Фонда фундаментальных исследований (гранты №13-04-01886, №18-015-00425, №18-315-00342).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 1997;390:45–51. Doi: 10.1038/36285
2. Imura A, Iwano A, Tohyama O et al. Secreted Klotho protein in sera and CSF: implication for post-translational cleavage in release of Klotho protein from cell membrane. *FEBS Lett* 2004;565:143–147. Doi: 10.1016/j.febslet.2004.03.090
3. Matsumura Y, Aizawa H, Shiraki-Iida T et al. Identification of the human klotho gene and its two transcripts encoding membrane and secreted klotho protein. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;242:626–630. Doi: 10.1006/bbrc.1997.8019
4. Lindberg K, Amin R, Moe OW et al. The kidney is the principal organ mediating klotho effects. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:2169–2175. Doi: 10.1681/ASN.2013111209
5. Van Husen M, Fischer AK, Lehnhardt A et al. Fibroblast growth factor 23 and bone metabolism in children with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010;78:200–206. Doi: 10.1038/ki.2010.107
6. Andrukhova O, Smorodchenko A, Egerbacher M et al. FGF23 promotes renal calcium reabsorption through the TRPV5 channel. *EMBO J* 2014;33:229–246. Doi: 10.1002/embj.201284188
7. Alexander Grabner, Karla Schramm, Neerupma Silswal et al. FGF23/FGFR4-mediated left ventricular hypertrophy is reversible. *Sci Rep* 2017; 7: 1993. Doi: 10.1038/s41598-017-02068-6
8. Takahashi S, Okada K, Nagura Y et al. Three-quarters nephrectomy in rats as a model of early renal failure. *Jpn J Nephrol* 1991;33(1):27–31. Doi: 10.14842/jpnjephrol1959.33.27
9. Береснева ОН, Парастаева ММ, Иванова ГТ и др. Оценка кардиопротективного действия малобелковой соевой диеты и уровень неорганических анионов сыворотки крови у спонтанно-гипертензивных крыс с нефрэктомией. *Нефрология* 2007; 11(3): 70–76. Doi: 10.24884/1561-6274-2007-11-3-70-76 [Beresneva ON, Parastaeva MM, Ivanova GT et al. Assessment of cardioprotective effects of low-protein soy diet and level of nonorganic anions of blood serum in spontaneously hypertensive rats. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2007; 11(3):70–76]
10. Huang CL. Regulation of ion channels by secreted Klotho. *Adv Exp Med Biol* 2012;728:100–106. Doi: 10.1007/978-1-4614-0887-1_7
11. Isakova T, Wahl P, Vargas GS et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011;79(12):1370–1378. Doi: 10.1038/ki.2011.47
12. Armbrecht HJ, Wongsurawat N, Zenser TV, Davis BB. Effect of PTH and 1,25(OH)₂D₃ on renal 25(OH)₂D₃ metabolism, adenylate cyclase, and protein kinase. *Am J Physiol* 1984;246(1 Pt 1):102–107. Doi: 10.1152/ajpendo.1984.246.1.E102
13. Johnson JA, Kumar R. Vitamin D and renal calcium transport. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 1994;3(4):424–429
14. Kurosu H, Yamamoto M, Clark JD et al. Suppression of aging in mice by the hormone Klotho. *Science* 2005; 309:1829–1833. Doi: 10.1126/science.1112766
15. Xu Y, Sun Z. Molecular basis of Klotho: from gene to function in aging. *Endocr Rev* 2015; 36:174–193. Doi: 10.1210/er.2013-1079
16. Cha SK, Ortega B, Kurosu H, et al. Removal of sialic acid involving Klotho causes cell-surface retention of TRPV5 channel via binding to galectin 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105:9805–9810. Doi: 10.1073/pnas.0803223105
17. Tohyama O, Imura A, Iwano A, et al. Klotho is a novel beta-glucuronidase capable of hydrolyzing steroid beta-glucuronides. *J Biol Chem* 2004;279:9777–9784. Doi: 10.1074/jbc.M312392200
18. Hu MC, Shi M, Zhang J, et al. Klotho: a novel phosphaturic substance acting as an autocrine enzyme in the renal proximal tubule. *FASEB J* 2010;24:3438–3450. Doi: 10.1096/fj.10-154765
19. Chang Q, Hoefs S, Van Der Kemp AW, et al. The beta-glucuronidase Klotho hydrolyzes and activates the TRPV5 channel. *Science* 2005;310:490–493. Doi: 10.1126/science.1114245
20. Huang CL. Regulation of ion channels by secreted Klotho. *Adv Exp Med Biol*. 2012; 728:100–106. Doi:10.1007/978-1-4614-0887-1_7
21. Andrukhova O, Bayer J, Schüler C et al. Klotho Lacks an FGF23-Independent Role in Mineral Homeostasis. *JBM* 2017;32(10):2049–2061. Doi: 10.1002/jbmr.3195

Сведения об авторах:

Богданова Евдокия Олеговна
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория биохимического гомеостаза. Тел.: (812) 338-69-31; E-mail: evdokia.bogdanova@gmail.com.

Bogdanova Evdokia
Affiliations: 197022 Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University Institute of Nephrology Laboratory of Biochemical Homeostasis, Phone (812) 338-69-31; E-mail: evdokia.bogdanova@gmail.com.

Галкина Ольга Владимировна, канд. биол. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория биохимического гомеостаза. Тел.: (812) 338-69-31; E-mail: ovgalkina@mail.ru.

Olga V. Galkina PhD
Affiliations: 197022 Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University Institute of Nephrology Laboratory of Biochemical Homeostasis, head, Phone (812) 338-69-31; E-mail: ovgalkina@mail.ru.

Зубина Ирина Михайловна, канд. биол. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория биохимического гомеостаза. Тел.: (812) 338-69-31; E-mail: zubina@list.ru.

Irina M. Zubina PhD
Affiliations: 197022 Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University Institute of Nephrology Laboratory of Biochemical Homeostasis, Phone (812) 338-69-31; E-mail: zubina@list.ru.

Береснева Ольга Николаевна, канд. биол. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория клинической физиологии почки. Тел.: (812) 338-69-31; E-mail: beresnevaolga@list.ru

Olga N. Beresneva PhD
Affiliations: 197022 Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University Institute of Nephrology Laboratory of Kidney Clinical Physiology, Phone (812) 338-69-31; E-mail: beresnevaolga@list.ru

Иванова Галина Тажимовна, канд. биол. наук
199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6. Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, лаборатория физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической системы. Тел.: (812) 328-11-01, e-mail: pavlov.institute@infran.ru

Galina T. Ivanova PhD

Affiliations: 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6. Pavlov, Institute of Physiology RAS Laboratory of cardiovascular and lymphatic systems physiology, Phone (812) 328-11-01, E-mail: pavlov.institute@infran.ru

Парастаева Марина Магрезовна, канд. биол. наук

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория клинической физиологии почки. Тел.: (812) 338-69-01; E-mail: beresnevaolga@list.ru

Marina M. Parastaeva PhD

Affiliations: 197022 Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University Institute of Nephrology Laboratory of Kidney Clinical Physiology, Phone (812) 338-69-01; E-mail: beresnevaolga@list.ru

Проф. Каюков Иван Глебович, д-р мед. наук

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, лаборатория клинической физиологии почки. Тел.: (812) 338-69-01; E-mail: kvaka55@mail.ru

Prof. Ivan G. Kayukov, MD, PhD, DSc

Affiliations: 197022 Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University Institute of Nephrology Laboratory of Kidney Clinical Physiology, head, Phone (812) 338-69-01; E-mail: kvaka55@mail.ru

Проф. Добронравов Владимир Александрович, д-р мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии, заместитель директора. Тел.: (812) 338-69-01; E-mail: dobronravov@nephrolog.ru

Prof. Vladimir A. Dobronravov, MD, PhD, DSc

Affiliations: 197022 Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University Institute of Nephrology, Vice Director, Phone (812) 338-69-01; E-mail: dobronravov@nephrolog.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 01.10.2018

Принята в печать: 14.11.2018

Article received: 01.10.2018

Accepted for publication: 14.11.2018

© Е.И. Прокопенко, Е.О. Щербакова, 2018

УДК 616.61-089.845-06 : 616.428-006.446

Для цитирования: Прокопенко Е.И., Щербакова Е.О. Посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания у пациентов с почечным аллотрансплантатом. Нефрология 2018; 22 (6): 77–83. DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-6-77-83

For citation: Prokopenko E., Shcherbakova E. Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders in patients with kidney allograft. Nephrology (Saint-Petersburg) 2018; 22 (6): 77–83 (In Russ.). DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-6-77-83

Е.И. Прокопенко, Е.О. Щербакова*

ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЕ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПОЧЕЧНЫМ АЛЛОТРАНСПЛАНТАТОМ

Кафедра трансплантологии, нефрологии и искусственных органов факультета усовершенствования врачей, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Россия

E. Prokopenko, E. Shcherbakova*

POST-TRANSPLANT LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDERS IN PATIENTS WITH KIDNEY ALLOGRAFT

Department of transplantology, nephrology and artificial organs, Postgraduate Medical Faculty, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Russia

РЕФЕРАТ

Посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания (ПТЛЗ) являются серьезным осложнением после трансплантации почки, негативно влияющим на выживаемость реципиентов и трансплантатов. Важным фактором патогенеза ранних ПТЛЗ является активная инфекция, вызванная вирусом Эпштейна–Барра (ЭБВ), при этом поздние ПТЛЗ нередко бывают ЭБВ-негативными. В диагностике ПТЛЗ важную роль играет использование современных визуализационных методов исследования (компьютерная томография, позитронно-эмиссионная томография), а также морфологическое исследование пораженных органов. В статье рассматриваются классификация ПТЛЗ, факторы риска их развития, особенности патогенеза, подходы к профилактике и лечению.

Ключевые слова: посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания, трансплантация почки, иммуносупрессия, вирус Эпштейна–Барра

ABSTRACT

Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) are a serious complication after kidney transplantation, which negatively affects the survival of recipients and transplants. An important factor in the pathogenesis of early PTLD is an active infection caused by the Epstein-Barr virus (EBV), while late PTLD are often EBV-negative. The use of modern imaging research methods (computed tomography, positron emission tomography), as well as morphological study of the affected organs plays an important role in the diagnosis of PTLD. The article discusses the classification of PTLD, risk factors, features of pathogenesis, approaches to prevention and treatment.

Keywords: post-transplant lymphoproliferative disorders, kidney transplantation, immunosuppression, Epstein–Barr virus

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация почки (ТП) является оптимальным методом лечения пациентов с хронической болезнью почек 5-й стадии, однако онкологические осложнения посттрансплантационного периода, наряду с отторжением ренального трансплантата (РТ) и инфекциями, являются фактором, негативно влияющим на выживаемость реципиентов [1, 2]. Среди онкологических осложнений

после трансплантации особое место занимают посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания (ПТЛЗ) [3]. Термин «ПТЛЗ» был введен в клиническую трансплантологию в 1984 г., и в настоящее время он продолжает использоваться [4]. ПТЛЗ включают широкий спектр вариантов лимфоидной и плазмочитарной пролиферации, развивающейся после трансплантации солидных органов и гемопоэтических стволовых клеток [5]. Спектр морфологических проявлений ПТЛЗ изменяется в зависимости от состава клеточного инфильтрата, степени сходства с реактивными и неопластическими изменениями у

*Прокопенко Е.И. 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, факультет усовершенствования врачей, кафедра трансплантологии, нефрологии и искусственных органов. Тел.: (495)6845791; e-mail: renalnephron@gmail.com

иммунокомпетентных лиц, связи заболевания с вирусом Эпштейна–Барра (ЭБВ) [6, 7]. Согласно действующей классификации ВОЗ [8], ПТЛЗ подразделяют на 4 категории:

1. Ранний тип ПТЛЗ – неструктивная лимфо-плазмоцитарная пролиферация, которая, в свою очередь, делится на лимфатическую гиперплазию и инфекционную мононуклеозоподобную паракортикальную гиперплазию.

2. Полиморфные ПТЛЗ наиболее сложны для оценки, поскольку они представляют собой деструктивные варианты лимфоплазмоцитарной пролиферации, не отвечающей строгим критериям злокачественной лимфомы. В некоторых случаях этот тип может быть сложным в плане дифференциальной диагностики с выраженными проявлениями инфекционного мононуклеозоподобного синдрома, а также может демонстрировать признаки, напоминающие лимфому Ходжкина [9]. При полиморфных ПТЛЗ инфильтрат содержит небольшую часть трансформированных В-бластов на полиморфном фоне, включающем лимфоциты, гистиоциты и плазматические клетки. В-бласты проявляют широкий спектр признаков – от характерных для активированных иммунобластов до клеток Ходжкина и полностью развившихся клеток Рид–Штернберга. Они характеризуются сильной экспрессией CD20 и CD30, но в основном не экспрессируют CD15.

3. Мономорфные ПТЛЗ полностью соответствуют гистопатологическим критериям лимфом, обнаруживаемых у иммунокомпетентных лиц. Большинство этих лимфом имеют В-клеточный фенотип (диффузная В-крупноклеточная лимфома, лимфома Беркитта и плазмобластная лимфома как наиболее частый подтип), но описаны также Т-клеточные лимфомы (напоминающие гепатолиенальную Т-клеточную лимфому) и даже редкие комбинированные лимфомы [9–13]. Индолентные В-клеточные лимфомы не относят к ПТЛЗ, даже если они обнаруживаются у пациентов после трансплантации.

4. Классическая лимфома Ходжкина спорадически встречается после трансплантации. В этом случае в биоптате обнаруживают клетки Ходжкина и Рид–Штернберга на фоне присутствия плазматических клеток, эозинофилов и гистиоцитов. Клетки Ходжкина и Рид–Штернберга экспрессируют CD30 и CD15 наряду с отсутствием CD20 и слабой экспрессией PAX5 [14].

Около 85 % случаев ПТЛЗ оказываются В-клеточными, а оставшиеся 15 % относятся к Т- или НК-клеточной линии. ПТЛЗ часто ассо-

циированы с ЭБВ-инфекцией, при этом только 30 % реципиентов с ПТЛЗ ЭБВ-негативны, т.е. не имеют в сыворотке антител к ЭБВ [15, 16]. ЭБВ-негативные ПТЛЗ обычно развиваются в более поздние сроки, чаще представляют собой Т- или НК-клеточные новообразования, при этом этиология ЭБВ-негативных ПТЛЗ остается во многом неясной [8]. Интересно, что ранние ЭБВ-положительные лимфомы часто бывают экстранодальными и нередко поражают трансплантированную почку, напротив, поздние ЭБВ-негативные лимфомы реже относятся к экстранодальным [17].

Частота развития и факторы риска посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний

На фоне продолжительной иммуносупрессии, необходимой для подавления отторжения РТ, риск развития злокачественных новообразований возрастает в среднем в 2–5 раз по сравнению с общей популяцией [18]. При этом частота ПТЛЗ варьирует в зависимости от типа трансплантации, возраста реципиентов, характера и продолжительности иммуносупрессивной терапии [19–21]. Если у взрослых реципиентов РТ частота ПТЛЗ колеблется от 1 до 2,6 %, то у детей с трансплантированными органами кумулятивная 5-летняя частота ПТЛЗ составляет 2–9 % в зависимости от характера трансплантации: при ТП – 2 %, печени – 3,8 %, сердца – 4,3 %, легких – 9,2 % [22, 23]. В некоторых недавних публикациях описывается более низкая частота ПТЛЗ: так, например, согласно STCS (Швейцарскому когортному трансплантационному исследованию), 5-летняя кумулятивная частота ПТЛЗ была всего 0,96 % [24]. В итальянской когорте, включавшей 7217 реципиентов РТ, кумулятивная частота ПТЛЗ составила 0,7 % [25]. Возможно, снижение частоты посттрансплантационных лимфом после ТП в последние годы связано с более тщательным мониторингом и контролем ЭБВ-инфекции.

Факторами риска ПТЛЗ после трансплантации солидных органов являются интенсивная иммуносупрессия, возраст реципиента (детский/молодой), несовпадение донора и реципиента по ЭБВ-серостатусу (при наличии антител к ЭБВ у донора и отсутствии у реципиента наиболее высок риск первичной ЭБВ-инфекции), использование лимфоцит-истощающих антител, высокая концентрация такролимуса в крови [21, 23]. Было показано, что факторы риска зависят от сроков развития ПТЛЗ: для ранних лимфом достоверным фактором риска был возраст пациента 0–19 лет (HR 1,49, $p = 0,038$), а для поздних – лечение кри-

за отторжения (HR 1,32, $p = 0,031$) [26]. Отсутствие антител к цитомегаловирусу у реципиента также ассоциируется с повышением частоты ранних ПТЛЗ [17].

Патогенез посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний

Выше уже была отмечена связь ПТЛЗ с инфекцией ЭБВ. В момент трансплантации почти все взрослые пациенты уже ЭБВ-позитивны. В то же время, частота серопозитивности у детей достигает только 50–61 %, поэтому реципиенты детского возраста более склонны к развитию первичной ЭБВ-инфекции, повышающей риск развития ПТЛЗ в 10–76 раз [27, 28]. ЭБВ является членом семейства гамма-герпесвирусов, которые обычно вызывают пожизненную бессимптомную инфекцию у иммунокомпетентных лиц. Большинство людей впервые вступают в контакт с вирусом в детском/подростковом возрасте, и первичное инфицирование может протекать с неспецифическими симптомами или приводить при патологическом ЭБВ-специфическом иммунном ответе к развитию заболевания, известного как инфекционный мононуклеоз. Иммунитет хозяина играет ключевую роль в контроле ЭБВ-инфекции, при этом наблюдается пожизненная латентная персистенция вируса в покоящихся В-клетках памяти [29]. У пациентов после трансплантации снижение иммунологического надзора над ЭБВ может приводить к развитию ЭБВ-ассоциированных заболеваний, в том числе, ПТЛЗ [30]. Помимо иммуносупрессии, в реактивации ЭБВ и экспансии ЭБВ-инфицированных В-клеток играют роль также персистирующая иммунная активация и хроническое воспаление [30].

Как и другие гамма-герпесвирусы, ЭБВ в своем жизненном цикле имеет литическую и латентную программы. Поскольку литическая программа репликации ЭБВ приводит к гибели инфицированных клеток, для развития ПТЛЗ требуется экспрессия латентной программы. В данном процессе участвуют латентные протеины – некоторые ядерные антигены (EBNA-1, -2, -3A, -3B, -3C), ведущий белок (leader protein – LP), а также латентные мембранные белки (LMP-1, -2A и -2B). LMP-1 является одним из главных онкогенных белков ЭБВ, необходимых для ЭБВ-зависимого туморогенеза [31]. ЭБВ-ассоциированные опухоли нуждаются также в индукции теломеразной активности. Теломер-специфическая обратная транскриптаза (TERT) играет центральную роль в переключении с литической программы на латентную. В EBV-инфицированных первичных

В-лимфоцитах активация TERT происходит одновременно с индукцией латентных белков EBV и понижающей регуляцией экспрессии литического гена EBV. Мембранный белок LMP-1 является основным драйвером immortalization, вызванной EBV, поскольку он активирует TERT на уровне транскрипции через ядерный фактор карра В (NF- κ B) и MAPK / ERK1 / 2 [32]. В свою очередь, экспрессия TERT через путь NOTCH2 / BATF отрицательно влияет на экспрессию BZLF-1, главного регулятора вирусного литического цикла, тем самым благоприятствуя индукции и поддержанию латентности ЭБВ, что является предпосылкой для ЭБВ-зависимой трансформации [33].

Хотя латентные программы клеточного цикла преобладают в опухолях, вызванных ЭБВ, некоторые данные последних лет свидетельствуют о том, что неконтролируемые вирусные литические циклы также имеют определенное патогенное значение, по крайней мере, на ранней стадии опухолевой трансформации. В частности, несколько литических белков ЭБВ способствуют уклонению вируса от иммунного ответа, ингибируя синтез интерферона (IFN)- γ и подавляя цитотоксические CD8+Т-клетки, что вносит свой вклад в развитие опухоли за счет усиления ангиогенеза [34, 35].

Клиническая картина и диагностика посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний

ПТЛЗ в зависимости от их первичной локализации делятся на 2 большие категории – нодальные (локализирующиеся в лимфатических узлах) и экстранодальные. Поражение лимфатических узлов является самой частой локализацией и наблюдается у 66 % пациентов [36]. При экстранодальных лимфомах могут поражаться практически все органы и ткани, в том числе – желудочно-кишечный тракт, центральная нервная система (ЦНС), репродуктивные органы, РТ [37–40]. Не совсем ясно, играет ли вид трансплантации роль в локализации поражений, однако известно, что первичная лимфома ЦНС чаще всего встречается после ТП – в 79 % случаев по данным крупного многоцентрового исследования [41].

В целом клиническая картина ПТЛЗ неспецифична: у пациентов могут возникать лихорадка, боли в животе, дисфункция трансплантированного органа, неврологическая симптоматика, в редких случаях – электролитные нарушения, например, гиперкальциемия [42–44]. Ухудшение функции РТ иногда может быть единственным проявлением ПТЛЗ. Поэтому в подтверждении диагноза ПТЛЗ, определении стадии заболева-

ния и оценке эффективности лечения ключевую роль играют современные визуализационные методы: ультразвуковое исследование с контрастным усилением, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография с КТ (ПЭТ-КТ) [43, 45–48], а также морфологическое исследование [49]. Имеются данные, что КТ с трехмерной реконструкцией используется для исключения ПТЛЗ в 50 % центров трансплантации в Европе, а ПЭТ-КТ всего тела с 18-флюородезоксиглюкозой – в 60,9 % центров [50].

ПТЛЗ солидных органов проявляются четырьмя типами визуализационных паттернов: обструктивным, паренхиматозным, солитарными массами и инфильтративными поражениями [42]. При поражении трансплантированной почки первым возникает нередко обструктивный паттерн, при этом патологические массы, расположенные вне ворот почки, могут вызывать сдавление сосудов или собирательной системы. При дальнейшем прогрессировании ПТЛЗ проявляется инфильтративный паттерн, характеризующийся распространением опухоли за пределы пораженного органа и вовлечением окружающих структур и соседних органов. Вовлечение надпочечников встречается достаточно редко, а диффузная инфильтрация почечной ткани сопровождается обычно увеличением размеров трансплантированной почки [51]. В ранней диагностике ПТЛЗ существенную помощь может оказать определение вирусной нагрузки ЭБВ. Как оказалось, наиболее высокой диагностической ценностью в выявлении ранних стадий ПТЛЗ обладал одновременный мониторинг ДНК ЭБВ в плазме и моноклеарах периферической крови [7].

Лечение и прогноз посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний

Сразу следует отметить, что единых протоколов ведения пациентов с ПТЛЗ нет, хотя протоколы отдельных центров трансплантации во многом совпадают. Поскольку развитие ПТЛЗ в значительной мере является следствием иммуносупрессии, в лечении данной группы заболеваний применяются следующие подходы – редукция иммуносупрессивной терапии, уничтожение злокачественного клона лимфоцитов, а также уменьшение вирусной нагрузки ЭБВ [6, 52]. Уменьшение объема иммуносупрессии, безусловно, необходимо, но было показано, что полная отмена ингибиторов кальциневрина при ПТЛЗ является фактором риска потери трансплантата и смерти [53]. Описано позитивное влияние на течение ПТЛЗ

иммуносупрессантов из группы ингибиторов пролиферативного сигнала (эверолимус, сиролимус), обладающих противоопухолевым эффектом, хотя опыт применения данных препаратов при посттрансплантационных лимфомах пока небольшой [54–56]. Локализованные поражения могут подвергаться удалению хирургическим путем или с помощью лучевой терапии.

С учетом данных нескольких клинических исследований, применение ритуксимаба после редукции иммуносупрессии стало стандартом терапии посттрансплантационных В-клеточных лимфом, включая полиморфный и мономорфный подтипы диффузной В-крупноклеточной лимфомы [57–59]. При недостижении ремиссии на фоне использования ритуксимаба оправдано применение схемы R-CHOP [6]. Что касается CD20-негативных ПТЛЗ (плазмобластные ПТЛЗ, плазмноклеточная миелома, плазмцитомы-подобные поражения, Т-клеточные лимфомы) и первичных лимфом ЦНС, большинство авторов сходятся во мнении, что лечить такие заболевания следует так же, как и их аналоги у иммунокомпетентных лиц.

Противовирусные препараты эффективны только при ЭБВ-позитивных лимфомах, на стадии полиморфных ПТЛЗ, но не при ЭБВ-негативности. Новым перспективным направлением в ведении пациентов с ПТЛЗ является адаптивная Т-клеточная иммунотерапия – использование ЭБВ-специфических Т-лимфоцитов для лечения и профилактики ЭБВ-ассоциированных новообразований [60].

Прогноз для больных с ПТЛЗ более серьезный, чем для иммунокомпетентных лиц с диффузной В-крупноклеточной лимфомой. Общая пятилетняя выживаемость пациентов варьирует от 40 до 60 %, при этом выживаемость при поздних ПТЛЗ хуже по сравнению с ранними [61, 62]. В большинстве случаев причиной смерти является прогрессирование заболевания, однако до 40 % пациентов погибают от других причин, в том числе от инфекционных осложнений [62]. Тем не менее, уменьшение объема иммуносупрессии в сочетании с химиотерапией нередко способствует достижению длительной ремиссии, даже при распространенном заболевании с вовлечением ЦНС [63]. Работы последних лет описывают двухлетнюю выживаемость пациентов с ранними ПТЛЗ, составляющую 100 % при проведении адекватной терапии. В предупреждении ранних ПТЛЗ большое значение имеют мониторинг вирусной нагрузки ЭБВ и своевременное лечение активной ЭБВ-инфекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ПТЛЗ являются серьезным осложнением посттрансплантационного периода, негативно влияющим на выживаемость пациентов и трансплантатов. В последние годы достигнуты определенные успехи в изучении патогенеза, профилактики и лечении ПТЛЗ, однако для выработки единых обоснованных протоколов предупреждения и лечения этих осложнений трансплантации требуются дальнейшие исследования.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ватазин АВ, Дутов ВВ, Зулькарнаев АБ и др. Инфекционные осложнения после трансплантации почки. *Урология* 2013; 3:107–111 [Vatazin AV, Dutov VV, Zul'karnae AB i dr. Infekcionnye oslozheniya posle transplantacii pochki. *Urologiya* 2013; 3:107–111]
2. Ватазин АВ, Зулькарнаев АБ, Дмитриева НГ и др. Роль системы HLA в отторжении почечного трансплантата. *Альманах клинической медицины* 2013; 29:79–83 [Vatazin AV, Zul'karnae AB, Dmitrieva NG i dr. Rol'sistemy HLA v ottozhenii pochechnogo transplantata. *Al'manah klinicheskoy mediciny* 2013; 29:79–83]
3. Petrara MR, Giunco S, Serraino D et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders: from epidemiology to pathogenesis-driven treatment. *Cancer Lett* 2015; 369(1):37–44. doi: 10.1016/j.canlet.2015.08.007
4. Starzl TE, Porter KA, Iwatsuki S et al. Reversibility of lymphomas and lymphoproliferative lesions developing under cyclosporin-steroid therapy. *Lancet* 1984; 1:583–587
5. Swerdlow SH. Pathology. In: Dharnidharka VR, Green M, Webber SA, eds. *Post-transplant lymphoproliferative disorders*. Berlin and Heidelberg, Germany: Springer-Verlag; 2010: 89–104
6. Dierickx D, Tousseyn Th, Gheysens O. How I treat posttransplant lymphoproliferative disorders. *Blood* 2015; 126:2274–2283. doi: 10.1182/blood-2015-05-615872
7. Fellner MD, Durand KA, Solernou V et al. Epstein-Barr virus load in transplant patients: Early detection of post-transplant lymphoproliferative disorders. *Rev Argent Microbiol* 2016; 48(2):110–118. doi: 10.1016/j.ram.2016.02.006
8. Swerdlow SH, Webber SA, Chadburn A, Ferry JA. Post-transplant lymphoproliferative disorders. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al, eds. *WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. IARC Press, Lyon, France, 2008:343–349
9. Krishnamurthy S, Hassan A, Frater JL et al. Pathologic and clinical features of Hodgkin lymphoma-like posttransplant lymphoproliferative disease. *Int J Surg Pathol* 2010; 18(4):278–285. doi: 10.1177/1066896909338597
10. Morscio J, Dierickx D, Nijs J et al. Clinicopathologic comparison of plasmablastic lymphoma in HIV-positive, immunocompetent, and posttransplant patients: single-center series of 25 cases and meta-analysis of 277 reported cases. *Am J Surg Pathol* 2014; 38(7):875–886. doi: 10.1097/PAS.0000000000000234
11. Tiede C, Maecker-Kolhoff B, Klein C et al. Risk factors and prognosis in T-cell posttransplantation lymphoproliferative diseases: reevaluation of 163 cases. *Transplantation* 2013; 95(3):479–488. doi: 10.1097/TP.0b013e3182762e07
12. Herreman A, Dierickx D, Morscio J et al. Clinicopathological characteristics of posttransplant lymphoproliferative disorders of T-cell origin: single-center series of nine cases and meta-analysis of 147 reported cases. *Leuk Lymphoma* 2013; 54(10):2190–2199. doi: 10.3109/10428194.2013.775436
13. Romero S, Montoro J, Guinot M et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders after solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma* 2018 Jul 3:1–9. doi: 10.1080/10428194.2018.1474462
14. Tsao L, Hsi ED. The clinicopathologic spectrum of posttransplantation lymphoproliferative disorders. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131(8):1209–1218. doi: 10.1043/1543-2165(2007)131[1209:TC-SOPL]2.0.CO;2
15. Kobayashi M, Asano N, Fukushima M, Honda T. Three different histological subtypes of Epstein-Barr virus-negative post-transplant lymphoproliferative disorder in a patient with hepatitis C infection. *Int J Hematol* 2014; 100: 307–311. doi: 10.1007/s12185-014-1599-6
16. Khan G, Hashim MH. Global burden of deaths from Epstein-Barr virus attributable malignancies 1990–2010. *Infect Agent Cancer* 2014; 9:38. doi: 10.1186/1750-9378-9-38
17. Quinlan SC, Pfeiffer RM, Morton LM, Engels EA. Risk factors for early-onset and late-onset post-transplant lymphoproliferative disorder in kidney recipients in the United States. *Am J Hematol* 2011; 86(2):206–209. doi: 10.1002/ajh.21911
18. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni Jr JF et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA* 2011; 306:1891–1901
19. Ibrahim HA, Naresh KN. Posttransplant lymphoproliferative disorders. *Adv Hematol* 2012; 2012:230173. doi: 10.1155/2012/230173
20. Smets F, Sokal EM. Prevention and treatment for Epstein-Barr virus infection and related cancers. *Recent Results Cancer Res* 2014; 193:173–190. doi: 10.1007/978-3-642-38965-8_10
21. Aguayo-Hiraldo P, Arasaratnam R, Rouce RH. Recent advances in the risk factors, diagnosis and management of Epstein-Barr virus post-transplant lymphoproliferative disease. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2016; 73(1):31–40. doi: 10.1016/j.bmhmx.2015.11.007
22. Taylor AL, Marcus R, Bradley JA. Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after solid organ transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 56(1):155–167. doi: 10.1016/j.critrevonc.2005.03.015
23. United States Organ Transplantation. 2012 Annual Data Report of the U.S. Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients: Transplant Data 2000–2010. Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration, Healthcare Systems Bureau, Division of Transplantation. *Am J Transplant* 2014; 14(Suppl 1):8–183
24. Steiner R, Kridel R, Giostra E et al. Low 5-year cumulative incidence of post-transplant lymphoproliferative disorders after solid organ transplantation in Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2018 Mar 8; 148: w14596. doi: 10.4414/sm.w.2018.14596
25. Piselli P, Serraino D, Segoloni GP et al. Risk of de novo cancers after transplantation: results from a cohort of 7217 kidney transplant recipients, Italy 1997–2009. *Eur J Cancer* 2013; 49(2):336–344. doi: 10.1016/j.ejca.2012.09.013
26. Gwon JG, Kim YH, Han DJ. Different causes of early and late-onset post transplant lymphoproliferative disorder in kidney transplantation patients after 2000. *Asian J Surg* 2018 Oct 13. pii: S1015-9584(18)30481-0. doi: 10.1016/j.asjsur.2018.09.002. [Epub ahead of print]
27. Rahimzadeh N, Otukesh H, Hoseini R, Riahiard A. Pretransplant Epstein-Barr virus serostatus and incidence of posttransplant lymphoproliferative disorder in pediatric renal transplants. *Exp Clin Transplant* 2013; 4:299–302. doi: 10.6002/ect.2012.0204
28. Kalinova L, Indrakova J, Bachleda P. Post-transplant lymphoproliferative disorder. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2009; 153(4):251–257
29. Young LS, Rickinson AB. Epstein-Barr virus: 40 years on. *Nat Rev Cancer* 2004; 4(10):757–768. doi: 10.1038/nrc1452
30. Petrara MR, Freguja R, Ganesin K et al. Epstein-Barr virus-driven lymphomagenesis in the context of human immunodeficiency virus type 1 infection. *Front Microbiol* 2013; 4:311. doi: 10.3389/fmicb.2013.00311
31. Dolcetti R. B lymphocytes and Epstein-Barr virus: the lesson of post-transplant lymphoproliferative disorders. *Autoimmun Rev* 2007; 7(2):96–101. doi: 10.1016/j.autrev.2007.02.012
32. Terrin L, Dal Col J, Rampazzo E et al. Latent membrane protein 1 of Epstein-Barr virus activates the hTERT promoter and

- enhances telomerase activity in B lymphocytes. *J Virol* 2008; 82(20):10175–10187. doi: 10.1128/JVI.00321-08
33. Giunco S, Celeghin A, Gianesin K et al. Cross talk between EBV and telomerase: the role of TERT and NOTCH2 in the switch of latent/lytic cycle of the virus. *Cell Death Dis* 2015; 6:e1774. doi: 10.1038/cddis.2015.145
34. Draborg AH, Duus K, Houen G. Epstein-Barr virus and systemic lupus erythematosus. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012: 370516. doi: 10.1155/2012/370516
35. Hong GK, Kumar P, Wang L et al. Epstein-Barr virus lytic infection is required for efficient production of the angiogenesis factor vascular endothelial growth factor in lymphoblastoid cell lines. *J Virol* 2005; 79(22):13984–13992. doi: 10.1128/JVI.79.22.13984-13992.2005
36. Maksten EF, Vase MØ, Kampmann J et al. Post-transplant lymphoproliferative disorder following kidney transplantation: a population-based cohort study. *Transplant Int* 2016; 29:483–493. doi:10.1111/tri.12744
37. Khedmat H, Ghamar-Chehreh M E, Amini M et al. Localization of post-transplant lymphoproliferative disorders to the stomach might be associated with favorable outcome: a systematic review. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2014; 25(2): 353–361
38. Lake W, Chang JE, Kennedy T et al. A case series of primary central nervous system post-transplant lymphoproliferative disorder: imaging and clinical characteristics. *Neurosurgery* 2013; 72(6):960–970. doi: 10.1227/NEU.0b013e31828cf619
39. Obanor SO, Gruttadauria M, Applebaum K et al. Post-transplant lymphoproliferative disorder presenting as testicular lymphoma in a kidney transplant recipient: a case report and review of the literature. *Hindawi Case Reports in Nephrology* 2018. Article ID 9787093, 6 p. doi: 10.1155/2018/9787093
40. Thibaud V, Rivalan J, Llamas F et al. Plasmacytoma-like post-kidney-transplant lymphoproliferative disorder confined to renal allograft and urinary tract: A case report. *Nephrol Ther* 2018 Oct 6. pii: S1769–7255(18)30563-7. doi: 10.1016/j.nephro.2018.07.404
41. Evens AM, Choquet S, Kroll-Desrosiers AR et al. Primary CNS posttransplant lymphoproliferative disease (PTLD): an international report of 84 cases in the modern era. *Am J Transplant* 2013; 13(6):1512–1522. doi: 10.1111/ajt.12211
42. Camacho JC, Moreno CC, Harri PA et al. Posttransplantation lymphoproliferative disease: proposed imaging classification. *Radiographics* 2014; 34:2025–2038. doi: 10.1148/rg.347130130
43. Li J, Liu Y, Wang Zh et al. Multimodality imaging features, treatment, and prognosis of post-transplant lymphoproliferative disorder in renal allografts. *Medicine* 2018; 97:17. doi: 10.1097/MD.00000000000010531
44. Demir E, Karaoglan C, Yegen G et al. Extreme hypercalcemia in a kidney transplant recipient. *CEN Case Rep* 2018; 7(2): 229–233. doi: 10.1007/s13730-018-0334-1
45. Sharfuddin A. Imaging evaluation of kidney transplant recipients. *Semin Nephrol*. 2011; 31: 259–271. doi: 10.1016/j.semnephrol.2011.05.005
46. Vrachliotis TG, Vaswani KK, Davies EA et al. CT findings in posttransplantation lymphoproliferative disorder of renal transplants. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 175: 183–188. doi: 10.2214/ajr.175.1.1750183
47. Ginat DT, Purakal A, Pytel P. Susceptibility-weighted imaging and diffusion-weighted imaging findings in central nervous system monomorphic B cell post-transplant lymphoproliferative disorder before and after treatment and comparison with primary B cell central nervous system lymphoma. *J Neurooncol* 2015; 125:297–305. doi: 10.1007/s11060-015-1903-1
48. Metser U, Lo G. FDG-PET/CT in abdominal post-transplant lymphoproliferative disease. *Br J Radiol* 2016; 89:20150844. doi: 10.1259/bjr.20150844
49. Kitajima K, Sasaki H, Koike J et al. Asymptomatic post-transplant lymphoproliferative disorder diagnosed at one year protocol renal allograft biopsy. *Nephrology (Carlton)* 2014; 19(Suppl 3):42–44. doi: 10.1111/nep.12246
50. San-Juan R, Manuel O, Hirsch HH et al. Current preventive strategies and management of Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disease in solid organ transplantation in Europe. Results of the ESGICH Questionnaire-based Cross-sectional Survey. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21:604.e1–604.e9. doi: 10.1016/j.cmi.2015.02.002
51. Pickhardt PJ, Siegel MJ. Posttransplantation lymphoproliferative disorder of the abdomen: CT evaluation in 51 patients. *Radiology* 1999; 213: 73–78
52. Gottschalk S, Rooney CM, Heslop HE. Posttransplant lymphoproliferative disorders. *Annu Rev Med* 2005; 56:29–44. doi: 10.1146/annurev.med.56.082103.104727
53. Rabot N, Buchler M, Foucher Y et al. CNi withdrawal for post-transplant lymphoproliferative disorders in kidney transplant is an independent risk factor for graft failure and mortality. *Steunstichting ESOT* 2014; 27:956–965
54. Ferreira H, Bustorff M, Santos J et al. Post-transplant lymphoproliferative disorder: a single-center experience. *Transplant Proc* 2015; 47(4):981–984. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.03.017
55. Wowro SJ, Schmitt KRL, Tong G et al. Effects of mTOR and calcineurin inhibitors combined therapy in Epstein-Barr virus positive and negative Burkitt lymphoma cells. *Immunopharmacol*. 2016; 30:9–17. doi: 10.1016/j.intimp.2015.11.020
56. Nieto-Rios JF, Gómez de Los Rios SM, Serna-Higuera LM et al. Treatment of post-transplantation lymphoproliferative disorders after kidney transplant with rituximab and conversion to m-TOR inhibitor. *Colomb Med (Cali)* 2016; 47(4):196–202
57. González-Barca E, Domingo-Domenech E, Capote FJ et al; GEL/TAMO (Grupo Espanol de Linfomas); GELCAB (Grupo para el Estudio de los Linfomas Catalano-Balear); GOTEL (Grupo Oncológico para el Tratamiento y Estudio de los Linfomas). Prospective phase II trial of extended treatment with rituximab in patients with B-cell post-transplant lymphoproliferative disease. *Haematologica* 2007; 92(11):1489–1494. doi: 10.3324/haematol.11360
58. Choquet S, Oertel S, LeBlond V et al. Rituximab in the management of post-transplantation lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation: proceed with caution. *Ann Hematol* 2007; 86(8):599–607. doi: 10.1007/s00277-007-0298-2
59. Trappe R, Oertel S, Leblond V et al; German PTLD Study Group; European PTLD Network. Sequential treatment with rituximab followed by CHOP chemotherapy in adult B-cell post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD): the prospective international multicentre phase 2 PTLD-1 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(2):196–206. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70300-X
60. Gottschalk S, Rooney CM. Adoptive T-Cell Immunotherapy. *Curr Top Microbiol Immunol* 2015; 391:427–454. doi: 10.1007/978-3-319-22834-1_15
61. Dierickx D, Tousseyn T, Sagaert X et al. Single-center analysis of biopsy-confirmed posttransplant lymphoproliferative disorder: incidence, clinicopathological characteristics and prognostic factors. *Leuk Lymphoma* 2013; 54(11):2433–2440. doi: 10.3109/10428194.2013.780655
62. Ready E, Chernushkin K, Partovi N et al. Posttransplant Lymphoproliferative Disorder in Adults Receiving Kidney Transplantation in British Columbia: A Retrospective Cohort Analysis. *Can J Kidney Health Dis* 2018; 5:2054358118760831. doi: 10.1177/2054358118760831
63. Гаврилина ОА, Троицкая ВВ, Звонков ЕЕ и др. Лимфопролиферативное EBV-позитивное заболевание с поражением центральной нервной системы, ассоциированное с иммуносупрессией после органной трансплантации: длительная ремиссия после химиотерапевтического лечения. *Тер Архив* 2017; 89(7):69–75 [Gavrilina OA, Troickaja VV, Zvonkov EE i dr. Limfoproliferativnoe EBV-pozitivnoe zaboolevanie s porazheniem central'noj nervnoj sistemy, associirovannoe s immunosupressiej posle organnoj transplantacii: dlitel'naja remissija posle himioterapevticheskogo lechenija. *Ter Arhiv* 2017; 89(7): 69–75]

Сведения об авторах:

Прокопенко Елена Ивановна, д-р мед. наук

129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, факультет усовершенствования врачей, кафедра трансплантологии, нефрологии и искусственных органов. Тел.: (495)6845791; e-mail: renalnephron@gmail.com

Elena I. Prokopenko MD PhD

Affiliations: 129110 Russia, Moscow, Shchepkin st., 61/2. M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Postgraduate Medical Faculty, Department of transplantology, nephrology and artificial organs. Phone: (495)6845791; e-mail: renalnephron@gmail.com

Щербакowa Евгения Оттовна, канд. мед. наук

129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. Московский областной научно-исследовательский клинический инсти-

тут им. М.Ф. Владимирского, факультет усовершенствования врачей, кафедра трансплантологии, нефрологии и искусственных органов. Тел.: (495)6845791; e-mail: eottovna@yandex.ru

Evgenia O. Shcherbakova MD PhD

Affiliations: 129110 Russia, Moscow, Shchepkin st., 61/2. M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Postgraduate Medical Faculty, Department of transplantology, nephrology and artificial organs. Phone: (495)6845791; e-mail: eottovna@yandex.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 09.11.2018

Принята в печать: 14.11.2018

Article received: 09.11.2018

Accepted for publication: 14.11.2018

Глубокоуважаемые читатели!

С целью ознакомления специалистов-нефрологов России с идеями KDIGO в их оригинальной версии и распространением экспертного мнения в отечественной медицинской среде в рамках рубрики последилового образования по нефрологии Редакция публикует статью по итогам согласительной конференции KDIGO по ВИЧ-ассоциированной болезни почек на языке оригинала. Статья публикуется с разрешения KDIGO, за что Редакция выражает свою благодарность.

© Ч.Р. Сванеполь, М.Дж. Атта, В.Д. Д'Агати, М.М. Эстрелла, А.Б. Фого, С. Найкер, Ф.А. Пост, Н. Верне, Ч.А. Винклер, М. Чеунг, Д.С. Вилер, В.С. Винкельмайер, К.М. Вьятт, 2018
УДК 616-097 : 616.61(-41)

Для цитирования: Swanepoel CR, Atta MG, D'Agati VD, et al. Kidney disease in the setting of HIV infection: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2018; 93: 545–559. DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-6-84-100
For citation: Swanepoel CR, Atta MG, D'Agati VD, et al. Kidney disease in the setting of HIV infection: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2018; 93:545–559. DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-6-84-100

*Ч.Р. Сванеполь¹, М.Дж. Атта², В.Д. Д'Агати³, М.М. Эстрелла⁴,
А.Б. Фого⁵, С. Найкер⁶, Ф.А. Пост⁷, Н. Верне¹, Ч.А. Винклер⁸, М. Чеунг⁹,
Д.С. Вилер¹⁰, В.С. Винкельмайер¹¹, К.М. Вьятт¹²; за участников
конференции¹³*

ВИЧ-АССОЦИИРОВАННАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК: ИТОГИ СОГЛАСИТЕЛЬНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ KDIGO

¹Division of Nephrology and Hypertension, University of Cape Town, Cape Town, South Africa; ²Department of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA; ³Department of Pathology & Cell Biology, Columbia University Medical Center, New York, New York, USA; ⁴Department of Medicine, San Francisco VA Medical Center and University of California, San Francisco, California, USA; ⁵Department of Pathology, Microbiology and Immunology, Vanderbilt University, Nashville, Tennessee, USA; ⁶Department of Internal Medicine, Faculty of Health Sciences, University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa; ⁷King's College Hospital NHS Foundation Trust, London, UK; ⁸Basic Research Laboratory, Center for Cancer Research, National Cancer Institute, National Institutes of Health and Leidos Biomedical Research, Frederick National Laboratory, Frederick, Maryland, USA; ⁹KDIGO, Brussels, Belgium; ¹⁰University College London, London, UK; ¹¹Selzman Institute for Kidney Health, Section of Nephrology, Department of Medicine, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA; and ¹²Division of Nephrology, Department of Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York, USA

*Charles R. Swanepoel¹, Mohamed G. Atta², Vivette D. D'Agati³,
Michelle M. Estrella⁴, Agnes B. Fogo⁵, Saraladevi Naicker⁶, Frank A. Post⁷,
Nicola Wearne¹, Cheryl A. Winkler⁸, Michael Cheung⁹, David C. Wheeler¹⁰,
Wolfgang C. Winkelmayr¹¹ and Christina M. Wyatt¹²; for Conference
Participants¹³*

KIDNEY DISEASE IN THE SETTING OF HIV INFECTION: CONCLUSIONS FROM A KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) CONTROVERSIES CONFERENCE

¹Division of Nephrology and Hypertension, University of Cape Town, Cape Town, South Africa; ²Department of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA; ³Department of Pathology & Cell Biology, Columbia University Medical Center, New York, New York, USA; ⁴Department of Medicine, San Francisco VA Medical Center and University of California, San Francisco, California, USA; ⁵Department of Pathology, Microbiology and Immunology, Vanderbilt University, Nashville, Tennessee, USA; ⁶Department of Internal Medicine, Faculty of Health Sciences, University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa; ⁷King's College Hospital NHS Foundation Trust, London, UK; ⁸Basic Research Laboratory, Center for Cancer Research, National Cancer Institute, National Institutes of Health and Leidos Biomedical Research, Frederick National Laboratory, Frederick, Maryland, USA; ⁹KDIGO, Brussels, Belgium; ¹⁰University College London, London, UK; ¹¹Selzman Institute for Kidney Health, Section of Nephrology, Department of Medicine, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA; and ¹²Division of Nephrology, Department of Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York, USA

Correspondence: Charles R. Swanepoel, Division of Nephrology and Hypertension, University of Cape Town, Cape Town, South Africa. E-mail: charles.swanepoel@uct.ac.za; or Christina M. Wyatt, Mount Sinai School of Medicine, Nephrology, Box 1243, One Gustave L. Levy Place, New York, New York 10029, USA. E-mail: christina.wyatt@mssm.edu
¹³ See Appendix for list of other conference participants.

Copyright © 2017, International Society of Nephrology. Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license

Received 15 August 2017; revised 23 October 2017; accepted 8 November 2017; published online 2 February 2018

РЕФЕРАТ

ВИЧ-позитивные пациенты имеют высокий риск развития патологии почек, включая ВИЧ-ассоциированную нефропатию, неколлабирующий фокально-сегментарный гломерулосклероз, иммунокомплексное поражение почек, а также поражение почек, обусловленное длительным воздействием антиретровирусной терапии или оппортунистическими инфекциями. Клинические рекомендации по предупреждению заболеваний почек и лечению ВИЧ-позитивных пациентов в основном опираются на исследования, проведенные в общей популяции, и не до конца учитывают существующие знания в отношении уникальных патогенетических механизмов, ассоциированных с ВИЧ, и генетических факторов, способствующих развитию патологии почек в этой популяции. Мы провели встречу экспертов в нефрологии, почечной патологии, инфекционных болезнях с целью определения болезни почек в контексте ВИЧ-инфекции, уточнения роли генетических аномалий в истории заболевания, диагнозе и лечении ренальной патологии у ВИЧ-позитивных пациентов, оценки соотношения риск-польза антиретровирусной терапии и профилактики ВИЧ в отношении функции почек и разработки наилучшей тактики предупреждения и ведения болезни почек, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией.

Ключевые слова: антиретровирусная терапия, *APOL1*, прогрессирование ХБП, ВИЧ, иммунокомплексная болезнь почек, подоцитопатия, патология почек

ABSTRACT

HIV-positive individuals are at increased risk for kidney disease, including HIV-associated nephropathy, noncollapsing focal segmental glomerulosclerosis, immune-complex kidney disease, and comorbid kidney disease, as well as kidney injury resulting from prolonged exposure to antiretroviral therapy or from opportunistic infections. Clinical guidelines for kidney disease prevention and treatment in HIV-positive individuals are largely extrapolated from studies in the general population, and do not fully incorporate existing knowledge of the unique HIV-related pathways and genetic factors that contribute to the risk of kidney disease in this population. We convened an international panel of experts in nephrology, renal pathology, and infectious diseases to define the pathology of kidney disease in the setting of HIV infection; describe the role of genetics in the natural history, diagnosis, and treatment of kidney disease in HIV-positive individuals; characterize the renal risk-benefit of antiretroviral therapy for HIV treatment and prevention; and define best practices for the prevention and management of kidney disease in HIV-positive individuals.

Keywords: antiretroviral therapy; *APOL1*; CKD progression; HIV; immune complex kidney disease; podocytopathy; renal pathology

Worldwide, an estimated 37 million people are living with HIV infection, and more than 2 million new infections are diagnosed annually.¹ HIV-positive individuals are at increased risk for both acute and chronic kidney disease (CKD). The Classic kidney disease of HIV infection, HIV-associated nephropathy (HIVAN), has become less common with widespread use of antiretroviral therapy (ART); however, there has been a simultaneous increase in the prevalence of Other kidney diseases. HIV-positive individuals are also exposed to lifelong ART, with the potential to cause or exacerbate kidney injury. Newer guidelines recommending earlier initiation of ART may further reduce the incidence of HIVAN, but the overall risk benefit for kidney health is unknown.

Clinical guidelines for CKD prevention and treatment in HIV-positive individuals are extrapolated from studies in the general population,² and current therapies do not target unique HIV-related pathways and genetic factors that contribute to CKD progression. In March 2017, Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) convened a multidisciplinary, international panel of Clinical and scientific experts to identify and discuss key issues relevant to the Optimal diagnosis and management of kidney disease in HIV-positive individuals. The primary goals were to define the pathology of kidney disease in the setting of HIV infection; describe the role of

genetics in the natural history, diagnosis, and treatment of kidney disease in HIV-positive individuals; characterize the renal risk-benefit of ART; and define best practices to delay the progression of kidney disease and to treat end-stage kidney disease (ESKD) in HIV-positive individuals.

Renal pathology in the setting of HIV infection

The spectrum of renal pathology in HIV-positive individuals is diverse, including lesions directly related to intrarenal HIV gene expression and lesions related to comorbidities, drug effects, immune dysregulation, and co-infections.³ Kidney biopsy is required to distinguish between these lesions. A useful approach to classification is based on the major tissue compartment affected (Table 1). A brief description of each histologic lesion is provided below, and more comprehensive descriptions are available in the Supplementary Appendix.

Glomerular-dominant diseases: podocytopathy. Glomerular-dominant diseases include 2 main subcategories: podocytopathies and immune complex-mediated.

Four major subtypes of podocytopathy are seen in the setting of HIV: classic HIVAN, focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) not otherwise specified (NOS), and rarer cases of minimal change disease and diffuse mesangial hypercellularity.⁴ All exhibit exten-

Table 1

Pathologic classification of HIV-related kidney diseases

I. Glomerular-dominant^a

a. Podocytopathies (all characterized by extensive foot process effacement)^b

- i. Classic HIVAN
- ii. FSGS (NOS) in the setting of HIV
- iii. Minimal change disease in the setting of HIV
- iv. Diffuse mesangial hypercellularity in the setting of HIV
- v. Other podocytopathy in the setting of HIV

b. Immune complex-mediated glomerular disease^a

- i. IgA nephropathy in the setting of HIV
- ii. Lupus-like glomerulonephritis in the setting of HIV
- iii. Lupus nephritis in the setting of HIV
- iv. Membranous nephropathy in the setting of HIV

* Indicate whether HBV positive, HCV positive, PLA2R positive (should not preclude workup for other secondary causes)

v. Membranoproliferative pattern glomerulonephritis in the setting of HIV

* Indicate whether HCV positive (should not preclude workup for other secondary causes)

vi. Endocapillary proliferative and exudative glomerulonephritis in the setting of HIV

*Post-streptococcal, staphylococcal-associated, other
vii. Fibrillary or immunotactoid glomerulonephritis in the setting of HIV

viii. Other immune complex disease in the setting of HIV

II. Tubulointerstitial-dominant^a

a. Tubulointerstitial injury in the setting of classic HIVAN

- i. Hyaline droplet tubulopathy
- ii. Tubular microcysts
- iii. Tubulointerstitial inflammation

b. Acute tubular injury or acute tubular necrosis

- i. Ischemic
- ii. Toxic (associated with ART vs. other)

c. Drug-induced tubulointerstitial nephritis (other than ART)

- i. Antibiotics
- ii. Proton pump inhibitors
- iii. NSAIDs
- iv. Other

d. Direct renal parenchymal infection by pathogens (bacterial, viral, fungal, protozoal, etc.)

e. Immunologic dysfunction-related tubulointerstitial inflammation

- i. Diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome (DILS)
- ii. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS)

f. Other tubulointerstitial inflammation in the setting of HIV

III. Vascular-dominant^a

a. Thrombotic microangiopathy in the setting of HIV

b. Arteriosclerosis

IV. Other, in the setting of HIV infection

a. Diabetic nephropathy

b. Age-related nephrosclerosis

ART, antiretroviral therapy; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; HIVAN, HIV-associated nephropathy; NOS, not otherwise specified; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; PLA2R, M-type phospholipase A2 receptor. ^a Indicates likelihood of HIV causality. ^b Indicates association with APOL1 risk allele genotype.

sive podocyte foot process effacement and proteinuria, with absent or minimal immune complex deposition. There is a well-established causal relationship between HIVAN and HIV infection, mediated by direct HIV infection of renal epithelial cells, intrarenal Viral gene expression, and dysregulation of host genes governing cell differentiation and cell cycle.⁵ The role of genetic susceptibility in the pathogenesis

of HIVAN and other podocytopathies is discussed in detail in the next section.

We recommend distinguishing classic HIVAN from FSGS (NOS) in the setting of HIV infection. Direct causality of HIV can only be established with reasonable certainty in classic HIVAN and congenital cases of podocytopathy in infants born to HIV-positive mothers. We recommend that the biopsy report should indicate the degree of certainty that the pathology is causally related to HIV infection as high, moderate, or low.

Classic HIVAN. Classic HIVAN is defined as collapsing glomerulopathy and attendant tubulointerstitial disease, including tubular microcyst formation, interstitial inflammation, and tubular injury (Figure 1).^{6,7} Glomerular “collapse” is defined as at least 1 glomerulus with collapse of glomerular basement membranes accompanied by hypertrophy and hyperplasia of the overlying glomerular epithelial cells. These hyperplastic cells may fill the urinary space, forming pseudocrescents.^{8,9}

By electron microscopy, diffuse podocyte foot process effacement and endothelial tubuloreticular inclusions (interferon footprints) are Classic features.^{6,7} By immunofluorescence, there may be staining for IgM, C3, and Clq in collapsed segments and mesangial areas.⁷ Protein resorption droplets may stain for albumin and Ig. In late stages, the sclerotic tuft is retracted into a tight solid sphere, capped by a monolayer of cobblestone epithelium; this has been described as resembling a “fetal glomerulus.”¹⁰ Phenotypic studies suggest that the glomerular epithelial cell monolayer is composed of parietal epithelial cells.⁸ In some cases, sequential biopsy and postmortem studies have shown an evolution from collapsing glomerulopathy to FSGS (NOS).⁷

Tubulointerstitial disease is an invariable component of HIVAN and often appears out of proportion to the glomerular disease,^{6,7} causing kidney enlargement and hyperechoic appearance by ultrasound. Tubular microcysts are dilated tubules (at least 3-fold larger than normal) containing glassy proteinaceous casts and lined by simplified epithelium. Tubular microcysts are easily distinguished from tubular thyroidization based on their larger diameter, irregular size, and the absence of tubular atrophy or colloid-type casts.¹¹ The microcysts may involve all tubular segments, and intracellular viral transcript expression has been demonstrated.¹² Prominent interstitial inflammation⁷ and tubular degenerative and regenerative changes may also occur.¹³ Interstitial edema in the acute phase is followed by fibrosis and tubular atrophy.

FSGS (NOS) in the setting of HIV. In ART-treat-

ed patients, noncollapsing FSGS (NOS) is more commonly encountered at biopsy.^{9,14-16} Causality is presumed when no other etiology for FSGS can be identified. Viral load is often undetectable, and biopsy findings may be difficult to distinguish from arterionephrosclerosis of hypertension, aging, and *APOL1*-associated nephropathy. Such cases typically lack prominent tubulointerstitial disease, and the degree of podocyte effacement is generally less severe than in HIVAN (Figure 1). These differences have been hypothesized to reflect attenuation of the renal phenotype by ART.⁹

Podocytopathy in perinatal HIV infection. In addition to classic HIVAN, children with perinatal HIV infection can present with minimal change disease or diffuse mesangial hypercellularity with numerous endothelial tubuloreticular inclusions and marked foot process effacement.¹⁷ Tubular microcysts and interstitial inflammation are often lacking. Such cases are rare in the ART era.

Glomerular-dominant diseases: immune complex kidney disease in the setting of HIV. Numerous forms of immune complex-mediated glomerular disease have been reported in HIV-positive individuals.¹⁸ We recommend that the commonly used term “HIV immune complex kidney disease” (HIVICK) be replaced with a specific description of the pattern of immune complex disease “in the setting of HIV.” The rationale for this approach is the heterogeneous spectrum of disease and the lack of certainty of HIV causality in most cases. Early studies that eluted glomerular immune deposits and demonstrated immune complexes containing HIV antigen and specific anti-HIV antibody were performed on a small number of well-characterized cases in the research setting and are not practicable in routine pathology laboratories.^{19,20} Reflex diagnosis as HIVICK may preclude workup for other secondary, treatable causes.

A unique lupus-like nephritis with full-house immune staining but negative serologies and no clinical signs of systemic lupus erythematosus has been reported in HIV-positive individuals;²¹ true lupus nephritis also occurs.²² It remains unclear whether IgA nephropathy in the setting of HIV is coincidental and related to undergalactosylated IgA1 or due to deposition of IgA directed to viral antigen, as demonstrated in a well-characterized case.¹⁹ An unusual ultrastructural appearance of subepithelial deposits, or “ball in cup” lesion, has been described in reports from South Africa,^{10,23} but is rarely observed in other settings. Other secondary causes should be sought in cases of membranous nephropathy (i.e., hepatitis B virus co-infection or anti-PLA2R autoantibodies) and

membranoproliferative glomerulonephritis (hepatitis C virus co-infection).²⁴⁻²⁶

Tubulointerstitial disease in the setting of HIV. As described above, classic HIVAN is a pan-nephropathy with an important tubulointerstitial component;^{6,7} in biopsies with under-sampled glomeruli, the characteristic glomerular lesions may not be demonstrable. Acute tubular necrosis may occur in association with sepsis, volume depletion, and other ischemic or toxic insults.⁴ The commonly used antiretroviral agent tenofovir disoproxil fumarate can cause proximal tubulopathy with characteristic dysmorphic mitochondria (Figure 2).²⁷ Tubulointerstitial nephritis can occur secondary to antibiotics, proton pump inhibitors, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, protease inhibitors, and other medications, as well as in response to mycobacterial infection.²⁸⁻³⁰ Direct infection of the renal parenchyma by other pathogens can also occur.⁷

Two rare but distinct forms of tubulointerstitial injury relate to immunologic dysfunction in the setting of HIV infection. Diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome is a hyperimmune reaction against HIV that involves the kidneys in approximately 10% of cases.³¹⁻³³ Immune reconstitution inflammatory syndrome is an inflammatory disorder associated with paradoxical unmasking or worsening of preexisting infectious processes after ART initiation,³⁴ rarely involving the kidney. Both conditions are characterized by prominent CD8 T-Cell infiltrates.

Vascular-dominant diseases in the setting of HIV. Thrombotic microangiopathy was reported in the early years of the AIDS epidemic, but is rare in the ART era.³⁵ A role for direct endothelial dysregulation by HIV has been proposed.³⁶

Other pathologies in the setting of HIV. As patients with HIV infection age, comorbid kidney diseases such as diabetic nephropathy and arterionephrosclerosis are increasingly common. When secondary FSGS develops in these contexts, the potential overlap with HIV-related podocytopathy can be diagnostically challenging. Molecular approaches demonstrating renal epithelial cell infection by HIV have been used in the research setting for decades, but have not been incorporated into routine diagnostic practice.³⁷ In addition to these established approaches, several novel and emerging techniques could be incorporated into research and diagnostic renal pathology to better characterize the causal relationship between HIV and specific histologic lesions and to further delineate the host pathways involved. The conference attendees identified several particularly relevant techniques (Supplementary Table S1).^{38,39}

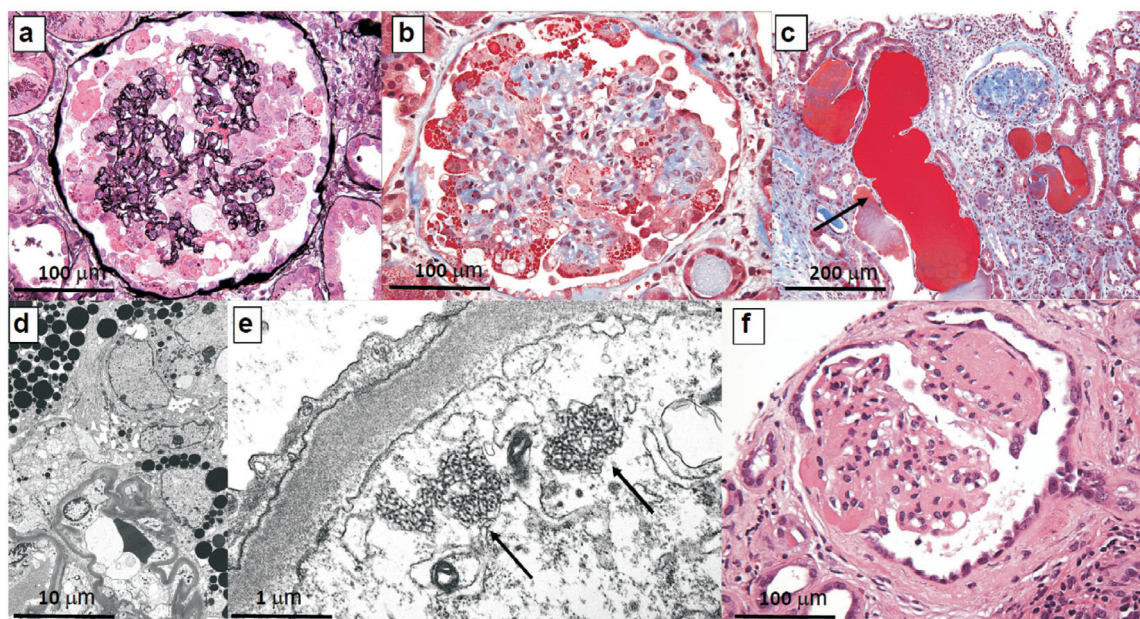


Figure 1. Classic HIV-associated nephropathy (HIVAN) and focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) not otherwise specified (NOS) in the setting of HIV. (a,b) Classic HIVAN shows typical global collapse of the glomerular tuft with loss of luminal patency and hypertrophy and hyperplasia of the overlying glomerular epithelial cells, some of which contain intracytoplasmic protein resorption droplets (a, Jones methenamine silver x400; b, Masson trichrome, x400). (c) The tubulointerstitium shows focal tubular microcysts (arrow) containing glassy casts, associated with tubular atrophy, interstitial fibrosis, and inflammation (Masson trichrome, x200). (d) There is marked foot process effacement overlying the collapsed capillaries associated with glomerular epithelial cell hyperplasia forming a pseudocrescent. Some glomerular epithelial cells contain numerous intracytoplasmic protein resorption droplets. No immune-type electron dense deposits are seen (electron micrograph x4000). (e) Glomerular endothelial cells may contain intracytoplasmic tubuloreticular inclusions (arrows). Foot processes are effaced (electron micrograph, x40,000). (f) FSGS (NOS) in the setting of HIV shows discrete segmental scars with segmental adhesions to Bowman's capsule. No collapsing features or glomerular epithelial cell hyperplasia are identified (H&E, x400). To optimize viewing of this image, please see the online version of this article at www.kidney-international.org.

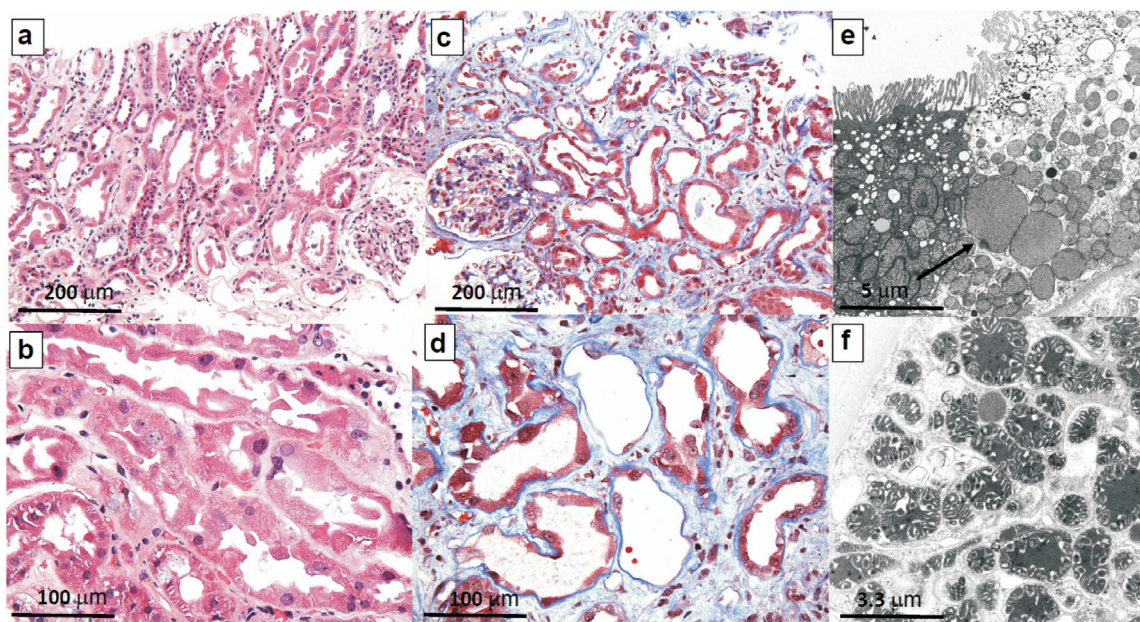


Figure 2. Tenofovir nephrotoxicity. (a) Acute tenofovir nephrotoxicity is characterized by irregular proximal tubular profiles with atypical, irregular lining epithelial cells and mild interstitial edema (hematoxylin and eosin, original magnification x200). (b) The atypical proximal tubular cells display loss of brush border, marked irregularity of tubular epithelial height and shape, focal shedding of cytoplasmic fragments, and enlarged atypical nuclei with prominent nucleoli (hematoxylin and eosin, original magnification x400). (c) Chronic nephrotoxicity displays increased separation of the irregular proximal tubules by interstitial fibrosis and mild inflammation with focal tubular atrophy (Masson trichrome, original magnification x200). The tubules show focal loss and flattening of lining epithelium leaving some desquamated tubular basement membranes, as well as prominent epithelial simplification and irregularity with atypical nuclei. (d) There is intervening interstitial fibrosis and mild inflammation, without tubulitis (Masson trichrome, original magnification x400). (e) The characteristic features are focal giant mitochondria with few residual peripheral cristae (arrow) within the proximal tubular epithelial cells, as well as cytoplasmic swelling with disruption of brush border, (electron micrograph, original magnification x8000). (f) In some cases, the dysmorphic mitochondria exhibit irregular size and shape with bizarre patterning of their cristae (electron micrograph, original magnification x12,000). To optimize viewing of this image, please see the online version of this article at www.kidney-international.org.

Genetics/genomics of kidney disease in the setting of HIV infection

Classic HIVAN occurs predominantly in individuals of African ancestry, with 18- to 50-fold increased prevalence.⁴⁰ Two studies involving mapping by admixture linkage disequilibrium published in 2008 identified a region on chromosome 22 strongly associated with idiopathic FSGS and HIVAN in African Americans;^{41,42} however, fine-mapping revealed no coding variants to explain the association of intronic singlenucleotide polymorphisms in the candidate gene *MYH9* with kidney disease.^{43,44} Subsequently, using data from the 1000 Genomes Project, Genovese et al. identified 2 missense variants (G1 allele) and a 6 bp deletion (G2 allele) in the adjacent *APOL1* gene that were recessively associated with FSGS and nondiabetic ESKD.⁴⁵ *APOL1* encodes apolipoprotein L1, which confers innate immunity against most strains of *Trypanosoma brucei*;^{46,47} G2 variants extend immunity to *T.b. rhodesiense* and G1 associates with asymptomatic carriage of *T.b. gambiense*, the causes of acute and chronic African human trypanosomiasis, respectively.^{45,48} Coding variants in *APOL1* are present only on African-ancestry haplotypes.^{49,50}

APOL1 was strongly associated with FSGS (odds ratio [OR] 17) and HIVAN (OR 29) in African Americans and with HIVAN in South Africans (OR 89).^{49,51} In contrast, HIV-positive Ethiopians, who lack *APOL1* risk variants, do not develop HIVAN.⁵² Subsequent studies have confirmed the strong association between the high-risk genotypes and the diagnosis of HIVAN (Table 2). The estimated lifetime risk associated with carrying 2 *APOL1* risk alleles is 4% for FSGS in the absence of HIV infection, and as high as 50% for HIVAN (Supplementary Table S2).⁵³ Despite the strong association, ~20% to 30% of African Americans with HIVAN have 0 or 1 *APOL1* risk allele, suggesting that other genetic, viral, or environmental factors contribute to HIVAN.⁵⁴ Characteristics of *APOL1*-mediated kidney disease are summarized in Table 3.

Table 2

Prevalence of *APOL1* high-risk genotypes and association with kidney disease in HIV-positive African Americans and Black South Africans

Histology	Population	Population controls	Cases	Odds ratio (95% CI)	Reference
HIVAN	African American (n = 54)	13%	72%	29 (14,68)	49
HIVAN	African American (n = 60)	13%	62%	-	54
HIVAN	South Africa (n = 38)	3%	79%	89 (18,912)	51
HIV + FSGS	African American (n = 35)	13%	63%	-	57
HIV + FSGS	South Africa (n = 22)	3%	8%	2.1 (0.03, 44)	51
HIV + ICD	African American (n = 31)	13%	3%	-	57
HIV + ICD	South Africa (n = 12)	3%	25%	5.6 (0.4, 86)	51

APOL1, apolipoprotein L1; CI, confidence interval; FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; HIVAN, HIV-associated nephropathy; ICD, immune complex kidney disease.

The distribution of the *APOL1* coding variants varies greatly among sub-Saharan African populations, with the highest frequencies reported in Western Africa (>40% for G1) and much lower frequencies elsewhere in Africa (Supplementary Figure S1).^{50,52,55} As a consequence of the West African diaspora in the Americas and more recent African emigrations, *APOL1* variants are widely dispersed globally (e.g., 21% and 13% for G1 and G2, respectively, in African Americans).^{45,50}

Prediction of histology. Given the strong genetic association, investigators in the United States (US)

Table 3

Features of *APOL1*-mediated kidney disease in the setting of HIV

- *MYH9* variants are not independently associated with HIVAN or FSGS (NOS)^{45, 52, 152}
- *APOL1* kidney disease manifests as HIVAN or FSGS (NOS) with or without microcystic tubular dilatation^{49, 56, 57}
- S342G and N388Y389/- confer risk of kidney disease; therefore genotyping only the *APOL1* G1 rs73885319 missense and G2 rs71785313 indel (i.e., insertion-deletion mutations) variants are sufficient to determine risk of CKD⁴⁹
- HIVAN is associated with low CD4+ cell counts, and often improves with effective ART⁵⁶
- HIV-associated FSGS is associated with higher CD4+ cell counts and occurs in patients undergoing ART⁵⁶
- *APOL1* high-risk genotypes are associated with progression to ESKD in HIV-positive patients with non-HIVAN kidney diseases⁵⁷
- Histological features of HIVAN in patients carrying 2 copies of *APOL1* risk variants are similar to those carrying 0 or 1 copy⁵⁴
- HIV-positive children with CKD and high-risk genotypes have lower eGFR and experience more rapid progression^{58, 153}
- Multiple mechanisms have been proposed for *APOL1*-mediated podocyte injury, but they converge in perturbations of endosomal trafficking, increased membrane permeability, and cytotoxicity^{61, 63-65}
- *APOL1*, a component of the innate immune system, is up-regulated by interferons^{61, 62}
- High levels of *APOL1* may be a "second hit" and sufficient to cause kidney disease^{61, 62}

evaluated whether *APOL1* genotype could be used to predict HIVAN or FSGS (NOS) histology in HIV-positive patients of African descent.⁵⁶ Inclusion of the high-risk genotype did not significantly add to a predictive model including CD4⁺ cell count and HIV-RNA, suggesting that *APOL1* genotype cannot replace kidney biopsy for definitive diagnosis of HIVAN.

Carriage of *APOL1* high-risk genotypes in HIV-positive individuals is not associated with immune complex kidney disease (Table 2). In a US series, high-risk genotypes were present in only 3% of patients with biopsy-proven immune complex disease.⁵⁷ Similarly, in a South African series, high-risk genotypes were present in 79% of HIVAN cases but in only 25% of those with HIV and immune complex kidney disease.⁵¹

Renal survival and ESKD risk. In general population studies, the high-risk *APOL1* genotypes have been associated with increased risk of CKD progression and with lower estimated glomerular filtration rate (eGFR).⁵⁸ In children with perinatal HIV infection, those with a high-risk genotype had 3-fold increased odds of CKD and presented at a younger median age compared with those with 0 or 1 risk allele.⁵¹ In HIV-positive adults with non-HIVAN kidney disease on biopsy, carriage of 2 *APOL1* risk alleles was associated with more rapid progression and a 2-fold greater risk of ESKD.⁵⁷ Carriage of 2 *APOL1* risk alleles has been associated with proteinuria in HIV-infected women and with accelerated decline in longitudinal kidney function in unsuppressed HIV-infected men.^{59,60}

Mechanisms of *APOL1*-mediated disease. Two *APOL1* risk alleles are required to confer increased risk of kidney disease. However, the presence of high-risk genotypes in healthy populations suggests that disease expression requires a “second hit,” such as infections (e.g., HIV or viral hepatitis), interferon, gene-gene interactions, illicit drug use, and other CKD risk factors.

The mechanism of *APOL1*-mediated kidney disease is currently unknown. Evidence from in vitro experiments in human cells and *APOL1* transgenic mouse models suggests that interferon upregulates *APOL1* expression, causing podocyte injury.^{61,62} Intracellular apolipoprotein L1 in renal epithelium may cause apoptosis or autophagy by increasing cellular and mitochondrial membrane permeability.⁶³⁻⁶⁵ In cell culture, G1 and G2 *APOL1* variants induce intracellular loss of potassium, cell swelling, and cell lysis.⁶⁶ Studies in yeast, *Drosophila*, and human cells indicate that variant apolipoprotein L1 depolarizes cell

membranes, which disrupts intracellular processes including endosomal trafficking, vesicle acidification, and mitochondrial function.⁶³⁻⁶⁵

In vivo, the expression of high-risk *APOL1* variants in transgenic mouse models has produced variable effects. In a model with inducible *APOL1* expression, high-risk variants disrupted endosomal trafficking and vesicle acidification, similar to the effects observed in vitro. Affected animals developed podocyte death, proteinuria, and glomerulosclerosis.⁶¹ However, another transgenic mouse model with constitutive expression of *APOL1*-G2 did not develop kidney disease.⁶⁷

APOL1 is encoded in the genome of only a few primate species, complicating the extrapolation of data from murine models. Mechanistic studies have also been limited by the use of overexpression assays. In vitro, the overexpression of wild-type *APOL1*-GO in cultured human renal epithelial cells also induces cell death, suggesting that the overexpression model may not be biologically relevant.^{62,68,69}

Antiretroviral therapy (ART) nephrotoxicity

HIV treatment guidelines recommend immediate initiation of ART in all HIV-positive individuals. Immuno-virological control is an important strategy to reduce the incidence of acute kidney injury (AKI) and HIV-related kidney diseases.⁷⁰⁻⁷³

The presence of CKD affects the Choice and dosing of renally cleared antiretrovirals. Kidney function and CKD risk factors should be assessed prior to ART initiation (Figure 3). CKD risk scores have been developed to guide clinicians, although future studies are needed to determine their utility in diverse populations (Supplementary Table S3).^{74,75}

The widely used antiretroviral agent tenofovir disoproxil fumarate (TDF) is generally safe and well tolerated, but has important potential for cumulative nephrotoxicity. Sub-clinical proximal tubular dysfunction (low-level proteinuria and excessive phosphaturia) is common, and approximately 1% to 2% of recipients develop treatment-limiting tubulopathy.⁷⁶ Risk factors for tubulopathy include aging, immunodeficiency, diabetes, prolonged exposure, and concomitant use of didanosine or ritonavir-boosted protease inhibitors.⁷⁷ Severe tubulopathy may progress to eGFR decline, osteomalacia, and pathological fractures. In large observational studies, TDF has also been associated with decreased eGFR or creatinine clearance,^{78,79} as well as with rapid eGFR decline and proteinuria.^{78,79} Co-administration of TDF with ritonavir-boosted protease inhibitors increases the risk.^{78,79} Although not well studied, the newer

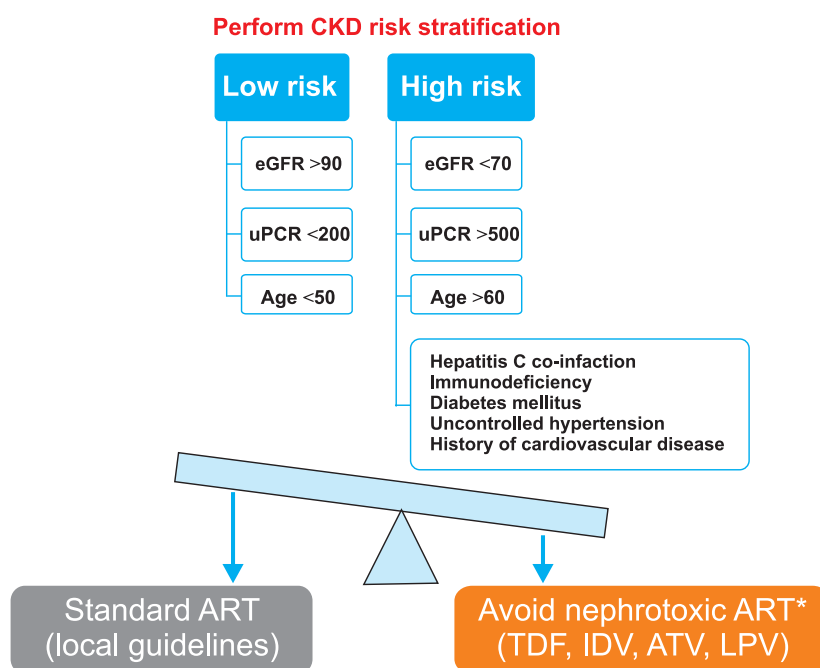


Figure 3. Recommendations at starting ART. *If suitable alternatives available. ART, antiretroviral therapy; ATV, atazanavir; CKD, chronic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate (CKD-EPI, expressed in ml/min per 1.73 m²); IDV, indinavir; LPV, lopinavir; TDF, tenofovir disoproxil fumarate; uPCR, urine protein-to-creatinine ratio (values above are in mg/g; multiply by 0.10 to obtain values in mg/mmol).

pharmacoenhancer cobicistat also increases tenofovir exposure and may increase the risk of toxicity. TDF discontinuation and switches from TDF to the newer prodrug tenofovir alafenamide (TAF) have been associated with improved kidney function, although the long-term safety of TAF is not known.⁸⁰⁻⁸³

Any drug (antiretroviral or other) may cause interstitial nephritis. New-onset eGFR decline or proteinuria should prompt careful review of CKD risk factors and medications.^{29,84} Among antiretrovirals, atazanavir and indinavir have been most commonly linked to interstitial nephritis and nephrolithiasis; other protease inhibitors have been implicated in case reports.⁸⁵⁻⁸⁹

Observational cohort studies have also linked atazanavir and lopinavir/ritonavir to rapid eGFR decline and incident CKD,^{78,79} and switching from ritonavir-boosted atazanavir or lopinavir to boosted darunavir has been associated with improved kidney function.⁹⁰ In settings where TAF, abacavir, and darunavir are available, the use of TDF, atazanavir, and lopinavir/ritonavir should ideally be avoided in those with CKD, rapid eGFR decline (>3-5 ml/min per 1.73 m² per year), or at high CKD risk. The threshold for avoiding or discontinuing these agents may be influenced by local circumstances. In resource-limited settings, TDF dose adaptation may be an option. Dual therapy (i.e., boosted protease inhibitor plus lamivudine or raltegravir) has been proposed as a way to avoid concomitant use of boosted protease inhibitors with TDF, thereby minimizing the nephrotoxic potential.⁹¹⁻⁹³

Pharmacological considerations. Several antiretrovirals require dose adjustment in individuals with

decreased eGFR (Supplementary Table S4). If continued use of TDF is required when eGFR is <60 ml/min per 1.73 m² (or <70 ml/min per 1.73 m² with eGFR decline), dose adjustment should be considered.

Drug-drug interactions are common with ART. Several antiretrovirals induce or inhibit absorption (through P-glycoprotein), hepatic metabolism (through the cytochrome P450 system or glucuronidation), and/or tubular excretion (through organic anion and cation transporters, and multidrug resistant or multidrug and toxin extrusion proteins) of co-administered medications. We recommend that Clinicians consult available resources such as www.hiv-druginteractions.org.

CKD progression and ESKD in the setting of HIV infection

Risk factors for CKD. Both HIV-related and traditional CKD risk factors influence CKD development and progression (Figure 4). With improved longevity among HIV-positive individuals, traditional CKD risk factors, particularly hypertension and diabetes, are of increasing concern world-wide.⁹⁴⁻⁹⁶ Hepatitis B Virus (HBV) and hepatitis C Virus (HCV) co-infections are associated with a 2- to 3-fold increased risk of progressive CKD.^{97,98} Other co-infections such as tuberculosis and syphilis may also contribute to CKD risk.⁹⁹⁻¹⁰¹ In addition, severe AKI has been associated with a 3.8- to 20-fold increased risk of progression to ESKD.¹⁰²

CKD screening and monitoring. Studies to inform the optimal CKD screening and monitoring strategies among HIV-positive individuals are lacking. Until

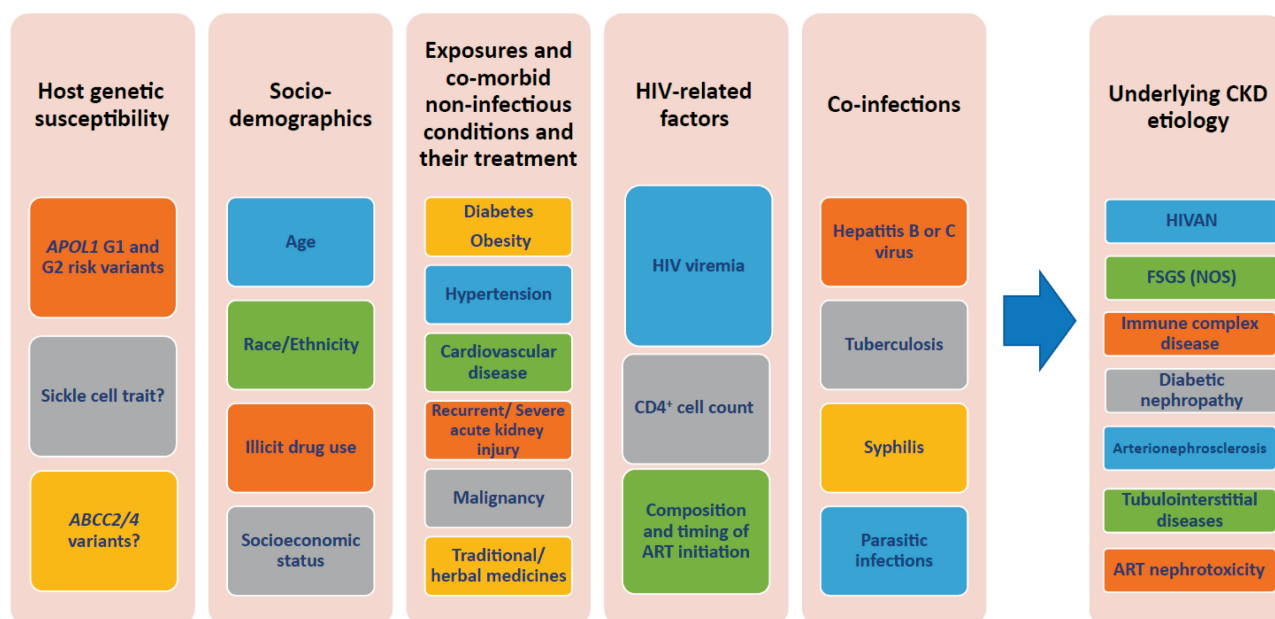


Figure 4. Risk factors and underlying etiologies of CKD in HIV-positive individuals. *APOL1*, apolipoprotein L1; *ABCC*, ATP-binding cassette transporter proteins; ART, antiretroviral therapy; CKD, chronic kidney disease; FSGS (NOS), focal segmental glomerulosclerosis, not otherwise specified; GN, glomerulonephritis; HIVAN, HIV-associated nephropathy.

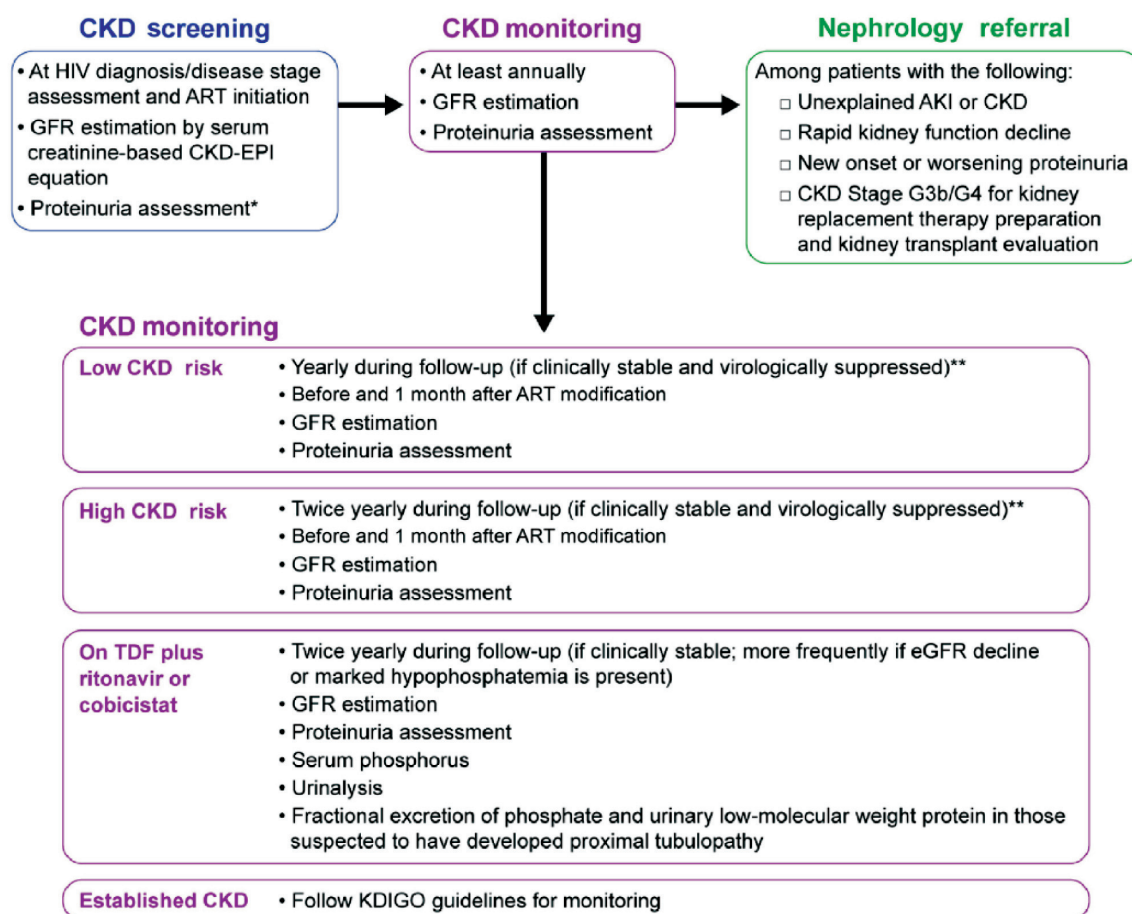


Figure 5. Recommendations for kidney disease screening and monitoring in HIV-positive adults. *Urinalysis should be performed in all HIV-positive individuals to detect worsening or new onset of proteinuria or hematuria. Where feasible, quantification of proteinuria (spot urine albumin-to-creatinine or protein-to-creatinine ratio) should also be performed. **More frequent monitoring is recommended in persons who are clinically unstable, severely immunocompromised, or viremic. AKI, acute kidney injury; ART, antiretroviral therapy; CKD, chronic kidney disease; CKD-EPI, CKD Epidemiology Collaboration; eGFR, estimated glomerular filtration rate; GFR, glomerular filtration rate; KDIGO, Kidney Disease: Improving Global Outcomes; TDF, tenofovir disoproxil fumarate.

Table 4

Recommendations for management of CKD risk factors in HIV-positive individuals

Risk factor	Recommendations
Hypertension	
Nonproteinuric	Target systolic blood pressure ≤ 140 mm Hg ¹¹⁶
Proteinuric	Target systolic blood pressure ≤ 130 mm Hg ¹¹⁶ Preferred antihypertensive: ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers ¹¹⁶
Diabetes mellitus	Target hemoglobin A1c $\sim 7\%$ ¹⁰³
Hepatitis B virus co-infection	Treat per existing guidelines ^{118,121} TAF may be used in patients with eGFR ≥ 30 ml/min per 1.73 m ² . ¹⁵⁴ Where TAF is unavailable or in patients with eGFR < 30 ml/min per 1.73 m ² , dose-adjusted TDF or entecavir may be considered.
Hepatitis C virus co-infection	Treatment per existing guidelines ^{120, 155} In patients with HCV genotypes 1 and 4 and CKD G4-5, ribavirin-free grazoprevir/elbasvir ¹⁵⁶⁻¹⁵⁸ or glecaprevir/pibrentasvir regimens may be effective ^{164, 165} In patients with genotypes 2, 3, 5, and 6 and CKD G4-5, the pan-genotypic glecaprevir/pibrentasvir regimen can be used ^{164, 165} ; sofosbuvir-based regimens can be used in patients with any genotype, but should be avoided or dose adjusted in patients with eGFR < 30 ml/min per 1.73 m ² ¹⁵⁹⁻¹⁶¹ In addition, the combination of ledipasvir and sofosbuvir with TDF should be avoided.

ACE, angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin receptor blocker; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HCV, hepatitis C; TAF, tenofovir alafenamide; TDF, tenofovir disoproxil fumarate.

*Hemoglobin A1c may underestimate glycemia in HIV-positive individuals^{162, 163}

such studies exist, current CKD guidelines should be followed.^{2,103} CKD screening is recommended at the time of HIV diagnosis and ART initiation or modification (Figure 5).

Serum creatinine is the preferred biomarker for estimating GFR.^{2,103} Serum cystatin C may be considered in patients receiving medications that alter tubular creatinine handling. Cystatin C may also better predict long-term mortality,^{104,105} but is susceptible to bias in the setting of inflammation. The serum creatinine-based CKD-EPI equation is generally preferred;^{2,103} however, none of the available estimates have been validated in diverse populations or in the setting of drugs that alter creatinine secretion.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ Use of the antiretrovirals dolutegravir or rilinirine or the pharmacoenhancers ritonavir or cobicistat may result in average reductions in calculated creatinine clearance of around 5 to 20 ml/min, which should be taken into account when interpreting eGFR or creatinine clearance.¹⁰⁹ Clinicians should also be aware that serum creatinine measurements may not be standardized in resource-limited regions and that extrarenal factors may alter both serum creatinine and cystatin C concentrations (Supplementary Table S5).¹¹⁰⁻¹¹² Rather than a single eGFR value, eGFR trajectories are useful for identifying individuals with progressive decline in kidney function.

Urinalysis should be performed in all HIV-positive individuals to detect worsening or new onset of proteinuria or hematuria. Where feasible, quantification of proteinuria (urine albumin-to-creatinine or protein-to-creatinine ratio) should also be performed. In individuals receiving TDF, urinalysis may also detect glycosuria, and plasma phosphate should be moni-

tored if possible. Evaluation of cystatin C, low-molecular weight ("tubular") proteinuria, or phosphate reabsorption is not indicated in individuals with stable kidney function and no indication of TDF toxicity.¹¹³

In most HIV-positive individuals who are stable on ART, annual monitoring of kidney function appears appropriate. In those with or at increased risk of CKD and those who receive TDF with ritonavir- or cobicistat-boosted protease inhibitors, more frequent monitoring is recommended, typically 2-4 times per year depending on risk factors.¹¹³ Kidney function should also be carefully monitored during hospitalization, particularly in individuals receiving TDF and concomitant nephrotoxic medications.

If CKD is identified, patients should undergo work-up based on available resources and risk stratification, including consideration of potential medication toxicity; screening for hypertension, diabetes, and co-infections; and assessment of region-specific risk factors such as traditional medicines. HIV-specific CKD risk scores may facilitate risk-stratification,^{74,75} although these scores have not been validated in diverse populations or in resource-limited settings (Supplementary Table S3). Referral to a nephrologist should be considered in certain settings (Figure 5).¹⁰³ When the cause of CKD is unclear, CKD progression is rapid, or prognostication is needed, a kidney biopsy should be considered.

CKD management. Evidence from observational studies strongly supports the beneficial effect of early ART initiation on the risk of classic HIVAN.¹¹⁴ The impact of ART on CKD progression in patients with immune complex kidney diseases is more vari-

able.^{71,72} Given the overwhelming benefit on survival, ART is recommended for all HIV-positive individuals.¹¹⁵ Evaluation of other treatment strategies for kidney disease in the setting of HIV has been limited to small, single-center studies with short duration, and has focused largely on HIVAN (Supplementary Table S6). No rigorous study has evaluated the efficacy of blood pressure control, diabetes treatment, or angiotensin-converting-enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in slowing CKD progression in HIV-positive individuals. However, extrapolating from the strong evidence supporting the efficacy of these interventions in the general population is reasonable (Table 4).^{103,116,117} Treatment of HBV, HCV, and tuberculosis co-infections should be considered based on existing treatment guidelines.¹¹⁸⁻¹²¹

Kidney replacement therapy (KRT) in HIV-positive individuals. With ART, survival of HIV-positive individuals receiving KRT is comparable to their HIV-negative counterparts.¹²² Therefore, HIV serostatus should not influence candidacy for KRT. Observational studies demonstrate similar outcomes between hemodialysis (HD) and peritoneal dialysis (PD) among ART-treated individuals, and modality selection depends upon patient preference and regional resources.^{123,124} Arteriovenous fistulas are the preferred vascular access, as arteriovenous grafts and catheters are associated with higher risk of infection and thrombosis.¹²⁵ There is no evidence supporting isolation of HIV-positive patients in HD units, except those with HBV co-infection.¹²⁶ Dialyzer reuse by the same patient is practiced in resource-limited settings as a cost-saving alternative. Evidence supporting the safety of dialyzer reuse by HIV-positive individuals is limited,^{127,128} and precautions must be adhered to in order to avoid HIV transmission to other patients and dialysis staff. HIV-positive PD patients may have

higher risk of PD catheter infections; however, PD catheter failure rates are similar in HIV-negative patients.¹²⁹ PD consumables must be discarded properly, as HIV persists in PD materials and fluid.^{130,131}

Kidney transplantation in HIV-positive individuals. Kidney transplantation in HIV-positive recipients is associated with excellent 1-year and 3-year recipient and allograft survival rates, intermediate to those observed in the overall US kidney transplant population and in a higher risk subgroup of recipients 265 years of age.¹³² Registry data also suggest good 5- and 10-year outcomes, with an improvement in survival compared with patients who remain on the wait-list.¹³³ Studies in other settings have confirmed the safety of kidney transplantation in individuals with well-controlled HIV.^{132,134-138} Eligible patients with advanced CKD and well-controlled HIV infection should be referred for kidney transplant evaluation (Table 5).

Immunosuppressant protocols for the general population can be applied to HIV-positive individuals. In view of the increased immunological risk, some centers prefer induction therapy with an interleukin-2 receptor antagonist, polyclonal antithymocyte globulin, or alemtuzumab.^{132,134,139} Tacrolimus is the calcineurin inhibitor of choice for maintenance immunosuppression.^{132,140}

Existing guidelines for prophylaxis against opportunistic infections^{141,142} and management of hepatitis co-infection should be followed.^{143,144} Outcomes for HCV-co-infected recipients are poorer compared with recipients with HIV or HCV mono-infection, but are still superior to those of patients who remain on the wait-list. Clinicians should be aware of significant drug-drug interactions among immunosuppressive agents, ART, and antiviral medications for HCV co-infection. To minimize drug-drug interactions and achieve steady-state drug levels, integrase inhibitors and nucleoside reverse transcriptase inhibitors are the preferred antiretroviral agents, while protease inhibitors and the pharmacoenhancers ritonavir and cobicistat are best avoided.¹⁴⁵ Given the complexity of issues, a multidisciplinary team comprising experts in transplant nephrology, infectious disease, and clinical pharmacology is imperative.

Given the strong association between the *APOL1* risk variants and HIVAN, HIV-positive recipients of African descent and those who receive an allograft from a donor of African descent should be monitored for recurrent HIVAN.¹⁴⁶ The relative contribution of donor and recipient *APOL1* risk status to the risk of HIVAN recurrence is the subject of ongoing research. The *APOL1* Long-term Kidney Transplantation Outcomes (APOLLO) Research Network¹⁴⁷ will investi-

Table 5

Selection criteria for potential HIV-positive kidney transplant recipients

- ▷ Meets standard criteria for kidney transplant recipients, plus the following:
 - ▷ Effective HIV suppression for ≥ 6 months prior to transplantation
 - Undetectable plasma HIV-1 RNA
 - CD4+ cell count > 200 cells/mm³
 - ▷ No active opportunistic infections
 - ▷ No history of:
 - Progressive multifocal leukoencephalopathy
 - Primary central nervous system lymphoma
 - Pulmonary aspergillosis
 - Visceral Kaposi's sarcoma
 - Coccidiomycosis
 - Chronic intestinal cryptosporidiosis > 1 month
 - ▷ Hepatology evaluation for patients co-infected with hepatitis B or hepatitis C virus

Criteria adapted from Stock et al. and Muller E et al. ^{132, 137}

Table 6

Controversies, knowledge gaps, and areas for future research

Renal pathology

- What is the spectrum of renal pathology in the setting of HIV infection in the current era and in diverse patient populations?
- How do pathologic features correlate with the duration of ART, HIV viral load, racial and geographic origin, and *APOL1* risk allele genotype?
- What is the relative contribution of de-differentiated podocytes versus parietal epithelial cells to the glomerular epithelial cell hyperplasia seen in HIVAN?
- What are the roles of specific HIV transcript expression in promoting proliferation and possible transdifferentiation of podocytes and parietal epithelial cells, and in mediating the tubular phenotype of cell cycle arrest and microcyst formation?
- What is the pattern of HIV viral transcript expression in specific renal cell types and tissue compartments in FSGS (NOS) and other non-HIVAN lesions in the setting of HIV?
- Is FSGS (NOS) in the setting of HIV representative of attenuated or partially treated HIVAN?
- How can immune complex disease that is causally related to HIV infection be distinguished from coincident disease?
- Can HIV infection of renal dendritic cells, infiltrating monocyte and/or macrophages, or intrinsic renal epithelial cells produce a viral reservoir that is capable of reactivation?
- What is the composition of the inflammatory infiltrates in HIV-related tubulointerstitial disease?

Genetics and genomics

- What is the prevalence of *APOL1* risk alleles among ethnic and tribal populations in sub-Saharan Africa, particularly in central and southeastern Africa?
- What is the prevalence of *APOL1* risk alleles in African admixed populations as a consequence of the African diaspora in Central and South America and in the Caribbean?
- What other genes or viral or environmental factors cause HIVAN in 30% of individuals with 0 or 1 *APOL1* risk allele? Why is HIVAN not observed more frequently in other populations lacking *APOL1* risk alleles?
- Why do *APOL1* gain-of-function variants show recessive inheritance?
- Is a single copy of *APOL1* G1 or G2 sufficient to cause HIVAN in a setting of HIV infection?
- What are the genetic and environmental factors that affect penetrance of *APOL1*, and does *APOL1* penetrance differ by ethnicity or ancestry?
- What is the role of *APOL1* in children with HIV infection?
- What are the mechanisms by which *APOL1* precipitates kidney disease? Do these mechanisms differ in the setting of HIV infection?
- Is *APOL1* an initiator of HIVAN or a progression factor?
- What are the public health implications of *APOL1* testing in resource-limited settings?

Antiretroviral therapy and nephrotoxicity

- What is the clinical significance of TDF-induced subclinical renal tubular dysfunction, and what is the value of monitoring for low-molecular weight proteinuria and reduced phosphate reabsorption in patients undergoing TDF?
- What is the rate of TDF nephrotoxicity in individuals without access to regular kidney function monitoring, including HIV-negative individuals taking TDF to prevent HIV infection?
- What is the long-term renal safety of TAF in individuals with a history of TDF-associated nephrotoxicity, CKD, or relevant comorbidities?
- What is the long-term safety of TAF in children, particularly with respect to bone health?
- Would epidemiologic studies linking ritonavir-boosted protease inhibitors to decreased eGFR yield similar results with cystatin C-based eGFR estimates?

Management of CKD and ESKD

- What are the optimal strategies for assessing and monitoring kidney health among ART-treated adults and children in resource-rich and resource-limited settings?
- Are existing CKD risk scores developed in HIV-positive US and European populations valid in other populations?
- How well do creatinine-based eGFR estimates predict true GFR in ART-treated individuals, especially those undergoing ART that interferes with creatinine secretion and in sub-Saharan African populations?
- What is the role of serum cystatin C, alone or in combination with creatinine, in evaluating kidney function in specific clinical contexts, such as the use of ART that interferes with creatinine secretion?
- What is the clinical utility of novel urine biomarkers of kidney injury in assessing and monitoring kidney health?
- Are clinical guidelines for diabetes, hypertension, and cardiovascular disease developed in the general populations effective in preventing CKD onset and progression in HIV-positive individuals?
- Do ACE inhibitors and ARBs confer similar renoprotective effects among HIV-positive individuals with CKD as in the general population?
- What is the impact of tuberculosis co-infection and its treatment on the risks of CKD development and progression among HIV-positive individuals?
- What is the role of adjunctive therapy with corticosteroids or immunosuppressive therapy in patients with HIVAN or other kidney disease that may be causally related to HIV infection?
- What is the role of HIV infection in immune complex kidney disease, and what is the optimal therapy for specific immune complex diseases in this setting?
- Has the epidemiology of acute kidney injury changed in the era of modern ART, and what is the impact on CKD risk in the setting of HIV?
- What is the optimal antiviral therapy for HBV or HCV co-infection with regard to efficacy and safety in HIV-positive individuals?
- Does treatment of HBV or HCV co-infection impact CKD prognosis?
- How does the peritonitis risk among ART-treated HIV-positive patients undergoing peritoneal dialysis compare with that of their HIV-negative counterparts?
- Are existing treatment guidelines for catheter-related infections developed in HIV-negative populations effective among HIV-positive patients with ESKD?
- What are the optimal strategies for anemia and mineral-bone disease management in the HIV-positive population with CKD or ESKD?

Kidney transplantation

- Among HIV-positive patients being considered for kidney transplantation, what is the optimal timing of HBV or HCV treatment relative to kidney transplantation? This is particularly important based on the worse post-transplant outcomes among recipients with HIV-HCV co-infection.
- What is the optimal induction therapy for highly sensitized HIV-positive transplant recipients?
- What are the optimal ART and immunosuppressive regimens for HIV positive kidney transplant recipients?
- What is the optimal strategy for selecting and matching potential HIV positive organ donors and recipients?
- What are the long-term implications of HIV-to-HIV kidney transplantation on patient and allograft outcomes and HIV disease course?

ACE, angiotensin-converting enzyme; *APOL1*, apolipoprotein L1; ARB, angiotensin receptor blocker; ART, antiretroviral treatment; CKD, chronic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ESKD, end-stage kidney disease; FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; GFR, glomerular filtration rate; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HIVAN, HIV-associated nephropathy; NOS, not otherwise specified; TDF, tenofovir disoproxil fumarate; US, United States.

gate the influence of donor APOL1 risk variants on long-term outcomes among recipients and African American donors, including those with HIV.

Based on experience in South Africa, there is growing evidence to support the safety of kidney transplantation from HIV-positive donors.^{148,149} The US HIV Organ Policy Equity (HOPE) Act allows the use of organs from HIV-positive donors in approved research programs.^{150,151} Questions remain about the implications of super-infection in settings where ART resistance is common.

Children and adolescents with HIV

As in adults, CKD screening and monitoring are recommended, and ART should be provided as per international and regional guidelines (Supplementary Table S7).^{2,115}

Conclusion

Despite improved survival with ART, HIV-positive individuals remain at increased risk for kidney disease. This report summarizes recommendations for diagnosis, management, and prevention of kidney disease in this population, including a proposed histologic classification. In the absence of data from randomized controlled trials, these recommendations reflect the expert opinion of conference attendees, incorporating combined clinical experience and evidence from observational studies and laboratory research. A second major outcome of this conference was the identification of knowledge gaps and areas for future research (Table 6), with the long-term goal of improving the diagnosis and management of kidney disease in HIV-positive individuals.

DISCLOSURE

The conference was sponsored by KDIGO and jointly held with African Association of Nephrology (AFRAN).

CRS declared owning stock equity from Aspen. MGA declared having received research support from National Institute on Drug Abuse and National Institutes of Health (NIH)/National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). VDD declared having received research support from NIH/NIDDK. MME declared having received research support from NIH/NIDDK. FAP declared having received consultancy fees from Gilead Sciences, Merck Sharp 81 Dohme, and WW Healthcare; speaker honoraria from Astellas, Gilead Sciences, and Janssen; and research support from Gilead Sciences and WW Healthcare. NW declared having received consultancy fees from Adcock Ingram and research support from Medical Research Council of South Africa. DCW declared having received consultancy fees from Akebia, Amgen, Bio Nano Consulting, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Janssen,

Otsuka, UCB Celltech, and Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma; speaker honoraria from Amgen, Fresenius Medical Care, Janssen, Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma, and Z5 Pharma; and research support from Australian National Health 81 Medical Research Council, British Heart Foundation, Healthcare Quality Improvement Partnership, Kidney Research UK, and National Institute for Health Research. WCW declared having received consultancy fees from Akebia, AMAG Pharmaceuticals, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Daiichi Sankyo, Medtronic, Relypsa, and Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma. All the other authors declared no competing interests.

ACKNOWLEDGMENTS

We gratefully acknowledge AFRAN for accommodating the KDIGO conference on the final day of the AFRAN congress.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Appendix S1. Pathologic classification of kidney disease in the setting of HIV: detailed description.

Table S1. Established and emerging approaches for future research and diagnostic testing in renal pathology.

Table S2. Lifetime risk of HIVAN or FSGS (NOS) in the setting of HIV by number of APOL1 risk alleles.

Table S3. Risk scores for development of chronic kidney disease in patients with HIV.

Table S4. Antiretroviral dose adjustments in chronic kidney disease according to creatinine clearance (CrCl).

Table S5. Factors that affect serum creatinine and cystatin C levels in the setting of HIV.

Table S6. Treatment strategies for specific kidney diseases in the setting of HIV.

Table S7. Recommendations for HIV-positive children and adolescents.

Figure S1. APOL1 frequencies in geographic regions and among ethnic groups in Africa.

Supplementary References.

Supplementary material is linked to the online version of the paper at www.kidney-international.org.

REFERENCES

1. UNAIDS. AIDS info. Available at: <http://aidsinfo.unaids.org/>. Accessed July 19, 2017.
2. Lucas GM, Ross MJ, Stock PG, et al. Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease in patients infected with HIV: 2014 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2014;59:e96–e138.
3. Rosenberg AZ, Naicker S, Winkler CA, et al. HIV-associated nephropathies: epidemiology, pathology, mechanisms and treatment. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11:150–160.
4. D'Agati V, Appel GB. HIV infection and the kidney. *J Am Soc Nephrol*. 1997;8:138–152.
5. Ross MJ. Advances in the pathogenesis of HIV-associated kidney diseases. *Kidney Int*. 2014;86:266–274.
6. Cohen AH, Nast CC. HIV-associated nephropathy. A unique combined glomerular, tubular, and interstitial lesion. *Mod Pathol*. 1988;1:87–97.
7. D'Agati V, Suh JI, Carbone L, et al. Pathology of HIV-associated nephropathy: a detailed morphologic and comparative study. *Kidney Int*. 1989;35:1358–1370.
8. Dijkman HB, Weening JJ, Smeets B, et al. Proliferating

cells in HIV and pamidronate-associated collapsing focal segmental glomerulosclerosis are parietal epithelial cells. *Kidney Int.* 2006;70:338–344.

9. Wyatt CM, Klotman PE, D'Agati VD. HIV-associated nephropathy: clinical presentation, pathology, and epidemiology in the era of antiretroviral therapy. *Semin Nephrol.* 2008;28:513–522.

10. Wearne N, Swanepoel CR, Boule A, et al. The spectrum of renal histologies seen in HIV with outcomes, prognostic indicators and clinical correlations. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:4109–4118.

11. Nadasdy T, Laszik Z, Blick KE, et al. Tubular atrophy in the end-stage kidney: a lectin and immunohistochemical study. *Hum Pathol.* 1994;25:22–28.

12. Ross MJ, Bruggeman LA, Wilson PD, et al. Microcyst formation and HIV-1 gene expression occur in multiple nephron segments in HIV-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:2645–2651.

13. Rosenstiel PE, Gruosso T, Letourneau AM, et al. HIV-1 Vpr inhibits cytokinesis in human proximal tubule cells. *Kidney Int.* 2008;74:1049–1058.

14. Berliner AR, Fine DM, Lucas GM, et al. Observations on a cohort of HIV-infected patients undergoing native renal biopsy. *Am J Nephrol.* 2008;28:478–486.

15. Lescure FX, Flateau C, Pacanowski J, et al. HIV-associated kidney glomerular diseases: changes with time and HAART. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:2349–2355.

16. Mallipattu SK, Salem F, Wyatt CM. The changing epidemiology of HIV related chronic kidney disease in the era of antiretroviral therapy. *Kidney Int.* 2014;86:259–265.

17. Strauss J, Abitbol C, Zilleruelo G, et al. Renal disease in children with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.* 1989;321: 625–630.

18. Nobakht E, Cohen SD, Rosenberg AZ, et al. HIV-associated immune complex kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12:291–300.

19. Kimmel PL, Phillips TM, Ferreira-Centeno A, et al. Brief report: idiopathic IgA nephropathy in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1992;327:702–706.

20. Kimmel PL, Phillips TM, Ferreira-Centeno A, et al. HIV-associated immune-mediated renal disease. *Kidney Int.* 1993;44:1327–1340.

21. Haas M, Kaul S, Eustace JA. HIV-associated immune complex glomerulonephritis with “lupus-like” features: a clinicopathologic study of 14 cases. *Kidney Int.* 2005;67:1381–1390.

22. Chang BG, Markowitz GS, Seshan SV, et al. Renal manifestations of concurrent systemic lupus erythematosus and HIV infection. *Am J Kidney Dis.* 1999;33:441–449.

23. Gerntholtz TE, Goetsch SJ, Katz I. HIV-related nephropathy: a South African perspective. *Kidney Int.* 2006;69:1885–1891.

24. Cheng JT, Anderson HL Jr, Markowitz GS, et al. Hepatitis C virus associated glomerular disease in patients with human immunodeficiency virus coinfection. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10: 1566–1574.

25. Mohan S, Herlitz LC, Tan J, et al. The changing pattern of glomerular disease in HIV and hepatitis C co-infected patients in the era of HAART. *Clin Nephrol.* 2013;79:285–291.

26. Stokes MB, Chawla H, Brody RI, et al. Immune complex glomerulonephritis in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis.* 1997;29: 514–525.

27. Herlitz LC, Mohan S, Stokes MB, et al. Tenofovir nephrotoxicity: acute tubular necrosis with distinctive clinical, pathological, and mitochondrial abnormalities. *Kidney Int.* 2010;78:1171–1177.

28. Fine DM, Perazella MA, Lucas GM, et al. Kidney biopsy in HIV: beyond HIV-associated nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2008;51:504–514.

29. Parkie SM, Fine DM, Lucas GM, et al. Characteristics of patients with HIV and biopsy-proven acute interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:798–804.

30. Zaidan M, Lescure FX, Brocheriou I, et al. Tubulointerstitial nephropathies in HIV-infected patients over the past 15 years: a clinicopathological study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:930–938.

31. Fox C, Walker-Bone K. Evolving spectrum of HIV-associated rheumatic syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2015;29:244–258.

32. Yoo J, Baumstein D, Kuppachi S, et al. Diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome presenting as reversible acute kidney injury associated with Gram-negative bacterial infection in patients with newly diagnosed HIV infection. *Am J Kidney Dis.* 2011;57:752–755.

33. Zafrani L, Coppo P, Dettwiler S, et al. Nephropathy associated with the diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome. *Kidney Int.* 2007;72: 219–224.

34. Martin-Blondel G, Debard A, Laurent C, et al. Mycobacterial-immune reconstitution inflammatory syndrome: a cause of acute interstitial nephritis during HIV infection. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26: 2403–2406.

35. Rarick MU, Espina B, Mocharnuk R, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura in patients with human immunodeficiency virus infection: a report of three cases and review of the literature. *Am J Hematol.* 1992;40:103–109.

36. del Arco A, Martinez MA, Pena JM, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with human immunodeficiency virus infection: demonstration of p24 antigen in endothelial cells. *Clin Infect Dis.* 1993;17:360–363.

37. Remark R, Merghoub T, Grabe N, et al. In-depth tissue profiling using multiplexed immunohistochemical consecutive staining on single slide. *Sci Immunol.* 2016;1:aaf6925.

38. Newman AM, Liu CL, Green MR, et al. Robust enumeration of cell subsets from tissue expression profiles. *Nat Methods.* 2015;12:453–457.

39. Xu GJ, Kula T, Xu Q, et al. Viral immunology. Comprehensive serological profiling of human populations using a synthetic human virome. *Science.* 2015;348:aaa0698.

40. Kopp JB, Winkler C. HIV-associated nephropathy in African Americans. *Kidney Int Suppl.* 2003:S43–S49.

41. Kopp JB, Smith MW, Nelson GW, et al. MYH9 is a major-effect risk gene for focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet.* 2008;40:1175–1184.

42. Kao WH, Klag MJ, Meoni LA, et al. MYH9 is associated with non-diabetic end-stage renal disease in African Americans. *Nat Genet.* 2008;40: 1185–1192.

43. Behar DM, Rosset S, Tzur S, et al. African ancestry allelic variation at the MYH9 gene contributes to increased susceptibility to non-diabetic endstage kidney disease in Hispanic Americans. *Hum Mol Genet.* 2010;19: 1816–1827.

44. Nelson GW, Freedman BI, Bowden DW, et al. Dense mapping of MYH9 localizes the strongest kidney disease associations to the region of introns 13 to 15. *Hum Mol Genet.* 2010;19:1805–1815.

45. Genovese G, Friedman DJ, Ross MD, et al. Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans. *Science.* 2010;329:841–845.

46. Perez-Morga D, Vanhollebeke B, Paturiaux-Hanocq F, et al. Apolipoprotein L-I promotes trypanosome lysis by forming pores in lysosomal membranes. *Science.* 2005;309:469–472.

47. Vanhamme L, Paturiaux-Hanocq F, Poelvoorde P, et al. Apolipoprotein L-I is the trypanosome lytic factor of human serum. *Nature.* 2003;422:83–87.

48. Cooper A, Ilboudo H, Alibu VP, et al. APOL1 renal risk variants have contrasting resistance and susceptibility associations with African trypanosomiasis. *Elife.* 2017;6. pii:e25461.

49. Kopp JB, Nelson GW, Sampath K, et al. APOL1 genetic variants in focal segmental glomerulosclerosis and HIV-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:2129–2137.

50. Limou S, Nelson GW, Kopp JB, et al. APOL1 kidney risk alleles: population genetics and disease associations. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2014;21:426–433.

51. Kasembeli AN, Duarte R, Ramsay M, et al. APOL1 risk variants are strongly associated with HIV-Associated nephropathy in Black South Africans. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:2882–2890.

52. Behar DM, Kedem E, Rosset S, et al. Absence of APOL1 risk variants protects against HIV-associated nephropathy in the Ethiopian population. *Am J Nephrol.* 2011;34:452–459.

53. Dummer PD, Limou S, Rosenberg AZ, et al. APOL1 Kidney Disease risk variants: an evolving landscape. *Semin Nephrol.* 2015;35:222–236.
54. Atta MG, Estrella MM, Kuperman M, et al. HIV-associated nephropathy patients with and without apolipoprotein L1 gene variants have similar clinical and pathological characteristics. *Kidney Int.* 2012;82:338–343.
55. Ko WY, Rajan P, Gomez F, et al. Identifying Darwinian selection acting on different human APOL1 variants among diverse African populations. *Am J Hum Genet.* 2013;93:54–66.
56. Atta MG, Estrella MM, Skorecki KL, et al. Association of APOL1 genotype with renal histology among Black HIV-positive patients undergoing kidney biopsy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11:262–270.
57. Fine DM, Wasser WG, Estrella MM, et al. APOL1 risk variants predict histopathology and progression to ESRD in HIV-related kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23:343–350.
58. Kopp JB, Winkler CA, Zhao X, et al. Clinical features and histology of apolipoprotein L1-associated nephropathy in the FSGS clinical trial. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:1443–1448.
59. Estrella MM, Li M, Tin A, et al. The association between APOL1 risk alleles and longitudinal kidney function differs by HIV viral suppression status. *Clin Infect Dis.* 2015;60:646–652.
60. Estrella MM, Wyatt CM, Pearce CL, et al. Host APOL1 genotype is independently associated with proteinuria in HIV infection. *Kidney Int.* 2013;84:834–840.
61. Beckerman P, Bi-Karchin J, Park AS, et al. Transgenic expression of human APOL1 risk variants in podocytes induces kidney disease in mice. *Nat Med.* 2017;23:429–438.
62. Nichols B, Jog P, Lee JH, et al. Innate immunity pathways regulate the nephropathy gene Apolipoprotein L1. *Kidney Int.* 2015;87:332–342.
63. Fu Y, Zhu JY, Richman A, et al. APOL1-G1 in nephrocytes induces hypertrophy and accelerates cell death. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28: 1106–1116.
64. Kruzel-Davila E, Shemer R, Ofir A, et al. APOL1-mediated cell injury involves disruption of conserved trafficking processes. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:1117–1130.
65. Ma L, Chou JW, Snipes JA, et al. APOL1 renal-risk variants induce mitochondrial dysfunction. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:1093–1105.
66. Olabisi OA, Zhang JY, VerPlank L, et al. APOL1 kidney disease risk variants cause cytotoxicity by depleting cellular potassium and inducing stress-activated protein kinases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113:830–837.
67. Bruggeman LA, Wu Z, Luo L, et al. APOL1-G0 or APOL1-G2 Transgenic Models Develop Preeclampsia but Not Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:3600–3610.
68. Wan G, Zhaorigetu S, Liu Z, et al. Apolipoprotein L1, a novel Bcl-2 homology domain 3-only lipid-binding protein, induces autophagic cell death. *J Biol Chem.* 2008;283:21540–21549.
69. Lan X, Jhaveri A, Cheng K, et al. APOL1 risk variants enhance podocyte necrosis through compromising lysosomal membrane permeability. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2014;307:F326–F336.
70. Atta MG, Gallant JE, Rahman MH, et al. Antiretroviral therapy in the treatment of HIV-associated nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:2809–2813.
71. Booth JW, Hamzah L, Jose S, et al. Clinical characteristics and outcomes of HIV-associated immune complex kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31:2099–2107.
72. Foy MC, Estrella MM, Lucas GM, et al. Comparison of risk factors and outcomes in HIV immune complex kidney disease and HIV-associated nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:1524–1532.
73. Ibrahim F, Naftalin C, Cheserem E, et al. Immunodeficiency and renal impairment are risk factors for HIV-associated acute renal failure. *AIDS.* 2010;24:2239–2244.
74. Mocroft A, Lundgren JD, Ross M, et al. Development and validation of a risk score for chronic kidney disease in HIV infection using prospective cohort data from the D:A:D study. *PLoS Med.* 2015;12: e1001809.
75. Scherzer R, Gandhi M, Estrella MM, et al. A chronic kidney disease risk score to determine tenofovir safety in a prospective cohort of HIV-positive male veterans. *AIDS.* 2014;28:1289–1295.
76. Woodward CL, Hall AM, Williams IG, et al. Tenofovir-associated renal and bone toxicity. *HIV Med.* 2009;10:482–487.
77. Hamzah L, Jose S, Booth JW, et al. Treatment-limiting renal tubulopathy in patients treated with tenofovir disoproxil fumarate. *J Infect.* 2017;74: 492–500.
78. Mocroft A, Lundgren JD, Ross M, et al. Cumulative and current exposure to potentially nephrotoxic antiretrovirals and development of chronic kidney disease in HIV-positive individuals with a normal baseline estimated glomerular filtration rate: a prospective international cohort study. *Lancet HIV.* 2016;3:e23–e32.
79. Scherzer R, Estrella M, Li Y, et al. Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. *AIDS.* 2012;26:867–875.
80. Jose S, Hamzah L, Campbell LJ, et al. Incomplete reversibility of estimated glomerular filtration rate decline following tenofovir disoproxil fumarate exposure. *J Infect Dis.* 2014;210:363–373.
81. Post FA, Tebas P, Clarke A, et al. Brief report: switching to tenofovir alafenamide, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, in HIV-Infected adults with renal impairment: 96-week results from a single-arm, multicenter, open-label phase 3 study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017;74:180–184.
82. Ryom L, Mocroft A, Kirk O, et al. Predictors of estimated glomerular filtration rate progression, stabilization or improvement after chronic renal impairment in HIV-positive individuals. *AIDS.* 2017;31:1261–1270.
83. Waheed S, Attia D, Estrella MM, et al. Proximal tubular dysfunction and kidney injury associated with tenofovir in HIV patients: a case series. *Clin Kidney J.* 2015;8:420–425.
84. Hamzah L, Booth JW, Jose S, et al. Renal tubular disease in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS.* 2015;29:1831–1836.
85. Chughlay MF, Njuguna C, Cohen K, et al. Acute interstitial nephritis caused by lopinavir/ritonavir in a surgeon receiving antiretroviral postexposure prophylaxis. *AIDS.* 2015;29:503–504.
86. Doco-Lecompte T, Garrec A, Thomas L, et al. Lopinavir-ritonavir (Kaletra) and lithiasis: seven cases. *AIDS.* 2004;18:705–706.
87. Hamada Y, Nishijima T, Watanabe K, et al. High incidence of renal stones among HIV-infected patients on ritonavir-boosted atazanavir than in those receiving other protease inhibitor-containing antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2012;55:1262–1269.
88. Schmid S, Opravil M, Moddel M, et al. Acute interstitial nephritis of HIV positive patients under atazanavir and tenofovir therapy in a retrospective analysis of kidney biopsies. *Virchows Arch.* 2007;450: 665–670.
89. Shafi T, Choi MJ, Racusen LC, et al. Ritonavir-induced acute kidney injury: kidney biopsy findings and review of literature. *Clin Nephrol.* 2011;75(Suppl 1):60–64.
90. Jose S, Nelson M, Phillips A, et al. Improved kidney function in patients who switch their protease inhibitor from atazanavir or lopinavir to darunavir. *AIDS.* 2017;31:485–492.
91. Cahn P, Andrade-Villanueva J, Arribas JR, et al. Dual therapy with lopinavir and ritonavir plus lamivudine versus triple therapy with lopinavir and ritonavir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-therapy-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results of the randomised, open label, non-inferiority GARDEL trial. *Lancet Infect Dis.* 2014;14:572–580.
92. Perez-Molina JA, Rubio R, Rivero A, et al. Dual treatment with atazanavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with atazanavir-ritonavir plus two nucleos(t)ides in virologically stable patients with HIV-1 (SALT): 48 week results from a randomised, openlabel, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2015;15:775–784.
93. Raffi F, Babiker AG, Richert L, et al. Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naïve adults infected with HIV-1: 96 week results from the NEAT001/ ANRS143 randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2014;384: 1942–1951.
94. Abraham AG, Althoff KN, Jing Y, et al. End-stage renal

disease among HIV-infected adults in North America. *Clin Infect Dis*. 2015;60:941–949.

95. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013;382:260–272.

96. Wong C, Gange SJ, Buchacz K, et al. First occurrence of diabetes, chronic kidney disease, and hypertension among North American HIV-infected adults, 2000–2013. *Clin Infect Dis*. 2017;64:459–467.

97. Lucas GM, Jing Y, Sulkowski M, et al. Hepatitis C viremia and the risk of chronic kidney disease in HIV-infected individuals. *J Infect Dis*. 2013;208:1240–1249.

98. Mocroft A, Neuhaus J, Peters L, et al. Hepatitis B and C co-infection are independent predictors of progressive kidney disease in HIV-positive, antiretroviral-treated adults. *PLoS One*. 2012;7:e40245.

99. Jha V, Prasad N. CKD and infectious diseases in Asia Pacific: challenges and opportunities. *Am J Kidney Dis*. 2016;68:148–160.

100. Shen TC, Huang KY, Chao CH, et al. The risk of chronic kidney disease in tuberculosis: a population-based cohort study. *QJM*. 2015;108:397–403.

101. Wen YK, Chen ML. Crescentic glomerulonephritis associated with miliary tuberculosis. *Clin Nephrol*. 2009;71:310–313.

102. Choi AI, Li Y, Parikh C, et al. Long-term clinical consequences of acute kidney injury in the HIV-infected. *Kidney Int*. 2010;78:478–485.

103. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:1–150.

104. Choi A, Scherzer R, Bacchetti P, et al. Cystatin C, albuminuria, and 5-year all-cause mortality in HIV-infected persons. *Am J Kidney Dis*. 2010;56:872–882.

105. Shlipak MG, Matsushita K, Arnlov J, et al. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *N Engl J Med*. 2013;369:932–943.

106. Inker LA, Wyatt C, Creamer R, et al. Performance of creatinine and cystatin C GFR estimating equations in an HIV-positive population on antiretrovirals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;61:302–309.

107. Lucas GM, Cozzi-Lepri A, Wyatt CM, et al. Glomerular filtration rate estimated using creatinine, cystatin C or both markers and the risk of clinical events in HIV-infected individuals. *HIV Med*. 2014;15:116–123.

108. Seape T, Gounden V, van Deventer HE, et al. Cystatin C- and creatinine-based equations in the assessment of renal function in HIV-positive patients prior to commencing highly active antiretroviral therapy. *Ann Clin Biochem*. 2016;53:58–66.

109. Yombi JC, Pozniak A, Boffito M, et al. Antiretrovirals and the kidney in current clinical practice: renal pharmacokinetics, alterations of renal function and renal toxicity. *AIDS*. 2014;28:621–632.

110. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int*. 2004;65:1416–1421.

111. Stevens LA, Levey AS. Measurement of kidney function. *Med Clin North Am*. 2005;89:457–473.

112. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, et al. Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels. *Kidney Int*. 2009;75:652–660.

113. Yombi JC, Jones R, Pozniak A, et al. Monitoring of kidney function in HIV-positive patients. *HIV Med*. 2015;16:457–467.

114. Yahaya I, Uthman AO, Uthman MM. Interventions for HIV-associated nephropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;CD007183.

115. World Health Organization. Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. Geneva, Switzerland; 2014.

116. Kidney Disease: Improving global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Working Group. KDIGO Clinical Practice Guidelines

for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Intl Suppl*. 2012;2:337–414.

117. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015;373:2103–2116.

118. World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Geneva, Switzerland; 2015.

119. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al. Executive Summary: Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/ Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2016;63:853–867.

120. Pol S, Jadoul M, Vallet-Pichard A. An update on the management of hepatitis C virus-infected patients with stage 4–5 chronic kidney disease while awaiting the revised KDIGO Guidelines. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32:32–35.

121. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2016;63:261–283.

122. Ahuja TS, Grady J, Khan S. Changing trends in the survival of dialysis patients with human immunodeficiency virus in the United States. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:1889–1893.

123. Ahuja TS, Collinge N, Grady J, et al. Is dialysis modality a factor in survival of patients with ESRD and HIV-associated nephropathy? *Am J Kidney Dis*. 2003;41:1060–1064.

124. Soleymanian T, Raman S, Shannaq FN, et al. Survival and morbidity of HIV patients on hemodialysis and peritoneal dialysis: one center's experience and review of the literature. *Int Urol Nephrol*. 2006;38:331–338.

125. Mitchell D, Krishnasami Z, Young CJ, et al. Arteriovenous access outcomes in haemodialysis patients with HIV infection. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:465–470.

126. Wreghitt TG. Blood-borne virus infections in dialysis units—a review. *Rev Med Virol*. 1999;9:101–109.

127. Centers for Disease Control and Prevention. Current trends recommendations for providing dialysis treatment to patients infected with human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus. *MMWR*. 1986;35:376–378, 383.

128. Centers for Disease Control and Prevention. Preventing infections in dialysis setting guideline. Available at: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/dialysis/index.html>. Accessed July 19, 2017.

129. Ndlovu KC, Sibanda W, Assounga A. Peritonitis outcomes in patients with HIV and end-stage renal failure on peritoneal dialysis: a prospective cohort study. *BMC Nephrol*. 2017;18:48.

130. Farzadegan H, Ford D, Malan M, et al. HIV-1 survival kinetics in peritoneal dialysis effluent. *Kidney Int*. 1996;50:1659–1662.

131. Ndlovu KC, Sibanda W, Assounga A. Detection of human immunodeficiency virus-1 ribonucleic acid in the peritoneal effluent of renal failure patients on highly active antiretroviral therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32:714–721.

132. Stock PG, Barin B, Murphy B, et al. Outcomes of kidney transplantation in HIV-infected recipients. *N Engl J Med*. 2010;363:2004–2014.

133. Locke JE, Gustafson S, Mehta S, et al. Survival benefit of kidney transplantation in HIV-infected patients. *Ann Surg*. 2017;265:604–608.

134. Gathogo EN, Hamzah L, Hilton R, et al. Kidney transplantation in HIV-positive adults: the UK experience. *Int J STD AIDS*. 2014;25:57–66.

135. Gathogo EN, Shah S, Post FA. Kidney transplant outcomes in HIV serodiscordant recipient pairs. *AIDS*. 2017;31:1199–1201.

136. Locke JE, Mehta S, Sawinski D, et al. Access to kidney transplantation among HIV-infected waitlist candidates. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12:467–475.

137. Muller E, Barday Z, Mendelson M, et al. HIV-positive-to-HIV-positive kidney transplantation—results at 3 to 5 years. *N Engl J Med*. 2015;372:613–620.

138. Waheed S, Sakr A, Chheda ND, et al. Outcomes of re-

nal transplantation in HIV-1 associated nephropathy. *PLoS One*. 2015;10:e0129702.

139. McLean FE, Gathogo E, Goodall D, et al. Alemtuzumab induction therapy in HIV-positive renal transplant recipients. *AIDS*. 2017;31:1047–1048.

140. Gathogo E, Harber M, Bhagani S, et al. Impact of tacrolimus compared with cyclosporin on the incidence of acute allograft rejection in human immunodeficiency virus-positive kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2016;100:871–878.

141. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67:370–398.

142. Karuthu S, Blumberg EA. Common infections in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7:2058–2070.

143. Kidney Disease: Improving Global Outcomes. KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2008;109:S1–S99.

144. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*. 2009;50:661–662.

145. Sawinski D, Shelton BA, Mehta S, et al. Impact of protease inhibitor based anti-retroviral therapy on outcomes for HIV kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2017;17:3114–3122.

146. Canaud G, Dejucq-Rainsford N, Avettand-Fenoel V, et al. The kidney as a reservoir for HIV-1 after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:407–419.

147. APOL1 Long-term Kidney Transplantation Outcomes Network (APOLLO) Clinical Centers (Collaborative U01), RFA-DK-16-025. In: Department of Health and Human Services N, ed. Available at: <https://grants.nih.gov/grants/guide/rfa-files/RFA-DK-16-025.html>. Accessed June 19, 2017.

148. Muller E, Barday Z, Kahn D. HIV-positive-to-HIV-positive kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2015;372:2070–2071.

149. Muller E, Kahn D, Mendelson M. Renal transplantation between HIV-positive donors and recipients. *N Engl J Med*. 2010;362:2336–2337.

150. Organ procurement and transplantation: implementation of the HIV Organ Policy Equity Act. Final rule. *Fed Regist*. 2015;80:26464–26467.

151. Boyarsky BJ, Segev DL. From bench to bill: how a transplant nudge became 1 of only 57 laws passed in 2013. *Ann Surg*. 2016;263:430–433.

152. Papeta N, Kiryluk K, Patel A, et al. APOL1 variants increase risk for FSGS and HIVAN but not IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22: 1991–1996.

153. Purswani MU, Patel K, Winkler CA, et al. Brief report: APOL1 renal risk variants are associated with chronic kidney disease in children and youth with perinatal HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;73:63–68.

154. Sax PE, Wohl D, Yin MT, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet*. 2015;385: 2606–2615.

155. Abboud O, Becker G, Bellorin-Font E, et al. KDIGO clinical practice guidelines on hepatitis C in chronic kidney disease acknowledged by ISN. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2008;4:648–649.

156. Mendizabal M, Reddy KR. Chronic hepatitis C and chronic kidney disease: Advances, limitations and uncharted territories. *J Viral Hepat*. 2017;24:442–453.

157. Pockros PJ, Reddy KR, Mantry PS, et al. Efficacy of Direct-Acting Antiviral Combination for Patients With Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection and Severe Renal Impairment or End-

Stage Renal Disease. *Gastroenterology*. 2016;150:1590–1598.

158. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet*. 2015;386: 1537–1545.

159. Bhamidimarri KR, Czul F, Peyton A, et al. Safety, efficacy and tolerability of half-dose sofosbuvir plus simeprevir in treatment of Hepatitis C in patients with end stage renal disease. *J Hepatol*. 2015;63:763–765.

160. Dumortier J, Bailly F, Pageaux GP, et al. Sofosbuvir-based antiviral therapy in hepatitis C virus patients with severe renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32:2065–2071.

161. Saxena V, Korashy FM, Sise ME, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir containing regimens in hepatitis C-infected patients with impaired renal function. *Liver Int*. 2016;36:807–816.

162. Kim PS, Woods C, Georgoff P, et al. A1C underestimates glycemia in HIV infection. *Diabetes Care*. 2009;32:1591–1593.

163. Slama L, Palella FJ Jr, Abraham AG, et al. Inaccuracy of haemoglobin A1c among HIV-infected men: effects of CD4 cell count, antiretroviral therapies and haematological parameters. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69:3360–3367.

164. Gane E, Lawitz E, Pugatch D, et al. Glecaprevir and pibrentasvir in patients with HCV and severe renal impairment. *N Engl J Med*. 2017;377: 1448–1455.

165. AASLD/IDSA. HCV guidance: recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. Patients with renal impairment. Available at: <https://www.hcvguidelines.org/unique-populations/renal-impairment>.

Accessed December 20, 2017.

APPENDIX

Other Conference Participants

Ali K. Abu-Alfa, Lebanon; Dwomoa Adu, Ghana; Lawrence Y. Agodoa, USA; Charles E. Alpers, USA; Fatia A. Arogundade, Nigeria; Gloria Ashuntantang, Cameroon; Corinne I. Bagnis, France; Raj Bhimma,

South Africa; Isabelle Brocheriou, France; Arthur H. Cohen, USA; Karen Cohen, South Africa; H. Terence Cook, UK; Sophie de Seigneux, Switzerland; June Fabian, South Africa; Fredric O. Finkelstein, USA; Mark Haas, USA; Lisa Hamzah, UK; Bruce M. Hendry, UK; Valentine |monje, Kenya; J. Charles Jennette, USA; Paul L. Kimmel, USA; Mary E. Klotman, USA; Paul E. Klotman, USA; Chris P. Larsen, USA; Mignon I. McCulloch, South Africa; Pulane Mosiane, South Africa; Cynthia C. Nast, USA; Ikechi G. Okpechi, South Africa; Patricio E. Ray, USA; Avi Z. Rosenberg, USA; Michael J. Ross, USA; Lene Ryom, Denmark; Luan Truong, USA; Ifeoma Ulasi, Nigeria; Liffert Vogt, The Netherlands; Martin Zeier, Germany.

Поступила в редакцию: 02.11.2018

Принята в печать: 14.11.2018

Article received: 02.11.2018

Accepted for publication: 14.11.2018

© Коллектив авторов, 2018

УДК 616.61-053.2(092) Савенкова

Для цитирования: Профессор Надежда Дмитриевна Савенкова (к 70-летию со дня рождения). Нефрология 2018; 22 (6): 101–102. DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-6-101-102

For citation: Professor Nadezhda Dmitrievna Savenkova (To the 70-th anniversary). Nephrology (Saint-Petersburg) 2018; 22 (6): 101–102 (In Russ.). DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-6-101-102

ПРОФЕССОР НАДЕЖДА ДМИТРИЕВНА САВЕНКОВА (к 70-летию со дня рождения)

PROFESSOR NADEZHDA DMITRIEVNA SAVENKOVA (To the 70-th anniversary)

9 ноября 2018 года исполнилось 70 лет со дня рождения проф. Надежды Дмитриевны Савенковой.

Н.Д. Савенкова закончила Ленинградский педиатрический медицинский институт (ЛПМИ) в 1975 году, после окончания работала врачом-педиатром в ЦРБ (1975–1979 гг.). В дальнейшем продолжила обучение в клинической ординатуре (1979–1981 гг.), в заочной аспирантуре (1984–1988 гг.) на кафедре факультетской педиатрии ЛПМИ, возглавляемой проф. А.В. Папаяном. Н.Д. Савенкова была избрана ассистентом (1984–1992 гг.), доцентом (1992–1997 гг.), профессором (1997–2002 гг.) кафедры факультетской педиатрии ЛПМИ/СПбГПМА/СПбГПМУ, которой руководил засл. деят. науки РФ, проф. А.В. Папаян.

Н.Д. Савенкова успешно защитила диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Катамнез нефротического синдрома у детей» в 1990 году, выполненную под руководством проф. А.В. Папаяна, проф. Г.А. Поддубского, и на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему «Нефротический синдром в детском возрасте (этиологические, клиничко-морфологические, диагностические, терапевтические аспекты, вопросы классификации)» в 1996 году, выполненную при научном консультировании проф. А.В. Папаяна, в 1998 году получила звание профессора. Приоритетное научное направление по изучению нефротического синдрома у детей, сформированное в стенах университета, связано с именем проф. Н.Д. Савенковой.

Проф. Н.Д. Савенкова с 2002 года по настоящее время является заведующей кафедрой факультетской педиатрии СПбГПМА/СПбГПМУ, под ее руководством сохранен статус кафедры факультетской педиатрии как одной из ведущих в стране. В должности заведующей кафедрой проф. Н.Д. Савенкова продолжила разрабатывать научные на-



правления по актуальным проблемам нефротического синдрома, гломерулонефрита, единственной почки, тубулопатиям, острому повреждению почек, хронической болезни почек у детей.

Проф. Надежда Дмитриевна Савенкова является верным учеником и продолжателем современной петербургской педиатрической нефрологической школы выдающего педиатра, засл. деят. науки Российской Федерации, проф. Альберта Вазгеновича Папаяна.

Проф. Н.Д. Савенкова педагог, воспитавшая несколько поколений студентов по педиатрии, обучавшихся в ЛПМИ / СПбГПМА / СПбГПМУ (1984–2018).

Более 26 лет проф. Н.Д. Савенкова обучает врачей современной педиатрической нефрологии на

организованном в 1992 году проф. А.В. Папаяном курсе нефрологии ФУВ при кафедре факультетской педиатрии СПбГПМУ. С 1997 года впервые в стране на кафедре осуществляется обучение педиатров в клинической ординатуре по нефрологии.

Проф. Н.Д. Савенкова – клиницист, на ее имя приезжают больные дети в отделение нефрологии клиники университета из различных регионов РФ.

Педиатрическая нефрология стала делом жизни проф. Н.Д. Савенковой. Сегодня она – широко известный в стране и за рубежом ученый и клиницист в области педиатрии и нефрологии. Почетными дипломами, грамотами МОО «Творческое объединение детских нефрологов» отмечен вклад проф. Н.Д. Савенковой в развитие отечественной детской нефрологии.

Под руководством проф. Н.Д. Савенковой выполнены и защищены 23 диссертаций на соискание ученой степени кандидата и при научном консультировании 1 диссертация доктора медицинских наук.

Проф. Н.Д. Савенкова ведет большую научно-общественную работу как заместитель председателя ученого совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 208.087.05 при СПбГПМУ, она член ученого совета СПбГПМУ, Дома ученых им. М. Горького РАН, член редколлегий журналов «Нефрология» и «Российский вестник перинатологии и педиатрии», председатель Правления МОО «Ассоциация педиатров-нефрологов им. проф. А.В. Папаяна», член The European Society for Pediatric Nephrology /Европейского общества по педиатрической нефрологии, The International Pediatric Nephrology Association / Международной ассоциации педиатрической нефрологии.

Проф. Н.Д. Савенкова является активным участником и организатором российских и международных конгрессов, конференций. Ей организована и проведена международная школа European Society for Pediatric Nephrology в Санкт-Петербурге в 2004 году.

Проф. Н.Д. Савенкова избрана членом-корреспондентом, академиком в 2008 году Петровской академии наук и искусств, награждена медалью «В память 300-летия Санкт-Петербурга» в 2005 году.

Проф. Н.Д. Савенкова является автором 500 научных работ, из них 6 монографий и главы в 5 руководствах. Известные работы проф. Н.Д. Савенковой:

А.В. Папаян, Н.Д. Савенкова. Клиническая нефрология детского возраста. СПб: СОТИС. 1997; 718.

Н.Д. Савенкова, А.В. Папаян. «Нефротический синдром в практике педиатра» Руководство для врачей. СПб: Эскулап 1999; 256.

Н.Д. Савенкова, А.В. Папаян, Ж.Г. Левиашвили. Тубулопатии в практике педиатра. Руководство для врачей. Под ред. Н.Д. Савенковой. СПб: Левша. Санкт-Петербург; 2006; 144.

А.В. Папаян, Н.Д. Савенкова. Клиническая нефрология детского возраста. Руководство для врачей. Под ред. Н.Д. Савенковой, А.В. Папаяна. СПб: Левша. Санкт-Петербург; 2008; 600.

Н.Д. Савенкова. Памяти выдающегося ученого, педиатра, педагога Альберта Вазгеновича Папаяна. СПб: СпецЛит; 2016; 117.

Редакция журнала «Нефрология», коллектив кафедры факультетской педиатрии ФГОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, члены МОО «Ассоциация педиатров-нефрологов им. проф. А.В. Папаяна», МНОО «Ассоциация нефроурологов» сердечно поздравляют Надежду Дмитриевну со знаменательной датой, желают здоровья, счастья, творческого долголетия, новых достижений в образовательной, научной и клинической деятельности.

Поступила в редакцию: 02.09.2018

Принята в печать: 14.11.2018

Article received: 02.09.2018

Accepted for publication: 14.11.2018

© Коллектив авторов, 2018

УДК 616.61 (092) Кучер

Для цитирования: Профессор Анатолий Григорьевич Кучер (к 60-летию со дня рождения). Нефрология 2018; 22 (6): 103–104. DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-6-103-104

For citation: Professor Anatoly Grigorievich Kucher (To the 60-th anniversary). Nephrology (Saint-Petersburg) 2018; 22 (6): 103–104 (In Russ.). DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-6-103-104

ПРОФЕССОР АНАТОЛИЙ ГРИГОРЬЕВИЧ КУЧЕР (к 60-летию со дня рождения)

PROFESSOR ANATOLY GRIGORIEVICH KUCHER (To the 60-th anniversary)

Отметил 60-летний юбилей замечательный врач, ученый, педагог и медицинский менеджер – профессор Анатолий Григорьевич Кучер. Анатолий Григорьевич родился в дружной и работающей семье. С детства он привык к труду и научился выполнять любую работу так, что за ее результат никогда не будет стыдно. Этот принцип он пронес через всю жизнь. Мало кто относится к своему делу столь же ответственно, как Анатолий Григорьевич. А дело ему выпало очень и очень непростое. Он с отличием закончил медицинское училище, что дало возможность будущему профессору сразу после завершения среднего медицинского образования поступить в медицинский вуз. К счастью, для продолжения учебы он выбрал наш, тогда еще Первый Ленинградский медицинский институт, и в этом вузе прошел путь от студента до профессора.

Уже в студенческие годы А.Г. Кучер показал себя с наилучшей стороны, прекрасно учился, был старательным и активным. Он рано выбрал свою будущую специальность и с III курса начал заниматься в СНО при кафедре пропедевтики внутренних болезней. Поэтому все его дальнейшие интересы были связаны с терапией и нефрологией. На этой стезе Анатолий Григорьевич достиг очень многого. Проф. А.Г. Кучер – замечательный врач и крупный, оригинальный ученый. Он автор и соавтор многих книг и статей, посвященных разным вопросам нефрологии, но наибольшую известность получили его разработки в области лечебного питания нефрологических больных. В этом направлении проф. А.Г. Кучер является бесспорным и общепризнанным лидером среди нефрологов и диетологов России. Можно с полной уверенностью утверждать, что еще результаты докторской диссертации А.Г. Кучера, поистине, реанимировали развитие диетотерапии у пациентов с заболеваниями почек в нашей стране. Ра-



бота Анатолия Григорьевича позволила не только решить ряд важных теоретических вопросов, но и разработать несколько чисто практических подходов (в частности, основанных на использовании протеинов сои) к реализации принципов лечебного питания у нефрологических больных. Им с группой соавторов изданы несколько монографий по данному вопросу, особенностью которых является то, что они предназначены не только и не столько врачам (хотя и врачи их читают с огромным интересом), но и пациентам. Эти книги уже являются большой редкостью, но со всех концов нашей огромной страны и из зарубежья (в том числе, дальнего) к проф. А.Г. Кучеру или его соавторам обращаются больные люди, их родственники или врачи, которые просят помощи в приобретении, например, «Руководства по лечебному питанию для больных с хронической болезнью почек» (первое издание – СПб.: Триада,

2009). Сейчас А.Г. Кучер вместе с коллегами готовит принципиально новое издание монографии по этому вопросу, и нет сомнений, что данная книга не обманет ожиданий нефрологического сообщества.

Свою активную жизненную позицию, оптимизм, огромную работоспособность и совершенно невероятную доброжелательность к людям Анатолий Григорьевич пронес через всю жизнь и сохраняет и сейчас. В частности, это помогает ему быть и замечательным педагогом: требовательным, но доброжелательным и очень популярным среди студентов, которых он по-настоящему любит, и которые отвечают ему тем же самым.

Помимо ярко выраженных научного, врачебного и педагогического талантов, Анатолий Григорьевич обладает поистине безграничными организаторскими способностями. Для нас, его коллег, работавших и работающих рядом с проф. А.Г. Кучером, до сих пор остается тайной (никаких факультетов менеджмента и бизнес-школ он не заканчивал) как он без видимого напряжения, практически никогда не повышая голос и не показывая, как ему трудно порой дается та или иная проблема, решает сложнейшие организационные вопросы. А таких вопросов в жизни А.Г. Кучера хватало и хватает. Достаточно сказать, что в течение ряда лет он был главным врачом клиники университета, а сейчас является заместителем директора по лечебной работе университетского клинического научно-исследовательского центра.

Анатолий Григорьевич удивительно обаятельный и притягательный человек. К нему обращались и обращаются сотни людей: сотрудники, студенты, пациенты, их родственники. Причем такие обращения далеко не всегда связаны с чисто медицинскими проблемами. Никогда А.Г. Кучер никому не отказывал в приеме или беседе, зачастую за счет своего личного времени, и всегда помогал и продолжает помогать делом или советом. Невозможно сосчитать людей, которым с помощью Анатолия Григорьевича удалось сохранить здоровье или даже жизнь, решить сложнейшую жизненную коллизию.

Говоря об Анатолии Григорьевиче, нельзя не отметить еще одной его грани – общественной деятельности. Еще в годы учебы он несколько раз был командиром студенческого отряда, который работал на строительстве нефрокорпуса нашего

университета. Не будет большим преувеличением утверждать, что проф. А.Г. Кучер построил себе рабочее место в самом прямом смысле. Но если говорить серьезно, то А.Г. Кучер в течение многих лет является директором автономной некоммерческой организации «Нефрология», основным направлением деятельности которой служит издание одноименного журнала – сложнейшая задача, которая успешно решается, во многом, усилиями Анатолия Григорьевича. Очень важно и участие А.Г. Кучера в избирательных кампаниях. За свою безупречную деятельность в качестве председателя участковой избирательной комиссии его не раз награждал председатель ЦИК РФ.

Анатолий Григорьевич умеет повеселиться и пошутить. У него много увлечений. За долгие годы жизни в Санкт-Петербурге он стал истовым поклонником «Зенита». Анатолий Григорьевич – охотник, но на охоте стреляет только по пустым консервным банкам, потому что зверей убивать ему жалко.

А.Г. Кучер – замечательный семьянин. У него очаровательная супруга, тоже врач, двое взрослых сыновей и целых три внуки. Остается только радоваться, что его старший сын пошел по стопам родителей и сейчас является одним из наиболее перспективных молодых гематологов нашей страны. Тех из нас, которые знают Анатолия Григорьевича ближе, не может не восхищать, то, как трогательно он заботится о своем престарелом отце.

Мы рады, что Анатолий Григорьевич Кучер встречает свой юбилей в добром здравии, полон творческих планов и оптимизма. Мы желаем ему и его близким здоровья и не сомневаемся, что на профессиональном и творческом пути профессора Анатолия Григорьевича Кучера ждет еще много успехов.

Редколлегия журнала «Нефрология»,
коллективы кафедр пропедевтики внутренних
болезней, нефрологии и диализа
Научно-исследовательского института нефрологии
Первого Санкт-Петербургского государственного
медицинского университета им. акад. И.П. Павлова,
коллектив АНО «Нефрология»

Поступила в редакцию: 05.11.2018

Принята в печать: 14.11.2018

Article received: 05.11.2018

Accepted for publication: 14.11.2018

СИСТЕМАТИЗИРОВАННЫЙ ПОРЯДКОВЫЙ УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ,
ОПУБЛИКОВАННЫХ В Т. 22 ЖУРНАЛА «НЕФРОЛОГИЯ» В 2018 ГОДУ

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

1. Джиорджина Б. Пикколи, Мона Альрухами, Жи-Хонг Лиу, Елена Захарова, Адера Левин. Что мы знаем и чего не знаем о заболеваниях почек у женщин; вопросы без ответов и ответы на незадаанные вопросы: размышления по поводу Всемирного Дня почки и Международного женского дня. №2, с. 12.

2. Добронравов В.А., Смирнов А.В. Этиология и клиничко-морфологическая презентация мембранопролиферативного гломерулонефрита в российской популяции. №4, с. 9.

3. Каюков И.Г., Добронравов В.А., Береснева О.Н., Смирнов А.В. Аутосомно-доминантная тубулоинтерстициальная болезнь почек. №6, с. 9.

4. Румянцев А.Ш., Лындина М.Л., Шишкин А.Н. Курение и почки. №1, с. 9.

5. Савенкова Н.Д. Совершенствование классификаций острого повреждения почек и хронической болезни почек в педиатрической нефрологии. №3, с. 11.

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

6. Артемов Д.В., Зулькарнаев А.Б. Современный взгляд на патогенез синдрома ишемии–реперфузии при трансплантации почки. №6, с. 23.

7. Бурнашева Е.В., Шатохин Ю.В., Снежко И.В., Мацуга А.А. Поражение почек при противоопухолевой терапии. №5, с. 17.

8. Вишневский К.А., Земченков А.Ю., Герасимчук Р.П., Румянцев А.Ш., Смирнов А.В., Парцерняк С.А., Марютин П.В. Фармакоэкономика лечения МКН–ХБП: обзор литературы. №1, с. 38.

9. Волкова А.Р., Дыгун О.Д., Лукичев Б.Г., Дора С.В., Галкина О.В. Дисфункция щитовидной железы при хронической болезни почек: состояние проблемы и пути решения. №4, с. 40.

10. Гасанов М.З. Молекулярные аспекты патогенеза саркопении при хронической болезни почек: интегративная роль mTOR. №5, с. 9.

11. Гудшип Тимоти Г. Дж., Кук Г. Теренс, Фахури Фади, Фервенца Фернандо К., Фремо-Бакши Вероник, Каванаг Давид, Нестер Карла М., Норис Марина, Пикеринг Мэтью К., Де Кордоба Сантьяго Родригес, Руменина Лубка Т., Сети Санджив, Смит Ричард Дж. Н. Атипичный гемолитико-уремический синдром и С3-гломерулопатия: итоги конференции «Kidney Disease: Improving Global Outcomes» (KDIGO) по спорным вопросам. №4, с. 18.

12. Егшатын Л.В., Мокрышева Н.Г. Эктопическая кальцификация при хронической болезни почек. Часть 2. Методы диагностики и эффективность терапии. №2, с. 50.

13. Еремеева А.В., Длин В.В., Корсунский А.А., Зайкова Н.М., Бондаренко Е.Д. Клиническое значение определения липокалина-2, ассоциированного с ней-

трофильной желатиназой, у пациентов с хронической болезнью почек (обзор литературы). №4, с. 50.

14. Земченков А.Ю., Румянцев А.Ш., Смирнов А.В. Оценка эффективности нефропротективной терапии (краткий обзор литературы и данные Санкт-Петербургского регистра). №1, с. 58.

15. Кузьмин О.Б., Жежа В.В., Белянин В.В., Ландарь Л.Н. Лекарственная терапия больных с хронической болезнью почек: есть ли в ней место для двойного ингибитора неприлизина и АТ1-ангиотензиновых рецепторов LCZ696 (сакубитрил/валсартан)? №2, с. 59.

16. Куприенко Н.Б., Смирнова Н.Н. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток и нефропатия. №1, с. 52.

17. Лукичев Б.Г., Румянцев А.Ш., Акименко В. Микробиота кишечника и хроническая болезнь почек. Сообщение первое. №4, с. 57.

18. Меркушева Л.И., Козловская Н.Л. Поражение почек при преэклампсии: взгляд нефролога (обзор литературы). №2, с. 30.

19. Петкова Н.И., Петрова К.Б., Близнова М.И., Паскалев Д.Н., Галунска Б.Т. Новый образ витамина К – больше, чем фактор свертывания крови. №1, с. 29.

20. Прокопенко Е.И. Острое повреждение почек и беременность. №2, с. 39.

21. Харисова Э.Р., Савенкова Н.Д. Особенности развития, течения и исхода острого повреждения почек после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей (обзор литературы). №3, с. 18.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Клинические исследования

22. Агранович Н.В., Пилипович Л.А., Алботова Л.В. Прогностическая значимость некоторых маркеров эндотелиальной дисфункции в развитии хронической патологии почек при хронической обструктивной болезни легких. №5, с. 25.

23. Базылев В.В., Горностаев А.А., Щегольков А.А., Булыгин А.В. Распространенность, факторы риска и исходы острого повреждения почек в раннем послеоперационном периоде у пациентов с хронической болезнью почек после коронарного шунтирования. №4, с. 96.

24. Баяндурова К.М., Батюшин М.М., Сарвилина И.В., Антипова Н.В., Синельник Е.В. Оценка взаимосвязи уровня VCAM-1 крови и клиничко-морфологических характеристик хронического гломерулонефрита. №5, с. 64.

25. Васильева И.А. Качество жизни реципиентов почечного трансплантата. №4, с. 74.

26. Васильева И.А., Смирнов А.В. Оценка качества жизни больных на гемодиализе при помощи опросника KDQOL-SFTM. №5, с. 58.

27. Гордиенко А.В., Лукичев Б.Г., Сотников А.В., Носович Д.В., Чертищева А.А., Елифанов С.Ю., Го-

дина З.Н., Нгуен Ван Тханг. Факторы риска сердечно-сосудистой патологии у мужчин моложе 60 лет с инфарктом миокарда и нарушением функции почек в разные сезоны года. №6, с. 64.

28. Добронравов В.А., Мухаметдинова А.О., Храброва М.С., Набоков А.В., Грене Х.-Й., Клим Ф. Прогностическое значение CD3+, CD68+, CD20+ клеток в интерстиции у больных с гломерулитом аллогraftа почки. №6, с. 47.

29. Зайкова Н.М., Длин В.В., Сеницына Л.А., Еремеева А.В., Ревенко Н.Е., Корсунский А.А., Юдина Ю.В. Маркеры коллагенообразования и склерозирования в диагностике прогрессирования рефлюкс-нефропатии у детей. №3, с. 33.

30. Ибрагимов В.М., Алискандиев А.М., Сарвилина И.В. О роли белка подоцина при дисфункции почек у больных сахарным диабетом 2-го типа. №5, с. 31.

31. Козыро И.А., Сукало А.В. Оценка факторов риска кардиоваскулярных и метаболических нарушений у детей с нефритом при системной красной волчанке. №3, с. 26.

32. Крутиков Е.С., Шурыгина О.Ю., Сорокина Л.Е., Гордиенко А.И., Малый К.Д. Генетические маркеры нарушений иммунного ответа у женщин репродуктивного возраста с острым пиелонефритом. №5, с. 39.

33. Кутырло И.Э., Савенкова Н.Д. Частота и характер сочетанной врожденной аномалии почек и мочевыводящих путей в структуре САКУТ-синдрома у детей. №3, с. 51.

34. Кушнарченко Н.Н., Медведева Т.А., Говорин А.В., Мишко М.Ю. Цистатин С в диагностике преคลินิกеского поражения почек у больных подагрой. №1, с. 75.

35. Лебедева М.В., Шоломова В.И., Бекетов В.Д., Стрижаков Л.А., Таранова М.В., Бровко М.Ю., Серова А.Г. Развитие хронической болезни почек у женщин, страдающих хроническим саркоидозом. №2, с. 68.

36. Леонтьева Н.В., Гербекова И.Д., Борлакова Л.М., Лянгузов А.Ю. Нефропротективные свойства фитокомплеса на основе касатика тонколистного. №3, с. 65.

37. Летифов Г.М., Чеботарева Ю.Ю., Горбань Е.Г., Костоева З.А. Особенности физического и полового развития девушек-подростков с рецидивирующими инфекциями мочевыводительной системы. №5, с. 77.

38. Мамбетова А.М., Инарокова А.М., Шабалова Н.Н., Бижева Д.В., Махиева А.Т. Уровень натрийуретических пептидов и состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при хронической болезни почек у пациентов с врожденными пороками развития органов мочевой системы. №5, с. 45.

39. Минеев В.Н., Трофимов В.И., Нёма М.А., Васильева Т.С., Кузикова А.А. Уровень плазменных рецепторов к горькому вкусу TAS2R38 и скорость клубочковой фильтрации при бронхиальной астме. №1, с. 69.

40. Петросян Э.К., Молчанова М.С., Панкратенко Т.Е., Валов А.Л., Абдуллаев Ф.К., Голдырева Н.Г., Быкова Л.П., Шумилов П.В. Кальцидиол у детей с хронической болезнью почек 2–5 стадий. №3, с. 58.

41. Приходина Л.С., Папиз С.В., Баширова З.Р., Людвиг М. Являются ли мамы мальчиков с болезнью

Дента бессимптомными носителями Х-сцепленной ту-булопатии? №2, с. 74.

42. Румянцев А.Ш., Рафрафи Х., Галкина О.В. Кальцификация аортального клапана у больных на программном гемодиализе. №4, с. 90.

43. Семешина О.В., Лучанинова В.Н., Ни А., Маркелова Е.В., Горелик Н.В., Крутова А.С., Быкова О.Г. Диагностическая значимость цитокинового профиля сыворотки крови при хронической болезни почек у детей. №4, с. 81.

44. Сиверина А.В., Скородумова Е.А., Костенко В.А., Пивоварова Л.П., Малышев М.Е., Арискина О.Б., Фёдоров А.Н., Скородумова Е.Г., Рысев А.В. Влияние полиморфизма генов APOE и SLCO1B1 на течение инфаркта миокарда, ассоциированного с острым повреждением почек, в стационаре и отдалённом периоде. №6, с. 56.

45. Слободян Е.И., Каладзе Н.Н., Говдалюк А.Л. Содержание рецепторов коллагена DDR1 в сыворотке крови детей, больных хроническим пиелонефритом: связь с нарушением уродинамики и метаболическими расстройствами. №3, с. 43.

46. Смирнов К.А., Добронравов В.А., Афанасьев Б.В., Смирнов А.В. Острое повреждение почек независимо связано с общей смертностью больных после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. №6, с. 30.

47. Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Функциональное состояние почек и сердечно-сосудистый риск у больных с артериальной гипертензией и ожирением: роль лептина и адипонектина. №5, с. 51.

48. Храброва М.С., Добронравов В.А., Смирнов А.В. Поражения почек, ассоциированные с моноклональными гаммапатиями: одноцентровое исследование. №6, с. 38.

49. Чеботарева Ю.Ю., Летифов Г.М., Костоева З.А. Некоторые аспекты хронизации вульвовагинита у девочек с инфекциями мочевыводительной системы. №5, с. 71.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Экспериментальные исследования

50. Богданова Е.О., Галкина О.В., Зубина И.М., Береснева О.Н., Иванова Г.Т., Парастаева М.М., Каюков И.Г., Добронравов В.А. Белок KLOTNO, фактор роста фибробластов 23 и почечная экскреция кальция на начальных стадиях экспериментальной хронической болезни почек. №6, с. 70.

51. Ванатиев Г.В., Буренков П.В., Лютов А.Г., Ковалева М.А., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Цитопротекторный эффект альфа-1 кислого гликопротеина на модели экспериментального реперфузионного повреждения почки. №1, с. 91.

52. Оковитый С.В., Береснева О.Н., Парастаева М.М., Иванова Г.Т., Ивкин Д.Ю., Ивкина А.С., Сиповский В.Г., Зарайский М.И., Карпов А.А., Кучер А.Г., Богданова Е.О., Сиповская Е.Б., Куликов А.Н., Каюков И.Г. Безопасность применения эмпаглитфлозина в отно-

шении почек у нормогликемических крыс с сердечной недостаточностью. №1, с. 83.

ЖУРНАЛ В ЖУРНАЛЕ

Актуальные проблемы педиатрии

53. Мамбетова А.М., Инарокова А.М., Шабалова Н.Н., Махиева А.Т. Уровень гомоцистеина у детей с хронической болезнью почек на фоне врождённых пороков развития органов мочевой системы. №1, с. 98.

ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИ- ПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ

54. Вишневский К.А., Румянцев А.Ш., Коростелева Н.Ю. Общие принципы применения дозированных физических нагрузок у больных на гемодиализе. №4, с. 102.

55. Вялкова А.А., Гриценко В.А. Современные подходы к диагностике и лечению ренальной инфекции у детей. №3, с. 72.

56. Гордовская Н.Б., Коротчаева Ю.В. Инфекция мочевыводящих путей у беременных – фокус на бессимптомную бактериурию. №2, с. 81.

57. Куприенко Н.Б., Смирнова Н.Н. Инфекция мочевой системы у подростков. Современные подходы к диагностике, лечению и диспансерному наблюдению. №4, с. 108.

58. Прокопенко Е.И., Щербакова Е.О. Посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания у пациентов с почечным аллотрансплантатом. №6, с. 77.

59. Румянцев А.Ш. Международный симпозиум «Кетоаналоги аминокислот». №4, с. 116.

60. Сванепольз Ч.Р., Атта М.Дж., Д'Агати В.Д., Эстрелла М.М., Фого А.Б., Найкер С., Пост Ф.А., Верне Н., Винклер Ч.А., Чеунг М., Вилер Д.С., Винкельмайер В.С. И Вьятт К.М. ВИЧ-ассоциированная болезнь почек: итоги согласительной конференции KDIGO. №6, с. 84.

61. Телес К.А., Медейрос-Соуза П., Лима Ф.А.К., Де Араужу Б.Г., Лима Р.А.К. Применение циклофосфида в рутинной практике при лечении аутоиммунных ревматических заболеваний: обзор. №1, с. 104.

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

62. Андреева Э.Ф. Делеция короткого плеча 12-й хромосомы с фенотипическими проявлениями кистоза почек: клиническое наблюдение. №3, с. 95.

63. Григорьева О.П., Савенкова Н.Д., Папаян К.А., Наточина Н.Ю., Сидоренко В.М. МУН9-ассоциированный синдром Epstein: макротромбоцитопения, нейросенсорная тугоухость, нефропатия у детей (обзор литературы и клиническое наблюдение). №3, с. 88.

64. Папиз С.В., Баширова З.Р. Наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией (клиническое наблюдение). №2, с. 88.

ЮБИЛЕИ

65. К 70-летию со дня рождения профессора Альбины Александровны Вялковой. №3, с. 101.

66. К 70-летию со дня рождения профессора Сальмана Хасуновича Аль-Шукри. №1, с. 117.

67. К 85-летию со дня рождения академика РАН профессора Юрия Викторовича Наточина. №1, с. 114.

68. Профессор Анатолий Григорьевич Кучер (к 60-летию со дня рождения). №6, с. 103.

69. Профессор Надежда Дмитриевна Савенкова (к 70-летию со дня рождения). №6, с. 101.

ВСЕМИРНЫЙ ДЕНЬ ПОЧКИ

70. Приветствие участникам форума. №2, с. 11.

ИНФОРМАЦИЯ АССОЦИАЦИИ НЕФРОЛОГОВ РОССИИ

71. Профессиональный стандарт. Врач-нефролог. №2, с. 26.

НЕКРОЛОГ

72. Академик РАН профессор Николай Алексеевич Мухин (04.12.1936 г. – 28.01.2018 г.). №2, с. 97.

УКАЗАТЕЛИ

73. Систематизированный порядковый указатель статей, опубликованных в т. 22 журнала «Нефрология» в 2018 году. №6, с. 105.

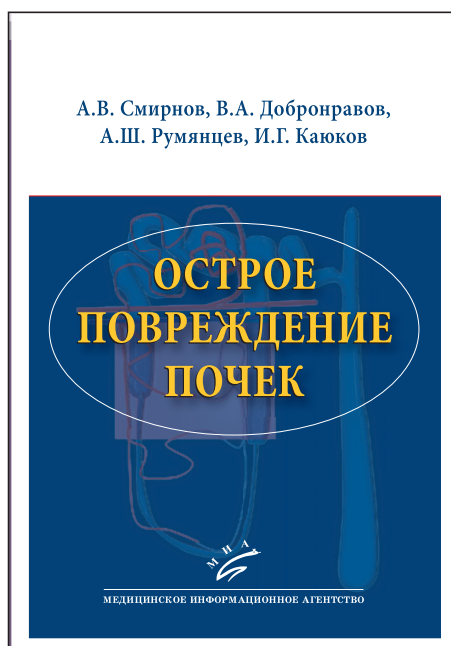
74. Именной указатель. №6, с. 108.

Глубокоуважаемые читатели!

В журнале «Нефрология» №5 2018 была допущена техническая ошибка: повторно опубликована статья Васильева И.А., Смирнов А.В. «ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ ПРИ ПОМОЩИ ОПРОСНИКА KDQOL-SF™». При необходимости ссылки на нее просим использовать следующую: Васильева И.А., Смирнов А.В. ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ ПРИ ПОМОЩИ ОПРОСНИКА KDQOL-SF™. Нефрология. 2017;21(4):55–60. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-4-55-60> Vasilieva I.A., Smirnov A.V. EVALUATION OF QUALITY OF LIFE IN HEMODIALYSIS PATIENTS USING THE KDQOL-SF™ QUESTIONNAIRE. Nephrology (Saint-Petersburg). 2017;21(4):55–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-4-55-60>

ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ (ссылки даны на порядковый указатель)

- Абдуллаев Ф.К. 40
Агранович Н.В. 22
Адера Левин 1
Акименко В. 17
Алботова Л.В. 22
Алискандиев А.М. 30
Аль-Шукри С.Х. 66 (о нем)
Андреева Э.Ф. 62
Антипова Н.В. 24
Арискина О.Б. 44
Артемов Д.В. 6
Атта М.Дж. 60
Афанасьев Б.В. 46
- Базылев В.В. 23
Батюшин М.М. 24
Баширова З.Р. 41
Баширова З.Р. 64
Баяндурова К.М. 24
Бекетов В.Д. 35
Белянин В.В. 15
Береснева О.Н. 3, 50, 52
Бижера Д.В. 38
Близнакова М.И. 19
Богданова Е.О. 50, 52
Бондаренко Е.Д. 13
Борлакова Л.М. 36
Бровко М.Ю. 35
Булыгин А.В. 23
Буренков П.В. 51
Бурнашева Е.В. 7
Быкова Л.П. 40
Быкова О.Г. 43
- Валов А.Л. 40
Ванатиев Г.В. 51
Васильева И.А. 25, 26
Васильева Т.С. 39
Верне Н. 60
Вилер Д.С. 60
Винкельмайер В.С. 60
Винклер Ч.А. 60
Вишневский К.А. 8, 54
Волкова А.Р. 9
Вьят К.М. 60
Вялкова А.А. 55, 65 (о ней)
- Галкина О.В. 9, 42, 50
Галунска Б.Т. 19
Гасанов М.З. 10
Герасимчук Р.П. 8
Гербекова И.Д. 36
Говдалюк А.Л. 45
Говорин А.В. 34
Година З.Н. 27
Голдырева Н.Г. 40
Горбань Е.Г. 37
Гордиенко А.В. 27
Гордиенко А.И. 32
Гордовская Н.Б. 56
Горелик Н.В. 43
Горностаев А.А. 23
Грене Х.-Й. 28
- Григорьева О.П. 63
Гриценко В.А. 55
Гудшип Тимоти Г. Дж. 11
- Д'Агати В.Д. 60
Де Араужу Б.Г. 61
Де Кордоба Сантьяго Родригес 11
Деревянченко М.В. 47
Джиорджина Б. Пикколи 1
Длин В.В. 13, 29
Добронравов В.А. 2, 3, 28, 46, 48, 50
Дора С.В. 9
Дыгун О.Д. 9
- Егшатын Л.В. 12
Елена Захарова 1
Епифанов С.Ю. 27
Еремеева А.В. 13, 29
- Жежа В.В. 15
Жи-Хонг Лиу 1
- Зайкова Н.М. 13, 29
Зарайский М.И. 52
Земченков А.Ю. 8, 14
Зубина И.М. 50
Зулькарнаев А.Б. 6
- Ибрагимов В.М. 30
Иванова Г.Т. 50, 52
Ивкин Д.Ю. 52
Ивкина А.С. 52
Инарокова А.М. 38, 53
- Каванаг Давид 11
Каладзе Н.Н. 45
Карпов А.А. 52
Каюков И.Г. 3, 53, 52
Клим Ф. 28
Ковалева М.А. 51
Козловская Н.Л. 18
Козыро И.А. 31
Коростелева Н.Ю. 54
Коротчаева Ю.В. 56
Корсунский А.А. 13, 29
Костенко В.А. 44
Костоева З.А. 37, 49
Крутиков Е.С. 32
Крутова А.С. 43
Кузикова А.А. 39
Кузьмин О.Б. 15
Кук Г. Теренс 11
Куликов А.Н. 52
Куприенко Н.Б. 16, 57
Кутырло И.Э. 33
Кучер А.Г. 52, 68 (о нем)
Кушнарченко Н.Н. 34
- Ландарь Л.Н. 15
Лебедева М.В. 35
Леонтьева Н.В. 36
Летифов Г.М. 37, 49
Лима Р.А.К. 61
- Лима Ф.А.К. 61
Лукичев Б.Г. 9, 17, 27
Лучанинова В.Н. 43
Лындина М.Л. 4
Людвиг М. 41
Лютов А.Г. 51
Лянгузов А.Ю. 36
- Макаров В.Г. 51
Макарова М.Н. 51
Малый К.Д. 32
Малышев М.Е. 44
Мамбетова А.М. 38, 53
Маркелова Е.В. 43
Марютин П.В. 8
Махиева А.Т. 38, 53
Мацуга А.А. 7
Медведева Т.А. 34
Медейрос-Соуза П. 61
Меркушева Л.И. 18
Минеев В.Н. 39
Мишко М.Ю. 34
Мокрышева Н.Г. 12
Молчанова М.С. 40
Мона Альрухами 1
Мухаметдинова А.О. 28
Мухин Н.А. 72 (о нем)
- Набоков А.В. 28
Найкер С. 60
Наточин Ю.В. 67 (о нем)
Наточина Н.Ю. 63
Нгуен Ван Тханг 27
Нёма М.А. 39
Нестер Карла М. 11
Ни А. 43
Норис Марина 11
Носович Д.В. 27
- Оковитый С.В. 52
- Панкратенко Т.Е. 40
Папаян К.А. 63
Папиз С.В. 41, 64
Парастаева М.М. 50, 52
Парцерняк С.А. 8
Паскалев Д.Н. 19
Петкова Н.И. 19
Петрова К.Б. 19
Петросян Э.К. 40
Пивоварова Л.П. 44
Пикеринг Мэтью К. 11
Пилипович Л.А. 22
Пост Ф.А. 60
Приходина Л.С. 41
Прокпенко Е.И. 20, 58
- Рафрафи Х. 42
Ревенко Н.Е. 29
Руменина Лубка Т. 11
Румянцев А.Ш. 4, 8, 14, 17, 42, 54, 59
Рысев А.В. 44
- Савенкова Н.Д. 5, 21, 33, 63, 69 (о ней)
Сарвилина И.В. 24, 30
Сванепозль Ч.Р. 60
Семешина О.В. 43
Серова А.Г. 35
Сети Санджив 11
Сиверина А.В. 44
Сидоренко В.М. 63
Синельник Е.В. 24
Синицына Л.А. 29
Сиповская Е.Б. 52
Сиповский В.Г. 52
Скородумова Е.А. 44
Скородумова Е.Г. 44
Слободян Е.И. 45
Смирнов А.В. 2, 3, 8, 14, 26, 46, 48
Смирнов К.А. 46
Смирнова Н.Н. 16, 57
Смит Ричард Дж. Н. 11
Снежко И.В. 7
Сорокина Л.Е. 32
Сотников А.В. 27
Стаценко М.Е. 47
Стрижаков Л.А. 35
Сукало А.В. 31
- Таранова М.В. 35
Телес К.А. 61
Трофимов В.И. 39
- Фахури Фади 11
Фёдоров А.Н. 44
Фервенца Фернандо К. 11
Фого А.Б. 60
Фремо-Бакши Вероник 11
- Харисова Э.Р. 21
Храброва М.С. 28, 48
- Чеботарева Ю.Ю. 37, 49
Чертищева А.А. 27
Чеунг М. 60
- Шабалова Н.Н. 38, 53
Шатохин Ю.В. 7
Шишкин А.Н. 4
Шоломова В.И. 35
Шумилов П.В. 40
Шурыгина О.Ю. 32
- Щегольков А.А. 23
Щербакова Е.О. 58
- Эстрелла М.М. 60
- Юдина Ю.В. 29



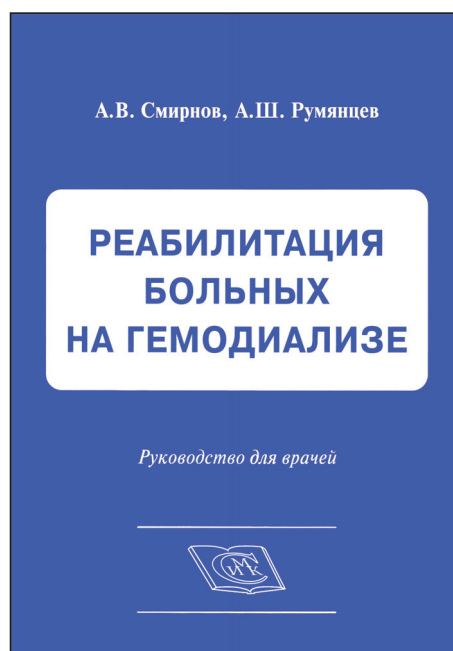
Глава 1.	Концепция, классификации, эпидемиология ОПП	
	(И.Г. Каюков, А.В. Смирнов).....	11
1.1.	Концептуальные проблемы ОПП	11
1.2.	Эпидемиология ОПП	21
1.3.	Исходы и прогноз ОПП.....	24
	Литература.....	27
Глава 2.	Обзор патофизиологии острого повреждения почек	
	(В.А. Добронравов)	30
2.1.	Факторы, определяющие клубочковую фильтрацию	31
2.2.	Преренальное ОПП (преренальная азотемия).....	35
2.3.	Тубулярный некроз	40
2.3.1.	Механизмы ишемического повреждения тубулярного эпителия (ишемический тубулярный некроз).....	40
2.3.2.	Механизмы токсического повреждения тубулярного эпителия ОПП (токсический тубулярный некроз)	52
2.3.3.	Пигментный острый тубулярный некроз.....	59
2.3.4.	Повреждение и регенерационные процессы при тубулярном некрозе	63
2.4.	Механизмы ОПП при повреждении клубочка (гломерулярное ОПП).....	65
2.4.1.	ОПП при воспалительном поражении клубочков	65
2.4.2.	ОПП при тромботической микроангиопатии	68
2.5.	ОПП на фоне интерстициального воспаления (острый интерстициальный нефрит)	71
2.6.	Обструкция оттока мочи как причина ОПП	74
	Литература.....	76

А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.Ш. Румянцев, И.Г. Каюков
ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК

Глава 3.	Клиника и диагностика острого повреждения почек	
	(А.В. Смирнов).....	80
3.1.	Методологические принципы клинической диагностики острого повреждения почек. Концепция континуума клинической диагностики	80
3.2.	Предиктивная диагностика острого повреждения почек	84
3.2.1.	Клиническая эпидемиология вне- и внутрибольничного острого повреждения почек.....	84
3.2.2.	Факторы риска и ассоциированные состояния при остром повреждении почек.....	87
3.2.3.	Значение биомаркеров в предиктивной диагностике острого повреждения почек (Я.Ю. Пролетов, Е.С. Саганова, О.В. Галкина)	94
3.3.	Презентационная диагностика острого повреждения почек.....	106
3.3.1.	Варианты клинической презентации острого повреждения почек.....	107
3.3.2.	Семиологическая дифференциальная диагностика симптома олиго-/анурии.....	110
3.3.3.	Диагностика неолитургических вариантов острого повреждения почек. Дифференциальная диагностика ОПП и ХБП.....	147
3.3.4.	Клиническое течение, осложнения и прогноз острого повреждения почек.....	149
	Литература.....	194
Глава 4.	Клинические синдромы острого повреждения почек	
	(А.В. Смирнов).....	207
4.1.	Клинические синдромы гипоперфузии почек.....	207
4.1.1.	Патогенетические факторы гипоперфузии почек. Понятие о шоке.....	207
4.1.2.	Гиповолемический синдром.....	217
4.1.3.	Кардиоренальные синдромы	228
4.1.4.	Синдром интраабдоминальной гипертензии	238
4.1.5.	Гепаторенальный синдром (А.Ш. Румянцев).....	242
4.1.6.	Острый макроваскулярный синдром	252
4.1.7.	Острый ишемический тубулярный некроз и острый кортикальный некроз	254
4.2.	Гломерулярные синдромы при остром повреждении почек	255
4.2.1.	Острый и быстро прогрессирующий нефритические синдромы.....	256
4.2.2.	Острый микроваскулярный синдром.....	267
4.3.	Тубулоинтерстициальные синдромы острого повреждения почек	280
4.3.1.	Клинико-морфологические корреляции при поражении тубулоинтерстиция	280
4.3.2.	Синдром острого токсического тубулярного некроза	283
4.3.3.	Острый гем-пигментный синдром	286
4.3.4.	Острый тубулоинтерстициальный нефритический синдром.....	295
	Литература.....	298

А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.Ш. Румянцев, И.Г. Каюков
ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК

Глава 5.	Общие принципы лечения и профилактики ОПП (А.Ш. Румянцев).....	305
5.1.	Профилактика ОПП.....	305
5.2.	Лечение преренального ОПП	320
5.3.	Лечение ренального ОПП.....	329
5.4.	Лечение постренального ОПП	333
5.5.	Нутритивная поддержка при ОПП	334
5.6.	Заместительная почечная терапия при ОПП	339
5.7.	Перспективы профилактики и лечения ОПП	350
	Литература.....	352
Глава 6.	Частные вопросы диагностики и лечения острого повреждения почек.....	357
6.1.	Особенности острого повреждения почек у детей (Н.Д. Савенкова, М.А. Чемоданова)	357
6.1.1.	Терминология и классификация ОПП у детей.....	357
6.1.2.	Эпидемиология ОПП у детей	359
6.1.3.	Этиология ОПП у детей.....	359
6.1.4.	Диагностика ОПП у детей.....	361
6.1.5.	Степени тяжести ОПП у детей.....	364
6.1.6.	Терапия ОПП у детей	365
6.1.7.	Прогноз и исход ОПП у детей.....	368
	Литература	370
6.2.	Профилактика и лечение ОПП при сепсисе (А.Ш. Румянцев).....	371
6.2.1.	Эпидемиология и определение термина сепсис	371
6.2.2.	Патогенез ОПП при сепсисе	373
6.2.3.	Профилактика сепсиса.....	378
6.2.4.	Профилактика и лечение ОПП при сепсисе.....	379
	Литература	383
6.3.	Профилактика и лечение ОПП при ожоговой болезни (А.Ш. Румянцев).....	383
6.3.1.	Ожоги и ожоговая болезнь	383
6.3.2.	Патогенез ОПП при ожоговой болезни.....	387
6.3.3.	Лечение ожоговой болезни	388
	Литература	392
6.4.	Контраст-индуцированное ОПП (И.Г. Каюков, А.Ш. Румянцев)	393
6.4.1.	Терминология и определения	393
6.4.2.	Этиопатогенез	394
6.4.3.	Эпидемиология	395
6.4.4.	Клиника и диагностика.....	396
6.4.5.	Профилактика и лечение.....	397
6.4.6.	Заключение	411
	Литература	412
6.5.	Острое повреждение почек при лептоспирозе (Т.В. Антонова, И.Г. Каюков).....	415
	Литература	428
6.6.	Острое повреждение почек при хантавирусных инфекциях (И.Г. Каюков, Т.В. Антонова).....	430
	Литература	444
6.7.	Острое повреждение почек после трансплантации гемопозитических стволовых клеток (К.А. Смирнов)	446
	Литература	467
	Приложение (О.В. Галкина, И.Г. Каюков)	472



Авторский коллектив	8
Предисловие	9
Глава 1. Факторы ограничения жизнедеятельности и физической работоспособности пациентов с терминальной почечной недостаточностью.....	11
1.1. Белково-энергетическая недостаточность и воспалительный стресс (А.Ш. Румянцев)	19
1.2. Саркопения у больных, получающих заместительную почечную терапию (Р.В. Голубев, А.В. Смирнов)	19
Глава 2. Методология оценки нарушений функций организма и ограничения жизнедеятельности при терминальной почечной недостаточности	44
2.1. Методы оценки нарушений функций организма (К.А. Вишневский, А.Ш. Румянцев).....	44
2.1.1. Виды нарушений функций организма человека	44
2.1.2. Оценка ограничения жизнедеятельности	45
2.2. Оценка качества жизни пациентов с терминальной почечной недостаточностью (И.А. Васильева)	47
Приложение. Опросник KDQOL-SF™ 1.3	73
Глава 3. Антропометрические и лабораторные методы оценки физического состояния больного	91
3.1. Антропометрические и лабораторные методы диагностики белково-энергетической недостаточности (А.Ш. Румянцев)	91
3.1.1. Диетическая оценка	92
3.1.2. Субъективная глобальная оценка	95
3.1.3. Функциональные тесты	97
3.1.4. Лабораторная оценка	97
3.1.5. Антропометрические показатели и показатели состава тела.....	99
3.1.6. Основные принципы лечения белково-энергетической недостаточности питания у пациентов, получающих лечение хроническим гемодиализом.....	106

Приложения. Нормативы потребления основных питательных веществ у пациентов, получающих лечения хроническим гемодиализом	111
А. Потребление белка.....	111
Б. Калорийность диеты	112
В. Потребления основных минералов	113
3.2. Биоимпедансометрия (К.А. Вишневский, А.В. Смирнов)	115
3.3. Тест с 6-минутной ходьбой (К.А. Вишневский)	117
Глава 4. Физическая реабилитация пациентов с ХБП С5д	125
4.1. Общие принципы применения дозированных физических нагрузок и их эффективность (К.А. Вишневский, А.Ш. Румянцев).....	126
4.2. Влияние дозированных физических нагрузок в междиализный период на функциональное состояние организма пациентов с ХБП, получающих лечение гемодиализом (Н.Ю. Коростелева, А.В. Смирнов, А.Ш. Румянцев).....	135
4.2.1. Влияние дозированных физических нагрузок на показатели пищевого статуса.....	135
4.2.2. Влияние дозированных нагрузок на динамику физической работоспособности.....	139
4.2.3. Влияние дозированных физических нагрузок на состояние сердечно-сосудистой системы	146
4.2.4. Динамика артериального давления по результатам суточного мониторинга	149
4.2.5. Динамика пульсового давления по результатам суточного мониторинга	151
4.2.6. Влияние дозированных физических нагрузок на структурно-функциональные особенности миокарда левого желудочка.....	153
4.2.7. Влияние дозированных физических нагрузок на выраженность анемии.....	158
4.2.8. Влияние дозированных физических нагрузок на дислипидемию.....	159
4.2.9. Влияние дозированных ФН на состояние дыхательной системы.....	161
4.2.10. Причины нерегулярности занятий лечебной гимнастикой	169
4.2.11. Кумулятивная выживаемость больных на фоне дозированных физических нагрузок	174
4.2.12. Интердиализные тренировки: механизмы действия и возможные ограничения.....	176
Приложения	188
Примерный комплекс упражнений I двигательного режима	188
Примерный комплекс упражнений II двигательного режима	189
Примерный комплекс упражнений III двигательного режима.....	190
4.3. Дозированные физические нагрузки на велотренажере (К.А. Вишневский, А.В. Смирнов)	192
4.4. Накожная билатеральная электростимуляция мышц (НБЭМ) нижних конечностей (К.А. Вишневский, А.В. Смирнов)	195
Приложения	198
Опросник оценки выраженности ограничений жизнедеятельности Бартел, адаптированный для пациентов с ХБП 5Д	198
Шкала Борга для оценки восприятия тяжести физической нагрузки и выраженности одышки и усталости.....	203
Рекомендации по организации и выполнению дозированных физических нагрузок на велотренажере во время сеанса ГД	203
Рекомендации по выполнению накожной билатеральной электростимуляции мышц нижних конечностей во время сеанса ГД	204

Глубокоуважаемые авторы! С 2019 года в Правила для авторов внесён ряд изменений. Перед направлением рукописи в Редакцию просим Вас внимательно с ними ознакомиться. Работы, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.

Для удобства Вашей работы на сайте журнала <https://journal.nephrolog.ru/> в разделе «Авторам» размещен ряд шаблонов, использование которых существенно упростит подготовку рукописи согласно Правилам.

Журнал «Нефрология» публикует статьи по актуальным вопросам клинической и экспериментальной нефрологии и смежных областей.

Информация представляется в следующем виде: **передовые и оригинальные статьи, обзоры, лекции, материалы для последипломного образования по нефрологии, наблюдения из практики, краткие сообщения, методические сообщения, дискуссия и информация** (дискуссионные статьи, рецензии, письма в редакцию, сообщения о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов по нефрологии в России и за рубежом, отчеты о них, аннотации новых книг по нефрологии и т.д.), **официальные документы, юбилей, реклама.**

Все статьи, поступающие в Редакцию, проверяются системой «Антиплагиат» (<https://www.antiplagiat.ru/>), рецензируются двумя экспертами, обсуждаются на заседаниях Редколлегии. Подробнее информация о политике журнала размещена на сайте <https://journal.nephrolog.ru/> в разделе «О журнале».

Направляя статью в журнал, авторы гарантируют, что поданные материалы не были ранее опубликованы полностью или по частям, в любой форме, в любом месте или на любом языке. Так же авторы гарантируют, что статья не представлена для рассмотрения и публикации в другом журнале.

К статье должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором выполнена работа (образец сопроводительного письма размещен на сайте журнала, <https://journal.nephrolog.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>, и на последней странице Правил в бумажной версии журнала). На первой странице статьи должны быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов. Ставя свою подпись, каждый автор тем самым передает права на издание своей статьи журналу «Нефрология».

Сканы указанных документов должны быть направлены в Редакцию одновременно с рукописью (в формате PDF или JPEG; см. *Общие правила*). Оригиналы — направлены почтой или переданы лично (если применимо).

Общие правила.

Рукопись должна быть загружена на сайт из личного кабинета одного из авторов (сайт <https://journal.nephrolog.ru/> → Авторам → Отправка статей).

Все компоненты статьи должны быть в ОДНОМ файле в формате doc или docx.

Печать шрифтом Times New Roman не менее 12 кегля через 2 интервала с полями в 2,5 см по обе стороны текста. Отдельными файлами (в формате PDF или JPEG) загружаются официальное направление учреждения, первая страница статьи с визой и подписью научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения, а также последняя страница с подписью всех авторов.

Рукопись статьи должна включать: 1) титульный лист; 2) реферат; 3) ключевые слова; 4) текст статьи; 5) таблицы; 6) иллюстрации; 7) библиографический список; 8) сведения о конфликте интересов; 9) сведения об авторах.

Титульный лист должен содержать на русском и английском языках:

1) инициалы и фамилии авторов; 2) название статьи, которое должно быть информативным и достаточно кратким; 3) полное название учреждения и подразделения (кафедры, лаборатории и т.д.), где работает каждый из авторов, город, страна. Аббревиатуры, например, НИИ, СПбГМУ и т.д., недопустимы. Если авторов несколько и работают они в разных учреждениях, то приводится список этих учреждений с цифровыми ссылками принадлежности авторов к определенному учреждению; 4) информацию об авторе, с которым Редакция и читатели могут вести переписку: фамилия, инициалы, полный почтовый адрес, телефон, e-mail, ORCID. При отсутствии номера ORCID* его необходимо получить, зарегистрировавшись на сайте <https://orcid.org/>; 5) сведения о каждом из авторов: фамилия, имя, отчество (полностью), ученая степень/звание, полный почтовый адрес учреждения, название учреждения, подразделение, должность, телефон, адрес электронной почты, ORCID* (предоставление ORCID является обязательным для автора, ответственного за контакты с Редакцией и читателями; для остальных авторов — желательным). Пример оформления сведений об одном из авторов:

Проф. Кротов Михаил Петрович, д-р мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, дом 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней, профессор. Тел.: (812) 3463926; E-mail: krotov@mail.ru. ORCID: 0000-0000-0000-0000

Prof. Mikhail P. Krotov MD, PhD, DMedSci

Affiliations: 197022, Russia, St-Petersburg, L. Tolstoy st., 17, build. 54. First Pavlov St.-Petersburg State Medical University, Department of Propedeutics of Internal Diseases. Phone: (812) 3463926; E-mail: krotov@mail.ru. ORCID: 0000-0000-0000-0000

На сайте журнала размещен шаблон оформления титульного листа (<https://journal.nephrolog.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>).

Реферат оригинальной статьи должен быть структурированным и *включать пять обязательных рубрик*: а) введение; б) цель исследования; в) пациенты и методы (материалы и методы – для экспериментальных работ); г) результаты; д) заключение. Реферат должен быть информативным, соответствовать содержанию статьи и составлять по объёму 200–250 слов. После реферата помещаются **«ключевые слова»** (от 3 до 10 слов), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. *Рефераты обзоров, лекций и др. материалов составляются в произвольной форме. Объем реферата прежний – 200–250 слов. И реферат, и ключевые слова представляются на русском и английском языках.*

На сайте журнала размещен шаблон оформления реферата (<https://journal.nephrolog.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>).

Текст оригинальной статьи должен иметь следующую структуру: *введение, пациенты и методы (материалы и методы – для экспериментальных работ), результаты, обсуждение, заключение. Объединение рубрик недопустимо!* (например, «Результаты и обсуждение») Подобные статьи не рассматриваются и не рецензируются.

Рубрикация обзоров, лекций, дискуссионных статей, наблюдений из практики, методических сообщений может быть произвольной.

Введение. В нем кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации, формулируется необходимость проведения исследования и его цель.

Пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ). Приводятся количественные и качественные характеристики больных или других объектов исследования (здоровые люди, экспериментальные животные, патологоанатомический материал и т.д.). Упоминаются все методы исследований, применявшиеся в работе. При упоминании аппаратуры и новых лекарств, в скобках, необходимо указать производителя и страну.

Дается подробное описание статистических методов исследования: название пакета прикладных статистических программ (страна производитель, компания); в каком виде представлены центральные тенденции в зависимости от вида распределения

показателей; какие использованы критерии при использовании количественных и качественных показателей; какие критерии использованы для оценки силы взаимосвязи между показателями; какие многомерные методы исследования применяли; критерий отклонения нулевой статистической гипотезы.

Результаты. Следует представлять их в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, надо упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ), за исключением показателей, традиционно измеряемых в других единицах. Рисунки и таблицы размещаются в тексте статьи в месте их первого упоминания.

Обсуждение. Следует выделить новые и важные аспекты результатов исследования и по возможности сопоставлять их с литературными данными. Не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты».

Заключение должно кратко суммировать основные итоги работы. В этот раздел можно включить обоснованные рекомендации.

На сайте журнала размещен шаблон оформления текста оригинальной статьи (<https://journal.nephrolog.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>).

Объем оригинальной статьи, как правило, не должен превышать 10–15 машинописных страниц, кратких сообщений и заметок из практики – 6–8 страниц, лекций и обзоров – 20–25 страниц.

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи, не изменяя их смысла.

К публикации в журнале принимаются оригинальные статьи, выполненные на современном методическом и методологическом уровне, с соблюдением «Этических принципов проведения научных медицинских исследований с участием человека» и в соответствии с «Правилами клинической практики в Российской Федерации», все упомянутые в работе люди должны дать информированное согласие на участие в исследовании. Научно-исследовательские проекты, требующие использования экспериментальных животных, должны выполняться с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации, в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных».

Все медикаменты и изделия медицинского назначения, используемые в исследованиях, должны иметь соответствующую регистрацию и сертификаты.

При публикации результатов клинического исследования (научное исследование с участием людей, которое проводится с целью оценки эффективности и безопасности лекарственного препарата) необходимо указание на разрешение соответствующего Этического комитета.

При упоминании фамилий отдельных авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (инициалы и фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). Если статья написана более чем двумя авторами, в тексте указываются инициалы и фамилия только первого автора, после которой следует «и соавт.».

В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. **В библиографический список не следует включать ссылки на диссертационные работы и тезисы конференций**, так как для рецензентов ознакомление с ними затруднительно.

Таблицы. В тексте статьи таблицы располагаются в месте первого упоминания. Каждая таблица печатается через два интервала и должна иметь название и порядковый номер. Нумерацию следует выполнять арабскими цифрами, последовательно, по мере использования таблиц в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. Необходимо всегда указывать, в каком виде представлены в таблице центральные тенденции (средняя арифметическая $\pm$ ошибка средней и т.п.), величину показателя статистической значимости. *При наборе таблиц не надо использовать символы, имитирующие линейки (псевдографику, дефис, символ подчеркивания).* **Название таблицы, и примечания к ней должны быть переведены на английский язык.**

Примеры оформления таблиц размещены на сайте журнала (<https://journal.nephrolog.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>).

Иллюстрации (рисунки, схемы, диаграммы) располагаются в тексте статьи в месте их первого упоминания. Нумерация – арабскими цифрами, последовательная, по мере упоминания. Иллюстрации должны быть представлены в электронном виде в формате *TIF, *JPG (фотографии – только в формате *TIF), не должны быть перегружены текстовыми надписями. Подписи к иллюстрациям печатаются через два интервала. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов: стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям надо указывать степень увеличения, способ окраски или импрегнации. **Названия иллюстраций и примечаний к ним, текст «легенды» должны быть переведены на английский язык.**

Иллюстрации публикуются в черно-белом варианте, что необходимо учитывать при маркировке столбиковых диаграмм и графиков. *Иллюстрации могут быть опубликованы в цветном формате за счет авторов.* Авторы, желающие поместить иллюстрации в таком виде, должны предварительно согласовать данный вопрос с Редакцией.

Примеры оформления иллюстраций размещены на сайте журнала (<https://journal.nephrolog.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>).

Источник финансирования. Приводятся данные об источнике финансирования (если имеется). Например, «Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 97-04-49434 и 00-04-49548)».

Выражение признательности. После раздела «Заключение» автор (авторы) могут: выразить признательность за научную или техническую помощь в создании статьи; поблагодарить за предоставленную финансовую и материальную поддержку с указанием ее характера; раскрыть финансовые отношения, которые могут повлечь за собой «конфликт интересов» (см. «Конфликт интересов»).

В этом разделе могут быть названы лица, внесшие интеллектуальный вклад в написание статьи (с указанием их роли или характера вклада), который, однако, не был достаточным для включения их в число авторов. Характеристика может быть, например, следующей: «научный консультант», «рецензирование проекта исследования», «участие в сборе данных» или «участие в клиническом исследовании». Такие лица должны дать письменное согласие на обнародование своих имен. Авторы несут ответственность за его получение, так как читатели могут сделать заключение об одобрении этими людьми представленных данных или выводов статьи.

Библиографический список печатается через 2 интервала, каждый источник с новой строки под порядковым номером. *В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов.*

Не следует включать в библиографический список авторефераты кандидатских и докторских диссертаций, так как их основные результаты должны быть опубликованы в журналах из списка ВАК (это один из справедливых способов увеличения импакт-фактора научного журнала) индекса Хирша. Также не следует включать в библиографический список а также тезисы докладов, так как для рецензентов ознакомление с ними затруднительно.

Библиографический список должен содержать в основном ссылки на публикации не старше 5 лет. Число ссылок на любые публикации старше 10 лет не может превышать 20% от библиографического

списка. Приветствуются ссылки на статьи, опубликованные в журнале «Нефрология».

Порядок составления библиографического списка следующий: а) фамилия (и) и инициалы автора (ов) книги или статьи; б) название книги или статьи; в) выходные данные; г) DOI (Digital Object Identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Проверять наличие DOI следует на сайте <https://search.crossref.org/>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название публикации на английском языке. Подавляющее большинство зарубежных журнальных статей и многие русскоязычные статьи, опубликованные после 2013 года, зарегистрированы в системе CrossRef и имеют уникальный DOI.

При авторском коллективе до 4 человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилии; точки между и после инициалов ставятся). При больших авторских коллективах упоминаются три первых автора и добавляется «и др.» (в иностранной литературе «et al.»). В некоторых случаях, когда в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители, после фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»). Точки в конце описания библиографического источника не ставятся.

Авторы несут ответственность за правильность оформления ссылок и, следовательно, возможность их корректного распознавания и автоматического цитирования.

Ссылки на журнальные статьи. В библиографическом описании статьи из журнала (после ее названия) приводится сокращенное название журнала (курсивом) и год издания (между ними знак препинания не ставится), затем после точки с запятой – номер журнала (или, если применимо, – № тома, в скобках № журнала), после двоеточия помещаются цифры первой и последней (через тире) страниц. В описаниях статей из журналов, имеющих сквозную нумерацию страниц на протяжении тома, указание номера журнала необязательно. Названия отечественных журналов в библиографическом списке следует приводить в общепринятых сокращениях, иностранных – в принятых в PubMed.

Пример ссылки на англоязычную статью:

1. Suissa S., Kezouh A., Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am J Med* 2010;123(11):1001–1006. DOI: 10.1016/j.amjmed.2010.06.019

Ссылки на русскоязычные источники приводятся не только на языке оригинала, но и на английском языке. Англоязычная часть должна находиться непосредственно после русскоязычной в квадратных скобках []. В самом ее конце в круглые скобки по-

мещают указание на исходный язык оригинала (In Russ.). За квадратной скобкой необходимо указать DOI, если таковой имеется. Правильность перевода является ответственностью авторов.

Фамилии и инициалы всех авторов и название статьи на английском языке следует приводить так, как они даны в оригинальной публикации. Уточнить данные можно на сайте Научной электронной библиотеки (<https://elibrary.ru/>) или собственном сайте журнала. Название журнала должно соответствовать варианту, зарегистрированному в ISSN. Многие сайты журналов размещают на своих страницах уже готовые ссылки для цитирования (русско- и англоязычные). После названия журнала – выходные данные (см. выше).

Пример ссылки на русскоязычную статью при отсутствии англоязычных данных в исходном тексте (выполнена транслитерация):

1. Шестакова МВ, Чугунова ЛА, Шамхалова МШ и др. Диабетическая нефропатия: факторы риска быстрого прогрессирования почечной недостаточности. *Тер арх* 1999;71(6):45–49 [Shestakova MV, Chugunova LA, Shamhalova MSh i dr. Diabeticheskaja nefropatija: faktory riska bystrogo progressirovaniya pochechnoj nedostatochnosti. *Ter arh* 1999;(6):45–49. (In Russ.)]

Пример ссылки на русскоязычную статью при наличии англоязычных данных в исходном тексте и DOI:

1. Мухин НА, Богданова МВ, Рамеев ВВ, Козловская ЛВ. Аутовоспалительные заболевания и поражения почек. *Тер арх* 2017;89(6):4–20 [Mukhin NA, Bogdanova MV, Rameev VV, Kozlovskaya LV. Autoinflammatory diseases and kidney involvement. *Ter arh* 2017;89(6):4–20. (In Russ.)] DOI: 10.17116/terarkh20178964-20

Пример ссылки на русскоязычную статью, опубликованную в журнале «Нефрология»:

1. Наточин ЮВ. Нефрология и фундаментальная наука. *Нефрология* 2012;16(1):9–21 [Natochin YuV. Nephrology and fundamental science. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2012;16(1):9–21. (In Russ.)]

Точки в конце описания библиографического источника не ставятся.

Ссылка на книгу. В библиографическом описании книги (после названия) приводятся название издательства, город, год издания (все через запятую), после точки с запятой – номера страниц, на которые конкретно ссылается автор. Если ссылка дается на главу из книги, сначала упоминаются авторы и название главы, после точки – с заглавной буквы

ставится «В:» («In:») и фамилия(и) автора(ов) или выступающего в его качестве редактора, затем название книги и выходные данные ее. Название книги выделяется курсивом. В самом ее конце в круглые скобки помещают указание на исходный язык оригинала (In Russ.).

Примеры:

1. Волошин АИ, Субботин ЮК. *Болезнь и здоровье: две стороны приспособления*. Медицина, М., 1998;5–17 [Voloshin AI, Subbotin JuK. Disease and health: two sides of the adjustments. Medicina, M., 1998;5–17. (In Russ.)]

2. Ноздрачев АД. Функциональная морфология сердечнососудистой системы. В: Чазов ЕИ, ред. *Болезни органов кровообращения*. Медицина, М., 1997;8–89 [Nozdrachev AD. Functional morphology of the cardiovascular system. V: Chazov EI, red. Diseases of the circulatory system. Medicina, M., 1997;8–89. (In Russ.)]

3. Ringsven MK, Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses*, 2nd ed. Delmar Publishers, Albany (N.Y.), 1996;44–50

4. Phillips SY, Whisnant YP. Hypertension and stroke. In: Laragh YH, Brenner BM, eds. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*, 2nd ed. Raven Press, New York, 1996;465–478

Точки в конце описания библиографического источника не ставятся.

Конфликт интересов. В соответствии с рекомендациями Международного комитета редакторов медицинских журналов [International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: writing and editing for biomedical publication. URL:<http://www.icmje.org/index.html> (Updated April 2010) конфликт интересов, касающийся конкретной рукописи, возникает в том случае, если один из участников процесса рецензирования или публикации – автор, рецензент или редактор имеет обязательства, которые могли бы повлиять на его или ее мнение (даже если это и не происходит на самом деле). Финансовые отношения (например, связанные с приемом на работу, консультациями, владением акциями, выплатой гонораров и заключениями экспертов), прямые или через близких родственников – наиболее частая

причина возникновения конфликта интересов. Тем не менее, возможны и другие причины: личные отношения, научное соперничество и интеллектуальные пристрастия.

Доверие общественности к процессу рецензирования и достоверности публикуемых статей частично зависит от того, насколько успешно проблема конфликта интересов решалась во время их написания, рецензирования и редактирования. Предвзятость в статье часто можно выявить и устранить при тщательном изучении использованных научных методов и выводов. Предвзятость, связанную с финансовыми отношениями и их влияниями, выявить гораздо труднее. Участники процесса рецензирования и публикации должны сообщать о наличии конфликта интересов. Эта информация должна быть доступной, чтобы можно было оценить степень влияния этого конфликта. Журнал «Нефрология» не принимает статьи от авторов, имеющих конфликт интересов.

Порядок публикации статей. Как правило, статьи, направленные в журнал, публикуются в порядке поступления в Редакцию. При прочих равных условиях подписчики (по предоставлению ксерокопии подписного абонемента) имеют право на первоочередное размещение материалов. При этом преимущество отдается докторантам, аспирантам и соискателям в том случае, если они являются подписчиками журнала. Также вне очереди могут быть опубликованы статьи, подготовленные по заказу Редакции журнала «Нефрология».

Плата за публикацию. При соблюдении всех вышеперечисленных Правил публикация статьи в журнале «Нефрология» является бесплатной для авторов и учреждений, в которых они работают. Редакция может потребовать оплату в следующих случаях:

1. За публикацию цветных иллюстраций.
2. При большом количестве иллюстративного материала (свыше 8 иллюстраций).
3. За публикацию статей, носящих рекламный характер.

Информация о политике журнала, включая этику публикаций, рецензирование и редактирование, авторское право и прочее, подробно размещена на сайте <https://journal.nephrolog.ru/> в соответствующем разделе (см. раздел «О журнале» → «Политика журнала»).

ОБРАЗЕЦ СОПРОВОДИТЕЛЬНОГО ПИСЬМА
(размещен на сайте <http://journal.nephrolog.ru>)

Реквизиты направляющего учреждения

Главному редактору
журнала «Нефрология»
профессору А.В. Смирнову

Сопроводительное письмо к научной статье

Направляем научную статью (ФИО всех авторов, название статьи) для опубликования в журнале «Нефрология» (ISSN 1561-6274), входящем в Перечень журналов, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации основных положений диссертационного исследования.

Настоящим письмом гарантируем, что размещение научной статьи в журнале «Нефрология» не нарушает ничьих авторских прав. Авторы также гарантируют, что статья содержит все предусмотренные действующим законодательством об авторском праве ссылки на цитируемых авторов и издания, а также используемые в статье результаты и факты, полученные другими авторами или организациями. Авторы несут ответственность за научное содержание статьи и гарантируют оригинальность предоставляемого материала. Статья не включает материалы, не подлежащие опубликованию в открытой печати, в соответствии с действующими нормативными актами.

Направляя рукопись в журнал «Нефрология», авторы, тем самым, соглашаются на передачу журналу авторских прав в объеме и на условиях, изложенных в Правилах для авторов журнала «Нефрология».

Авторы передают на весь срок действия исключительных прав журналу «Нефрология» права на использование научной статьи путем ее воспроизведения, использования научной статьи целиком или фрагментарно в сочетании с любым текстом, фотографиями или рисунками, в том числе путем размещения полнотекстовых сетевых версий номеров на Интернет-сайте журнала «Нефрология».

Авторы в соответствии со ст. 6 Федерального закона «О персональных данных» от 27.07.2006 г. №152-ФЗ согласны на обработку своих персональных данных, а именно: фамилия, имя, отчество, ученая степень, ученое звание, должность, место(а) работы и/или обучения, контактная информация по месту работы и/или обучения, в целях опубликования представленной статьи в журнале «Нефрология».

Авторы подтверждают, что направляемая статья нигде ранее не была опубликована, не направлялась и не будет направляться для опубликования в другие научные издания без уведомления об этом Редакции журнала «Нефрология».

Также удостоверяем, что авторы научной статьи согласны с Правилами для авторов, утвержденными Редакцией журнала «Нефрология».

Переписку вести с (ФИО)

Почтовый адрес:

Телефон:

E-mail:

Авторы статьи: (Личные подписи всех авторов статьи)

Руководитель учреждения

Круглая печать учреждения

Подписка на журнал «НЕФРОЛОГИЯ» производится по каталогу агентства «Роспечать».
Подписные индексы: полугодовая подписка – **45860**; годовая подписка – **47959**.

	Абонемент на газету журнал	47959	индекс издания
	НЕФРОЛОГИЯ		
	наименование издания		
	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12		
	Куда почтовый индекс	адрес	
Кому	фамилия, инициалы		
	Доставочная на газету журнал	47959	индекс издания
	карточка		
	НЕФРОЛОГИЯ		
	наименование издания		
	Стоимость подписки руб. коп.	Количество комплектов	
на 20__ год по месяцам			
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12			
Куда почтовый индекс	адрес		
Кому	фамилия, инициалы		
Телефон:			

	Абонемент на газету журнал	45860	индекс издания
	НЕФРОЛОГИЯ		
	наименование издания		
	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12		
	Куда почтовый индекс	адрес	
Кому	фамилия, инициалы		
	Доставочная на газету журнал	45860	индекс издания
	карточка		
	НЕФРОЛОГИЯ		
	наименование издания		
	Стоимость подписки руб. коп.	Количество комплектов	
на 20__ год по месяцам			
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12			
Куда почтовый индекс	адрес		
Кому	фамилия, инициалы		
Телефон:			

